

膀胱がんにおける性

京都大学大学院医学研究科 泌尿器科学
教授 小林 恭

【要旨】

膀胱がん（膀胱尿路上皮がん）の罹患数・死亡数には性差があり、いずれも男性の方が2～3倍高い。疫学的に観察される差を説明し得る臨床的あるいは生物学的な差異が報告されており、その中には性ホルモンおよびその受容体の関与と性染色体による直接的影響も含まれている。本稿では膀胱がんにおける性差に関しての考察を通じて、膀胱がんの病態に関する理解を深めたい。

Keywords : 膀胱尿路上皮がん、性差、性ホルモン、アンドロゲン受容体

Keywords : Bladder urothelial carcinoma, sexual disparity, sex hormones, androgen receptor

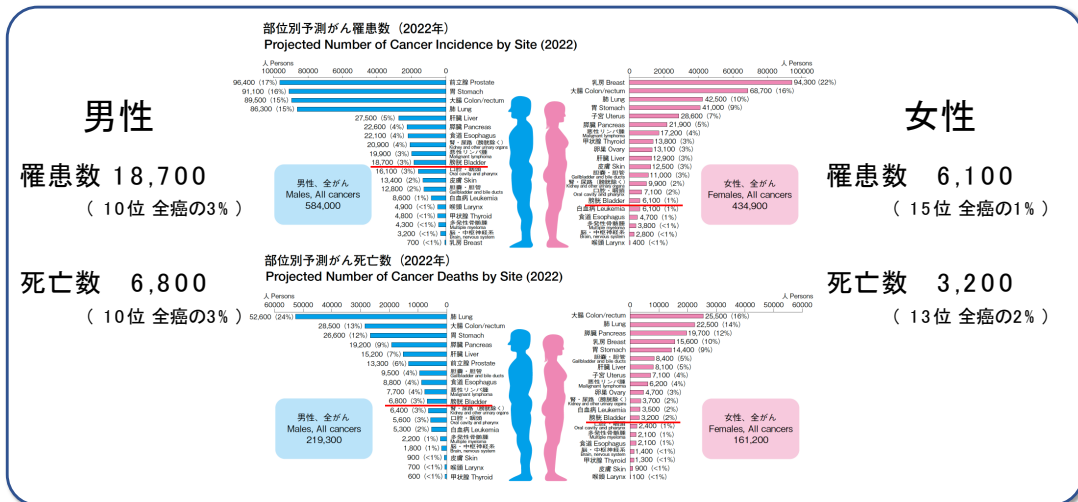
【疫学的性差】

本邦における膀胱がんの推定罹患数・死亡数は図1に示すように、罹患数で約3倍、死亡数で約2倍、男性の方が多い¹。この傾向は米国でも同様に罹患数・死亡数ともに男性が2～3倍高い（図2）²。全世界的に見ても、地域によって比較的大きなばらつきがあるものの、罹患率の男女比は1.2～7.8と一貫して男性の方が女性に比べて高いことが報告されている³。男性の方が女性に比べて膀胱がん罹患しやすいことはこれらのデータからみて間違いなさそうである。

男性において膀胱がん罹患率が高いことはどのように説明され得るであろうか。古くから喫煙歴の男女差はその一因と考えられてきたが、近年報告された米国PLCO研究（The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial）の参加者を対象とした大規模調査⁴では、年齢・人種・喫煙歴を調整しても男性の膀胱がん罹患率は女性の約4倍となり、喫煙歴の違いだけでは膀胱がん罹患率の男女差を説明できないことが示唆された。また、別のメタアナリシスでは、喫煙歴の差から算出される膀胱がん

