

論文の内容の要旨

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

目的

膀胱がんは、2012年には、全世界で429,800名が新たに罹患し、165,100名が死亡したと推計されるがんである。近年、膀胱がんの病理組織および予後の性差が注目されている。西洋諸国では、女性の方が病理組織および予後ともに不良である。一方、アジア諸国において、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、今回、神奈川県地域がん登録における膀胱がんの大規模データを用いて、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。

対象および方法

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。データセンターは神奈川県がんセンター内にあり、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。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。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。

本研究の対象は、1954 年 6 月 15 日から 2010 年 11 月 22 日の間に診断された初発性膀胱がん 13,184 例 (男性 10,327 例、女性 2,857 例)とした。

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。(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。なお、non-UC は SCC、AC、NET、Undiff、sarcoma、others とした。年齢は 64 歳以下、65～74 歳、75 歳以上に分けた。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。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。

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。がん登録の登録精度については、Death Certificate Only (DCO) の割合を求めた。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。

結果

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、 $P < 0.001$)。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 ($P < 0.001$)。

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 ($P < 0.001$)。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% ($P < 0.001$)、時期 1 は女性 6.9%、男性 3.0% ($P < 0.001$)、時期 2 は女性 7.0%、男性 4.4% ($P = 0.001$) であり、いずれも女性の方が non-UC の割合が高かった。男性に対する女性の Non-UC のオッズ比および 95%信頼区間は 2.14 (1.81–2.52) であった。

生存時間分析では、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。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) ($P < 0.001$) 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) ($P < 0.001$) であり、女性の方が予後不良であった。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%信頼区間は、それぞれ 1.15 (1.06–1.23)、1.39 (1.28–1.52) であり、女性の方が予後不良であった。

神奈川県地域がん登録が 2005 年より病理学的病期および悪性度について情報収集しているため、病理学的病期および悪性度を考慮した生存時間分析をデータの揃う 699 例 (男性 547 例、女性 152 例) について行った。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%信頼区間は、それぞれ 1.52 (1.09–2.13)、および 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。

考察

本研究の結果により、日本において、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ことが初めて示された。高悪性度の膀胱がんはエストロゲンの影響を受けやすく、女性の方が予後不良となったと考えられた。また、女性は non-UC のリスクである膀胱炎に罹患しやすいため、女性の方が non-UC の割合が高くなったと考えられた。環境および社会経済学的要因としての喫煙、職業暴露、および未婚は、膀胱がんの予後不良因子であるが、いずれの率も女性の方が低いため、実際の性差は得られた結果よりもさらに大きい可能性があると考えられた。保険制度や受診行動の遅れが予後に影響することもあるが、日本では国民保険制度が導入されており、また本研究では最終的に病理学的病期で予後を調整したため、この影響はないと考えられた。本研究の限界は、神奈川県地域がん登録の膀胱がんの一部のデータで解析したこと、病理組織のコーディング様式の改定の影響が出ていること、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。が挙げられる。しかし、この影響は男女とも同じ方向に影響しているため、性差には影響を与えないと考えられる。個人レベルでの交絡要因の未調整については今後の課題である。

膀胱がんは、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、更なる検討が必要である。