

氏名	福島 崇
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第 599 号
学位授与年月日	令和 2 年 3 月 16 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学位論文名	全国骨・軟部腫瘍登録を用いた若年成人 (AYA) 世代における骨軟部原発肉腫の記述疫学的研究
論文審査委員	(委員長) 教授 山口 博 紀 (委員) 教授 神田 善 伸 教授 牧野 伸 子

論文内容の要旨

1 研究目的

1970 年代以降、がんの治療成績は改善してきている。しかし、小児と成人の境界領域である 15 歳から 39 歳までの思春期・若年成人 (adolescent and young adult : AYA) 世代のがんは治療成績改善が乏しく、AYA 世代のがんを独立した世代のがんとして扱う考え方が定着してきている。肉腫は希少がんであり、全世界的にも AYA 世代に焦点をおいた肉腫の統計学的に信頼性の高い研究は少ない。AYA 世代の原発性悪性骨腫瘍の治療成績を他世代と比較して疫学統計解析を行い、AYA 世代であることが予後不良因子であるかどうかを検討することである。

2 研究方法

日本整形外科学会が主催管理する全国的なデータベースである全国骨・軟部腫瘍登録のデータから、2006 年から 2013 年の間に登録された 63931 例のうち、原発性悪性骨腫瘍の 3457 例 (男性 1930 例、女性 1527 例) のデータを抽出した。世代については 14 歳以下、15~39 歳 (AYA 世代)、40~64 歳、65 歳以上の 4 群にわけて解析し、腫瘍の種類については全原発性悪性骨腫瘍、骨肉腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫に分けて解析した。疾患特異的生存期間を評価項目とし、単変量並びに多変量解析を行った。

3 研究成果

AYA 世代の大部分は骨肉腫 631 症例 (56.2%) で、198 症例 (17.6%) は軟骨肉腫であった。原発性骨悪性腫瘍の中では AYA 世代の割合が最も高かった。その他では AYA 世代は患者背景項目においていずれについても、他世代と有意な差はなかった。AYA 世代の生存率は、高齢者よりも有意に高かった。単変量および多変量解析により、AYA 世代は予後不良因子ではないことが明らかになった。高齢者 (65 歳以上) は、全原発性骨悪性腫瘍、骨肉腫、軟骨肉腫において予後不良因子であった。

4 考察

AYA 世代は、原発性骨悪性腫瘍全体、骨肉腫、軟骨肉腫、またはユーイング肉腫での独立した

予後不良因子ではないことがわかった。ここ数十年において他の癌の5年生存率には著しい改善があったが、骨悪性腫瘍において他の世代の生存率に改善がなかったため、AYA世代が目立たないだけという可能性がある。また、日本では国民皆保険であるためすべての世代の患者が同等の治療を受けたため、AYA世代の生存率は他世代と変わらなかった可能性がある。

5 結論

本研究は、全国規模の大規模データベースを使用して、原発性骨悪性腫瘍のAYA世代の記述疫学と臨床転帰に関する最初の研究である。予想に反して、原発性骨悪性腫瘍のAYA世代の生存率は他世代の生存率と比べて劣っていないことがわかった。

論文審査の結果の要旨

本学位論文は、AYA世代（15才から39才）における骨軟部原発肉腫の発生状況、患者背景、治療状況、治療成績、生存期間を全国データベースを用いて、本邦で初めて明らかにしたものである。骨軟部原発肉腫は希少がんであるがゆえに、これまで全国の各施設でそれぞれの治療が少数ずつ行われており、まとめて統計的に解析することは不可能であった。2014年に開始された全国規模のデータベースを利用することにより、初めて正確な記述統計を用いた学術的解析を行うことが可能となった。ここに本研究の独創性・新規性が認められる。また、AYA世代の治療成績は一般的に考えられているのとは異なり、他世代と比べて劣っていることはないことが我が国の骨軟部原発肉腫治療において明らかになった学問的意義は大きいと考えられる。

本学位論文の問題点として、希少がんデータベースを用いた新規性のある研究であることが明確でなかったこと、軟部原発肉腫の組織型が10種類以上にわたり整理が必要であったこと、統計学的解析の記述が一部不明確であったこと、結語内容をより具体的にすることを指摘した。また、論文の体裁として、章立てが不十分であったこと、表およびグラフの標題が不十分であったことを指摘した。以上の指摘事項については適切に改訂された。

第三期がん対策推進基本計画の重点課題の一つにAYA世代および希少がんのがん診療の充実が挙げられている、我が国のAYA世代における希少がんである骨軟部肉腫についてその実態を明らかにした本学位論文は合格にふさわしいと判断する。

本学位論文の内容の前半部分がBMC Musculoskelet Disord 2018 (IF 2.38) にpublishされており、後半部分も同雑誌に投稿中とのことである。

以上を考慮して、論文審査を合格と判断した。

最終試験の結果の要旨

本学位論文は、AYA世代（15才から39才）における骨軟部原発肉腫の発生状況、患者背景、治療状況、治療成績、生存期間を全国データベースを用いて、本邦で初めて明らかにしたものである。骨軟部原発肉腫は希少がんであるがゆえに、これまで全国の各施設でそれぞれの治療が少数ずつ行われており、まとめて統計的に解析することは不可能であった。2014年に開始された全国規模のデータベースを利用することにより、初めて正確な記述統計を用いた学術的解析を行うこ

とが可能となった。ここに本研究の独創性・新規性が認められる。また、AYA 世代の治療成績は一般的に考えられているのとは異なり、他世代と比べて劣っていることはないことが我が国の骨軟部原発肉腫治療において明らかになった学問的意義は大きいと考えられる。

学位審査プレゼンテーションでの指摘事項としては、調査期間が1年未満であった症例については死亡例だけがカウントされてしまい、1年未満の死亡率が高くなるバイアスがある点、予後因子を多変量解析にて分析する際に、患者背景と患者に行った治療内容を分けて解析を行うことが必要である点、生存曲線のグラフを作成する際には、Number at risk の表を追加する点、AYA 世代において治療成績が悪くなる他の疾患においてはその原因が考察されているものがあれば追加する点であった。それぞれについて指摘に基づいて改訂が行われたが、AYA 世代の治療成績が悪化する原因について述べられた論文はなく、やむを得ず記載できなかったとのことであった。

第三期がん対策推進基本計画の重点課題の一つに AYA 世代および希少がんのがん診療の充実が挙げられている、我が国の AYA 世代における希少がんである骨軟部肉腫についてその実態を明らかにした本学位論文は合格にふさわしいと判断する。

本学位論文の内容の前半部分が BMC Musculoskelet Disord 2018 (IF 2.38) に publish されており、後半部分も同雑誌に投稿中とのことである。学位審査での最終プレゼンテーションも明快で論理的に行われ、質疑応答にも的確に返答できた。

以上を考慮して、最終試験を合格と判断した。