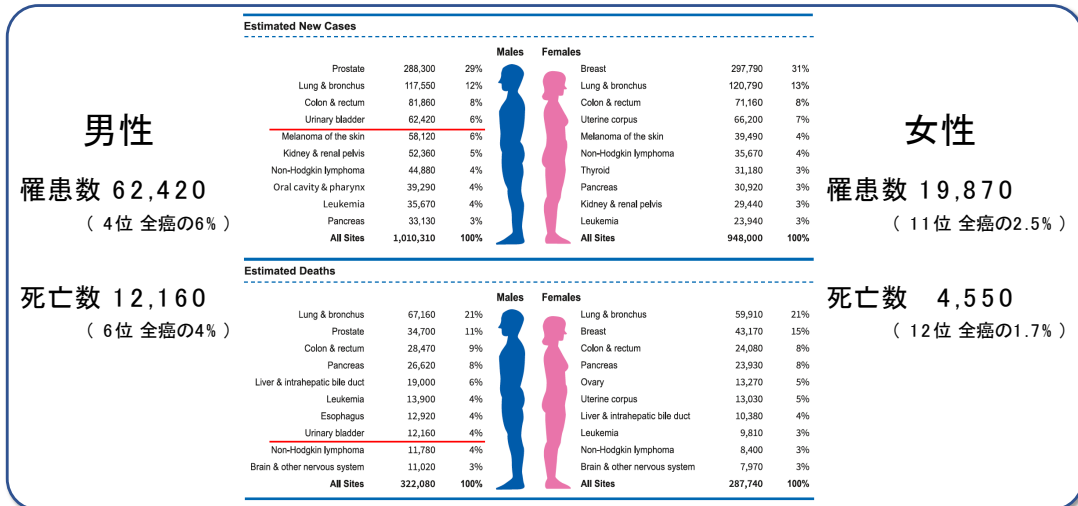
罹患率の推定男女比は 3.77 で実測の男女比 4.04 より有意に低いことが示され、この研究からも喫煙歴以外の因子の存在が示唆されている³⁾。

図1. 膀胱がんの疫学(本邦)



がん研究振興財団 がんの統計 2023 より改変

図2. 膀胱がんの疫学(米国)



Siegel RL. CA Cancer Statics 2023 より改変

同じ喫煙者でも、性別によってその影響が異なる可能性も示唆されている。その一つの要因として発がん物質の分解を担う代謝酵素の発現の性差が挙げられる。タバコなどに含まれる芳香族アミンはその一部が尿中に排泄されることで膀胱発がんを引き起こすとされているが、この芳香族アミンの分解に関わっている酵素の一つである UGT1a ファミリーの発現が男性では女

性に比べて低いことが報告されている⁵。さらに、マウスを用いた実験で *Ugt1a* ファミリーの発現はアンドロゲン受容体 (AR) によって負に制御されていることが示された⁶。つまり同じ喫煙者でも男性においてはアンドロゲンの作用で *Ugt1a* ファミリーの発現が低く抑えられ、尿中に排泄される芳香族アミンの量が増えることによって、膀胱発がんが女性に比べてより促進される可能性があることが示唆された。

膀胱がん罹患率に関してまとめると、全世界的に一貫して男性の方が女性に比べて罹患率が高い。その要因として、喫煙や代謝酵素発現量の性差が示唆されているが、多数の因子が複雑に交絡していることが示唆され、罹患率における性差を完全に説明するには至っていない。

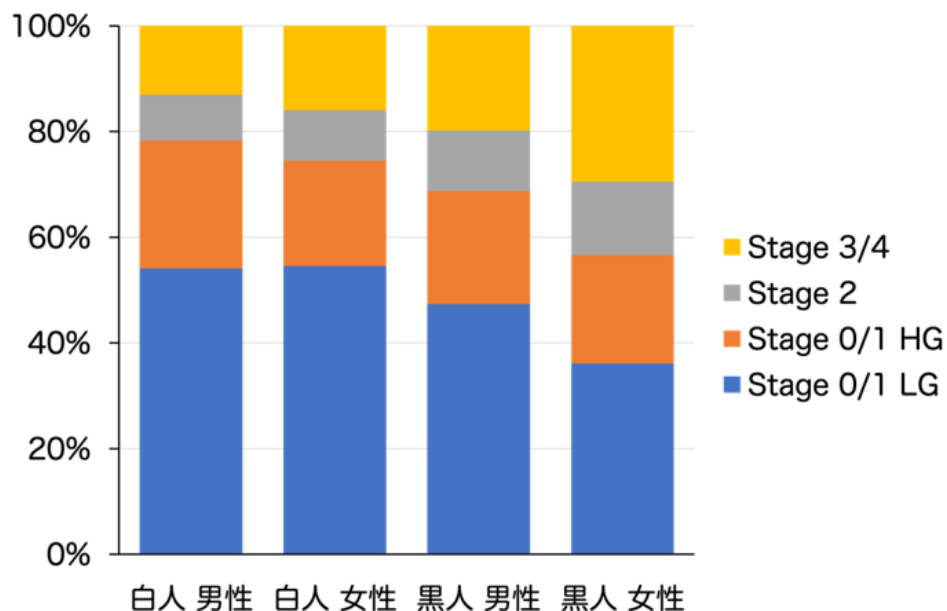
【臨床的性差】

本邦と米国のデータ^{1,2}から読み取ることのできるもう一つの事実として、女性において罹患数の割に死亡数が多いということである。つまり女性は男性に比べて膀胱がんにかかりにくい、ひとたび罹患するとその予後は男性患者に比べて不良であることが示唆される。この逆説的現象は臨床的にはどのように説明され得るだろうか。

