

【19】

氏 名	野 ^の 口 ^{ぐち} 貴 ^{たか} 史 ^{ふみ}
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第784号
学位授与の日付	令和3年3月3日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (公衆衛生学)
学位論文題目	Recent increasing incidence of early-stage cervical cancers of the squamous cell carcinoma subtype among young women (最近の若年女性における早期子宮頸部扁平上皮癌の罹患率の増加について)
論文審査委員	(主査) 教授 石 田 和 之 (副査) 教授 三 橋 暁 教授 大 平 修 二

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

子宮頸癌は、世界の女性において罹患率、死亡率ともに4番目に多い癌種であり、女性の癌種の中でもその対策が重要な課題とされてきた。近年では、ヒトパピローマウイルス (human papillomavirus : HPV) と子宮頸部扁平上皮癌との関連が明らかとなっており、多くの先進国ではHPVワクチン接種とがん検診（子宮頸部細胞診とHPV併用検査）の2つの予防戦略によって、子宮頸がんの罹患率は減少傾向にある。我が国では、2009年にHPVワクチンが承認され接種率は約70%であったが、2013年に副反応の報告により同年に中止となっている。また、がん検診受診率も欧米諸国と比べて低い現状にある（米国83.3%、英国80.0%、日本42.4%）。そのため、最近の我が国における子宮頸癌の罹患率は、増加傾向にあり、多くの先進国とは異なる傾向を示している。

一方、子宮頸癌の大半を占める子宮頸部扁平上皮癌の罹患率の傾向は、先行研究毎に異なっており、未だ一致した傾向は示されていない。さらに、子宮頸癌の罹患率の傾向について、年齢や組織型、病期、診断経緯の観点から評価した研究は見当たらない。

【目 的】

子宮頸癌の罹患率の傾向を確認し、その傾向が年齢や組織型、Stage、診断経緯により異なるのかを明らかにする。

【対象と方法】

本研究の対象は、栃木県において2009年から2013年のがん登録された20歳以上の子宮頸がん患者

(ICD-10 : D06, C53) 2,170名とした。その後、Stage (15人 (0.6%)) および診断経緯 (45人 (2.0%)) に欠損のあった患者を除外した2,110名を本研究の解析対象とした。

本研究では、子宮頸癌患者の罹患率および罹患率の変化率を年度別、年齢階級別に推定した。さらに、Stageおよび診断経緯により層別化を行い、その変化率を推定した。

本研究における形態はICD-O-3のコードに従って、扁平上皮癌 (8051-8084, 8120-8131)、腺癌 (8140-8490)、その他 (8000-8045, 8560-8900) に分類した。StageはSurveillance, Epidemiology, End Resultsのシステムに基づき、4つのカテゴリー (上皮内、限局、隣接臓器浸潤、遠隔転移) に分類した。さらに、この分類を早期Stage (上皮内/限局) と進行Stage (隣接臓器浸潤/遠隔転移) に分類した。診断経緯は、公的および民間のがん検診で子宮頸癌と診断された患者と、それ以外で診断された患者に分類した。年齢階級は10歳毎とし、さらに50歳未満と50歳以上に分類した。

罹患率の変化は、米国国立衛生研究所が提供しているソフトウェア Joinpoint regression program Ver.4.7 (National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA) を用いて、年平均変化率 (average annual percent change : AAPC) および95%信頼区間 (confidence interval : CI) を算出した。その他の基本統計量の解析には、IBM SPSS Statistics Ver.25 (IBM, Armonk, NY, USA) を使用した。

なお、本研究は獨協医科大学生命倫理委員会 (No.29006) と栃木県 (No.20171107) の承認を得て実施した。

【結 果】

本研究では、子宮頸癌全体の罹患率の変化は認められなかった (AAPC 8.8%, 95%CI : -2.2, 21.1)。一方で、Stageの上皮内癌で罹患率の変化が認められた (AAPC 17.8% 95%CI : 6.4, 30.4)。また、年齢階級毎の罹患率は、30~39歳の子宮頸癌全体の罹患率の変化が認められ (AAPC 20.0%, 95%CI : 9.9, 31.1)、子宮頸部扁平上皮癌でも同様の変化がみられた (AAPC 23.1%, 95%CI : 10.7, 36.8)。さらに、子宮頸部扁平上皮癌のうちがん検診以外で診断された早期Stageの50歳未満群で変化が認められた (AAPC 18.0%, 95%CI : 10.6, 26.0)。

【考 察】

本研究の結果である30-39歳の若年女性において子宮頸部扁平上皮癌の罹患率が増加していることは、我が国で実施された先行研究の結果と一致していた。我が国でHPV16/18の感染率を調査した先行研究では、20-29歳の女性でHPVの感染率が最も高く、その後徐々に低下することが報告されている。そのため、若年女性における子宮頸部扁平上皮癌の罹患率の増加傾向は、若年女性のHPVの感染率に関係している可能性が考えられた。

