

膀胱癌の危険因子に関する疫学的検討

群馬県立がんセンター泌尿器科 (部長: 佐藤 仁)

中田 誠司, 佐藤 仁

群馬大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 山中英壽教授)

大竹 伸明, 今井 強一, 山中 英壽

EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF RISK FACTORS
FOR BLADDER CANCER

Seiji Nakata and Jin Sato

From the Department of Urology, Gunma Cancer Center

Nobuaki Ohtake, Kyoichi Imai and Hidetoshi Yamanaka

From the Department of Urology, Gunma University School of Medicine

A case-control study was conducted on 303 male bladder cancer patients and controls. General population controls were chosen from 15 areas in Gunma Prefecture and were matched by age (± 1 y.o.) to the subjects. Age-adjusted and smoking-adjusted odds ratio (O.R.) and a 95% confidence interval (C.I.) were calculated for each item. Risk factors for bladder cancer in men were investigated. The O.R. tended to be significantly higher for those who had history of smoking, who smoked more per day, who had smoked longer, whose Brinkman index was higher, who began smoking younger and who inhaled deeper than it was for non-smokers. O.R.s of having a past history or complication of cystitis (age-adjusted) and benign prostatic hypertrophy (age- and smoking-adjusted) were significantly higher, but the difference was supposed to be caused by bias. There was a significantly lower age- and smoking-adjusted O.R. for bladder cancer in men who engaged in sales, whose blood type was O, who drank milk frequently, who ate grains frequently, who ate vegetables frequently and who had a past history or complication of hypertension. The number of cases and controls with first degree family members who developed cancer respectively supposed to be highly related to smoking, were as follows; 16 and 8 for lung cancer, 3 and 0 for larynx cancer and 6 and 3 for bladder cancer. The following characteristics failed to show any significant difference between subjects with bladder cancer and the control group; height and weight now and 20 years ago, jobs which deal with dye, academic career, marriage, number of children, alcohol drinking and the use of hair dye or analgesics.

(Acta Urol. Jpn. 41: 969-977, 1995)

Key words: Risk factors, Bladder cancer, Case-control study

緒 言

膀胱癌は、わが国の尿路性器癌の中では前立腺癌について多く、重要な位置を占めている。世界的にみると、発生率は欧州、北米、イスラエルに多く、アジア、アフリカ、中南米では少ない¹⁾。発生率、死亡率ともに加齢とともに上昇し、社会の高齢化とともにわが国でもその数は着実に増加している²⁾。しかし、最近の年齢調整発生率は男では漸増、女では横ばい³⁾であるのに対して、年齢調整死亡率は男では1970年代から

80年代の前半にかけてピークを示したのち横ばいあるいは漸減、女では1960年代から70年代の前半にかけてピークを示したのち、漸減傾向である²⁾。膀胱癌の危険因子としては、現在までのところ喫煙、芳香族アミンを中心とした職業性曝露、コーヒー飲用、人工甘味料、食事 (蛋白質・脂肪の多量摂取、ビタミンAの摂取不足)、ある種の薬剤 (フェナセチン、サイクロフオスファミド、クロールナフエジン、INH など) 等が指摘されている⁴⁾。今回、われわれは群馬県在住の患者、対照に対して患者一対照研究を行い、膀胱癌

の危険因子について検討した。

対象および方法

患者は、1987年から92年の間に未治療の状態で病理学的に確認された群馬県在住の膀胱癌患者である。移行上皮癌を含むもののみとし、それ以外の成分のみのものは除外した。対照は、群馬県に在住する40歳以上の男女である。方法は、患者に関しては、死亡例、主治医の判断で質問は不適当とされた一部の症例を除いた6年間の間に県内で新たに発見された膀胱癌患者全員に、質問用紙を返信用封筒と共に郵送する方式で行った。診断確定後質問までの期間は、1年2カ月～7年2カ月であり、新発生例ではなく有病例である。対照に関しては、県内15カ所（市部9カ所、郡部6カ所）の保健所、市役所、保健センター等に依頼し、膀胱癌で治療中でない男女に対して、質問用紙と返信用封筒を配布してもらった。年齢分布、男女の割合がほぼ患者と等しくなり、また偏りのないように依頼し、配布の具体的方法に関しては一任した。回答は無記名とし、正確に答えてもらうよう依頼した。質問の具体的内容は、以下の通りである；1. 生年月日、年齢（現在）、性別 2. 身長、体重（現在、20年前）3. おもにやった仕事 4. その仕事の染料使用の有無 5. 血液型 6. 最終学歴 7. 結婚の有無、回数、時期 8. 子供の数（現在）9. 既往歴、合併症、家族歴（現在）10. 飲酒歴の有無（中止者もありに含める）11. 喫煙歴の有無（中止者もありに含める）、喫煙本数、喫煙期間、喫煙開始年齢、吸い方 12. 染毛剤、鎮痛剤使用の有無（最近10～20年間）13. 食習慣（10～20年前）。有効回答数は、患者は594例中395例（66.5%）、対照は690例中551例（79.9%）であった。対照で、市部と郡部における有効回答率は、市部75.7%、郡部79.5%でほとんど差はなかった。その中より年齢を±1歳で一致させ、1:1対応で388組（男303組、女85組）の対を作った。女に関しては数が少ないため、今回は男のみに関して検討した。それぞれにおける市部と郡部の割合は、患者が市部194例（64.0%）、郡部109例（36.0%）、対照は市部196例（64.7%）、郡部107例（35.3%）で、ほとんど差はなかった。検定の方法は、現在、約20年前の平均身長、平均体重に関しては、t検定にて行った。その他のものに関しては、患者、対照とも69歳以下群、70歳以上群の2群に、また、喫煙歴あり群、なし群の2群に分け、それぞれの質問事項に対してオッズ比（O.R.）とその95%信頼区間（95% C.I.）をもとめ、さらに年齢調整および喫煙調整O.R.、95% C.I.をもとめた。95% C.I.が1を含ま