男性に比べて女性の方がより進行した状態で診断されることが多いというデータが多数報告されている⁷⁻¹³(図3)。“MarketScan”を使用した別の **Administrative data** 研究では、女性の方が血尿等の初発症状発現から膀胱がん診断までの期間が長い患者の割合が高いことが示されている¹⁴。

また女性膀胱がん患者の方が、診断までに尿培養が実施されたり抗生剤が処方されたりする頻度が高いことも報告されており、診断までのプロセスにおいて尿路感染症の鑑別が必要となった患者が多いことが示唆されている。実際に多変量解析では、女性であること、尿路感染症が併存していること、血尿がないこと、の3因子が診断までの期間延長に関連する独立した因子として挙げられている。

図3. 女性の方が診断時に high stage であることが多い



Scosyrev E. *Cancer* 2009 より改変

こういった差異を反映してか、治療成績にも性差が見られる。米国の National Cancer Database (NCD)を解析した論文¹⁵によると、受けた治療の質にはほとんど差がないにもかかわらず、2004年から2013年の間に膀胱全摘を受けたcT2-4aN0M0の膀胱がん患者の全生存期間は男性の方が女性よりも有意に良好であったと報告されている。薬物治療に関しては、術前全身化学療法の結果に性差は認めなかったという報告がある¹⁶。一方で、免疫チェックポイント阻害薬治療に関しては、ARによりPD-L1の転写が抑制され、ヒト膀胱がん組織においてもARとPD-L1の発現は逆相関の関係を示すことが報告されている¹⁷が、実際の免疫チェックポイント阻害薬治療においてはその成績に性差を認めなかったとする報告が多い^{18,19}。

【生物学的性差】

臨床的性差で見た、特に手術治療後の成績に見られる性差は、診断プロセスの遅れに伴う治療の遅延に起因しているとも考えられるが、SEER (Surveillance Epidemiology and End Results)⁷やNCD¹⁵といった大規模データベースの解析の結果、年齢・ステージ・組織学的悪性度・組織型等を調整しても女性の方が死亡率が高いことが示されている。このことは、膀

膀胱がん治療成績の性差には臨床的な因子以外の交絡因子が存在することを示しており、生物学的な性差によって説明されることが多い。

しかし、これまでのところ膀胱がんに関する生物学的な性差に関する研究は、男性において膀胱がん発生頻度が高いことを説明するものがほとんどである。

内分泌学的には古くから性腺・性ホルモンを介した影響が指摘されてきた。マウスやラットを用いた BBN 化学発癌モデルではオスの精巣を摘除したり²⁰、アンドロゲン受容体をノックアウトしたり²¹することで膀胱発がんが抑制され、逆にメスの卵巣摘除により膀胱発がんが促進されること²²が報告されており、男性において膀胱がん罹患率が高いことと矛盾しない結果が報告されている。

性腺・性ホルモンを介した影響を実験的に検討することが比較的容易なのに対し、性染色体による直接的な影響を性腺・性ホルモンを介した影響から切り離して検討することはそれほど容易ではない。この問題を解決しうるモデルとして、性決定因子である **Sry** (sex-determining region Y) 遺伝子を Y 染色体から常染色体上に転座させた **Four core genotypes (FCG)** マウスが開発された。FCG マウスにおいては、性染色体のパターンと **Sry** 遺伝子の有無が乖離するため、遺伝子型が **XX** で性腺の表現型は精巣を有するオス (**XXM**) と、遺伝子型が **XY** で性腺の表現型は卵巣を有するメス (**XYF**) とが発生する (正常に近い **XXF** と **XYM** も発生する)²³。FCG マウスを用いて BBN 化学発がんを引き起こし、性染色体パターンと性腺パターンそれぞれの生存率への寄与を多変量解析すると、**XY** は **XX** に対して、精巣は卵巣に対してそれぞれ独立した予後不良因子となった²⁴。つまり、性腺パターンとは独立に、X 染色体の存在は膀胱発がんにおいて保護的に作用するということになる。さらに本論文では遺伝子型 **XY** と **XX** との間で発現の異なる遺伝子として X 染色体上にコードされる **Kdm6a** が同定され、X 染色体不活化 (**XCI** : X chromosome inactivation) の解除が **XX** 個体における **Kdm6a** の発現上昇を介して X 染色体による膀胱発がんに対する保護的作用を発揮していること示唆された。

