

疑問

- ・腎機能 (eGFR) は癌罹患リスクに関連するか？
- ・腎機能低下の有無で他の発癌リスク因子に違いがないか？

J-MICC
STUDY

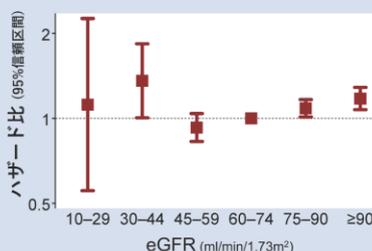
方法

コホート・対象者

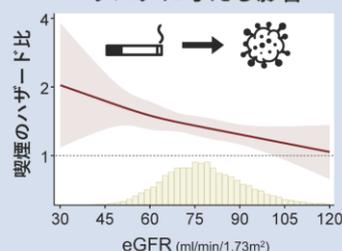


結果 癌罹患：4,278人 (観察期間中央値 9.3年)

腎機能と癌罹患の関連



腎機能が喫煙の発癌リスクに与える影響



結論

- ・eGFRの中等度低値と高値は高い癌罹患リスクに関連する
- ・腎機能が低下するほど喫煙による発癌リスクが大きくなる

腎機能と癌リスクの関連及び、腎機能が他の発癌リスク因子に及ぼす影響 ～腎機能が低下するほど喫煙の発癌リスクが上昇することを発見～

名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学の倉沢史門(臨床研究教育学 助教)、今泉貴広 特任助教、丸山彰一 教授らの研究グループは、日本多施設共同コホート研究(J-MICC 研究)の追跡データを用いたコホート研究^{*1}として、腎機能と癌罹患・癌死亡の関連、さらに腎機能の低下している患者と保たれている患者での発癌リスク因子の違いについて調査しました。その結果、腎機能の指標である推定糸球体濾過量^{*2} (eGFR)の中等度低値と高値は発癌リスクに関連すること、eGFR 高値は高い癌死亡リスクに関連すること、腎機能が低下している人ほど喫煙による発癌リスクが高くなることを明らかにしました。この研究は、文部科学省科学研究費 学術変革領域研究「コホート・生体試料支援プラットフォーム(CoBiA)」による支援を受けて、J-MICC 研究の松尾恵太郎 主任研究者(愛知県がんセンター研究所 がん予防研究分野 分野長)、若井建志 中央事務局長(名古屋大学大学院医学系研究科予防医学 教授)らとの共同研究として行ったものです。

慢性腎臓病^{*3}は日本の成人の約8人に1人が有する国民病です。これまでの研究から腎機能低下が癌罹患に関連するとの報告がありましたが、全ての研究結果で一致はしておらず、日本人を対象とした研究は限られていました。また、腎機能低下が他の発癌リスク因子(喫煙、飲酒、食習慣、肥満など)に及ぼす影響についても分かっていませんでした。

本研究グループは、J-MICC 研究の参加者約5.5万人のおよそ10年間の追跡調査によって、eGFRと癌罹患・癌死亡の関連の評価と、腎機能低下の有無での発癌リスクの違いの評価を行いました。eGFR 60~74 ml/min/1.73m²の人と比較して、eGFR 中等度低値(30~44 ml/min/1.73m²)は36%高い発癌リスク、eGFR 高値(≥75 ml/min/1.73m²)は9~18%高い発癌リスクに関連し、eGFRは低くても高くても発癌リスクであるというU字型の関連であることがわかりました。また、喫煙は腎機能の保たれた人にとっても発癌のリスクですが、腎機能が低下するほどそのリスクが大きくなることを発見しました。

これらの結果は、発癌リスクの高い人に積極的にスクリーニング検査^{*4}を行うなどの医療の最適化や、特に腎機能の低下している人に重点的に禁煙の支援を行うなどの施策策定に役立てることができます。

本研究成果は、2023年5月9日付オンライン版『International Journal of Cancer』に掲載されました。

ポイント

- 腎機能の指標である推定糸球体濾過量の中等度低値と高値は高い発癌リスクに関連した。
- 喫煙による発癌リスクは腎機能が低下するほど高くなった。
- これらの研究結果は、特に発癌リスクの高い集団を特定し、積極的なスクリーニング検査をしたり、腎機能の低下した患者に重点的に禁煙の支援を行うなどの医療の最適化に役立てることができる。

