

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月30日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21390440

研究課題名（和文） 膀胱癌の病期、治療および予後への喫煙の影響に関する全国調査研究

研究課題名（英文） Survey of bladder cancer patients. -clinical stage, treatment, prognosis and smoking status-.

研究代表者

樋之津 史郎（HINOTSU SHIRO）

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：80323567

研究成果の概要（和文）：膀胱癌発症の危険因子として知られている喫煙について、診断、治療および予後にどのような影響を及ぼすか検討を行った。喫煙に関する情報は患者本人からの申告によるので、手書きの問診票を解析可能なデータとして電子化するシステムを構築した。また、膀胱癌の診断、治療および予後に関する情報を入力するためのサーバーを契約し、そこにIDとパスワードでログインしてデータを入力するシステムを構築した。

研究成果の概要（英文）：It is well known that the smoking status at diagnosis of bladder cancer is a risk factor. We investigate impact of smoking on the clinical stage, treatment outcome, and prognosis. We built the system that a scanned handwritten interview sheet make electronic data. And we built the clinical data collecting system using the secure server.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	6,400,000	1,920,000	8,320,000
2010年度	3,800,000	1,140,000	4,940,000
2011年度	3,300,000	990,000	4,290,000
年度			
年度			
総計	13,500,000	4,050,000	17,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・泌尿器科学

キーワード：腫瘍学、膀胱癌、喫煙、リスクファクター、臨床病期、予後

## 1. 研究開始当初の背景

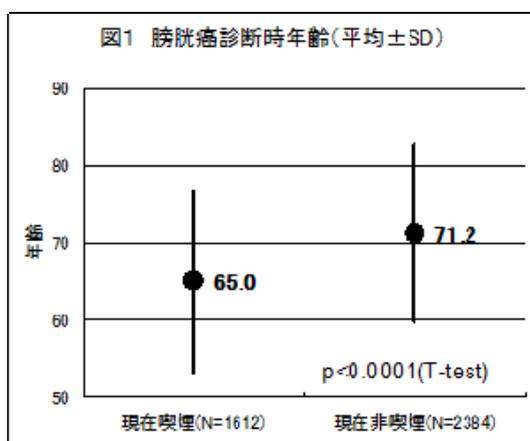
本邦における膀胱癌の年齢調整罹患率は人口10万対男性では約14で膵臓癌とほぼ同等、女性では約3と白血病よりもやや低い値であるが決して少ない数ではない。

喫煙は、国内のみならず海外においても膀胱癌の発症リスクとして広く知られており、Puente Dら（Cancer Causes Control 7:71-9,2006）によれば発症リスクを男性、女性と

もに3.5倍上昇させると報告している。しかしながら、発症のリスクに加えて診断時の病期に違いがあるか、その後の予後に違いがあるかについては現時点で明らかになっていない。米国で行われた研究において、喫煙と疾病の予後について検討された研究では、対象となった疾患のうち癌は、男性においては肺癌、大腸癌、前立腺癌のみで、女性においては肺癌、乳癌、大腸癌、卵巣癌、子宮頸

癌のみで、男女とも膀胱癌については検討されていなかった(Woloshin S et. al, J Natl Cancer Inst, 100:845-853,2008)。

日本泌尿器科学会では学会主導で 1982 年より膀胱癌の登録を行っており、2001 年まで毎年各施設からの報告を学会事務局が集計して報告してきた。2007 年より、さらに詳細な検討を加えるためのワーキンググループが日本泌尿器科学会の中に作られ、いくつかのテーマごとに委員が解析をして報告している。そのなかで、喫煙と膀胱癌発症年齢の関係について 1999 年から 2001 年の 3 年間のデータを用いて解析した結果、図 1 に示すように喫煙者の発症年齢が非喫煙者に比べて 6 歳低いことが明らかになった。(Hinotsu s, et al. Int J Urol. 16(1): 64-69, 2009)



しかし、この調査は喫煙の本数については「20 本以上か以下か」という項目があるが、喫煙期間は調査項目に入っていないため、国際的にも広く用いられるブリックマン係数 (1 日の喫煙本数に喫煙年数をかけた数値) を計算することができない。また、受動喫煙についての項目も入っていない。加えて日本泌尿器科学会のデータでは喫煙状況が不明な症例が全体の約 3 分の 1 を占めていた。

また、日本泌尿器科学会の行っている調査は、診断の 2 年後にその時点での予後を含めて調査することになっているので、予後が把握できるのは最大でも 2 年の予後である。

