

喫煙が筋層非浸潤性膀胱癌の 再発・進展に与える影響

みつ い よう ぞう あり ち なお こ ひら き み ほ
三 井 要 造 有 地 直 子 平 木 美 穂
やす もと ひろ あき しい な ひろ あき
安 本 博 晃 権 名 浩 昭

キーワード：筋層非浸潤性膀胱癌，再発，進展，喫煙，Brinkman index

要 旨

島根大学医学部泌尿器科で外科的治療をした筋層非浸潤性膀胱癌160例を対象とし、喫煙と術後の再発・進展との関連性をCox比例ハザードモデルにて検討した。喫煙の評価には、Brinkman indexを応用した。

再発に関しては、単変量解析でBrinkman index、腫瘍数、および腫瘍異型度が有意な因子となり、多変量解析でも同様にBrinkman index、腫瘍 grade および腫瘍数の順で、腫瘍の再発に関与した。進展に関しては、単変量解析で随伴性 carcinoma in-situ と腫瘍 grade が有意な因子となり、多変量解析で腫瘍 grade が独立した規定因子となった。一方、Brinkman index と腫瘍の進展の間に有意な関連は無かった。

喫煙は膀胱癌再発における強い危険因子であり、喫煙の危険性を広く周知させることは、腫瘍再発の予防において非常に重要であると考ええる。

緒 言

膀胱癌は泌尿器癌において第2位の罹患率・死亡率を有する癌腫であり、新規膀胱癌症例の7-8割は筋層非浸潤性膀胱癌とされる¹⁾。経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT) は筋層非浸潤性膀胱癌に対する標準的な治療法であるが、しばしば術後再発や浸潤性膀胱癌への進展を経験する。この

様に筋層非浸潤性膀胱癌には様々な悪性度の癌が存在し、多様な臨床経過をたどるため、再発や進展に関与する因子の同定は筋層非浸潤性膀胱癌の予防、治療において非常に有用と考えられる。

喫煙は多くの癌腫において重要な発癌因子の一つであり、全ての癌死の約3割が喫煙に関連している²⁾。喫煙者は非喫煙者に比較して2-4倍膀胱癌の発症リスクを高めるため、喫煙は膀胱癌においても重要な因子と考えられている³⁾。さらに、喫煙は筋層非浸潤性膀胱癌の再発・進展にも強く関連し、そのリスクは喫煙本数と期間に依存する

Yozo MITSUI et al.

島根大学医学部泌尿器科

連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

ことが示されている^{4,5)}。今回われわれは、島根大学医学部泌尿器科で筋層非浸潤性膀胱癌に対しTURBTを施行した症例を対象とし、喫煙と術後の再発および進展との関連性を検討した。

対象と方法

1. 対象症例

1997年11月から2009年4月の間に、島根大学泌尿器科で初回治療としてTURBTを施行し、TNM分類⁶⁾でTaまたはT1と診断した新規筋層非浸潤性膀胱癌256例を評価した。非尿路上皮癌、primary carcinoma in-situ (CIS)、TURBT前に治療歴のある症例、および観察期間が12カ月に満たない症例は除外し、最終的に160例を検討対象とした。腫瘍のgrade分類は1973年のWHO分類を用いて行った⁷⁾。

2. 喫煙の評価

Brinkman indexは1日の喫煙本数×喫煙年数で表される喫煙指数であり、肺癌、咽頭癌およびCOPD発症リスクの指標に用いられる。さらに、Brinkman indexは尿路上皮癌にも応用可能であることから⁸⁾、今回の検討では喫煙の評価にBrinkman indexを用いた。

3. 再発・進展に関与する因子の評価

European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)は、筋層非浸潤性膀胱癌の再発と進展に6つの要素(腫瘍数、腫瘍径、再発までの期間、T stage、随伴性CIS、腫瘍異型度)の関与を示し、それぞれを点数化することで4段階のリスク分類を示した⁹⁾。現在European Association of Urologyのガイドラインでは、EORTCのリスク分類を3段階に分類し、それぞれの治療方針が示されている¹⁰⁾。本検討では、これらのリスク因子と術後再発・進展と