1. 背景

日本の慢性腎臓病の患者数は約 1,300 万人と推計され、成人の 8 人に 1 人が有する国民病となっています。透析療法が必要な慢性腎不全の患者さんでは、慢性炎症、酸化ストレス、免疫能低下、低栄養などを伴いやすいことにより、癌の発症リスクが高いことが知られています。透析療法を必要としない保存期の慢性腎臓病の患者さんについても、腎機能低下が発癌リスクに関連するという報告があります。そして、腎機能の低下している患者さんでは、癌治療において通常量の抗癌剤を使用できない、副作用が生じやすいなどの問題があり、癌関連死亡率が高いことも知られています。また、癌患者さんでは癌自体あるいは抗癌剤治療などの影響で腎機能が低下しやすいことも知られています。このような関連から、慢性腎臓病患者における発癌、癌患者における慢性腎臓病合併は診療において重要度が大きく、Onco-Nephrology という新たな学問領域の提唱とともに注目度が高まっています。しかし、これまでの報告では腎機能(eGFR)が低いほど発癌リスクが上昇するというものと、必ずしも関連しないというものがあり、また eGFR が低だけでなく、高い eGFR も発癌リスクに関連するという報告もあり、結果が一貫していませんでした。特に癌については発症リスクなどに人種差がありますが、日本人を対象とした研究は限られていました。加えて、腎機能低下が他の発癌リスク因子に及ぼす影響についても分かっていませんでした。

より発癌リスクの高い人、特にリスクの高い癌の種類を明らかにすることは、ハイリスクな人に積極的にスクリーニング検査を行うといった診療の最適化に役立てることができます。また、腎機能の低下した人に特有の癌リスク因子があれば、腎機能の低下した人の癌予防のための介入に繋がる可能性があります。そこで本研究グループは、日本全国から 35~69 歳の男女、約 9.2 万人が参加している J-MICC 研究の追跡調査のデータを使用して、日本における腎機能と発癌リスクについて、全ての癌および臓器別の癌とに分けて調査を行い、さらに腎機能の保たれている人と低下している人の間で喫煙、飲酒、食習慣、肥満などの発癌リスクの大きさに違いがないかを評価しました。

2. 研究成果

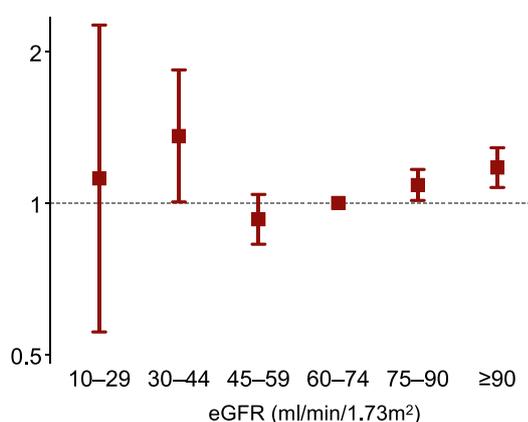
J-MICC 研究に 2005 年~2014 年に参加した人のうち、登録時に癌罹患歴がなく、登録時の腎機能データと追跡データを有する約 5.5 万人について、登録時の eGFR により、10~29、30~44、45~59、60~74、75~89、 ≥ 90 ml/min/1.73m² の 6 群に分けて、癌罹患(全ての癌、直腸癌、胃癌、腎癌)、癌死亡について比較しました。さらに、eGFR < 60、 ≥ 60 ml/min/1.73m² の 2 群に分けて他のリスク因子の発癌リスクの大きさを比較し、腎機能により違いが見られた因子についてはさらに詳しく調査しました。

腎機能と癌罹患の関連(図 1)

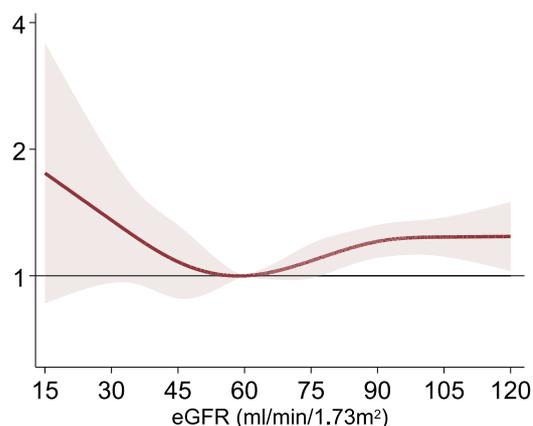
約 9.3 年の観察期間に約 4,300 人(全体の約 8%)の参加者が癌と診断されました。eGFR 60 ~74 ml/min/1.73m²と比較して腎機能の中等度低下(eGFR 30~44 ml/min/1.73m²)は、36%高い癌発症リスクに関連しました。高度の腎機能低下(eGFR 10~29 ml/min/1.73m²)もやや発症リスクが高い傾向でしたが、該当する人が全体の 56 名のみで、統計学的検討をするには不十分な人数ということもあり、今回の評価では発症リスクとの明らかな関連は見られませんでした。また、逆に高い eGFR(≥75 ml/min/1.73m²)も 9~18%高い発症リスクに関連しました(図 1A)。このように、eGFR は低くても高くても発症リスクであるという U 字型の関連が示されました(図 1B)。臓器別の癌についての解析では、特に腎機能の低下した人の発症例が十分な人数ではなかったものの、胃癌と腎癌では腎機能が低下するほどリスクが高くなる傾向が見られました。一方で、直腸癌は腎機能によって明らかなリスクの変化が見られませんでした。

