

平成 2 6 年 5 月 2 1 日現在

機関番号 : 1 2 6 0 2

研究種目 : 若手研究(B)

研究期間 : 2012 ~ 2013

課題番号 : 2 4 7 9 1 6 3 7

研究課題名 ( 和文 ) 根治的腎摘除後の腎機能予測モデルの構築および外部検証

研究課題名 ( 英文 ) Development and validation of predictive models for renal function after radical nephrectomy

研究代表者

横山 みなと ( Yokoyama, Minato )

東京医科歯科大学・医学部附属病院・非常勤講師

研究者番号 : 3 0 4 0 1 3 8 4

交付決定額 ( 研究期間全体 ) : ( 直接経費 ) 3,000,000 円、( 間接経費 ) 900,000 円

研究成果の概要 ( 和文 ) : 本研究では、腎癌の臨床診断のもとに根治的腎摘除を受けた症例のうち転移や腎機能の指標である推定糸球体濾過量が $60\text{ ml/min/1.73 m}^2$ 未満と定義される慢性腎臓病がなく3年以上経過を観察した209例で、根治的腎摘除後3年の時点での腎機能に影響を与える予測因子を同定し、慢性腎臓病の発生を予測するノモグラム、および推定糸球体濾過量を予測する式を作成し、外部コホートの144例を用いて外部検証を行った。本研究により構築された予測モデルは、腎癌患者における根治的腎摘除後の腎機能を比較的正確に予測できるため、最適な治療方針の選択に有用と考えられる。

研究成果の概要 ( 英文 ) : Independent predictors of estimated glomerular filtration rate (eGFR) which is an indicator of renal function and chronic kidney disease (CKD) defined as eGFR less than  $60\text{ ml/min/1.73 m}^2$  3 years after radical nephrectomy (RN) were identified in patients with kidney cancer. A nomogram for predicting risk of postoperative CKD and a formula for predicting postoperative eGFR were developed in a cohort consisting of non-metastatic kidney cancer patients without preoperative CKD and validated in an external cohort. The predictive models developed and validated in the current study showed satisfactory accuracy for predicting renal function 3 years after RN, and could provide important information to decide treatment for kidney cancer.

研究分野 : 医歯薬学

科研費の分科・細目 : 外科系臨床医学 泌尿器科学

キーワード : 腎癌 根治的腎摘除 腎機能 慢性腎臓病 予測モデル ノモグラム

## 1. 研究開始当初の背景

近年、腎癌は罹患率・死亡率の上昇傾向が著しく、特に死亡率の増加率では全癌種の中で女性では第一位、男性でも第四位と予測されている(黒石ほか、がん統計白書 2004)。また慢性腎臓病は透析を要するような末期腎不全のリスクだけでなく、全死亡や心血管障害の発症の独立したリスク因子であることが示されており(Go et al. New Engl J Med 2004)、その重要度に対する認識は急速に高まりつつある。本邦では1000万人以上が罹患しているとも報告されており(Imai et al. Clin Exp Nephrol 2009)、慢性腎臓病対策は医療政策の中でも特に重要な案件の一つである。そのため、現在の腎癌診療において、これまで腎癌における Golden standard とされてきた根治的腎摘除後には推定糸球体濾過量が  $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  未満とされる慢性腎臓病が腎部分切除後に比較して有意に増加するということが大きく問題視されており(Huang et al. Lancet Oncol 2006, Yokoyama et al. J Urol suppl 2009)、日本人においては根治的腎摘除後患者の37%が3年以内に慢性腎臓病になるという結果が得られている(Yokoyama et al. J Urol 2011, Yokoyama et al. Eur Urol Suppl 2011)。一方、腎部分切除が根治的腎摘除と同等の根治性を有することが多数報告されており、(Lee et al. J Urol 2000, Crépel et al. Urology 2010)、根治的腎摘除と比較すると、腎部分切除が全生存率を若干改善し(Kates et al. J Urol 2011, Thompson et al. J Urol 2008)、心血管障害のリスクを下げるとする報告は(Huang et al. J Urol 2009)、術後の腎機能低下の差がその大きな要因と考えられている。こうした背景から、近年では少なくともT1aの小径腎癌に対しては、種々のガイドラインで標準的治療として根治的腎摘除ではなく腎部分切除が勧められるようになった(Ljungberg et al. Eur Urol 2010, Campbell

et al. J Urol 2009)。しかし、現在でも腫瘍の位置や数、患者の合併症、術者・施設の経験などの理由から、根治的腎摘除は数多く行われている。また、根治的腎摘除はT2以上の腎癌に対してはいまだに標準的治療である。さらに、ヨーロッパにおける5cm未満の小径腎腫瘍に対する根治的腎摘除と腎部分切除の無作為比較試験の結果が最近発表され、根治的腎摘除が腎部分切除に比較して有意に良好な全生存率が得られたとの報告もある(van Poppel et al. Eur Urol 2011)。このように根治的腎摘除は今日においても腎癌に対する標準的な治療のひとつであるが、根治的腎摘除後の慢性腎臓病発症に関するリスク因子の解析はこれまでほとんど行われておらず、どのような患者が根治的腎摘除後に慢性腎臓病になるかということはわかっていない。