の関連性も同時に評価した。

4. 再発・進展の定義と評価

TURBT後は局所再発の確認のため、3カ月毎の膀胱鏡検査を2年間、その後6カ月毎で3年間実施し、5年以降は6-12カ月毎で施行した。膀胱外病変の評価のためにCT、骨シンチ、Xp検査を半年ごとに実施し、再発を認めた場合は局所浸潤の評価のためMRIを全例に行なった。進展は、組織学的に筋層浸潤を認めた場合、遠隔転移巣が出現した場合、もしくはMRIで明らかな筋層以上の浸潤が示唆される場合とした。再発期間はTURBT施行日から膀胱鏡検査で再発を認めた日までとし、進展期間は初回TURBT施行日から進展と判断した日までと定義した。Recurrence-free survival curveとprogression-free survival curveはKaplan-Meier法を用いて作製し、log-rank testで比較検討した。独立した予後規定因子に対する単変量と多変量解析には、Cox比例ハザードモデルを用い、 $p < 0.05$ を統計的に有意とした。

結 果

160例の詳細をTable. 1に示す。TURBT施行時の年齢の中央値(範囲)は73歳(10-93)、性別は男性123人、女性37人であった。Brinkman indexを600以上と600未満(非喫煙者を含む)の2群に分けたところ、600以上が42例(26.2%)、600未満が118(73.8%)であった。腫瘍異型度はG1、G2、G3がそれぞれ58例(36.3%)、71例(44.4%)、31例(19.3%)であった。

次に、TURBT後のrecurrence-free survival curveとprogression-free survival curveをFigure. 1に示す。観察期間の中央値は40.5カ月であり、160例中118/(73.8%)が再発し、29例(18.1

%)が進展した。Recurrence-free survival rateは、1年、5年、10年がそれぞれ50.6%、21.6%、13.6%であった。Progression-free survival rateは、1年が91.2%、5年が77.0%であったが、以

後進展症例を認めず10年も5年と同様に77.0%であった。

続いて、再発と進展に影響を与える因子について検討を行った。Table.2に示すように単変量解

Table.1 Patient characteristics

| Characteristic | Number (%) of patients |
|---------------------------|------------------------|
| Age, years | |
| < 73 | 79 (49.4) |
| ≥ 73 | 81 (50.6) |
| Gender | |
| Male | 123 (76.9) |
| Female | 37 (23.1) |
| Brinkman index | |
| < 600 | 118 (73.8) |
| ≥ 600 | 42 (26.2) |
| Median frequency of TURBT | 2 (1-12) |
| No. of tumors | |
| single | 84 (52.5) |
| 2-7 | 59 (36.9) |
| ≥ 8 | 17 (10.6) |
| Tumor diameter | |
| < 3 cm | 139 (86.9) |
| ≥ 3 cm | 21 (13.1) |
| Pathological T category | |
| Ta | 90 (56.3) |
| T1 | 70 (43.7) |
| Concomitant CIS | |
| No | 144 (90.0) |
| Yes | 16 (10.0) |
| Tumor grade | |
| G1 | 58 (36.3) |
| G2 | 71 (44.4) |
| G3 | 31 (19.3) |

