

総説

限局性腎癌の治療において目指すものとは

齋藤英郎

国立病院機構仙台医療センター 泌尿器科

抄録

転移の無い限局性腎癌の場合、癌の摘出術を行うことで根治を期待できる。しかし、癌と共に腎実質切除が必須で、治療に伴い必ず腎機能低下が起こることとなる。近年、腹腔鏡手術・ロボット支援下手術の技術革新により、慢性腎臓病予防の観点からも、腎機能の保持を目指す低侵襲の腎部分切除術が行われるようになってきたが、複雑で難易度の高い手術のため合併症が増えることとなる。一方、腎摘では周術期合併症は減るが、腎不全から心血管イベントの増加、ひいては生存率の低下も指摘されており、現時点では明確な術式選択基準は存在しない。ここでは、現在当科において術式・治療方針をどのように選択しているか紹介する。

キーワード 限局性腎癌、CKD、腎部分切除術

1. はじめに

腎臓は後腹膜腔の左右に存在し、血液を濾過・尿を生成することにより、水分量・電解質のバランスをとるのみならず、血圧・造血などの内分泌作用を持ち生命維持には欠かせない臓器である。この腎臓に発生する腎細胞癌であるが、近年症状が無いうちに見つかる偶発がんが増えてきている。2007年から2011年まで東北大学関連施設にて加療した腎癌症例¹⁾では、半数が4cm以下(T1a)腫瘍で、1/4が4-7cmのT1b腫瘍であった。現在発見される腎癌の3/4はT1の小径腎腫瘍であり、これら小径腎腫瘍を適切に加療することが重要と考えられる。

腎癌における根治治療の原則は外科的摘出となるため、以前は腎全摘術が標準治療であったが、近年、小径腎腫瘍に対しては、腎部分切除術を行うことが各種ガイドラインで推奨されており、標準的な治療と位置づけられている。低侵襲手術としての腹腔鏡下腎部分切除術は技術難易度の高さから、一般病院で広く行われるようにはなっていないが、日本泌尿器内視鏡学会「腹腔鏡下腎部分切除術の治療成

績に関する研究班」によって行われた全国調査では、本邦において2002年より阻血による腎部分切除術が導入されてから症例数は急峻に増加している(Figure. 1)²⁾。

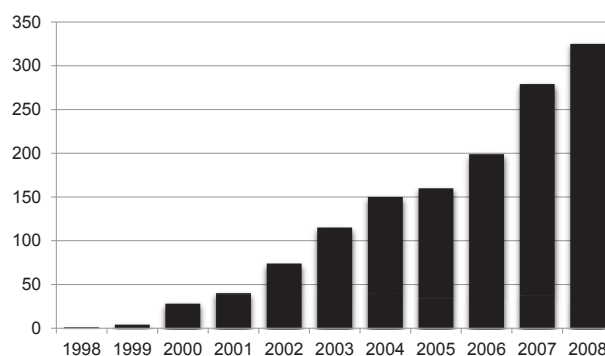


Figure. 1 腹腔鏡下腎部分切除術数の変遷
文献1より引用改変

ただし、腎部分切除術は難易度の高い手術であり、安全に行うためには、阻血時間が長くなる、残存ネフロンが20%未満になることが予想される場合、また、腫瘍因子として腎門部に大きく広がる腫瘍、腎静脈本幹への腫瘍栓、周囲臓器への進展(c T4)、

所属リンパ節腫大 (c TxN1) においては適応外とした方が良いでしょう。

2016年4月からは、本邦でもロボット支援下腎部分切除術が保険診療として施行可能となったため、ロボット手術に慣れた施設においては、今後さらに腎部分切除術が導入されると思われる。当科においても開腹腎摘から始まり、開腹腎部切、腹腔鏡下腎摘・腎部切へと徐々に難易度の高い手術を導入してきており、2016年4月からは腎部切の全てをロボット手術で行うようになった。

腎癌に対する低侵襲腎温存手術における **Trifecta**³⁾ が Gill から提唱され、サージカルマージンの陰性、腎機能の保持、泌尿器合併症の回避の三つの要素の達成が求められるようになった。外科医として限局性腎癌の治療にあたるわけで、**trifecta** を実現する手術を行うことが本質となる。これは、開腹・腹腔鏡下・ロボット支援下のいずれのアプローチでも共通するものであろう。まず、**Trifecta** のポイントについて紹介する。

2. Trifecta 1 サージカルマージン陰性: Cure the Cancer

悪性腫瘍に対する手術であるため、サージカルマージン陰性を目指すべきである。ただし、腫瘍そのものに切り込まないことを目指す余り正常腎組織を必要以上に広くとること、すなわち正常腎実質量を損失することは慢性腎臓病のリスクを上昇させることにもつながるであろう。

