

膀胱がんの発生関連要因に関する疫学的研究

大野 良之*

目 的

膀胱がんの発生危険因子のうち現在確立されているものは性・年齢・喫煙・職業性化学物質曝露などに限られている。人工甘味料（とくにサッカリン）¹⁾やコーヒー多飲²⁾も被擬要因であるがほとんどの研究で否定的であり、染毛剤使用¹⁾については明確な結論は得られていない。食事要因では脂肪摂取²⁾³⁾との正の関連を支持する成績があり、ベータカロチンやビタミン C などは膀胱がん発生に防御的であると示唆²⁾³⁾されているが、必ずしも一致した成績ではない。そこで、本研究では食事要因を中心に、喫煙・職業要因・コーヒーとその他の飲料摂取・染毛剤使用なども含めて症例対照研究を実施した。食事要因では食品摂取頻度のみでなく、栄養素の摂取量についても検討した。

対象と方法

1) 症例と対照

症例は7参加研究施設において新たに膀胱がん（腎盂と尿管の腫瘍は除く）と病理組織的に確定診断された患者とし、症例の設定は1996年4月15日～1999年3月31日とした。対照は参加施設に入院中の患者（悪性疾患既往者は除く）から、症例と施設・性・年齢（±3歳以内）を対応させて、症例1例につき1例ずつ選択設定した。対照の設定は症例よりもやや遅れて1999年7月22日に終了した。

2) 疫学情報と収集法

疫学情報は問診票を用いた直接面接法にて収

集したが、面接方法についてのマニュアルを作成して面接者間での面接方法の標準化を行った。面接は原則として入院中とした。

収集した情報は性・年齢・生年月日・最終学歴・居住地はもとより、がんの既往歴と家族歴、受動喫煙を含めた喫煙習慣と飲酒習慣、アルコール以外の飲料摂取状況、人工甘味料の使用状況、運動習慣、職業歴と膀胱がんの発生が疑われる職業従事歴、職業性曝露の有無、染毛剤使用状況、ビタミン剤とカルシウム剤の服用状況、過去1年間の食事（食品群/栄養素摂取量の評価が可能な問診票を使用）、女性では初潮/閉経年齢・初産年齢・月経の規則性・妊娠/出産回数で、問診票はA4版16ページであった。

3) 統計学的分析方法

直接面接にて収集した疫学データはコンピュータファイルに入力した上で集計分析した。分析ではconditional logistic modelを用いて、オッズ比(OR)とその95%信頼区間(confidence interval)を算出し、要因と膀胱がんリスクとの関連を評価した。ただし非喫煙者あるいは喫煙経験者に限定した分析ではマッチングが崩れるのでunconditional logistic modelにより性・年齢・その他の要因を調整したORを求めた。分析は全体および男性について実施し、女性については人数が少ないため原則として行わなかった。喫煙習慣を調整する場合には喫煙指数(1日の平均喫煙本数×喫煙年数)を4層に分けて実施した。食事要因については各食品群/栄養素の対照における分布により、対象者を4群(四分位、Q1-Q4)に分類し、摂取量が最低の群(第1四分位=Q1)に対する他の群の

* 旭労災病院院長、名古屋大学名誉教授

OR とその 95% 信頼区間を求めた。要因の曝露程度により OR が上昇または低下する傾向についてはトレンド p 検定にて評価した。なお、食品群あるいは栄養素摂取量はエネルギー摂取量と強く相関するので、自然対数変換により分布を正規分布に近づけたのち、エネルギー摂取量を独立変数、食品群/栄養素摂取量を従属変数とした直線回帰によりエネルギー摂取量を調整した。

結 果

1) 研究参加者と有意な関連

研究期間中に対象となる膀胱がん症例は 464 名同定された。このうち、死亡/病状悪化 5 名、主治医配慮 39 名、参加拒否 1 名の計 45 名は面接不能例であった。また、116 名が症例の事務局への報告遅れ、3 名がその他の理由で調査できなかった。その結果、研究参加膀胱がん症例は 300 名となった（うち女性症例は 57 名）。研究参加者と非参加者との間に性・年齢分布に有意差は認められなかった。なお、組織型の情報

表-1 膀胱がんリスクを上昇させる場合

要 因	有意な関連**	関連する傾向*
家族歴	全がん（全体） 喫煙関連がん [#] （全体）	
喫煙	喫煙習慣・1 日の平均本数・喫煙年数・喫煙指数 （全体・男）	
職業歴		コック従事歴（全体）
飲 料	飲酒頻度・1 日の平均飲酒量（全体） コーヒー飲用習慣・1 日の平均コーヒー飲用量（男） 水の飲用量（男）	1 日の平均飲酒量（男）
生殖歴（女性）	高い初潮年齢・高い初産年齢	

*0.05 < p < 0.10, **p < 0.05

口腔・喉頭・食道・膵臓・肺・腎臓・腎盂・尿管・膀胱の各部位

表-2 膀胱がんリスクを下降させる場合

要 因	有意な関連**	関連する傾向*
喫煙		市販フィルターの使用歴（全体・男）
食品群	乳類および乳製品類（全体・男） 果物類・緑黄色野菜類（男）	パン類・果物類（全体）
栄養素（食事）	レチノール・飽和脂肪酸（全体） 一価不飽和脂肪酸（男）	ビタミン E（全体・男） 一価不飽和脂肪酸（全体） 蛋白質・飽和脂肪酸（男）
栄養素 （食事+栄養剤）	レチノール（全体） 牛乳飲用量（全体・男） ウーロン茶・清涼飲料水の飲用量（男） ジュースの多量飲用（男）	レチノール・ビタミン E（男） 紅茶飲用量（全体・男） ウーロン茶・清涼飲料水の飲用量 （全体）
生殖歴（女性）	多い出産回数	

