

氏 名	堤 岳之
(ふりがな)	(つつみ たけし)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第49号
学位審査年月日	令和 4年 7月 13日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Distinct effect of body mass index by sex as a prognostic factor in localized renal cell carcinoma treated with nephrectomy ~data from a multi-institutional study in Japan ~ (腎切除術を受けた限局性腎細胞癌患者において、BMI と性別が予後に与える影響～日本の多施設共同研究のデータより～)
論文審査委員	(主) 教授 李 相雄 教授 森 龍彦 教授 玉置 淳子

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《背 景》

腎細胞癌は最も一般的な腎臓癌であり、腎細胞癌の発癌リスク因子として、喫煙、高血圧、性別、そして肥満などが報告されている。一方で、白人を中心とした集団に対するコホート研究では、外科的治療や分子標的薬治療を受けた腎細胞癌患者において、肥満が予後良好因子として報告されている。また近年では、Body Mass Index (BMI) が限局性腎細胞癌の術後の予後予測因子として注目されており、さらに BMI の予後に与える影響に関連する因子として、性差が報告されている。これらは欧米からの報告がほとんどであり、アジア人を対象とした報告は少ない。さらに、日本においては多施設コホート研究の報告

はまだない。本研究では、限局性腎細胞癌に対して腎切除術を受けた日本人患者の多施設における臨床データを用いて、BMIの予後に与える影響について検討した。

《目的》

腎切除術を受けた限局性腎細胞癌患者における術前 BMI の予後に与える影響を検討する。

《対象》

1987年から2017年までの30年間に大阪医科大学附属病院（現大阪医科薬科大学病院）及びその関連施設、東京医科大学附属病院において根治的または部分的な腎切除術を受けた腎細胞癌患者760人のうち、手術時にリンパ節転移や遠隔転移のない限局性腎細胞癌患者665人を対象とした。

《方法》

各患者の臨床病期は、CT、MRI、超音波、胸部 X 線などで評価し、パフォーマンスステータスを含むその他の患者情報は手術前1カ月以内に記録した。BMIは入院時の患者の体重（単位: kg）を患者の身長²（単位: m）で割って算出した。退院後、最初の1年間は3カ月ごとにCTおよび胸部 X 線検査を行ない、その後は6カ月ごとにフォローアップして病勢進行が疑われる所見を検出した。これらのデータより術後の全生存率（Overall Survival: OS）、がん特異的生存率（Cancer Specific Survival: CSS）、無再発生存率（Recurrence Free Survival: RFS）、及びリスク因子を後ろ向きに検討した。イベントの記録は各医療機関の患者サマリーから取得した。CSSは他因死を含まず、腎細胞癌による死亡と定義した。生存期間は、手術日から死亡または最終来院日までを算出した。RFSは手術日から疾患の再発もしくは転移を診断した日までを算出した。

《結 果》

今回対象となった 665 人の患者を 2 つの BMI 群 (BMI<25kg/m² 463 人; 69.6%、BMI≥25kg/m² 202 人; 30.4%) に割り付けた。男性、及び女性はそれぞれ 482 人 (72.5%)、183 人 (27.5%) で、平均年齢は 62.2±12 歳 (21-91 歳) であった。BMI 群間で性別と病理学的病期の分布に有意差は認めなかった (p=0.498、及び p=0.378)。生存した患者 (n=561) と死亡した患者 (n=104) の追跡期間の中央値はそれぞれ 78.0 カ月と 52.0 カ月で、腎細胞癌による死亡は 62 人 (9.3%)、その他の原因は 42 人 (6.3%) であった。追跡期間中に腎細胞癌が再発した患者は 126 人 (18.9%) であった。5 年間の OS、CSS、及び RFS は、低 BMI 群 (87.3%、92.5%、及び 82.7%) と比較して高 BMI 群 (92.6%、97.1%、及び 91.1%) で有意に高かった (OS; p=0.021、CSS; p=0.007、RFS; p=0.019)。性別により層別化すると、男性では高 BMI 群で有意に良好な CSS が確認された (5year CSS; BMI<25kg/m² 92.7%、BMI≥25kg/m² 98.1%、p=0.005)。女性では BMI 群間で CSS に有意差は認めなかった (5year CSS; BMI<25kg/m² 93.7%、BMI≥25kg/m² 91.9%、p=0.738)。同様に、男性では高 BMI 群で有意に良好な RFS が確認されたが (5year RFS; BMI<25kg/m² 82.1%、BMI≥25kg/m² 92.4%、p=0.009)、女性では BMI 群間で有意差を認めなかった (5year RFS; BMI<25kg/m² 84.2%、BMI≥25kg/m² 86.9%、p=0.954)。さらに、CSS に影響を与えると考えられる変数に対して、Cox 回帰モデルと、他の原因による死亡の競合リスクを考慮してサブハザード比 (SHR) を提供する Fine & Gray 回帰モデルを用いて多変量解析を行った。高 BMI (BMI≥25kg/m²) は Cox 回帰モデル (HR 0.48、95%CI 0.24-0.98、p=0.045) と Fine & Gray 回帰モデル (SHR 0.3、95%CI 0.11-0.85、p=0.023) の両方において、CSS を延長する独立した予後因子であった。次に、CSS を予測する回帰モデル分析を性別に応じて個別に検討した。多変量解析の結果、高 BMI は男性においては CSS の独立した予後因子であるが (Cox 回帰モデル; HR 0.37、95%CI 0.14-0.96、p=0.041、Fine & Gray 回帰モデル; HR 0.2、95%CI 0.06-0.72、p=0.014)、女性においては予後因子とはならなかった (Cox 回帰モデル; p=0.65、Fine & Gray 回帰モデル; p=0.518)。予後が不良とされる淡明細胞型腎細胞癌 560 例の検討において、高 BMI は男性では CSS