局所再発の予防のためマージンを 1cm ほどつける必要があると 1950 年に報告されて⁴⁾ 以来、十分なマージンが求められたが、断端陽性を減らす反面、尿路開放、阻血時間延長、正常腎組織の損失などのデメリットも多かった。1cm 必要との根拠であるが、腎腫瘍周囲 1cm 以内に娘腫瘍が多いというデータに基づいている^{5,6)}。しかし実際にはマージンが数 mm でも局所再発はほとんど認められないこと⁷⁾、さらに、断端陽性であっても局所再発率や癌特異的生存率に影響がないとする報告⁸⁾ もある。

システマティックレビュー⁹⁾ によると、断端陽

性率は腹腔鏡下腎部切で 1.0-4.0%、開腹腎部切で 0.3-2.0% とされており、局所再発率・癌特異的生存率は同等であった。本邦での報告²⁾ でも、ラーニングカーブ当初からの症例が含まれているにもかかわらず、1,375 例中、断端陽性は 21 例 (1.7%) で、そのうち一例のみが術後 20 ヶ月で局所および肺に再発をきたした。このシリーズにおいて、局所再発は 7 例のみで、再発に関わるのは年齢であり、断端のステータスは有意な因子ではなかった。

以上より、今後の流れとしては腎機能を温存するために、また切除範囲が広がることによる合併症の増加を予防するためにも、少ないマージンを目指していく¹⁰⁾ ことになるであろう。ロボット手術のような精度の高い切除が可能な現在は、核出術で行うことも可能になってきている。

3. Trifecta 2 腎機能温存: Save the Kidney

術後の腎機能を温存するために、腎動脈の阻血時間を短くする、残す腎の容積を最大限にすることがポイントとなる。機能の保たれた腎実質をいかに残すことが、長期の腎機能を最も反映するだろうと¹¹⁾ の報告があり、腫瘍への切り込みがなければ、腎機能を考えると核出術が理想的と考える。腎実質縫合については、縫合により温存すべき血管を損傷する可能性があること、また縫合した分の腎実質の容量は血流低下により機能を喪失していると指摘されている¹²⁾ ため、腎機能温存の点からも腎実質縫合は行わない方が望ましい。

また、阻血時間に関しては、冷却することによりダメージを減らすこと¹³⁾ や、早めの遮断解除、選択的動脈遮断、さらには無阻血など色々と工夫がなされ、阻血時間の短縮に伴い術後腎機能の低下が抑えられることが報告されている。CT 画像の向上、画像処理ソフトの向上によって詳細にシミュレーションやナビゲーションが可能となってきており、今後さらに選択的血流遮断が普及していくと思われる。

ここで、腎機能温存の生命予後へ与える影響について振り返ってみたい。

慢性腎臓病 (CKD) の全生存率へ及ぼす負の影響

が明らかになった¹⁴⁾ 現在では、腎部分切除と腎全摘の生存率へのインパクトをランダム化する研究を計画するのは不可能であろう。前向き試験は残念ながら EORTC の試験一つのみであり¹⁵⁾、その他の後ろ向き研究での多くは腎部切の方が腎摘より生存率へのメリットがあると報告している^{16, 17)}。メタアナリシスなどによるデータ¹⁸⁾でも、腎摘に比較し腎部切は重症慢性腎臓病のリスクを 61% 減少し、全死亡のリスクを 19% 減少、癌特異的死亡のリスクを 29% 減少すると報告されている。しかし、これら臨床試験の結果を読んでいく上で、術式決定において必ずバイアスが生じていることに留意が必要である。

例を挙げると、SEER (The Surveillance, Epidemiology, and End Results) の腎部切 1,400 例ほど、腎摘 4,200 例ほどの最近の報告では、平均 74 歳の年齢層において、癌なしコントロールと腎摘の全生存率には違いが無く、腎部切群では癌なしコントロールよりも全生存率が優れていた¹⁹⁾

(Figure.2)。腎癌症例の方が癌なしコントロールより健康であるということは、バイアスによるものと考えざるをえない。後ろ向き研究で生存率などを報告しているものは、R.E.N.A.L. nephrometry score²⁰⁾ のような腫瘍の複雑性についてほとんどのものは解析されていない。よって解析には表れていない因子として、部切に比較し全摘では R.E.N.A.L. nephrometry score は高く、グレードも高く²¹⁾、血管系にも近く、癌進展のリスクが高いことによって生命予後が悪くなっていると予想される。

