

膀胱癌

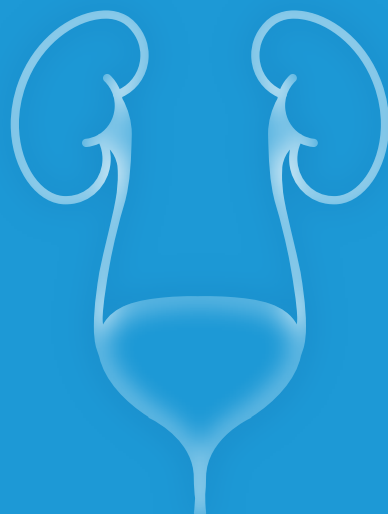
2015年版

診療ガイドライン

編集 日本泌尿器科学会

協力 日本放射線腫瘍学会

構造化抄録
CD-ROM付

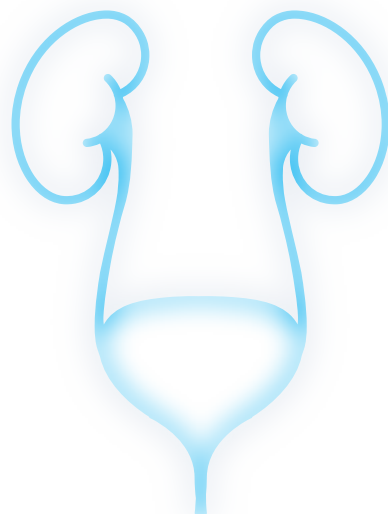


膀胱癌 診療ガイドライン

2015年版

編集 日本泌尿器科学会
協力 日本放射線腫瘍学会

構造化抄録
CD-ROM付



序

この度膀胱癌診療ガイドラインが6年振りに改訂の運びとなりました。膀胱癌はその多くが筋層非浸潤性膀胱癌であり、簡便な内視鏡手術による低侵襲治療が可能で広く普及しています。しかし、術後頻回に再発を繰り返すことが多く、その間に筋層浸潤癌に進展することも稀ではありません。一旦筋層浸潤癌に進展すると、膀胱全摘+尿路変向を余儀なくされ、QOLを著しく損なうことにもなりますので、初期の精度の高い診断と内視鏡手術、さらにはリスクに応じた適切な術後補助療法と経過観察が重要です。

一方、筋層浸潤癌を含む進行性膀胱癌に対しては手術療法としての尿路変向を伴う膀胱全摘除術、全身化学療法、放射線療法などを組み合わせた集学的治療が行われます。分子標的治療薬やロボット支援手術などで新たなエビデンスが次々と発信されるとともに、治療成績の向上も期待されている前立腺癌や腎癌に比べると、筋層浸潤性膀胱癌は新しい重要なエビデンスが少なく、残念ながら新たな展望も開けているとは言い難い状況です。しかしそのような状況であるからこそ現有の情報と技術を上手く駆使して正確な診断のもと、適切な治療を提供することが求められていると思います。

今回のガイドラインは、初版から6年間の膀胱癌の診断・治療の進歩を反映するだけでなく、よりわかりやすく解説して頂いたものとなっています。特に、本邦における筋層非浸潤性膀胱癌のリスク分類、BCG failure の分類、2nd TURに関連する用語の解説などが明確に記載されていますので、使い易いガイドラインと感じて頂けるものと思います。膀胱癌の診療に携わる先生方に本ガイドラインが有効に活用され、本邦の膀胱癌の診療レベルの向上と均てん化が一層図られることを期待しています。

最後に本ガイドラインの作成に携わって頂きました、作成委員会委員長の窪田吉信先生、事務局の中井川昇先生、作成委員の諸先生方に、心から感謝申し上げます。

平成 27 年 4 月

一般社団法人 日本泌尿器科学会
理事長 内藤 誠二

改訂にあたって

日本泌尿器科学会では、平成21年3月に膀胱癌診療ガイドラインの初版を作成した。

今回はその後6年目の最初の改定を行ったものである。

改訂した新しいガイドラインでは、初版のスタイルを基本的に踏襲している。国際的にはNCCN、EAUなどのガイドラインが毎年、または2年毎に少しずつリニューアルを行っているが、これらを参考にしつつ、この6年間に加わったエビデンスや評価が固まりつつある領域などの事項、また最近の診療上における進歩の動向を加味し、記述内容の追加を行い作成したものである。

記述内容では、日本の人口の高齢化に伴い、高齢者の治療に向けた記述を増やしたことや、筋層非浸潤性膀胱癌のリスク分類の考え方をより明確にし、その考え方に基づいた診療上の要点を中心に記述した。また、新しい試みとして、NCCN、EAUなどでも参考にし、膀胱癌の診療アルゴリズムを提示するなどを行った。

項目では、最近の診療状況に応じて、筋層浸潤性膀胱癌における膀胱温存治療の内容を増やし、また、筋層非浸潤性膀胱癌における photodynamic diagnosis (PDD) を新しい項目として加えたことなどが特徴としてあげられる。

総じて、前回のガイドラインの作成からの6年間で振り返ってみると、他の泌尿器系の癌と比べて患者数の動向や、診断、治療法などで際立った変化は少なく、また、期待された進行膀胱癌に対する画期的な新しい抗癌剤の登場や、多剤併用化学療法の進歩は少ないと感じられる。

