

当院における腎細胞癌に対する根治的腎摘除術後の予後と腎機能の変化に関する検討

宮崎大学医学部発達泌尿生殖医学講座泌尿器科学分野¹⁾ 特定医療法人健腎会 おがわクリニック 泌尿器科²⁾

特定医療法人健腎会 おがわクリニック 腎臓内科³⁾

木村 翔一^{*1)2)}・前田幸志郎²⁾・西 桂子³⁾・寺田直樹¹⁾・向井尚一郎¹⁾

竹原俊幸²⁾・賀本敏行¹⁾

(受付日: 2021 年 3 月 30 日, 受理日: 2021 年 5 月 20 日)

抄録:

【目的】当院において腎細胞癌に対し根治的腎摘除術を行った患者の予後と術後の腎機能の変化について検討する。

【対象と方法】当院で 1997 年から 2020 年に腎細胞癌に対して根治的腎摘除術を行った 63 例の臨床データを抽出し、各病期の 5 年生存率を後方視的に解析した。また術後の estimated glomerular filtration rate (eGFR) の経時的な推移を評価した。さらに術前 eGFR ≥ 60 群と eGFR < 60 群に分類し、各群における術後の腎機能低下率を比較した。

【結果】各臨床病期の 5 年生存率は Stage I : 94%, Stage II : 100%, Stage III : 67%, Stage IV : 17% であった。腎摘除術後の eGFR は低下するが、経時的に改善する傾向がみられた。eGFR < 60 群では術後 3 年目以降も eGFR の改善を認めるが、eGFR ≥ 60 群では認めなかった。術後 5 年目の eGFR 低下率は、eGFR < 60 群 ($19.5 \pm 15.1\%$) より eGFR ≥ 60 群 ($37.8 \pm 9.7\%$) で有意に高かった ($p=0.0163$)。

【考察】Stage I または II で根治的腎摘除を施行した患者の予後は良好であった。術後に低下した腎機能は、特に術前腎機能が不良な症例で、経時的に改善する傾向を認めた。術前腎機能が良好な症例において、その改善する程度が低く、最終的に腎機能低下の程度が高い可能性が示唆された。

(西日泌尿. 83 : 161-166, 2021)

キーワード: 腎細胞癌, 根治的腎摘除術, 慢性腎臓病, 推算糸球体濾過値

緒 言

近年、腎機能温存の観点から、腎癌に対するロボット支援下腎部分切除術が積極的に行われているが、特に高難度、高リスク症例はハイボリュームセンターに集約し、治療されている傾向がある。癌治療の観点からは、腎部分切除術は根治的腎摘除術と同等の治療成績が得られているが¹⁾、尿瘻や仮性動脈瘤からの出血等の合併症リスクがあり²⁾³⁾、術後管理に注意を要する。一方、根治的腎摘除術は術後の腎機能低下をもたらし、心血管合併症 (cardiovascular disease : CVD) の発症リスクや血液透析導入のリスクを高める可能性が指摘されている⁴⁾⁵⁾。

今回、当院の腎細胞癌に対して根治的腎摘除術を施行した症例に関して、その治療成績を調査し、術後の腎機能の経時的変化を評価した。

対 象 と 方 法

1997 年 7 月から 2020 年 7 月までの期間に、当院にて腎腫瘍と診断され、当院もしくは紹介先の病院にて根治的腎摘除術を施行し、病理学的に腎細胞癌と診断された 63 例の患者を対象とし、後ろ向きに観察研究を行った。対象患者の診断時年齢、性別、診断時症状、臨床病期、術式 (開腹、腹腔鏡下)、手術施設 (当院、他院)、病理診断などの臨床データを抽出し、臨床病期毎の生存期間中央値を求め、5 年生存率を Kaplan-Meier 法により推定した。

また、術前後の採血データを有する 51 例について、血

* 〒 882-0803 宮崎県延岡市大貫町 2 丁目 1206-1
TEL 0982-31-3121, FAX 0982-31-3501

清クレアチニン値から modified diet in renal disease (MDRD) 簡易推算式⁶⁾により算出された eGFR を用いて腎機能の推移を評価した。eGFR の測定時期は、手術日より 1 週間以上経過し、3 カ月以内を「3 カ月以内」、手術 1 年後の前後 3 カ月以内を「1 年後」と定義し、1 年毎に 5 年後までの eGFR の変化を評価した。また術前 eGFR が 60 ml/min/1.73 m²以上を eGFR $\geq$ 60 群、60 ml/min/1.73 m²未満を eGFR < 60 群に分類し、それぞれの腎機能の推移について評価し、比較検討した。また術前 eGFR 値と比べた各時点の eGFR 低下率 (%) を計算した。生存期間は中央値と 95% 信頼区間、その他の因子は平均値 $\pm$ 標準偏差で示した。