さらに腎機能における別の側面をしてみることにする。腎機能をよく温存するためには、いかに優れた(機能の保たれた)腎実質を残すかがポイントとなる。すなわち動脈硬化・高血圧・糖尿病などの内科的疾患のない、血管年齢が若い状態を保つことが大切といえる。腎摘手術が腎機能や生命予後に与える影響をみた報告があり、生体腎移植ドナーによる腎提供後の長期転帰について報告が行われた。ドナー群はコントロールよりも喫煙率が低く、糖尿病の割合も少なく、健康関連 QOL も高いという背景があり、結果としては入念にスクリーニングされた腎ドナーでは生存率や末期腎不全のリスクは一般集団と同等であることが判明した²²⁾。

また、手術で生じる CKD (CKD-S) と、内科的な腎疾患による CKD (CKD-M) では、生存率に対するインパクトが異なるという意見もある²³⁾ (Figure.3)。単一施設からの 4,180 例の報告であるが、CKD-M を術前から GFR 60 未満であったもの、CKD-S を新規に GFR が 60 未満になったものと定義すると、経過観察中央値 6.6 年で、全死亡率は eGFR 45 未満で高くなり、CKD タイプ別にみると、CKD-S 群に比べ CKD-M 群で有意に高く (HR 1.76, CI 1.48-2.10; p<0.0001)、CKD の無い群に比べやはり CKD-M 群で高かった (HR 1.89, CI 1.57-2.30; p<0.0001)。さらに、CKD-S と CKD の無い群では生存率に差がなかった (HR 0.93, CI 0.76-1.14; p=0.6) ことはインパクトのある結果である。また、腎機能低下に関しては CKD-S 0.7%/year、CKD-M 4.7%/year と大きな違いがあり、内科的な腎不全と手術による腎機能低下はまったく別のものと考えた

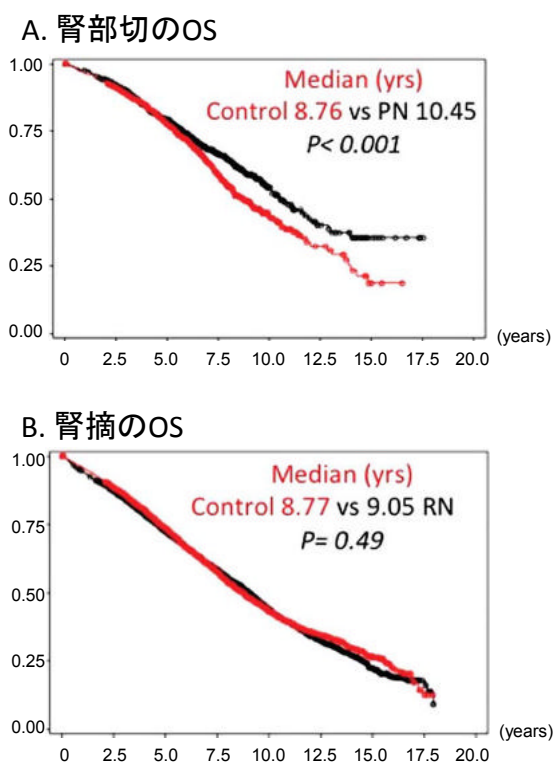


Figure. 2 文献19より引用改変
 A. 腎部分切除術群 (黒実線) と癌なしコントロール (赤実線) で部切群の方が OS 良好
 B. 腎摘群 (黒実線) と癌なしコントロール (赤実線) で OS は同様

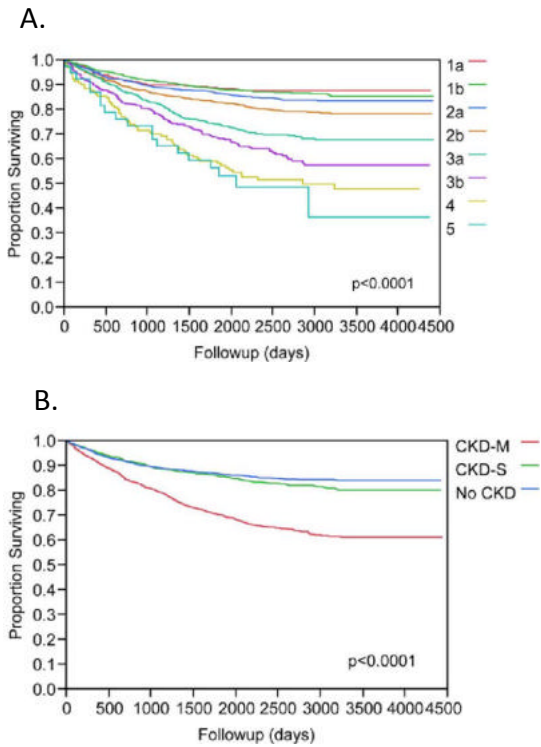


Figure. 3

- A. CKD ステージ別の全生存率
1a(GFR 105以上)、1b (90-104)、2a (75-89)、2b (60-74)、3a (45-59)、3b (30-44)、4 (15-29)、5 (15未満)
- B. CKD-S, M 別の全生存率
文献23より引用改変