ない場合に有意性ありとした⁵⁾。また、喫煙の用量－反応関係に関しては、Mantel-extension 法⁶⁾にて行った。なお、表中の A/B/C/D は、A=危険因子に曝露している患者数、B=危険因子に曝露している対照数、C=危険因子に曝露していない患者数、D=危険因子に曝露していない対照数を示す。

結 果

患者、対照それぞれ303例の年齢分布は Table 1 に示す通りである。患者は44～92歳まで分布し、平均70.1±9.8 (S.D.) 歳、対照は44～92歳まで分布し、平均70.2±9.9 (S.D.) 歳であった。69歳以下、70歳以上の例数は、それぞれ患者139例（45.9%）、164例（54.1%）、対照129例（42.6%）、174例（57.4%）であった。また、喫煙歴あり、なしの例数は、それぞれ患者268例（92.1%）、23例（7.9%）、対照241例（82.8%）、50例（17.2%）であった。

Table 1. Age distribution (Male)

	Case (%)	Control (%)
40-49	10 (3.3)	10 (3.3)
50-59	32 (10.6)	32 (10.6)
60-69	97 (32.0)	87 (28.7)
70-79	115 (38.0)	116 (38.3)
80-89	46 (15.2)	55 (18.2)
90-	3 (1.0)	3 (1.0)
Total	303	303
Average±S.D.	70.1±9.8	70.2±9.9

1. 現在、約20年前の平均身長、平均体重

現在および約20年前の身長、体重に関して質問し、その平均値をt検定にて比較した。いづれの項目についても有意の差はみられなかった。

2. 職業

現在までおもに従事していた職業、またその仕事は染料を直接扱うかどうかに関して質問し、これを日本標準職業分類の大分類⁷⁾によって検討した (Table 2)。販売従事者における O.R. は年齢調整、喫煙調整ともに有意に低かった。喫煙歴なし群において、農林漁業従事者の O.R. が有意に高かったが、年齢調整、喫煙調整 O.R. ともに有意性はなかった。また、仕事で染料を直接扱うと答えた人の O.R. には有意性はなかった。

3. 血液型

A B O血液型における O.R. を算出した (Table 3)。年齢調整、喫煙調整ともにO型の O.R. は有意に低かった。

Table 2. Occupation

Occupation	≤69 A/B/C/D OR (95% CI)	≥70 A/B/C/D OR (95% CI)	Age-adjusted OR (95% CI)	Smokers A/B/C/D OR (95% CI)	Non-smokers A/B/C/D OR (95% CI)	Smoking- adjusted OR (95% CI)
販 売 ^a	8/19/113/89 0.33* (0.14-0.79)	14/16/124/124 0.88 (0.41-1.87)	0.57* (0.32-0.99)	18/29/210/174 0.51* (0.28-0.96)	2/6/17/32 0.63 (0.11-3.45)	0.53* (0.30-0.93)
農林漁業 ^a	18/14/103/94 1.17 (0.55-2.49)	37/40/101/100 0.92 (0.54-1.55)	0.99 (0.65-1.52)	42/42/186/161 0.87 (0.54-1.39)	9/8/10/30 3.38* (1.03-11.11)	1.05 (0.67-1.62)
染 料 ^b	4/2/125/116 1.86 (0.33-10.32)	7/9/138/146 0.82 (0.30-2.27)	1.03 (0.45-2.36)	9/9/236/210 0.89 (0.35-2.28)	1/1/21/45 2.14 (0.13-35.94)	0.97 (0.41-2.28)

A: Number of cases exposed to the risk factor. B: Number of controls exposed to the risk factor. C: Number of cases not exposed to the risk factor. D: Number of controls not exposed to the risk factor. *: Significant odds ratio. a: Reference category is all other occupations except those listed. b: Reference category is "not engaged in occupation which dealt with dye"

