

## 膀胱癌の基礎と臨床の課題\*

羽 潤 友 則

秋田大学医学部生殖発達医学講座泌尿器科学分野

(平成 16 年 2 月 29 日掲載決定)

### Perspectives and problems in basic and clinical aspects of bladder cancer

Tomonori Habuchi

*Division of Urology, Department of Reproductive and Developmental Medicine,  
Akita University School of Medicine, Akita 010-8543, Japan*

#### はじめに

膀胱の内腔を覆う移行上皮から発生する癌は様々な形態や組織型, 生物学的悪性を呈する。その中でもっとも多い (90%以上) 膀胱移行上皮癌 (以下, 膀胱癌とする) に関する基礎と臨床の特徴と課題について概説すると共に私見を述べたい。

#### 1) 膀胱癌は2種類に大別できる

膀胱癌には粘膜内または粘膜下層に留まりながら乳頭状に増殖する表在性乳頭状癌と早期より粘膜下層から筋層さらには膀胱外や遠隔転移を来す非乳頭状浸潤癌に大別できる (図 1)。表在性乳頭状癌が膀胱外進展や遠隔転移を来すことは稀で, 表在性乳頭状癌の多くは経尿道的に内視鏡手術により治療することができる。表在性乳頭状癌の大きな問題点は内視鏡的治療後にも別の膀胱粘膜に極めて高率 (2 年で 60-70%) に同様の腫瘍の再発を来すことである。一部 (5-10%) の例では表在性乳頭状癌の再発を繰り返すうちに浸潤癌へと進展する。また初診時より表在性乳頭状癌が多発している例も稀ではない。一方, 非乳頭状浸潤性癌はほとんどが初診時より進行症例であるため膀胱全摘出が必要となる。しかし膀胱全摘出後も約 40-50% の例で転移を来し, 患者は不幸な転帰をとる。なお非乳頭状浸潤性膀胱癌にも尿路内の同時性異時性多発という特徴があり, 膀胱全摘出後も尿管や腎盂に同様の腫瘍再発を来すことは稀ではない。

以上のように膀胱癌には, ① 同時性異時性の多発,

② 浸潤性非乳頭状癌の高い悪性と悪い予後, という特徴がある。

#### 2) 膀胱癌の多発性を説明する2つの学説

従来より膀胱癌を含む尿路上皮癌の多発性の起源は大きく2つの学説に基づいて説明がなされていた<sup>1)</sup>。一つは膀胱癌の発症は化学物質, 感染や慢性刺激と関係が深く, 尿路上皮は尿中や血中のなんらかの変異源に暴露された結果として発生したものであり患者の尿路上皮が広範に前癌状態あるため, 別々の起源の複数の異常尿路上皮細胞から腫瘍が多発する, というポリクローナル説 (または field-defect と呼ばれる) である。もう一つは尿中に viable な腫瘍細胞が剝離し尿路を通じて異所性に生着することで, あるいは異常細胞が上皮内を進展し, その後腫瘍を形成するというもので多発腫瘍は単一の異常細胞を起源とするモノクローナル説である<sup>1)</sup>。

ポリクローナル説を支持する臨床所見として, 腫瘍周囲の尿路上皮にも dysplasia や CIS を認めることが多いことや, 長期間の無再発期間において異所性再発を来すことが挙げられるが, これらの事象はモノクローナル説でも説明できる。いっぽうモノクローナル説を支持する図2のような臨床上的事象がある (図2)。尿管腎盂にも膀胱癌より頻度は低いものの移行上皮癌が生じるが, 図2のように腎盂尿管癌に対して, 腎盂尿管摘出後に膀胱再発を来す割合は 40-50% とされている。一方, 膀胱癌に対して内視鏡治療か膀胱全摘術を行った場合, 腎盂尿管に再発する割合は 2-3% ときわめて低い。患者の尿路上皮が広範に前癌状態にあるとするポリクローナル説から考えればこの頻度の差

\* 平成 15 年 12 月 9 日新任教授就任講演

(2)