図1. 腎機能 (eGFR) と癌罹患の関連

A 各eGFRカテゴリーの調整ハザード比 (95%信頼区間)



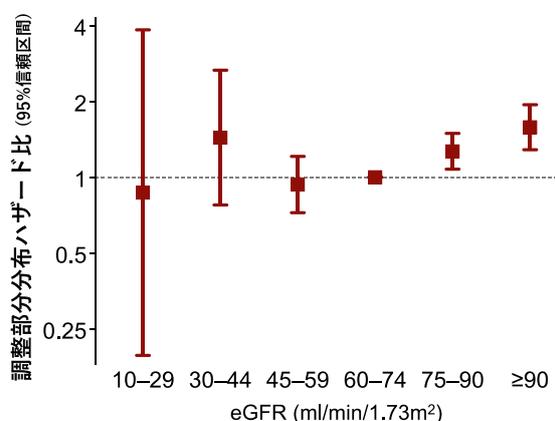
B 連続的なeGFRの調整ハザード比の曲線



腎機能と癌死亡の関連(図 2)

観察期間に約 1,600 人(全体の約 3%)が死亡しました。このうちおよそ半数にあたる約 800 名が癌による死亡でした。eGFR 60 ~74 ml/min/1.73m²と比較して腎機能の低下は、癌死亡と統計学的に有意な関連は見られませんでした。本研究に含まれる eGFR < 45 ml/min/1.73m² の人の参加者数および癌死亡者数が比較的小さいため、これについては本研究結果から結論づけることはできないと考えられます。一方、eGFR ≥75 ml/min/1.73m² は高い癌死亡リスクに関連しました。この理由は明らかになっていませんが、衰弱していて筋肉量の少ない人ほど eGFR が高くなりやすいことから、そのような人で癌死亡リスクが高いという可能性や、eGFR が高い人は正確な腎機能の評価することができ

図2. 腎機能 (eGFR) と癌死亡の関連

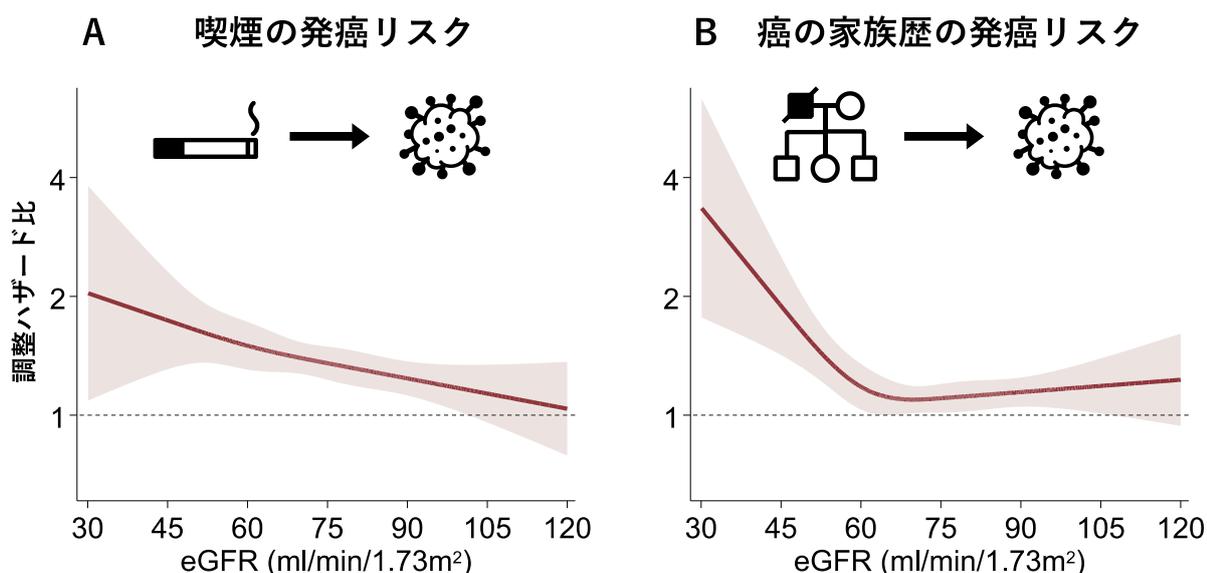


ないために適切な投与量の抗癌剤を使用できない、あるいは抗癌剤の排泄が早いため効果が得られにくいといった可能性が考えられます。

他の発癌リスク因子の腎機能による違い(図3)

