

学位論文

「Impact of body mass index on the oncological outcomes of  
patients with upper and lower urinary tract cancers  
treated with radical surgery:A multi-institutional  
retrospective study

(根治手術療法後尿路上皮癌患者における BMI が予後に与える  
影響に関する多施設共同研究)」

指導教授名 岩村正嗣

申請者氏名 村上泰清

## 著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

## 要旨

緒言： Body mass index (BMI) は人の肥満度を表す体格指数であり、他癌種では予後との相関関係が報告されているが、尿路上皮癌においては報告が少なく、予後との関連については明らかになっていない。本研究では、尿路上皮癌における BMI と予後に関する検討を行った。

方法：北里大学関連病院 6 施設において、1990 年から 2015 年までに外科的治療を施行した腎盂・尿管癌、膀胱癌 818 例を対象とした。術前補助化学療法施行例、術前よりの遠隔転移症例を除外し、727 例（腎盂・尿管癌 441 例、膀胱癌 286 例）の検討とした。BMI は WHO 分類を用いて、 $<18.5 \text{ kg/m}^2$  (underweight 群)、 $18.5\text{-}25 \text{ kg/m}^2$  (normal 群)、 $25.1\text{-}30 \text{ kg/m}^2$  (overweight 群)、 $>30 \text{ kg/m}^2$  (obesity 群) の 4 群で予後の比較をした。本研究は北里大学医学部・病院倫理委員会の承認を得て行った (B15-25)。

結果：CSS (cancer specific survival)において、overweight 群の腎盂・尿管癌、膀胱癌は他 3 群と比較して有意に良好であったが、obesity 群は、他 3 群と比較して有意に不良であった(UTUC:  $P = 0.031$ ; BC:  $P = 0.0019$ )。CSS に関して臨床病理学的因子と BMI を用いた多変量解析では、膀胱癌において obesity 群は有意な予後不良な独立因子であり(hazard ratio [HR] = 7.47;  $P = 0.002$ )、underweight 群は有意な予後良好な独立因子であった( $HR=0.37$ ;  $P=0.029$ )。しかし、腎盂・尿管癌では BMI は有意な因子に残らなかった。

結語：本検討では腎盂・尿管癌、膀胱癌において術前 BMI は既存の病理学的組織学的因子以外に予後に影響し、根治術後の治療決定の一助になりうる事が多施設共同研究で確認された。

## 目次

	頁
1. 序論 -----	1
2. 対象方法	
2-1. 患者選択とデータ収集 -----	3
2-2. 手術方法 -----	3
2-3. 統計学的解析法 -----	4
3. 結果	
3-1. 腎盂尿管癌患者背景-----	5
3-2. 腎盂尿管癌症例における BMI と予後の関連-----	5
3-3. 膀胱癌患者背景-----	6
3-4. 膀胱癌症例における BMI と予後の関連 -----	6
4. 考察	
4-1. BMI と腎盂尿管癌の予後について -----	7
4-2. BMI と膀胱癌の予後について-----	8
4-3. 低体重 (underweight)と膀胱癌の予後について -----	9
4-4. 過体重 (overweight)と膀胱癌の予後について -----	9
4-5. 研究の限界 (study limitation) -----	11
5. 総括 -----	12
6. 今後の課題 -----	13
7. 謝辞 -----	14
8. 引用文献 -----	15
9. 業績目録 -----	18
(10. 図表 -----	19)

## 1. 序論

腎盂尿管癌は希少癌であり、腎腫瘍の 10%、尿路上皮癌全体の 5%を占めるとされる。[1]

膀胱カフ切除を伴う根治的腎尿管摘除術が限局性腎盂尿管癌の標準的治療方法である。[2]

根治的腎尿管摘除術後の腎盂・尿管癌の再発、予後リスク因子について、報告されている。

[3,4] しかし、根治的腎尿管摘除術後の治療決定は病理病期、腫瘍 Grade、リンパ節転

移有無などの病理組織学的因子、腫瘍部位が用いられるのみであり、希少癌であるが

故に、その予後因子についての大規模な疫学研究は乏しい。膀胱癌は、特に筋層浸潤癌

の場合、予後不良であり、5年生存率は積極治療を用いても 60%である。[5] 根治的膀胱

全摘除術は筋層浸潤癌もしくは再発性表在性膀胱癌に対して施行される。[6] 膀胱癌も、

術後治療方針決定には病理病期、腫瘍 Grade、リンパ節転移有無などの病理組織学的因

子が用いられる。[7] しかし、術後治療方針決定、マネージメントにおいて病理組織

学的因子のみでは不十分である。[8] このため、既存の因子以外に臨床的に有用な予後

因子が見出せれば、術後治療方針の決定の一助になる。Body mass index (BMI)は臨床現

場で簡便に測定可能な栄養状態を反映する体格指標である。BMI 増加は前立腺癌や腎癌な

ど泌尿器科癌を含む幾つかの癌種において癌発生リスク増大に関与するとの報告がされて

いる。[9,10] さらに、BMI 増加は癌の診断後の予後とも関連しているとされる。[11,12]