## 膀胱癌の基礎と臨床の課題

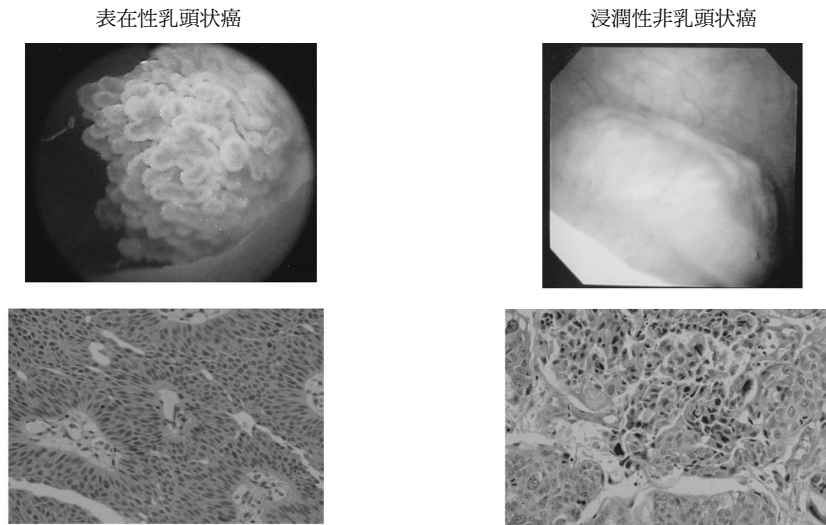


図1 膀胱癌は2種類に大別できる：  
膀胱癌は粘膜内または粘膜下層に留まりながら乳頭状に増殖する表在性乳頭状癌と早期より粘膜下層から筋層さらには膀胱外や遠隔転移を来す非乳頭状浸潤癌に大別できる。

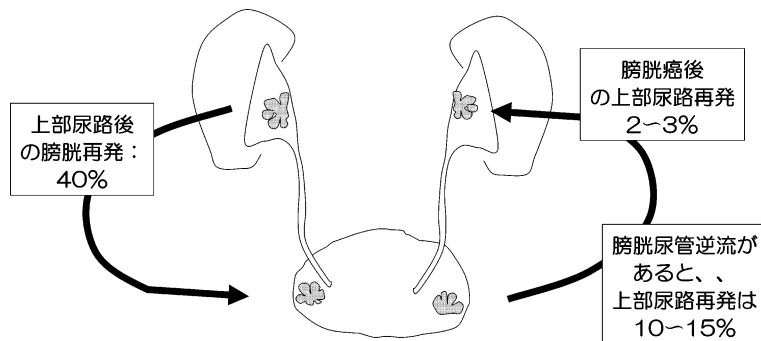


図2 Seeding による多発尿路上皮癌発生説を支持する臨床所見：  
上部尿路(腎盂尿管)腫瘍に対して腎尿管摘出を行った後に膀胱再発を来す割合は40-50%とされている。一方、膀胱癌に対して内視鏡治療か膀胱全摘術を行った場合、腎盂尿管に再発する割合は2-3%ときわめて低い。ところが患者に膀胱尿管逆流を認めた場合には腎盂尿管への再発率は10-15%に跳ね上がる。

は大きすぎる。さらに患者に膀胱尿管逆流を認めた場合には腎盂尿管への再発率は10-15%に跳ね上がることが報告されている。このことは尿路上皮癌の多発、再発には尿流が重要なキーとなっていることを示しており、膀胱癌をはじめとする尿路上皮癌では同一細胞を起源として癌細胞または異常細胞が尿路内播腫により多発化していることが示唆される。

### 3) 分子遺伝学的解析による多発性の起源の追求 ポリクローナル説とモノクローナル説。従来はどち

らかと言うとポリクローナル説が優位であった。内視鏡的治療を行ってきた泌尿器科医にとっては、膀胱の異所性再発が、内視鏡的に切除したはずの腫瘍細胞の播種により起こるなどという説は認めがたいという感情も関与していたかと思われる。

ところが1991年、Johns Hopkins大学のVogelsteinらのグループはモノクローナル説を支持する非常に重要な論文を発表した<sup>2)</sup>。女性の正常、腫瘍細胞ともに個々の細胞では2つのX染色体のどちらかが不活性化しており活性化しているのは1つのX染色体

