

腎細胞癌手術後の慢性腎臓病 発症予測について

(要約)

日本大学大学院 医学研究科 博士課程
外科系 泌尿器科学専攻

堀 祐太郎

2018 年

指導教員 高橋 悟

1、背景

腎細胞癌は尿細管由来の癌で、腎由来の悪性腫瘍の85%を占めている。その推移は1975年の男性2.45、女性0.95/人口10万人対以降、男女ともに年々上昇しており、2012年の罹患率では男性24.3、女性11.7/人口10万人対であった(図1) [1]。死亡率(全国推計値)も年々上昇の一途をたどっており、2012年では男性8.79、女性4.55/人口10万人対であった(図2) [2]。腎細胞癌の発生病因は単一ではなく、喫煙、高血圧、肥満、遺伝、長期透析など様々な要因が複合していると考えられている。

腎細胞癌の主要症状は1971年に309例をまとめた総説[3]で、1.肉眼的血尿 2.腹部腫瘍 3.腰背部痛 4.体重減少とされ、以後広く知られているが、これら全て進行癌での症状であり早期癌では無症状である。そのため腎細胞癌の検出では、CTならびにエコーが最も有用とされ、近年では偶発的に発見される無症状の早期癌症例が80%以上にのぼり、予後改善に大きく影響している[4]。

治療法である腎摘除術は腎細胞癌の根治性に大きな役割を担っている。一方で、化学療法や放射線療法の有効性がほとんど認められないため、腎細胞癌の約20%を占める進行した症例では、長らく、インターフェロン α (INF- α)、IL-2による治療が行われてきた。近年、血管新生関連因子に注目が集

まり、VEGF や m-TOR などを標的とした TKI や m-TOR 阻害薬などといった分子標的薬が開発された。現在では、TKI として 4 剤、mTOR 阻害薬として 2 剤の計 6 剤の分子標的薬の使用が可能となり、その使用適応も定まりつつある（表 1 および 2）。また、宿主の免疫応答が腎細胞癌の腫瘍増殖に大きく影響を及ぼしていると考えられているため、最近では Programmed death-1 ligand 1 (PD-L1) 阻害薬 (Nivolumab) が治療薬として挙げられる [5-8]。

腎細胞癌の予後について Hung らの報告によると、約 4 割が術後に CKD (eGFR<60) を発症すると言われている [9]。一方、術後の死因として、Patel らの報告によれば、早期腎細胞癌の 12 年の経過観察で、7177 例中、腎細胞癌死 334 例 (4.7%) 他の癌死 320 例 (4.5%)、心血管疾患 522 例 (7.3%)、慢性閉塞性肺疾患 68 例 (0.9%) といわれる [10]。また、2009 年の Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) 癌登録でのさらなる検討では、心血管疾患イベントのリスクが腎摘除群は腎部分切除に比べ 1.4 倍上昇していた [11]。

腎細胞癌の予後因子として腎機能障害は密接に関連していると考えられる。腎機能障害は以下の通り急性腎障害と慢性腎臓病に分類される。急性腎機能障害 (ARF; acute renal failure) は、「腎機能が急激に低下し不全状態となった結果、体液の恒常性が維持できなくなった状態」である。従来複数の基

準により診断・分類されてきた ARF は、2004 年に国際的な基準に統一が図られた。2012 年には、Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) が KDIGO 基準を発表した[12]。慢性腎臓病 (CKD ; chronic kidney disease) は、2002 年に米国腎臓財団で提唱された概念であり、慢性的に腎機能が低下する全ての腎臓病を含む。日本では 2006 年に「日本慢性腎臓病対策協議会」が設立され、CKD の概念が導入され本格的に対策に取り組むようになった。

2、目的

前述のように腎細胞癌の約 8 割は早期発見例であり[4]、外科的加療により長期にわたって良好な制癌効果を得られる。しかし、手術侵襲により CKD を発症させ、腎細胞癌の全生存率へ深刻な影響を与えていると思われる。今回、腎癌患者の長期予後に影響すると考えられる術後腎機能障害に着目し、有用な予測マーカーの検討を行った。