これらのことから、今回解析対象とした日本泌尿器科学会のデータからは、喫煙者と非喫煙者の間に予後の差があるのかを明らかにすることができなかった。仮に喫煙者の発症年齢が 6 歳低ければ喫煙者の期待余命は平均で 6 年短くなることになる。診断後の予後に差があれば、さらに期待余命が短くなる可

能性がある。

そこで、喫煙と予後に関して更に詳細な調査を行い、あわせて診断時の病期、治療内容やその合併症とあわせて解析することにより、喫煙と膀胱癌の関係をより詳細に知ることが可能であり、その結果を用いて禁煙の重要性を明確にする根拠の一つとなる。

## 2. 研究の目的

### (1) 喫煙と膀胱癌発症年齢との関係

日本泌尿器科学会の登録データより、喫煙によって膀胱癌発症年齢が約 6 歳低くなることが示唆された。そこで喫煙本数と喫煙年数も調査する事によりブリックマン係数を計算し、喫煙の影響を更に詳細に検討する。また、非喫煙者の家族における喫煙状況を明らかにすることにより、近年大きな問題とされている受動喫煙と発症年齢の関係についても明らかにする。

### (2) 喫煙と膀胱癌治療および予後との関係

日本泌尿器科学会のデータからは、診断時の病期に関しては、現在喫煙している患者の病期が進行している傾向にあった。しかし、その後の治療内容や予後についてのデータは明らかではない。そこで、2002 年から 2004 年の間に診断された膀胱癌患者の治療内容と予後を 2010 年に調査することにより、少なくとも 5 年後の予後を明らかにすることができる。

診断後の治療について、病期別に治療法をまとめ、その治療内容と治療成績を明らかにする。喫煙者の診断後の予後が非喫煙者と比べて短いようであれば、その原因が、診断時の病期の違いにより喫煙者がより進行している膀胱癌に罹患するために予後が悪くなっているのか、あるいは根治的治療である手術療法を行った後の呼吸器合併症を含めた合併症の頻度の差によるものかなどについても明らかにする。

予後調査においては、その死因も詳細に調査し、循環器系合併症の悪化、呼吸器系合併症の悪化による死亡のリスクが上昇していないか、治療の晩期合併症の発生率に違いがないかも含めた喫煙との関係を検討し、治療と予後に与える喫煙の影響を明らかにする。

## 3. 研究の方法

まず、京都大学と筑波大学において、患者情報を取得することが可能であるか調査す

る。京都大学医学部附属病院は電子カルテシステムを導入しており、対象となる症例のリストアップと、そのリストに従った情報の閲覧が可能か、どの年度までの閲覧が可能かを確認する。筑波大学附属病院はオーダーリングのみ電子化されているが、外来、病棟とも診断時の情報や経過について紙媒体に記載している。これらの保管状況や閲覧出来る時期の確認を行う。

次に、喫煙に関する情報や、既往歴、家族歴などに関する情報を取得する方法を検討する。一般に、初診の患者には「問診票」と言われる自記式の紙の書類を渡して記入を依頼する。そこに書かれる項目は、数字、文字、および選択肢であり、簡単に電子化することが難しい。今回の研究では、喫煙歴については本人の自己申告に依るもので、この問診票を利用してデータの取得を行う事が必須と考えられた。そこで、京都大学医学部附属病院において電子カルテシステムに連結した形での手書き問診票を電子化するシステムを導入し問題なく運用出来る事を検証する必要があった。ここで得られた結果からこの問診票電子化システムが有用と考えられた場合、京都大学医学部附属病院以外の施設でも同様の手書き問診票電子化システムが導入できるかを検証した。

喫煙歴のデータ取得と並行して、本研究において取得すべき項目の検討を行った。2011年に「腎盂・尿管・膀胱癌取り扱い規約」が改訂され、病理組織学的記載に変更があったので、それに対応するべく検討を行い項目名、選択肢の検討を行った。

#### 4. 研究成果

まず、筑波大学において予備調査を行い、診断に関する情報、治療と予後に関する情報が得られることを確認した。同様に京都大学においても情報が得られることを確認した。

次に、問診票の電子化に関する検証を行った。作成した泌尿器科用問診票は、年齢と性別を電子カルテ情報から読み出してプレプリントしておき、身長と体重を数字で記入し、性別と出生地、治療の希望、受診のきっかけ、病名告知の希望、説明対象者、症状、症状発現時期、活動度、入院経験、手術経験、輸血経験、治療中の疾患、アレルギー、家族歴、喫煙歴（何歳から1日何本を何年間）、飲酒歴、排尿状態に関する症状スコア（IPSS）、