である。腫瘍細胞はクローナルな増殖を示しており、同一腫瘍内の細胞集団はどちらか一方の X 染色体が不活性化されたパターンを示す。したがって、ある患者にまったく別の正常細胞より複数の腫瘍ができたとすれば、個々の腫瘍において父方母方 X 染色体のどちらの染色体に不活性化が生じるかは独立の事象になる。例えば膀胱にできた 5 個の腫瘍が別々の細胞を起源として独立して発生したとすれば、すべての腫瘍で母方の X 染色体が不活性化される確立は  $1/2 \times 2 \times 2 \times 2 \times 2$ 、同様に父方 X 染色体が不活性化される確立も  $1/2 \times 2 \times 2 \times 2 \times 2$  である（したがって、5 つの腫瘍で同じ父母由来の X 染色体が不活性化される確立は  $1/16$  で、1 つの腫瘍だけが違う由来の染色体不活性化を示す確立は  $5/16$ 、2 つの腫瘍が違う由来の染色体不活性化を示す確立は  $10/16$  である）。彼らは女性の多発膀胱癌を調べ、各々の症例では不活性化された X 染色体は常に同じ父母由来であることを見出し、多発膀胱癌はすべて同じ細胞由来であろう、と報告した<sup>2)</sup>。その当時まで形態学を主とした病理組織学的な視点から多発尿路上皮癌の解析が行われてきたが、本研究では分子遺伝学的手法を用いて、その当時まで優勢であったポリクローナル説に一石を投じたものとして非常にインパクトのある論文であった。

当時、私どもは膀胱癌、腎盂尿管癌の悪性進展のキーとなる遺伝子変異を見出すため、p53 遺伝子の解析を行っていた<sup>3)</sup>。腎盂尿管や膀胱に再発を繰り返した腫瘍例の p53 遺伝子解析を進めているうちに、p53 遺伝子変異が調べた全例において多発腫瘍間で一致していることを見出した<sup>4)</sup>。P53 遺伝子変異のパターンや部位はヴァリエーションに富み多岐にわたるため、偶然に同一患者から発生した多発腫瘍で p53 遺伝子変異のパターンが一致することは非常に稀と考えられる。従ってこの結果から、尿路内異所性再発でも同一クローン由来の細胞が尿路内を播種または上皮内を進展し新たな腫瘍形成にいたったものと考えられた。

これらの分子遺伝学的解析は多発尿路上皮癌が同一クローンを起源として発生していることを支持するものであったが、問題点も残っていた。正常上路上皮でもパッチ状に X 染色体の不活化が起こっていることが後に示され、別々のクローンとして発生したとしても同一パッチからの細胞を起源とすれば Sidransky らの見解には疑問が生じてくる。また p53 遺伝子変異を伴う尿路上皮癌は悪性度の高い浸潤癌である場合が多く<sup>5)</sup>、我々の結果はすべての尿路上皮癌にあてはま

るかは疑問であった。

そこで私どもは、別の遺伝子マーカーを利用して多発尿路上皮癌のクローンの起源の解明を試みた。マイクロサテライトマーカーを用いて多発尿路上皮癌の解析を行ったところ、腫瘍の悪性度とは関係がないと考えられる microsatellite 多型の繰り返し数の変化 (instability) や染色体 9pq の異常が多発腫瘍間で一致する例が非常に多く認められた (図 3)<sup>6)</sup>。これらを統計学的に処理すると尿路上皮癌患者の多発 (再発性) 腫瘍の約 80% 以上が同一クローンを起源としていることが示唆された。また腫瘍の再発には非常に長い期間の dormant の時期があることがわかった<sup>5)</sup>。以上のことから、一見内視鏡や病理学的に異常がない上皮や細胞でも、多くの遺伝子異常を伴った尿路上皮癌細胞がすでに播種または上皮内進展を生じていることが示唆された。

#### 4) 表在性膀胱癌の内視鏡的治療後の再発防止の工夫は？

多くの多発尿路上皮癌が同一細胞を起源として再発を繰り返すこと、また内視鏡的治療時に腫瘍細胞を散布する可能性があること、さらには初回治療時には一見正常と思える隣接上皮にも腫瘍細胞が播種されていることが判ってきた。そこで再発予防の戦略として、内視鏡的治療後には出来るだけ速やかに膀胱内に抗癌剤注入を行うこと、またすでに播種されている癌細胞に対しては、頻回に膀胱内注入を行うことなどが考えられる。

私どもは、再発予防を目的とした膀胱内抗癌剤注入療法のプロトコルの改良のため、注入回数、注入の時期を 4 群にわけ再発率を比較検討した。その結果、注入回数は多いほど有意に再発予防効果があるが (図 4)、注入時期については関係がない、という結果が得られた。注入回数を多くすると、再発回数は確かに減って治療成績は上がるが欠点として、コストの増加だけではなく患者の QOL もかなり落ちることが判っている。また注入回数を増やしても再発率は未だに非常に高く、再発率新規薬剤のトライアルと共に注入方法の改良などの工夫が必要である。