TURBT, transurethral resection of bladder tumor; CIS, carcinoma in-situ

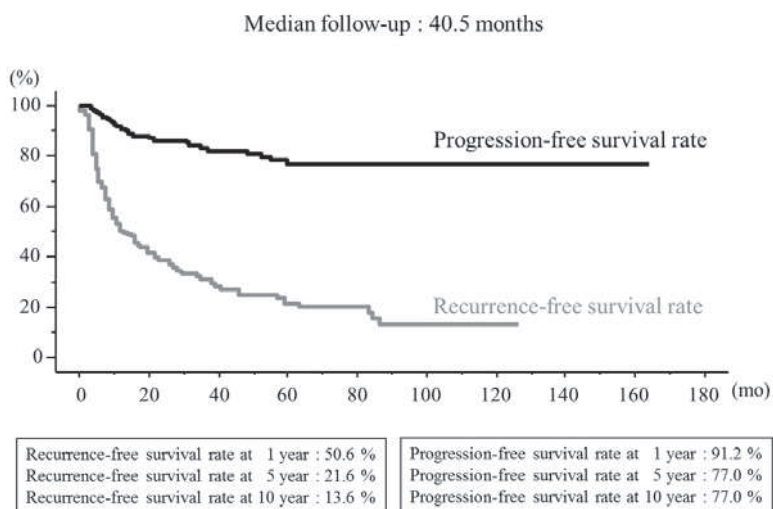


Figure. 1 Recurrence-free survival rate and progression-free survival rates after trans-urethral resection of bladder tumor.

Table.2 Univariate and multivariate analyses of association between various parameters and recurrence-free survival rate

| Variables | Univariate | | Multivariate | |
|--------------------------------|---------------------|---------|---------------------|---------|
| | HR (95% CI) | P value | HR (95% CI) | P value |
| Age (<73 vs. ≥73) | 1.227 (0.852-1.766) | 0.2722 | — | — |
| Sex (Male vs. Female) | 0.803 (0.516-1.250) | 0.3320 | — | — |
| Brinkman index (≤600 vs. >600) | 0.645 (0.431-0.963) | 0.0320 | 0.561 (0.369-0.854) | 0.0069 |
| Number of Tumor (<2 vs. ≥2) | 0.594 (0.412-0.855) | 0.0051 | 0.645 (0.445-0.934) | 0.0203 |
| Tumor size, cm (≤3 vs. >3) | 0.977 (0.568-1.683) | 0.9341 | — | — |
| pT stage (Ta vs. T1) | 0.806 (0.561-1.159) | 0.2444 | — | — |
| Concomitant CIS (No vs. Yes) | 0.608 (0.347-1.066) | 0.0824 | — | — |
| Grade (<2 vs. ≥2) | 0.671 (0.455-0.988) | 0.0433 | 0.604 (0.400-0.912) | 0.0165 |

CIS, carcinoma in-situ

析の結果，再発に関しては Brinkman index，腫瘍数，および腫瘍異型度が有意な因子となり，多変量解析でも同様に Brinkman index (HR = 0.561, 95% CI = 0.369–0.854; p = 0.0069)，腫瘍 grade 数 (HR = 0.604, 95% CI = 0.400–0.912; p = 0.0165) および腫瘍数 (HR = 0.645, 95% CI = 0.445–0.934; p = 0.0203) の順で，腫瘍の再発に関与していた。Figure. 2 に Brinkman index 別の recurrence-free survival curve を示す。初回再発は，Brinkman index が600以上の群が600未満の群と比較し，有意に再発率が高かった (p = 0.0268)

進展に関しては，単変量解析で随伴性 CIS と腫瘍 grade が有意な因子となり，多変量解析で

腫瘍 grade (HR = 0.194, 95% CI = 0.058–0.647; p = 0.0076) が腫瘍の進展に対する独立した規定因子となった (Table.3)。Figure. 3 の progression-free survival curve が示す様に，腫瘍 grade は有意に進展と関連した。一方，Brinkman index と腫瘍の進展の間に有意な関連を認めなかった。

考 察

喫煙と膀胱癌との関連は1950年代より注目され¹¹⁾，現在では最も重要な膀胱発癌因子の一つと考えられるに至った。さらに，喫煙は腫瘍 grade や stage 等の生物学的悪性度と強く相関することも明らかになっている^{5,12,13)}。喫煙による発癌メカ

