

膀胱癌の基礎および臨床

奈良県立医科大学泌尿器科学教室

藤本 清秀

BASIC AND CLINICAL TOPICS IN BLADDER CANCER

KIYOHIDE FUJIMOTO

Department of Urology, Nara Medical University

Received August 11, 2006

Abstract : The natural history of treated and untreated bladder cancer has been elucidated based on accumulation of the pathological and biological knowledge of bladder carcinogenesis obtained traditionally from chemical carcinogenesis experiments in animals, and recently from various molecular biological studies. On the other hand, the recent development of accurate and minimally invasive diagnostic and therapeutic modalities has helped us treat the patients with bladder cancer conservatively. Actually, the endoscopic surgical procedures, several useful molecular or genetic markers, a new classification for bladder cancer based on the biological malignant potential, and evidence-based therapy of BCG (bacillus Calmette Guerin) or new chemotherapeutic regimens are available now for management of bladder cancer. However, bladder cancer still has several controversial problems. BCG-treatment failure in patients with high-risk superficial bladder cancer including carcinoma in situ, validity of neo-adjuvant or adjuvant chemotherapy, and deterioration of the quality of life by the urinary diversions following cystectomy have not yet been solved. Another focus of argument in bladder cancer is the current trend of establishing guidelines or a manual for management of bladder cancer.

In this manuscript, the outcomes of the traditional or recently-advanced basic and clinical research on bladder cancer including our Nara Uro-oncology Research Group studies are briefly reviewed.

Key words : bladder cancer, basic research, clinical research

はじめに

およそ10年前までは、泌尿器科医が取り扱う癌といえば膀胱癌がもっとも多く、前立腺癌や腎癌を凌ぐ勢いで膀胱癌に対する基礎および臨床研究が行われていた。しかし、近年の高齢化社会と前立腺特異抗原という非常に感度の高い腫瘍マーカーの出現により発見される前立腺癌の急速な増加を前に、膀胱癌はその地位を前立腺癌に譲った感がある。しかし、動物の化学発癌モデルを用い

た発癌病理学的研究から、最近の分子生物学的研究に至るまで、泌尿器癌の中で最も多くの基礎研究と臨床データを集積することで、その natural history と treated natural history が明らかにされてきた膀胱癌は、泌尿器科の癌臨床において、極めて重要な泌尿器疾患の1つであることに今も変わりはない。

また、近年の低侵襲な医療技術や機器の進歩にともない発展してきた内視鏡検査や手術の重要性は周知のことであるが、泌尿器科の領域においても内視鏡は下部尿路

疾患の検査を目的として古い時代から導入され、膀胱癌の診断や治療において膀胱鏡を用いた内視鏡手技の果たす役割は現在も大きい。膀胱癌は通常、表在性と浸潤性に分けられるが、表在性膀胱癌には経尿道的膀胱腫瘍切除術(TUR-BT)を中心とした膀胱温存手術と、その術後に再発予防目的で行われる抗がん剤やBCG(*Bacillus Calmette Guerin*)の膀胱内注入療法が適応される。しかし、上皮内癌(CIS)やhigh-grade腫瘍などhigh-risk表在性膀胱癌には、浸潤性膀胱癌への進展やBCG療法への抵抗性など、解決すべき新たな問題点もある。一方の浸潤性膀胱癌は、通常膀胱全摘術が適応されることが多いが、MVAC(*methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin*)療法を中心とした術前あるいは術後の補助化学療法の有用性が検討され、術前補助療法の有用性を認める最近の報告が目玉されている。そして、膀胱全摘術には尿路変向術を併せて行う必要もあり、患者の術後QOLに対する問題点も新たに検討してゆかなければならない。本稿では、われわれの教室における膀胱癌の基礎および臨床研究の成果と最近の知見を総説としてまとめた。

1. 膀胱癌の疫学

膀胱癌の罹患率は、米国における2005年の固形腫瘍全体の中で第4位であり、およそ63000人と数えられ、約13000人が膀胱癌で死亡したと報告されている¹⁾。一方、本邦での膀胱癌の新規患者数はおよそ年間15000人で、およそ5400人が癌死していると報告され、年間の罹患症例は10万人あたり24人で、死亡者は人口10万人あたり8人程度で、年々緩やかに増加している²⁾。男女比では、男性に3~4倍多く見られ、年齢層では70歳代が約30%を占め最も多い。

膀胱癌に関連する危険因子としては、古くは職業性膀胱癌における疫学的研究に始まり、2-naphthylamine, benzidine など化学染料に含まれる原因物質が同定された。また、遺伝的素因は認められないものの、喫煙³⁾、結石や感染による慢性炎症(扁平上皮癌が多い)⁴⁾、薬剤(シクロフォスファミド、フェナセチン、フェノバルビタールなど)、ビルハルツ住血吸虫症⁵⁾は強い関連を示した。一方、高脂肪食、アルコール、コーヒーなどは疫学的危険因子として疑われたが、明確な関連は示されていない。逆に、禁煙、飲水、ビタミンA, carotenoids⁶⁾は抑制因子との報告がある。将来的には、発癌リスクを増大、加速させるのに共通する外的環境因子と、マイクロアレイやsingle-nucleotide polymorphism法による遺伝子解析の結果を照合すれば、遺伝子異常と危険因子の因果関係を証明することができるであろう。

2. 化学発癌

化学発癌物質の存在を示唆する職業性膀胱癌がドイツの外科医Rehnによって1895年に報告されて以来、2-naphthylamine, benzidine など染料の中間産物と膀胱発癌との関連が相次いで報告された。そして、これらの芳香族アミンに関する研究が進むにつれて、化学発癌物質の製造や輸入が規制された。しかし、今なお職業性膀胱癌には、晩期再発や上部尿路再発などが重要な問題として残っている⁷⁾。職業性膀胱癌や化学物質による膀胱発癌に対する分子生物学的な研究の報告もあるが、p53遺伝子変異のパターンにおいて、通常自然発生する膀胱癌との違いがみられる⁸⁾。

実験的発癌の研究領域において、膀胱癌は比較的早い時代から化学発癌についての詳細な研究が盛んに行われ⁹⁾、多くの実験的発癌物質も同定された。そのなかでもニトロソ化合物は膀胱化学発癌物質の代表格であり、特にN-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine(BBN)は最もよく実験的発癌モデルにおいて研究された物質であるが、そのほかにも米国でよく用いられたn-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]formamide(FANFT)や英国でその使用頻度の高かったN-methyl-N-nitrosourea(MNU)などが有名である。BBNとFANFTは経口投与で、MNUは膀胱内注入で膀胱発癌が可能である。これらの化学発癌物質の特徴は、1)臓器(膀胱)に対する選択性、2)用量依存的な発癌調節、3)齧歯類、イヌなど複数の動物種の膀胱に対する発癌作用、4)発生するのは移行上皮癌でヒト膀胱癌に類似するモデルの作成が可能なこと、である。われわれの教室では、30年前からこれら動物を用いた膀胱化学発癌モデルを用いて数多くの研究を行ってきた⁹⁾。BBNを用いた場合、ラットでは乳頭状表在性移行上皮癌、マウスでは非乳頭状浸潤性膀胱癌、あるいはイヌ(ビーグル犬)では表在性および浸潤性癌と上皮内癌の発生がみられる^{10, 11, 12, 13)}。また、ラット大殿筋内に異所移植した膀胱内にMNUを注入し、尿路から隔絶させた状態の膀胱粘膜に移行上皮癌を発生させ、様々なpromoterやinhibitorによる発癌の促進および抑制モデルを作成し、膀胱癌の発癌機構の解明のための多くの研究を行ってきた^{14, 15, 16, 17)}。

3. 膀胱癌の分子生物学

最近の分子生物学的研究の進歩により、膀胱癌の発生や進展に関する染色体や遺伝子の異常が明らかにされ、発癌のメカニズムが分子生物学的にも解明されている(図1)。最初に見つかった代表的な癌遺伝子の異常は、膀胱癌細胞株T24からras遺伝子の点突然変異として報告された。その後、ヘテロ接合性の消失を中心とした解

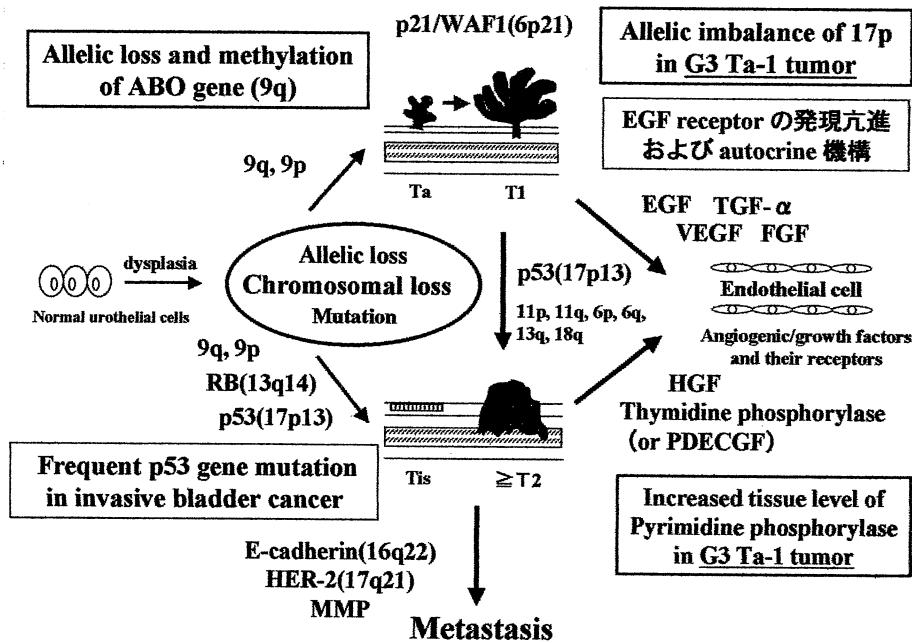


図1. 膀胱癌の発生・進展に関する分子生物学的機構 (EGF: epidermal growth factor; TGF- α : transforming growth factor- α ; VEGF: vascular endothelial cell growth factor; FGF: fibroblast growth factor; PDECGF: platelet derived endothelial cell growth factor; HGF: hepatocyte growth factor; MMP: matrix metalloproteinase; □: our results)