3、対象と方法

2004 年から 2014 年に腎細胞癌と診断され、日本大学医学部附属板橋病院で加療された 181 例を後ろ向きに観察した。観察項目は、AKI (acute kidney injury) や CKD (Chronic Kidney Disease) の診断基準となる、1. 年齢 2. 性別

3. 糖尿病の有無 4. 蛋白尿の有無 5. 血清クレアチニン値 6. 血清クレアチニン値と年齢から推定した eGFR (estimated glomerular filtration rate) 値である。

今回新規指標を求めるために、7. 術式（開腹または腹腔鏡下、腎摘除術または腎部分切除術） 8. 病理組織診断 9. TNM 分類 10. 術前 CT 画像から算出した術前非癌部腎体積と予測術後腎体積を加え、さらに、術前および術後 5 年以内の AKI、CKD の有無も検討した。

eGFR は、日本腎臓学会にて推奨されている計算式、

男性 $194 \times (\text{Scr}^{-1.094}) \times (\text{age}^{-0.287})$

女性 $194 \times (\text{Scr}^{-1.094}) \times (\text{age}^{-0.287}) \times 0.739$

を用いて算出した [13]。

AKI については KDIGO 分類に則って判定した [14, 15]。CKD については、eGFR が 3 ヶ月以上離れた 2 つの観測点で連続して $60\text{ml}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ 未満になった際に発症と判定した [16]。

尚、この研究は、日本大学医学部附属板橋病院倫理委員会における承認を得て行っている (RK-170711-07)。

統計解析

検定は、2 群比較において対象とする項目が連続変数の場合はステューデント t 検定を行い、名義変数の場合は Pearson 検定か、 χ^2 二乗検定を行った。相関関係の検討は Spearman 相関解析を用い、相関係数 (r) を算定した。その後、それぞれの Receiver operating characteristic (ROC) 曲線を作成し、曲線下面積 (Area under curve ; AUC)、感度、特異度、陽性的中率 (PPV)、陰性的中率 (NPV) を算出した。さらに各因子で AUC の差の検定を行った。術後 CKD 発症予測モデル作成のために、有望な因子をステップワイズ法で抽出し、CKD 発症の有無を目的とする二項ロジスティック回帰分析を施行した。有望な因子と、CKD 発症予測モデルを元に作成したリスク分類に対してはそれぞれ CKD free survival 曲線を作成し、Log-rank 検定を行った。上記統計は全て JMP 9.0 (JMP Japan, 東京、日本) を用いた。P<0.05 を有意差有りとした。

4、結果

術後 AKI 発症に対する有意な予測因子は、術前糖尿病合併の有無、腎部分切除施行の有無であった。

術後新規 CKD 発症に対する有意な予測因子は、年齢、腎部分切除施行の有無および術後 AKI 発症の有無で有意差を示した。

このように AKI と術後新規 CKD 発症に共通して術式の違いが大きく影響して

いるため、症例を術式別に群分けし腎機能障害をおこす因子との関連性についてさらに解析を行った。

腎摘除後に AKI 発症症例は、術前糖尿病合併率が有意に高く、術前血清クレアチニン値が有意に低かった。一方、腎部分切除後の AKI 発症症例は、術前尿タンパク陽性率が有意に高かった。

腎摘除後に新規 CKD 発症症例は、年齢が唯一の危険因子であった。一方、腎部分切除後新規 CKD 発症症例は、年齢および術後 AKI 発症の有無が有意な危険因子であった。

両術式の最大の差と思われる術後腎体積に着目し、CT による予測術後腎体積を算出し、術後 AKI 発症ならびに術後新規 CKD 発症への関連性を検討した。術後新規 CKD 発症予測モデルの作成を行ったところ、AKI、eGFR、予測術後腎体積の 3 因子の組み合わせが最も有用であった。

