

博士論文

論文題目 膀胱がんの病理組織および予後の性差：
神奈川県地域がん登録を用いた分析

氏 名 財津 将嘉

要旨	3
I. 序文	4
I.1膀胱がんの疫学.....	4
I.1.1 罹患率および死亡率.....	4
I.1.2 病理組織学的特徴	6
I.2 膀胱がんのリスク因子.....	7
I.2.1 環境的因子.....	7
I.2.2 遺伝的因子.....	9
I.2.3 性および人種民族的因子.....	10
I.3 本研究の目的.....	12
II. 方法	13
III. 結果	17
IV. 考察.....	21
V. 結論	26
VI. 謝辞.....	27
VII. 引用文献	28
図 1.....	37
図 2.....	38
図 3.....	39
図 4.....	40

図 5.....	41
表 1.....	42
表 2.....	43
表 3.....	44
表 4.....	45
表 5.....	46
表 6.....	47
表 7.....	48
表 8.....	49
表 9.....	50
表 10.....	51
付録.....	52

要旨

神奈川県地域がん登録の初発性膀胱癌 13184 例を対象とし、膀胱がんの病理組織および予後の性差を検討した。病理組織を尿路上皮癌、非尿路上皮癌に分け、年齢、診断時期で調整した男性に対する女性の非尿路上皮癌のオッズ比を求めた。コックス比例ハザードモデルにより、病理組織、年齢、診断時期で調整した男性に対する女性の全死亡ハザード比を求めた。男性に対して、女性の非尿路上皮癌のオッズ比 (95% 信頼区間) は 2.14 (1.81-2.52) であった。膀胱がんによる女性の男性に対する全死亡ハザード比は 1.15 (1.06-1.23) であった。膀胱がんの病理組織および予後は女性の方が不良であった。

I. 序文

I.1 膀胱がんの疫学

I.1.1 罹患率および死亡率

International Agency for Research on Cancer が行った世界 184 か国のがん登録のデータを集計した GLOBOCAN 2012 によれば、2012 年には、全世界で 429,800 名が新たに膀胱がん罹患し、165,100 名が膀胱がんで死亡したと推計されている¹。世界全体でみると、男性の膀胱がんの年齢調整罹患率は、人口 10 万人あたり 9.0 で、男性の全がんの罹患率の中では第 6 位であり、女性の膀胱がんの年齢調整罹患率は、人口 10 万人あたり 2.2 で、女性の全がんの罹患率の中では第 19 位である²。各地域では罹患率は異なるが、一般に男性の方が罹患率は高い。

膀胱がんの罹患率には地域差があり、特に欧米諸国で高い。国連が定義する more developed countries (ヨーロッパ、北アメリカ、オーストラリア・ニュージーランド、日本) と less developed countries (アフリカ、日本を除くアジア、ラテンアメリカ、カリブ海諸国、メラネシア、ミクロネシア、ポリネシア) の年齢調整罹患率 (人口 10 万対) を比較すると、男性は 16.9 対 5.3、女性は 3.7 対 1.5 である¹。この罹患率は、最も高い南ヨーロッパ、西ヨーロッパ、北アメリカと、最も低い東アフリカ、中央アフリカ、西アフリカで 10 倍程度の地域差がある¹。アメリカと日本の年齢調整罹患率を比較した場合、男性は 36.7 対 17.7、女性は 9.1 対 3.6 である^{3,4}。この地域差には、データソースとなる各国のがん登録が、深達度の浅い膀胱がん (Tis、Ta) を「がん」として扱うかどうかによって生じる差や⁵、がん登録が国全体を網羅しているかどうか

かで生じる差も含まれている⁶。

西洋諸国では、膀胱がんの罹患率は、近年は減少傾向または現状維持である¹。しかし、途上国では膀胱がんの罹患率は今後上昇すると予測され、特に中国では、喫煙の影響で上昇すると予測されている⁷。日本では、1985～2013年の間、上皮内がんを含む膀胱がんの罹患率は、男性は年間2.0%上昇、女性は1.3%上昇している⁸。国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」(<http://ganjoho.jp>)の最新の情報によれば、2011年の日本の年齢調整罹患率は人口10万人あたり男性21.9、女性4.6である。

膀胱がんの死亡率は、膀胱がんの進行度に影響を受ける。筋層非浸潤膀胱がんの予後は良好であるが、筋層浸潤膀胱がんの予後は根治的外科治療や放射線療法を行っても予後が不良である⁷。日本では、1997～1999年に診断された限局性膀胱がんの5年相対生存率は88.1%であったが、遠隔転移の膀胱がんは8.8%であった⁴。男性の膀胱がんの年齢調整死亡率が最も高い国はトルコであり、2012年では人口10万人あたり12.8であった²。これは、ヨーロッパの中で最も高い死亡率のラトビアの8.3とポーランドの8.0の1.5倍であり、アメリカの4.0の3倍である¹。日本の2012年の男性の膀胱がんの年齢調整死亡率は人口10万人あたり2.4である²。

近年、ヨーロッパ諸国を中心に死亡率の低下がみられる⁶。アメリカでは、男性の死亡率は1975～1987年にかけて減少し、それ以降は横ばい、女性の死亡率は1975年以降減少している¹。日本でも膀胱がんの死亡率の減少を認めている。男性の死亡率は1958～1998年まで大きな変化はないものの、1999～2013年の間は年間0.5%低下している⁸。女性の死亡率は1969年以降低下を続け、1990～2013年の間は年間0.2%の低下を認めている⁸。ヨーロッパ諸国を中心とした膀胱がんの死亡率の低下は、喫

煙率の低下を反映している¹。

先進国では膀胱がんの診療に関わる医療費も問題となっている⁷。実際、がん患者1人当たりにかかる生涯の診療の費用は、膀胱がんが最も高いという報告もある⁹。膀胱がんは、再発と進行がよくみられるため、長期間の慎重な経過観察を必要とするためと考えられる⁹。

I.1.2 病理組織学的特徴

膀胱がんは膀胱の尿路上皮から発生する悪性新生物である。WHO 分類によれば、膀胱の尿路悪性腫瘍は、urothelial tumours、squamous neoplasms、glandular neoplasms、neuroendocrine tumours、melanocytic tumours、mesenchymal tumors、haematopoietic and lymphoid tumours、miscellaneous tumours に大別される¹⁰。膀胱がんの病理組織分布のうち、urothelial carcinoma が最も多く約 90%を占め、次に squamous cell carcinoma が 1.1~2.8%、adenocarcinoma が 1.5~1.9%に見られる¹⁰。TNM 分類では、Ta (non-invasive papillary carcinoma)、Tis (carcinoma in situ)、T1 (tumour invades subepithelial connective tissue) まだが早期がんとされ、新規患者のうち 70~80%を占める¹⁰。日本泌尿器科学会が 2002 年に行った全国膀胱癌患者登録調査報告によれば、膀胱がん 3,707 例中、urothelial carcinoma が 3,497 例 (94.3%)、squamous cell carcinoma は 48 例 (1.3%)、adenocarcinoma が 29 例 (0.8%) であり、早期がんは 2,847 例 (76.8%) であった¹¹。

Urothelial carcinoma 以外の成分をもつ膀胱がんは、悪性度が高く予後不良である¹²。米国の Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) を用いた研究では、166 名の carcinosarcoma の膀胱がんの予後を、46,515 名の urothelial carcinoma の膀胱がんの予後と比較すると、悪性度、病期、手術療法、放射線療法、年齢、性、診断時期で

調整した carcinosarcoma の全死亡のハザード比 (hazard ratio) と 95%信頼区間 (95% confidence interval) は 2.00 (1.65–2.41) であった¹³。Netherlands Cancer Registry の 28,807 名の T1 以上の膀胱がんの各病理組織型の 5 年相対生存率は、urothelial carcinoma が 52.6%であったのに対し、squamous cell carcinoma が 23.1%、adenocarcinoma が 39.9%、neuroendocrine が 22.7%、soft tissue tumor が 28.2%、undifferentiated が 9.6%であり、urothelial carcinoma 以外の non-urothelial carcinoma (non-UC) の予後が不良であった¹⁴。

I.2 膀胱がんのリスク因子

I.2.1 環境的因子

I.2.1.1 芳香族アミン類への職業曝露

1895 年、化学物質への職業曝露による膀胱がんとして、ドイツのフクシン生産従事者の膀胱がんを Rehn が初めて報告した¹⁵。動物実験では、1938 年に Hueper が工業用 2-naphtylamine を犬に投与し膀胱がんを発生させ¹⁶、1943 年には Bonser が実験用の純粋な 2-naphtylamine を犬に投与し膀胱がんを発生させ¹⁷、2-naphtylamine の発がん性が証明された。さらに相次ぐ動物実験で、bendizine の発がん性¹⁸、4-aminobiphenyl の発がん性¹⁹が証明された。1954 年には、イギリスの大規模な疫学研究により、芳香族アミン類への曝露が、膀胱がんのリスクを 30 倍にあげることが示された²⁰。これらの結果を受けて、ヨーロッパでは芳香族アミン類の製造中止が進められ、日本でも 1972 年に労働安全衛生法により、bendizine、2-naphtylamine、4-aminobiphenyl、4-nitrobiphenyl の芳香族アミン類が製造禁止となった²¹。これらの芳香族アミン類への曝露は、曝露後 20 年経過した頃に、職業性膀胱がんの発症のピークがあることが

特徴であり、日本では benzidine の 1955 年と 1970 年の生産量のピークに対応して、1972～76 年と 1990～1995 年に職業性膀胱がんの発症のピークがある²²。2009 年までに 492 例の患者が職業性膀胱がんとして認定されてきたが、2025 年頃までには、職業性膀胱がんの発症は終焉すると考えられている²²。

1.2.1.2 喫煙

職業曝露を除けば、環境因子として最も確立したリスクは喫煙である。喫煙の膀胱がんに対する人口寄与危険は、アメリカでは男性 50%、女性 52%であり²³、日本では男女合わせて 54.9%であった²⁴。アメリカでは、非喫煙者に対する現在喫煙者の膀胱がん発症のハザード比および 95%信頼区間は 4.06 (3.66–4.50)、過去喫煙者では 2.22 (2.03–2.44) であった²³。日本では、男性の非喫煙者に対する現在喫煙者の膀胱がん発症のハザード比は 1.69 (1.09–2.63)、過去喫煙者では 1.32 (0.80–2.16) であり、女性の非喫煙者に対する現在喫煙者のハザード比は 5.45 (2.56–11.61) であった²⁵。メタアナリシスの結果によれば、非喫煙者に対する現在喫煙者の膀胱がんのオッズ比 (odds ratio) および 95%信頼区間は 3.33 (2.63–4.21)、過去喫煙者では 1.98 (1.72–2.29) であった²⁶。