析から、特異的な癌抑制遺伝子の関与が示唆され、われわれは異型度の高い浸潤性膀胱癌で高率に p53 遺伝子の変異がみられることを報告した¹⁸⁾。また、13q14 に局在する Rb 遺伝子も浸潤性膀胱癌では 20-30% 程度で欠失を認め、p53 遺伝子同様に発癌過程の進行期に関与すると考えられる。表在性膀胱癌においては第 9 染色体の 9p21 や 9q が hot spot として認識されていたが、われわれも第 9 染色体長腕に位置する血液型 ABO 遺伝子の欠失や methylation と表在性膀胱癌との関連を報告した¹⁹⁾。そして、第 9 染色体の異常は表在性膀胱癌のみならず浸潤性膀胱癌を含めた膀胱癌全体に高率に見られ、90% 以上の膀胱癌で 9q 領域は欠失しており、すべての膀胱癌の責任遺伝子はここにあると推測されているが、いまだに同定するに至っていない。また、p21/WAF1 は表在性および浸潤性膀胱癌のどちらにも 60% 程度の陽性率を示すことから、発癌の早期に関連する遺伝子と考えられている²⁰⁾。そして、マイクロサテライトマーカーによる遺伝子の網羅的解析の結果、表在性膀胱癌のうち pTa 腫瘍においても第 9 染色体と 17 染色体短腕は grade に関係

なく allelic imbalance が見られ、high grade になるほどその異常は広範囲の染色体に広がる。また、ラット異所性移植膀胱の化学発癌された表在性膀胱癌モデルにおいて、腫瘍の増大とともに epidermal growth factor (EGF) や transforming growth factor (TGF)- α の受容体である EGF receptor の発現が亢進し、尿中 EGF や膀胱癌組織が分泌する EGF や TGF- α による autocrine あるいは paracrine 機構の存在を確認した¹⁷⁾。

一方、浸潤性膀胱癌の進展に platelet-derived endothelial cell growth factor (thymidine phosphorylase と同一) の関与が示されたが、われわれの表在性膀胱癌における研究でも、high-grade 腫瘍や腫瘍辺縁正常マージンでは PynPase (pyrimidine nucleotide phosphorylase) の組織内濃度の高値が確認され、high-grade 表在性膀胱癌の進展に関与する因子と考えている。さらに、膀胱癌の浸潤や転移に関連する遺伝子として Ki-67, vascular endothelial cell growth factor (VEGF), Ha-ras, E-cadherin, HER-2/neu (c-erbB-2), matrix metalloproteinase (MMP) の関与が指摘され、血管新生という

点では VEGF が重要であり、他にも尿中の fibroblast growth factor (FGF), hepatocyte growth factor (HGF), PDECGF (thymidine phosphorylase) などの関与が示されている。そして、Ki-67, MMP, H-ras は再発に、E-cadherin は再発と予後に相関し、Her-2 は進展、予後に関与するという報告が多い。

4. 病理組織学的分類

膀胱癌は通常内視鏡の腫瘍形態により、乳頭状有茎性腫瘍と非乳頭状結節(広基性)性腫瘍の2つのタイプに大別される。勿論、この両者以外に、たとえば上皮内癌など平坦な腫瘍も別のタイプとしてみられる。これらの腫瘍形態は非常に重要な所見であり、腫瘍形態から腫瘍の深達度を推量することが可能で、通常、乳頭状有茎性腫瘍は表在性膀胱癌で、非乳頭状結節性膀胱癌は浸潤性膀胱癌であることが多い。そして、これら2つのタイプの腫瘍は、その予後が大きく異なり、治療方法もそれに伴い異なってくるため、鑑別診断において重要な所見である。

膀胱癌の組織像には、尿路上皮(移行上皮)癌、扁平上皮癌、腺癌、小細胞癌、未分化癌があるが、これらの個々の詳細は教科書に譲る。鑑別を要する腫瘍としては、低悪性度乳頭状尿路上皮腫瘍、上皮異形成、上皮過形成、扁平上皮化、腺性あるいは嚢胞性膀胱炎などがあげられ、特に低悪性度乳頭状尿路上皮腫瘍と上皮異形成は重要な鑑別疾患である。膀胱癌の病理組織診断の表記は、移行上皮に由来するため移行上皮癌(transitional cell carcinoma)と呼ばれていたが、移行上皮は上皮の特殊型であり、1999年のWHOの改訂により、尿路上皮癌(urothelial carcinoma)に名称変更が行われた。ただし、従来の移行上皮癌という名称も残しており、どちらを使用してもよいことになっている。また、本邦ではWHOの改訂に習い、2001年に「泌尿器科・病理・膀胱癌取扱い規約」第3版²⁰⁾が改訂刊行された。その中で、旧分類のTCC, Grade 1腫瘍のなかに含まれる再発や進展のリスクの低い腫瘍集団を、1998年のWHO分類では、あえて癌とは定義せずに低悪性度乳頭状腫瘍(papillary neoplasm of low grade malignant potential: PUNLMP)という新たなカテゴリーに分類した²²⁾。これらはほとんど癌に移行することなく、再発や進展するリスクのある悪性度のより高い癌とは区別されている。2004年には、papilloma, PUNLMP, TCC-low grade, TCC-high gradeの4段階分類をWHOは提唱している。病理学的な腫瘍の深達度については、上皮内癌(pTis)、表在性膀胱癌(pTa, pT1)、浸潤性膀胱癌(pT2, pT3, pT4)となっており、その他の組織診断には微小リンパ管侵襲、静脈侵襲や浸潤増殖様式

などがある。

上皮異形成は、上皮内癌、そして浸潤性膀胱癌への前段階の粘膜病変として、その取り扱いには注意を要するが、上皮異形成の定義自体は粘膜上皮が乳頭状形成を示さず、軽度から中等度の細胞異型を認める(取り扱い規約)が、表層細胞への分化も認められ、上皮内癌(CIS)と診断しえるだけの細胞・構造学的変化がみられないもの(WHO分類)と、曖昧なものとなっている。また、上皮過形成は、低異型度の乳頭状尿路上皮腫瘍の前段階とみなされているが、いずれも癌との境界が不明瞭であることが問題である。

5. 多中心性発生

膀胱癌の最大の特徴といえば、多発と再発が高率に見られることであり、同時性および異時性多中心性の理論に基づいており、このことは临床上最も問題となり、膀胱癌の診断、治療の難しさはここにあると言っても過言ではない。その多中心性理論の考え方として、大きく二つの考え方がある^{23, 24)}。1つは、職業性膀胱癌や実験的(化学発癌)膀胱癌にみられる、尿路全般が発癌物質に暴露されることによる initiation と promotion が、多発性あるいは再発性に膀胱癌を個別に発生させるというもので、dysplasia を伴いやすく field cancerization theory と呼ばれ、従来の支配的な考え方であった。他方は、1つの膀胱癌が腔内播種を起こし多発するというもので、近年の分子生物学的手法を用いた研究から、多発する癌はすべて同じの遺伝子異常を有するという結果に基づく理論であり、single-clone(monoclonal) theory と呼ばれ、最近ではこの理論が多中心性発生の主要な機序であると考えられている。しかし、臨床的には両方の理論に基づく多発・再発と考えられる現象がみられることや、遺伝子多型の解析方法や結果の解釈の仕方により、膀胱癌の多中心性発生には両方の機序が混在するものと考えられる。

6. 診断

膀胱癌の診断契機は、無症候性血尿が最も多く、排尿痛、排尿困難など局所症状と下部尿管への進展による水腎症や上部尿路感染などで偶然発見されるものもある。そして、膀胱癌の診断は、膀胱充滿下での超音波断層法と、膀胱鏡検査や尿細胞診で診断されるが、癌の深達度は膀胱内にオリーブ油注入下での造影CTや造影MRIが画像検査として重要である(表1)。悪性腫瘍の診断方法としては、尿細胞診が簡便で、非侵襲的であるため一般に広く用いられ、浸潤癌ではほぼ90%以上が陽性であるが、表在性膀胱癌では偽陰性が多い。さらに上皮内癌や平坦な腫瘍では疑陽性や疑陰性の場合も多く、これらの腫瘍の50~60%は結果的には悪性腫瘍であると報告さ

表 1. 膀胱癌の診断

存在診断：	尿道膀胱鏡 尿細胞診*・生検病理組織診断 分子マーカー 画像診断（超音波断層法・排泄性尿路造影）
病期診断：	画像診断（排泄性尿路造影・超音波断層法・ 造影 CT および造影 MRI・その他） 生検病理組織診断
質的診断：	尿細胞診・生検病理組織診断 分子・遺伝子マーカー