Table 3. Blood type

Blood type	≤69 A/B/C/D OR (95% CI)	≥70 A/B/C/D OR (95% CI)	Age-adjusted OR (95% CI)	Smokers A/B/C/D OR (95% CI)	Non-smokers A/B/C/D OR (95% CI)	Smoking- adjusted OR (95% CI)
A	54/41/82/83 1.33 (0.80-2.22)	63/58/89/100 1.22 (0.77-1.93)	1.27 (0.91-1.78)	104/79/153/147 1.26 (0.87-1.83)	7/17/13/28 0.89 (0.30-2.66)	1.22 (0.86-1.73)
B	34/25/102/99 1.32 (0.73-2.37)	37/32/115/126 1.27 (0.74-2.17)	1.29 (0.87-1.91)	60/47/197/179 1.16 (0.75-1.79)	8/9/12/36 2.67 (0.84-8.46)	1.28 (0.86-1.91)
O	33/46/103/78 0.54* (0.32-0.93)	35/48/117/110 0.69 (0.41-1.14)	0.61* (0.43-0.89)	64/74/193/152 0.68 (0.46-1.01)	2/15/18/30 0.22 (0.05-1.09)	0.62* (0.43-0.91)
AB	15/12/121/112 1.16 (0.52-2.58)	17/20/135/138 0.87 (0.44-1.73)	0.98 (0.59-1.64)	29/26/228/200 0.98 (0.56-1.72)	3/4/17/41 1.81 (0.37-8.96)	1.04 (0.62-1.76)

*: Significant odds ratio. Reference category is all other blood types except those listed.

4. 学歴, 結婚, 子供の数

最終学歴 (高校以下対大学), 結婚の有無 (未婚対既婚), 結婚回数 (1 回対 2 回以上), 初婚年齢 (24 歳以下対 25~29 歳, 30 歳以上対 25~29 歳), 子供 (実子) の数 (1 人以下対 2~3 人, 4 人以上対 2~3 人) について検討した。いずれの項目に関しても, O.R. に有意性はなかった。

5. 飲酒, 喫煙

飲酒歴の有無, 喫煙歴の有無, 1 日喫煙本数, 喫煙年数, Brinkman index (1 日喫煙本数×喫煙年数), 喫煙開始年齢, 吸い方に関して検討した (Table 4)。飲酒歴の有無に関しては, O.R. に有意性はなかった。喫煙歴なしに対して, 喫煙歴があり, 1 日の喫煙本数が多いほど, 喫煙年数が長いほど, Brinkman index が高いほど, 喫煙開始年齢が低いほど, またより深く吸うほど有意に O.R. が高くなる傾向がみられた。

6. 染毛剤, 鎮痛剤

最近の 10~20 年間の染毛剤, 鎮痛剤の使用頻度 (頻

繁または時々対稀) に関して検討したが, いずれも O.R. に有意性はなかった。

7. 食事

10~20 年前の食事の頻度に関して, 甘いもの, 辛いもの, 塩っぱいもの, 日本茶, コーヒー, 牛乳, 卵, 米・麦, 肉類, 魚介類, 野菜, 油っぱいものの 12 の品目に関して検討した (Table 5)。牛乳をよくのむ, 米・麦をよく摂取, 野菜をよく摂取において, 有意に年齢調整および喫煙調整 O.R. が低かった。喫煙歴なし群のみにおいて塩っぱいものをよく摂取で, また喫煙歴あり群のみにおいて肉類をよく摂取で有意に O.R. が高かった。

8. 既往歴, 合併症

現時点での既往歴, 合併症について検討した (Table 6)。高血圧の年齢調整, 喫煙調整 O.R. が有意に低く, 膀胱炎の年齢調整, 前立腺肥大症の年齢調整, 喫煙調整 O.R. が有意に高かった。喫煙歴あり群のみにおいて, 喘息の O.R. が有意に高かった。