喫煙により膀胱がんを発生する機序では、タバコに含まれる芳香族アミン類が直接作用する。喫煙により体内に取りこまれた芳香族アミン類が、血液と尿を介して尿路上皮細胞に取り込まれ、DNA 付加体を形成し発がんする²⁷。動物実験では、4-aminobiphenyl を投与された犬の膀胱より、DNA 付加体である N-(deoxyguanosin-8-yl)-4-aminobiphenyl を認めた²⁸。ヒトでも、喫煙者の膀胱粘膜より、この DNA 付加体が確認された²⁹。また、DNA 付加体量は、非喫煙者に比べて喫煙者は 1.4～8.2 倍の増加が見られ²⁹、DNA 付加体量と喫煙量は相関係数 0.58 ($P < 0.05$) で、強い相関があった²⁹。血中ヘモグロビンとの DNA 付加体である

4-aminobiphenyl-hemoglobin と喫煙量にも正の相関があった³⁰。

I.2.1.3 飲料、食料および医薬品

飲料や食料摂取による膀胱がんのリスクは、今のところ確立されていない。スペインでは、コーヒーの摂取と膀胱がん発症のオッズ比は 1.25 (0.95–1.64) で³¹、日本でも、コーヒーをほぼ飲まない人と最多摂取量のカテゴリの人と比較したハザード比は、男性 1.37 (0.75–2.51)、女性 0.55 (0.23–1.33) で関連がなかった²⁵。野菜や果物の摂取と膀胱がん発症の関連もなかった³²。水分の摂取により、発がん性物質の膀胱粘膜への曝露時間が少なくなることが期待されているが、近年のヨーロッパでの 52 万人を 10 年間追跡した大規模コホート研究 (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition: EPIC コホート) では、水分摂取量の最小グループ (男性 < 1735 mL、女性 < 1438 mL) に対する最大グループ (男性 > 2425 mL、女性 > 2046 mL) の膀胱がん発症のハザード比は 1.12 (0.86–1.45) で差がなかった³³。また、日常的な飲み物にも、膀胱がんのリスクは認めなかった³³。女性のみを対象とした米国のコホートである Nurse's Health Study でも EPIC コホートと同様な検証が行われたが、水分摂取量の最小グループに対する最大グループの膀胱がん発症のハザード比は 0.83 (0.61–1.12) で差がなかった³⁴。医薬品としては、鎮痛剤であるフェナセチンの連用が膀胱がんのリスクと考えられている³⁵。

I.2.2 遺伝的因子

芳香族アミン類などの発がん性物質の代謝に関わる遺伝的因子の個体差も、膀胱がんのリスクと考えられている。芳香族アミンの代謝酵素 N-acetyltransferase (NAT)

は、50%の人が slow acetylator 型であり、50%が fast acetylator 型であり、slow acetylator 型が膀胱がんのリスクと考えられている²⁷。4-aminobiphenyl-hemoglobin 付加体の濃度は、slow acetylator 型の方が高かった²⁷。近年の大規模な genome-wide association study により、NAT2 の遺伝子多型の NAT2 slow acetylator 型の膀胱がんに対するオッズ比は 1.4 (1.2-1.7) であった³⁶。また、グルタチオン代謝酵素である glutathione S-transferase を発現する glutathione S-transferase M1 (GSTM1) の遺伝子多型である GSTM1 欠失型の膀胱がんに対するオッズ比は 1.44 (1.23-1.68) であった³⁷。喫煙で層別化した GSTM1 欠失型の膀胱がんに対するオッズ比は、非喫煙者で 1.75 (1.44-2.13)、過去喫煙者で 1.55 (1.35-1.78)、現在喫煙者で 1.25 (1.07-1.46) であった³⁸。このように、NAT2 と GSTM1 の遺伝子多型である NAT2 slow acetylator 型と GSTM1 欠失型が膀胱がんのリスクであるとされてきたが、EPIC コホートでは、NAT2 slow acetylator 型の膀胱がんに対するオッズ比は 1.02 (0.81-1.29) で関連がなかった³⁹。さらに、EPIC コホートを含む NAT2 slow acetylator 型 に関する 5 つの大規模研究のメタアナリシスでは、NAT2 slow acetylator 型 の膀胱がんに対するオッズ比は 1.01 (0.87-1.38) であり、膀胱がん と NAT2 の遺伝子多型には関連がないことが示された³⁹。このように膀胱がんの遺伝的因子は、現在、確定的なものがなく、引き続き研究が必要とされている。

I.2.3 性および人種民族的因子

現在、膀胱がんのリスク因子として、女性性が注目されている。女性の方が、喫煙や職業曝露などの環境因子が少ないため膀胱がんの罹患率は低いが予後は悪く⁴⁰、5年相対生存率は男性 65%に対して女性は 60%であった⁴¹。女性の予後が悪い原因の 1 つとして、予後不良の病理組織である non-UC の割合が、女性の方が多いことが挙

げられる。SEER を用いた研究では、白人男性と白人女性の non-UC の割合は 2.3%対 4.3%であり、アフリカ系男性とアフリカ系女性の non-UC の割合は 5.9%対 10.5%であった⁴²。また、女性の方が、診断時の病期が進行していることも原因の一つと考えられている。女性が進行がんと診断される割合は 33%で、男性の 28%に対してやや高かった⁴³。しかし、病理組織を調整しても、白人男性に対する白人女性の死亡ハザード比は 1.01~1.55、アフリカ系男性に対するアフリカ系女性の死亡ハザード比は 1.15~1.72 で、女性の方が予後不良であった⁴²。また、病期を調整しても女性の方が予後不良であり^{44,45}、各病期別の男女別の 5 年相対生存率は、I 期 (96.5% vs. 93.7%)、II 期 (65.5% vs. 59.6%)、III 期 (58.8% vs. 49.6%)、IV 期 (27.1% vs. 15.2%) であった⁴⁶。

さらに、人種民族もリスク因子と考えられている。白人に比べてアフリカ系民族に non-UC の割合が多く、アフリカ系男性と白人男性の non-UC の割合は 5.9%対 2.3%であり、アフリカ系女性と白人女性の non-UC の割合は 10.5%対 4.3%であった⁴²。また、アフリカ系民族が進行がんと診断される割合は 31%で、白人の 21%に対して高かった ($P < 0.001$)⁴⁷。しかし、病理組織を調整しても、白人男性に対するアフリカ系男性の死亡ハザード比は 1.16~1.26 で、白人女性に対するアフリカ系女性の死亡ハザード比は 1.20~1.55 であり、アフリカ系民族の方が予後不良であった⁴²。また、病理組織および病期を調整してもアフリカ系民族の予後は悪く、白人に対するアフリカ系民族の死亡ハザード比は全体的には 1.29 (1.24-1.36) であった⁴⁷。米国の National Cancer Data Base を用いた研究でも、病理組織および病期を調整した全体的な男女別の白人に対するアフリカ系民族の死亡ハザード比は、男性も女性もいずれも 1.2 であった⁴⁸。

一方、調べた限りにおいて、アジア諸国からの膀胱がんの疫学的特徴としての病理組織および予後の性差に関する報告は、日本の報告 1 編のみであった。この研究で

は、根治的膀胱摘除術が行われた局所進行性膀胱がん 1,131 名の予後のリスク因子が検討されたが、男女別の 5 年生存率は男性 68.7%、女性 65.1%であり予後の性差を検出できず ($P = 0.33$)、多変量解析でも予後の性差を検出できなかった⁴⁹。この研究では、根治的膀胱摘除術が実施された局所進行性膀胱がん症例のみに対象を限定し、根治的膀胱摘除術の適応とならない早期がん症例や転移のある進行がん症例を除外しているため、西洋諸国でみられた病期の進行度の性差が観察できなかった。また、予後の性差を示すための検出力が不足していた。このような理由で、疫学的特徴の性差を検出できなかった可能性がある。よって、現時点ではアジア諸国における膀胱がんの病理組織および予後の性差は不明である。

I.3 本研究の目的

現在、アジア諸国において、膀胱がんの病理組織および予後の性差について検討した信頼性の高い研究は存在せず、膀胱がんの病理組織および予後について性差が存在するかどうかは不明である。よって、2 万人を超える膀胱がんの症例が登録されている神奈川県地域がん登録の大規模なデータを用いて、膀胱がんの病理組織に性差が存在するか否かを明らかにし、さらに、この病理組織を調整しても、膀胱がんの予後は女性の方が不良であるか否かを明らかにすることを本研究の目的とする。

II. 方法

データソース

神奈川県地域がん登録は日本の地域がん登録の1つであり、神奈川県地域住民のがんの全数調査である⁵⁰。事業主体は神奈川県であり、神奈川県医師会およびその他の医療機関の協力により、県下の医療機関で診断された悪性新生物の患者および保健所に報告された悪性新生物による死亡者を登録対象としている⁵¹。神奈川県悪性新生物実態調査として1970年より開始され、1977年に事業名が神奈川県悪性新生物登録事業に変更された⁵¹。1970年以前のデータも遡って登録されている。付録にシステムの流れを示す。データセンターは神奈川県がんセンター内にあり、各医療機関からの登録は、悪性新生物登録票を用いて、神奈川県医師会を経由して登録される⁵¹。住民登録、死亡届、また診断施設への出張採録にて、定期的にデータを更新している。登録症例には個別識別番号が振られ、多施設登録によるデータ重複を防いでいる。県外で診断された症例に対しては、県外のがん登録室と連携し情報を収集している。平成21年の神奈川県のがん全体の罹患者は、41,894人であり、そのうち33,356人(79.6%)が登録票や出張採録によって登録され、残りの8,538人(20.4%)が死亡票により確認された⁵¹。

データベースには、(1) 個別識別番号、(2) 登録方法 (地域がん登録の指定様式、住民登録、死亡届)、(3) 登録施設、(4) 性別、(5) 生年月日、(6) 診断日、(7) 住所の郵便番号、(8) 国際疾病分類第10版 (International Classification of Disease, 10th Revision: ICD-10) コード、(9) 国際疾病分類-腫瘍学第3版 (International Classification

of Disease for Oncology, Third Revision: ICD-O-3) の病理診断コード、(10) 初発または再発、(11) 死亡日、(12) 死亡原因、(13) 最終生存確認日が含まれる。更に、2005 年以降は、UICC TNM Classification of Malignant Tumours に基づく TNM 病期分類と、ICD-O-3 の病理悪性度も収集している。著者は、これらのデータを利用するために、神奈川県に申請し、匿名化されたデータを受け取った。治療方法については、データ登録の形式の変更等もあり、今回は取得できなかった。

データ登録は、米国の Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) が認定している日本地域がん登録の研修プログラム修了した登録士によって行われる。病理診断は ICD-O-3 で登録されており、旧コードは最新版に更新されている。

がん登録の精度

がん登録の登録精度の指標の 1 つとして、Death Certificate Only (DCO) の割合が用いられる。DCO とは、死亡届のみで登録されている症例で、病理診断がない症例である。DCO の割合が全体の 20%以下であることが、がん登録の精度として求められる一つの基準であるため⁵²、本研究でも神奈川県地域がん登録の膀胱がんにおける DCO の割合を求めた。