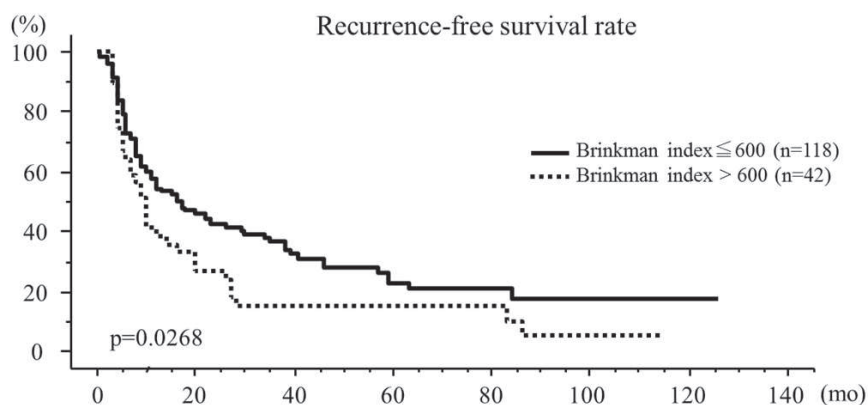


Figure. 2 Relationships of the findings of Brinkman index with recurrence-free survival probability.

Table.3 Univariate and multivariate analyses of association between various parameters and progression-free survival rate

| Variables | Univariate | | Multivariate | |
|--------------------------------|---------------------|---------|---------------------|---------|
| | HR (95% CI) | P value | HR (95% CI) | P value |
| Age (<73 vs. ≥73) | 1.629 (0.769-3.415) | 0.2025 | — | — |
| Sex (male vs. female) | 1.005 (0.429-2.353) | 0.9914 | — | — |
| Brinkman index (≤600 vs. >600) | 0.865 (0.383-1.953) | 0.7269 | — | — |
| Number of tumor (<2 vs. ≥2) | 0.611 (0.292-1.281) | 0.1921 | — | — |
| Tumor size, cm (≤3 vs. >3) | 0.589 (0.224-1.547) | 0.2827 | — | — |
| pT stage (Ta vs. T1) | 0.710 (0.342-1.471) | 0.3567 | — | — |
| Concomitant CIS (No vs. Yes) | 0.354 (0.144-0.871) | 0.0238 | 0.459 (0.186-1.135) | 0.0918 |
| Grade (<2 vs. ≥2) | 0.178 (0.054-0.589) | 0.0047 | 0.194 (0.058-0.647) | 0.0076 |

CIS, carcinoma in-situ

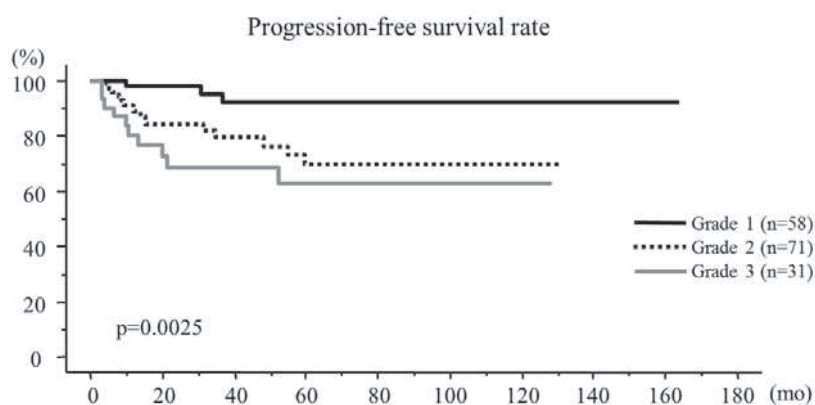


Figure. 3 Progression-free survival rate categorized by tumor grade.

ニズムは未だ不明な点が多いが、喫煙に誘発される遺伝子の genetic または epigenetic な変化が、癌化に大きく関与すると考えられている。今後さらなる詳細な発癌メカニズムが、分子生物学的検討により解明されるものと思われる。

近年、喫煙が筋層非浸潤性膀胱癌の再発にも大きく関与することが、いくつかの大規模調査により明らかになった^{5,12)}。これらの結果と同様に、今回の検討でも喫煙は腫瘍再発における強い危険因子であることが示された。興味深いことに、腫瘍再発において Brinkman index が600未満の喫煙者と非喫煙者との間に有意な差は見られなかった (data not shown)。喫煙は容量依存性に膀胱癌の悪性度と相関することが報告されており^{4,5)}、