二群間の背景因子の比較にはカイ二乗検定または対応のない t 検定を用いた。全体および各群における術前後各時期の eGFR の比較には対応のある t 検定を用い、二群間の eGFR の比較には対応のない t 検定を用いた。

統計学的解析には R および R コマンダーの機能を拡張した統計ソフトウェアである EZR を使用し、P < 0.05 を統計学的有意差有と判定した。

結 果

患者背景を Table 1 に示す。症例数は全体で 63 例、診断時平均年齢は 65 歳、性別は男性が 41 例 (66%) であった。44 例 (70%) が無症候性に診断され、有症状症例では、肉眼的血尿が 14 例 (22%) と最も多かった。臨床病期はそれぞれ、Stage I が 42 例 (67%)、Stage II が 4 例 (6%)、Stage III が 11 例 (17%)、Stage IV が 6 例

(10%) であった。術式は開放が 18 例 (29%)、腹腔鏡下が 45 例 (71%) であった。病理組織は淡明細胞型が 50 例 (79%)、非淡明細胞型 13 例 (21%) であった。Stage 毎の生存期間中央値は I /not reached (NR) (95% CI : 122.5-NR), II /117.4 カ月 (95% CI : 90.7-NR), III /90.8 カ月 (95% CI : 39.4-NR), IV/38.4 カ月 (95% CI :

Table 1 Patient characteristics.

Patient characteristics	
Number of patients	63
Age at diagnosis: mean $\pm$ SD (years)	65 $\pm$ 12.1
Male/Female	41/22
<u>Symptom</u>	
Gross hematuria	14
Others	5
Asymptomatic	44
<u>Clinical stage</u>	
I	42
II	4
III	11
IV	6
<u>Surgical procedure</u>	
Open surgery	18
Laparoscopic surgery	45
<u>Operation facility</u>	
Our hospital	54
Other hospital	9
<u>Pathological diagnosis</u>	
Clear-cell RCC	50
Non-clear-cell RCC	13

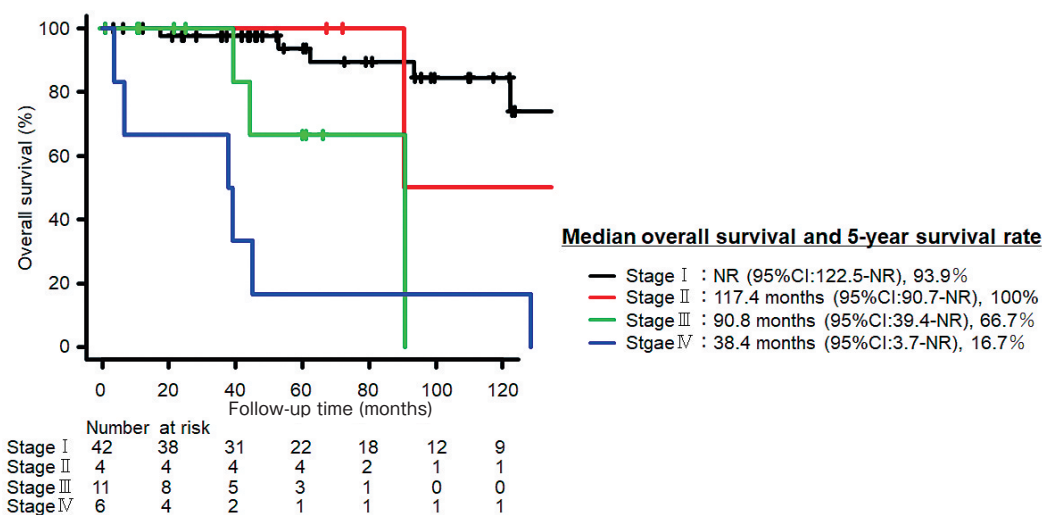


Fig. 1 Overall survival and 5-year survival in renal cell carcinoma patients according to stage using Kaplan-Meier survival curves.