しかし、一方で膀胱癌の診療は成熟し、また、ガイドラインや国際的なコンセンサスに添うという姿勢は、日本を含め国際的にもより浸透してきているとも言える。

その上で、筋層非浸潤性膀胱癌や進行膀胱癌の治療成績の改善に向けた新しい試みや、臨床試験のデータの蓄積が今後、切に望まれる。

次に改訂されるであろうガイドラインでは、膀胱癌の克服により一層近づいていることを期待したい。

平成27年4月

膀胱癌診療ガイドライン作成委員会 委員長
横浜市立大学 名誉教授
窪田 吉信

膀胱癌診療ガイドライン2015年版作成委員会

委員長	窪田 吉信	横浜市立大学 名誉教授
委員	西山 博之	筑波大学医学医療系腎泌尿器外科学分野 教授
	樋之津史郎	岡山大学病院 新医療研究開発センター 教授
	小川 修	京都大学医学研究科泌尿器科学 教授
	井上 啓史	高知大学医学部泌尿器科 准教授
	大園誠一郎	浜松医科大学医学部泌尿器科学講座 教授
	菊地 栄次	慶應義塾大学医学部泌尿器科教室 講師
	三木 恒治	京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学 教授
	松山 豪泰	山口大学大学院医学系研究科泌尿器科学分野 教授
	藤岡 知昭	岩手医科大学医学部泌尿器科学講座 名誉教授
	大山 力	弘前大学大学院医学研究科泌尿器科学講座 教授
	藤元 博行	国立がん研究センター中央病院泌尿器・後腹膜腫瘍科 科長
	東 治人	大阪医科大学泌尿生殖・発達医学講座泌尿器科学教室 教授
	羽瀨 友則	秋田大学大学院医学系研究科腎泌尿器科学 教授
	中川 昌之	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科腫瘍学講座泌尿器科学分野 教授
	溝脇 尚志	京都大学大学院医学研究科放射線医学講座 准教授
	協力委員	松井 喜之
小林 恭		京都大学医学研究科泌尿器科学 助教
逢坂 公人		横浜市立大学大学院医学研究科泌尿器科学 助教
古瀬 洋		浜松医科大学医学部泌尿器科学講座 講師
納谷 佳男		京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学 講師
小原 航		岩手医科大学医学部泌尿器科学講座 教授
古家 琢也		弘前大学大学院医学研究科泌尿器科学講座 准教授
米山 高弘		弘前大学大学院医学研究科泌尿器科学講座 講師
橋本 安弘		弘前大学大学院医学研究科泌尿器科学講座 准教授
畠山 真吾		弘前大学大学院医学研究科泌尿器科学講座 講師
今井 篤		弘前大学大学院医学研究科泌尿器科学講座 助教
中西 弘之		京都府立医科大学泌尿器外科学教室 講師
原 智彦		国立がん研究センター中央病院泌尿器・後腹膜腫瘍科
土谷 順彦		秋田大学大学院医学系研究科腎泌尿器科学 准教授
井上 高光		秋田大学大学院医学系研究科腎泌尿器科学 講師
太田 純一		横浜市立市民病院泌尿器科 担当部長
鈴木康太郎		済生会横浜市南部病院泌尿器科 部長
藤川 敦		大口東総合病院泌尿器科 医員
梅本 晋		平塚共済病院泌尿器科 医長
泉 浩司		横浜市立大学大学院医学研究科泌尿器科学 指導診療医
事務局	中井川 昇	横浜市立大学大学院医学研究科泌尿器科学 准教授
	野口 純男	横須賀共済病院 副院長

目次

本ガイドライン改訂のポイントとエビデンス	1
膀胱癌治療のアルゴリズム	2

I. 疫学

総論	3
CQ1 膀胱癌の一次予防は可能か？	6
CQ2 喫煙と膀胱癌は関係があるか？	8

II. 診断

総論	9
CQ3 膀胱癌のスクリーニングに有用な尿中マーカーはあるか？	15
CQ4 膀胱癌の診断に膀胱鏡は有用か？	17
CQ5 臨床病期 T 診断の適切な方法は？	19
CQ6 リンパ節転移あるいは遠隔転移を検出する最良の方法は？	21

III. 治療学

総論	22
----	----

IV. 筋層非浸潤性膀胱癌の治療

総論	25
CQ7 TURBT はどこまで切除するのがよいか？	30
CQ8 TURBT 時に前立腺部尿道を含めたランダム生検は推奨されるか？	32
CQ9 筋層非浸潤性膀胱癌に対して 2nd TUR は推奨されるか？	34
CQ10 初期治療後の推奨される follow-up プロトコルはあるのか？	36
CQ11 TURBT 後に膀胱内に所見がなく尿細胞診陽性が持続した場合、 どのような追加検査が推奨されるか？	38
CQ12 低リスク筋層非浸潤性膀胱癌に対して抗癌剤即時単回注入は 推奨されるか？	39
CQ13 中リスク筋層非浸潤性膀胱癌に対して抗癌剤維持投与は推奨されるか？	41
CQ14 中・高リスク筋層非浸潤性膀胱癌に対する BCG の推奨される 注入レジメンはあるのか？	43

CQ15	中・高リスク筋層非浸潤性膀胱癌に対して BCG 維持療法は 推奨されるか？	45
CQ16	BCG failure をきたした Ta, T1 膀胱癌に対してどのような治療が 推奨されるか？	47
CQ17	BCG 治療後に再発をきたした Ta, T1 膀胱癌に対して 2nd line BCG 膀胱内注入療法は推奨されるか？	48
CQ18	高リスク筋層非浸潤性膀胱癌に対する膀胱全摘除術の 推奨されるタイミングはあるのか？	49

V. CIS の治療

総論		51
CQ19	CIS に対する BCG の推奨されるレジメンはあるのか？	54
CQ20	CIS に対する BCG 維持注入療法は推奨されるか？	56
CQ21	BCG 治療後に再発した CIS 症例に対する 2nd line BCG 注入療法は推奨されるか？	58
CQ22	CIS に対する膀胱全摘除術の推奨されるタイミングはあるのか？	60

VI. Stage II および Stage III の治療

総論		62
CQ23	Stage II, Stage III に対する標準治療は何か？	65
CQ24	周術期化学療法の利点と欠点は？	67
CQ25	根治手術後の再発の様式は？	69
CQ26	術後再発の危険因子は何か？	71
CQ27	Stage II, Stage III に対する膀胱全摘除術後の経過観察方法は？	73
CQ28	尿道摘除の適応症例は？	75
CQ29	根治手術における神経温存の適応症例は？	78
CQ30	各種尿路変向あるいは尿路再建の適応は？	80
CQ31	自排尿型尿路再建の利点と問題点は？	82
CQ32	膀胱全摘除術における拡大リンパ節郭清術の臨床的意義はあるか？	84
CQ33	高齢者に対する膀胱全摘除術は推奨できるか？	86
CQ34	膀胱温存療法の対象症例, および, 適応は？	88
CQ35	膀胱温存に用いられる治療と治療成績は？	90

VII. Stage IVの治療

総論	93
CQ36 Stage IV膀胱癌に対する膀胱全摘除術の適応はあるか？	97
CQ37 進行膀胱癌に対する尿路変向術の適応はあるか？	99
CQ38 Stage IV膀胱癌の転移巣に対する手術療法の適応はあるか？	101

VIII. 全身化学療法

総論	104
CQ39 転移性、再発性膀胱癌に対して、 M-VAC療法とGC療法はどちらが有用か？	108
CQ40 新規薬剤による化学療法にはどのようなものがあるのか？	110
CQ41 心・肺・腎機能に問題があるときの化学療法は？	112
CQ42 再発・転移症例の予後と予後因子は？	114

IX. 放射線療法

総論	116
CQ43 膀胱癌の治療における放射線療法の位置づけは？	118
CQ44 Stage II, Stage IIIの膀胱温存療法を目的とした化学放射線療法の適応, 至適線量および分割方法は？	120
CQ45 膀胱温存療法を目的としたStage II, IIIに対し化学療法を併用した 放射線療法は推奨されるか？	122
CQ46 Stage II, Stage IIIの根治的放射線単独療法の適応, 至適線量, 線量分割は？	124
CQ47 緩和療法において放射線療法が有効な場合は？	126
CQ48 骨転移に対する放射線療法の適応, 線量および効果は？	128

本ガイドライン改訂のポイントとエビデンス

この膀胱癌診療ガイドライン 2015 年版は「日本泌尿器科学会が関与する診療ガイドラインに関する細則」に従って作成された。今回の改訂にあたっては基本的な形式は「膀胱癌診療ガイドライン 2009 年版」を踏襲したが、2009 年版では 1 つの項目にまとめられていた「疫学」と「診断」を別項目とし、治療全体を俯瞰的に理解することを目的とした「治療学」の項目を設けることでガイドラインをより使いやすいように配慮した。

