

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：82606

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K16782

研究課題名(和文)腎癌に対する腎部分切除後の高血圧の予測因子の解明と治療展開

研究課題名(英文)Risk factors of hypertension after partial nephrectomy in patients with renal tumors

研究代表者

井上 雅晴(Inoue, Masaharu)

国立研究開発法人国立がん研究センター・東病院・医員

研究者番号：30727235

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：小径腎腫瘍に対する腎部分切除は標準的治療となっているが、腎部分切除後に高血圧が出現し、心血管障害の発生や、全生存率に悪影響を及ぼす可能性が理論的にはある。本研究では、腎腫瘍に対して腎部分切除または根治的腎摘除を施行した症例の術前後の血圧および術前後の降圧薬を含む臨床データを解析し、腎部分切除後の高血圧の予測因子を同定することを目的として研究を行った。根治的腎摘除と比較し、腎部分切除後には術後高血圧の発症が多く、腎部分切除術後の高血圧発症の危険因子として、術後CRP高値および急性腎障害の発症が同定された。腎部分切除による腎実質の損傷の程度が大きいものが高血圧発症の危険因子であることが示唆される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果により、腎部分切除後の高血圧の発症が予測される症例においては、早期に降圧薬を開始するなどの介入を行うことによって、生命予後の改善が期待できる可能性があるものと考えられる。また、腎部分切除後に高血圧を発症する可能性があることが広く認識されることにより、腎腫瘍に対するより適切な治療戦略を構築することが可能になることを期待している。

研究成果の概要(英文)：Partial nephrectomy (PN) is now a standard surgical option for small renal tumors. However, PN theoretically has the potential to induce hypertension which could be reasons for cardiovascular events and worsened overall survival. In this study, we conducted a cross-sectional survey of home blood pressure and antihypertensive medications and evaluated the effect of PN on the progression of hypertension and its risk factors. Both systolic and diastolic blood pressure significantly increased after PN compared with radical nephrectomy (RN) and postoperative hypertension was more frequent after PN than after RN. In the patients who underwent PN, acute kidney injury and higher postoperative peak C-reactive protein were independent risk factors for postoperative hypertension. In conclusion, PN may cause postoperative progression of hypertension possibly through renal parenchymal damage.

研究分野：泌尿器科学

キーワード：腎癌 高血圧 腎部分切除

1. 研究開始当初の背景

小径腎腫瘍に対する腎部分切除は、根治的腎摘除と比較して、同等の制癌効果を有し、腎機能温存に有利であるため、優れた全生存率を示すことが複数の後ろ向き研究で示されており、それを根拠に小径腎腫瘍に対しては腎部分切除が標準的治療となっている。しかし、小径腎腫瘍に対する腎部分切除と根治的腎摘除を比較した唯一の前向き無作為化試験である European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 30904 では、腎部分切除は、根治的腎摘除と比較して、優れた腎機能を示すにも関わらず、全生存率において優位性を示せず、有意差はないものの心血管障害が多い傾向にあった。

腎外傷後に高血圧を発症する症例が存在することは知られており、腎外傷後と同様に、腎部分切除によって生じる腎実質への障害、虚血が高血圧をもたらす可能性が考えられ、それが心血管障害、全生存率に悪影響を及ぼし、前述の前向き無作為化試験の結果の原因となっている可能性がある。しかしながら、これまで腎腫瘍に対して腎部分切除を施行した症例における術後の血圧変化および高血圧の発症率についてはほとんど検討がなされていなかった。

申請者は、本研究の予備的な研究として、申請者らの施設で腎腫瘍に対して腎部分切除または根治的腎摘除を施行した症例において、術後の家庭血圧および降圧薬内服状況を横断的に調査した。その結果、根治的腎摘除症例と比較して腎部分切除症例では術後に高血圧の発症を有意に多く認めた。また、根治的腎摘除症例では術前後の血圧変化を認めなかった一方、腎部分切除症例では術後に有意な血圧上昇を認めた。これらの研究結果は論文報告している(Inoue M, et al. *Int J Urol*. 2015)。