※ NR : not reached

3.7-NR) であった。また 5 年生存率は I /94%, II /100%, III/67%, IV/17%であった (Fig. 1)。Stage IV の 5 例の内、一次治療としてインターフェロン (IFN) を使用した症例が 4 例、さらに二次治療にチロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) が 1 例であった。また術後再発を 7 例認め、4 例は TKI, 2 例は IFN 治療、1 例は Best Supportive Care (BSC) を選択されていた。

根治的腎摘除後に腎機能の変化を検討できたのは 51 例であり、eGFR ≥ 60 群が 18 例 (35%), eGFR < 60 群が 33 例 (65%) であった (Table 2)。eGFR < 60 群では eGFR ≥ 60 群と比較して、診断時年齢が高齢であり、男

性が多く、Stage I が少なかった。eGFR ≥ 60 群の術前平均クレアチニン値は 0.6 mg/dL, 平均 eGFR は 76.5 ml/min/1.73 m²であった。eGFR < 60 群の術前平均クレアチニン値は 1.0 mg/dL, 平均 eGFR は 43.1 ml/min/1.73 m²であった。

全症例の術後の eGFR の推移を Fig. 2 に示す。術前と比べ術後 3 カ月目の eGFR は有意に低下 (54.9 $\pm$ 19.8 vs 35.4 $\pm$ 11.8 ml/min/1.73 m², $p < 0.001$) していたが、経過と共に改善傾向を認め、術後 3 カ月目の eGFR と比較し、術後 3 年目以降の eGFR は有意に改善した ($p < 0.05$)。

Fig. 3 に eGFR ≥ 60 群と eGFR < 60 群それぞれの eGFR の推移を示す。eGFR < 60 群では術前と比べ術後 3 カ月目の eGFR は有意に低下していた (42.1 $\pm$ 11.1 vs. 29.6 $\pm$ 9 ml/min/1.73 m², $p < 0.001$) が、術後 3 年目以降の eGFR は有意に改善した ($p < 0.05$)。一方で、eGFR ≥ 60 群においては術前と比べ術後 3 カ月目の eGFR は有意に低下しており (76.5 $\pm$ 12.4 vs 45.8 $\pm$ 8.8 ml/min/1.73 m², $p < 0.001$)、その後は、有意な改善を認めなかった。

Table 3 に eGFR ≥ 60 群と eGFR < 60 群における、各時期の eGFR 低下率を示す。eGFR 低下率は、術後 3 年目までは両群間に有意差は認めなかったが、術後 4 年目 (36.6 $\pm$ 13.1% vs. 20.3 $\pm$ 18.5%, $p = 0.024$) 及び 5 年目 (37.8 $\pm$ 9.7% vs. 19.5 $\pm$ 15.1%, $p = 0.0163$) において、eGFR ≥ 60 群に比べて eGFR < 60 群の方が有意に低かった。

Table 2 Patient characteristics according to eGFR ≥ 60 group and eGFR < 60 group.

	eGFR ≥ 60	eGFR < 60	p value
Number of patients	18(35%)	33(65%)	
Age at diagnosis : mean $\pm$ SD (years)	62.3 $\pm$ 8.2	68.2 $\pm$ 12.6	0.08
Male/Female	9/9	26/7	0.002
Medical history			
Hypertension	4	14	0.38
Diabetes	1	1	1
Hyperlipidemia	2	6	0.727
Hyperuricemia	0	10	0.072
Clinical Stage			
I	17	18	0.00393
II	0	4	
III	1	7	0.233
IV	0	4	
Blood test			
Creatinine : mean $\pm$ SD (mg/dL)	0.6 $\pm$ 0.1	1.0 $\pm$ 0.3	< 0.001
eGFR : mean $\pm$ SD (mL/min/1.73 m ²)	76.5 $\pm$ 12.4	43.1 $\pm$ 11.1	< 0.001

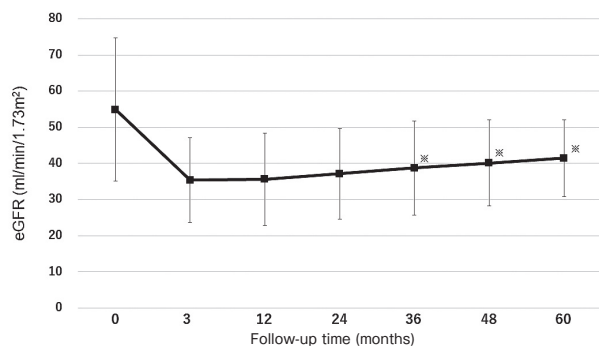


Fig. 2 Postoperative eGFR changes in all cases. The points indicate the mean value and the error bars indicate the standard deviation.
* Statistically significant difference vs. 3 months ($p < 0.05$).