* 膀胱癌全体における尿細胞診の診断率
特異度：95%、感度：50%（浸潤性 \geq 上皮内癌 \gg 表在性）

れている。そして、特異度の点では尿細胞診に勝るものはないものの、尿細胞診の感度の低さを補完するために様々な分子マーカーの開発が現在おこなわれている²⁵⁾。一方、表在性膀胱癌に対する初回治療後の標準的な経過観察のスケジュールは、a)尿細胞診+膀胱鏡検査：最初の3年間は3-4ヶ月に一度、3-5年目は6ヶ月に一度、5年以上経過すると1年ごとに、b)排泄性尿路造影：1年に1回程度、c)CT または MRI :high risk 症例に対しては6-12ヶ月に1回程度で施行している。また、再発のスクリーニングや悪性進展の予測のために、近年、新しい分子マーカーや遺伝子マーカーの臨床応用が進められている^{26,27)}。また、これらの分子マーカーあるいは遺伝子マーカーは、尿中溶解分子を検出するもの、尿中剥離細胞を回収して行うもの、あるいは組織標本自体を用いるものがあり、術後再発や悪性進展を予測する重要なマーカーもある(表2)。近年、尿中NMP-22(Nuclear Matrix Protein²²⁾やBTA(Bladder Tumor Antigen)が保険適応を取得し、臨床的に使用されているマーカーであるが、NMP-23は特異性で、BTAは感度で劣り、また、telomerase, survivin gene, BLCA-4などの新しいマーカーも感度では優れているが、やはり特異度では尿細胞診に勝るものはない²⁸⁾。そして、これらの分子マーカーや遺伝子マーカーを用いた癌の検出や診断には、費用や設備の点で、一般臨床の場で用いられるようになるまでかなりの時間を要するが、更なる検出手技の進歩や複数の検査を組み合わせることで診断精度を上げ、検査結果

をより速やかに治療の現場に反映できることが期待される。

7. 表在性膀胱癌の治療

表在性膀胱癌の第一選択はTUR-BTである。しかし、再発や進展のリスクの低い腫瘍では術後は無治療経過観察のみでよいが、リスクの高い腫瘍では、術後膀胱内注入療法、あるいは膀胱全摘術まで考慮する必要がある。そして、このリスク評価には、腫瘍数、腫瘍径、T stage, grade, CISの合併、多発性の程度、あるいは再発の回数や時期などを考慮している。2002年にヨーロッパ泌尿器科学会では、表在性膀胱癌のリスク分類(表3)が提唱され表在性膀胱癌に対するTUR-BT後の治療・観察計画はrisk group分類に従って考えるという方針が示された²⁹⁾。Low-risk, intermediate-risk群では、観察のみ、あるいは抗がん剤の膀胱内注入療法が考慮されるが、その薬剤・投与方法については確立されたものがない。現在、TUR-BT直後に抗がん剤を単回投与方法が工夫されている。Intermediate-risk群では、再発予防としてBCG膀胱内注入療法が実施されてもよい。High-risk群に対してはBCG膀胱内注入療法が第一選択である。High risk群とは、G3 pT1表在性膀胱癌と上皮内癌を指し、BCG注入療法の既往がなく前立腺間質浸潤、脈管侵襲、広範な粘膜下浸潤がない場合、初期治療としてはBCG注入療法で膀胱温存を目指す。もしこのいずれかに該当するときには膀胱全摘が推奨される。いずれにせよ、表在性膀胱癌の再発や進展を阻止するためには、新

表 2. 膀胱癌の診断と予後予測に関する遺伝子および分子マーカー

1. Prognostic markers of the tumor tissue
Chromosomal or allelic loss Chromosomes 3p,10q, 13q, 17p, or 18q
Genetic alterations or expression Oncogenes, tumor suppressor genes, cell cycle regulators, angiogenic factors, extracellular matrix
2. Diagnostic and prognostic markers in the urine
Chromosomal or genetic markers of exfoliated cells Telomerase (TRAP assay or hTERT mRNA by RT-PCR) Microsatellite markers on chromosome FISH for chromosomal alterations
Cell-surface antigen of exfoliated cells Tumor-associated antigen
Soluble antigens NMP-22, BTA, BLCA-4, survivin, cytokeratin

表 3. 表在性膀胱癌の再発に関するリスク分類
(European Urological Association)

• Low risk:	Single tumor, Ta, G1, ≤3cm in diameter
• Intermediate risk:	All other tumors, Ta-1, G1-2, multifocal, >3cm in diameter
• High risk:	T1, G3, multifocal or highly recurrent, carcinoma <i>in situ</i> (pTis)

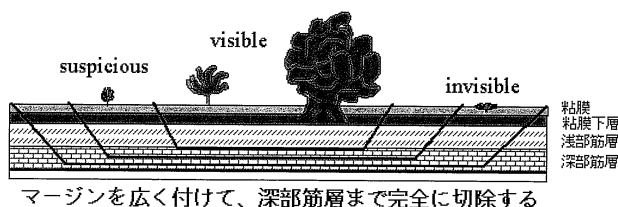
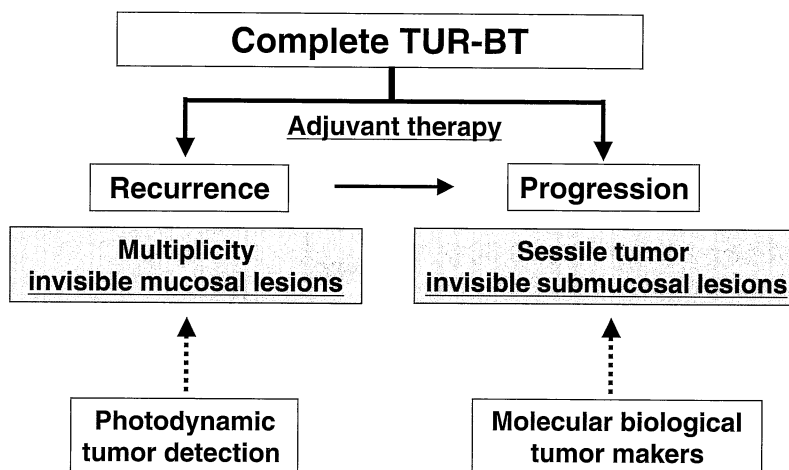
しい診断機器や遺伝子・分子マーカーを用いて非可視病変をできるだけ正確に把握することが重要である(表4).

① TUR-BT :

表在性膀胱癌に対する外科治療の gold standard は TUR-BT であり, その目的は膀胱内の可視腫瘍を完全に切除することにあるが, 同時に腫瘍の深達度, 異型度や浸潤様式などの病理組織学的所見を得ることも重要な目的である²⁸⁾. しかし, TUR-BT 単独による腫瘍再発率は 60 ~ 80% と報告されており²⁹⁾, TUR-BT の手技は各施設

によって, やや異なった手法で施行されることもあるが, われわれはより完全な腫瘍切除を目指して, 腫瘍の辺縁を広く, 深部筋層まで完全に切除する complete TUR-BT を常に心掛けており, その効果は再発率の改善に反映されている(図2). また, 最近では蛍光色素(5-aminolevulinic acid : 5-ALA)を膀胱内注入し, 従来の膀胱鏡では診断が困難な非可視病変を, 蛍光膀胱鏡を用いて検出し切除する photodynamic diagnosis and treatment が本邦でも普及し始め, 本学においても蛍光膀胱鏡

表 4. 奈良泌尿器腫瘍研究グループにおける表在性膀胱癌の再発および進展に関するリスク因子



1. すべての可視病変（腫瘍）を完全に切除する
2. 非可視病変の **satellite lesions** も根絶するため、腫瘍周辺正常部も広く切除する
3. 筋層浸潤の確認と、筋層近傍の腫瘍細胞を残さないよう、筋層まで確実に切除する
4. 多発腫瘍や上皮内癌においては、一見正常に見える部分の多箇所生検を施行する
5. 腫瘍や筋層の方向がわかるよう、切除切片に虫ピンなどで印を付け病理に提出する
6. 術後 1-2 週間後に、残存腫瘍がないかを膀胱鏡にて確認する
7. もし、残存腫瘍や不完全切除が疑われる場合は、再度 TUR-BT を施行する

図 2. Complete TUR-BT

下 TUR-BT が既に導入されている。5-ALA は膀胱内に注入されると腫瘍細胞に特異的に取り込まれるため、白色光光源では視認できない小さな病変や平坦な病変から、通常の膀胱鏡では正常粘膜と境界が不明瞭で、炎症性変化や異形成との鑑別が難しい CIS までを、蛍光光源を用

いることで明瞭に観察することが可能な新しい膀胱癌の診断技術である。また近年、切除鏡の bipolar 電極の開発により、生理食塩水を灌流液に用いて行える TUR in saline (TURis) が導入され、TUR 時の合併症で最も問題となる低ナトリウム血症などの水中毒の心配の解消と

monopolar 電極では腰椎麻酔の際に必要な閉鎖神経ブロックが不要である，などの利点がある。

②膀胱内注入化学療法：

表在性膀胱癌の TUR-BT 単独治療症例の再発率は 60-70% と高く，膀胱内再発予防を目的とした抗癌剤の術後膀胱内注入療法が古くから行われている。膀胱内注入に使用される薬剤は，アドリアシン，エピルピシン，ピラルピシン等のアンストラサイクリン系抗癌剤やマイトマイシン C などの抗癌剤が使われることが多い。エピルピシンを使用した場合の非再発率は TUR-BT 単独よりも有意に高く，術後 2 年で約 70%，5 年で約 50% であった³⁰⁾。膀胱内注入療法には各種のプロトコルがあり，手術直後から 1-2 年の長期間に渡る注入プロトコルがあるが，推奨される定まったものはない。しかし，術後 6 時間以内に 1 回の膀胱注をすることで，腫瘍細胞の腔内播種を防ぎ，再発予防効果が十分に得られるとされている³¹⁾。再発予防目的の抗癌剤膀胱内注入療法は，術直後の単回投与から，術後 2 週間から 1 ヶ月程度の短期投与，術後 1-2 年間の長期投与など，様々なプロトコルで比較検討されてきた³²⁾。われわれの検討では，TUR-BT 後の再発は，膀胱内注入療法を施行しなければ 1-2 年目に早期再発のピークが，4-5 年目には晩期再発のピークが見られ (図 3)，診断時の腫瘍の多発性が最も有意な再発の危険因子であり，長期にわたる経過観察が必要である³³⁾。前者は，TUR-BT 時に既に存在するか，あるいは残存した非可視病変からの早期再発と考えられ，後者は，同所からの再発というよりは，secondary primary tumor (続発する初発腫瘍) として，多中心性発生により異所性に新たに発生してくる腫瘍と考えられる。また，われわれの教室では，酸化チタンの光触媒反応を用いた新しい膀胱内 photodynamic therapy の実験的治療モデルを作成し，酸化チタン (TiO₂) のラット膀胱内注入療法やヌードマウスに作成した air pouch モデルによる抗腫瘍効果の検討を行っている。

