

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462393

研究課題名(和文)日本人独自のノモグラムによる腎腫瘍に対する標準的治療法の確立

研究課題名(英文) Establishment of standard treatment for Renal tumor patients using nomogram for Japanese

研究代表者

齋藤 英郎 (Hideo, Saito)

東北大学・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：00466559

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：泌尿器腹腔鏡技術認定医が所属し、十分に腹腔鏡下腎部分切除術を行っている本邦の施設を対象に、1,375例を検討し、周術期成績が良好であること。組織型については、女性・小径で良性の割合が高くなっていた。年齢・BMI・性別・腫瘍径が統計学的に有意な因子として残り、多変量解析による良性確率予測式を作成した。

また、東北大学関連施設のコホートをを用い、術後一年目での腎機能を予測する予測式を作成した。この予測式は、部分切除術やサーベイランスの治療オプションの選択という、臨床における重要な判断に参考になるものとして Investigative and Clinical Urology にアクセプトされた。

研究成果の概要(英文)：Information about laparoscopic partial nephrectomy (LPN) in Japan is sparse. Then, a nationwide survey was performed. 1,375 patients underwent LPN and urological complications (grade 3-5) were very rare. Most of the tumor recurrences occurred as metastasis, and surgical margin status appears to have little impact on oncological outcome.

To evaluate renal function one year after radical nephrectomy, the preoperative predictors of postnephrectomy renal function were investigated and equations to predict the estimated glomerular filtration rate (eGFR) one year after RN were developed. The developed equations enable better prediction of eGFR one year after RN. The equations will be useful for preoperative patient counseling and selection of the type of surgical procedure in elective partial or RN cases.

研究分野：泌尿器腫瘍

キーワード：腎癌 腎機能 小径腎腫瘍

1. 研究開始当初の背景

近年、腎腫瘍の治療は、検診やCTの普及により早期発見による低ステージでの手術例の増加がなされるようになってきた。実際、研究者が東北大学関連施設である一般病院を含め1,079例の腎腫瘍症例を集計したところ、75%もの症例が小径7cm以下のT1腎腫瘍であった。しかし、日本においても欧米においても、腎癌の再発は抑えられているにもかかわらず全生存率の改善は認められておらず、罹患率、死亡率ともに上昇している。腎腫瘍の大部分を占める、小径腎腫瘍の治療成績を向上させることは急務と考えられる。

2. 研究の目的

(1)従来、腎部分切除術は周術期合併症が多く、また高度な技術を要する術式であるため、小径であっても腎全摘術が多く行われてきた。しかし、腎部分切除術と比べ腎全摘術は腎機能を大きく低下させることより、欧米では腎全摘術によりCKD(慢性腎臓病)が引き起こされ、このことにより心血管系イベントの増加、全生存率の低下が起こるだろうとの報告がなされている。つまり、周術期の安全性を重視し腎全摘術を行うことが、実は患者の生命予後低下という大きな侵襲を与えていたことになる。内科的疾患による腎機能低下の自然史については少しずつ分かっているものの、手術によって腎実質を失うことの影響については分かっていない。腎摘出術を受けることによる腎機能低下を予測することにより、腎癌の最適な治療法選択の助けになると考えられる。

(2)一方で、小径腎腫瘍には良性腫瘍が含まれており、欧米では20-30%が、アジア圏では10%程度が良性と言われている。研究者は日本全国の拠点病院において2008年までに治療された小径腎腫瘍1,375例を解析し、13%もの症例が良性で、腫瘍径が小さい女性では1/4もの症例が良性であることを明らかとした。人種による頻度の違いは遺伝的背景から来していると推測されており、組織学的には欧米でオンコサイトーマの割合が高いためのものである。そのため日本人独自の良性を予測するノモグラムが確立されたなら、不要な手術を回避できる。さらに、日本における良性の多くを占めるも、画像では診断の困難な脂肪成分の少ない腎血管筋脂肪腫を予測できればactive surveillanceの適応基準を確立することが出来ると考えられる。

3. 研究の方法

(1)東北大学関連施設における腎腫瘍の治療成績を、2007年より前向きに登録している。施設は
東北大学病院 泌尿器科
宮城県立がんセンター 泌尿器科
仙台医療センター 泌尿器科
仙台市立病院 泌尿器科

大崎市民病院 泌尿器科
仙台社会保険病院 泌尿器科
東北労災病院 泌尿器科
山形県立中央病院 泌尿器科
仙塩病院 泌尿器科
仙台赤十字病院 泌尿器科
石巻赤十字病院 泌尿器科
気仙沼公立病院 泌尿器科
磐井病院 泌尿器科
八戸市民病院 泌尿器科
東北公済病院 泌尿器科
であり、腎腫瘍の診断を受けた症例を全て郵送法にて登録し、その中から、腎摘術を受けた症例を今回の解析対象とした。

調査項目は

初診日および初診時年齢
性別
腎癌の家族歴
体重減少・腹部腫瘍・発熱・肉眼的血尿の有無
臨床TNM分類(2002年版)
前治療の有無
腎摘出術の手術日・術式
病理組織学的TNM分類
Fuhrman's nuclear grade
necrosisの有無
Karnofsky performance status
ECOG performance status
臨床検査:LDH、Hb、CRP、補正Ca、コリンエステラーゼ、BUN、クレアチニン、血算
追加療法
転帰、癌特異的生存期間