根治的腎摘除前に術後の腎機能が予測できれば、現在急速に増加している日本人腎癌患者に対して、根治的腎摘除あるいは腎部分切除といった手術法の選択のみならず、焼灼療法や積極的経過観察といった治療方針そのものの選択に対し、あるいは根治的腎摘除後のフォローアップ方針に対して重要な情報を与え、患者の生存率や生活の質の改善につながるものと考えられる。

## 2. 研究の目的

(1)根治的腎摘除後の慢性腎臓病発症を予測するノモグラムの作成

腎癌の治療方針決定に重要な意味を持つ根治的腎摘除後の慢性腎臓病発症の予測式を作成し、これを視覚的に理解しやすく、複雑な計算をしなくてもその発症確率を求められるノモグラムとして表わす。

(2)根治的腎摘除後の推定糸球体濾過量の予測式の作成

上述のノモグラムでは推定糸球体濾過量が  $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  であるか否かの情報しか予

測できない。術後のフォローアップの計画や、手術法を含む治療方針の決定にはより詳細な情報があることが望ましい。そこで 同じコホートをを用いて、術後推定糸球体濾過量の予測因子を同定し、予測式を作成する。

### (3) 上記の予測モデルの外部検証

単一施設でのコホートにおける予測モデルの構築では、それが日本人全体における予測モデルとして十分な汎用性があるか不明である。そこで、全く異なるコホートである当科の関連施設における多数の症例で上記の予測モデルの検証を行うことにより、本予測モデルの有用性を検討する。

## 3. 研究の方法

### (1) 根治的腎摘除後の腎機能の予測因子の同定

1994 年から 2008 年にかけて東京医科歯科大学泌尿器科で腎癌の臨床診断のもと根治的腎摘除を施行した症例のうち、術前より慢性腎臓病あるいは転移を有さず 3 年以上経過を観察した症例の術前および術後の腎機能に関連すると考えられる臨床データを後ろ向きに収集する。根治的腎摘除 3 年後の慢性腎臓病新規発症については多重ロジスティック回帰分析を、根治的腎摘除 3 年後の推定糸球体濾過量については多重線形回帰分析を用いることにより、独立した予測因子を同定する。

### (2) 根治的腎摘除 3 年後の慢性腎臓病のリスク予測ノモグラムの作成

(1) の多重ロジスティック回帰分析で得られた結果を基に、根治的腎摘除後の慢性腎臓病のリスク予測ノモグラムを作成する。得られたノモグラムの予測精度を受信者動作特性曲線下面積にて評価する。

### (3) 根治的腎摘除 3 年後の推定糸球体濾過量の予測式の作成

(1) の多重線形回帰分析で得られた結果を基に、根治的腎摘除後の推定糸球体濾過量の予測式を作成する。得られた予測式の予測精度を自由度調整決定係数にて評価する。

### (4) 関連施設のコホートによる予測モデルの外部検証

当科の関連施設（さいたま赤十字病院、東部地域病院、多摩南部地域病院）にて同時期に行われた根治的腎摘除症例のデータを収集・解析し、上で得られたノモグラムおよび予測式に当てはめる。関連施設における受信者動作特性曲線下面積および自由度調整決定係数を求め、検証群および作成群での予測精度を比較する。また、これら予測モデルの性能特性を calibration plot および scatter plot にて検討する。

## 4. 研究成果

### (1) 根治的腎摘除後の腎機能の予測因子の同定

予測モデル作成群 209 例における多重ロジスティック回帰分析、および多重線形回帰分析の結果、根治的腎摘除 3 年後の慢性腎臓病新規発症および推定糸球体濾過量に關与する独立した予測因子は、ともに手術時年齢、糖尿病の合併、および術前推定糸球体濾過量であることが判明した。

### (2) 根治的腎摘除 3 年後の慢性腎臓病のリスク予測ノモグラムの作成

多重ロジスティック回帰分析の結果、慢性腎臓病新規発症リスクは  $P(\%) = 1 / (1 + \exp(Y)) \times 100$ 、ただし  $Y = -5.391 - 0.040 \times \text{年齢(歳)} + 0.090 \times \text{術前推定糸球体濾過量(ml/min/1.73 m}^2) - 1.762$  (糖尿病合併時) と表わされ、この式を基に図 1 のノモグラムを作成した。