日本医学図書館協会の協力の下に 1999 年以降 2013 年までの論文を各 CQ ごとに文献検索した上で抽出された論文を取捨選択、重要なエビデンスに関しては適宜各委員が追加し、その妥当性を委員会において討議して取り入れた。

本ガイドラインの推奨グレード (表 1) とエビデンスレベルの評価 (表 2) は「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007」に準拠し記載した。エビデンスレベルが低いエビデンスを用いて判断する場合には委員会の議論およびその合意を反映し推奨グレードを決定した。

表 1 クリニカルアンサーの推奨グレード

推奨グレード	内容
A	強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる。
B	科学的根拠があり、行うよう勧められる。
C1	科学的根拠はないが、行うよう勧められる。
C2	科学的根拠がなく、行わないよう勧められる。
D	無効性あるいは害す科学的根拠があり、行わないよう勧められる。

(Minds 診療ガイドライン選定部会監修：Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007. 医学書院, 2007 年, p16 より転載)

表 2 エビデンスレベル (質の高いもの順)

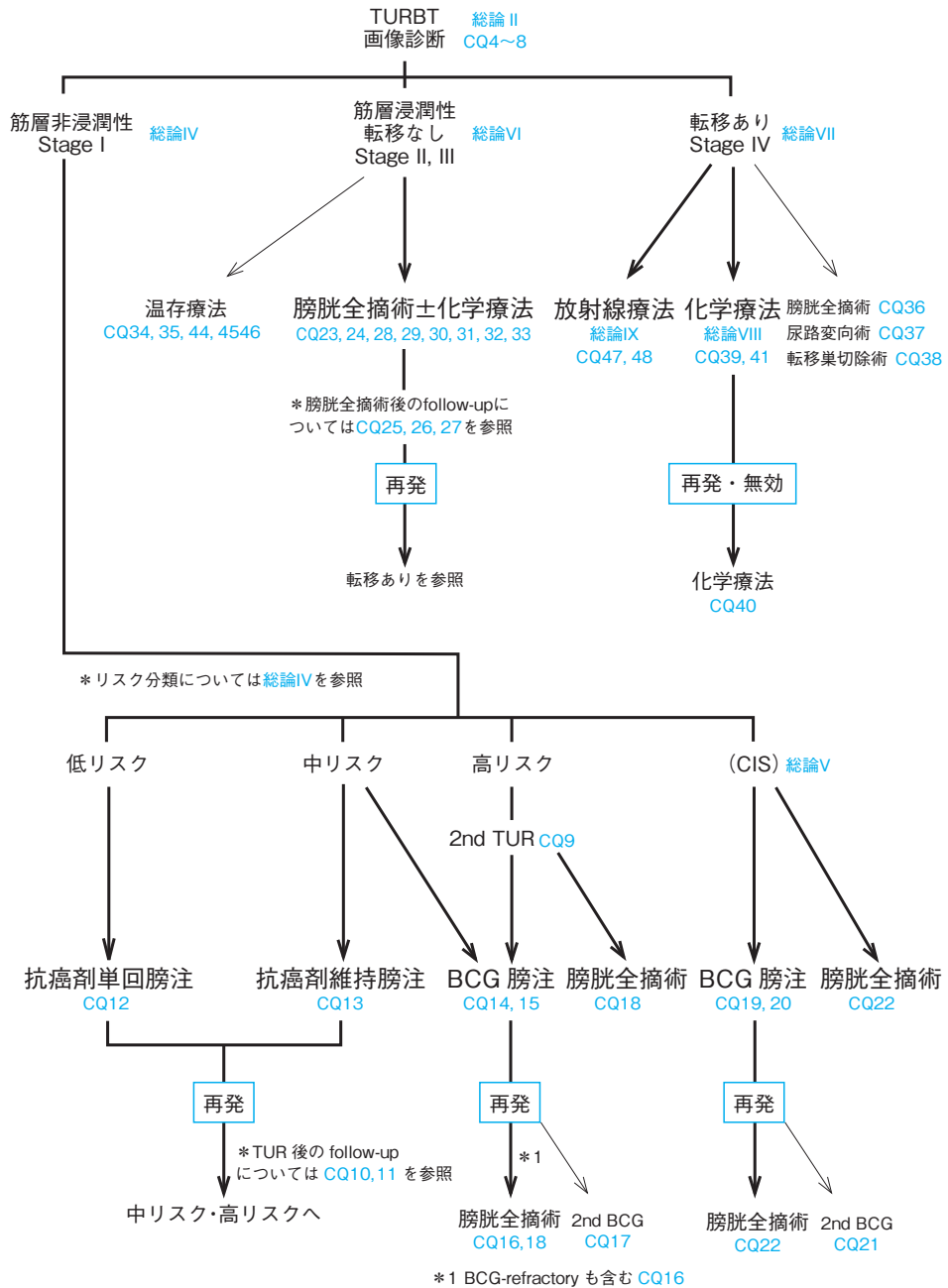
I	システマティックレビュー / RCT のメタアナリシス
II	1 つ以上のランダム化比較試験による
III	非ランダム化比較試験による
IVa	分析疫学的研究 (コホート研究)
IVb	分析疫学的研究 (症例対照研究, 横断研究)
V	記述研究 (症例報告やケースシリーズ)
VI	患者データに基づかない, 専門委員会や専門家個人の意見

(Minds 診療ガイドライン選定部会監修：Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007. 医学書院, 2007 年, p15 表 4 より転載)

利益相反

本ガイドラインは社会的貢献を目的として作成されたものである。各委員個人と企業間との講演活動等を通じた利益相反は存在する。しかし、本ガイドラインの勧告内容は、科学的根拠に基づくものであり、特定の団体や製品・技術との利害関係により影響を受けたものではない。作成に要した費用は日本泌尿器科学会の診療ガイドライン作成助成金より賄われた。

膀胱癌治療のアルゴリズム



注) III. 治療学総論を参照

I. 疫学

総論

1. はじめに

膀胱癌は、膀胱の尿路上皮（移行上皮）粘膜より発生する悪性腫瘍であり、病理組織学的には、その約90%以上は尿路上皮癌である。その他、扁平上皮癌や腺癌、小細胞癌が数%に認められる¹⁾。膀胱癌の臨床的特徴として、空間的、時間的多発性があげられる。すなわち、診断時すでに膀胱内に異所性に多発する場合や内視鏡下による可視病変の完全切除後に膀胱内再発を認める場合の頻度も高い²⁾。また、膀胱と同様に尿路上皮粘膜を有する腎盂・尿管・前立腺部尿道といった他の尿路に病変を合併することも多く、膀胱癌の診療に際しては尿路全体をスクリーニングする必要がある³⁾。

2. 罹患率・死亡率

わが国の2008年における膀胱癌の年齢調整罹患率（/10万人/年・基準人口は昭和60年のモデル人口）は、7.2であり、男女別にみると男性12.8、女性2.8と男性において約4倍高頻度に発生している⁴⁾。年齢調整死亡率（/10万人/年・基準人口は昭和60年のモデル人口）は、2012年の集計にて、男女合計で2.1（男性3.6、女性1.0）である。年齢調整罹患率および年齢調整死亡率は過去10年間ほとんど不変である。また年齢分布としては、比較的高年齢層に発症することが知られている。