さらに1年経過時に

Karnofsky performance status
ECOG performance status
臨床検査:LDH、Hb、CRP、補正Ca、コリンエステラーゼ、BUN、クレアチニン、血算
追加療法
転帰、癌特異的生存期間
を再度郵送法にて調査。
このデータをもとに術後一年目の腎機能eGFR(estimated glomerular filtration rate)を予測する推定式を統計解析する。

(2)小径腎腫瘍の治療成績および良性予測
研究対象:小径腎腫瘍に対し安定した治療を行っているものを解析するため、泌尿器腹腔鏡技術認定医が所属し、腹腔鏡下腎部分切除術10例以上の経験のある施設で平成20年12月までに行われた手術症例を対象とした。

調査方法:

平成20年までの泌尿器腹腔鏡技術認定医473名全員に郵送で腹腔鏡下腎部分切除術症例数について問い合わせ、10例以上の経験のある63施設にて症例を郵送法にて登録した。登録期間は平成21年から22年とし、最終的に1,375症例が解析対象となった。

調査項目は

・患者背景：施設別個人識別番号、性別、手術時年齢、身長、体重、既往歴
・手術：手術日、術式、手術時間、出血量、腎動脈阻血の有無、有る場合は阻血時間、腎冷却の方法、阻血血管、腎動静脈の本数、無い場合は止血方法、尿管カテーテルの取り扱い、腫瘍の部位・個数・最大径、腎杯縫合、病理所見(「腎癌取り扱い規約第3版(1999年)」に従って記載)、合併症
・再発の有無：観察日、再発部位
・腎機能評価：血清Cr(クレアチニン)、DMSAもしくはMAG3腎シンチ
とし、これらの因子を統計解析し組織型別に、良性を予測するノモグラムを作成する。

4. 研究成果

(1) データー欠陥のない422症例で統計解析を行い、高い精度で、術後一年目の腎機能を予測可能であった。コホート全体で、eGFRは術前71.45から術後47.11と低下し、腫瘍径が小さいほど、またBMIが大きいほど腎機能の低下が著明であった。多変量解析などにより、術前の腎機能(eGFR)、年齢、腫瘍の大きさ、BMIが因子として残り、性別に推定式を作成した。

推定 eGFR(mL/min/1.73 m²)

男性： $27.99 - 0.196 \times \text{年齢} + 0.497 \times \text{eGFR} + 0.744 \times \text{腫瘍の大きさ} - 0.339 \times \text{BMI}$

女性： $44.57 - 0.275 \times \text{年齢} + 0.298 \times \text{eGFR}$

この予測式は、部分切除術やサーベイランスの治療オプションの選択という、臨床における重要な判断に参考になるものとして Investigative and Clinical Urology にアクセプトされた。

(2) 泌尿器腹腔鏡技術認定医が所属し、腹腔鏡下腎部分切除術10例以上の経験のある施設で、平成20年12月までに行われた手術症例を対象とし1,375例もの多数の腎腫瘍を解析できた。本邦の導入時期における周術期成績として、腫瘍径 $2.3 \pm 0.9\text{cm}$ 、手術時間 259 ± 91 分、出血量 $210 \pm 426\text{mL}$ 、温阻血時間 41 ± 19 分、冷阻血時間 56 ± 25 分、開腹術への移行は5.4%であった。Grade 3-4の重大な合併症は、腎不全0.2%、尿瘻1.7%、血尿1.3%、術中出血2.3%、術後出血1.6%であり、欧米と同等で安全に行われており、成績良好であった。切除断端陽性も、再発の大きな因子とならずに、再発は遠隔転移として起こっていた。良性腫瘍は182症例(13.2%)であった。組織型については、腎血管筋脂肪腫(AML)109(7.9%)/オンコサイトーマ30(2.2%)/その他43(0.9%)であった。女性・小径で良性の割合が高くなっており、年齢・BMI・性別・腫瘍径が統計学的に有意な因子として残り、多変量解析による良性確率予測式を作成した。論文化を進めるも、アジア人では小径腎腫瘍の中でも良性の割合

が低く、本邦における予測式は欧米には適応にならないことなどから、世界に発信するデータとは出来なかった。

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)

Shuichi Shimada, Hideo Saito, Yoshihide Kawasaki, Shinichi Yamashita, Hisanobu Adachi, Narihiko Kakoi, Takashige Namima, Masahiko Sato, Atsushi Kyan, Koji Mitsuzuka, Akihiro Ito, Takuhiro Yamaguchi and Yoichi Arai

Clinical predictors of the estimated glomerular filtration rate one year after radical nephrectomy in Japanese patients Investigative and Clinical Urology 2017 (in Press) 査読有

〔学会発表〕(計 1件)

(1)2014/09/12 第2回泌尿器画像診断・治療研究会 JSURT

セッション1「小径腎腫瘍の低侵襲治療」1. 腎部分切除術での Trifecta 達成に向けて 齋藤英郎、ウェスティン都ホテル京都(京都市)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

6. 研究組織

(1)研究代表者

齋藤 英郎 (Saito, Hideo)

東北大学・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号 00466559

(2)研究分担者

荒井 陽一 (Arai, Yoichi)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号 50193058

山口 拓洋 (Yamaguchi, Takuhiro)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号 50313101

伊藤 明宏 (Ito, Akihiro)

東北大学・医学系研究科・准教授

研究者番号 70344661

山田 成幸 (Yamada, Shigeyuki)
東北大学・医学系研究科・非常勤講師
研究者番号 60509256

(3)連携研究者
()

研究者番号：

(4)研究協力者
()