しかし、BMI と腎盂尿管癌、膀胱癌の予後に関連する報告は乏しく、結論も一定していない。

[13-16] このため、今回、本研究では、腎盂・尿管癌、膀胱癌における BMI と予後に関する検討を大規模多施設研究で行った。

## 2. 対象と方法

### 2-1. 患者選択とデータ収集

北里大学関連病院 6 施設において、1990 年から 2015 年までに外科的治療を施行した腎盂・尿管癌、膀胱癌 818 例を対象とした。術前補助化学療法施行例（腎盂・尿管癌: n = 8; 膀胱癌: n = 75）、術前遠隔転移症例（腎盂・尿管癌: n = 2; 膀胱癌: n = 6）を除外し、727 例（腎盂・尿管癌 441 例、膀胱癌 286 例）の検討とした。根治的膀胱全摘除術は組織学的に筋層浸潤癌と確認された症例もしくは、膀胱内注入療法抵抗性の再発性膀胱癌を対象とした。根治的腎尿管摘除は CT、MRI、逆行性腎盂造影検査もしくは尿管鏡と尿細胞診により腎盂・尿管癌と診断された症例を対象とした。根治術は診断後 2 ヶ月以内に施行された。参加施設それぞれの院内倫理委員会にて本研究は承認された。手術時年齢、性別、BMI、喫煙歴、術中因子（手術の種類、手術時間、出血量）が属性データとして記録され、生存、再発を含む予後に関する因子も記録された。癌特異的生存（Cancer-specific survival）は初回根治的治療から癌による死亡日までとし、全生存(Overall survival)は、根治的治療から死亡日までとした。病理病期を含む病理学的データは 2011 TNM 分類により、組織分類は 2004 World Health Organization (WHO)グレードを使用した。身長、体重は術前入院時に測定された。BMI は身長(meter)を二乗して体重(kg)から除し(kg/m<sup>2</sup>)計算した。

### 2-2. 手術方法

根治的腎尿管摘除術は腹腔鏡下施行が 247 例、開腹が 194 例であった。リンパ節廓清は術前腫瘍

位置や術中リンパ節腫脹所見により術者判断にて施行された。一方、根治的膀胱全摘除術は、腹腔鏡下施行が14例、ロボット支援腹腔鏡下施行が5例、開腹が267例であった。腹腔鏡下術の尿路変更術は体外にて施行されていた。リンパ節廓清範囲、尿路変更術の種類は、症例、疾患の状態により術者が決定した。

### 2-3. 統計学的解析法

BMIはWHO分類を用いて、 $<18.5$  kg/m<sup>2</sup> (underweight 群)、 $18.5-25$  kg/m<sup>2</sup> (normal 群)、 $25.1-30$  kg/m<sup>2</sup> (overweight 群)、 $>30$  kg/m<sup>2</sup> (obesity 群) の4群で予後の比較をした。

臨床病理学的背景因子はカイ二乗検定、Kruskal-Wallis 検定で比較検討し、中央値、四分位範囲で示した。生存曲線はBMI分類ごとにKaplan-Meier法で描出し、比較にはlog-rankテストを使用した。単多変量解析はCox比例ハザードモデルを使用し、癌特異的生存に対する臨床病理学的因子を解析し、ハザード比、95%信頼区間で示した。統計学的に $p<0.05$ を有意とした。統計解析ソフトはSTATA/IC 10 (StataCorp, College Station, Texas, USA)を使用した。



### 3. 結果

#### 3-1. 腎盂・尿管癌患者背景

Table 1 に 441 症例の腎盂尿管癌症例の臨床病理学的結果を示す。フォローアップ中央値は 35.7 ケ月であった。4 群間では *underweight* 群が有意に手術時間が短く、術中出血量が少ない結果であった。その他の因子については有意差はなかった。

#### 3-2. 腎盂尿管癌症例における BMI と予後の関連

*underweight*, *normal*, *overweight*, *obesity* 群の順に 5 年癌特異的生存率はそれぞれ、71.3%、71.6%、77.3%、50.3% ( $p = 0.031$ )、5 年全生存率は 64.4%、66.9%、70.0%、50.0% ( $p = 0.08$ ) であった。

*overweight* 群は癌特異的生存において、他 3 群と比較して有意に良好であった。(Fig. 1)

癌特異的生存、全生存における単変量解析では、*obesity* 群が有意な予後不良な独立因子であった (*cancer specific survival*、*overall survival*: HR = 3.97、3.46、 $p = 0.02$ 、0.04)。

しかし、癌特異的生存における多変量解析では、病理学的病期、リンパ節転移陽性、腫瘍グレード、切除断端陽性、壁内脈管浸潤が、有意な予後不良な独立因子であったが、BMI は有意な因子に残らなかった (Table 3)。

### 3-3. 膀胱癌患者背景

Table2 に 286 症例の膀胱癌症例の臨床病理学的結果を示す。フォローアップ中央値は 30.9 ケ月であった。4 群間では underweight 群が有意に男性患者が少なく、手術時間が短い結果であった。その他の因子については有意差はなかった。

### 3-4. 膀胱癌症例における BMI と予後の関連

underweight, normal, overweight, obesity 群の順に 5 年癌特異的生存率はそれぞれ、69.7%、64.8%、79.8%、0% ( $p = 0.0019$ )、5 年全生存率は 65.7%、58.2%、79.8%、0% ( $p = 0.001$ ) であった。