#### 5) 浸潤性非乳頭状癌の悪性進展

乳頭状膀胱癌の多くが膀胱固有筋層への浸潤を来さず内視鏡的治療で非常に良好な生命予後が期待できる。一方、非乳頭状 (結節状、非隆起型) の膀胱癌は

(4)

## 膀胱癌の基礎と臨床の課題

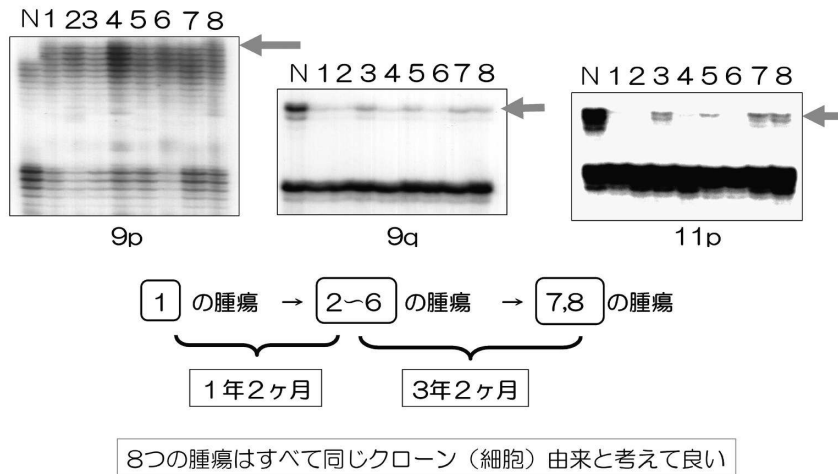


図3 約5年にわたり膀胱腫瘍の再発を繰り返した例の8腫瘍の遺伝子解析：

腫瘍の悪性度とは関係がないと考えられる microsatellite 多型の繰り返し数の変化 (instability) や染色体 9p, 9q や 11p の異常が8つの多発腫瘍間で一致しており, 同一クローン由来の腫瘍細胞の再発と考えられた。

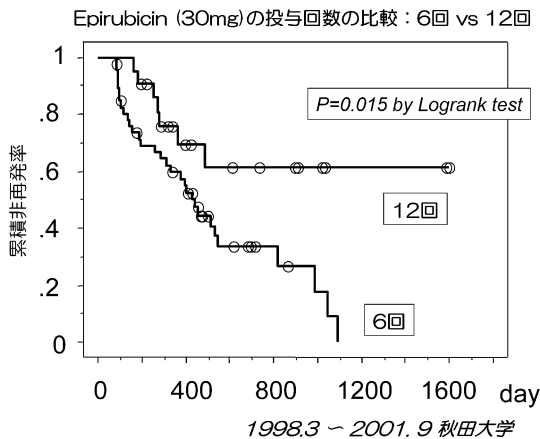


図4 再発予防の膀胱内注入療法の成績：

膀胱腫瘍再発予防の目的で膀胱内に Epirubicin (anthracycline 系抗腫瘍薬) を注入したとき, 6回注入群より有意に12回注入群が再発率が低い。

異型度が高く早期に筋層への浸潤さらには遠隔転移を来すことが知られており予後不良な癌である。したがって一般に非乳頭状癌で異型度が高い場合, 根治療法として膀胱全摘が選択される場合が多い。多施設研究による膀胱全摘除術の成績を図5に示す。筋層浸潤のないT1以下, また筋層浸潤があってもその表層に留まるものであれば80%以上の疾病特異的生存が得られる。ところが深部筋層に浸潤, さらに膀胱周囲

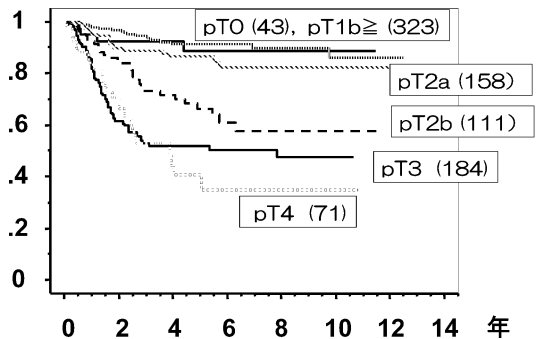


図5 膀胱全摘除術後の病期別疾患特異的生存率：

深部筋層浸潤 (pT2b) より病期が進行すると非常に予後が悪いことがわかる。

脂肪組織に浸潤を来すと60-40%に低下, 隣接臓器に浸潤があると30%程度と非常に悪い疾患特異的生存率となる<sup>6)</sup>。

多くの研究により非乳頭状浸潤性膀胱癌の発生には p53 遺伝子異常が非常に重要なキーとなっていることが示されている (図6)<sup>3)</sup>。当然 p53 遺伝子異常を悪性度や再発予知の指標, さらに膀胱全摘除術前後の補助化学療法の反応性の予知マーカーとして可能性が検討されてきた。しかしながらその有用性に対する十分に一致する見解が得られていないのが現状である。p53 遺伝子異常の検出方法には, ① PCR やダイレクトシーケンスによる直接塩基配列を決定する方法, ②