方が良さそうである。また、日本人においては年間の腎機能低下率は 0.36 mL/min/1.73m²/year であり²⁴⁾、日本人は内科的に良好なコンディションなのかもしれない。このような中、年齢・eGFR などがどのような状況で、もっとも腎部切のメリットがあるか、今後のエビデンスの蓄積が待たれるところである。

4. Trifecta 3 合併症の回避、低侵襲性

止血凝固装置、解像度の高いカメラなど医療機器の進歩に伴い、成績の向上しているところと考えられる。本邦と欧米の報告を比較してみても、遜色のない成績である (Table. 1²⁵⁻²⁹⁾)。前述したが、CT 画像の再構築による選択的阻血、温存すべき血管の認識、過度な凝固の回避、腎実質縫合を行わない (腎機能温存温存と仮性動脈瘤を予防するため) などの工夫により、高い達成率を維持できると考えられる。

	開腹		腹腔鏡下		ロボット	
報告者 報告年	Thompson 2005 [25]	Ray 2006[26]	Matthew 2007[27]	Saito 2011[1]	Paulucci 2017[28]	Veeratterapilla y 2017[29]
腫瘍径 (cm)	3.3	3.8	3.0	2.3	3.0	3.0
出血量	350	500未満	234	210	100	204
手術時間	174		228	245	179	141
温阻血時間 (min)	12	20	34.5	37	16	16.7
冷阻血時間 (min)	27	33	N.A.	53	N.A.	N.A.
断端陽性	0.8	7	0.5	0.8	4	7.3

Table. 1 術式別腎部切の比較

5. 術式の選択

われわれの身体には全く意味の無い組織はないであろう。腎実質は多数の働きをしており、可能であれば温存手術を行うべきであろう。ただし、高齢 (G8 などの高齢者機能評価による) では腎機能を温存することの生命予後へ与えるインパクトは低く、併存症などから周術期合併症のリスクが高いと考えられる場合にはチャレンジングな術式を選ぶよりは、腎摘を行うこととなる。

部分切除においては、摘出標本が小さいため、摘出のための皮膚切開は短くてよいため小切開手術が fit する。そのため、手技術認定医による腹腔鏡下腎部分切除術がスタンダードになりつつある。腹腔鏡はその特性上、鉗子操作の制限があったため、精緻な切除が困難であったが、ロボット導入により、切除・止血などの操作は格段に安定すると思われる。

当科においては、ロボット手術の症例数も多く、ロボット操作に慣れていることもあり、腎門部・尿路に近い複雑な腫瘍の部分切除術を積極的に行うようにしており、これにより患者側での低侵襲を維持した上に、術後 QOL の改善につながると考えている。

6. おわりに

小径腎腫瘍に対しての治療方針はまだ未解決な点が多い。腎部切と腎摘の術式の違いが生存率に影響をおよぼさない群、腎部切が必須な群はどのようなものか、術前腎機能・年齢・性別・高齢者機能評価・腫瘍の性状・位置・腎周囲脂肪量など様々な因子が考えられるだろう。これらの答えがでるまでは、私見ではあるが、不要な腎組織はないと信じ、われわれ泌尿器科医は腎部分切除術を積極的に行うよう心