9. 家族歴

Table 4. Alcohol drinking and smoking

Risk factor	≤69 A/B/C/D OR (95% CI)	≥70 A/B/C/D OR (95% CI)	Age-adjusted OR (95% CI)	Smokers A/B/C/D OR (95% CI)	Non-smokers A/B/C/D OR (95% CI)	Smoking- adjusted OR (95% CI)
History of drinking (yes)	96/89/36/38 1.14 (0.66-1.95)	95/104/56/58 0.95 (0.60-1.50)	1.02 (0.72-1.45)	179/165/80/71 0.96 (0.66-1.41)	11/27/11/22 0.81 (0.30-2.23)	0.94 (0.66-1.35)
History of smoking	129/108/6/20 3.98* (1.54-10.27)	139/133/17/30 1.84 (0.97-3.50)	2.40* (1.42-4.04)	(—)	(—)	(—)
Smoking None	1.00 (—)	1.00 (—)	1.00 (—)	(—)	(—)	(—)
Smoking ≤10 per day ^a	11/32/6/20 1.15 (0.37-3.59)	26/34/17/30 1.35 (0.62-2.96)	1.28 (0.68-2.42)	(—)	(—)	(—)
Smoking 11-20 per day ^a	67/52/6/20 4.29* (1.61-11.46)	84/64/17/30 2.32* (1.18-4.56)	2.87* (1.66-4.96)	(—)	(—)	(—)
Smoking ≥21 per day ^a	42/21/6/20 6.67* (2.33-19.09)	21/24/17/30 1.54 (0.67-3.56)	2.78* (1.46-5.29)	(—)	(—)	(—)
χ^2 trend=	23.74 p<0.01	3.12 0.05<p<0.10	21.10 p<0.01			
Smoking None	1.00 (—)	1.00 (—)	1.00 (—)	(—)	(—)	(—)
Years of smoking (≤29) ^a	26/33/6/20 2.63 (0.92-7.48)	14/24/17/30 1.03 (0.42-2.50)	1.55 (0.80-3.01)	(—)	(—)	(—)
Years of smoking (30-49) ^a	75/55/6/20 4.55* (1.71-12.07)	31/37/17/30 1.48 (0.69-3.17)	2.33* (1.29-4.21)	(—)	(—)	(—)
Years of smoking (≥50) ^a	6/4/6/20 5.00* (1.05-23.79)	48/38/17/30 2.23* (1.07-4.63)	2.56* (1.34-4.92)	(—)	(—)	(—)
χ^2 trend=	10.12 p<0.01	6.24 p<0.05	13.02 p<0.01			
Smoking None	1.00 (—)	1.00 (—)	1.00 (—)	(—)	(—)	(—)
Brinkman index (≤499) ^a	21/38/6/20 1.84 (0.64-5.30)	18/35/17/30 0.91 (0.40-2.07)	1.20 (0.63-2.27)	(—)	(—)	(—)
Brinkman index (500-999) ^a	59/42/6/20 4.68* (1.73-12.66)	44/36/17/30 2.16* (1.03-4.52)	2.89* (1.61-5.19)	(—)	(—)	(—)
Brinkman index (≥1,000) ^a	28/12/6/20 7.78* (2.50-24.21)	31/28/17/30 1.95 (0.89-4.28)	3.09* (1.64-5.83)	(—)	(—)	(—)
χ^2 trend=	21.08 p<0.01	5.76 p<0.05	23.31 p<0.01			
Smoking None	1.00 (—)	1.00 (—)	1.00 (—)	(—)	(—)	(—)
Start of smoking (≥25) ^a	6/20/6/20 1.00 (0.28-3.63)	29/38/17/30 1.35 (0.63-2.90)	1.25 (0.65-2.38)	(—)	(—)	(—)
Start of smoking (20-24) ^a	81/61/6/20 4.43* (1.68-11.69)	85/67/17/30 2.24* (1.14-4.40)	2.84* (1.65-4.90)	(—)	(—)	(—)
Start of smoking (≤19) ^a	38/27/6/20 4.69* (1.66-13.24)	22/23/17/30 1.69 (0.73-3.89)	2.57* (1.36-4.87)	(—)	(—)	(—)
χ^2 trend=	12.38 p<0.01	3.80 0.05<p<0.10	14.68 p<0.01			
Smoking None	1.00 (—)	1.00 (—)	1.00 (—)	(—)	(—)	(—)
No inhalation ^a	6/14/6/20 1.43 (0.38-5.36)	22/38/17/30 1.02 (0.46-2.26)	1.12 (0.57-2.18)	(—)	(—)	(—)
Moderate inhalation ^a	92/75/6/20 4.09* (1.56-10.70)	91/70/17/30 2.29* (1.17-4.49)	2.81* (1.64-4.84)	(—)	(—)	(—)
Deep inhalation ^a	28/17/6/20 5.49* (1.84-16.39)	22/20/17/30 1.94 (0.83-4.54)	2.91* (1.51-5.63)	(—)	(—)	(—)
χ^2 trend=	12.14 p<0.01	7.25 p<0.01	18.82 p<0.01			

*: Significant odds ratio. a: Reference category is "have no history of smoking".

Table 5. Eating habits

Eating habits	≤69 A/B/C/D OR (95% CI)	≥70 A/B/C/D OR (95% CI)	Age-adjusted OR (95% CI)	Smokers A/B/C/D OR (95% CI)	Non-smokers A/B/C/D OR (95% CI)	Smoking- adjusted OR (95% CI)
Salty (often) ^a	30/26/106/102 1.11 (0.61-2.01)	35/33/124/136 1.16 (0.68-1.98)	1.14 (0.77-1.69)	54/48/211/189 1.01 (0.65-1.56)	10/9/13/41 3.50* (1.17-10.48)	1.19 (0.80-1.78)
Milk (often) ^a	13/25/123/102 0.43* (0.21-0.89)	27/46/130/121 0.55* (0.32-0.93)	0.50* (0.33-0.77)	35/49/229/186 0.58* (0.36-0.93)	4/19/18/31 0.36 (0.11-1.23)	0.54* (0.35-0.84)
Grains (often) ^a	50/58/85/70 0.71 (0.43-1.16)	54/76/106/91 0.61* (0.39-0.95)	0.65* (0.47-0.91)	95/110/171/126 0.64* (0.44-0.91)	8/21/14/29 0.79 (0.28-2.22)	0.65* (0.46-0.91)
Meats (often) ^a	34/25/102/103 1.37 (0.77-2.46)	27/22/134/147 1.35 (0.73-2.48)	1.36 (0.90-2.07)	61/37/207/201 1.60* (1.02-2.52)	0/10/22/40 (—)	— (—)
Vegetables (often) ^a	53/63/83/65 0.66 (0.40-1.07)	86/111/76/60 0.61* (0.39-0.95)	0.63* (0.46-0.88)	120/138/148/101 0.59* (0.42-0.84)	17/28/6/22 2.22 (0.75-6.59)	0.68* (0.49-0.95)

*: Significant odds ratio. a: Reference category is "took each item moderately or rarely".