Overweight 群は癌特異的生存率、全生存率において、他 3 群と比較して有意に良好であった(Fig. 2)。

癌特異的生存、全生存における単変量解析では、obesity 群が有意な予後不良な独立因子であり

(cancer specific survival、overall survival: HR = 5.26、4.19、 $p = 0.006$ 、0.017)、overweight 群は

全生存において(overall survival: HR = 0.40;  $p = 0.007$ ) 有意な予後良好な独立因子であった。

癌特異的生存における多変量解析では、obesity 群が有意な予後不良な独立因子 (HR = 7.47,  $p =$

0.002)であり、underweight 群は組織学的 pure urothelial carcinoma、病理学的病期、リンパ節

転移陽性の因子とともに有意な予後良好な独立因子であった(HR=0.37、 $P=0.029$ ) (Table 3)。

## 4. 考察

### 4-1. BMI と腎盂尿管癌の予後について

単変量解析では obesity 群は腎盂・尿管癌、膀胱癌ともに有意に予後不良であった。

また、多変量解析では、膀胱癌において有意な予後良好な独立因子であったが、腎盂・尿管癌においては BMI は有意な因子に残らなかった。肥満は術後の癌患者において不良な結果をもたらすことは良く知られている。[11,12] これは、肥満自体が生物学的により浸潤的な癌を生じる特徴を持つことと、肥満症例は術後合併症増加、不十分な腫瘍切除など手術自体が困難になる事によるためと考えられている。[13,17] しかし、腎盂・尿管癌、膀胱癌と肥満(BMI 高値)の予後の関連については未だ議論の余地がある問題である。Ehdaie らは obesity 群 (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) が、腎盂尿管癌の癌疾患特異的生存、全生存において不良な予後であったと報告している。[14] Bachir らは obesity 群 (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>)は有意に非再発生存において不良であったが、疾患特異的生存、全生存においては有意な因子ではなかったと報告している。[19]これらの結果と相反する、obesity 群が normal 群に比して良好な予後を示すという結果が本邦、韓国から報告されている。[15,18] 韓国の Kim らの報告ではアジア人向けの BMI カットオフを用い 3 群に分類しているが、Inamoto らは日本人の体格に応じて BMI を 2 群に分類している (BMI  $< 22$ 、BMI  $\geq 22$  kg/m<sup>2</sup>)。obesity 群の予後に対する結果が一定しないことは、アジア人において BMI カットオフ値が明確でなく、各研究でカットオフ値が異なっている事が一つの問題と考えられる。[20] Bachir らは肥満膀胱癌症例は有意に膀胱内再発が多かったため、不十分な膀胱カフ切除術により非再発生存が不良にな

ったと考察している。一方、本研究では BMI グループごとに膀胱内再発率に差を認めていなかった。最近の報告では、不十分な膀胱カフ切除術は尿管癌症例では不良な癌特異的生存に繋がるが、腎盂癌症例ではならないとされている。[21] Bachir らの報告では 12.6% の肥満症例が (BMI  $\geq$ 30) 尿管癌であるが、本研究では 0.4%に過ぎない。本研究で肥満が腎盂・尿管癌において予後に対する影響が限定となったのは、肥満尿管癌症例の少なさに起因する可能性があると考えられた。

#### 4-2 BMI と膀胱癌の予後について

膀胱癌においては、本研究と同様に、Chromcecki らが 4118 例を対象とした大規模検討において obesity 群が不良な癌特異的生存を示し、更に obesity 群は normal 群に比べ切除断端陽性症例が多かったと報告している。[17] また、Cantiello らは obesity 群(BMI  $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup>)は病理学的結果が不良であり、壁内脈管浸潤とリンパ節転移陽性に関連していたと報告している。[22] Chromcecki らは肥満患者はインスリンレベル増加に伴い IGF-1 (insulin-like growth factor-1)増加が誘導されるため、より浸潤性の高い腫瘍を認めると推察している。実際 IGF-1 receptor (IGF-1R)は腫瘍増殖に関与するとされている。[23] 本研究でも症例数は少ないものの、肥満症例は腎盂尿管癌、膀胱癌ともに癌特異的生存において予後不良であった。Nilda らは浸潤性膀胱癌 100 例を検討し、62% に IGF-1 受容体の過剰発現を認め、IGF-1 受容体過剰発現は有意に癌特異的死亡、全死亡率に関連していたと報告している。[24] この結果は本研究での obesity 群と不良な予後との関連の基礎科学的な説明となりうる。

#### 4-3. 低体重 (underweight)と膀胱癌の予後について

本研究では underweight 群は膀胱癌において、有意な予後良好な独立因子であった

underweight は筋肉量低下や脂肪減少に関連し、サルコペニアやカヘキシアとなるため、他癌腫では予後不良な結果と関連する報告が多い。[25] サルコペニアと膀胱癌症例の不良な予後の関連については最近の報告でもなされている。[26] しかし、膀胱癌において、underweight を BMI の予後分類に含めている検討自体が非常に少ない。538 症例の膀胱全摘術後の周術期栄養状態と予後に関する研究では、underweight のみではなく、術前血清アルブミンも全生存死亡率に有意に関与していたと報告している。[27] 本研究では、血清アルブミンなどの栄養状態指標を含めて検討していないため正確な事は述べられないが、日本人は元々他人種に比していわゆる痩せ型が多く、underweight が必ずしも、サルコペニアのような低栄養を反映していない可能性がある。[28] underweight 群が膀胱癌症例において予後良好であった明確な説明を持ち合わせていないが、underweight は診断時からの BMI、体重変化、栄養状態、骨格筋量などにも影響され、予後にも影響すると考えられるため、これらの因子も含めて検討する事により予後との関連が明らかになると考えられる。