③ BCG 膀胱内注入療法：

BCG 膀胱内注入療法は，上皮内癌 (CIS) や high-grade 表在性膀胱癌に対する抗腫瘍効果や再発予防効果が高く，もっとも有効性の高い薬剤とされている^{34, 35, 36)}。とくに，CIS に対しての治療効果は他の抗癌剤に比べて有意に高く，complete response が 70 ~ 80% に得られると報告されている。しかし，表在性膀胱癌の術後再発予防目的での使用については，その効果はみられるものの，適正な使用方法については未だ一定の見解は得られていない。一般的には，BCG 80mg 週 1 回投与で計 8 回膀胱内注入するのが標準的な投与方法で，アドリアマイシンに比べ有

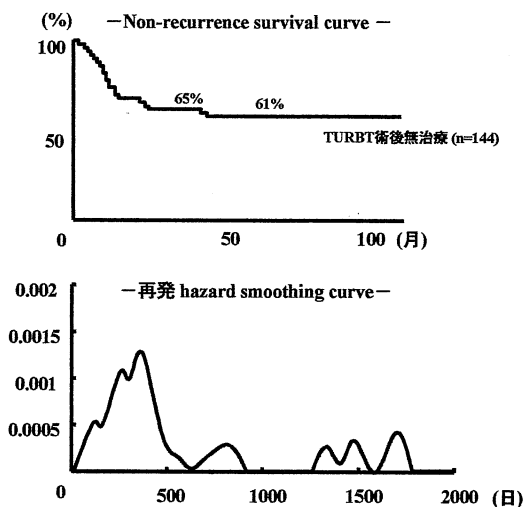


図 3. Ta-1 G1-2 表在性膀胱癌に対する TUR-BT による単独治療群 144 例の non-recurrence survival curve と再発 hazard smoothing curve

意に良好な再発予防効果を示したと，多施設共同研究の結果が報告されている。また CIS 症例に対しての初回 BCG 注入療法が無効であった場合，second BCG 注入療法は考慮されてもよいが，CIS が前立腺部尿道にまで進展したとき，前立腺導管や間質へ進展したときには膀胱全摘が推奨される。さらに，BCG の維持療法についても，未だ一定の見解は得られてはいないが，最近の報告を総合すると intermediate-risk から high-risk 群に対しては，少なくとも 1 年間程度の維持療法を行うべきとの報告が多くなっている³⁷⁾。しかし，BCG 注入療法後に尿細胞診が陰性化したとき，BCG 維持療法の意義，および再度の TUR 生検で残存腫瘍の有無を確認する操作の意義については未確立である。また，膀胱内再発を予測し，早期に再発予防治療を行う目的で，TUR-BT 時にランダム生検を行うが，これによる再発予測効果は未だ議論の対象である。そして BCG 注入療法後，膀胱鏡で有意な所見がなく尿細胞診のみ陽性が続くとき，膀胱生検に加えて上部尿路の検索と前立腺部尿道の生検 (deep TUR も含む)が必要である。

④ T1, G3 膀胱癌の治療方針：

表在性腫瘍でありながら，悪性進展の可能性が高く，その診断治療にはもっとも苦慮するといって過言ではない³⁸⁾。T1 G3 腫瘍の TUR-BT 後の成績は非常に悪く，補助療法を行わない場合は再発率が 50 ~ 70%，悪性進展が 25 ~ 50% と報告され^{39, 40)}，膀胱全摘術も選択肢の中にあるが，これらの成績を少しでも改善させ，最終的に膀胱

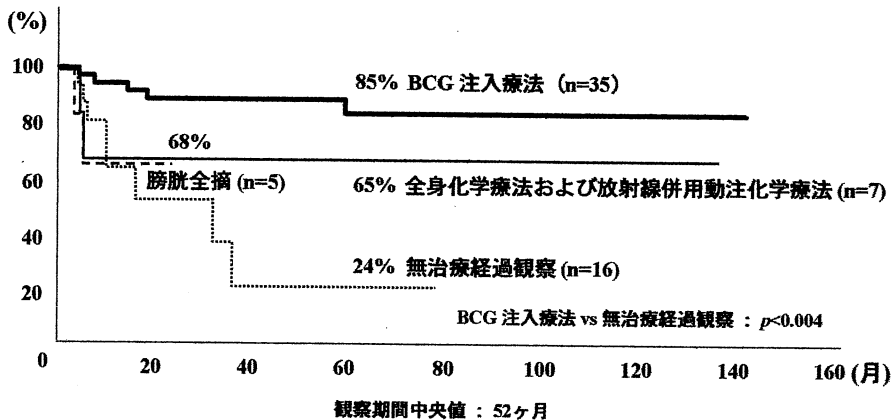


図4. Ta-1 G3 表在性膀胱癌に対するTUR-Bt術後の治療別非再発曲線

温存に持ち込むための様々な補助療法が試行されてきている⁴¹⁾。1つは, second TUR-BT である。初回TUR-BTの6~8週で2回目のTUR-BTを行うもので, 2回目のTUR-BTによって, 残存腫瘍が約40%に発見され^{40, 41)}, これによって治療の変更を行うことで5年非再発率が40%から63%に改善したとして, second TUR-BTの重要性を指摘している。

BCG膀胱内注入療法は, T1 G3腫瘍に対するTUR-BT後の補助療法として有用であるとの報告が多く⁴²⁾, NUORGでの成績も同様であった(図4)。TUR-BT+BCG膀胱注の後の再発率は27~50%, 悪性進展率は20%前後と報告されており⁴³⁾, TUR-BT単独に比べその再発率を40%減少させたとしている⁴⁴⁾。BCG維持膀胱内注入療法の再発予防効果についてのevidenceはまだないが, 上述したように1年の維持療法には予防効果が期待できそうである³³⁾。BCG膀胱内注入療法後の再発例(BCG failure)に対する治療としては, 再度のBCG膀胱内注入療法では奏効率は30%以下に低下すると報告されており⁴⁵⁾, 膀胱全摘をすべきであるとの意見が多い。

T1 G3腫瘍においてもっとも考慮すべき問題は, 膀胱全摘のタイミングである。初回TURでT1 G3であった時点で膀胱全摘を薦める報告もあるが, TUR-BT単独治療後の悪性進展率が50%であることを考えると, overtreatmentである感は否めない。しかし, risk factorすなわち, 粘膜固有層に1.5 mm以上浸潤するdeep T1を呈する若年患者で, 随伴CIS, 多発性腫瘍, 前立腺部尿道の腫瘍, TURあるいはBCG膀胱内注入療法後早期に再発を来す場合は膀胱全摘を考慮すべきであるとの報告

⁴⁶⁾は, 妥当であると思われる(表5)。また, 表在性膀胱癌の一部にみられるmicropapillary腫瘍の存在は極めて重要な問題で, 明確な筋層浸潤は認めないものの, その発育浸潤様式は浸潤性膀胱癌と同じで, 急速な悪性進展から予後に大きな影響を与える。

8. 浸潤性膀胱癌の治療

①根治的膀胱摘除術の治療成績:

膀胱癌患者の約20%は浸潤性癌であり, こうした患者に対しては根治的膀胱摘除術がgold standardである。膀胱全摘後の5年生存率は深達度pT2のorgan-confined diseaseで70~90%であるが, pT3以上になると30~40%と著明に低下する。

術後再発に対する経過観察についても報告が有り, T3以上の進行癌については術後2~3ヶ月の早期から3年までは嚴重な経過観察が必要であるとしている。前立腺部尿道に病巣が進展し膀胱全摘が行われるときには前部尿道まで合併切除することが原則であるが, 膜様部尿道断端が陰性であればこれを温存し新膀胱を形成することも選択肢としてよい。

近年注目されているのは, TUR-BTによる組織学的診断から膀胱摘除までの期間が, 術後成績にも影響するということである。組織学的診断から治療までの期間が90日間以上ある場合, 病理学的深達度がpT3以上の非限局癌となる可能性が81%に達し, 90日以下の52%に比べて著明に高くなる⁴⁷⁾。Sanchez-Ortizは, 診断から治療までの期間が12週以内の3年生存率は62%であり, 12週以上の例の34%に比べ有意に生存率に影響したと報告している⁴⁸⁾。以上より, 膀胱全摘を行うのであれば筋層

表 5. ハイリスク表在性膀胱癌における膀胱温存の条件

- ・ 単発で、腫瘍径が 1.5cm以下の小さい腫瘍
- ・ 粘膜固有層への浸潤がない (T1a)
- ・ 前立腺部尿道や上部尿路に移行上皮癌がない
- ・ 随伴性CIS がない (特に、腫瘍から離れた部位)
- ・ Second-look TUR や尿細胞診で残存腫瘍を認めない
- ・ BCG 注入療法が完遂
- ・ BCG 注入療法後の生検が陰性
- ・ 初期治療術後 1年以内に膀胱鏡や細胞診検査で再発を認めない