Table 6. Past history and complication

Risk factor	≤69 A/B/C/D OR (95% CI)	≥70 A/B/C/D OR (95% CI)	Age-adjusted OR (95% CI)	Smokers A/B/C/D OR (95% CI)	Non-smokers A/B/C/D OR (95% CI)	Smoking- adjusted OR (95% CI)
Hypertension	30/41/109/88 0.59 (0.34-1.02)	47/61/117/113 0.74 (0.47-1.18)	0.68* (0.48-0.96)	68/82/199/159 0.67* (0.46-0.99)	6/17/17/33 0.69 (0.23-2.06)	0.67* (0.47-0.96)
Asthma	7/2/132/127 3.37 (0.69-16.52)	7/0/157/174 (—)	(—)	13/2/255/239 6.09* (1.36-27.28)	0/0/23/50 (—)	(—)
Cystitis	24/1/115/128 23.37* (3.09-176.53)	39/3/125/171 17.78* (5.37-58.85)	19.36* (7.64-49.02)	57/4/211/237 16.01* (5.71-44.86)	4/0/19/50 (—)	(—)
BPH	15/2/124/127 7.68* (1.72-34.29)	35/21/129/153 1.98* (1.10-3.56)	2.57* (1.50-4.39)	42/16/226/225 2.61* (1.43-4.78)	4/7/19/43 1.29 (0.34-4.95)	2.34* (1.36-4.03)

*: Significant odds ratio

Table 7. Family history about malignant diseases

	Case (%)	Control (%)
Stomach	56 (18.5)	45 (14.9)
Lung	16 (5.3)	8 (2.6)
Liver	13 (4.3)	7 (2.3)
Colon-Rectum	8 (2.6)	8 (2.6)
Mamma	10 (3.3)	4 (1.3)
Uterus	10 (3.3)	3 (1.0)
Larynx	3 (1.0)	0 (0.0)
Bladder	6 (2.0)	3 (1.0)
Prostate	3 (1.0)	1 (0.3)

現時点でのそれぞれの悪性疾患についての家族歴(両親, 兄弟姉妹, 子供)ありと答えた人の数について検討した (Table 7). 患者と対照で, 特に喫煙と関係が深いといわれている肺癌, 喉頭癌, 膀胱癌の家族歴ありと答えた人の数は, 肺癌16人, 8人, 喉頭癌3人, 0人, 膀胱癌6人, 3人であった.

考 察

膀胱癌の危険因子に関しては, 喫煙をはじめとしてさまざまなことがいわれているが, その結果は一定していないものも多い. 今回, われわれは危険因子の解明を目的として患者一対照研究を行った.

患者一対象研究においては, その過程においてさまざまなバイアスの混入する危険性がある⁵⁾. 本研究では, 患者は原則的には6年間に県内で新たに発見された死亡者を除く全患者, 対照は県内より15地区を偏りのないように選択し, 1対1でマッチングさせた後も, 患者と対照の市部と郡部の割合に差はなかった. しかし, 対照は多くの地区では地域の保健所, 市役所, 保健センター等に, くれぐれも偏りのないように地域の住民にアンケート用紙を配布してもらうよう依頼した(方法に関しては一任)ものであるが, 比較的健康意識が強く, 日頃保健所等とのつながりの強い人の割

合が多い、つまり selection bias⁵⁾ の可能性は厳密には否定できない。また、情報の収集方法に関しては、今回は郵送法による自記式としたため、質問内容はあまり複雑なものとはせずにできるだけ選択枝を作ってその中より答を選んでもらうようにした。このため、面接時に混入するさまざまなバイアスの可能性はない。また、アンケート用紙とともに患者には“膀胱の疾患で病院を受診した人の生活調査”を、対照には“群馬県内に住んでいる方の生活調査”を行うという手紙を同封しており、特に患者において膀胱癌と喫煙との関係を示唆するようなこともなく、この点でもバイアスの可能性はない。

患者の設定は、有病例よりも新発生例が良いとされている⁵⁾。その理由は、新発生例は要因に曝露された時点に近い、要因への曝露をよりよく思い出す、疾病過程や予後左右因子の影響を受けていない、等による。しかし、有病例は新発生例に比べ数が多く、手に入りやすい利点があり、今回有病例を患者として選択したのはそのためである。また、質問はほとんどが膀胱癌と診断される以前のことに関してであり、なるべく疾病による生活様式の変化の影響を受けないように工夫した。