#### 4-4. 過体重 (overweight)と膀胱癌の予後について

本研究では腎盂、尿管癌、膀胱癌ともに overweight 群が他群に比して有意に良好な予後を示していた。既存の報告でも overweight の腎盂、尿管癌、膀胱癌症例が obesity 症例に比して良好な予後

を示した報告がされている。[14,17] 近年の幾つかの疫学研究でも過体重(overweight)と死亡率の低下の関連が報告されている。例えば、米国成人を対象とした 20 年間の前向き疫学研究では、BMI 25-30 kg/m<sup>2</sup> 群が最も低い死亡率を示していた。[29] 更に、同様の報告が日本人の成人を対象とした報告でもなされている。[30] overweight が死亡率低下に影響する可能性について、その機序は明らかではないが、適度な栄養蓄積が死亡率低下に寄与する可能性が示唆されている。[31] 膀胱癌について、Chromicke らが癌特異的生存率において、overweight 群 (BMI 25-30 kg/m<sup>2</sup>) が normal 群に比して(BMI <25 kg/m<sup>2</sup>)有意に良好な結果であったと報告している。既に述べたように肥満は手術加療の難易度を上昇させ、根治性が不十分になる懸念があるが、本検討では腎盂・尿管癌、膀胱癌ともに overweight 群では肥満群に比して有意に手術時間が短く、有意差はないものの他 3 群に比してより切除断端陽性症例が少ない傾向にあった。これらの結果は、本検討で overweight 群が予後良好であった結果を説明する理由のひとつになると考えられる。overweight が腎盂・尿管癌、膀胱癌において予後に影響する機序を明らかにするためには更なる検討が必要である。

#### 4-5 本研究の限界

まず、第1に後方視的研究であり、無作為化されていないため、固有バイアスが存在する。例えば、リンパ節廓清は多数の術者がそれぞれの手技で施行しており、廓清リンパ節個数などが結果に影響を及ぼす可能性がある。また、約30%の症例が術前補助化学療法を施行されており(膀胱癌: n = 64; 腎盂尿管癌: n = 100)、施行のタイミング、化学療法の用量などは各施行医の判断となっている。また、肥満症例は体表面積の関係で化学療法が過少投与になる事も報告されている。[32]

しかし、本研究は多施設共同研究であり、実臨床での腎盂尿管癌、膀胱癌マネージメントを反映しているものとする。第2に、obesity 群が少ないことがあげられる。当該研究では obesity 群は全体の1.65%、12症例のみであったが、本邦の成人を対象とした研究でも、BMI >30 を定義とした肥満症例は全体の3%と報告されており、妥当な症例数であると考えられる。

[33] 第3に、術前術後体重変化を評価していない点がある。体格は年齢によって変化し、加齢とともに筋肉量は減少し、脂肪量が増加する傾向にある。[34] 更に、体組成を評価する胴囲なども評価しておらず、予後に影響する可能性のある周術期合併症率、栄養状態を反映する血清アルブミン値についても検討していない。これらの限界はあるものの、本検討の結果で、術前BMI値が術後予後リスク因子の1つとして術後治療決定の一助になる事を多施設共同研究で確認した。

BMIの予後に対するより詳細な影響を検討するため、更なる研究が必要である。

## 5. 総括

obesity 群は 根治手術療法後膀胱癌において独立した予後不良因子である一方、underweight 群は独立した予後良好因子であった。しかし、腎盂・尿管癌においては、BMI は有意な因子とならなかった。



## 6. 今後の課題

日本人においての根治手術療法術後の尿路上皮癌の body mass index の予後に対する影響の検討は極めて少ない。本邦において、本研究を除き 700 例を超える検討はなされていないが、本研究でも肥満群などにおいては症例数が少ないため、より大規模な症例の蓄積による検討が結果の確認のため必要である。

## 7. 謝辞

本研究を行うにあたり、御指導を下さいました北里大学院医学部泌尿器科学 岩村正嗣教授に深く感謝いたします。また、本臨床研究を主導して頂き、研究方法から校正まで懇切なご指導を頂いた北里大学院医学部泌尿器科学 松本和将准教授に深謝いたします。さらに、統計解析に関して直接御指導を頂いた池田勝臣先生に深く感謝いたします。そして、膨大な症例データ集積し、まとめて下さった共著の各施設諸先生方に深く感謝いたします。