病理組織分類

本研究で定義する膀胱がんの病理組織分類は、WHO 分類を参考とし、ICD-O-3 を用いて以下の 7 分類に分けた^{10, 52}。(1) Urothelial carcinoma (UC)、(2) squamous cell carcinoma (SCC)、(3) adenocarcinoma (AC)、(4) neuroendocrine tumor (NET)、(5) undifferentiated carcinoma (Undiff)、(6) sarcoma、(7) others である。各分類に対応する

ICD-O-3 コードを表 1 に示す。なお、non-UC は SCC、AC、NET、Undiff、sarcoma、others とした。

適格基準

適格基準は、神奈川県地域がん登録に登録されている症例より、対象期間を 1954 年 6 月 15 日から 2010 年 11 月 22 日として、ICD-10 で C67 の病名コードを持った膀胱がん症例とした。

除外基準は、(1) ICD-O-3 コードが本研究において定義する膀胱がんの病理組織分類に当てはまらない、(2) 再発性、(3) 診断時に神奈川県外在住、(4) 年齢欠損とした。

年齢

年齢は 64 歳以下、65～74 歳、75 歳以上に分けた。

診断時期

診断時期は、UICC TNM staging system および American Joint Committee on Cancer staging system の改定時期に合わせて、時期 0 (1954～1992 年)、時期 1 (1993～2002 年)、時期 2 (2003～2010 年) に分けた^{53, 54}。

病理学的病期および悪性度

病理学的病期は早期がん (0is、0a、I) と進行がん (II～IV) に、病理学的悪性度は低悪性度 (グレード 1、2) と高悪性度 (グレード 3、4) に分けた。生存時間の観

察期間は5年間として右打ち切りを行った。死亡原因は、全死亡およびがん特異的死亡に分けた。

統計学的解析

主要評価項目は、病理組織分布および生存率の性差である。DCO の割合の変化については、各診断時期の DCO の割合を用いてトレンド検定を行った。ベースラインの患者背景については、t 検定、カイ 2 乗検定、Fisher 直接検定にて男女間を比較した。Non-UC の割合については、各診断時期ではカイ 2 乗検定にて、全診断時期では各診断時期で層化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定にて、男女間を比較した。またロジスティック回帰分析により、年齢、診断時期で調整した男性に対する女性の non-UC のオッズ比および 95%信頼区間を求めた。5 年全生存率および 5 年がん特異的生存率を Kaplan-Meier 法で求め、各診断時期ではログランク検定にて、全診断時期では各診断時期で層化したログランク検定にて、男女間の生存率を比較した。また、コックス比例ハザードモデルにより、病理組織、年齢、診断時期で調整した男性に対する女性の全死亡およびがん特異的死亡のハザード比および 95%信頼区間を求めた。さらに診断時期 2 では、病理学的病期および悪性度を追加調整した女性のハザード比および 95%信頼区間を求めた。全ての P 値は両側検定で、 $P < 0.05$ を統計学的に有意とした。統計学的パッケージは STATA/MP13.1 (Stata-Corp LP, College Station, TX) を用いた。なお本研究は、東京大学倫理委員会の倫理審査 (審査番号 3891-(1)) および関東労災病院倫理委員会の倫理審査 (審査番号 2012-19) の承諾を得て実施した。

III. 結果

解析対象集団の抽出の流れを図 1 に示す。まず、神奈川県地域がん登録に登録されている症例より、対象期間を 1954 年 6 月 15 日から 2010 年 11 月 22 日として、ICD-10 で C67 の病名コードを持った膀胱がん症例 22,388 例 (男性 16,971 例、女性 5,417 例) を抽出した。次に、ICD-O-3 が本研究の定義する病理組織分類に当てはまらない 8,723 例、再発性 475 例、診断時に神奈川県外在住 2 例、年齢欠損 4 例を除外した。最終的に残った初発性膀胱がん 13,184 例 (男性 10,327 例、女性 2,857 例) を解析対象集団とした。除外した症例の平均年齢±標準偏差は、女性 74±13.0 歳、男性 71±12.1 歳であった。除外症例は、解析対象に比して男女とも高齢であったが、女性の方が診断時の年齢が高いという傾向に違いはなかった。

表 2 に年齢および診断時期の分布を示す。女性の割合は 21.7% (2,857/13,184) であった。平均年齢±標準偏差は、女性 70±12.9 歳、男性 68±11.8 歳であり、女性の方が診断時の年齢が高かった (t 検定、 $P < 0.001$)。

がん登録の精度

DCO の割合は、全診断時期では 16.2% (3,618/22,388) であり良好な精度であった。時期 0 は 23.4% (1,577/6,730)、時期 1 は 13.4% (1,032/7,678)、時期 2 は 12.6% (1,009/7,980) であり、時間の経過とともに登録精度が向上していた (トレンド検定、 $P < 0.001$)。

病理組織分布

各病理組織分類の診断時期別による分布を表 3 に示す。全診断時期としては、病理組織分布は UC が概ね 95% を占めており、次いで AC と SCC が、ほぼ同等で 2% 程度であった。その他は、いずれも 0.2% 以下であり非常に稀であった。男女別では、病理組織分布に差がみられた (全ての Fisher 直接検定、 $P < 0.01$)。

次に UC と non-UC の分布を表 4 に示す。全診断時期としては、non-UC の割合は 5% 程度であったが、女性は 8.2%、男性は 4.0% であり、女性の方が non-UC の割合が高かった (Cochran-Mantel-Haenszel 検定、 $P < 0.001$)。診断時期別の non-UC の男女別の割合は、時期 0 は女性 11.1%、男性 4.9% (カイ 2 乗検定、 $P < 0.001$)、時期 1 は女性 6.9%、男性 3.0% (カイ 2 乗検定、 $P < 0.001$)、時期 2 は女性 7.0%、男性 4.4% (カイ 2 乗検定、 $P = 0.001$) であり、いずれも女性の方が non-UC の割合が高かった。

尿路上皮内癌 (Carcinoma in situ: CIS) に関しては、時期 0 は女性 0.2% (2/849)、男性 0.2% (4/2,751) (カイ 2 乗検定、 $P = 0.63$)、時期 1 は女性 0.5% (5/1,040)、男性 0.5% (20/3,780) (カイ 2 乗検定、 $P > 0.99$)、時期 2 は女性 11.2% (108/968)、男性 9.7% (369/3,796) (カイ 2 乗検定、 $P = 0.19$) と、男女差を認めなかった。

ロジスティック回帰分析の結果を表 5 に示す。Hosmer-Lemeshow カイ 2 乗値は 15.1 ($P = 0.06$) でありモデルのあてはまりは良かった。Non-UC のオッズ比および 95% 信頼区間は、(1) 男性に対して女性は 2.14 (1.81–2.52)、(2) 64 歳以下に対して、65–74 歳は 0.90 (0.75–1.10)、75 歳以上は 0.90 (0.74–1.09)、(3) 時期 1 に対して、時期 0 は 1.65 (1.35–2.01)、時期 2 は 1.31 (1.08–1.60) であった。

生存時間分析

がん登録のデータ更新の際の遅れにより発生する生存時間の欠損が 2,472 例に認められたため、解析集団の 13,184 例より、この 2,472 例を除いた 10,712 例 (男性 8,461 例、女性 2,251 例) で生存時間分析を行った。除外した症例の平均年齢±標準偏差は、女性 62±14.5 歳、男性 61±12.9 歳であり、もとの解析対象と比して男女ともに年齢が低かったが、女性の方が診断時の年齢が高い傾向であることに違いはなかった。また、除外した症例の non-UC の割合は、女性 5.1% (31/606)、男性 2.5% (47/1,866) であり、もとの解析対象と比して男女差の傾向に違いはなかった。病理組織分類別の男女別の全生存率およびがん特異的生存率の Kaplan-Meier 生存曲線を、図 2、3 にそれぞれ示す。また、診断時期で層別化した 5 年全生存率およびがん特異的生存率を、表 6、7 にそれぞれ示す。

全診断時期としての、UC と non-UC を統合した全体としての 5 年全生存率は、女性は 0.49 (0.47-0.51)、男性は 0.56 (0.54-0.57) (層別化ログランク検定、 $P < 0.001$) であり、5 年がん特異的生存率は、女性は 0.59 (0.57-0.61)、男性は 0.71 (0.70-0.72) (層別化ログランク検定、 $P < 0.001$) であり、女性の方が予後不良であった。また UC および non-UC の病理組織分類別でも、5 年全生存率およびがん特異的生存率は、女性の方が予後不良であった。

表 8 に全死亡およびがん特異的死亡のハザード比および 95%信頼区間を示す。それぞれの比例ハザード性については図 4、5 の log-log グラフで確認し良好であった。女性の全死亡ハザード比は 1.15 (1.06-1.23)、がん特異的死亡ハザード比は 1.39 (1.28-1.52) であり、女性の方が予後不良であった。表 9 に年齢で層別化した女性の全死亡およびがん特異的死亡のハザード比および 95%信頼区間を示した。

病理学的病期および悪性度を考慮した時期 2 の生存時間分析

膀胱がんの病理学的病期および悪性度については、神奈川県地域がん登録が 2005 年より情報の収集を開始しているため、時期 2 のうちの直近の症例しか、これらの情報がなかった⁵⁵。そのために、時期 2 の解析集団 4,764 例より、病理学的病期が欠損していた 3,706 例、病理学的悪性度が欠損していた 323 例、および生存時間が欠損していた 36 例を除いた 699 例 (男性 547 例、女性 152 例) で解析を行った。病理学的病期および悪性度が欠損していた 4,029 症例の平均年齢±標準偏差は、女性 72±11.7 歳、男性 70±11.0 歳であり、もとの解析対象と比して男女差の傾向に違いはなく、non-UC の割合も、女性 7.4% (60/808)、男性 4.5% (146/3,221) であり、もとの解析対象と比して男女差の傾向に違いはなかった。また、生存時間が欠損していた 36 症例の病理学的高悪性度の分布は、女性は 2/8 症例、男性は 3/28 症例であった。

表 10 に全死亡およびがん特異的死亡のハザード比および 95%信頼区間を示す。女性の全死亡ハザード比は 1.52 (1.09–2.13)、がん特異的死亡ハザード比は 1.71 (1.14–2.56) であり、病理学的病期および悪性度を追加調整しても、女性の方が予後不良であった。

IV. 考察

本研究の結果により、日本においても膀胱がんの病理組織および予後に性差が存在することが初めて示された。女性の膀胱がんの non-UC の割合は、オッズ比 2.14 (1.81–2.52) で男性より高かった。また、病理組織、年齢、診断時期を調整しても、女性の膀胱がんの予後は、全死亡ハザード比 1.15 (1.06–1.23)、がん特異ハザード比 1.39 (1.28–1.52) と、全生存およびがん特異的生存ともに男性より悪かった。さらに、病理学的悪性度、病理学的病期を追加で調整しても、女性の膀胱がんの予後は、全死亡ハザード比 1.52 (1.09–2.13)、がん特異ハザード比 1.71 (1.14–2.56) と、全生存およびがん特異的生存ともに男性より悪かった。