喫煙は、多くの研究の成績⁸⁻¹⁶⁾ から一貫して膀胱癌発生の危険因子とされ、喫煙者の非喫煙者に対する膀胱癌発生リスクは2~4倍である。明確な用量-反応関係もみられる。また、煙の吸入程度が強いとリスクも上昇する^{9,11,13)}。喫煙開始年齢とリスクは関連していないという報告^{11,13)} がみられる。禁煙者では、禁煙後の期間とともにリスクは低下^{8,10,13)} し、Sorahanら⁸⁾ は禁煙後20年以上でリスクは非煙喫者とはほぼ同じになったとのべている。われわれの結果でも喫煙歴ありの O.R. は2.40であった。Mantel-extension法は、用量-反応関係は存在しない、という仮説のもとで、 χ^2 値を計算し、これにより用量-反応関係の存在の有無を統計学的に検討するものである。われわれの結果でも、他の報告と同様に喫煙量に対しても用量-反応関係がみとめられ、特に69歳以下群においてはっきり現れた。前述したように、対照の selection bias の可能性は厳密には否定できないが、O.R. の値が他の報告と一致していること、後述するが飲酒では差がなかったことより、この結果はバイアスによるものではないと考えられる。喫煙開始年齢が25歳以上の場合は O.R. が有意ではなかったが、これは喫煙期間が短いために総喫煙量が少ないためである可能性も考えられる。

職業に関しては、染料を扱う仕事で膀胱癌のリスク

が上昇するという報告は多い^{14,17-22)}。わが国では、京都の友禅染職人に膀胱癌の発生が多い²²⁾ことは有名である。その他にも、化学工業、ゴム工業、石油化学工業、石炭採掘業、繊維衣服製造業、印刷業、皮製品製造業、医薬品業、金属工業、理髪業、窯業、ガラス生産業、運転手などがリスク職業であるという報告^{10,12,14,15,17-21)} がある。職業性曝露が原因である膀胱癌の割合は、男では18~35%、女では1~6%と報告されている^{15,16)}。われわれの結果では販売従事者における O.R. が有意に高かったが、はっきりした曝露物質もなく、また過去の報告でこのような結果のものはみられず、偶然このような結果になった可能性がある。

染毛剤使用に関しては、美容師、理容師に膀胱癌のリスクが高いとの報告、染毛剤中のいくつかの物質に動物実験で突然変異作用があるとの報告より、膀胱癌の危険因子ではないかとの疑いがもたれてきた²¹⁾。しかし、ほとんどの報告では膀胱癌との関係は否定的である^{10,16,21,23)}。

McCredieら²⁴⁾、Piperら²⁵⁾ は、フェナセチンの使用が膀胱癌発生の危険因子であり、その O.R. は2.6~6.5であるとのべている。一方、Howeら¹⁰⁾ は男女ともフェナセチンの使用はリスクにはならないとのべている。長期大量の服用をしている人はそれほど多いものではなく、これが原因で発生した膀胱癌はごく少数であろうと考えられる⁴⁾。

飲み物に関しては、以前よりコーヒーとの関係が多く研究されているが、結果は一定していない^{10,12,14,16,26-29)}。また、リスクが上昇すると報告している中で、O.R. の最も高いものでも2.0以下で、またはっきりした用量-反応関係はないとしているものが多い^{10,12,14,27)}。われわれの結果では、コーヒーをよく摂取する人の O.R. は有意性はないもののむしろ1.0以下であった。今後さらに検討する必要はあるが、現時点ではコーヒーの膀胱癌に対する影響は、あるとしてもそれほど大きいものではないと考えられる⁴⁾。またアルコールに関しては、ほとんどの報告で膀胱癌との関係はみられておらず^{16,21)}、われわれの結果も同様であった。牛乳の摂取は膀胱癌発生のリスクを低下させるという報告がある。Mettlinら²⁸⁾、Slatteryら²⁹⁾ ともに牛乳を摂取しない人の O.R. は最も多く摂取する人に対して2.0前後であるが、用量-反応関係がみられるとのべている。しかし、逆に関係ないとする報告もみられる²¹⁾。われわれの場合もよく摂取する人の O.R. は0.5前後で有意に低く、興味深い結果であった。

食事に関しても結果は一定していない。ビタミンA、果物、野菜の摂取が膀胱癌のリスクを低下させるという報告がある一方、関係ないとの報告もある²¹⁾。Mettlin ら²⁸⁾は、ビタミンAの最低摂取量の人の O.R. は、最高摂取量に対して2.07であり、にんじんの摂取がなし〜月1回の人の O.R. は、週2回以上に対して1.62でともに有意に高かったとのべている。われわれの結果でも野菜をよく摂取するでは O.R. が0.6~0.7で、膀胱癌のリスクが有意に低かった。その他、コレステロール、蛋白質や脂肪に富んだ食事、揚げ物、豚肉や牛肉の多量消費が膀胱癌のリスクになるとの報告もみられる^{4,21)}。われわれの結果では、米・麦をよく摂取で膀胱癌のリスクが有意に低かった。本研究では患者と対照の市部と郡部の割合も等しく、農林漁業従事者の割合もほとんど差はなかった。他には同様の報告はみられず、偶然この様な結果になった可能性がある。