## 8. 引用文献

1. Munoz JJ, Ellison LM. Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades. *J Urol* 2000;164:1523–1525.
2. Zigeuner R, Pummer K. Urothelial carcinoma of the upper urinary tract: surgical approach and prognostic factors. *EurUrol* 2008;53:720–731.
3. Waldert M, Karakiewicz PI, Raman JD, Remzi M, Isbarn H, Lotan Y, et al. A delay in radical nephroureterectomy can lead to upstaging. *BJU Int* 2010;105:812–817.
4. Zigeuner R1, Shariat SF, Margulis V, Karakiewicz PI, Roscigno M, Weizer A, et al. Tumour necrosis is an indicator of aggressive biology in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *Eur Urol* 2010;57:575–581.
5. Zigeuner R, Shariat SF, Margulis V, Karakiewicz PI, Roscigno M, Weizer A, et al. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *Eur Urol* 2012;61:1039–1047.
6. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19:666–675.
7. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Lotan Y, Rogers CG, Amiel GE, et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol* 2006;176:2414–2422.
8. Canter D, Long C, Kutikov A, Plimack E, Saad I, Oblaczynski M, et al. Clinicopathological outcomes after radical cystectomy for clinical T2 urothelial carcinoma: further evidence to support the use of neoadjuvant chemotherapy. *BJU Int* 2011;107:58–62.
9. Cao Y, Ma J. Body mass index, prostate cancer-specific mortality, and biochemical recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:486–501.
10. Choi Y, Park B, Jeong BC, Seo SI, Jeon SS, Choi HY, et al. Body mass index and survival in patients with renal cell carcinoma: a clinical-based cohort and meta-analysis. *IntJ Cancer* 2013;132:625–634.
11. Chan DS, Vieira AR, Aune D, Bandera EV, Greenwood DC, McTiernan A, et al. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol* 2014;25:1901–1914.
12. Schlesinger S1, Siegert S, Koch M, Walter J, Heits N, Hinz S, et al. Postdiagnosis body mass index and risk of mortality in colorectal cancer survivors: a prospective study

and meta-analysis. *Cancer Causes Contr* 2014;25:1407–1418.

13. Maurer T, Maurer J, Retz M, Paul R, Zantl N, Gschwend JE, et al. Influence of body mass index on operability, morbidity and disease outcome following radical cystectomy. *Urol Int* 2009;82:432–439.

14. Ehdaie B, Chromecki TF, Lee RK, Lotan Y, Margulis V, Karakiewicz PI, et al. Obesity adversely impacts disease specific outcomes in patients with upper tract urothelial carcinoma. *J Urol*. 2011;186:66–72.

15. Inamoto T, Komura K, Watsuji T, Azuma H. Specific body mass index cut-off value in relation to survival of patients with upper urinary tract urothelial carcinomas. *Int J Clin Oncol* 2012;17:256–262.

16. Kwon T, Jeong IG, You D, Han KS, Hong S, Hong B, et al. Obesity and prognosis in muscle-invasive bladder cancer: the continuing controversy. *Int J Urol* 2014;21:1106–1112.

17. Chromecki TF, Cha EK, Fajkovic H, Rink M, Ehdaie B, Svatek RS, et al. Obesity is associated with worse oncological outcomes in patients treated with radical cystectomy. *BJU Int* 2013;111:249–255.

18. Kim HS, Jeong CW, Kwak C, Kim HH, Ku JH. Can body mass index predict survival outcomes in patients treated with radical nephroureterectomy for upper-tract urothelial carcinoma? *Int Urol Nephrol* 2015;47:1311–1320.

19. Bachir BG, Aprikian AG, Izawa JI, Chin JL, Fradet Y, Fairey A, et al. Effect of body mass index on the outcomes of patients with upper and lower urinary tract cancers treated by radical surgery: results from a Canadian multicenter collaboration. *Urol Oncol* 2014;32:441–448.

20. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 2004;363:157–163.

21. Ha YS, Chung JW, Choi SH, Lee JN, Kim BS, Kim TH, et al. Impact of a bladder cuff excision during radical nephroureterectomy on cancer specific survival in the patients with upper tract urothelial cancer in Korea: a retrospective, multi-institutional study. *Minerva Urol Nephrol* 2017;69:466–474.

22. Cantiello F, Cicione A, Autorino R, Salonia A, Briganti A, Ferro M, et al. Visceral obesity predicts adverse pathological features in urothelial bladder cancer patients undergoing radical cystectomy: a retrospective cohort study. *World J Urol* 2014;32:559–564.

23. Brahmkhatri VP, Prasanna C, Atreya HS. Insulin-like growth factor

- system in cancer: novel targeted therapies. *Biomed Res Int* 2015;2015:538019.
24. Gonzalez-Roibon N, Kim JJ, Faraj SF, Chaux A, Bezerra SM, Munari E, et al. Insulin-like growth factor-1 receptor overexpression is associated with outcome in invasive urothelial carcinoma of urinary bladder: a retrospective study of patients treated using radical cystectomy. *Urology* 2014;83:1444, e1–6.
  25. Meza-Junco J, Montano-Loza AJ, Baracos VE, Prado CM, Bain VG, Beaumont C, et al. Sarcopenia as a prognostic index of nutritional status in concurrent cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:861–870.
  26. Psutka SP, Carrasco A, Schmit GD, Moynagh MR, Boorjian SA, Frank I, et al. Sarcopenia in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy: impact on cancerspecific and all-cause mortality. *Cancer* 2014;120:2910–2918.
  27. Gregg JR, Cookson MS, Phillips S, Salem S, Chang SS, Clark PE, et al. Effect of pre-operative nutritional deficiency on mortality after radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol* 2011; 185:90–96.
  28. Yanai M, Kon A, Kumasaka K, Kawano K. Body mass index variations by age and sex, and prevalence of overweight in Japanese adults. *Int J Obes* 1997;21:484–488.
  29. Lew EA. Mortality and weight: insured lives and the American Cancer Society studies. *Ann Intern Med* 1985;103:1024–1029.
  30. Tamakoshi A, Yatsuya H, Lin Y, Tamakoshi K, Kondo T, Suzuki S, et al. BMI and all-cause mortality among Japanese older adults: findings from the Japan collaborative cohort study. *Obesity* 2010;18:362–369.
  31. Demark-Wahnefried W, Platz EA, Ligibel JA, Blair CK, Courneya KS, Meyerhardt JA, et al. The role of obesity in cancer survival and recurrence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:1244–1259.
  32. Lennon H, Sperrin M, Badrick E, Renehan AG. The obesity paradox in cancer: a review. *Curr Oncol Rep* 2016;18:56.
  33. Yoshiike N, Seino F, Tajima S, Arai Y, Kawano M, Furuhashi T, et al. Twenty-year changes in the prevalence of overweight in Japanese adults: the national nutrition survey 1976–95. *Obes Rev* 2002;3:183–190.
  34. Mafra D, Guebre-Egziabher F, Fouque D. Body mass index, muscle and fat in chronic kidney disease: questions about survival. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2461–2466.