本研究では、女性の膀胱がんの患者数は男性の膀胱がんの患者数の 4 分の 1 であり、また、男性に対する女性のがん特異的生存ハザード比は 1.39 であった。この結果は、序文で示した SEER を用いた研究の結果と同様であった⁴²。また、本研究の男女別の non-UC の割合は、全診断時期および全年齢で女性 8.2%、男性 4.0%であり、日本での non-UC の割合は、SEER を用いた研究での白人およびアフリカ系民族の non-UC の割合の中間に位置し (白人男性 2.3%、アフリカ系男性 5.9%; 白人女性 4.3%、アフリカ系女性 10.5%)⁴²、人種民族での膀胱がんの病理組織の性差の存在があらためて示唆された。女性の non-UC の割合は、時期 0 が 11.1%、時期 1 が 6.9%、時期 2 が 7.0%と時間経過とともに低下したが、男性の non-UC の割合は減少しておらず、診断に影響を及ぼした要因については不明である。また、ロジスティック回帰分析において、時期 1 に対して、時期 2 の non-UC のオッズ比が上昇していた理由についても不明である。

膀胱がんの疫学的特徴の性差は、生物学的な要因、既往歴による要因、環境要因、社会経済的要因によるものが指摘されている。最初に、生物学的な要因としては、性ホルモンおよび解剖学的な膀胱周囲の血管走行が代表的な要因と考えられる。性ホルモンに関しては、閉経後女性の方が閉経前女性より膀胱がんの罹患率が高かったことから⁵⁵、膀胱がんの発生には、エストロゲンが予防的に作用していると考えられる。よって女性の方が膀胱がんの罹患率が少ないことが考えられる。しかし、病理学的悪性度の高い膀胱がんは、エストロゲンβ受容体の発現が高く⁵⁷、アンドロゲン受容体の発現が低いため^{58,59}、女性の膀胱がんの方がより性ホルモンの影響を受けやすく、高悪性度となり予後不良となることが考えられる。また、男性の場合は、解剖学的には骨盤壁と膀胱の間に前立腺が存在し、前立腺が膀胱がんの骨盤壁への直接浸潤を予防していることも考えられるため、男性の膀胱がんの方が、病理学的進行度が低く、予後良好となることが考えられる。よって、生物学的な要因を考慮しても、本研究の結果と矛盾しないと考えられる。

次に、既往歴による要因としては、膀胱炎の影響が考えられる。膀胱炎の既往がない症例と比べて、膀胱炎の既往が3回以上ある症例は、膀胱がん全体と、扁平上皮癌の膀胱がんのリスクが高かった⁶⁰。一般に女性の方が膀胱炎に罹患しやすいために、女性の方が予後不良の扁平上皮癌などの non-UC の割合が多くなり、結果として予後も不良となることが考えられる。よって、既往歴による要因を考慮しても、本研究の結果と矛盾しないと考えられる。

環境要因としては、序文にあげたような喫煙や職業曝露が膀胱がんのリスクとなり⁶¹⁻⁶⁵、ともに膀胱がんの予後不良因子である^{61,65}。喫煙に関しての日本の政府統計 (www.e-stat.go.jp) によれば、女性の喫煙の割合は男性の3分の1であるため、喫煙に

起因すると考えられる膀胱がんは女性の方が少なく、全体としての予後も、女性の方が良好となると考えられる。職業曝露に関しても、高リスク群と考えられる生産工程従事者の女性の割合は、男性の2.5～3分の1であるため、職業曝露に起因すると考えられる膀胱がんは女性の方が少なく、全体としての予後も、女性の方が良好となると考えられる。よって、喫煙や職業曝露は、全体として性差の効果を弱める方向に働いていると考えられ、実際の性差の効果は、得られた結果の効果よりもさらに大きい可能性がある。

社会経済的要因としては、婚姻状況が膀胱がんの予後に影響し、未婚の膀胱がんの患者の方が予後不良である⁶⁶。婚姻状況に関する国立社会保障・人口問題研究所の統計 (www.ipss.go.jp) によれば、各年齢階級別の女性の未婚率は男性の未婚率より低いため、全体としての膀胱がんの予後は、女性の方が良好となると考えられる。よって、婚姻状況は、全体として性差の効果を弱める方向に働いていると考えられ、実際の性差の効果は、得られた結果の効果よりもさらに大きい可能性がある。加入医療保険による診療の格差が生じる国もあるが⁴⁴、日本では国民皆保険制度が導入されており、標準的な検査や治療は保険診療で網羅されているため、本研究では影響はないと考えられる。さらに、最近では、受診行動の性差が注目されており、初発症状である血尿出現から泌尿器科受診までにかかる期間は、平均日数で男性24日、女性35日であり⁶⁷、血尿出現から膀胱がんの診断までにかかる時間は、平均日数で男性73.6日、女性85.4日であった⁶⁸。女性の方が、泌尿器科への受診が遅れ、膀胱がんの診断が遅れることも、女性の膀胱がんの方がより病期が進行している一因と考えられる。しかし、本研究においての予後に関しては、最終的には病理学的病期で調整したために、受診行動が予後の性差に与える影響はないと考えられる。よって、いずれの社会

経済的要因を考慮しても、本研究の結果と矛盾しないと考えられる。

本研究の限界として、以下の点が挙げられる。第1に、本研究は最終的に解析に使用したデータが、神奈川県地域がん登録の膀胱がんのデータの一部である。しかし、使用したデータの割合は、病理組織の解析では男性 61%、女性 53%、生存時間の解析では男性 50%、女性 42%であり、男女間での大きな違いは認めなかった。第2に、CIS の割合が、時期2では約 10%と、時期0、時期1と比べてはるかに高いため、病理組織のコーディング様式の改定の影響が出ている。しかし、この影響は男女とも同じ方向に影響し、さらにコーディング様式の改定を考慮した診断時期で調整を行ったため、性差には影響を与えないと考えられる。第3に、交絡要因が十分には調整できなかった点が挙げられる。喫煙、職業、婚姻状況、加入医療保険、受診行動の交絡要因の調整ができなかった。また、予後の性差に影響を与えうる治療方法についても調整できなかった。しかし、先に述べた通り、本研究での個人レベルでの交絡要因の未調整は、性差の効果を弱める方向に働いているか、あるいは影響自体が小さいと考えられるため、得られた結果を揺るがすものではないと考えられる。しかし、本研究の限界である未調整の種々の要因については今後の課題であり、更なる検討が必要である。

本研究により、日本で初めて、膀胱がんの病理組織に性差が存在することを、地域人口集団を対象とした大規模データベースを用いて示された。さらに、病理組織の影響を除いても、女性の方が予後不良であった。この予後の性差は、膀胱がんの治療において重要な要素であり、病理学的病期にはあらわれてこないような膀胱がんの浸潤様式の男女の違い等を立証していく必要がある。さらに、これらが立証された後に、治療戦略の再構築も必要である可能性がある。長い間、ガイドラインにより膀胱がん

の治療戦略が示されてきたが、予後の性差も考慮した戦略については、未だ触れられていない⁶⁹⁻⁷¹。近年、放射線療法、高濃度抗がん剤動脈内注入療法、および血液透析の併用療法という集学的治療により、進行性膀胱がんにも男女ともに治療効果があることが示唆された⁷²。本研究の結果からも、膀胱がんの治療の根幹の戦略には、患者の性差や人種民族など、対象とする **population** による予後の差が組み込まれる必要があると考えられた。

V. 結論

膀胱がんの疫学的特徴には性差が存在し、女性の方が病理組織も予後も不良である。女性性がこれらの予後不良の特徴をもたらす独立した危険因子であること解明するため、さらなる検討が必要である。

VI. 謝辞

本研究は、独立行政法人労働者健康福祉機構『病院機能向上のための研究活動支援』により支援されました。豊川智之先生、中村文明先生、東尚弘先生、富尾淳先生をはじめとする東京大学公衆衛生学教室の皆様、外岡暁子先生、武内巧先生、調所廣之先生、佐藤譲先生をはじめとする関東労災病院の皆様、本間之夫教授をはじめとする東京大学泌尿器科学教室の皆様には、ご指導やご支援を頂き深く感謝申し上げます。また、神奈川県悪性新生物登録事業の皆様には、データ収集や提供、また私の度重なる問い合わせに快く対応して頂きましたことに厚く感謝申し上げます。

東京大学大学院医学系研究科公衆衛生学の小林廉毅教授には、4年間に渡り、研究計画、倫理審査、データ解釈および論文執筆など、多くのご指導を賜りました。心より感謝申し上げます。最後になりますが、同僚、スタッフ、友人の皆様の支えはもとより、何よりも心の支えであった家族や親族、特に妻 佐知子の献身的なサポートがあったからこそ、ここまで研究を進めることができました。ありがとう。ここに本研究に携わって頂きました皆様に、重ね重ね心から御礼申し上げます。

VII.引用文献

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*;65:87-108, 2015.
2. J. Ferlay, I. Soerjomataram, M. Ervik, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 27/6/2015.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*;65:5-29, 2015.
4. Matsuda A, Matsuda T, Shibata A, Katanoda K, Sobue T, Nishimoto H, et al. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2008: a study of 25 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol*;44:388-96, 2014.
5. Parkin DM. The global burden of urinary bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl*;(218):12-20, 2008.
6. Chavan S, Bray F, Lortet-Tieulent J, Goodman M, Jemal A. International variations in bladder cancer incidence and mortality. *Eur Urol*;66:59-73, 2014.
7. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*;63:234-41, 2013.
8. Katanoda K, Hori M, Matsuda T, Shibata A, Nishino Y, Hattori M, et al. An updated report on the trends in cancer incidence and mortality in Japan, 1958-2013. *Jpn J Clin Oncol*;45:390-401, 2015.
9. Sievert KD, Amend B, Nagele U, Schilling D, Bedke J, Horstmann M, et al. Economic aspects of bladder cancer: what are the benefits and costs? *World J Urol*;27:295-300,

2009.

10. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, (Eds.). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2004.
11. CANCER REGISTRATION COMMITTEE OF THE JAPANESE UROLOGICAL ASSOCIATION. The Report of Clinical Statistical Studies on Registered Bladder Cancer Patients in Japan 2002. The Japanese Journal of Urology;104:supplement: 1-19, 2013.
12. Black PC, Brown GA, Dinney CPN. The impact of variant histology on the outcome of bladder cancer treated with curative intent. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations;27:3-7, 2009.
13. Wright JL, Black PC, Brown GA, Porter MP, Kamat AM, Dinney CP, et al. Differences in Survival Among Patients With Sarcomatoid Carcinoma, Carcinosarcoma and Urothelial Carcinoma of the Bladder. J Urol;178:2302-7, 2007.
14. Ploeg M, Aben KK, Hulsbergen-van de Kaa CA, Schoenberg MP, Witjes JA, Kiemeny LA. Clinical Epidemiology of Nonurothelial Bladder Cancer: Analysis of The Netherlands Cancer Registry. J Urol;183:915-20, 2010.
15. Rehn L. Blasengeschwulste bei Fuchsin-Arbeitern. Arch Klin Chir;50:588-600, 1895.
16. Hueper WC, Wiley F, Wolfe HD. Experimental production of bladder tumors in dogs by administration of beta-naphthylamine. J Ind Hyg Toxicol;20:46, 1938.
17. Bonser GM. Epithelial tumours of the bladder in dogs induced by pure β -naphthylamine. J Pathol Bacteriol;55:1-6, 1943.
18. Spitz S, Maguigan WH, Dobriner K. The carcinogenic action of benzidine. Cancer;3:789-804, 1950.
19. Walpole AL, Williams MH, Roberts DC. The carcinogenic action of 4-aminodiphenyl and

- 3:2'-dimethyl-4-amino-diphenyl. *Br J Ind Med*;9:255-63, 1952.
20. Case RA, Hosker ME, McDonald DB, Pearson JT. Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry. I. The role of aniline, benzidine, alpha-naphthylamine, and beta-naphthylamine. *Br J Ind Med*;11:75-104, 1954.
 21. 石津澄子, 橋田ちせ. 日本の職業性膀胱癌の管理 (その 1). *日本衛生学雑誌*;62:9-17, 2007.
 22. 松島正浩, 桑原孝. 我が国における職業性膀胱癌の歴史と現状. *日本泌尿器科学會雑誌*;104:569-78, 2013.
 23. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA*;306:737-45, 2011.
 24. Inoue M, Sawada N, Matsuda T, Iwasaki M, Sasazuki S, Shimazu T, et al. Attributable causes of cancer in Japan in 2005--systematic assessment to estimate current burden of cancer attributable to known preventable risk factors in Japan. *Ann Oncol*;23:1362-9, 2012.
 25. Kurahashi N, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S, Japan Public Health Center (JPHC) Study Group. Coffee, green tea, and caffeine consumption and subsequent risk of bladder cancer in relation to smoking status: a prospective study in Japan. *Cancer Sci*;100:294-1, 2009.
 26. Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, van Den Brandt PA. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer*;89:630-9, 2000.
 27. Vineis P. Epidemiological models of carcinogenesis: the example of bladder cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*;1:149-53, 1992.

28. Talaska G, Dooley KL, Kadlubar FF. Detection and characterization of carcinogen-DNA adducts in exfoliated urothelial cells from 4-aminobiphenyl-treated dogs by ³²P-postlabelling and subsequent thin-layer and high-pressure liquid chromatography. *Carcinogenesis*;11:639-46, 1990.
29. Talaska G, al-Juburi AZ, Kadlubar FF. Smoking related carcinogen-DNA adducts in biopsy samples of human urinary bladder: identification of N-(deoxyguanosin-8-yl)-4-aminobiphenyl as a major adduct. *Proc Natl Acad Sci U S A*;88:5350-4, 1991.
30. Vineis P, Caporaso N, Tannenbaum SR, Skipper PL, Glogowski J, Bartsch H, et al. Acetylation phenotype, carcinogen-hemoglobin adducts, and cigarette smoking. *Cancer Res*;50:3002-4, 1990.
31. Villanueva CM, Silverman DT, Murta-Nascimento C, Malats N, Garcia-Closas M, Castro F, et al. Coffee consumption, genetic susceptibility and bladder cancer risk. *Cancer Causes Control*;20:121-7, 2009.
32. Buchner FL, Bueno-de-Mesquita HB, Ros MM, Kampman E, Egevad L, Overvad K, et al. Variety in vegetable and fruit consumption and risk of bladder cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*;128:2971-9, 2011.
33. Ros MM, Bas Bueno-de-Mesquita HB, Buchner FL, Aben KK, Kampman E, Egevad L, et al. Fluid intake and the risk of urothelial cell carcinomas in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*;128:2695-708, 2011.
34. Zhou J, Kelsey KT, Giovannucci E, Michaud DS. Fluid intake and risk of bladder cancer in the Nurses' Health Studies. *Int J Cancer*;135:1229-37, 2014.
35. Piper JM, Tonascia J, Matanoski GM. Heavy phenacetin use and bladder cancer in women aged 20 to 49 years. *N Engl J Med*;313:292-95, 1985.
36. Garcia-Closas M, Malats N, Silverman D, Dosemeci M, Kogevinas M, Hein DW, et al.

- NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. *Lancet*;366:649-59, 2005.
37. Engel LS, Taioli E, Pfeiffer R, Garcia-Closas M, Marcus PM, Lan Q, et al. Pooled analysis and meta-analysis of glutathione S-transferase M1 and bladder cancer: a HuGE review. *Am J Epidemiol*;156:95-109, 2002.
 38. Rothman N, Garcia-Closas M, Chatterjee N, Malats N, Wu X, Figueroa JD, et al. A multi-stage genome-wide association study of bladder cancer identifies multiple susceptibility loci. *Nat Genet*;42:978-84, 2010.
 39. Pesch B, Gawrych K, Rabstein S, Weiss T, Casjens S, Rihs HP, et al. N-acetyltransferase 2 phenotype, occupation, and bladder cancer risk: results from the EPIC cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*;22:2055-65, 2013.
 40. Fajkovic H, Halpern JA, Cha EK, Bahadori A, Chromecki TF, Karakiewicz PI, et al. Impact of gender on bladder cancer incidence, staging, and prognosis. *World J Urol*;29:457-63, 2011.
 41. Micheli A, Mariotto A, Giorgi Rossi A, Gatta G, Muti P. The prognostic role of gender in survival of adult cancer patients. EURO CARE Working Group. *Eur J Cancer*;34:2271-8, 1998.
 42. Scosyrev E, Noyes K, Feng C, Messing E. Sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. *Cancer*;115:68-74, 2009.
 43. Fleshner NE, Herr HW, Stewart AK, Murphy GP, Mettlin C, Menck HR. The National Cancer Data Base report on bladder carcinoma. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer*;78:1505-13, 1996.
 44. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*;66:4-34, 2005.
 45. Madeb R, Messing EM. Gender, racial and age differences in bladder cancer incidence

- and mortality. *Urol Oncol*;22:86-92, 2004.
46. Mungan NA, Aben KKH, Schoenberg MP, Visser O, Coebergh JW, Witjes JA, et al. Gender differences in stage-adjusted bladder cancer survival. *Urology*;55:876-80, 2000.
 47. Yee DS, Ishill NM, Lowrance WT, Herr HW, Elkin EB. Ethnic differences in bladder cancer survival. *Urology*;78:544-9, 2011.
 48. Mallin K, David KA, Carroll PR, Milowsky MI, Nanus DM. Transitional cell carcinoma of the bladder: racial and gender disparities in survival (1993 to 2002), stage and grade (1993 to 2007). *J Urol*;185:1631-6, 2011.
 49. Nishiyama H, Habuchi T, Watanabe J, Teramukai S, Tada H, Ono Y, et al. Clinical Outcome of a Large-Scale Multi-Institutional Retrospective Study for Locally Advanced Bladder Cancer: A Survey Including 1131 Patients Treated during 1990–2000 in Japan. *Eur Urol*;45:176-81, 2004.
 50. Okamoto N. A history of the cancer registration system in Japan. *Int J Clin Oncol*;13:90-6, 2008.
 51. 神奈川県保健福祉局保健医療部. 神奈川県悪性新生物登録事業年報第 37 報. 2014.
 52. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, et al. Cancer incidence in five continents, Volume IX. Lyon: IARC Press, International Agency for Research on Cancer; 2007.
 53. Sobin L, Wittekind C. International Union Against Cancer (UICC): TNM classification of malignant tumors 6th edition. New York: Willey–Liss, 2002.
 54. David KA, Mallin K, Milowsky MI, Ritchey J, Carroll PR, Nanus DM. Surveillance of urothelial carcinoma: stage and grade migration, 1993-2005 and survival trends, 1993-2000. *Cancer*;115:1435-47, 2009.
 55. Higashi T, Nakamura F, Shibata A, Emori Y, Nishimoto H. The national database of hospital-based cancer registries: a nationwide infrastructure to support evidence-based

- cancer care and cancer control policy in Japan. *Jpn J Clin Oncol*;44:2-8, 2014.
56. McGrath M, Michaud DS, De Vivo I. Hormonal and reproductive factors and the risk of bladder cancer in women. *Am J Epidemiol*;163:236-44, 2006.
57. Shen SS, Smith CL, Hsieh J, Yu J, Kim IY, Jian W, et al. . Expression of estrogen receptors- α and - β in bladder cancer cell lines and human bladder tumor tissue. *Cancer*;106:2610-6, 2006.
58. Boorjian S, Ugras S, Mongan NP, Gudas LJ, You X, Tickoo SK, et al. Androgen receptor expression is inversely correlated with pathologic tumor stage in bladder cancer. *Urology*;64:383-8, 2004.
59. Tuygun C, Kankaya D, Imamoglu A, Sertcelik A, Zengin K, Oktay M, et al. Sex-specific hormone receptors in urothelial carcinomas of the human urinary bladder: A comparative analysis of clinicopathological features and survival outcomes according to receptor expression. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*;29:43-51, 2011.
60. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Narayana AS, Sullivan JW, Fraumeni JF, Jr. Urinary tract infection and risk of bladder cancer. *Am J Epidemiol*;119:510-5, 1984.
61. Akiba S, Hirayama T. Cigarette smoking and cancer mortality risk in Japanese men and women--results from reanalysis of the six-prefecture cohort study data. *Environ Health Perspect*;87:19-26, 1990.
62. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: A pooled analysis of 11 case - control studies. *International Journal of Cancer*;86:289-94, 2000.
63. Zeegers M, Swaen G, Kant I, Goldbohm R, Van den Brandt P. Occupational risk factors for male bladder cancer: results from a population based case cohort study in the Netherlands. *Occup Environ Med*;58:590-6, 2001.
64. Malker HS, McLaughlin JK, Silverman DT, Ericsson JL, Stone B, Weiner JA, et al.

- Occupational risks for bladder cancer among men in Sweden. *Cancer Res*;47:6763-6, 1987.
65. Naito S, Tanaka K, Koga H, Kotoh S, Hirohata T, Kumazawa J. Cancer occurrence among dyestuff workers exposed to aromatic amines. A long term follow - up study. *Cancer*;76:1445-52, 1995.
66. Datta GD, Neville BA, Kawachi I, Datta NS, Earle CC. Marital status and survival following bladder cancer. *J Epidemiol Community Health*;63:807-13, 2009.
67. Garg T, Pinheiro LC, Atoria CL, Donat SM, Weissman JS, Herr HW, et al. Gender disparities in hematuria evaluation and bladder cancer diagnosis: a population based analysis. *J Urol*;192:1072-7, 2014.
68. Cohn JA, Vekhter B, Lyttle C, Steinberg GD, Large MC. Sex disparities in diagnosis of bladder cancer after initial presentation with hematuria: a nationwide claims-based investigation. *Cancer*;120:555-61, 2014.
69. 膀胱癌診療ガイドライン 2015 年. 日本泌尿器科学会. 東京: 医学図書出版株式会社; 2015.
70. Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer [Internet]. Available from: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Muscle-invasive-and-Metastatic-Bladder-Cancer-2015-v1.pdf>, accessed on 25/8/2015.
71. Guideline for the Management of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: (Stages Ta,T1, and Tis): 2007 Update [Internet]. Available from: <https://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Bladder-Cancer.pdf>, accessed on 25/8/2015.
72. Azuma H, Inamoto T, Ibuki N, Ubai T, Kotake Y, Takahara K, et al. Novel bladder preservation therapy for locally invasive bladder cancer: combined therapy using balloon-occluded arterial infusion of anticancer agent and hemodialysis with concurrent

radiation. Int J Oncol;37:773-85, 2010.