さらに、術後 5 年以内の観察期間で CKD free survival 曲線を各因子と新規リスク分類をもとに解析した。我々の示した新リスク分類に比例して予後不良になった。予測因子からみたハイリスク症例は、早期より腎保護治療を積極的に介入させることが必要と考えられた。

5、考察

腎細胞癌の早期発見ならびに手術技術の向上により、腎細胞癌の癌特異的生存率は向上している。しかし、腎摘除術術後の CKD 発症、ひいては致死的な心血管疾患の合併が腎細胞癌術後の全生存率に大きな影響を及ぼしている [17]。

今回、腎細胞癌患者において一般に術後腎機能低下を起こすリスクとして知られている臨床所見について、術後 AKI と術後新規 CKD の発症を再検討したが、両項目に共通する因子は術式であった。そのため、再度、術式毎に術後腎機能を低下する因子を検討した。しかし、すべてに共通する項目は認めなかった。

術前に術後腎機能の予測が出来る因子の模索として、術前に一般に行われる CT から腎体積について検討した。そして、腎細胞癌の生存率を規定する術後新規 CKD 発症について他の因子とあわせて、更に検討を加えた。

今回我々の検討においては、予測術後腎体積が一つの CKD 発症の予測因子になりうることを示した。加えて、それぞれの術式群内から見出した術後新規 CKD 発症の危険因子を示した。これら 3 要素をもちいて、術後新規 CKD 発症予測モデルを作成した。これら 3 要素がそろえば、1 年以内に CKD になる可能性が高いことも予想できた。

術後腎機能の予想のために、腎シンチグラフィや病理学的にネフロンの

数などを日常的に観察することは困難である。周術期に一般的に施行されているCTを利用し、術後CKDのリスク評価が出来るということは、非常に有用で簡便である。

本研究は、単一施設の限られた症例で行ったので今後さらに症例数を増やして検討することが必要と考える。

6、結語

腎細胞癌手術後の慢性腎臓病発症予測として、新たな新規リスク分類を提唱した。ハイリスク症例については術後早期より腎保護治療を積極的に行う必要がある。

表

表 1. 切除不能腎細胞癌に対する薬物治療

一次治療	淡明細胞*	Low risk および	Sunitinib, Pazopanib, IFN α
	*MSKCC リスク	Intermediate risk	
	分類に基づく	High risk	Sunitinib, Temezirolimus
	非淡明細胞		Sunitinib, Temezirolimus
二次治療	TKI 使用後		Axitinib, Nivolumab, Everolimus, Sorafenib
	サイトカイン療法後		Axitinib, Sorafenib, Sunitinib, Pazopanib
	mTOR 阻害剤使用後		Clinical trial
三次療法	TKI 2 剤使用後		Nivolumab (Everolimus)
	TKI/mTOR 阻害剤使用後		Sorafenib, Axitinib, Sunitinib, Pazopanib
	その他		Clinical trial

日本泌尿器科学会(編). 腎癌診療ガイドライン2017年版.

表 2. MSKCC によるリスク分類[18]