がけ、上記 Trifecta を達成するよう修練をつんでいくべきと考えている。

7. 文献

- 1) Shimada S, Saito H, Kawasaki Y, et al. Clinical predictors of the estimated glomerular filtration rate 1 year after radical nephrectomy in Japanese patients. *Investig Clin Urol* 2017;58:228-34.
- 2) Saito H, Matsuda T, Tanabe K, et al. Surgical and oncologic outcomes of laparoscopic partial nephrectomy: A Japanese multi-institutional study of 1375 patients. *J Endourol* 2012;26:652-9.
- 3) Hung AJ, Cai J, Simmons MN, et al. "Trifecta" in partial nephrectomy. *J Urol* 2013;189:36-42.
- 4) Vermooten V. Indications for conservative surgery in certain renal tumors: A study based on the growth pattern of the cell carcinoma. *J Urol* 1950;64:200-8.
- 5) Gohji K, Hara I, Gotoh A, et al. Multifocal renal cell carcinoma in Japanese patients with tumors with maximal diameters of 50 mm. Or less. *J Urol* 1998;159:1144-7.
- 6) Zucchi A, Mearini L, Mearini E, et al. Renal cell carcinoma: Histological findings on surgical margins after nephron sparing surgery. *J Urol* 2003;169:905-8.
- 7) Piper NY, Bishoff JT, Magee C, et al. Is a 1-cm margin necessary during nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma? *Urology* 2001;58:849-52.
- 8) Bensalah K, Pantuck AJ, Rioux-Leclercq N, et al. Positive surgical margin appears to have negligible impact on survival of renal cell carcinomas treated by nephron-sparing surgery. *Eur Urol* 2010;57:466-71.
- 9) MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, et al. Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol* 2012;62:1097-117.
- 10) Longo N, Minervini A, Antonelli A, et al. Simple enucleation versus standard partial nephrectomy for clinical T1 renal masses: Perioperative outcomes based on a matched-pair comparison of 396 patients (record project). *Eur J Surg Oncol* 2014;40:762-8.
- 11) Lane BR, Russo P, Uzzo RG, et al. Comparison of cold and warm ischemia during partial nephrectomy in 660 solitary kidneys reveals predominant role of nonmodifiable factors in determining ultimate renal function. *J Urol* 2011;185:421-7.
- 12) Simmons MN, Lieser GC, Fergany AF, et al. Association between warm ischemia time and renal parenchymal atrophy after partial nephrectomy. *J Urol* 2013;189:1638-42.
- 13) Arai Y, Kaiho Y, Saito H, et al. Renal hypothermia using ice-cold saline for retroperitoneal laparoscopic partial nephrectomy: Evaluation of split renal function with technetium-99m-dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy. *Urology* 2011;77:814-8.
- 14) Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.
- 15) Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al. A prospective, randomised, multicentre intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;59:543-52.
- 16) Weight CJ, Lieser G, Larson BT, et al. Partial nephrectomy is associated with improved overall survival compared to radical nephrectomy in patients with unanticipated benign renal tumours. *Eur Urol* 2010;58:293-8.
- 17) Kaushik D, Kim SP, Childs MA, et al. Overall

- survival and development of stage iv chronic kidney disease in patients undergoing partial and radical nephrectomy for benign renal tumors. *Eur Urol* 2013;64:600-6.
- 18) Tobert CM, Riedinger CB, Lane BR Do we know (or just believe) that partial nephrectomy leads to better survival than radical nephrectomy for renal cancer? *World J Urol* 2014;32:573-9.
- 19) Shuch B, Hanley J, Lai J, et al. Overall survival advantage with partial nephrectomy: A bias of observational data? *Cancer* 2013;119:2981-9.
- 20) Kutikov A, Uzzo RG The r.E.N.A.L. Nephrometry score: A comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol* 2009;182:844-53.
- 21) Kutikov A, Smaldone MC, Egleston BL, et al. Anatomic features of enhancing renal masses predict malignant and high-grade pathology: A preoperative nomogram using the renal nephrometry score. *Eur Urol* 2011;60:241-8.
- 22) Ibrahim HN, Foley R, Tan L, et al. Long-term consequences of kidney donation. *N Engl J Med* 2009;360:459-69.
- 23) Lane BR, Fergany AF, Weight CJ, et al. Renal functional outcomes after partial nephrectomy with extended ischemic intervals are better than after radical nephrectomy. *J Urol* 2010;184:1286-90.
- 24) Imai E, Horio M, Yamagata K, et al. Slower decline of glomerular filtration rate in the japanese general population: A longitudinal 10-year follow-up study. *Hypertens Res* 2008;31:433-41.
- 25) Thompson RH, Leibovich BC, Lohse CM, et al. Complications of contemporary open nephron sparing surgery: A single institution experience. *J Urol* 2005;174:855-8.
- 26) Ray ER, Turney BW, Singh R, et al. Open partial nephrectomy: Outcomes from two uk centres. *BJU Int* 2006;97:1211-5.
- 27) Simmons MN, Gill IS Decreased complications of contemporary laparoscopic partial nephrectomy: Use of a standardized reporting system. *J Urol* 2007;177:2067-73; discussion 73.
- 28) Paulucci DJ, Abaza R, Eun DD, et al. Robot-assisted partial nephrectomy: Continued refinement of outcomes beyond the initial learning curve. *BJU Int* 2017;119:748-54.
- 29) Veeratterapillay R, Addla SK, Jelley C, et al. Early surgical outcomes and oncological results of robot-assisted partial nephrectomy: A multicentre study. *BJU Int* 2017;120:550-5.