図 1 神奈川県地域がん登録から解析対象の膀胱がんを抽出する流れ

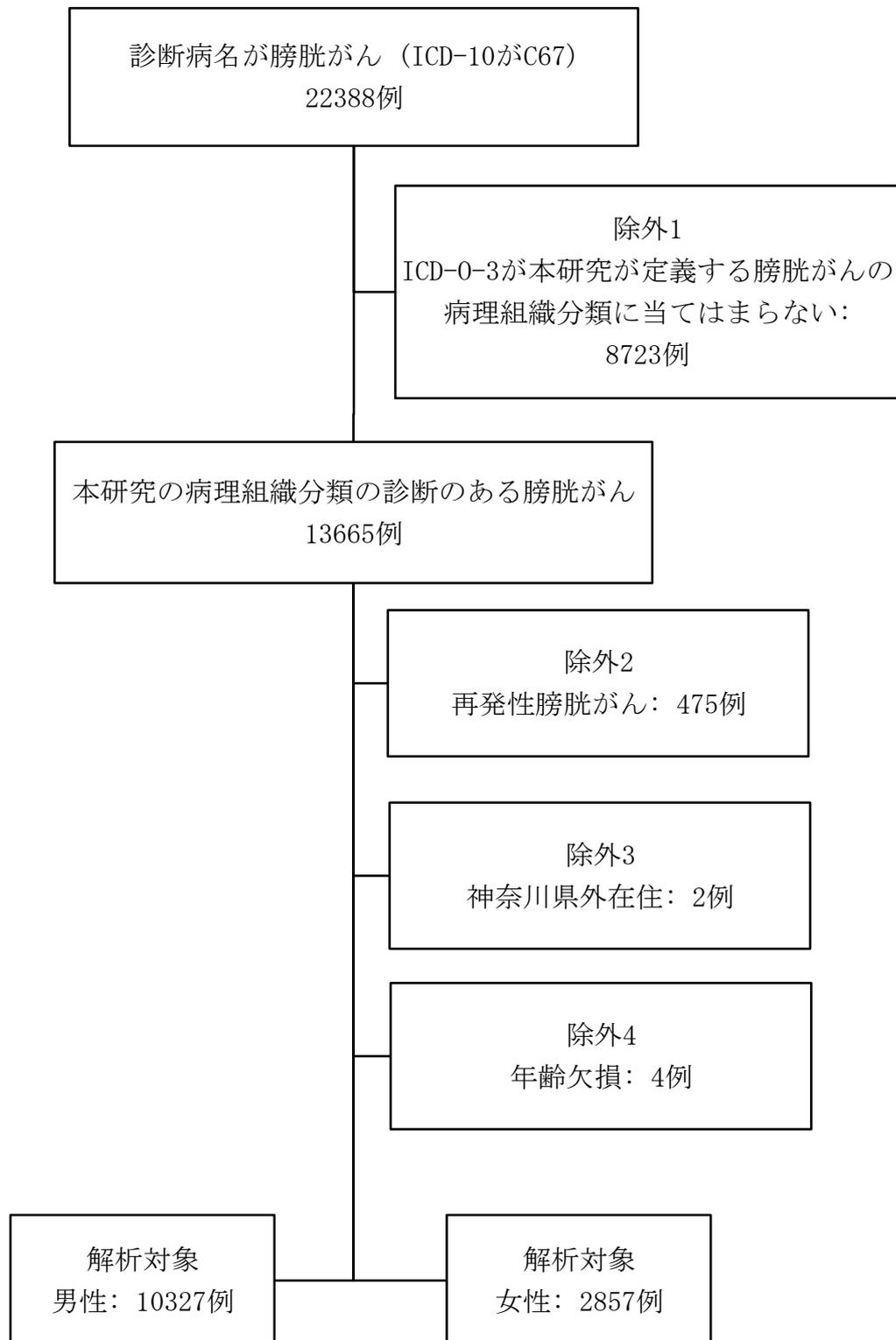
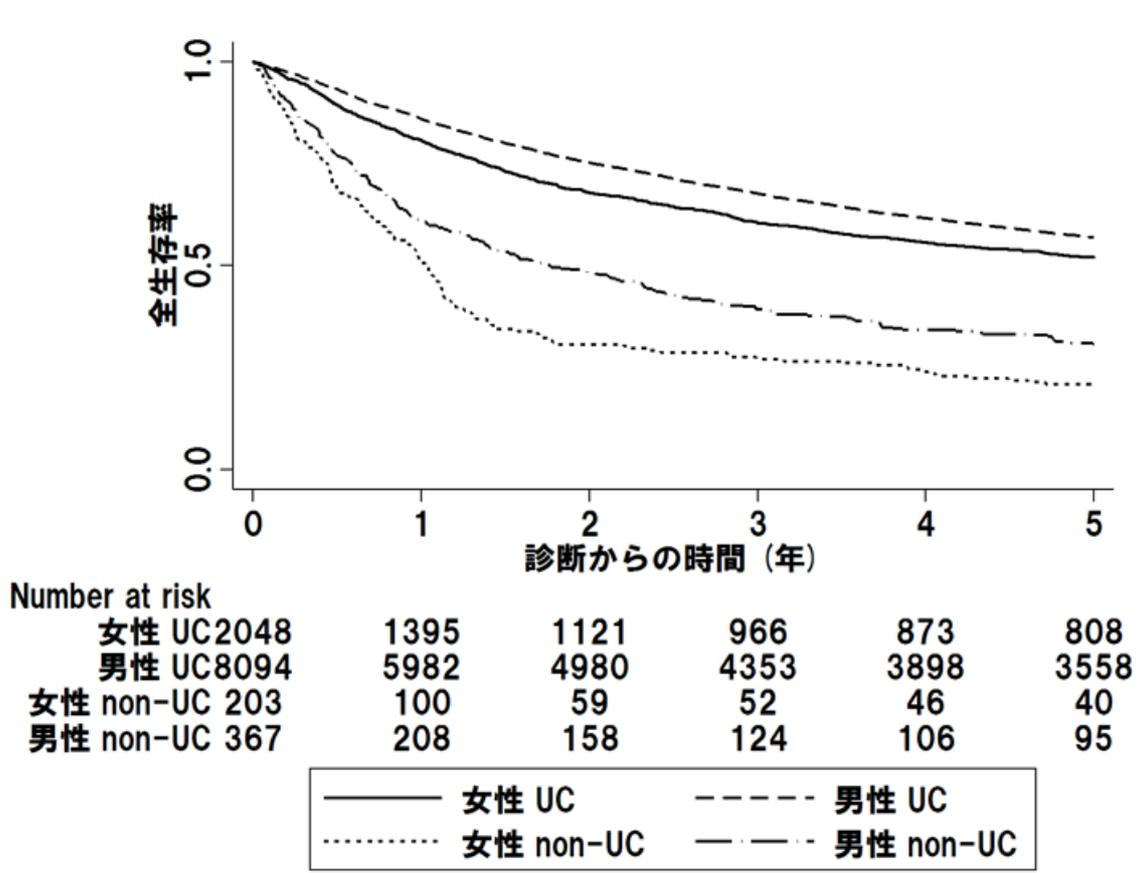
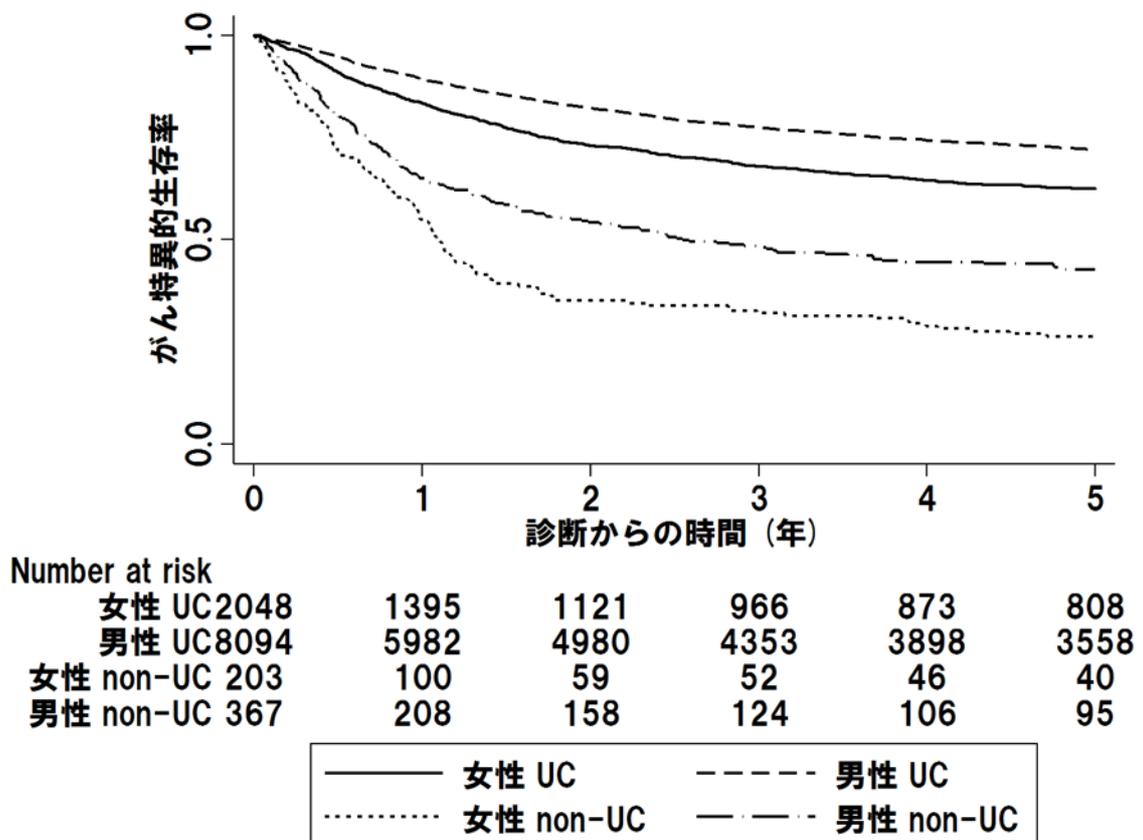


図 2 神奈川県地域がん登録にて生存時間の追跡が可能であった初発性膀胱がん 10712 例の男女別・病理組織分類別の全生存曲線



UC (urothelial carcinoma)、non-UC (squamous cell carcinoma、adenocarcinoma、neuroendocrine tumor、undifferentiated carcinoma、sarcoma、others)。