3. 危険因子

膀胱発癌の危険因子として、喫煙、職業性発癌物質や環境性発癌物質への曝露、膀胱内の慢性炎症、特定の抗癌剤や放射線治療に伴う二次発癌等の医学的要因、遺伝的感受性等があげられている。

(1) 喫煙

喫煙は、最も重要な膀胱の発癌因子である。喫煙者は、非喫煙者に比較して2～5倍、膀胱癌の発症リスクを高めるとされる⁵⁾。喫煙がいかに膀胱発癌に寄与するかに関しては、煙草関連の発癌物質として60種類以上の物質が指摘されているが、これらのうちamino-biphenylなどを含むarylaminesや活性酸素種が膀胱癌の発生に重要であると考えられている⁶⁾。これまでの研究により、喫煙者に発生する膀胱癌は、非喫煙者の場合に比較して、より腫瘍径が大きく、多発する傾向にあり、また組織学的により高異型度の傾向があることが指摘されている⁷⁾。また、日本泌尿器科学会の膀胱癌登録データベースの解析では、喫煙者の膀胱癌の発症は、非喫煙者より約5～6年早

いことが判明した⁸⁾。

(2) 職業性発癌物質への曝露

膀胱癌は、特定の産業従事者が取り扱う化学物質がその発癌に強く寄与することが確認された最初の固形癌である。19世紀、ドイツのRehnにより、化学染料中に存在する芳香族アミン類への曝露を原因とする職業性膀胱癌の存在が初めて報告された。現在本邦においても、1972年に施行された労働安全衛生法により、4種類の芳香族アミン類 (benzidine, 2-naphtylamine, 4-aminobiphenyl, 4-nitrobiphenyl) の製造、使用、輸入が禁止されている。これら4物質のいずれも膀胱発癌の原因となりうることが知られているが、特に benzidine と 2-naphtylamine の発癌性が強いとされる。これら発癌性アミン類により生じる職業性膀胱癌の臨床病理学的特徴として、①若年発生の傾向がある。② high grade, high stage の筋層浸潤性癌が多い。③上部尿路再発のリスクが高い。等が指摘されている^{9~11)}。

(3) 膀胱発癌に影響しうるその他の医学的要因

膀胱発癌に影響しうるその他の医学的要因として尿路の慢性炎症が知られている。欧米や本邦では扁平上皮癌は比較的稀であるが、エジプトではその頻度が高い。この原因としてエジプト、ナイル川流域の風土病であるビルハルツ住血吸虫症が関与しており、住血吸虫が膀胱壁内に産卵することにより慢性炎症が引き起こされ、尿路上皮の扁平上皮化生が生じ扁平上皮癌の発生母地となるとされている^{12, 13)}。同様の病理学的変化は膀胱結石や神経因性膀胱に合併した複雑性尿路感染症の症例でも認められる¹³⁾。その他、医薬品としてはシクロフォスファミドやフェナセチンの連用や骨盤臓器に対する放射線治療の際に生じる膀胱への被曝、ヒ素への曝露等が尿路上皮癌の発生要因となりうる^{14~17)}。

・・・参考文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・

- 1) Lynch CF, Cohen MB. Urinary system. *Cancer*. 1995 ; 75 (1 suppl) : 316-29. (IVb)
- 2) Høglund M. On the origin of syn- and metachronous urothelial carcinomas. *Eur Urol*. 2007 ; 51 (5) : 1185-93. (VI)
- 3) Habuchi T. Origin of multifocal carcinomas of the bladder and upper urinary tract : molecular analysis and clinical implications. *Int J Urol*. 2005 ; 12 (8) : 709-16. (VI)
- 4) 国立がんセンターがん対策情報センター, がんの統計' 13. 部位別年齢階級別がん罹患率 (2008) (1975年 ~ 2008年), Available at : http://ganjoho.jp/professional/statistics/backnumber/2013_jp.html : accessed on October 25, 2013
- 5) Hoover R, Cole P. Population trends in cigarette smoking and bladder cancer. *Am J Epidemiol*. 1971 ; 94 (5) : 409-18. (IVb)
- 6) Leppert JT, Shvarts O, Kawaoka K, et al. Prevention of bladder cancer : A review. *Eur Urol*. 2006 ; 49 : 226-34. (VI)
- 7) Thompson IM, Peek M, Rodriguez FR. The impact of cigarette smoking on stage, grade and number of recurrences of transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*. 1987 ; 137 (3) : 401-3. (IVa)
- 8) Hinotsu S, Akaza H, Miki T, et al. : The Japanese Urological Association. Bladder cancer develops 6 years earlier in current smokers : Analysis of bladder cancer registry data collected by the cancer registration committee of the Japanese Urological Association. *Int J Urol*.

- 2009 ; 16 (1) : 64-9. (IVb)
- 9) Shinka T, Sawada Y, Morimoto S, et al. Clinical study on urothelial tumors of dye workers in Wakayama city. *J Urol.* 1991 ; 146 : 1504-7. (IVb)
 - 10) Shinka T, Miyai M, Sawada Y, et al. Factors affecting the occurrence of urothelial tumors in dye workers exposed to aromatic amines. *Int J Urol.* 1995 ; 2 : 243-8. (IVb)
 - 11) Naito S, Tanaka K, Koga H, et al. Cancer occurrence among dyestuff workers exposed to aromatic amines. A long term follow-up study. *Cancer.* 1995 ; 76 : 1445-52. (IVb)
 - 12) Bedwan R, Renganathan E, Elkwahsky F, et al. Schistosomiasis and the risk of bladder cancer in Alexandria, Egypt. *Br J Cancer.* 1998 ; 77 : 1186-9. (IVb)
 - 13) Scelo G, Brennan P. The epidemiology of bladder and kidney cancer. *Nat Clin Prac Urol.* 2007 ; 4 (4) : 205-17. (VI)
 - 14) Kantor AF, Hatge P, Hover RN, et al. Urinary tract infection and risk of bladder cancer. *Am J Epidemiol.* 1984 ; 119 : 510-5. (IVb)
 - 15) Travis LB, Curtis RE, Glimmerius B, et al. Bladder and Kidney cancer following cyclophosphamide therapy for Non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 1995 ; 87 : 524-30. (IVb)
 - 16) Kaldor JM, Day NE, Kittelmann B, et al. Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer. A case-control study. *Int J Cancer.* 1995 ; 63 : 1-6. (IVb)
 - 17) Ferreccio C, Yuan Y, Calle J, et al. Arsenic, tobacco smoke, and occupation : associations of multiple agents with lung and bladder cancer. *Epidemiology.* 2013 ; 24 : 898-905. (IVb)

CQ1：膀胱癌の一次予防は可能か？

Answer

疫学的観察研究の結果から、禁煙が最も効果のある膀胱癌予防方法と考えられる（推奨グレード A）。乳酸桿菌の1つである *Lactobacillus casei strain Shirota* による再発予防効果が本邦で報告されている（推奨グレード B）。その他食物摂取や生活習慣病との関連も指摘されているが、現時点では断定的結論を出すまでには至っていない（推奨グレード C1）。