そのため Brinkman index が低い群は非喫煙者と同様に再発率が低かったものと考えられる。

腫瘍の進展は、筋層非浸潤性膀胱癌の管理における最も重要な問題である。一般に、腫瘍の進展に最も強い影響を与える因子は腫瘍 grade であり¹⁰⁾、今回の検討でも腫瘍 grade は腫瘍進展に最も強く関連する因子であった。一方、Rink ら⁵⁾は2000例以上の筋層非浸潤性膀胱癌症例を検討し、喫煙は膀胱癌の再発のみならず進展にも強く影響すると報告している。今回の検討では、喫煙と腫瘍進展との間に有意な関連を認めなかったが、喫煙と腫瘍 grade との強い相関を考慮すれば^{5,12,13)}、喫煙が腫瘍進展に影響する可能性は否定できないと考える。

これまで述べたように、喫煙は膀胱癌の発生、再発および進展に強く影響する発癌因子である。しかし、喫煙が膀胱癌に与えるリスクは、十分に理解されていないのが現状であろう。Dearing¹⁴⁾によれば、喫煙が膀胱癌に与えるリスクの認識は、膀胱癌患者のわずか2割であったとされる。喫煙は膀胱癌の生物学的悪性度と相関するだけでなく、発生年齢を4年引き下げることとも報告されている¹⁵⁾。一方、筋層非浸潤性膀胱癌診断時に10年以上の禁煙期間があれば、その後の再発・進展は非喫煙者と同等であることが示されている⁵⁾。従って、喫煙の危険性を十分に周知させ、喫煙者には

積極的に禁煙を指導することが、膀胱癌の予防および治療における重要なポイントであると考えられる。

結 語

当科でTURBTを施行した筋層非浸潤性膀胱癌160例を対象とし、喫煙と術後の再発・進展との関連性を検討した。喫煙は膀胱癌の進展に影響を与えなかったが、腫瘍再発における最も強い危険因子であった。膀胱癌の予防、治療を一層効果的に行うために、今後喫煙の膀胱癌における危険性を広く啓発していきたい。

文 献

- 1) Freeman, J.A. et al: Radical cystectomy for high risk patients with superficial bladder cancer in the era of orthoptical urinary reconstruction. *Cancer* 76: 833-839, 1995.
- 2) Burger M, et al.: Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 63:234-41, 2013.
- 3) Zeegers MP, et al.: The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer* 89: 630-9, 2000.
- 4) Brennan P, et al.: Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer* 86:289-94, 2000.
- 5) Rink M, et al.: Impact of smoking and smoking cessation on oncologic outcomes in primary non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 63: 724-32, 2013.
- 6) Sobin DH, et al.: UICC: classification of malignant tumours, 5th ed. New York: Wiley-Less; 1997.
- 7) Mostofi FK, et al.: Histological Typing of Urinary Bladder Tumours. *International Classification of Tumours*, 19. Geneva: World Health Organization, 1973.
- 8) Hashimoto T, et al.: Prediction of multifocal lesions in patients with upper tract urothelial carcinoma. *Urology* 84: 869-74, 2014.
- 9) Sylvester RJ, et al.: Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 49: 466-77, 2006.
- 10) Babjuk M, et al.: EAU Guidelines on Non-Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder, the 2011 Update. *Eur Urol* 59: 997-1008, 2011.
- 11) Hammond EC, et al.: Smoking and death rates: report on forty-four months of follow-up of 187,783 men. 2. Death rates by cause. *J Am Med Assoc* 166: 1294-308, 1958.
- 12) Aveyard P, et al.: Does smoking status influence the prognosis of bladder cancer? A systematic review. *BJU Int* 90: 228-39, 2002.
- 13) Strobe SA, et al.: The causal role of cigarette smoking in bladder cancer initiation and progression, and the role of urologists in smoking cessation. *J Urol* 180: 31-7, discussion 37, 2009.
- 14) Daring J: Disease-centred advice for patients with superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Ann R Coll Surg Engl* 87: 85-7, 2005.
- 15) van Rockel EH, et al.: Smoking is associated with lower age, higher grade, higher stage, and larger size of malignant bladder tumors at diagnosis. *Int J*