過活動膀胱の症状スコア（OABSS）を選択肢で記入する書式とした。選択肢は□をつくり、回答者が個々に✓か、×か○のいずれかを記入することにしてパイロット研究を行った。2010年10月25日から10月28日まで合計34名の協力者に記入を依頼した。その結果選択肢のエラー率は全体で8.0%、✓のみの場合は10.0%、○のみの場合28.6%、×のみの場合は0%のエラー率であった。この結果を踏まえて、同年12月13日から17日に第2回の施行実験を行った。この時も34人の参加者を募り、選択肢への回答は□に×を記入してもらうように指導した。その結果選択肢での認識エラー率は0%になった（合計961チェック中エラー0）。数字の記載についても1回目はエラー率3.7%（435文字中16文字のエラー）であったが、枠内に文字を記入してもらうような注意書きを加えることで2回目は0%（239文字中エラー0）になった。このことから紙媒体を用いて患者本人あるいは患者家族に記入してもらう「問診票」は、身長や体

泌尿器科 問診票 (初診時)

記入日 平成  年  月  日

鉛筆でマークしてください。

年齢  歳 性別

身長  cm 体重  kg

出生地

北海道	青森	岩手	宮城	秋田
山形	福島	茨城	栃木	群馬
埼玉	千葉	東京	神奈川	新潟
富山	石川	福井	山梨	長野
岐阜	静岡	愛知	滋賀	京都
奈良	三重	和歌山	大阪	兵庫
岡山	広島	山口	鳥取	島根
徳島	香川	愛媛	高知	福岡
佐賀	長崎	熊本	大分	宮崎
鹿児島	沖縄	海外		

■ 当院での治療を希望されますか？

希望する	セカンドオピニオンのみ	わからない
------	-------------	-------

■ 当院を受診されたきっかけを教えてください。

医院・病院からの紹介状をもらって	家族・知人のすすめで
ホームページを見て	その他

■ あなたのご病気がたとえ治りにくい病気(ガンなど)でも、本当の病名を知りたいですか？

知りたい	知りたくない	わからない
------	--------	-------

■ あなたのご病気について、あなた以外の人に説明するとならば誰を最も希望されますか？

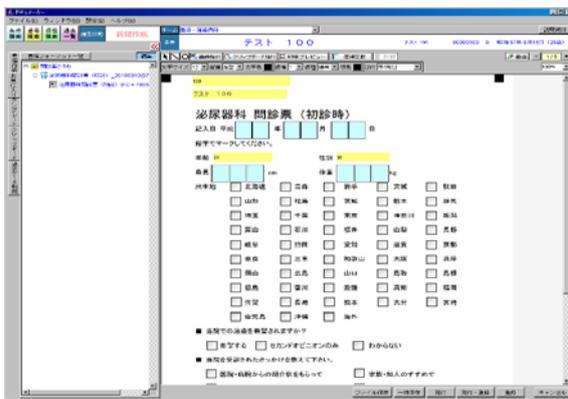
配偶者	父親	母親	子供	その他
-----	----	----	----	-----

1

重などの数字はそのまま数字を記入し、選択肢をえらぶ場合には□に×を記入してもらう事で効率的にデータの電子化が可能であることが明らかになった。

次に、この問診票電子化システムを京都大学医学部附属病院以外で運用することを想定した検証作業を行った。具体的には、京都大学医学研究科薬剤疫学分野においてシステムを導入し、京都大学医学部附属病院の電

子カルテシステムと接続できない環境での問診票発行作業を行った。一般的なデスクトップパソコンにサーバー機能のあるデータベースソフトウェアを導入し、そのソフトウェアに患者番号のリストを保存しておくことで、対応する患者番号の問診票を作成することが出来る事を確認した。また、作成した問診票を印刷し、数字を記入して選択肢を×でチェックすることで数字を認識し、選択肢を選んだことを認識するか確認した。×を用いた選択肢の記入は問題なく行われることを確認した。問診票作成システムは、様々な自記式調査票の書式に対して汎用性を持っており、今後全国の研究参加施設で問診票発行することになった場合にも、それぞれの問診票に柔軟に対応出来ることを加えて確認した。問診票作成画面を次の図に示す。