2. 研究の目的

申請者の予備的研究の結果から、腎部分切除後に血圧上昇をきたし、高血圧を発症する症例が存在することが示唆されるが、少数例での検討であり、術後高血圧発症の予測因子は同定するにはいたっていなかった。本研究では、腎腫瘍に対して腎部分切除または根治的腎摘除を施行した症例において、家庭血圧および降圧薬の内服状況を調査し、術後の血圧変化および術後高血圧の発症を経時的に解析するとともに、患者背景、腎腫瘍の組織学的背景、腎腫瘍の術前画像の詳細な解析結果などと術後高血圧との関連を検討し、術後高血圧発症の予測因子を同定することを目的とした。

3. 研究の方法

腎腫瘍に対する腎部分切除後の血圧変化、術後高血圧発症の経時的解析および術後高血圧発症の予測因子の同定

平成 24 年から平成 28 年までの期間に、東京医科歯科大学で腎腫瘍に対して腎部分切除 (210 例) または根治的腎摘除 (120 例) を施行した 330 例を対象に、術後に 1 日朝・夕 2 回、家庭血圧の測定を行い、記録用紙へ記載することを依頼し、術後の血圧のデータを収集するとともに、降圧薬内服状況を調査した。術前入院中の血圧のデータおよび降圧薬内服状況と比較し、腎部分切除症例および根治的腎摘除症例における血圧変化および高血圧発症の有無について解析した。また、既往歴、身体情報、血液検査データなどの患者背景、腎腫瘍の大きさ、位置、complexity などの腫瘍プロファイル、阻血の有無、阻血時間、手術方法などの手術情報、摘出組織の病理学的背景と術後高血圧との関連を解析し、術後高血圧発症の予測因子を検討した。

腎部分切除後の高血圧発症へのレニン・アンジオテンシン系の関与の検討

術後に早朝空腹時 30 分間の床上安静の後に採血を行い、血漿レニン活性および血漿アンジオテンシン II 濃度の測定を行い、腎部分切除症例および根治的腎摘除症例、高血圧発症症例および非発症症例において、血漿レニン活性および血漿アンジオテンシン II 濃度を比較し、高血圧発症へのレニン・アンジオテンシン系の関与を検討した。

4. 研究成果

腎腫瘍に対する腎部分切除後の血圧変化、術後高血圧発症の経時的解析および術後高血圧発症の予測因子の同定

腎部分切除症例における術前・後の血圧の平均値は 124/74 mmHg および 129/79 mmHg であり、収縮期血圧($p < 0.001$)、拡張期血圧($p < 0.001$)ともに術後に有意な上昇を認めた。根治的腎摘除症例における術前・後の血圧の平均値は 124/73 mmHg および 124/75 mmHg であり、拡張期血圧には有意な上昇を認めなかった($p = 0.037$)、収縮期血圧には有意な変化は認めなかった。また、収縮期血圧($p < 0.001$)、拡張期血圧($p = 0.003$)ともに、根治的腎摘除症例と比較し、腎部分切除症例でより大きな上昇を認めた。

術後血圧が 140/90 mmHg 以上かつ術前よりも 20 mmHg 上昇した場合、および術後に降圧薬の内服量が増加した場合を腎手術関連高血圧と定義した。腎手術関連高血圧の発症は、腎部分切除で 34 例(16%)、根治的腎摘除で 6 例(5%) であり、腎部分切除症例でより多くの腎手術関連高血圧の発症を認めた($p = 0.002$)。全症例における、腎手術関連高血圧と関連する因子は、術式が腎部分切除であること(オッズ比 2.93, $p = 0.022$) および術後 CRP 最高値が高値であること(オッズ比 2.34, $p = 0.017$)であった。腎部分切除症例における、腎手術関連高血圧と関連する因子は、急性腎障害の発症(オッズ比 2.65, $p = 0.036$) および術後 CRP 最高値が高値であること(オッズ比 2.54, $p = 0.016$)であり、腎部分切除による腎実質の障害がより大きな症例が術後高血圧の発症のリスクが高いことが示唆された。