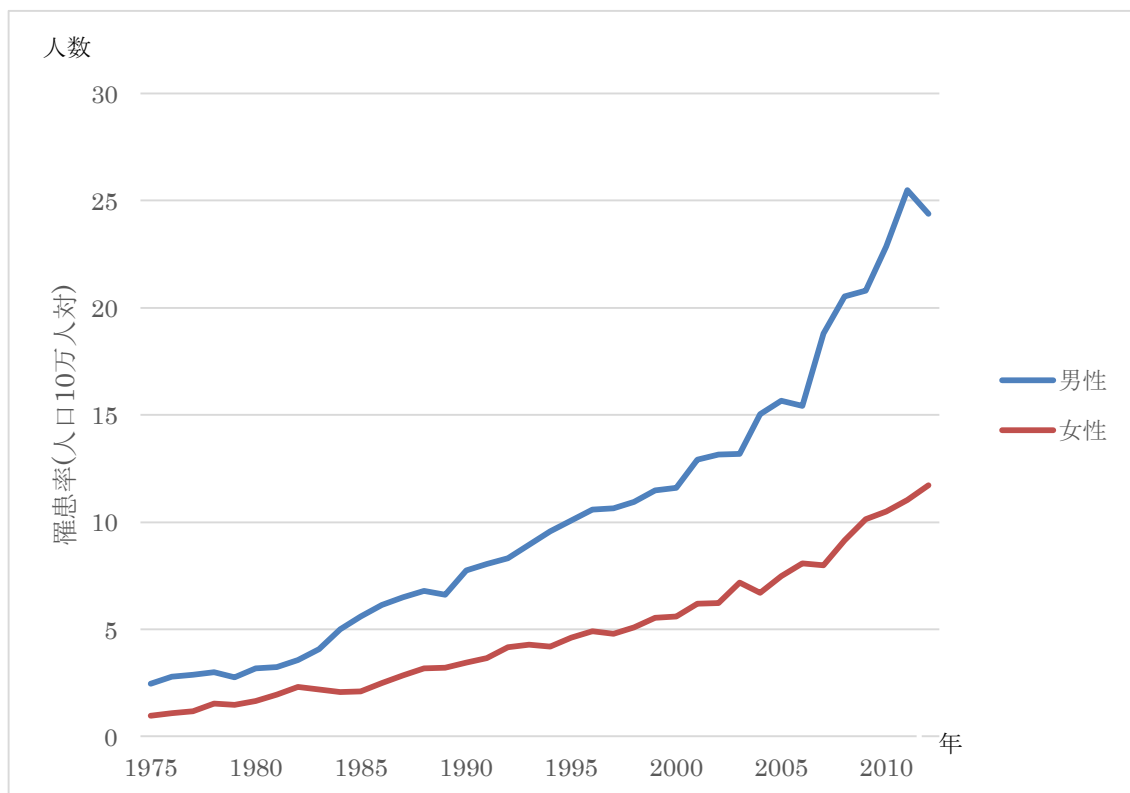
Karnofsky PS<80%
LDH \geq 正常上限値の 1.5 倍
補正カルシウム値 \geq 10mg/dl
Hb<正常下限値
診断から治療開始まで 1 年未満

0 項目で low risk、1-2 項目で intermediate risk、3 項目以上で high risk

日本泌尿器科学会(編). 腎癌診療ガイドライン2017年版.