浸潤の診断がついた時点で、早急に行うことで予後の改善が期待できる。また、膀胱全摘後の尿路再建術として、尿管皮膚瘻術、回腸導管造設術、自己導尿型・自排尿型代用膀胱形成術などが行われる。前2者については尿管や腸管に問題がない限りとくに適応に制限がない。代用膀胱では、前部尿道が合併切除された時に自己導尿型しか選択できないが、前部尿道が温存できる条件にあるときには自己導尿型あるいは自排尿型(新膀胱)が選択できる。そして、前部尿道を温存するときには、尿道再発に関してモニターすることが必要である。合併症として一般的には、皮膚瘻や尿管腸管吻合部狭窄による水腎症や腎機能障害、ストマに関連する皮膚炎、陥没、狭窄、あるいはヘルニアなどがみられる。代用膀胱の場合は、使用する腸管によって、術後の蓄尿・排尿機能障害、夜間尿失禁の程度、血清電解質異常やビタミンB12吸収障害などの合併症の頻度や程度において差がみられる。

②リンパ節転移および郭清：

膀胱全摘術を受けた患者におけるリンパ節転移の頻度は26%と言われている⁴⁹⁾。とくに手術時リンパ節転移陽性例の5年生存率は20～30%と不良であり、熊谷らの報告でも同様の成績が報告されている。しかしリンパ節郭清により、リンパ節転移陽性例の膀胱全摘術の予後を改善させることはすでに明らかにされている⁵⁰⁾。これは治療的リンパ節郭清のみならず、予防的リンパ節郭清においても同様であり、郭清により有意に手術後生存率は明らかに改善する⁵¹⁾。このことは、リンパ節が膀胱癌進展のステップのうえで重要であり、より完全に切除することでさらなる全身播種を防止することにつながるからである。従って、根治的膀胱摘除の際には骨盤内リンパ節郭清を同時に行うことが原則である。

郭清の範囲であるが、「標準的郭清」では、総腸骨動脈

分岐部以下の外腸骨、内腸骨、閉鎖リンパ節を郭清する⁵²⁾。しかし近年、大動脈分岐部までのリンパ節を郭清する「拡大郭清」により予後が改善したとの報告がされている^{53,54)}。Steinらは、切除したリンパ節数が予後因子として重要であるとしており、10～14個以上のリンパ節を切除すべきであるとしている⁴⁹⁾。われわれは、下部尿管腫瘍において時折、術後リンパ節再発がみられる仙骨前面のリンパ節も膀胱癌のリンパ節郭清範囲に入れている。

③術前あるいは術後補助化学療法：

pT3やpT4pの高度浸潤癌に対する膀胱全摘後の予後は不良で、リンパ節転移がなくても5年生存率で50%前後、リンパ節転移があると30%前後となる⁵⁴⁾。MVAC療法はこれまで尿路上皮癌に対する標準的化学療法として使用されてきているが、最近、MVACをはじめとする化学療法が、膀胱全摘術の周術期に行うことで予後を改善させることを多施設共同後ろ向き研究で報告している⁵⁵⁾。奈良泌尿器腫瘍研究グループにおけるneoadjuvant MVAC療法の奏効率率は55%で、neoadjuvant療法施行群の膀胱温存率は非施行群に比べて高い傾向にあった(表6)。また、われわれの前向き無作為割付比較試験では、統計学的に有意差を認めなかったものの、neoadjuvant MVAC療法施行群の癌特異的生存率は膀胱全摘単独群に比べて高かった(図5)。浸潤性膀胱癌に対してMVAC療法を膀胱全摘後の補助療法として用いたrandomized control studyでは、補助化学療法群の予後が、膀胱全摘単独群に比べて有意に改善していた^{56,57)}。しかし、化学療法をneoadjuvant療法として術前に行うことで腫瘍のdown-stagingをはかり、予後の改善を期待するという方法もある。最近のmeta-analysisでは、術前化学療法群では手術単独群に比べ有意に生存率の改善があったと報告されている^{58,59)}。またNeoadjuvant化学療法を行っ

表 6. Neoadjuvant MVAC 療法の効果判定と膀胱温存率
(奈良泌尿器腫瘍研究グループ研究：1986-1992 年)

							(奏効率)
No.Pts.	CR	PR	NC	PD	not evaluated		CR+PR (%)
35	3	14	14	0	4		17/31(55)

					(温存率)
Neoadjuvant 療法	No.Pts.	Partial Cx	TUR		Total (%)
施行群	35	5	4		9 (26)*
非施行群	32	2	1		3 (9)*

*p<0.1

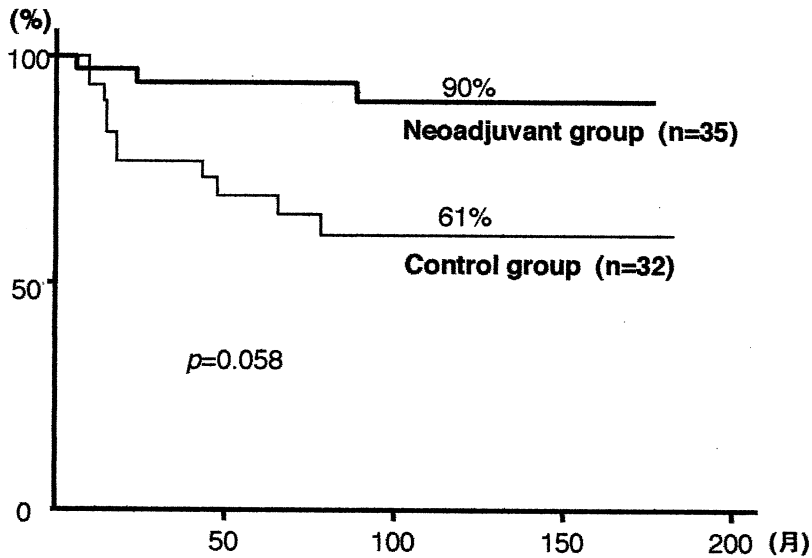


図5. 奈良泌尿器腫瘍研究グループによる neoadjuvant MVAC 療法の無作為割付試験における cause-specific survival curves

でも、手術は十分施行可能であり、手術合併症の頻度も変わらないと報告されている⁶⁰⁾。Neoadjuvant 化学療法がよいのか、術後 adjuvant 化学療法がよいのかについては、いくつかの報告がなされているが、現時点ではどちらかが特に優れているというデータはない⁶¹⁾。Neoadjuvant 化学療法の方法としては全身化学療法が一般的な

方法であるが、動注放射線療法を行うことで良好な予後を報告しており⁶²⁾、薬剤選択や方法にはまだ検討の余地があるものと考えられる。

④膀胱温存療法の成績：

浸潤性膀胱癌に対しても TUR-BT および化学放射線療法を行い、積極的に膀胱温存を図ろうとする試みがな

されてきている^{63, 64}。膀胱全摘後 pN0M0 であった場合の術後補助化学療法は再発の時期を遅らせる可能性があるが、生存期間の延長については証明されていない。T2-3N0M0 浸潤性膀胱癌の標準治療は膀胱全摘であり、その術前に行われる化学 (neoadjuvant MVAC) 療法は生存期間を延長すると結果が最近増えているが、現時点では前向き比較試験も少なく、標準治療とはいえない。しかし、臨床的には neoadjuvant 療法の効果を実感することも多く、これまで報告されてきた neoadjuvant MVAC 療法の意義をまとめておく (表 7)。膀胱温存のための化学療法にはいくつかの方法があり、閉鎖循環下抗癌剤灌流を行う方法、TUR-BT に動注化学放射線療法を追加する方法、化学療法を動注ではなく全身投与で行う方法などである。近接効果では、CR が 50 ~ 90% であり、5年癌特異生存率も 50 ~ 80% と良好であることが報告されており、膀胱温存が可能な症例の選択についての検討がなされている。しかし、膀胱温存の結果、蓄尿・排尿症状が持続したり、あるいは新たな合併症が出現したりすることが報告されている。浸潤性膀胱癌に対する膀胱温存療法は、比較的良好な成績も報告はされているが、その後のフォローアップの方法や排尿障害の問題など、標準的治療となるにはさらに検討が必要であろう。

⑤進行性膀胱癌に対する全身化学療法：

切除不能あるいは転移性膀胱癌の治療には、従来からの化学療法が施行されてきたが、1985年にMVAC療法の有効性が報告されて以来⁶⁵、数多くの臨床試験が行われ、奏効率 50 ~ 70%、CR15 ~ 30% と良好な成績が報告されている^{66, 67}。MVAC に替わるいくつかの多剤併用療法が試験されてきたが、high-dose MVAC、CISCA、FAP などいずれも MVAC 療法にかわる成績は得られず、現在のところ MVAC 療法が尿路上皮癌に対する第一選択の治療となっている⁶⁸。しかし MVAC の大きな問題はその毒性であり、著明な骨髄抑制、好中球減少症、粘膜

症状がいずれも 25 ~ 50% に出現し、治療関連死も 3% に見られる⁶⁹。MVAC 療法の副作用については、多くの文献でも報告され、Grade 3 以上の好中球減少は 80% 以上に、消化器症状は 20% 以上に出現するとしている。

近年、Taxan 系や Gemcitabine といった新規抗癌剤の尿路上皮癌に対する有用性が検討されてきている。特に Gemcitabine と Cisplatin を組み合わせた GC 療法では、奏効率が 40 ~ 70% と良好な成績が報告されている^{69, 70}。MVAC 療法との比較のため、phase I の randomized trial が行われ、最大 6 コースが施行され、生存期間、非進行期間、非再燃期間、奏効率のいずれも 2 つの治療の間に差がなかったと報告されている⁷¹。しかし死亡率 (MVAC3%, GC1%)、副作用発現率、入院期間 (MVAC272 日、GC33 日) のいずれもが GC 療法の方が優れており、MVAC に替わる治療として広がりつつある。