## 9. 業績目録

### (I) 原著

1. Koguchi D, Matsumoto K, Ikeda M, Taoka Y, Hirayama T, Murakami Y, Utsunomiya T, Matsuda D, Okuno N, Irie A, Iwamura M :Investigation of estimated glomerular filtration rate and its perioperative change in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma: A multi-institutional retrospective study.Asia Pac J Clin Oncol, In press doi: 10.1111/ajco.12856.
2. Murakami Y, Matsumoto K, Ikeda M, Utsunomiya T, Hirayama T, Koguchi D, Matsuda D, Okuno N, Taoka Y, Irie A, Iwamura M :Impact of body mass index on the oncological outcomes of patients with upper and lower urinary tract cancers treated with radical surgery: A multi-institutional retrospective study.Asia Pac J Clin Oncol, In press doi: 10.1111/ajco.12848.
3. Ikeda M, Matsumoto K, Hirayama T, Koguchi D, Murakami Y, Matsuda D, Okuno N, Utsunomiya T, Taoka Y, Irie A, Iwamura M:Selected High-Risk Patients With Upper Tract Urothelial Carcinoma Treated With Radical Nephroureterectomy for Adjuvant Chemotherapy: A Multi-Institutional Retrospective Study.Clin Genitourin Cancer,in press doi: 10.1016/j.clgc.2017.10.014.
4. 村上泰清、若田部陽司、高嶋力弥、石井淳一郎、嶺井定嗣、入江啓  
前立腺肥大症/下部尿路症状に対するシロドシンの有用性の検討  
泌尿器科外科、27:209～214, 2014.

### (II) 著書

なし

### (III) 総説・講座

なし

### (IV) 症例・臨床治験・その他

1. Murakami Y, Tabata K, Sugita A, Mochizuki K, Maeyama R, Okazaki M, NishiM, MatsumotoK,FujitaT, SatohT, JiangSX,SaegusaM,Iwamura M.Multidisciplinary treatment including systemic chemotherapy for a malignant phyllodes tumour of the prostate.  
Can Urol Assoc J, 8:E263～5.2014

## 10. 图表

**TABLE 1** Comparison of clinical and pathological characteristics of upper tract urothelial cancer patients treated with radical nephroureterectomy according to BMI category

	Overall	Underweight	Normal	Overweight	Obese	P
n (%)	441	35	307	92	7	
Median (IQR) age, years	69 (62-75)	73 (65-79)	69 (62-75)	69 (60-77)	65 (62-76)	0.201
Median follow-up, months	35.7	33.5	34.9	43	9.1	0.037
Sex						0.163
Male	319 (72.3)	20 (57.1)	223 (72.6)	71 (77.2)	5 (71.4)	
Female	122 (27.7)	15 (42.9)	84 (27.4)	21 (22.8)	2 (28.6)	
Surgery						0.813
Open	247 (56.0)	22 (62.9)	172 (56.0)	49 (53.3)	4 (57.1)	
Pure laparoscopic	194 (44.0)	13 (37.1)	135 (44.0)	43 (46.7)	3 (42.9)	
Robot-assisted	0	0	0	0	0	
Median operative time, min	288	213	288	298	393	0.001
Median blood loss, mL	273	200	260	340	730	0.023
Histology						0.159
UC	404 (91.6)	31 (88.6)	281 (91.5)	87 (94.6)	5 (71.4)	
Non-UC	37 (8.4)	4 (11.4)	26 (8.5)	5 (5.4)	2 (28.6)	
Primary organ						0.516
Renal pelvis	245 (55.6)	18 (51.4)	166 (54.1)	56 (60.9)	5 (71.4)	
Ureter	196 (44.4)	17 (48.6)	141 (45.9)	36 (39.1)	2 (28.6)	
Pathological T stage						0.686
≤T2	259 (58.7)	22 (62.9)	176 (57.4)	58 (63.0)	3 (42.9)	
≥T3	182 (41.3)	13 (37.1)	131 (42.6)	34 (37.0)	4 (57.1)	
Pathological lymph node status						0.622
pN0	223 (50.6)	22 (62.9)	157 (51.1)	41 (44.6)	3 (42.9)	
pN+	31 (7.0)	2 (5.7)	22 (7.2)	6 (6.5)	1 (14.2)	
pNx	187 (42.4)	11 (31.4)	128 (41.7)	45 (48.9)	3 (42.9)	
Tumor grade						0.771
G1/2	305 (69.1)	24 (68.6)	212 (69.0)	65 (70.7)	4 (57.1)	
G3	130 (29.5)	11 (31.4)	89 (29.0)	27 (29.3)	3 (42.9)	
Unknown	6 (1.4)	0	6 (2.0)	0	0	
Lymphovascular invasion						0.957
Present	156 (35.4)	12 (34.3)	113 (36.8)	29 (31.5)	2 (28.6)	
Absent	262 (59.4)	21 (60.0)	178 (58.0)	58 (63.0)	5 (71.4)	
Unknown	23 (5.2)	2 (5.7)	16 (5.2)	5 (5.4)	0	
Soft tissue surgical margin						0.394
Positive	31 (7.0)	3 (8.6)	24 (7.8)	3 (3.3)	1 (14.2)	
Negative	410 (93.0)	32 (91.4)	283 (92.2)	89 (96.7)	6 (85.8)	
Adjuvant chemotherapy						0.234
Yes	100 (22.7)	4 (11.4)	71 (23.1)	22 (23.9)	3 (42.9)	
No	341 (77.3)	31 (88.6)	236 (76.9)	70 (76.1)	4 (57.1)	
Bladder cancer recurrence						0.319
Yes	186 (42.2)	12 (34.3)	125 (40.7)	45 (48.9)	4 (57.1)	
No	255 (57.8)	23 (65.7)	182 (59.3)	47 (51.1)	3 (42.9)	