*0.05 < p < 0.10, **p < 0.05

が得られた症例の 92.6% が移行上皮がんであった。対照については参加拒否 2 名、病状悪化 1 名、日程上の理由 5 名の計 8 名が調査できなかったのみで、308 名中 300 名が研究に参加した。症例と対照の年齢分布はほぼ一致し、平均年齢±標準偏差は症例 66.6 ± 11.4 歳、対照 66.5 ± 11.4 歳であった。得られた研究成績のまとめ（有意な関連とその傾向）を表-1 と表-2 に示した。

2) 有意差を認めなかった要因

症例で高学歴のものが多く傾向であったが、有意のトレンドは認めなかった。婚姻状況・居住地・広い道路沿いの居住地、膀胱がんの家族歴あり（OR は 2.23 であったが、膀胱がん家族歴保有者が少なく、有意レベルには達しない）、たばこを吸う長さ・煙の吸い込む程度、本人が申告した受動喫煙あり（家庭・職場・その他を含む）、印刷工従事歴（OR は全体で 4.55、男性で 4.51 であったが、従事歴保有者が少なく、有意レベルには達しない）、膀胱がんとの関連が疑われている物質への職業性曝露（染毛剤も含めて）、焼肉の焼け具合・焼魚のこげ具合、人工甘味料の使用歴・使用年数、飲酒年数、コーヒー飲用年数、コーヒー累積飲用量、染毛剤使用歴・使用年数、5 年前の運動習慣・運動時間・運動頻度、などであった。

まとめと考察

がんの家族歴については発がん物質の代謝などの遺伝的要因のほか、家族で喫煙以外にも生活習慣をかなり共有していることの影響もあるものと考えられる。喫煙については多くの指標で膀胱がんリスクとの関連が示され、これまでの研究成績と合わせ考えると、膀胱がん発生との因果関係は確実といえよう。

職業や職業性曝露との関連を通常の症例対照研究で検討する場合には、問題となる職業に従事していた者や特定の職業性曝露を受けていた者の割合が少ないために大変な困難を伴うが、本研究ではコックの従事歴がリスク上昇と関連

する傾向がみられた。食事要因については、これまでの報告²⁾³⁾に比しあまり大きな矛盾はなく、多くの研究で指摘されているように、果物や緑黄色野菜の多量摂取によるリスク減少効果もある程度（緑黄色野菜は男性のみ）確認された。乳類・乳製品類あるいはレチノールの多量摂取についてもリスクを低下させるという報告がいくつかあり、本研究の成績と矛盾しない。一方、脂肪の多量摂取はリスク上昇と関連しているとの報告²⁾³⁾もあるが、本研究では飽和脂肪酸・一価不飽和脂肪酸の多量摂取がむしろ低い OR と関連していた。これにはわが国での脂肪摂取レベルが欧米と比較するとお低いことが影響しているのかも知れない。また、わが国では牛乳が飽和脂肪酸の主な供給源であることから、牛乳の摂取が飽和脂肪酸と膀胱がんリスクとの関連に交絡している可能性もある。飲料については、飲酒やコーヒー飲用（男性のみ）が、リスク上昇に関連する一方、紅茶・ウーロン茶・牛乳・清涼飲料水を多量に摂取する者は低い OR を示した。このうち、飲酒や紅茶の飲用については膀胱がんとはほぼ関連がないとするこれまでの定説²⁾に反している。

コーヒー飲用に関しても、リスクが上昇するのは 1 日 5 杯以上の多飲の場合のみとされているが²⁾、本研究では男性で 1 日 2 杯未満でも有意に大きな OR が得られている。これらの所見が単なるバイアスによるものなのか、あるいは人種や民族による差なのかを知るためのわが国を含めたアジア地域での疫学的検討が必要なことを示しているのかも知れない。水を多量に飲用していた男性でリスクが上昇していたことには、水道水の塩素消毒による発がん物質（トリハロメタン）の生成が影響している可能性²⁾もあるが、本研究は水源の種類や塩素消毒の有無等に関する情報は収集されていないので、これ以上の検討は不可能であった。女性の生殖歴については、女性の膀胱がん患者が少ないため、これまであまり検討されていない。本研究で膀胱がんリスクとの間にいくつかの有意な関連が見いだされ興味深い。症例数不足のため量反

応関係などの詳細な検討はできなかった。今後は複数の研究の女性症例を集めた分析 (pooled analysis) を実施して、女性ホルモン環境と膀胱がんリスクとの関連の検討が必要であると考ええる。

謝 辞

本研究における症例と対照を提供していただいた施設と先生方を記すスペースがありませんが、ここに心から深謝申し上げます。また、情報収集担当の面接者の方々にも心から御礼申し上げます。

文 献

- 1) Ohno Y, Aoki K, Obata K, Morrison AS. Case-control study of urinary bladder cancer in metropolitan Nagoya. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985; 69: 229-34.
- 2) World Cancer Research Fund, American Institute of Cancer Research. Cancers, nutrition and food: bladder. In *Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*, American Institute for Cancer Research, Washington, pp338-613, 1997.
- 3) La Vecchia C, Negri E. Nutrition and bladder cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 95-100.