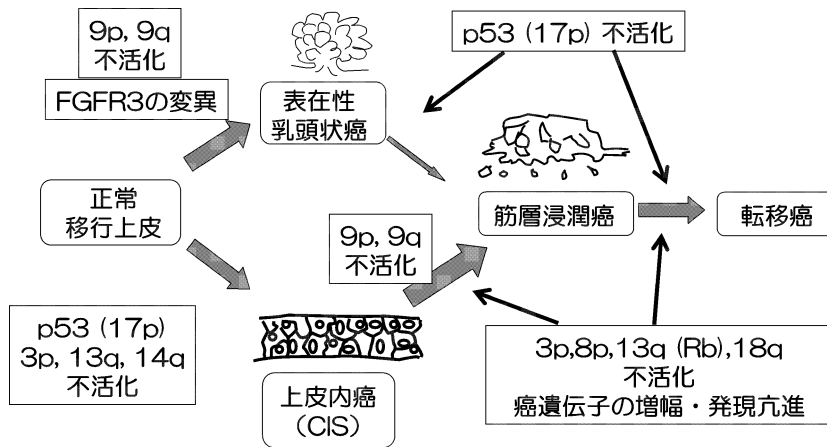


図6 膀胱癌の発生・進展と遺伝子異常  
p53 遺伝子の異常は膀胱癌の悪性進展や転移に非常に重要な意味を持つことが示されている。

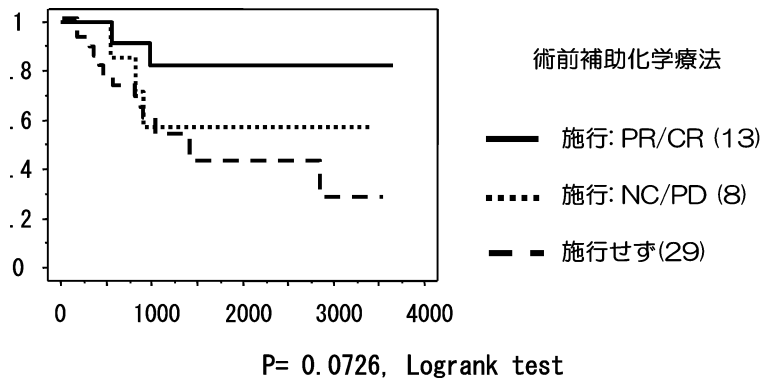


図7 膀胱全摘除術後の疾患特異的生存率—術前補助化学療法の効果と生存率の関係—1990-1999, 京都大学泌尿器科:  
膀胱全摘除術前に化学療法を行った場合, CR (臨床的完全寛解) や PR (臨床的部分寛解) が得られた症例では有意に予後が良いことが示唆される。

免疫染色, ③ yeast をもちいた functional assay, などがあり, それぞれ一長一短がある。①は比較的正確に変異の評価ができ近年のテクノロジーの発達により手技は簡単になったとはいえ未だ時間とコスト, 組織の取り扱いの煩雑さなどからいまだ臨床ルーチンの検査となっていない。②は比較的簡単に施行できるが, p53 免疫染色異常=p53 遺伝子異常, の例外が多いことが判ってきており<sup>7)</sup>, また免疫染色の判定自体にかなり subjective な要素が入るという欠点がある。これらの欠点を克服するため, ③の yeast を用いたアッセイで①②を含む変異検出の評価を行ったところ, ①と③はきわめて良く相関するが, ②は非常に

不一致例が多く認められることがわかってきた。③の方法もいまだ手技が煩雑という問題点があるが, 今後の臨床応用のためにコマーシャルベースで行えることが望まれる。

#### 6) 浸潤性膀胱癌の予後改善のために

浸潤性膀胱癌に対するスタンダードな治療は膀胱全摘除術であり, 同時に骨盤内リンパ節郭清を行うことを原則とする。女性では子宮と膣前壁も合併切除されることが多い。膀胱全摘除術後には尿路変更術が必要となり, 最近では腸管を用いた自然排尿型代用膀胱などの造設が行われ QOL 維持に大きく貢献している