の独立した予測因子であったが (Cox 回帰モデル; HR 0.39、95%CI 0.15-1.04、p=0.059、Fine & Gray 回帰モデル; HR 0.22、95%CI 0.06-0.80、p=0.022)、女性においては有意な予測因子とならなかった (Cox 回帰モデル; p=0.398、Fine & Gray 回帰モデル; p=0.527)。さらに、全 665 例を用いたサブグループ解析により、65 歳未満 (HR 0.32、95%CI 0.13-0.83、p=0.019)、淡明腎細胞癌 (HR 0.12、95%CI 0.04-0.75、p=0.018)、腫瘍サイズ \geq 4cm (HR 0.41、95%CI 0.19-0.87、p=0.020)、男性 (HR 0.41、95%CI 0.19-0.87、p=0.020) のサブグループにおいて、高 BMI 群で有意に良好な CSS が確認された。

《考 察》

本研究は、日本人の限局性腎細胞癌に対して根治的または部分的な腎切除術を受けた患者を対象として BMI が予後に与える影響について多施設共同のコホート研究を行なった最初の研究である。これまでの単一施設のコホート研究と同様に、腎摘出術を受けた限局性腎細胞癌患者において、高 BMI は低 BMI と比較して臨床転帰の改善と有意に相関し、CSS の独立した予後因子であった。我々のデータは、BMI の予後予測因子としての有用性は男性に特異的であるという過去の報告とも一致していた。これまでの研究においては男性患者の方が女性患者よりも有意に BMI が高かったのに対して、本研究においては BMI と性別の分布に有意な差を認めなかったことにより、性差に応じた BMI の予後に対するより正確な影響を評価することが可能となった。高 BMI が影響を与える因子が男性以外にもあるのかを検討するため、全 665 例を用いて、複数の予後因子において CSS に BMI が与える影響についてサブグループ解析を行った。その結果、男性の他に年齢 65 歳未満、淡明細胞型、及び腫瘍が 4cm 以上のそれぞれのサブグループにおいて、高 BMI が良好な CSS と関連することが示唆された。

これらの知見は、治療方針の決定に寄与する可能性がある。肥満が腎細胞癌の臨床転帰を改善するメカニズムはいまだ解明されていないが、The Cancer Genome Atlas のデータセットの解析により、肥満の腎細胞癌患者における脂肪酸合成酵素 (Fatty Acid Synthase: FAS) のダウンレギュレーションが明らかにされ、さらに、FAS の mRNA 発現レベルの

増加が低 BMI 及び OS の短縮と関連することが示されている。International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) の生体試料コホートからは、FAS の免疫組織化学的陽性は、IMDC 分類の不良リスク群 (48%) と中間リスク群 (34%) において低リスク群 (17%) よりも有意に多く検出され、腎細胞癌において FAS が腫瘍の増殖や浸潤、転移の促進に関与している可能性が示唆された。今後さらなる研究が期待される。

《結 論》

本研究から得られた「BMI は男性に特異的な予後予測因子であり、高 BMI は低 BMI に比較して有意に予後良好であった」という結果は、過去の報告に一致する結果であった。また、性別に加えて、年齢や腫瘍サイズにおいても BMI に関連する予後因子であることが明らかとなり、治療方針決定に寄与する可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

申請者は多施設共同コホート研究で集積したデータを用いて、腎切除術を受けた限局性腎細胞癌患者 665 人を対象として術後の全生存率 (Overall Survival: OS)、がん特異的生存率 (Cancer Specific Survival: CSS)、無再発生存率 (Recurrence Free Survival: RFS) に与える BMI の影響を後ろ向きに検討した。高 BMI 群 ($\geq 25\text{kg/m}^2$) は低 BMI 群 ($< 25\text{kg/m}^2$) と比較して、OS、CSS 並びに RFS が有意に高かった。性別に見ると、男性では高 BMI 群で CSS と RFS が有意に高かったが、女性においては CSS、RFS いずれも BMI 群間で有意差は認めなかった。CSS に与える因子を Cox 解析モデルと Fine & Gray 回帰モデルを用いて多変量解析で検討したところ、いずれのモデルでも高 BMI ($\geq 25\text{kg/m}^2$) は CSS を延長する独立した予後因子となった。その一方、性別に検討すると、男性では高 BMI は CSS の独立した予後因子であるが、女性においては予後因子とはならなかった。さらに、サブグループ解析を行ったところ、65 歳未満、淡明細胞型、腫瘍サイズが 4cm 以上、及び男性において、高 BMI で有意に良好な CSS が確認された。肥満が腎細胞癌の臨床転帰を改善する機序については、脂肪酸合成酵素 (Fatty Acid Synthase: FAS) の関連が示唆されている。FAS はがんの増殖や浸潤を促進すると報告されており、腎細胞癌では高リスク患者で FAS が過剰発現する傾向がある。FAS の発現は BMI と逆相関するとの報告もあり、BMI と予後との関連を説明しうるかもしれない。今回、男性でのみ BMI 高値が良好な予後と関連を認め、この結果は既知の報告と一致していた。BMI の予後予測に性差を認めるか否かについては、データを集積し検討する必要があるが、今回得られた BMI と予後との関連については、臨床応用の可能性も期待され、有用な知見と思われる。

以上により、本論文は本学大学院学則第 13 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

BMC Cancer

21(1): 201, 2021 Feb <オンライン掲載>

doi: 10.1186/s12885-021-07883-9