解説

他の悪性腫瘍と同様に、膀胱癌も発癌物質への曝露を低減することと、発癌物質の代謝に影響すると考えられる物質を接種することで癌の発症を予防する「一次予防」が可能である。これらにあたるのが禁煙と乳酸菌およびビタミン A, C, E の摂取である。喫煙と膀胱癌発症との関係はすでに多くの疫学研究によって明らかにされている^{1, 2)}が、他の悪性腫瘍（たとえば肺癌など）に比べて、一般市民に対する認知度が低いことが問題である^{3, 4)}。乳酸桿菌による再発予防効果は本邦から報告されている^{5, 6)}が、他の乳酸桿菌で同様の効果があるかについては、現時点では不明である。食餌あるいはサプリメントとしてのビタミン A, C, E の摂取については癌の発症および疾患特異的死亡率の低下が報告された^{7~10)}が、その後の追試において相反する結果や影響を認めないという結果も報告されており^{11, 12)}、現時点では断定的結論を得ていない。また、動物実験の結果や、疫学研究の結果から膀胱癌の予防に関連する可能性のある物質としてイソフラボン、リコペン、セレンウムなどが報告されている¹³⁾。薬剤としてはフェナセチンを除く非ステロイド性消炎鎮痛剤の摂取が、膀胱癌の予防に有効である可能性が疫学研究結果から示唆されている¹⁴⁾。近年、生活習慣病、特に糖尿病と膀胱癌の関連、糖尿病治療と膀胱癌発症との関連が疫学研究から指摘されている^{15~17)}が、糖尿病の予防あるいは良好なコントロール、また使用する薬剤の選択で「一次予防」に繋がるか現時点では不明である。

… 参考文献 …

- 1) Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*. 2013 ; 63 (2) : 234-41. (IVa)
- 2) Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA*. 2011 ; 306 (7) : 737-45. (IVa)
- 3) Nieder AM, John S, Messina CR, et al. Are patients aware of the association between smok-

- ing and bladder cancer ? J Urol. 2006 ; 176 : 2405-8. (IVb)
- 4) Anastasiou I, Mygdalis V, Mihalakis A, et al. Patient awareness of smoking as a risk factor for bladder cancer. Int Urol Nephrol. 2010 ; 42 (2) : 309-14. (IVb)
 - 5) Aso Y, Akaza H, Kotake T, et al. Preventive effect of a Lactobacillus casei preparation on the recurrence of superficial bladder cancer in a double-blind trial. The BLP Study Group. Eur Urol. 1995 ; 27 (2) : 104-9. (II)
 - 6) Naito S, Koga H, Yamaguchi A, et al. ; Kyushu University Urological Oncology Group. Prevention of recurrence with epirubicin and lactobacillus casei after transurethral resection of bladder cancer. J Urol. 2008 ; 179 (2) : 485-90. (II)
 - 7) Shibata A, Paganini-Hill A, Ross RK, et al. Intake of vegetables, fruits, beta-carotene, vitamin C and vitamin supplements and cancer incidence among the elderly : a prospective study. Br J Cancer. 1992 ; 66 (4) : 673-9. (IVa)
 - 8) Castelaio JE, Yuan JM, Gago-Dominguez M, et al. Carotenoids/Vitamin C and smoking-related bladder cancer. Int J Cancer. 2004 ; 110 : 417-23. (IVb)
 - 9) Jacobs EJ, Henion AK, Briggs PJ, et al. Vitamin C and Vitamin E supplement use and bladder cancer mortality in a large cohort of US men and women. Am J Epidemiol. 2002 ; 156 : 1002-10. (IVa)
 - 10) Ros MM, Bueno-de-Mesquita HB, Kampman E, et al. Fruit and vegetable consumption and risk of aggressive and non-aggressive urothelial cell carcinomas in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Eur J Cancer. 2012 ; 48 (17) : 3267-77. (IVa)
 - 11) Zeegers MP, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Are retinol, Vitamin C, Vitamin E, folate and carotenoids intake associated with bladder cancer risk ? Results from the Netherlands cohort study. Br J Cancer. 2001 ; 85 (7) : 977-83. (IVa)
 - 12) Michaud DS, Spiegelman D, Clinton SK, et al. Prospective study of dietary supplements, macronutrients, micronutrients, and risk of bladder cancer in US men. Am J Epidemiol. 2000 ; 152 (12) : 1145-53. (IVa)
 - 13) Leppert JT, Shvarts O, Kawaoka K, et al. Prevention of bladder cancer : A review. Eur Urol. 2006 ; 49 : 226-34. (VI)
 - 14) Castelaio JE, Yuan JM, Gago-Dominguez M, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and bladder cancer prevention. Br J Cancer. 2000 ; 82 (7) : 1364-9. (IVb)
 - 15) MacKenzie T, Zens MS, Ferrara A, et al. Diabetes and risk of bladder cancer : evidence from a case-control study in New England. Cancer. 2011 ; 117 (7) : 1552-6. (IVb)
 - 16) Woolcott CG, Maskarinec G, Haiman CA, et al. Diabetes and urothelial cancer risk : the Multiethnic Cohort study. Cancer Epidemiol. 2011 ; 35 (6) : 551-4. (IVa)
 - 17) Newton CC, Gapstur SM, Campbell PT, et al. Type 2 diabetes mellitus, insulin-use and risk of bladder cancer in a large cohort study. Int J Cancer. 2013 ; 132 (9) : 2186-91. (IVa)
-

CQ2 : 喫煙と膀胱癌は関係があるか？

Answer

喫煙習慣と膀胱癌の罹患率には強い相関が認められることから喫煙は膀胱癌のリスクファクターの1つであると考えられている（推奨グレード A）。

解説

喫煙により膀胱癌の罹患リスクは2から5倍に増加する。米国で大規模かつ長期間の観察研究が行われ、その結果が2011年に報告されている¹⁾。これによると、非喫煙者に比べ現在喫煙している男性で3.89倍、女性で4.65倍の罹患リスクとなる。1日の喫煙本数で検討したところ、1日10本までは3倍強であるのに比べて11本以上になると4倍を超える。また、10年以上前に禁煙した場合は非喫煙者に比べて男性で1.93倍、女性で2.08倍の罹患リスクになり、5から10年前に禁煙した場合の男性で2.85倍、女性で3.49倍、1から5年前に禁煙した場合の男性で3.32倍、女性で3.97倍と報告されていることから、喫煙の停止は膀胱癌の発症リスクを低下させ、禁煙期間が長い方がその影響が大きいと考えられる。この結果は、欧州で行われた前向きな観察研究における結果²⁾ともほぼ同等である。欧州の研究では、非喫煙者に比べ、現在喫煙している場合は3.96倍、過去に喫煙していた場合は2.25倍の罹患リスクであった。

日本泌尿器科学会の膀胱癌登録データを解析した結果からは、男性・女性ともに喫煙者は非喫煙者に比べて膀胱癌の発症年齢が5～6歳若いことが指摘された³⁾。

・・・参考文献

- 1) Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. JAMA. 2011 ; 306 (7) : 737-45. (IVa)
- 2) Bjerregaard BK, Raaschou-Nielsen O, Sorensen M, et al. Tobacco smoke and bladder cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. Int J Cancer. 2006 ; 119 : 2412-6. (IVa)
- 3) Hinotsu S, Akaza H, Miki T, et al. Bladder cancer develops 6 years earlier in current smokers : analysis of bladder cancer registry data collected by the cancer registration committee of the Japanese Urological Association. Int J Urol. 2009 ; 16 (1) : 64-9. (IVb)