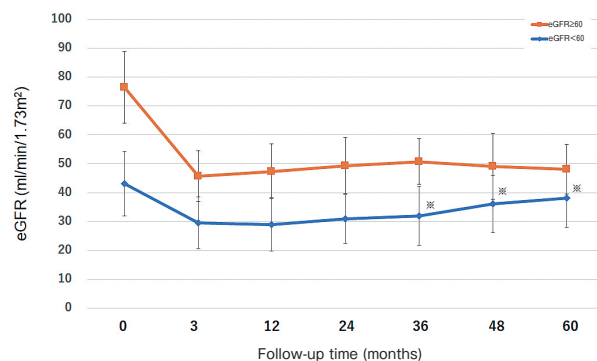


Fig. 3 Postoperative eGFR changes in the eGFR ≥ 60 and eGFR < 60 groups. The points indicate the mean value and the error bars indicate the standard deviation.
* Statistically significant difference vs. 3 months ($p < 0.05$).

Table 3 Comparison of eGFR decrease rate in the eGFR ≥ 60 group and the eGFR < 60 group.

Follow-up time (months)	3	12	24	36	48	60
Number of patients	15	14	14	13	9	6
eGFR decrease rate in eGFR ≥ 60 group(%)	39.3 $\pm$ 9.2	37.9 $\pm$ 11	35.5 $\pm$ 12.4	33.7 $\pm$ 12.2	36.6 $\pm$ 13.1	37.8 $\pm$ 9.7
Number of patients	25	25	27	23	22	12
eGFR decrease rate in eGFR < 60 group(%)	31 $\pm$ 16.5	33.2 $\pm$ 15.3	29.7 $\pm$ 15.1	30 $\pm$ 20.2	20.3 $\pm$ 18.5	19.5 $\pm$ 15.1
P value	0.08	0.321	0.223	0.571	0.024	0.0163

考 察

現在の各種ガイドラインでは、小径腎細胞癌に対しては腎部分切除術が推奨されており⁷⁾、本邦でも2016年4月にロボット支援腎部分切除術が保険収載され、多くの施設で導入された⁸⁾。当院は泌尿器科単体のクリニックであり、周術期合併症を極力避ける意味合いから、難易度の高い症例では、原則は腎部分切除術を行わない方針としている。したがって、難易度の高い腎部分切除の適応である腎細胞癌と診断した場合、腎部分切除術が可能なハイボリュームセンターへの紹介を提示するが、地理的要因から、距離の離れた他地域での治療を拒否する患者は多く存在する。その場合、腎部分切除術と根治的腎摘除術の利点・欠点を了解していただいた上で、当院にて根治的腎摘除術を行っている。当院では現在まで、難易度の低い小径腎癌患者4例のみ、腎部分切除術のエキスパートに手術指導を依頼し、腎部分切除を施行しているが、それ以外の患者は根治的腎摘除術を施行した。その結果、少数の解析であるが、報告されているStage毎の5年生存率であるI/82.4%、II/75.3%、III/57.8%、IV/13.9%⁹⁾と比較し、当院の5年生存率は同程度であった。

腎摘除術後の腎機能は、残腎により代償され、経時的に改善すると考えられている¹⁰⁾。生体腎移植時のドナー腎摘除術後に腎機能の推移を解析した報告でも、腎機能は一時的に低下するものの、10年でeGFRは平均1.4 ml/min改善し、86%の患者のeGFRは60 ml/min/1.73 m²以上を保っていた¹¹⁾。今回、根治的腎摘除術後の腎機能をeGFRで評価し、その経時的変化を解析したところ、経年的に改善する傾向を認めた。さらに、eGFRを60 ml/min/1.73 m²を境界に群別化し、術後腎機能変化を評価すると、むしろ腎機能が良好な群においてeGFRの改善する程度が低く、機能的代償が乏しい傾向を認めた。過去の報告¹²⁾でも、根治的腎摘除術後の腎機能変化はchronic kidney disease (CKD) 病期によって