図 3 神奈川県地域がん登録にて生存時間の追跡が可能であった初発性膀胱がん 10712 例の男女別・病理組織分類別のがん特異的生存曲線



UC (urothelial carcinoma)、non-UC (squamous cell carcinoma、adenocarcinoma、neuroendocrine tumor、undifferentiated carcinoma、sarcoma、others)。

図 4 神奈川県地域がん登録にて生存時間の追跡が可能であった初発性膀胱がん 10712 例の全生存率に対する log-log グラフ

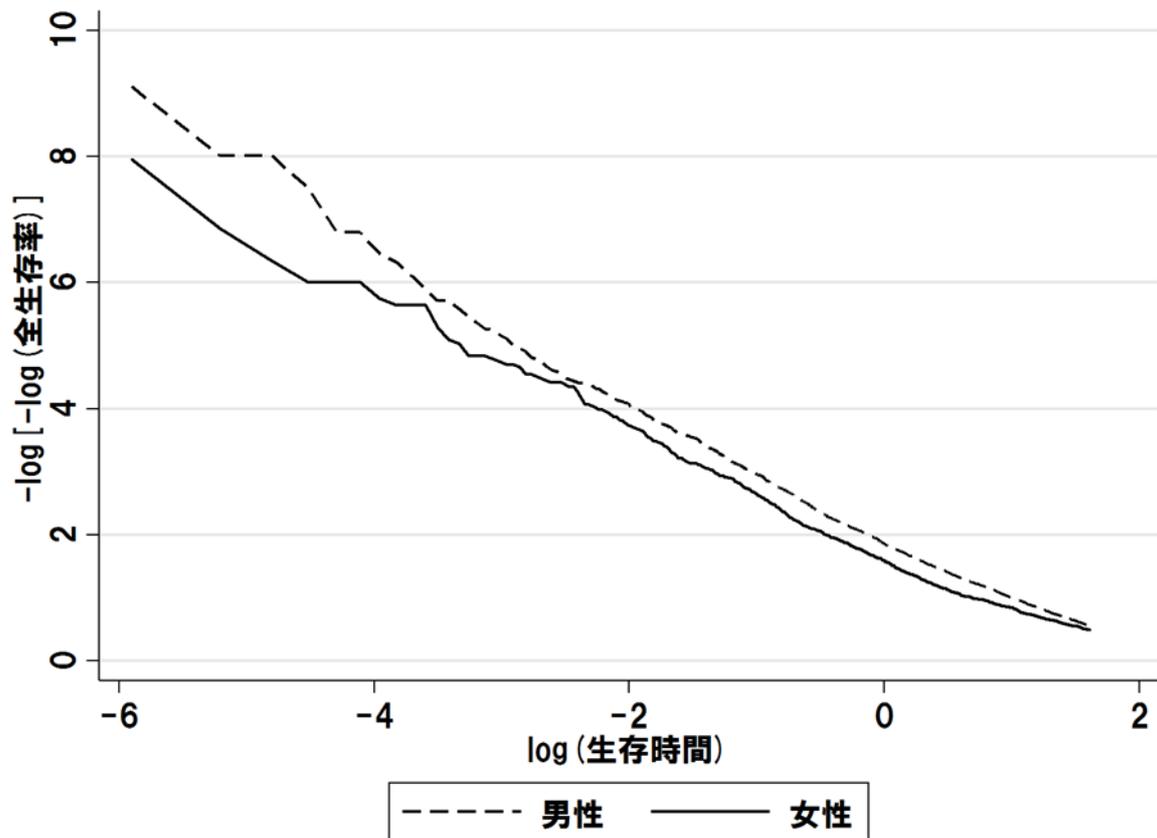


図5 神奈川県地域がん登録にて生存時間の追跡が可能であった初発性膀胱がん 10712 例のがん特異生存率に対する log-log グラフ

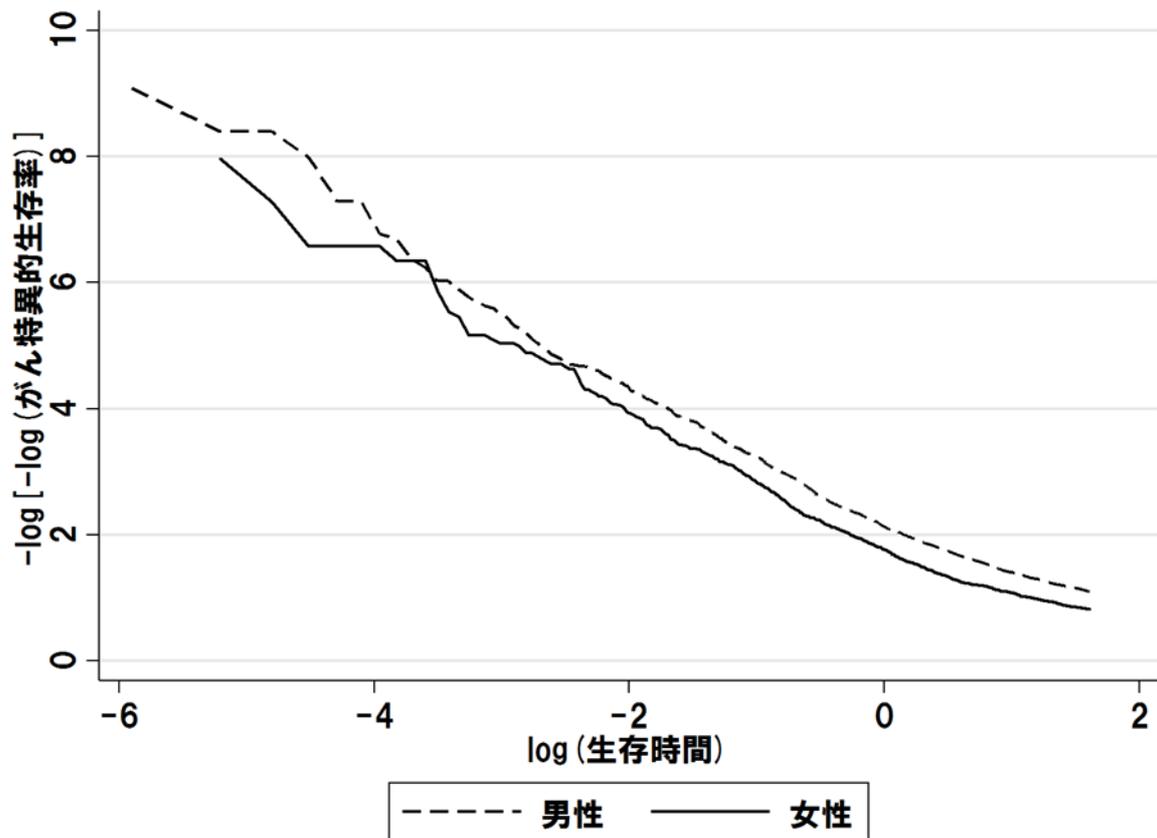


表 1 国際疾病分類-腫瘍学第 3 版による病理組織分類

病理組織分類	国際疾病分類-腫瘍学第 3 版分類
UC	8120-8131 (尿路上皮内がん 8120/2 含む)、8050
Non-UC	
SCC	8051-8078、8083-8084
AC	8140-8231、8250-8384、8440-90、8550-51、8570-76
NET	8031、8240-49、8041-45、8680-8700
Undiff	8020-21
Sarcoma	8801-11、8830、8840-8921、8930-91、 9040-44、9120-33、9150、9540-9581
Others	上記以外の non-UC のすべて

Urothelial Carcinoma (UC)、Squamous Cell Carcinoma (SCC)、Adenocarcinoma (AC)、Neuroendocrine Tumor (NET)、Undifferentiated Carcinoma (Undiff)。

表 2 神奈川県地域がん登録で解析対象とした初発性膀胱がん 13,184 例の年齢および診断時期の分布

	患者数 (%)	
	女性	男性
全体	2857 (100)	10327 (100)
年齢		
64 歳以下	874 (30.6)	3739 (36.2)
65～74 歳	873 (30.6)	3471 (33.6)
75 歳以上	1110 (38.8)	3117 (30.2)
診断時期		
時期 0	849 (29.7)	2751 (26.6)
時期 1	1040 (36.4)	3780 (36.6)
時期 2	968 (33.9)	3796 (36.8)

診断時期: 時期 0 (1954～1992 年)、時期 1 (1993～2002 年)、時期 2 (2003～2010 年)。

表 3 神奈川県地域がん登録で解析対象とした初発性膀胱がん 13,184 例の各診断時期の病理組織分布

変数	患者数 (%)		P 値
	女性	男性	
全診断時期			
UC	2,623 (91.8)	9,913 (96.0)	< 0.001
SCC	103 (3.6)	146 (1.4)	
AC	90 (3.2)	205 (2.0)	
NET	11 (0.4)	18 (0.2)	
Undiff	7 (0.2)	25 (0.2)	
Sarcoma	18 (0.6)	14 (0.1)	
Others	5 (0.2)	6 (0.1)	
時期 0			
UC	755 (88.9)	2,617 (95.1)	< 0.001
SCC	46 (5.4)	51 (1.8)	
AC	33 (3.9)	59 (2.1)	
NET	1 (0.1)	1 (< 0.1)	
Undiff	4 (0.5)	10 (0.4)	
Sarcoma	9 (1.1)	10 (0.4)	
Others	1 (0.1)	3 (0.1)	
時期 1			
UC	968 (93.1)	3,666 (97.0)	< 0.001
SCC	27 (2.6)	39 (1.0)	
AC	31 (3.0)	58 (1.5)	
NET	5 (0.5)	7 (0.2)	
Undiff	2 (0.2)	7 (0.2)	
Sarcoma	4 (0.4)	1 (< 0.1)	
Others	3 (0.3)	2 (< 0.1)	
時期 2			
UC	900 (93.0)	3,630 (95.6)	< 0.001
SCC	30 (3.1)	56 (1.5)	
AC	26 (2.7)	88 (2.3)	
NET	5 (0.5)	10 (0.3)	
Undiff	1 (0.1)	8 (0.2)	
Sarcoma	5 (0.5)	3 (< 0.1)	
Others	1 (0.1)	1 (< 0.1)	

Urothelial Carcinoma (UC)、Squamous Cell Carcinoma (SCC)、Adenocarcinoma (AC)、Neuroendocrine Tumor (NET)、Undifferentiated Carcinoma (Undiff)。

診断時期: 時期 0 (1954~1992 年)、時期 1 (1993~2002 年)、時期 2 (2003~2010 年)。
P 値: Fisher 直接検定。

表 4 神奈川県地域がん登録で解析対象とした初発性膀胱がん 13,184 例の各診断時期の UC と non-UC の割合

	患者数 (%)		P 値
	女性	男性	
全診断時期			
UC	2,623 (91.8)	9,913 (96.0)	< 0.001
Non-UC	234 (8.2)	414 (4.0)	
時期 0			
UC	755 (88.9)	2,617 (95.1)	< 0.001
Non-UC	94 (11.1)	134 (4.9)	
時期 1			
UC	968 (93.1)	3,666 (97.0)	< 0.001
Non-UC	72 (6.9)	114 (3.0)	
時期 2			
UC	900 (93.0)	3,630 (95.6)	0.001
Non-UC	68 (7.0)	166 (4.4)	

