

|         |                                       |
|---------|---------------------------------------|
| 氏名      | 深谷孝介                                  |
| 学位の種類   | 博士(医学)                                |
| 学位記番号   | 乙第540号                                |
| 学位授与の日付 | 平成30年3月11日                            |
| 学位論文題名  | ロボット支援腎部分切除術における術後腎機能に関する尿中バイオマーカーの検討 |
| 指導教授    | 白木良一                                  |
| 論文審査委員  | 主査 教授 湯澤由紀夫<br>副査 教授 守瀬善一<br>教授 剣持敬   |

## 論文内容の要旨

### 【緒言】

近年、腎癌の根治性と慢性腎臓病の病態に対する理解が進み、腎腫瘍の手術治療において腎機能温存を目的に腎部分切除術(PN)が推奨されている。PNではロボット支援腎部分切除術(RAPN)が腎機能の温存には優位性は認めるものの温阻血操作が必須で、虚血再灌流障害により急性腎障害(AKI)を来す。血清クレアチニン値は、腎障害後に上昇するのに時間を要しAKIの予測に鋭敏とは言えない。RAPNの術後早期からAKIを予測可能な、感度の高いバイオマーカーの開発が望まれる。

### 【目的】

da Vinciを用いたロボット支援手術が泌尿器科領域では広く導入され、当科では2010年に本邦で初めてRAPNを施行し、17年までに150例以上を施行した。RAPNの術後腎機能およびAKIの予測の指標となるバイオマーカーを検討する。

### 【対象と方法】

対象は、限局性腎腫瘍に対しRAPNを施行した135例のうち、尿路開放が予測され術前に尿管ステントを挿入した40例。年齢は中央値で59歳(34-88)、男性:女性=30:10例、右:左=21:19例、腫瘍径32(12-67)mm、RENAL score 7(5-9)。術直前に留置した尿管ステントより術前、血流再開後1、3、12、24時間で分腎尿を採取した。健側および患側のL型脂肪酸結合蛋白(L-FABP)および好中球ゲラチナーゼ関連リポカリン(NGAL)を測定し、術後腎機能など臨床パラメーターとの関連を解析した。

### 【結果】

全135例で開腹や腹腔鏡手術に移行することなくロボット支援手術を完遂した。切除断端は全例陰性で、温阻血時間(WIT)は中央値16.5(8-47)分であった。周術期合併症は12例(8.9%)に認め、Clavian Dindo分類 III以上は3例(2.2%)であり、Trifecta(切除断端陰性、WIT<25分、合併症なし)達成は111例(82.2%)であった。腎機能では、術後1か月のeGFR

変化率とWITは負の相関が認められた( $p<0.0001$ )。L-FABPは、臨床パラメーターとの相関が認められなかった。患側尿中NGALは、WITと阻血解除1時間後で相関を認めた( $p=0.0015$ )。また、腫瘍サイズは、阻血解除1、3、12時間後の尿中NGALと有為な相関を認めた。更に、阻血解除12時間後のNGALと術後1ヶ月のeGFR変化率は負の相関を認め( $p<0.0001$ )、 $84\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ がカットオフ値として有為であった( $p<0.0001$ )。

### 【考察】

本研究では、術中WITと術後1か月におけるeGFRの変化率が負の相関を認め、腎機能保持にはWITの短縮が重要と考えられた。阻血解除1時間後の患側尿中NGALとWIT、阻血解除1、3、12時間後のNGALと腫瘍サイズが各々有為な相関を認めたことから、阻血によるAKIと尿中NGALの関連が示唆された。さらに阻血解除12時間後の尿中NGALと術後1か月のeGFR変化率は負の相関にあり、 $84\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ 以上では術後腎機能障害を来すリスクが高まると推測された。以上より、術後AKIの予測因子として尿中NGALの有用性が示唆された。

### 【結語】

尿中NGALは、RAPNによる虚血再灌流障害において、術後の腎機能障害を予測するバイオマーカーとしての有用性が示唆された。尿中NGALは迅速測定が可能となりつつあり、AKIが予測される場合には早期から腎保護のための介入も期待される。

## 論文審査結果の要旨

ロボット支援腎部分切除術(RAPN)は腎機能温存に優位性は認めるものの温阻血時間(WIT)が必須で、虚血再灌流障害により急性腎障害(AKI)を来す。本研究ではRAPNの術後腎機能およびAKIの予測に有用なバイオマーカーにつき検討した。対象は、限局性腎腫瘍に対しRAPNを施行した40例。尿道および尿管カテーテルより、術前、血流再開後1、3、12、24時間で分腎尿を採取した。健側と患側の尿中L-FABP、NGALを測定し術後腎機能など臨床パラメーターとの関連を解析した。

術後1か月のeGFR変化率とWITは負の相関が認められ、腎機能維持にWITの短縮が重要であった。L-FABPは臨床パラメーターと相関を認めず、患側尿中NGALはWIT、腫瘍サイズと相関を認め、阻血によるAKIとの関連が示唆された。更に、阻血解除後12時間のNGALと術後1か月のeGFR変化率は負の相関を認め( $p<0.0001$ )、 $84\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ 以上では腎機能障害を来すリスクが高まると推測された。

質疑応答では、術中WITが短期の腎機能障害予測に有用である点に付き評価された。一方、NGALカットオフ値設定に関する統計処理、特にROC解析の要否および症例蓄積での解析を示唆された。また、NGALの生化学的特徴より短期だけでなく術後中長期の腎機能にも相関する可能性が有り、今後の評価課題とされた。本研究は新知見としてRAPN術後AKI発症の予測因子としての尿中NGALの有用性を明らかにし、術後AKIが予測される場合には早期から腎保護のための介入も期待される事より、医学博士授与に資するものと評価された。