この作業画面で、数値を記入する範囲と、数値データを受け取る項目との関連を指示し、記入済みの問診票をスキャナーで読み取り、関連づけした項目に電子化したデータをテキストデータとして保存し、問診票自体は画像データとしてPDFファイルにして保存するシステムとした。

次に、初診時の患者背景と、治療に関する情報について、取得する項目を検討した。

#### (1) 診断に関する情報

泌尿器系症状 (肉眼的血尿、排尿痛、頻尿、排尿困難・尿閉、腹部腫瘍、腎部疼痛、その他、無症状で偶然に発見された)、転移によると思われる症状 (癌性疼痛、貧血、神経系の異常、呼吸器系の異常、その他)、全身症状 (嘔気・嘔吐・食思不振、体重減少、発熱、浮腫、その他)、受診時の Performance status、診断時年齢、診断日、TNM 分類 (UICC 第 7 版に準拠)、組織分類 (尿路上皮系腫瘍、扁平上皮系腫瘍、腺系腫瘍、尿管管に関連する腫

瘍、神経内分泌腫瘍、未分化癌、色素系腫瘍、間葉系腫瘍、リンパ造血器系腫瘍、その他)、異型度分類 (G1, G2, G3 あるいは Low grade, High grade)。

#### (2) 治療に関する情報

治療内容 (手術、放射線治療、化学療法、その他)、治療に伴う合併症、治療効果判定。

#### (3) 予後に関する情報

再発の有無、再発を認めた場合の再発日、最終予後 (生存、死亡、不明)、死亡例の死亡日、死因、生存例の生存最終確認日。

#### (4) 喫煙に関する情報

喫煙状況 (喫煙の習慣がない、XX 歳から禁煙した、現在喫煙している)、1 日に何本喫煙する、何年間喫煙している (していた)、同居する者の中で喫煙者の有無。

現在データを入力するためのサーバーを準備しており、研究協力施設に固有の ID とパスワードを発行し、それらの施設からのリモートデータエントリーに備えた準備を行っている。サーバーには、個々のデータを入力する画面も用意するが、エクセルなどを用いて各施設が入力したデータをファイルとしてアップロードできる機能も考慮する。これらのデータを集計して、喫煙と膀胱癌との関連を明らかにする予定である。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 6 件)

- ① 樋之津史郎、NCCN ガイドライン日本語版「泌尿器がんガイドライン」、腫瘍内科、査読無、8 巻、2011、172-180、DOI : 該当なし
- ② 樋之津史郎、「患者・家族の相談に応える診療サポートガイド」膀胱がんはどのくらいの頻度・死亡率なのでしょう、治療、査読無、93 巻、2011、1028-1029、DOI : 該当なし
- ③ 樋之津史郎、尿路上皮癌診療 Q&A BCG 維持注入療法 (BCG maintenance therapy) の意義とは、膀胱癌 Frontier、査読無、2 巻、2010、49-51、DOI : 該当なし
- ④ 樋之津史郎、研究者主導臨床試験の支援をどうするか データマネジメントを医師の視点から見た経験から、薬理と治療、査読無、Suppl. 1、2010、S46-S48、DOI : 該当なし
- ⑤ 大園誠一郎、菊池英次、樋之津史郎、古瀬洋、篠原信雄、筋層非浸潤性 (Ta/T1) 膀胱癌の治療戦略、膀胱癌 Frontier、査読無、

2 卷、2010、56-64、DOI : 該当なし

- ⑥ 樋之津史郎、臨床的再発パターンからみた再発メカニズム、尿路悪性腫瘍研究会記録、査読無、35 卷、2009、19-24、DOI: 該当なし

[学会発表] (計 2 件)

- ① Hinotsu Shiro, BCG treatment for non-muscle invasive bladder cancer.、Taiwan Urological Association Annual Meeting 2011 (招待講演)、2011 年 8 月 13 日、国立成功大学医学院 (台湾)
- ② 樋之津史郎、筋層非浸潤性膀胱癌の治療 生物統計から見た筋層非浸潤膀胱癌の特徴、日本泌尿器科学会総会、2010 年 4 月 30 日、盛岡

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

樋之津 史郎 (HINOTSU SHIRO)

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号 : 80323567

### (2) 研究分担者

赤座 英之 (AKAZA HIDEYUKI)

東京大学・先端科学技術研究センター・特任教授

研究者番号 : 70010486