異なり、術後1年後にCKD I期は31.2%、CKD II期は26.5%、CKD III期は12.8%のGFR低下を認め、術前GFRが高い患者の方が、GFR低下率が高い傾向を認め、本研究と同様の結果であった。さらにこの報告ではCT上腎の代償性肥大はCKD I期で18.5%、II期で17.3%、III期で16.5%と有意差はなく、単位体積当たりの機能的過濾過の違いが要因ではないかと結論付けている。

腎摘除術後は、renal blood flow (RBF)の自動調節機能により、機能的過濾過が起こるとされている¹³⁾。ラットの腎摘除術を行った場合、残腎の血管抵抗が高くなるため、RBFを低下させることで、糸球体濾過量を調節することが報告されている¹⁴⁾。本研究において、術前腎機能良好群(eGFR ≥ 60 群)ではこの自動調節機能が働き、RBFが低下したため、糸球体におけるクレアチニンの濾過量は増加せず、術前腎機能不良群(eGFR < 60 群)では、自動調節機能が低下しており、RBFが低下せず、クレアチニンの濾過量が増加することで血中クレアチニンが低下し、eGFRが改善しているように見えた可能性がある。しかしながら、本研究は少数の後方視的な解析である上に、症例欠落による選択バイアスがあり、さらにRBFを測定しておらず、eGFR値をMDRD簡易式より算出しているため、GFRを過大評価している可能性がある。今後は従来の腎機能評価に加え、術前後に腎ドプラ超音波検査で血行力学的な評価を併用していく必要があると考えられた。

生体腎移植のドナー腎摘除術後には、収縮期血圧の上昇¹⁵⁾、尿中アルブミン出現リスクが上昇し¹⁶⁾、CKD進行や心血管合併症リスクと関連していると報告されている¹⁷⁾¹⁸⁾。さらに腎癌患者においても、術後にeGFR ≥ 45 ml/min/1.73 m²に保たれていても、根治的腎摘除は腎部分切除よりも10年非腎癌関連死亡率が有意に高い(16.3% vs 10.6% ; p < 0.001)¹⁹⁾ことから、術後腎機能に関わらず、腎摘除そのものが長期的な生命予後に悪影響を及ぼす可能性がある。また本検討では症例数が少な

く、解析していないが腎癌患者における術前タンパク尿陽性が、術前 eGFR や術式に関わらず、独立した予後不良因子であること²⁰⁾²¹⁾から、すでに CKD を有する症例である場合は、術後の経過観察にはより慎重になるべきである。

本研究では術前腎機能が不良であっても、根治的腎摘除後の少なくとも 5 年間の腎機能は維持されていたが、この腎機能の変化が予後にどの程度影響を及ぼすかについて、さらなる長期間の経過観察による解析が必要であると考えられた。

結 語

腎細胞癌に対して根治的腎摘除術を行った症例について、後ろ向き観察研究を行った。術後に低下した腎機能は、特に術前腎機能が不良な症例において、経時的に改善する傾向があった。術前腎機能が良好な症例において、その改善する程度が低く、最終的に腎機能低下の程度が高い可能性が示唆された。