腎部分切除後の高血圧発症へのレニン・アンジオテンシン系の関与の検討

腎部分切除症例および根治的腎摘除症例における、血漿レニン活性の平均値は 1.1 および 1.2 であり、有意差は認めなかった。腎手術関連高血圧の発症を認めた症例および腎手術関連高血圧の発症を認めなかった症例の血漿レニン活性の平均値はいずれも 1.1 であり、有意差は認めなかった。血漿アンジオテンシン II 濃度に関しても同様に、腎部分切除症例および根治的腎摘除症例、腎手術関連高血圧の発症を認めた症例および腎手術関連高血圧の発症を認めなかった症例で有意差は認めなかった。

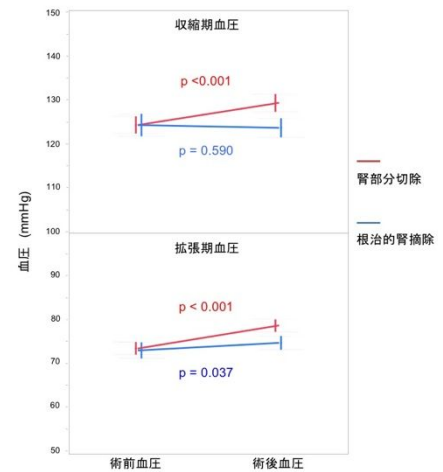


図: 腎部分切除症例および根治的腎摘除症例における術前後の血圧

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kawamura N, Saito K, Inoue M, Ito M, Kijima T, Yoshida S, Yokoyama M, Ishioka J, Matsuoka Y, Kihara K, Fujii Y.	4. 巻 101
2. 論文標題 Adherent Perinephric Fat in Asian Patients: Predictors and Impact on Perioperative Outcomes of Partial Nephrectomy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Urol Int.	6. 最初と最後の頁 437-442
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000494068.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Komai Y, Gotohda N, Matsubara N, Takeda H, Yuasa T, Inoue M, Yamamoto S, Yonese J.	4. 巻 121
2. 論文標題 Preliminary Kidney Parenchymal Ligation Using Endoloop Ligatures-A Simple Method to Achieve a Trifecta in Laparoscopic Partial Nephrectomy Without Hilar Clamping for Polar Complex Tumors.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Urology.	6. 最初と最後の頁 182-188
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.urology.2018.08.023.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukushima H, Inoue M, Kijima T, Yoshida S, Yokoyama M, Ishioka J, Matsuoka Y, Saito K, Fujii Y.	4. 巻 -
2. 論文標題 Incidence and Risk Factors of Hypertension Following Partial Nephrectomy in Patients With Renal Tumors: A Cross-sectional Study of Postoperative Home Blood Pressure and Antihypertensive Medications.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Genitourinary Cancer	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.clgc.2020.02.004.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 井上雅晴、矢嶋習吾、増田 均
2. 発表標題 腎部分切除における腎実質縫合が周術期成績へ与える影響の検討
3. 学会等名 第32回日本泌尿器内視鏡学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Inoue M, Fujii Y, Ito M, Kijima T, Yoshida S, Yokoyama M, Ishioka J, Matsuoka Y, Saito K, Kihara K.
2. 発表標題 Incidence and risk factors of postoperative hypertension after partial nephrectomy for renal tumors
3. 学会等名 AUA Annual Meeting 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 井上 雅晴、藤井 靖久、伊藤 将也、木島 敏樹、吉田 宗一郎、横山 みなと、石岡 淳一郎、松岡 陽、齋藤 一隆、木原 和徳
2. 発表標題 腎腫瘍に対する腎部分切除後の高血圧発症・増悪およびそのリスク因子
3. 学会等名 第48回腎癌研究会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考