Ⅱ. 診断

総論

1. 症状

膀胱癌が発見される契機となる主な臨床症状は、血尿（無症候性肉眼的血尿，顕微鏡的血尿），膀胱刺激症状（頻尿，排尿時痛，残尿感等）である。特に無症候性肉眼的血尿は，最も頻度の高い症状であり，過去の報告では同症状を主訴とする患者の13～28%が膀胱癌と診断されている^{1, 2)}。一方で，顕微鏡的血尿の背景疾患としての膀胱癌の頻度は高いものではなく，0.4～6.5%と報告されている^{3, 4)}。しかしながら，膀胱癌は高齢者に好発する悪性腫瘍であり，50歳以上での顕微鏡的血尿症例における膀胱癌の頻度は，若年の症例群に比較して有意に高いとする報告があり注意が必要である⁵⁾。また膀胱刺激症状は，膀胱癌症例の約3分の1で認められるとされ，膀胱壁内筋層に進展する筋層浸潤癌や，高異型度癌細胞が粘膜表層に広がる上皮内癌（CIS）に伴うことが多い。したがって治療に難渋する膀胱炎様症状を有する患者を診た場合，膀胱癌を鑑別診断にあげる必要がある⁶⁾。

膀胱癌の罹患率がそれほど高くないこと等から，一般検診における膀胱癌スクリーニングの有効性については否定的見解が多い。喫煙歴のある高齢者や，職業性発癌物質曝露既往歴を有する人など，いわゆる高リスク群を対象に限定した場合は，検尿および尿細胞診の年一回程度の施行が最も効率がよいスクリーニング法と考えられる^{7～9)}。近年の分子生物学の進歩に伴い，膀胱癌関連分子に注目した新規分子マーカーの開発が進んでおり，わが国でも Nuclear Matrix Protein 22（NMP22），Bladder Tumor Antigen test（BTA test）などが保険適用内となっている。NMP22は癌細胞でその発現が亢進している Nuclear mitotic apparatus protein の1つであり，細胞死に伴い細胞外に放出される。この蛋白をELISA法で検出するのがNMP22アッセイである^{10～12)}。一方BTAは，膀胱癌細胞が上皮基底膜に浸潤する際尿中に放出される基底膜成分複合体を検出する方法である^{10, 13)}。これらの新規分子マーカーの感度は，NMP22で32～92%，BTA testでは53～89%，また特異度はNMP22で51～94%，BTAで53～89%と報告されている。すなわち低異型度腫瘍でも尿細胞診に比較して若干高い感度を示すが，肉眼的血尿，尿路結石，尿路感染症を有する症例で偽陽性率が高いという問題も有しており，まだ診断マーカーとして広く普及するには至っていない^{14～16)}。新規のマーカーとしてマイクロサテライト不安定性を利用する試みも有望視されている^{17, 18)}。

2. 初期診断

膀胱癌の確定診断は、膀胱鏡検査や経腹的超音波検査により腫瘍を確認し、後述する経尿道的膀胱腫瘍切除術（TURBT）により採取した腫瘍組織を病理学的に確認することで確定診断される。

膀胱鏡検査により腫瘍の肉眼的形態を確認することは、以後の診断治療計画を決定する上で重要な情報をもたらす。内視鏡上、膀胱腫瘍は腫瘍表面の性状により乳頭型・結節型・平坦型・潰瘍型・混合型に分類され、腫瘍基部の形態により有茎性・広基性に分類される。形態別の頻度は、乳頭型腫瘍約70%、結節型腫瘍約20%、平坦型腫瘍約4%と報告される。この肉眼的形態は腫瘍の生物学的特性を反映することが多い。例えば乳頭型有茎性腫瘍は粘膜内に限局した高分化癌（筋層非浸潤癌）であることが多く、結節型広基性腫瘍は筋層以上の深部に進展する筋層浸潤癌である頻度が高い。腫瘍径が1cm以上で結節型広基性腫瘍の74%は筋層浸潤癌であったとの報告も見られる。

膀胱鏡検査は膀胱癌診断の gold standard であるが、小径の腫瘍や平坦型腫瘍は白色光下の観察（White-light imaging : WLI）では10～20%もの膀胱癌が見落とされていると推計されている^{19, 20)}。これを改善する試みとして Narrow-band imaging (NBI) を用いた観察がある。これは短波長のみで制限した特殊な光で内視鏡観察することにより血管の豊富な癌粘膜の正常粘膜からの識別を容易にするテクノロジーで、小規模臨床試験の結果を集積したメタアナリシスからは従来の WLI で85%程度であった感度を95%まで改善する²¹⁾。しかし、特異度の改善は認められず、85%程度にとどまると報告されている。これは炎症等による粘膜発赤を癌と鑑別することが困難であることによると考えられている²²⁾。現在、本邦も参加している大規模無作為臨床試験が進行中であり²³⁾、その結果が待たれる。

さらに腫瘍細胞に選択的に取り込まれる5-アミノレブリン酸（5-aminolevulinic acid : 5-ALA）やヘキシルアミノレブリン酸（Hexylaminolevulinic acid : HAL）などの蛍光前駆物質を投与した後に、蛍光膀胱鏡を用いて膀胱癌の光力学診断（Photodynamic diagnosis : PDD）を行う試みもなされている。メタアナリシスによると、PDDによって表在性膀胱癌の検出率は20%（95% CI : 8～35%）上昇し、上皮内癌（CIS）に限ると39%（95% CI : 23～57%）上昇すると報告されている¹⁹⁾。診断にとどまらずPDDを使用することによって経尿道的切除術後の無再発生存率が向上するなどの治療的効果も報告されている²⁰⁾。

また、超音波検査により膀胱腔内に突出する腫瘍影を確認することも簡便で有用な検査である。しかし、粘膜面に沿って進展し平坦型の形態をとる上皮内癌（CIS）では有効でなく、さらに膀胱鏡でも非特異的な粘膜発赤を認めるのみであるため、尿細胞診の併施が必須となる⁶⁾。また腫瘍径が5mm以下あるいは膀胱前壁下部に発生した腫瘍の超音波診断は困難であることが多いと報告されている。また、経腹的超音波検査は腫瘍の T staging 決定には有用でない。

3. 病期診断

膀胱癌の存在が確認されれば、引き続き上部尿路腫瘍の有無の評価と病期診断が必要となる。治療方針決定のために原発巣の膀胱壁内深達度の評価 (T staging), リンパ節転移有無の評価 (N staging), 遠隔転移の有無の評価 (M staging) を行う。病期分類としては UICC による TNM 悪性腫瘍の分類改訂第 7 版 (2009 年) が使用されている²⁴⁾。また、わが国においては 2011 年 4 月に「腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約第 1 版」が出版されているが、UICC と同じ病期分類を採用している。