UC (urothelial carcinoma)、non-UC (squamous cell carcinoma、adenocarcinoma、neuroendocrine tumor、undifferentiated carcinoma、sarcoma、others)。

診断時期: 時期 0 (1954～1992 年)、時期 1 (1993～2002 年)、時期 2 (2003～2010 年)。
P 値: Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (全診断時期)、カイ 2 乗検定 (各診断時期)。

表 5 神奈川県地域がん登録で解析対象とした初発性膀胱がん 13,184 例の性、年齢、診断時期をロジスティック回帰分析にて調整した non-UC のオッズ比および 95%信頼区間

	オッズ比 (95%信頼区間)
性別	
男性	1.00 (参照)
女性	2.14 (1.81-2.52)
年齢	
64 歳以下	1.00 (参照)
65～74 歳	0.90 (0.75-1.10)
75 歳以上	0.90 (0.74-1.09)
診断時期	
時期 0	1.65 (1.35-2.01)
時期 1	1.00 (参照)
時期 2	1.31 (1.08-1.60)

Hosmer-Lemeshow カイ 2 乗値 = 15.1 (P = 0.06)。

UC (urothelial carcinoma)、non-UC (squamous cell carcinoma、adenocarcinoma、neuroendocrine tumor、undifferentiated carcinoma、sarcoma、others)。

診断時期: 時期 0 (1954～1992 年)、時期 1 (1993～2002 年)、時期 2 (2003～2010 年)。

表 6 神奈川県地域がん登録で生存時間が追跡可能であった初発性膀胱がん
10712 例の男女別の 5 年全生存率および 95%信頼区間

	5 年全生存率 (95%信頼区間)		P 値
	女性	男性	
全診断時期			
全体	0.49 (0.47–0.51)	0.56 (0.54–0.57)	< 0.001
UC	0.52 (0.50–0.54)	0.57 (0.56–0.58)	< 0.001
Non-UC	0.21 (0.15–0.27)	0.31 (0.26–0.36)	0.002
時期 0			
全体	0.49 (0.45–0.53)	0.56 (0.54–0.58)	< 0.001
UC	0.53 (0.49–0.57)	0.57 (0.55–0.59)	0.047
Non-UC	0.16 (0.09–0.25)	0.32 (0.23–0.40)	0.01
時期 1			
全体	0.48 (0.44–0.51)	0.56 (0.54–0.58)	< 0.001
UC	0.50 (0.46–0.53)	0.57 (0.55–0.59)	< 0.001
Non-UC	0.24 (0.14–0.35)	0.27 (0.19–0.37)	0.4
時期 2			
全体	0.51 (0.46–0.55)	0.54 (0.52–0.56)	0.003
UC	0.54 (0.49–0.58)	0.56 (0.53–0.58)	0.07
Non-UC	0.24 (0.14–0.35)	0.32 (0.23–0.40)	0.04

UC (urothelial carcinoma)、non-UC (squamous cell carcinoma、adenocarcinoma、neuroendocrine tumor、undifferentiated carcinoma、sarcoma、others)。

診断時期: 時期 0 (1954～1992 年)、時期 1 (1993～2002 年)、時期 2 (2003～2010 年)。
P 値: 層別化ログランク検定 (全診断時期)、ログランク検定 (各診断時期)

表 7 神奈川県地域がん登録で生存時間が追跡可能であった初発性膀胱がん
10712 例の男女別の 5 年がん特異的生存率および 95%信頼区間

	5 年がん特異的生存率 (95%信頼区間)		P 値
	女性	男性	
全診断時期			
全体	0.59 (0.57–0.61)	0.71 (0.70–0.72)	< 0.001
UC	0.62 (0.60–0.65)	0.72 (0.71–0.73)	< 0.001
Non-UC	0.26 (0.20–0.33)	0.43 (0.37–0.48)	< 0.001
時期 0			
全体	0.56 (0.52–0.59)	0.66 (0.64–0.68)	< 0.001
UC	0.60 (0.56–0.64)	0.67 (0.65–0.70)	0.001
Non-UC	0.20 (0.12–0.30)	0.36 (0.27–0.45)	0.02
時期 1			
全体	0.58 (0.54–0.62)	0.72 (0.70–0.74)	< 0.001
UC	0.61 (0.57–0.64)	0.73 (0.71–0.75)	< 0.001
Non-UC	0.31 (0.19–0.43)	0.40 (0.29–0.50)	0.15
時期 2			
全体	0.64 (0.59–0.68)	0.73 (0.71–0.75)	< 0.001
UC	0.67 (0.62–0.71)	0.75 (0.73–0.77)	< 0.001
Non-UC	0.31 (0.19–0.44)	0.52 (0.42–0.61)	0.007

UC (urothelial carcinoma)、non-UC (squamous cell carcinoma、adenocarcinoma、neuroendocrine tumor、undifferentiated carcinoma、sarcoma、others)。

診断時期: 時期 0 (1954～1992 年)、時期 1 (1993～2002 年)、時期 2 (2003～2010 年)。
P 値: 層別化ログランク検定 (全診断時期)、ログランク検定 (各診断時期)

表 8 神奈川県地域がん登録で生存時間が追跡可能であった初発性膀胱がん 10712 例の性、病理組織、年齢、診断時期をコックス比例ハザードモデルにて調整した、全死亡およびがん特異的死亡のハザード比および 95% 信頼区間

	死亡ハザード比 (95%信頼区間)	
	全死亡	がん特異的死亡
性別		
男性	1.00 (参照)	1.00 (参照)
女性	1.15 (1.06-1.23)	1.39 (1.28-1.52)
病理組織分類		
UC	1.00 (参照)	1.00 (参照)
Non-UC	2.68 (2.41-2.97)	3.13 (2.78-3.52)
年齢		
64 歳以下	1.00 (参照)	1.00 (参照)
65～74 歳	1.41 (1.29-1.54)	1.21 (1.09-1.34)
75 歳以上	2.50 (2.31-2.72)	1.93 (1.75-2.12)
診断期間		
期間 0	1.07 (0.99-1.05)	1.26 (1.16-1.38)
期間 1	1.00 (参照)	1.00 (参照)
期間 2	0.97 (0.91-1.05)	0.87 (0.79-0.96)

UC (urothelial carcinoma)、non-UC (squamous cell carcinoma、adenocarcinoma、neuroendocrine tumor、undifferentiated carcinoma、sarcoma、others)。

診断時期: 時期 0 (1954～1992 年)、時期 1 (1993～2002 年)、時期 2 (2003～2010 年)。

表 9 神奈川県地域がん登録で生存時間が追跡可能であった初発性膀胱がん 10712 例の病理組織および診断時期をコックス比例ハザードモデルにて調整した、年齢別の女性の全死亡およびがん特異的死亡のハザード比および 95%信頼区間

	女性の男性に対する死亡ハザード比 (95%信頼区間)	
	全死亡	がん特異的死亡
年齢		
64 歳以下	1.15 (0.96-1.36)	1.22 (1.01-1.48)
65-74 歳	1.06 (0.92-1.22)	1.23 (1.05-1.45)
75 歳以上	1.18 (1.07-1.30)	1.56 (1.38-1.76)

UC (urothelial carcinoma)、non-UC (squamous cell carcinoma、adenocarcinoma、neuroendocrine tumor、undifferentiated carcinoma、sarcoma、others)。

診断時期: 時期 0 (1954～1992 年)、時期 1 (1993～2002 年)、時期 2 (2003～2010 年)。

表 10 神奈川県地域がん登録で生存時間が追跡可能であった時期 2 (2003～2010 年)の初発性膀胱がん 699 例の性、病理組織、年齢、病理学的病期および悪性度をコックス比例ハザードモデルにて調整した、全死亡およびがん特異的死亡のハザード比および 95%信頼区間

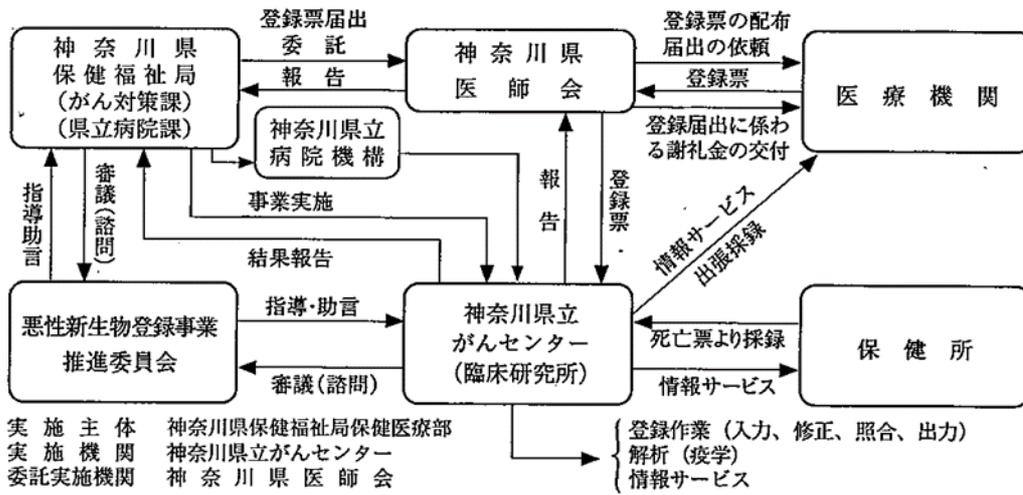
	死亡ハザード比 (95%信頼区間)	
	全死亡	がん特異的死亡
性別		
男性	1.00 (参照)	1.00 (参照)
女性	1.52 (1.09–2.13)	1.71 (1.14–2.56)
病理組織分類		
UC	1.00 (参照)	1.00 (参照)
Non-UC	1.26 (0.69–2.31)	1.13 (0.56–2.28)
年齢		
64 歳以下	1.00 (参照)	1.00 (参照)
65-74 歳	1.98 (1.24–3.20)	1.76 (1.02–3.03)
75 歳以上	3.24 (2.09–5.01)	2.47 (1.48–4.12)
病理学的病期		
早期がん	1.00 (参照)	1.00 (参照)
進行がん	1.67 (1.24–2.26)	2.09 (1.43–3.06)
病理学的悪性度		
低悪性度	1.00 (参照)	1.00 (参照)
高悪性度	2.61 (1.87–3.65)	5.26 (3.15–8.77)

UC (urothelial carcinoma)、non-UC (squamous cell carcinoma、adenocarcinoma、neuroendocrine tumor、undifferentiated carcinoma、sarcoma、others)。

病理学的病期: 早期がん (0is、0a、I)、進行がん (II～IV)。

病理学的悪性度: 低悪性度 (グレード 1、2)、高悪性度 (グレード 3、4)。

付録 神奈川県地域がん登録の流れ



出典 平成 26 年神奈川県悪性新生物登録事業年報（第 37 報） p17 図 1 から抜粋