文 献

- 1) Crepel, M. et al.: A population- based comparison of cancer-control rates between radical and partial nephrectomy for T1A renal cell carcinoma. *Urology*. **76**: 883-888, 2010.
- 2) Kundu, SD. et al.: Urinary fistulae after partial nephrectomy. *BJU Int*. **106**: 1042-1044, 2010.
- 3) Teh, G. C.: Laparoscopic approach to small renal mass. *Urol. Oncol*. **28**: 682-685, 2010.
- 4) Huang, W. C. et al.: Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumors: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. **7**: 735-740, 2006.
- 5) Huang, W. C. et al.: Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors—is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J. Urol*. **181**: 55-62, 2009.
- 6) Levey, A. S. et al.: Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med*. **145**: 247-254, 2006.
- 7) Tsai, S-H. et al.: Open versus robotic partial nephrectomy: systematic review and meta-analysis of contemporary studies. *Int. J. Med. Robot*. 2019 Feb; **15**: e1963. doi: 10.1002/rcs.1963. Epub 2018 Nov 6.
- 8) Tachibana, H. et al.: Robot-assisted laparoscopic partial nephrectomy versus laparoscopic partial nephrectomy: A propensity score-matched comparative analysis of surgical outcomes and preserved renal parenchymal volume. *Int. J. Urol*. **25**: 359-364, 2018.
- 9) Patel, H. D. et al.: Clinical stage migration and survival for renal cell carcinoma in the United States. *Eur. Urol. Oncol*. **2**: 343-348, 2019.
- 10) Kasiske, B. L. et al.: Long-term effects of reduced renal mass in humans. *Kidney Int*. **48**: 814-819, 1995.
- 11) Ibrahim, H. N. et al.: Long-term consequences of kidney donation. *NEJM*. **360**: 459-469, 2009.
- 12) Choi, D. K. et al.: Compensatory structural and functional adaptation after radical nephrectomy for renal cell carcinoma according to preoperative stage of chronic kidney disease. *J. Urol*. **194**: 910-915, 2015.
- 13) 安部ら・他:—総説—腎血流量の調節. *日薬理誌* **82**: 1-10. 1983
- 14) Valdivielso, J. M. et al.: Role of nitric oxide in the early renal hemodynamic response after unilateral nephrectomy. *Am. J. Physiol*. **276**: R1718-1723, 1999.
- 15) Boudville, N. et al.: Meta-analysis: risk for hypertension in living kidney donors. *Ann. Intern. Med*. **145**: 185-196, 2006
- 16) Garg, A. X. et al.: Proteinuria and reduced kidney function in living kidney donors: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Kidney Int*. **70**: 1801-1810, 2006.
- 17) de Zeeuw, D. et al.: Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation*. **110**: 921-927, 2004.
- 18) Iseki, K. et al.: Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int*. **63**: 1468-1474, 2003.
- 19) Suk-Ouichai, C. et al.: Renal cancer surgery in patients without preexisting chronic kidney disease—is there a survival benefit for partial nephrectomy? *J. Urol*. **201**: 1088-1096, 2019.
- 20) Zhang, Z. et al.: Proteinuria in patients undergoing renal cancer surgery: impact on overall

survival and stability of renal function. *Eur. Urol. Focus.* **2**: 616–622, 2016.

ratio and kidney function after nephrectomy. *J. Urol.* **203**: 231–238, 2020.

21) Sun, A. J. et al.: The urine albumin-to-creatinine

PROGNOSIS OF RADICAL NEPHRECTOMY FOR RENAL CELL CARCINOMA PATIENTS AND CHANGES IN RENAL FUNCTION AFTER SURGERY

SHOICHI KIMURA, NAOKI TERADA, SHOICHIRO MUKAI AND TOSHIYUKI KAMOTO

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, Miyazaki, Japan

SHOICHI KIMURA, KOSHIRO MAEDA AND TOSHIYUKI TAKEHARA

Department of Urology, Ogawa Clinic, Miyazaki, Japan

KEIKO NISHI

Department of Nephrology, Ogawa Clinic, Miyazaki, Japan

Abstract :

Purpose : We performed a retrospective study on patients who had undergone radical nephrectomy for renal cell carcinoma in our hospital in order to investigate prognosis and changes in renal function after surgery.

Patients and methods : We selected 63 patients who had undergone radical nephrectomy for renal cell carcinoma between 1997 and 2020 and we analyzed the 5-year survival rate for each clinical stage using the Kaplan-Meier method. We also evaluated the sequential changes in postoperative estimated glomerular filtration rate (eGFR). We classified patients into a preoperative $\text{eGFR} \geq 60$ group and an $\text{eGFR} < 60$ group, and then compared the rates of postoperative renal function decrease between the two groups.

Results : The 5-year survival rates for each clinical stage were stage I : 94%, stage II : 100%, stage III : 67%, and stage IV : 17%. After nephrectomy, eGFRs decreased but showed improvement over time. Patients in the $\text{eGFR} < 60$ group showed significant improvement in eGFRs after 3 years postoperatively, but those in the $\text{eGFR} \geq 60$ group did not. The rate of eGFR decrease was significantly higher in the $\text{eGFR} \geq 60$ group ($37.8 \pm 9.7\%$) than in the $\text{eGFR} < 60$ group ($19.5 \pm 15.1\%$) ($p = 0.0163$).

Conclusion : Patients with stage I or II renal cell carcinoma who underwent nephrectomy had a good prognosis. Decreased postoperative renal function tended to improve over time, especially in patients with poor preoperative renal function. Finally, the rate of eGFR decrease tended to be higher in patients with good preoperative renal function. (Nishinohon J. Urol. **83** : 161–166, 2021)

key words : renal cell carcinoma, radical nephrectomy, chronic kidney disease, estimated glomerular filtration rate