上部尿路に関しては、経腹的超音波検査、静脈性尿路造影法 (IVU), 腹部 CT により、水腎症の有無や腎盂・尿管における陰影欠損像の有無等の評価が行われる。上部尿路に発生した尿路上皮癌の合併の除外に有用であるが、膀胱癌診断時における上部尿路腫瘍の合併頻度が 0.3 ~ 2.3% 程度であることから、全症例に行う必要はないと考えられる。ただし膀胱鏡上明らかな病変を認めないが、尿細胞診にて陽性を示す症例等においては必須であろう。また、水腎症を呈する症例では、膀胱壁尿管口付近における筋層浸潤を認める頻度が高く、補助的診断法としては有用である。IVU は上部尿路精査のために従来から行われてきた方法であるが正診率は低く、将来的にはマルチスライス CT urography (CT 尿路造影) に期待が寄せられている。また膀胱内に異常所見がなく尿細胞診陽性が持続した場合、前立腺部尿道の TUR 生検を含むランダム生検および上部尿路の検索が推奨される。

粘膜下層までの浸潤にとどまる筋層非浸潤癌 (Tis, Ta, T1) と、筋層以上まで進展した筋層浸潤癌 (T2-4) では治療方針が大きく異なるため、筋層浸潤の判定は、T staging において最も重要な点である。T staging のために有用な検査は、膀胱鏡検査、CT, MRI による画像診断である。膀胱鏡上、乳頭型有茎性の腫瘍は筋層非浸潤癌であることが多く、通常リンパ節や他臓器に転移を認めることは極めて稀である²⁵⁾。このような腫瘍では、TNM staging のための画像診断は省略することが可能な場合が多い。一方結節型腫瘍、広基性腫瘍の場合筋層浸潤癌である可能性が高く、T staging のために CT, MRI の施行が必要になり、また転移検索のための精査も施行されるべきである。

T staging のための CT, MRI 検査は膀胱壁外や隣接臓器浸潤の同定に有用であり正診率は、CT で 40 ~ 97% (平均 74%), MRI で 73 ~ 96% (平均 85%) と報告されている。しかし 20 ~ 30% 程度の症例では病理学的病期との不一致は避けられず、多くは understaging となる²⁶⁾。さらに CT, MRI 検査は壁内深達度の診断には補助的有用性しかなく、最終的な T staging のためには、経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT) による腫瘍および腫瘍根部を含む膀胱壁の切除と、その壁内進展の病理学的評価が必須であり、診断と治療をかねてほぼ全例に施行される。筋層非浸潤性膀胱癌の診断には、筋層組織内に癌の浸潤がないことの確認が必須であり、筋層組織がサンプリングされていない場合には understaging が高率に生じる。したがって、可視的病変を切除した後に、筋層を含む切除領域の周囲組織がサンプリングされるように切除することが重要である。初回 TURBT での病理組織所見が T1 high grade 症例、

あるいは切除切片に筋層成分が含まれていない場合には2nd TURが推奨される²⁷⁾。2nd TURの詳細については「Ⅳ. 筋層非浸潤性膀胱癌の治療 総論」を参照されたい。またCISの随伴が疑われる場合、TURBT時にランダム生検が推奨される^{28, 29)}。

膀胱癌の所属リンパ節は、大動脈分岐部以下の正中仙骨・仙骨外側・総腸骨リンパ節および、総腸骨動脈分岐部以下の骨盤内リンパ節であり、閉鎖リンパ節、内外腸骨リンパ節が含まれる。所属リンパ節腫大の有無は、膀胱全摘除術に併施されるリンパ節郭清術の範囲の決定や周術期化学療法適応決定に有用な情報であるため、筋層浸潤癌診断時にはCT、MRIによる評価が必要である。N stagingにおいて、CT、MRI検査は有効であり、リンパ節転移診断の正診率はCTにて83～97%（平均89%）、MRIで73～98%（平均89%）と報告されている。当然ながら顕微鏡的転移は検出できないので、偽陰性の確率が高くなることは認識しておく必要がある³⁰⁾。

膀胱癌の他臓器転移の頻度は、剖検例における検討によると、肝臓(38%)、肺(36%)、骨(27%)、副腎(21%)、小腸(13%)、脳(7%)の順に多い^{31, 32)}。M1症例では、通常根治的膀胱全摘除術の適応外となるため、筋層浸潤癌診断時には、遠隔転移好発臓器における転移の検索が必要である。筋層浸潤癌における遠隔転移診断(M staging)のためには、胸部単純X線検査、胸部・腹部CTが必要である。筋層浸潤癌の全ての患者で治療前の骨転移の評価が必要か否かについては確立した見解はない。Alkaline phosphataseの上昇、骨の痛みがある場合には骨シンチグラフィを施行することがあるが、ルーチン検査ではない。骨シンチグラフィの陽性部位に関してはMRIによる確認が不可欠であると考えられる。

FDG-PETおよびPET/CTはFDGが尿路に排泄されるため膀胱癌を含めた尿路系腫瘍のT stagingには不向きである。N/M stagingに関しては小規模研究を集積したメタアナリシスによると感度・特異度はそれぞれ82%・89%と報告されており³³⁾、今後より大規模な研究によりFDG-PET/CTの有用性が明らかにされることが期待される。

・・・参考文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・

- 1) Kaldor JM, Day NE, Kittelmann B, et al. Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer : a case-control study. *Int J Cancer*. 1995 ; 63 : 1-6. (IVb)
- 2) Kretschmer HL. Hematuria : a clinical study based on 933 consecutive cases. *Surg Gynecol Obstet*. 1925 ; 40 : 683. (IVb)
- 3) Lee LW, Davis E Jr. Gross urinary hemorrhage : a symptom, not a disease. *JAMA*. 1953 ; 153 : 782-4. (IVb)
- 4) Mohr DN, Offord KP, Owen RA, et al. Asymptomatic microhematuria and urologic disease. A population-based study. *JAMA*. 1986 ; 256 : 224-9. (IVb)
- 5) Golin AL, Howard RS. Asymptomatic microscopic hematuria. *J Urol*. 1980 ; 124 : 389-91. (IVa)
- 6) Messing EM, Young TB, Hunt VB, et al. Urinary tract cancers found by homescreening with hematuria dipsticks in healthy men over 50 years of age. *Cancer*. 1989 ; 64 : 2361-7. (IVa)
- 7) Britton JP, Dowell AC, Whelan P, et al. A community study of bladder cancer screening by the detection of occult urinary bleeding. *J Urol*. 1992 ; 148 : 788-90. (IVb)
- 8) Brown FM. Urine cytology. It is still the gold standard for screening? *Urol Clin North Am*.