膀胱炎や尿の停滞が膀胱癌のリスクになる可能性があるとの報告もみられる²¹⁾。われわれの結果でも、膀胱炎、前立腺肥大症の既往または合併ありで有意に膀胱癌の O.R. が高かった。しかし、今回は疾病にかかった時期に関して聞いておらず、膀胱癌と診断された後に実際の病名を知らずに膀胱炎とっていたり、経過観察中に前立腺肥大症を指摘されたり、バイアスによるものである可能性が高い。また、喘息の O.R. も喫煙歴あり群で有意に高かったが、これも患者の中にはより喫煙量の多いものがいたためである可能性が高い。実際、患者で喘息の既往または合併がある14例（対照は2例）のうち喫煙歴ありは、13例、不明1例で、Brinkman index の平均は710とかなり高い値であった。高血圧の O.R. が年齢調整、喫煙調整とも有意に低かったが、他に同様の報告はみられない。対照に健康意識が強く、日頃一般医を受診する機会が多いためとの考え方もあるが、狭心症、糖尿病、胃・十二指腸潰瘍等、一般医で多いその他の病気に関しては差はみられず、その考えは否定的である。偶然このような結果になった可能性が高い。

膀胱癌の家族集積性はいくつかの症例報告や患者—対照研究でみられる。これは、おそらく喫煙等による環境と遺伝の相互作用の結果であると考えられている²¹⁾。われわれの結果でも、家族内に膀胱癌患者がいたのは患者群に多かったが、実際に家族の膀胱癌患者の病理組織は確認しておらず、また家族情報バイアス (Family information bias)⁹⁾ がかかっている可能性も否定できない。家族に癌のいる数が患者群が対照群よりも2倍以上であったのは、肺癌、乳癌、子宮癌、

膀胱癌、前立腺癌であった。これらに関してはさらに数を増やし、別の方法での厳密な検討が必要であろう。

以上、膀胱癌の危険因子についての報告を、われわれの結果と照らし合わせてみてきた。喫煙が膀胱癌の発生にとって、最も重要な危険因子であることは明白である。喫煙の膀胱癌に対する寄与危険度は、男では34~61%、女では14~56%^{10,11,15)} といわれている。また、膀胱癌治療後の再発も喫煙者に多い³⁰⁾ といわれている。今後、われわれ医療者が膀胱癌に対する喫煙の危険因子としての重要性を認識し、すでに治療した患者の教育をして再発抑制につとめ、一般大衆に対して喫煙の影響の重大性を啓蒙して、膀胱癌発生の抑制につとめることは重要であると思われる。

結 語

1. 男の膀胱癌患者、対照それぞれ303人に対して患者—対照研究を行った。それぞれの項目に対して、患者、対照とも69歳以下群、70歳以上群の2群に、また、喫煙歴あり群、なし群の2群に分け、オッズ比 (O.R.) とその95%信頼区間 (95% C.I.) をもとめ、さらに年齢調整および喫煙調整 O.R., 95% C.I. をもとめて、男の膀胱癌の危険因子について検討した。

2. 喫煙歴なしに対して、喫煙歴があり、1日の喫煙量が多いほど、喫煙年数が長いほど、Brinkman index が高いほど、喫煙開始年齢が低いほど、またより深く吸うほど有意に O.R. が高くなる傾向がみられた。膀胱炎 (年齢調整)、前立腺肥大症 (年齢調整、喫煙調整) の既往または合併ありの O.R. も有意に高かったが、これらはバイアスによるものであると考えられた。

3. 販売従事者である、血液型がO型、牛乳をよく摂取、米・麦をよく摂取、野菜をよく摂取、高血圧の既往または合併ありでは、有意に年齢調整および喫煙調整 O.R. が低かった。

4. 患者と対照で、特に喫煙と関係が深いといわれている肺癌、喉頭癌、膀胱癌の家族歴ありと答えた人の数は、肺癌16人、8人、喉頭癌3人、0人、膀胱癌6人、3人であった。

5. 次の項目は膀胱癌患者と対照の間で統計学的に有意の差を示さなかった。現在および20年前の身長と体重、染料を扱う仕事従事の有無、学歴、結婚、子供の数、飲酒、染毛剤および鎮痛剤の使用経験の有無。

稿を終えるにあたり、膀胱癌患者の調査に御協力いただいた群馬大学グループ泌尿器腫瘍研究会の各施設および総合太田病院の相川厚先生 (現在東邦大学) に、また対照の調査に御協力いただいた前橋保健所、高崎市役所、桐生市役所、伊