BMI, body mass index; UC, urothelial carcinoma; IQR, interquartile range.

**TABLE 2** Comparison of clinical and pathological characteristics of bladder cancer patients treated with radical cystectomy according to BMI category

	Overall	Underweight	Normal	Overweight	Obese	P
n (%)	286	38	190	53	5	
Median (IQR) age, years	68 (61–74)	67 (61–75)	68 (61–74)	69 (63–72)	72 (65–83)	0.615
Median follow-up, months	30.9	26.1	28	45.1	11.6	0.067
Sex						0.001
Male	223 (77.9)	21 (55.3)	151 (79.4)	46 (76.8)	5 (100)	
Female	63 (22.0)	17 (44.7)	39 (20.6)	7 (13.2)	0	
Surgery						0.814
Open	267 (93.4)	35 (92.1)	176 (92.6)	51 (96.4)	5 (100)	
Pure laparoscopic	14 (4.9)	3 (7.9)	10 (5.3)	1 (1.8)	0	
Robot-assisted	5 (1.7)	0	4 (2.1)	1 (1.8)	0	
Median operative time, min	457	400	455	483	523	0.011
Median blood loss, mL	1930	1545	1900	2300	2148	0.051
Histology						0.642
UC	226 (79.0)	32 (84.2)	146 (76.8)	44 (83.0)	4 (80)	
Non-UC	60 (21.0)	6 (15.7)	44 (23.2)	9 (17.0)	1 (20)	
Pathological T stage						0.093
≤T2	152 (53.1)	11 (28.9)	101 (53.2)	37 (69.8)	3 (60)	
≥T3	134 (46.9)	27 (71.1)	89 (46.8)	16 (30.1)	2 (40)	
Pathological lymph node status						0.085
pN0	227 (79.4)	28 (73.6)	151 (79.4)	45 (85.0)	3 (60)	
pN+	53 (18.6)	10 (26.3)	35 (18.6)	7 (13.2)	1 (20)	
pNx	6 (2.0)	0	4 (2.1)	1 (1.8)	1 (20)	
Tumor grade						0.96
G1/2	95 (33.2)	11 (28.9)	64 (33.7)	19 (35.9)	1 (20)	
G3	158 (55.2)	23 (60.5)	105 (55.3)	27 (50.9)	3 (60)	
Unknown	33 (11.6)	4 (10.6)	21 (11.0)	7 (13.2)	1 (20)	
Lymphovascular invasion						0.406
Present	135 (47.2)	23 (60.5)	89 (46.9)	21 (39.6)	2 (40)	
Absent	135 (47.2)	14 (36.8)	90 (47.3)	29 (54.8)	2 (40)	
Unknown	16 (5.6)	1 (2.6)	11 (5.8)	3 (5.6)	1 (20)	
Soft tissue surgical margin						0.168
Positive	28 (9.8)	4 (10.6)	22 (11.5)	1 (1.8)	1 (20)	
Negative	258 (90.2)	34 (89.4)	168 (88.5)	52 (98.2)	4 (80)	
Adjuvant chemotherapy						0.48
Yes	64 (22.4)	11 (28.9)	42 (22.1)	11 (20.7)	0	
No	222 (77.6)	27 (71.1)	148 (77.9)	42 (79.3)	5 (100)	

BMI, body mass index; UC, urothelial carcinoma; IQR, interquartile range.