が、依然として膀胱全摘除術と尿路変更術には身体的な手術侵襲はもちろん大きな精神的負担を伴う。また浸潤性膀胱癌に対する膀胱全摘除術の成績は決して芳しいものではないことは前述したとおりである。

予後改善を目的として、周術期の全身化学療法が行われるが、周術期の化学療法が予後改善に貢献しているかは、いまだに決着が着いてないと言って良い。全身化学療法はCDDPを主とするMVAC療法が標準的なregimenとされている。Retrospectiveではあるが私どものデータでは、リンパ節転移のないpT2b-T3bであれば術後化学療法の意義があり、術前に関しては化学療法により有意な効果(PRあるいはCR)がえられれば意義があることが示唆される(図7)<sup>8)</sup>。最近のmeta-analysisやprospective randomized studyの結果から判断すると、術前化学療法に関してはわずかながら予後改善に貢献しているようである<sup>10,11)</sup>。今後の課題はMVAC療法に変わるより優れた化学療法のregimenの開発とともに、意義のない(=効果のない)患者に化学療法を施行することを避けることが治療成績の向上にも重要である。したがって化学療法の反応性を施行前に予知することも今後の重要課題である。

### おわりに

膀胱癌に関して、基礎と臨床の現況と課題を述べさせていただいた。膀胱癌にはこの外にも多くの難題がある。これまで分子生物学や遺伝学、さらには医用工学が膀胱癌の診療に十分貢献してきたとはいえ難しいというのが私見である。しかし今後徐々にではあるが、膀胱癌の問題点が解決され、治療成績の向上に繋がることを切望すると共に、私どもも基礎と臨床の両面で貢献できるよう研鑽を積みみたいと考えている。なお本稿の内容は秋田大学、京都大学の多くのスタッフによる仕事をまとめたものであり、感謝の意を表します。

### 文 献

- Harris, A.L. and Neal, D.E. (1992) Bladder cancer—field versus clonal origin. *N. Engl. J. Med.*, **326**, 759-761.
- Sidransky, D., Frost, P., Von Eschenbach, A., Oyasu, R., Preisinger, A. C. and Vogelstein, B. (1992) Clonal origin bladder cancer. *N. Engl. J. Med.*, **326**, 737-740.
- Habuchi, T., Takahashi, R., Yamada, H. *et al.* (1993) Influence of cigarette smoking and schistosomiasis on p53 gene mutation in urothelial cancer. *Cancer Res.*, **53**, 3795-3799.
- Habuchi, T., Takahashi, R., Yamada, H., Kakehi, Y., Sugiyama, T. and Yoshida, O. (1993) Metachronous multifocal development of urothelial cancers by intraluminal seeding. *Lancet*, **342**, 1087-1088.
- Takahashi, T., Habuchi, T., Kakehi, Y., Mitsu-mori, K., Akao, T., Terachi, T. and Yoshida, O. (1998) Clonal and chronological genetic analysis of multifocal cancers of the bladder and upper urinary tract. *Cancer Res.*, **58**, 5835-5841.
- Nishiyama, H., Habuchi, T., Watanabe, J. *et al.* (2004) Clinical outcome of a large-scale multi-institutional retrospective study for locally advanced bladder cancer: a survey including 1131 patients treated during 1990-2000 in Japan. *Eur. Urol.*, **45**, 176-181.
- Esrig, D., Spruck, C.H.III, Nichols, P.W., Chai-wun, B., Steven, K., Groshen, S., Chen, S.C., Skinner, D.G., Jones, P.A. and Cote, R.J. (1993) p53 nuclear protein accumulation correlates with mutations in the p53 gene, tumor grade, and stage in bladder cancer. *Am. J. Pathol.*, **143**, 1389-1397.
- 羽瀨友則, 笈 善行, 寺地敏郎, 小川 修, 吉田 修 (1999) 膀胱癌に対する膀胱全摘除術症例におけるAdjuvantおよびNeoadjuvant Chemotherapyの意義. 日本泌尿器科学会雑誌 **90**, 809-817.
- Grossman, H.B., Natale, R.B., Tangen, C.M. *et al.* (2003) Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N. Engl. J. Med.*, **349**, 859-866.
- Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Col-laboration. (2003) Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, **361**, 1927-1934.