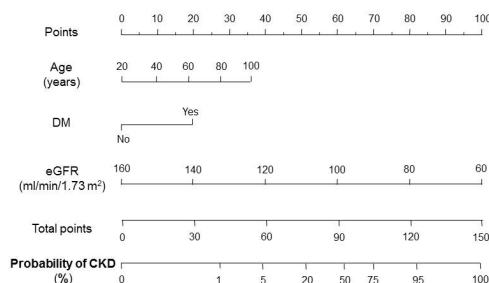


図 1. 根治的腎摘除後 3 年における慢性腎臓病発症リスク予測ノモグラム

本ノモグラムの予測精度を表わす受信者動作特性曲線下面積は0.865と高値であった。

### (3)根治的腎摘除 3 年後の推定糸球体濾過量の予測式の作成

多重線形回帰分析の結果、根治的腎摘除 3 年後の推定糸球体濾過量( $\text{ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ ) =  $34.46 - 0.215 \times \text{年齢(歳)} + 0.453 \times \text{術前推定糸球体濾過量}(\text{ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2) - 8.688(\text{糖尿病合併時})$ と表わされた。本予測式の精度を表わす自由度調整決定係数は0.453であり、実測値が予測値 $\pm 20\%$ 以内となるのが76.5%と比較的高値であった。

### (4)関連施設のコホートによる予測モデルの外部検証

外部検証群 144 例における慢性腎臓病新規発症予測ノモグラムの受信者動作特性曲線下面積は0.787であり、術後推定糸球体濾過量予測式の自由度調整決定係数は0.396であり、ともに作成群に比較的近い値が示された。図2に示すノモグラムの calibration plot および図3に示す予測式の scatter plot では、若干ではあるがともに術後腎機能を低く見積もる傾向が見られた。

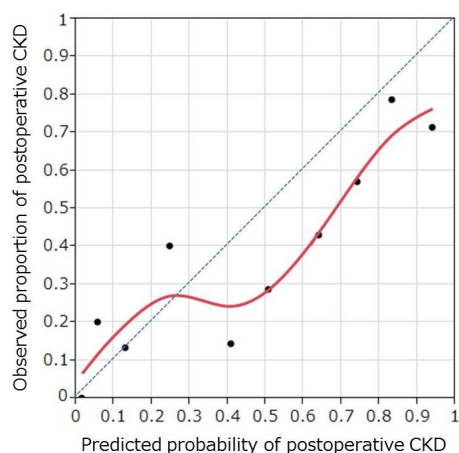


図2. 予測される慢性腎臓病発症リスクと実際の慢性腎臓病発症割合の calibration plot

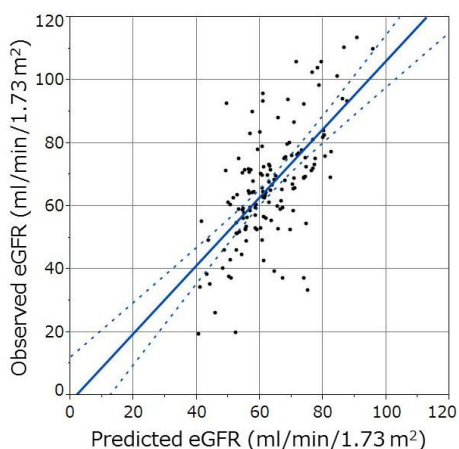


図3. 術後推定糸球体濾過量の予測値と実測値の scatter plot

本研究で作成されたモデルは、外部検証群でも比較的高い精度を有しており、日本人における根治的腎摘除後の腎機能を比較的正确に予測できるものと思われる。したがってこの予測モデルは、腎癌患者に対し、術式の選択を含めた最適な治療方針の決定や、根治的腎摘除後のフォローアップ方針に対して重要な情報を与え、患者の生存率や生活の質の改善につながるものと考えられる。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 1 件)

- (1) Minato Yokoyama, Yasuhisa Fujii, Hideki Takeshita, Naoko Kawamura, Takayuki Nakayama, Yasumasa Imura, Mizuaki Sakura, Junichiro Ishioka, Kazutaka Saito, Fumitaka Koga, Hitoshi Masuda, Akira Noro, Chizuru Arisawa, Satoshi Kitahara and Kazunori Kihara, Renal function after radical nephrectomy: Development and validation of predictive models in Japanese patients, International Journal of Urology, 査読有, Vol 21, 2014, 238-242. DOI: 10.1111/iju.12277

〔学会発表〕(計 2 件)

- (1) Minato Yokoyama et al. Development and validation of predictive models for renal function after radical nephrectomy. 2012 American Urological Association annual meeting, 2012/5/12, Atlanta, GA, USA
- (2) 横山 みなと ほか、根治的腎摘除後の腎機能予測モデルの作成および外部検証、第 100 回日本泌尿器科学会総会、2012/4/21、横浜

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：

国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6．研究組織

### (1)研究代表者

横山 みなと (YOKOYAMA, Minato)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・非常  
勤講師

研究者番号：30401384

### (2)研究分担者

( )

研究者番号：

### (3)連携研究者

( )

研究者番号：