性腺・性ホルモンを介した影響や性染色体による直接作用の他に、膀胱内常在菌の性差 (女性では **Lactobacillus** 属が多く、男性では **Corynebacterium** 属が多い) が関与しているとの報告²⁵もあり、今後ますます新たなメカニズムが明らかになることが期待される。

一方で、女性膀胱がん患者が男性患者と比べて予後が不良であることを説明する生物学的性差は十分に明らかになっていない。膀胱がんでも近年トランスクリプトーム解析に基づく分子サブタイプが提唱されているが、女性の膀胱がんの方が、予後不良とされている **Basal-squamous** サブタイプの頻度が高いことが報告されている²⁶が、その詳細なメカニズムはよくわかっていない。がん種別に遺伝子発現の性差がどのようなメカニズムで生じているかを検討した論文²⁷によると、膀胱がんにおいては遺伝子のメチル化が遺伝子発現の性差に大きく寄与していることが示唆された。今後さらなる研究によってこの問題が解明されることが期待される。

【おわりに】

膀胱がんには、一見逆説的な性差が存在する。つまり罹患率では男性が高いのに対し、膀胱がん患者の予後は女性の方が不良である。前者は性腺・性ホルモンを介した影響や性染色体による直接作用の両方の関与を示唆する研究結果が多く報告されているが、後者を説明するメカニズムはいまだによくわかっていない。今後さらなる研究が進み、上記メカニズムが解明されるとともに、膀胱がん全体の病態への理解が進むことを期待したい。

【参考文献】

1. がん研究振興財団. がんの統計 2023.
2. Siegel RL. *CA Cancer Statics* 2023 73:17-48.
3. Hemelt M. *Int J Cancer* 2008 Jan 15;124(2):412-9.
4. Krabbe L-M. *Urol Oncol* 2015 Feb;33(2):65.e19-25.
5. Buckley DB. *Drug Metab Dispos* 2007 Jan;35(1):121-7.
6. Izumi K. *Mol Carcinogen* 2013 Feb;52(2):94-102.
7. Scosyrev E. *Cancer* 2009 Jan 1;115(1):68-74.
8. Fajkovic H. *World J Urol* 2011 Aug;29(4):457-63.
9. Kluth LA. *Eur Urol* 2014 2014 Nov;66(5):913-9.
10. Mungan NA. *Urology* 2000 Mar;55(3):368-71.
11. Soave A. *Eur J Surg Oncol* 2015 Mar;41(3):368-77.
12. Mitra AP. *Urol Oncol* 2014 Jan;32(1):52.e1-9.
13. Mallin K. *J Urol* 2011 May;185(5):1631-6.
14. Cohn JA. *Cancer* 2014 Feb 15;120(4):555-61.
15. Krimphove MJ. *Eur Urol Oncol* 2021 Jan;7(1):124-131.
16. D'Andrea D. *Urol Oncol* 2020 Jul;38(7):639.e1-639.e9.
17. Sun A. *Lab Invest* 2023 Jul;103(7):100148.
18. Bellmunt J. *NEJM* 2017 Mar;376(11):1015-1026.
19. Kobayashi T. *Cancer Sci* 2021 Feb;112(2):760-773.
20. Bertram JS. *Eur J Cancer* 1972 8;587-594.
21. Hsu J. *Am J Pathol* 2013 May;182(5):1811-20.
22. Okajima E. *Urol Res* 1975 Aug 8;3(2):73-9.
23. Burgoyne PS. *Biol Sex Diff* 2016 Dec 13;7:68.
24. Kaneko S. *Sci Adv* 2018 Jun 13;4(6):eaar5598.
25. Fouts DE. *J Transl Med* 2012 Aug 28;10:174.
26. Robertson AG. *Cell* 2017 Oct 19;171(3):540-556.e25.
27. Yuan Y. *Cancer Cell* 2016 May 9;29(5):711-722.