**TABLE 3** Multivariate analysis of factors influencing cancer-specific survival for 441 upper tract urothelial cancer patients treated with radical nephroureterectomy and 286 bladder cancer patients treated with radical cystectomy

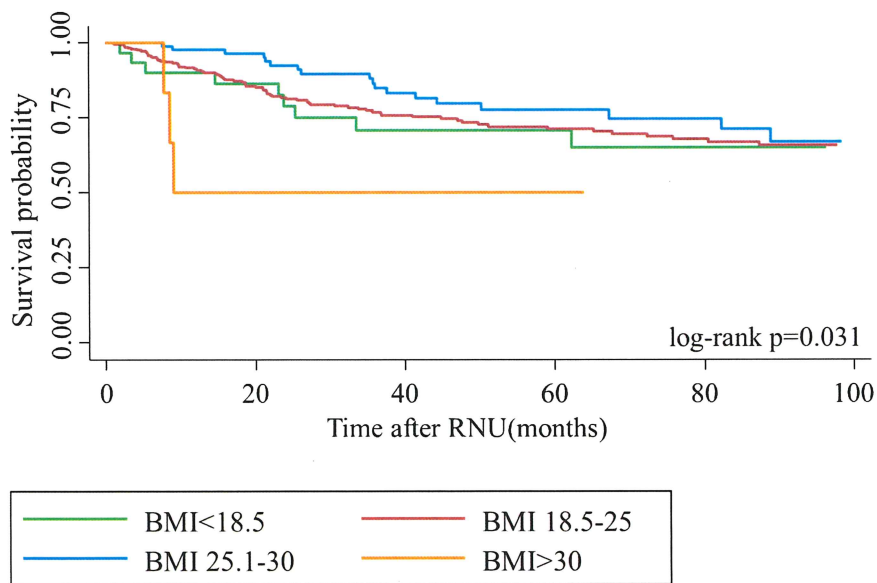
	UTUC			BC		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Age (continuous)	0.98	0.96-1	0.203	1	0.97-1.03	0.921
Sex (female)	1.05	0.63-1.75	0.825	1.45	0.81-2.60	0.204
BMI <18.5	0.96	0.44-2.07	0.923	0.37	0.15-0.9	0.029
BMI 25.1-30	0.83	0.47-1.49	0.55	0.67	0.33-1.38	0.284
BMI >30	1.55	0.42-5.73	0.509	7.47	2.08-26.5	0.002
BMI 18.5-25	1	-	-	1	-	-
Histology UC	1.61	0.87-2.99	0.126	1.74	1.01-3.02	0.045
Tumor grade	1.9	1.18-3.05	0.007	0.62	0.32-1.19	0.151
Pathological T stage	2.97	1.7-5.17	<0.0001	2.62	1.31-5.23	0.006
Pathological lymph node metastasis	3.01	1.61-5.61	0.001	2.73	1.47-5.09	0.001
Lymphovascular invasion	3.82	2.14-6.80	<0.0001	1.5	0.74-3.03	0.252
Concomitant carcinoma <i>in situ</i>	0.82	0.45-1.5	0.533	0.79	0.32-1.94	0.611
Soft tissue surgical margin	3.63	1.98-6.62	<0.0001	1.79	0.9-3.59	0.096
Adjuvant chemotherapy	0.52	0.311-0.875	0.014	1.32	0.73-2.4	0.353

UTUC, upper tract urothelial cancer; BC, bladder cancer; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; BMI, body mass index; UC, urothelial carcinoma.

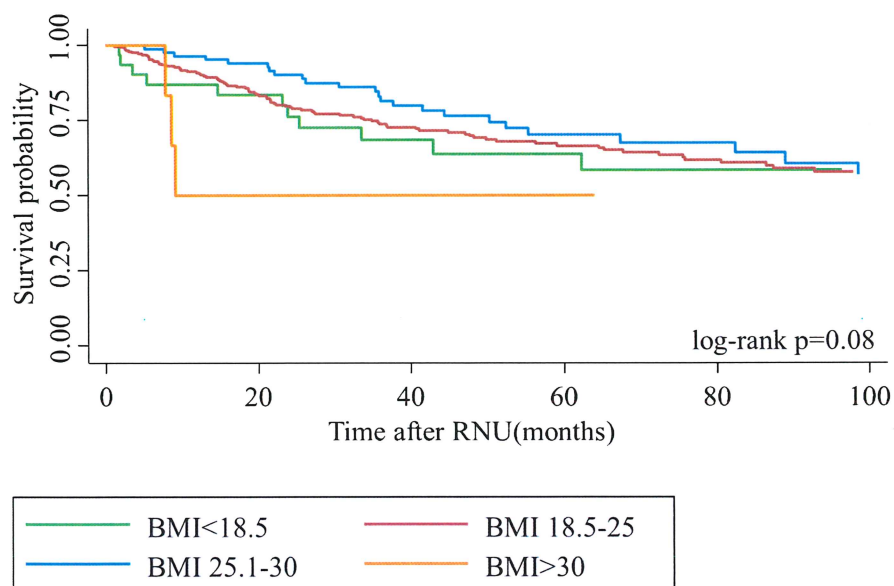
Figure 1

Kaplan–Meier analysis of (a) cancer-specific survival and (b) overall survival for 441 upper tract urothelial cancer patients treated with radical nephroureterectomy according to body mass index category. RNU, radical nephroureterectomy

(a)



(b)



## Figure 2

Kaplan–Meier analysis of (a) cancer-specific survival and (b) overall survival for 286 bladder cancer patients treated with radical cystectomy according to body mass index category. RC, radical cystectomy