腎機能の保たれている人(eGFR ≥ 60 ml/min/1.73m²)と低下している人(eGFR < 60 ml/min/1.73m²)の2つのグループ間で他の癌のリスク因子について比較すると、喫煙、癌の家族歴は腎機能が低下している人でより大きな発癌リスクに関連していました。eGFRを連続値として詳しく評価すると、喫煙は腎機能の保たれた人でも発癌リスクですが、eGFR全域にわたり、腎機能が低下するほどそのリスクは大きくなっていました(図3A)。この理由として、タバコに含まれる発癌物質の一部は腎機能が低下していると排泄されにくく体内に蓄積しやすいために強く影響が出ることなどが考えられます。一方、癌の家族歴はeGFR 60 ml/min/1.73m²以上では一定で60 ml/min/1.73m²以下では腎機能が低下するほど発癌との関連が大きくなりました(図3B)。この理由としては、腎機能低下と発癌の原因となるような遺伝子異常が共存しやすい可能性や、腎機能低下、癌のどちらにもリスクとなるような生活習慣や環境への曝露が家族間で似通っている可能性が考えられます。

図3. 腎機能(eGFR)が他の発癌リスク因子に及ぼす影響



3. 今後の展開

本研究結果は、eGFRの低い人と高い人にはより癌の発症に注意する根拠になり得ます。特に、腎機能の低下した人では腎癌や胃癌のスクリーニング検査を積極的に実施することは早期発見・治療に繋がりがやすいと考えられます。また、低いeGFRだけでなく、高いeGFRも発癌リスクに関連したことについて研究を進めることで、発癌に関する医学的な知見を深められる可能性があります。

また、腎機能の低下した人ほどタバコによる発癌リスクが大きくなるという結果は、特にこれらの人にとってタバコを避けることが重要であることを示しています。そのため、腎機能の低下した人に重点的に禁煙の支援を実施するための施策の策定の根拠になり得ます。

4. 用語説明

*1 コホート(コホート)研究:特定の集団を一定期間追跡し、研究対象となる疾病の発生率を評価・比較する観察研究の手法です。

*2 糸球体濾過量:単位時間あたりに腎臓の糸球体という部分で濾過される血液の量のことです。簡単に測定することができないため、血清クレアチニン濃度、年齢、性別から計算した推定糸球体濾過量(eGFR)が腎機能の指標として広く用いられています。

*3 慢性腎臓病:慢性的に腎機能の低下(eGFR<60 ml/min/1.73m²)または尿異常が続く状態を指します。

*4 スクリーニング検査:無症状の人を対象に、疾病の疑いのある者を発見することを目的に行う検査のことです。

5. 発表雑誌

掲雑誌名:International Journal of Cancer

論文タイトル:Association of kidney function with cancer incidence and its influence on cancer risk of smoking: the Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study

著者:

Shimon Kurasawa,^{1,2} Takahiro Imaizumi,^{1,3} Shoichi Maruyama,¹ Keitaro Tanaka,⁴ Yoko Kubo,⁵ Mako Nagayoshi,⁵ Hiroaki Ikezaki,^{6,7} Sadao Suzuki,⁸ Teruhide Koyama,⁹ Chihaya Koriyama,¹⁰ Aya Kadota,¹¹ Sakurako Katsuura-Kamano,¹² Kiyonori Kuriki,¹³ Kenji Wakai,⁵ Keitaro Matsuo^{14,15}

所属:

¹ Department of Nephrology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

² Department of Clinical Research Education, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

³ Department of Advanced Medicine, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan

⁴ Department of Preventive Medicine, Faculty of Medicine, Saga University, Saga, Japan

⁵ Department of Preventive Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

⁶ Department of General Internal Medicine, Kyushu University Hospital, Fukuoka, Japan

⁷ Department of Comprehensive General Internal Medicine, Kyushu University Faculty of Medical Sciences, Fukuoka, Japan

⁸ Department of Public Health, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan

- ⁹ Department of Epidemiology for Community Health and Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan
- ¹⁰ Department of Epidemiology and Preventive Medicine, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima, Japan
- ¹¹ NCD Epidemiology Research Center, Shiga University of Medical Science, Otsu, Japan
- ¹² Department of Preventive Medicine, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan
- ¹³ Laboratory of Public Health, Division of Nutritional Sciences, School of Food and Nutritional Sciences, University of Shizuoka, Shizuoka, Japan
- ¹⁴ Division of Cancer Epidemiology and Prevention, Aichi Cancer Center, Nagoya, Japan
- ¹⁵ Department of Cancer Epidemiology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

DOI: 10.1002/ijc.34554

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Int_230516en.pdf