また、本研究では、子宮頸部扁平上皮癌のうちがん検診以外で診断された早期Stageの50歳未満群の増加が認められた。早期Stageの子宮頸癌は、無症状であることに加えて、通常の診療で診断することは困難である。この増加の理由として妊婦健診や不妊治療の際に実施される子宮頸部細胞診によって発見されている可能性が示唆された。また、近年我が国の子宮頸癌検診の受診率は上昇傾向にあり、20歳から30歳代の若年女性においても上昇傾向にある。がん検診以外で診断される早期Stageの若年女性は、子宮頸がん検診によって異形成の程度が低い状態で発見された後に長期フォローの過

程で診断された可能性が示唆された。

【結 論】

近年の我が国では若年女性で子宮頸癌の罹患率の増加傾向が確認された。また、その傾向は子宮頸部扁平上皮癌のうちがん検診以外で診断された早期Stageの50歳未満群でも認められた。これは、妊娠時や不妊治療時の子宮頸部細胞診によって発見されている可能性や、若年時点で異形成を指摘された後に長期フォローの過程で診断された可能性が示唆された。現在、子宮頸がんワクチンを多く接種した世代の女性が子宮頸癌の好発年齢に達している。今後も、子宮頸癌の罹患率の傾向を継続的に観察していく必要がある。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

子宮頸癌は、多くの先進国でHPVワクチン接種とがん検診によって、その罹患率は減少傾向にある。一方で、最近の我が国における子宮頸癌の罹患率は増加傾向にあり、多くの先進国とは異なる傾向を示している。申請論文では、子宮頸癌の罹患率の傾向を年齢や組織型、Stage、診断経緯により異なるのかを明らかにすることを目的として、2009年から2013年に栃木県地域がん登録データに登録された2,110例の子宮頸癌患者の罹患率の傾向についてJoinpoint分析を行い評価した。その結果、1) 30歳代の女性において上皮内癌と子宮頸部扁平上皮癌の罹患率が増加していること、2) 50歳未満の女性で、がん検診以外で診断された早期ステージの子宮頸部扁平上皮癌の罹患率が増加していることを明らかにした。1) は、近年の我が国における10歳代、20歳代女性のHPV感染率の上昇が、10年後の癌化の要因となり、2) は、不正出血等による病院受診や妊婦健診、不妊治療時に実施される細胞診により診断される症例が増加している可能性について考察した。我が国の子宮頸癌の対策として、継続した子宮頸がん検診受診率の向上に向けた検討が重要な課題であると結論付けた。

【研究方法の妥当性】

申請論文は、栃木県地域がん登録データから子宮頸癌症例を用いて、罹患率の変化について解析した。用いた栃木県地域がん登録データにおける子宮頸癌のDeath Certificate Only (DCO) は、全ての年で1%を下回っており、データの欠損が少ない精度の高い登録データである。また、罹患率の変化を評価するために実施したJoinpoint解析は、がん疫学分野において罹患率の傾向を評価するため手法として一般的な解析方法である。これらのことから、本研究の対象群と統計解析方法は共に適切であり、その研究方法は妥当なものと考えられる。

【研究結果の新奇性・独創性】

我が国の子宮頸癌の罹患率について言及された先行研究は少なく、解析年や地域が限られている。特に、子宮頸癌の罹患率の傾向について、組織型や年齢、ステージ、診断経緯の観点から評価した研究はない。申請論文では、精度の高い登録データを用いて、組織型や年齢、ステージ、診断経緯の観点から詳細な解析を行った。その結果、50歳未満の女性で、がん検診以外で診断された早期ステージの子宮頸部扁平上皮癌の罹患率が増加していることを初めて明らかにした。この点において本研究は

新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、適切な対象群の設定の下、確立された統計解析により得られた結果をもとに、子宮頸癌の罹患率の傾向から、我が国の10歳代、20歳代女性におけるHPVの感染状況や、子宮頸がん検診以外で子宮頸部細胞診が実施される状況との関連について考察している。導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく、公衆衛生学、産婦人科学など関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文は、我が国における子宮頸癌の罹患率の傾向を、年齢や組織型、Stage、診断経緯によって層別化することで、より詳細に評価することを試みた。その結果、50歳未満の女性において、がん検診以外で診断された早期ステージの子宮頸部扁平上皮癌の罹患率が増加していることを明らかにした。この結果は、我が国における子宮頸癌患者の早期発見に向けた対策に寄与するだけでなく、今後の子宮頸癌予防に繋がる研究の進歩にも大いに役立つ大変意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、公衆衛生学やがん疫学、産婦人科学の理論を学び実践した上で、仮説を立て、研究計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌へ掲載されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

International Journal of Environmental Research and Public Health

(17 : 7401, 2020)