膀胱全摘後の再発例、初診時から転移を有する例では、MVAC 療法あるいはそれと同等の CDDP を含んだ化学療法が標準治療で、生存期間の延長が期待できる。CDDP + Gemcitabine でも同等の有効性があり、MVAC 療法より低侵襲であるとされるが、本邦では Gemcitabine が保険診療として承認されていない。MVAC 療法後の再燃に対する治療法としては、Gemcitabine + Paclitaxel などの研究的治療しかなく、現時点では確立された治療法がない。研究的な化学療法を行わないとき、緩和医療による対応となる。最近では、Gemcitabine と Taxane 系薬剤を組み合わせた GP あるいは GC 療法の報告が相次いでおり、また、これに Carboplatin を加えた方法も報告されている。いずれも 50% 前後の奏効率が得られ、前治療として MVAC 療法などをすでに受けている症例での成績であることを考えると、さらに期待される治療であろう。しかし、奏効率は生存率に必ずしも寄与するわけではないので、真の効果を評価するには今後の多数例での長期観察結果が求められる。

表 7. Neoadjuvant MVAC 療法の意義

-
- ・ **Cancer-specific survival、overall survival が改善する**
 - ・ **有意な down-staging 効果により、膀胱全摘が回避できる可能性**
 - ・ **膀胱全摘術後に起こる合併症の risk は、neoadjuvant 療法群と膀胱全摘単独群では同等である**
 - ・ **M-VAC 治療関連死は僅かである**
 - ・ **膀胱全摘標本での pT0 は、膀胱全摘単独群に比べ、Neoadjuvant 療法群に高率にみられる。このため、膀胱全摘せずに、TURBTによる根治の可能性もある**
-

⑥分子標的治療の現状：

手術，化学療法，放射線療法，あるいはこれらの集学的治療においてもその治療成績は満足ゆくものではない。従来の腫瘍病理学主体の基礎研究から，近年の分子生物学的な基礎研究の進歩により，癌と宿主の分子生物学的機構はかなり明らかにされてきた。尿路上皮癌の発育や進展には関わる因子にも多くの物質の関与が見いだされ，細胞周期やアポトーシスの抑制に関わる p53, pRB, p21 / WAF, p27, p16 などは精力的に研究され，特に p53 と p21 / WAF1 の変異は有用な予後規定因子とされている⁷²⁾。近年，tyrosine kinase receptor を介する細胞増殖シグナル伝達機構の解明が進み，これをブロックすることで癌細胞の増殖を抑制しようとする分子標的薬が臨床応用されてきている。Epidermal growth factor receptor (EGFR) や human epidermal growth factor receptor (HER) などがその標的分子として注目され⁷³⁾，尿路上皮癌においてもこれらの過剰発現が報告されている^{74, 75)}。抗 EGFR 抗体である gefitinib は，尿路上皮癌細胞株において cell-cycle arrest やアポトーシスを誘導することが報告されているが⁷⁶⁾，もともと EGF と密接に関連する尿路上皮由来の癌の治療において，全身化学療法と組み合わせれば予後が改善される可能性が示唆されている⁷⁷⁾。また，vascular endothelial cell growth factor (VEGF) は血管新生因子として研究されているが，膀胱癌においては VEGF が高発現している腫瘍の予後は不良であることが報告されており⁷⁸⁾，VEGF を標的とした分子標的薬を用いた治療の臨床応用も開始されている。

9 膀胱癌治療の標準化と奈良泌尿器腫瘍研究グループ

近年の癌治療における発展は目覚ましく，様々な医療機器の開発による低侵襲手術や非観血的な治療の進歩，新規抗癌剤や癌ワクチンあるいは分子標的薬などの薬物療法の開発，安全かつ根治的な高線量放射線治療の実現，そして緩和医療における啓蒙など，すべての癌治療の領域において様々な選択肢が存在する。しかし，実際の臨床現場においては，個々の患者に対峙し適切な治療を選択する場合，それぞれの治療法の背景にある基礎研究の理論と実際の臨床研究における治療成績など，十分なエビデンスも要求される。また，大規模な症例における無作為割付比較試験から得られた前向き臨床研究やメタアナリシスでの系統的な文献解析による結果など，より信頼性の高い結果をエビデンスとして採用し，治療の標準化(マニュアル化)に組み込んでゆくことが推奨される。われわれの教室では膀胱癌の治療を中心に，教室独自の治療成績に基づいて臨床研究のプロトコルを作製し，

関連病院を含む奈良泌尿器腫瘍研究グループによる多施設共同研究を 1980 年代から開始した。グループ共通の治療指針(プロトコルやマニュアル)を立て，それに従って臨床研究を立案し，症例の登録，実際の治療，治療成績の解析を行い，次の新しい臨床研究へ発展させてきた。そして，新たな癌治療指針の作製あるいは新しい臨床研究のプロトコル立案により，迷うことのない治療選択と多施設での多数の症例集積が可能となった。しかし一方で，プロトコルに依存した日常診療を行うことで，現行のプロトコル治療に対する問題意識の低下や非典型症例に対する自己解決能力の低下が懸念される面もあり，現行プロトコルに基づく治療成績は定期的に再評価し，その妥当性を検証する必要もある。このため，定期的なグループ全体会議を行い，恒常的にプロトコルの改訂や更新を行い，その一方で，プロトコルやマニュアルでは対応できない非典型症例や難治症例などの検討会も臨床の技量を養う場として必要である。

おわりに

近年の医学研究や医療技術の進歩は，泌尿器癌の領域にも多くの恩恵をもたらした。特に，腫瘍病理学と分子生物学の融合により，泌尿器癌の診断や治療において多くの発見や知見が得られ，病態の解明，腫瘍マーカーの開発，免疫療法や分子標的薬の開発が加速された。また，医療工学や情報処理技術の進歩は，精度の高い診断治療機器の実用化を可能にし，化学療法の効果予測を遺伝発現のプロファイリングを用いて行う試みもなされている⁷⁹⁾。こうした医療技術革新のなかで，膀胱癌も例外ではなく，発癌から進展過程のメカニズムの解明や新しい診断や治療の方法が開発され臨床応用が始まっている。しかし，一部の膀胱癌は未だに救済することができないことも現実であり，今後の基礎および臨床研究のさらなる発展が切に望まれる。

文 献

- 1) Jemal, A., Murray T., Ward, E., Samuels, A., Tiwari, RC., Ghafoor, A., Feuer, E. J. and Thun, M. J. : Cancer statistics, 2005. CA Cancer J. Clin. 55 : 10-30. 2005.
- 2) 厚生労働省統計票データベース:厚生統計要覧(平成 12 年度)
- 3) Hartge, P., Silverman, D., Hoover, R., Schairer, C., Altman, R., Austin, D., Cantor, K., Child, M., Key, C., Marrett, L. D. and et al. : Changing cigarette habits and bladder cancer

- risk : a case-control study. *J. Natl. Cancer Inst.* **78** : 1119-1125. 1987.
- 4) Kantor, AF., Hartge, P., Hoover, R. N., Narayana, A. S., Sullivan, JW. and Fraumeni, J. F. Jr. : Urinary tract infection and risk of bladder cancer. *Am. J. Epidemiol.* **119** : 510-515. 1984.
 - 5) El_Bolkainy, M. N., Mokhtar, N. M., Ghoneim, M. A. and Hussein, M. H. : The impact of schistosomiasis on the pathology of bladder cancer. *Cancer* **48** : 26423-26428. 1981.
 - 6) Steinmaus, C. M., Nunez, S. and Smith, A. H. : Diet and bladder cancer: a meta-analysis of six dietary variables. *Am. J. Epidemiol.* **151** : 693-702, 2000.
 - 7) Naito, S., Tanaka, K., Koga, H., Kotoh, S., Hirohata, T. and Kumazawa, J. : Cancer occurrence among dyestuff workers exposed to aromatic amines: A long term follow-up study. *Cancer* **76** : 1445-1452. 1995.
 - 8) Yasunaga, Y., Nakanishi, H., Naka, N., Miki, T., Tsujimura, T., Itatani, H., Okuyama, A. and Aozasa, K. : Alterations of the p53 gene in occupational bladder cancer in workers exposed to aromatic amines. *Lab., Invest.* **77** : 677-84. 1997.
 - 9) 岡島英五郎, 大園誠一郎:実験の膀胱腫瘍. 日泌尿会誌 **85** : 705-715. 1991.
 - 10) Ozono, S., Babaya, K., Sasaki, K., Okamoto, S., Momose, H., Fujimoto, K., Tsumatani, K., Yamaguchi, H., Hirao, Y. and Okajima, E. : Rat urinary bladder carcinomas induced by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine and N-methyl-N-nitrosourea. *Urol. Res.* **18** : 323-326. 1990.
 - 11) Ohtani, M., Kakizoe, T., Nishio, Y., Sato, S., Sugimura, T., Fukushima, S. and Niiijima, T. : Sequential changes of invasive carcinoma by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine *Cancer Res.* **46** : 2001-2004. 1986.
 - 12) Okajima, E., Hiramatsu, T., Hirao, K., Ijuin, M., Hirao, Y., Babaya, K., Ikuma, S., Ohara, S., Shiomi, T., Hijioka, T. and Ohishi, H. : Urinary bladder tumors induced by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine in dogs. *Cancer Res.* **41** : 1958-1966. 1981.
 - 13) Samma, S., Uemura, H., Tabata, S., Iwai, A., Nakatsuji, F., Matsuki, H., Babaya, K., Hirao, Y. and Okajima, E. : Rapid induction of carcinoma in situ in dog urinary bladder by sequential treatment with N-methyl-N'-nitrosourea and N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine. *Gann* **75** : 385-387. 1984.
 - 14) Oyasu, R., Manning, DJ., Matsumoto, M. and Hopp, M. L. : Heterotopic urinary bladder with communicating reservoir. *Cancer Res.* **36** : 2261-2267. 1976.
 - 15) Momose, H., Kakinuma, H., Shariff, S. Y., Mitchell, G. B., Rademaker, A. and Oyasu, R. : Tumor-promoting effect of urinary epidermal growth factor in rat urinary bladder carcinogenesis. *Cancer Res.* **51** : 5487-5490. 1991.
 - 16) Yamamoto, M., Wu, HH., Momose, H., Rademaker, A. and Oyasu, R. : Marked enhancement of rat urinary bladder carcinogenesis by heat-killed *Escherichia coli*. *Cancer Res.* **52** : 5329-5333. 1992.
 - 17) Fujimoto, K., Tanaka, Y., Rademaker, A. and Oyasu, R. : Epidermal growth factor-responsive and -refractory carcinoma initiated with N-methyl-N-nitrosourea in rat urinary bladder. *Cancer Res.* **56** : 2666-2670. 1996.
 - 18) Fujimoto, K., Yamada, Y., Okajima, E., Kakizoe, T., sasaki, H., Sugimura, T. and Terada, M. : Frequent association of p53 gene mutation in invasive bladder cancer. *Cancer Res.* **52** : 1393-1398. 1992.
 - 19) Chihara, Y., Sugano, K., Kobayashi, A., Kanai, Y., Hidenobu, Y., Nakazono, M., Fujimoto, H., Kakizoe, T., Fujimoto, K., Hirohashi, S. and Hirao, Y. : Loss of blood group A antigen expression in bladder cancer by allelic loss and/or methylation of the ABO gene. *Lab. Invest.* **85** : 895-907. 2005.
 - 20) Stein, J. P., Ginsberg, D. A., Grossfeld, G. D., Chatterjee, S. J., Esrig, D., Dickinson, M. G., Groshen, S., Taylor, C. R., Jones, P. A., Skinner, D. G. and Cote, R. J. : Effect of p21 WAF1/CIP1 expression on tumor progression in bladder cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* **90** :