勢崎市役所および保健所, 太田市保健センター, 沼田市役所, 館林市役所, 渋川市保健福祉センター, 富岡市保健センター, 粕川村保健センター, 万場町健康センター, 中之条町保健センター, 草津町保健センター, 片品村健康管理センター, 笠懸町健康センターの方々に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, et al.: Age-standardized incidence rates, four-digit rubrics, and age-standardized and cumulative incidence rates, three-digit rubrics. In: *Cancer Incidence in Five Continents*, Vol. VI. Edited by Parkin DM, Muir CS, Whelan SL et al. IARC scientific publication No. 120, pp. 976-977, IARC, Lyon, 1992
- 2) Kuroishi T, Hirose K, Tajima K, et al.: Cancer mortality in Japan (1950-1990). In: *Cancer mortality and morbidity statistics. Japan and the world-1994*. Edited by Tomimaga S, Aoki K, Fujimoto I, et al.: Gann Monograph on Cancer Research No. 41, pp. 1-105, Japan Scientific Societies Press, Tokyo, 1994
- 3) 藤本伊三郎, 花井 彩, 大島 明, ほか・大阪府のがんの罹患と死亡 1963-1989. 藤本伊三郎, 花井 彩, 日山興彦, ほか編. pp. 1-48, (財)大阪成人病予防協会, 大阪, 1993
- 4) 大野良之: 疫学. 図説臨床癌 シリーズ, No. 4, 膀胱癌. 末舛恵一, 高山昭三, 豊島久真男, ほか編. pp. 98-107, メジカルビュー社, 東京, 1986
- 5) 大野良之: ケースコントロール研究の理論 (方法). 臨床家のためのがんのケースコントロール研究—理論と実際. 大野良之編. 癌の臨床 別集 15, pp. 3-56, 篠原出版, 東京, 1988
- 6) 富永祐民, 大野良之: 量-反応関係の有意性の検定法. 臨床のための疫学入門 がん・循環器疾患を中心に. pp. 47-50, 日本医事新報社出版局, 東京, 1989
- 7) 総務庁統計局統計基準部・日本標準分類. pp. 7-27, 財団法人全国統計協会連合会, 東京, 1987
- 8) Sorahan T, Lancashire RJ and Sole G: Urothelial cancer and cigarette smoking: findings from a regional case-controlled study. *Br J Urol* 74: 753-756, 1994
- 9) Cordier S, Clavel J, Limasset JC, et al.: Occupational risks of bladder cancer in France: A multicentre case-control study. *Int J Epidemiol* 22: 403-411, 1993
- 10) Howe GR, Burch JD, Miller AB, et al.: Tobacco use, occupation, coffee, various nutrients, and bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 64: 701-713, 1980
- 11) Morrison AS, Buring JE, Verhoek WG, et al.: An international study of smoking and bladder cancer. *J Urol* 131: 650-654, 1984
- 12) Wynder EL and Goldsmith R: The epidemiology of bladder cancer. A second look. *Cancer* 40: 1246-1268, 1977
- 13) Lopez-Abente G, Gonzalez CA, Errezola M, et al.: Tobacco smoke inhalation pattern, tobacco type, and bladder cancer in Spain. *Am J Epidemiol* 134: 830-839, 1991
- 14) Kunze E, Chang-Claude J and Frentzel-Beyme R: Life style and occupational risk factor for bladder cancer in Germany. *Cancer* 69: 1776-1790, 1992
- 15) Miller AB: The etiology of bladder cancer from epidemiological viewpoint. *Cancer Res* 37: 2939-2942, 1977
- 16) Ohno Y, Aoki K, Obata K, et al.: Case-control study of urinary bladder cancer in metropolitan Nagoya. *Natl Cancer Inst Monogr* 69: 229-234, 1985
- 17) Vecchia CL, Negri E, D'Avanzo B, et al.: Occupation and the risk of bladder cancer. *Int J Epidemiol* 19: 264-268, 1990
- 18) Cole P, Hoover M and Friedell GH: Occupation and cancer of the lower urinary tract. *Cancer* 29: 1250-1260, 1972
- 19) Anthony HM and Thomas GM: Tumors of the urinary bladder: An analysis of the occupations of 1030 patients in Leeds, England. *J Natl Cancer Inst* 45: 879-895, 1970
- 20) 小幡浩司, 鈴木茂章, 小林 収, ほか: 名古屋市における膀胱癌の疫学的検討. *日臨* 31: 3108-3112, 1976
- 21) Silverman DT, Hartge P, Morrison AS, et al.: Epidemiology of bladder cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 6: 1-30, 1992
- 22) 吉田 修, 原田 卓, 宮川美栄子, ほか: 染色作業従事者の膀胱ガンを京都府を中心とした疫学的調査. *医のあゆみ* 79: 421-422, 1971
- 23) 大野良之, 浜島信之, 水野正一: 染毛剤曝露と癌に対する疫学的考察. *現代医* 29: 459-471, 1982
- 24) McCredie M, Stewart JH, Ford JM, et al.: Phenacetin-containing analgesics and cancer of the bladder or renal pelvis in women. *Br J Urol* 55: 220-224, 1983
- 25) Piper JM, Tonascia J and Matanoski GM: Heavy phenacetin use and bladder cancer in women aged 20 to 49 years. *N Engl J Med* 313: 292-295, 1985
- 26) Pujolar AS, Gonzalez CA, Lopez-Abente G, et al.: Bladder cancer and coffee consumption in smokers and non-smokers in Spain. *Int J Epidemiol* 22: 38-44, 1993
- 27) D'Avanzo B, Vecchia CL, Franceschi S, et al.: Coffee consumption and bladder cancer risk. *Eur J Cancer* 28: 1480-1484, 1992
- 28) Mettlin C and Graham S: Dietary risk factors in human bladder cancer. *Am J Epidemiol* 110: 255-263, 1979
- 29) Slattery ML, West DW and Robison LM:

- Fluid intake and bladder cancer in Utah.
Int J Cancer 42: 17-22, 1988
- 30) Carpenter AA: Clinical experience with
transitional cell carcinoma of the bladder
- with special reference to smoking. J Urol
141: 527-528, 1989
- (Received on May 15, 1995)
(Accepted on August 24, 1995)