図および図の説明

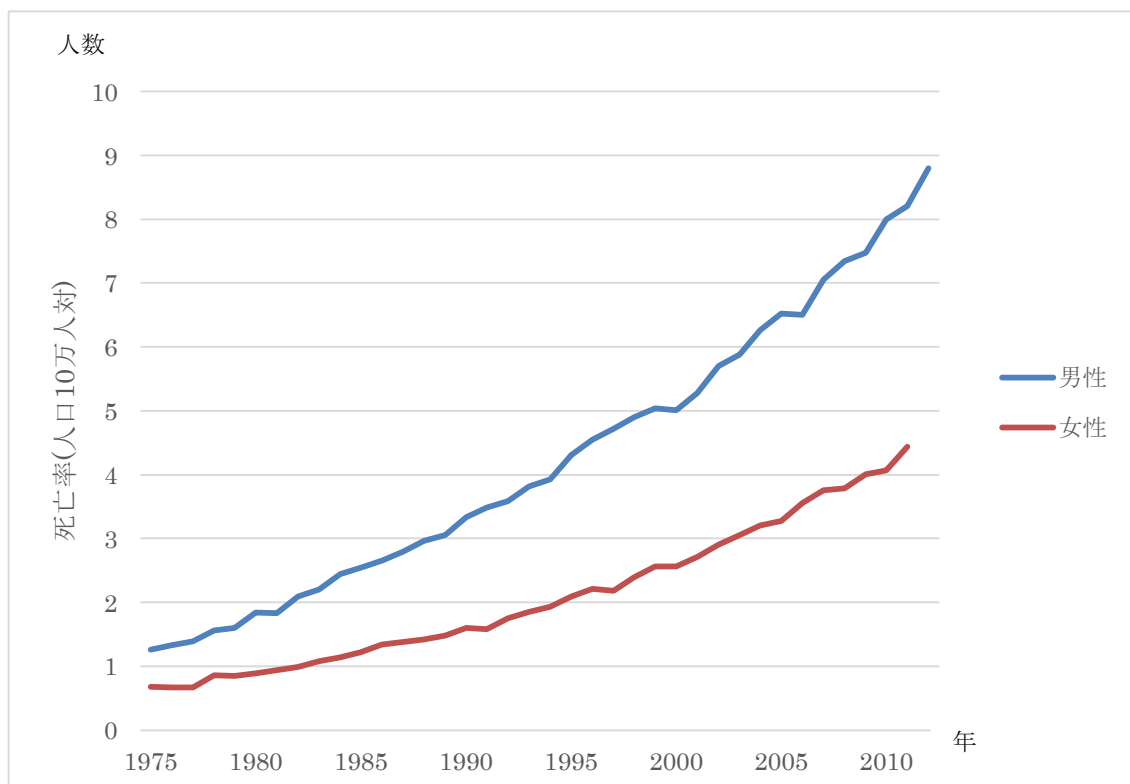
図 1



腎・尿路（膀胱除く）罹患率（全国推計値）の年次推移

人口動態統計（厚生労働省大臣官房統計情報編）[1]。

図 2



腎・尿路（膀胱除く）死亡率（全国推計値）の年次推移

人口動態統計（厚生労働省大臣官房統計情報編）[2]。

参考文献

1. Hori M, Matsuda T, Shibata A, Katanoda K, Sobue T, Nishimoto H, et al. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2009: a study of 32 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol* 2015;45(9):884-91.
2. 人口動態統計（厚生労働省大臣官房統計情報部編）. In.
3. Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, Pfister RC, Leadbetter WF. Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer* 1971;28(5):1165-77.
4. Einstein DM, Herts BR, Weaver R, Obuchowski N, Zepp R, Singer A. Evaluation of Renal Masses Detected by Excretory Urography - Cost-Effectiveness of Sonography Versus Ct. *American Journal of Roentgenology* 1995;164(2):371-375.
5. Srinivasan R, Armstrong AJ, Dahut W, George DJ. Anti-angiogenic therapy in renal cell cancer. *BJU Int* 2007;99(5 Pt B):1296-300.
6. Board RE, Thistlethwaite FC, Hawkins RE. Anti-angiogenic therapy in the treatment of advanced renal cell cancer. *Cancer Treat Rev* 2007;33(1):1-8.
7. Figlin RA. Anti-angiogenic therapy in renal cell carcinoma: Alone, in combination, or sequentially. *Clin Adv Hematol Oncol* 2009;7(10):662-5.
8. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1803-13.
9. Huang WC, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj GV, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006;7(9):735-40.
10. Patel HD, Kates M, Pierorazio PM, Gorin MA, Jayram G, Ball MW, et al. Comorbidities and causes of death in the management of localized T1a kidney cancer. *Int J Urol* 2014;21(11):1086-92.
11. Huang WC, Elkin EB, Levey AS, Jang TL, Russo P. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors--is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urol* 2009;181(1):55-61; discussion 61-2.
12. Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, Schusterschitz N, Moreno R, Druml W, et al. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med* 2009;35(10):1692-702.
13. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, et al. Revised equations for

- estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009;53(6):982-92.
14. Kellum JA, Lameire N, Group KAGW. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care* 2013;17(1):204.
 15. Lameire N, Kellum JA, Group KAGW. Contrast-induced acute kidney injury and renal support for acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 2). *Crit Care* 2013;17(1):205.
 16. National Kidney F. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
 17. Weng PH, Hung KY, Huang HL, Chen JH, Sung PK, Huang KC. Cancer-specific mortality in chronic kidney disease: longitudinal follow-up of a large cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(5):1121-8.
 18. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20(1):289-96.