- 1072-1079. 1998.
- 21) 日本泌尿器科学会・日本病理学会編：泌尿器科・病理「膀胱癌取扱い規約」第3版。金原出版，東京，2001.
- 22) Kirkali, Z., Chan, T., Manoharan, M., Algaba, F., Busch, C., Cheng, L., Kiemeny, L., Kriegmair, M., Montironi, R., Murphy, W. M., Sesterhenn, IA., Tachibana, M. and Weider, J. : Bladder cancer: epidemiology, staging and grading. and diagnosis. *Urology* **66**(6 Suppl 1): 4-34. 2005.
- 23) Sidransky, D., Frost, P., Von Eschenbach, A., Oyasu R., Preisinger, AC. and Vogelstein, B. : Clonal origin of bladder cancer. *N. Engl. J. Med.* **326** : 737-740, 1992.
- 24) Habuchi, T. : Origin of multifocal carcinomas of the bladder and upper urinary tract: molecular analysis and clinical implications. *Int J Urol* **12** : 709-716. 2005.
- 25) Lokeshwar, V. B., Habuchi, T., Grossman, B., Murphy, W. M., Hautmann, S. H., Hemstreet, III G. P., Bono, AV., Getzenberg, R. H., Goebell, P., Schmitz-Drager, BJ., Schalken, J. A., Fradet, Y., Marberger, M., Messing, E. and Droller, M. : Bladder tumor markers beyond cytology: International consensus panel on bladder tumor markers. *Urology* **66** : 35-63. 2005.
- 26) Habuchi, T., Marberger, M., Droller, M., Hemstreet, III G. P., Grossman, B., Schalken, J. A., Schmitz-Drager, B. J., Murphy, W. M., Bono, A. V., Goebell, P., Getzenberg, R. H., Hautmann, S. H., Messing, E., Fradet, Y. and Lokeshwar, V. B. : Prognostic markers for bladder cancer: International consensus panel on bladder tumor markers. *Urology* **66** : 64-74. 2005.
- 27) Smith, J. A Jr., Labasky, R. F., Cockett, A. T. K., Fracchia, J. A., Montie, J. E. and Rowland, R. G. : Bladder cancer clinical guidelines panel summary report on the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1. and TIS). *J. Urol.* **162** : 1697-1701. 1999.
- 28) Herr, H. W. : Surgical factors in the treatment of superficial and invasive bladder cancer. *Urol. Clin. N. Am.* **32** : 157-164. 2005.
- 29) Millan_Rodriguez, F., Chechile_Toniolo, G., Salvador_Bayarri, J., Palou, J., Algaba, F. and Vicente_Rodriguez, J. : Primary syperficial bladder cancer risk group according to progression, mortality and recurrence. *J. Urol.* **164** : 680-684. 2000.
- 30) Kondo, T., Onitsuka, S., Ryoji, O., Kihara, T., Goto, Y., Satoh, T., Nakazawa, H. and Toma, H. : Analysis of porognostic factors related to primary superficial bladder cancer tumor recurrence in prophylactic intravesical epirubicin therapy. *Int. J. Urol.* **6** : 178-183. 1999.
- 31) Kaasinen, E., Rintala, E., Hellstrom, P., Viitanen, J., Juusela, H., Rajala, P., Korhonen, H., Liukkonen, T. and Finn Bladder Group : Factors explaining recurrence in patients undergoing chemoimmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma. *Eur. Urol.* **42** ; 167-174. 2002.
- 32) Kuroda, M., Niiijima, T., Kotake, T., Akaza, H. and Hinotsu, S. : 6th Trial of the Japanese Urological Cancer Research Group.Effect of prophylactic treatment with intravesical epirubicin on recurrence of superficial bladder cancer—The 6th Trial of the Japanese Urological Cancer Research Group (JUCRG): a randomized trial of intravesical epirubicin at dose of 20mg/40ml., 30mg/40ml., 40mg/40ml. *Eur. Urol.* **45** : 600-605. 2004.
- 33) Ozono, S., Hinotsu, S., Tabata, S., Takashima, K., Fujimoto, K., Okajima, E., Hirao, Y., Ohashi, Y., Akaza, H., Fukushima, S. and Nara Uro_oncology Research Group : Treated natural history of superficial bladder cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **31** : 536-540. 2001.
- 34) Kim, J. C. and Steinberg, G. D. : The limit of bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder. *J. Urol.* **165** : 745-756. 2001.
- 35) 大園誠一郎, 高島健次, 田中宣道, 百瀬 均, 平尾佳彦, 岡島英五郎, 鰐淵英機, 福島昭治: 膀胱上皮内癌に対するBCG注入療法—Randomized studyによる治療成績の検討—BCG・BRM療法研究会誌 **20** : 95-100. 1996.
- 36) 大園誠一郎, 高島健次, 吉田克法, 平尾佳彦, 三馬省二, 岡島英五郎: 表在性膀胱癌の再発予防目的の

- BCG 注入療法－Randomized study による治療成績の検討－. BCG・BRM 療法研究会会誌 21 : 87-91. 1997.
- 37) Lamm, D. L., Blumenstein, B. A., Crissman, J. D., Montie, J. E., Gottesman, J. E., Lowe, B. A., Sarosdy, M. F., Bohl, R. D., Grossman, H. B., Beck, T. M., Leimert, J. T. and Crawford, E. D. : Maintenance BCG immunotherapy in recurrent Ta, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma : a randomized Southwest Oncology Group study. *J. Urol.* 163 : 1124-11249. 2000.
- 38) Manoharan, M. and Soloway, M. S. : Optimal management of the T1G3 bladder cancer. *Urol. Clin. N. Am.* 32 : 133-145. 2005.
- 39) Jakse, G., Loidl W., Seeber, G. and Hofstadter, F. : Stage T1, grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder : an unfavorable tumor ? *J. Urol.* 137 : 39-43. 1987.
- 40) Amling, C. L., Thrasher, J. B., Frazier, H. A., Dodge, R. K., Robertson, J. E. and Paulson, D. F. : Radical cystectomy for stages Ta, Tis, T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J. Urol.* 151 : 31-35. 1994.
- 41) 藤本清秀, 千原良友, 近藤秀明, 平尾佳彦 Grade 3 Ta-1 表在性膀胱癌に対する膀胱温存治療. 泌尿紀要 52 : 433-438. 2006.
- 42) Zurkirchen, M. A., Sulser, T., Gaspert, A. and Hauri, D. : Second transurethral resection of superficial transitional cell carcinoma of the bladder : a must even for experienced urologists. *Urol. Int.* 72 : 99-102. 2004.
- 43) Grimm, M. O., Steinhoff C., Simon X., Spiegelhalder P., Ackermann R. and Vogeli T. A. : Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladdercancer : along-term observational study. *J. Urol.* 170(2Pt1): 433-437. 2003.
- 44) Hurle, R., Losa, A., Manzetti, A. and Lembo, A. : Intravesical bacilli Calmette-Guerin in Stage Ta grade 3 bladder Cancer therapy : a 7-year follow-up. *Urology* 54 : 258-263. 1999.
- 45) Pansadoro, V., Emiliozzi, P., de Paula, F., Scarpone, P., Pansadoro, A. and Sternberg, C. N. : Long-tem follow-up of G3T1 transitional cell carcinoma of the bladder treated with intravesical bacilli Calmette-Guerin : 18-year experience. *Urology* 59 : 227-231. 2002.
- 46) Malavaud, B. : T1G3 bladder tumours : the case for radical cystectomy. *Eur. Urol.* 45 : 406-410. 2004.
- 47) Chang, S. S., Hassan, J. M., Cookson, M. S., Wells, N. and Smith, J. A. Jr. : Delaying radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer results in worse pathological stage. *J. Urol.* 170 (4pt1): 1085-7. 2003.
- 48) Sanchez_Ortiz, R. F., Huang, W. C., Mick, R., Van, Arsdalen, K. N., Wein A. J. and Malkowicz, S. B. : An interval longer than 12 Weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder cancer. *J. Urol.* 169 : 110-115. 2003.
- 49) Stein, J. P. and Skinner, D. G. : The role of lymphadenectomy in high-grade invasive bladder cancer. *Urol. Clin. N. Am.* 32 : 187-197. 2005.
- 50) Herr, H. W. : Extent of surgery and pathology evaluation has an impact on bladder cancer outcomes after radical cystectomy. *Urology* 61 : 105-108. 2003.
- 51) Herr, H. W. : Surgical factors in the treatment of superbcial and invasive bladder cancer. *Urol. Clin. N. Am.* 32 : 157-164. 2005.
- 52) Herr, H. W. and Donat, S. W. : Outcome of patients with grossly node positive bladder cancer after pelvic node dissection and radical cystectomy. *J. Urol.* 165 : 62-64. 2001.
- 53) Leissner, J., Ghoneim, M. A., Abol_Enein, H., Thuroff, J. W., Franzaring, L., Fisch, M., Schulze, H., Managadze, G., Allhoff, E. P., el_Baz, M. A., Kastendieck, H., Buhtz, P., Kropf, S., Hohenfellner, R. and Wolf, H. K. : Extended lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer : results of prospective multicenter study. *J. Urol.* 171 : 139-144. 2004.
- 54) Stein, J. P., Lieskovsky, G., Cote, R., Groshen, S., Feng, AC., Boyd, S., Skinner, E., Bochner, B., Thangathurai, D., Mikhail, M., Raghavan, D. and Skinner, D. G. : Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer :

- long-term results in 1054 patients. *J. Clin. Oncol.* **19** : 666-675. 2001.
- 55) Matsui, Y., Nishiyama, H., Watanabe, J., Teramukai, S., Ono, Y., Ohshima, S., Fujimoto, K. and Hirao, Y. : The current status of perioperative chemotherapy for invasive bladder cancer: a multi-institutional retrospective study in Japan. *Int. J. Clin. Oncol.* **10** : 133-138. 2005.
- 56) Stockle, M., Meyenburg, W., Wellek, S., Voges, G., Gertenbach, U., Thuroff, J. W., Huber, C. and Hohenfellner, R. : Advanced bladder cancer (stages pT3b, pT4a, pN1 and pN2) : improved survival after radical cystectomy and 3 adjuvant cycles of chemotherapy : results of a controlled prospective study. *J. Urol.* **148** : 302-306. 1992.
- 57) Stockle, M., Meyenburg, W., Wellek, S., Voges, G.E., Rossmann, M., Gertenbach, U., Thuroff, J. W., Huber, C. and Hohenfellner, R. : Adjuvant polychemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited : long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience. *J. Urol.* **153** : 47-52. 1995.
- 58) Winquist, E., Kirchner, T.S., Segal, R., Chin, J., Lukka, H. and Genitourinary, Cancer Disease Site Group, Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care Practice Guidelines Initiative : Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder : a systematic review and meta-analysis. *J. Urol.* **171** : 561. 2004.
- 59) Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration : Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patients data. *Eur. Urol.* **48** : 202-206. 2005.
- 60) Grossman, H. B., Natale, R. B., Tangen, C. M., Speights, V. O., Vogelzang, N. J., Trump D. L., deVere, White, R. W., Sarosdy M. F., Wood D. P. Jr, Raghavan, D. and Crawford, E. D. : Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N. Engl. J. Med.* **349** : 859-866. 2003.
- 61) Millikan, R., Dinney, C., Swanson, D., Sweeney, P., Ro, JY., Smith, TL., Williams, D. and Logothetis, C. : Integrated therapy for locally advanced bladder cancer : final report of a randomized trial of cystectomy plus adjuvant M-VAC versus cystectomy with both preoperative and postoperative M-VAC. *J. Clin. Oncol.* **19** : 4005. 2001.
- 62) Ozono, S., Okajima, E., Hirao, Y., Babaya, K., Kamada, S., Matsuki, H., Takahashi, S., Ohishi, H. and Yoshioka, T. : Transcatheter arterial embolization of vesical artery in the treatment of invasive bladder cancer. *Eur. Urol.* **15** : 176-179. 1988.
- 63) 大園誠一郎, 金聖哲, 高島健次, 谷 善啓, 岡島英五郎, 平尾佳彦, 丸山良夫, 岩井哲郎, 三馬省二, 百瀬 均. 浸潤性膀胱癌に対する動注化学療法 : 泌尿紀要 **45** : 133-137. 1999.
- 64) Rëdel, C., Grabenbauer, G. G., K-hn R., Papadopoulos, T., Dunst, J., Meyer, M., Schrott, K. M. and Sauer, R. : Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J. Clin. Oncol.* **20** : 3061-3071. 2002.
- 65) Sternberg, C. N., Yagoda, A., Scher, H. I., Watson, R. C., Ahmed, T., Weiselberg, L. R., Geller, N., Hollander, P.S., Herr H. W., Sogani, P.C. and et al. Preliminary results of MVAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J. Urol.* **133** : 403-407. 1985.
- 66) Connor, JP., Olsson, CA., Benson, M. C., Rapoport, F. and Sawczuk, I. S. : Long-term follow-up in patients treated with methotrexate, vinblastin, doxorubicin and cisplatin (MVAC) for transitional cell carcinoma of the urinary bladder : cause of concern. *Urology* **34** : 353-356. 1989.
- 67) Boutan-Laroze, A., Mahjoubi, M., Droz, JP., Charrot, P., Fargeot, P., Kerbrat, P., Caty, A., Voisin, P. M., Spielmann, M., Rey A. and et al. : MVAC (methotrexate, vinblastin, doxorubicin and cisplatin) for advanced carcinoma of the bladder : the French Federation of Cancer Centre Experience. *Eur. J. Cancer* **27** : 1690-1694. 1991.

- 68) **Hussain, S. A. and James, N. D.** : The systemic treatment of advanced and metastatic bladder cancer. *Lancet Oncol.* **4** : 489-497. 2003.
- 69) **Moore, M. J., Winkvist, E. W., Murray, N., Tannock, I. F., Huan, S., Bennett K., Walsh, W. and Seymour, L.** : Gemcitabine plus cisplatin, an active regimen in advanced urothelial cancer: a phase II trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J. Clin. Oncol.* **17** : 2876-81. 1999.
- 70) **Moore, M. J., Winkvist, E. W., Murray, N., Tannock, I. F., Huan, S., Bennett, K., Walsh, W. and Seymour, L.** : Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer. *J. Clin. Oncol.* **18** : 1921-1927. 2000.
- 71) **von der Maase, H., Hansen, SW., Roberts, JT., Dogliotti, L., Oliver, T., Moore M. J., Bodrogi, I., Albers, P., Knuth, A., Lippert, C. M., Kerbrat, P., Sanchez Rovira P., Wersall P., Cleall SP., Roychowdhury, D. F., Tomlin I, Visseren Grul, C. M. and Conte, P. F.** : Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, Vinblastin, doxorubicin and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer : results of a large, randomized, multinational. Multicenter, phase III study. *J. Clin. Oncol.* **18** : 3068-3077. 2000.
- 72) **Stein, J. P., Ginsberg, D. A., Grossfeld, G. D., Chatterjee, S. J., Esrig, D., Dickinson, M. G., Groshen, S., Taylor C. R., Jones P. A., Skinner, D. G. and Cote, R. J.** : Effect of p21 WAF1/CIP1 expression on tumor progression in bladder cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* **90** : 1072-9. 1998.
- 73) **Adam, L., Kassouf, W., and Dinney, C. P. N.** : Clinical application for targeted therapy in bladder cancer. *Urol. Clin. N. Am.* **32** : 239-246. 2005.
- 74) **Turkeri, L. N., Erton, M. L., Cevik, I. and Akdas, A.** : Impact of the expression of epidermal growth factor, transforming growth factor alpha, and epidermal growth factor receptor on the prognosis of superficial bladder cancer. *Urology* **51** : 645-649. 1998.
- 75) **Chow, N. H., Chan, S. H., Tzai, T. S., Ho, C. L. and Liu, H. S.** : Expression profiles of erb-B family receptors and prognosis in primary transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Clin. Cancer Res.* **7** : 1957-1962. 2001.
- 76) **Maddineni, S. B., Sangar, V. K., Hendry, J. H., Margison, G. P. and Clarke, N. W.** : Differential radiosensitization by ZD1839 (Iressa), a highly selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor in two related bladder cancer cell lines. *Br. J. Cancer* **92** : 125-130. 2005.
- 77) **McHugh, L. A., Griffiths, T. R., Kriajevska, M., Symonds, R. P. and Mellon, J. K.** : Tyrosine kinase inhibitors of the epidermal growth factor receptor as adjuncts to systemic chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Urology* **63** : 619-624. 2004.
- 78) **Slaton, J. W., Millikan, R., Inoue, K., Karashima, T., Czerniak, B., Shen, Y., Yang, Y., Benedict, W. F. and Dinney, C. P.** : Correlation of metastasis related gene expression and relapse-free survival in patients with locally advanced bladder cancer treated with cystectomy and chemotherapy. *J. Urol.* **171** : 570-574. 2004.
- 79) **Takata, R., Katagiri, T., Kenehara, M., Tsunoda, T., Shuin, T., Miki, T., Namiki, M., Kori, K., Matsushita, Y., Fujioka, T. and Nakamura, Y.** : Predicting response to methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer through genome-wide gene expression profiling. *Clin. Cancer Res.* **11** : 2625-2636. 2005.