- 2000 ; 27 : 25-37. (VI)
- 9) Theriault GP, Tremblay CG, Armstrong BG. Bladder cancer screening among primary aluminum production workers in Quebec. *J Occup Med.* 1990 ; 32 : 869-72. (IVb)
 - 10) Lokeshwar VB, Selzer MG. Urinary bladder tumor markers. *Urol Oncol.* 2006;24:528-37. (VI)
 - 11) Miyanaga N, Akaza H, Tsukamoto T, et al. Urinary nuclear matrix protein 22 as a new marker for the screening of urothelial cancer in patients with microscopic hematuria. *Int J Urol.* 1999 ; 6 : 173-7. (IVa)
 - 12) Shariat SF, Marberger MJ, Lotan Y, et al. Variability in the performance of nuclear matrix protein 22 for the detection of bladder cancer. *J Urol.* 2006 ; 176 : 919-26 ; discussion 26. (IVa)
 - 13) Miyanaga N, Akaza H, Kameyama S, et al. Significance of the BTA test in bladder cancer : a multicenter trial. BTA Study Group Japan. *Int J Urol.* 1997 ; 4 : 557-60. (III)
 - 14) Nguyen CT, Jones JS. Defining the role of NMP22 in bladder cancer surveillance. *World J Urol.* 2008 ; 26 : 51-8. (VI)
 - 15) Poulakis V, Witzsch U, De Vries R, et al. A comparison of urinary nuclear matrix protein-22 and bladder tumour antigen tests with voided urinary cytology in detecting and following bladder cancer : the prognostic value of false-positive results. *BJU Int.* 2001 ; 88 : 692-701. (III)
 - 16) Grossman HB, Soloway M, Messing E, et al. Surveillance for recurrent bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. *JAMA.* 2006 ; 295 : 299-305. (III)
 - 17) van der Aa MN, Steyerberg EW, Bangma C, et al. Cystoscopy revisited as the gold standard for detecting bladder cancer recurrence : diagnostic review bias in the randomized, prospective CEFUB trial. *J Urol.* 2010 ; 183 : 76-80. (II)
 - 18) European Association of Urology. Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). European Association of Urology Guidelines 2013 edition, p11-12.
 - 19) Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer : a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol.* 2010 ; 57 : 595-606. (I)
 - 20) Burger M, Grossman HB, Droller M, et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy : a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur Urol.* 2013 ; 64 : 846-54. (I)
 - 21) Zheng C, Lv Y, Zhong Q, et al. Narrow band imaging diagnosis of bladder cancer : systematic review and meta-analysis. *BJU Int.* 2012 ; 110 : E680-7. (I)
 - 22) Kamat AM, Hegarty PK, Gee JR, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012 : Screening, diagnosis, and molecular markers. *Eur Urol.* 2013 ; 63 : 4-15. (I)
 - 23) Naito S, van Rees Vellinga S, de la Rosette J. Global randomized narrow band imaging versus white light study in nonmuscle invasive bladder cancer : accession to the first milestone-enrollment of 600 patients. *J Endourol.* 2013 ; 27 : 1-3.
 - 24) UICC. TNM classification of Malignant Tumours. 7th ed, 2009 ; Wiley-Liss, New York.
 - 25) Amling CL. Diagnosis and management of superficial bladder cancer. *Curr Probl Cancer.* 2001 ; 25 : 219-78. (VI)
 - 26) Freeman JA, Esrig D, Stein JP, et al. Radical cystectomy for high risk patients with superficial bladder cancer in the era of orthotopic urinary reconstruction. *Cancer.* 1995 ; 76 : 833-9. (VI)
 - 27) Herr HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol.* 1999 ; 162 : 74-6. (IVb)
 - 28) van der Meijden A, Oosterlinck W, Brausi M, et al. Significance of bladder biopsies in Ta, T1 bladder tumors : a report from the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. *Eur Urol.* 1999 ; 35 : 267-71. (III)
 - 29) May F, Treiber U, Hartung R, et al. Significance of random bladder biopsies in superficial bladder cancer. *Eur Urol.* 2003 ; 44 : 47-50. (IVa)
 - 30) Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, et al. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol.* 2000 ; 163 : 1693-6. (IVa)

- 31) Stein JP, Skinner DG. The role of lymphadenectomy in high-grade invasive bladder cancer. *Urol Clin North Am.* 2005 ; 32 : 187-97. (VI)
- 32) Babaian RJ, Johnson DE, Llamas L, et al. Metastases from transitional cell carcinoma of urinary bladder. *Urology.* 1980 ; 16 : 142-4. (V)
- 33) Lu YY, Chen JH, Liang JA, et al. Clinical value of FDG PET or PET/CT in urinary bladder cancer : a systemic review and meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2012 ; 81 : 2411-6. (I)

CQ3: 膀胱癌のスクリーニングに有用な尿中マーカーはあるか？

Answer

喫煙歴のある高齢者や、職業性発癌物質曝露既往歴を有する人などいわゆる高リスク群を対象を限定した場合は、検尿および尿細胞診の年一回程度の施行が最も効率がよいスクリーニング法と考えられる（推奨グレード C1）。

解説

膀胱癌は、その発症頻度が比較的低いこと、前立腺癌における PSA のような有効なスクリーニングマーカーがないことなどから、現在のところ一般人口を対象とした検診スクリーニングの有効性については否定的見解が多く、施行されていない。

これまで、検診スクリーニングにおける有効性が十分に検討されたマーカーは、尿潜血試験紙法のみである。潜血反応検査を単回検査のみ施行した場合、膀胱癌の診断率の増加は認められないものの、複数回検査を施行することで高異型度癌を早期診断しうる可能性が示唆されている^{1, 2)}。これは膀胱癌に伴う血尿が間欠性であることが多いことが理由であると考えられている。一般人口における尿潜血試験紙法を用いた反復スクリーニングの有用性については、米国および英国より大規模研究の報告がある^{3, 4)}。いずれの研究においても、参加者の約 20% に血尿が認められ、その血尿陽性患者の 6～8% で膀胱癌が発見されたとしている。米国の研究では 9 年のフォローアップにて膀胱癌による死亡者を認めなかったことより、本法における膀胱癌スクリーニングは有効であると結論づけている。

尿細胞診検査は、尿中に排出される尿路上皮剥離細胞の異型度を病理学的に診断する方法である。その感度は 40～60%、特異度は 90～100% と報告されているが、高分化な筋層非浸潤癌の検出能の低さがその低感度の要因となっている⁵⁾。このため一般人口を対象とした検診の有用性に関する報告はないものの、職業性発癌物質曝露者など、高異型度腫瘍を好発する高リスク集団における検診手段としての有用性が示唆されている⁶⁾。

膀胱癌関連の新規分子マーカーとして、わが国では、Nuclear Matrix Protein 22 (NMP22)^{7, 8)}、Bladder Tumor Antigen test (BTA test)⁹⁾ などが保険適応となっている。尿中 NMP22 は、尿沈渣顕微鏡検査により赤血球が認められ、尿路上皮癌の患者であることが強く疑われる者に対するスクリーニングとして用いることができる。しかし、尿中 BTA は、膀胱癌であるとすでに確定診断のついた患者に対して、膀胱癌再発の診断目的に使用できるが、スクリーニングとして用

いることは保険上認められていない。

近年、欧州では、これらに加えて、ゲノム不安定性の一種であるマイクロサテライト不安定性を検出する Microsatellite analysis の有用性が報告され¹⁰⁾、ガイドラインにおいて高いエビデンスレベル（Ⅱ）で、最も期待できる尿中マーカーとしてあげられている¹¹⁾。今後より大規模な研究によりその有用性が明らかにされることが期待される。

… 参考文献 ……………

- 1) Hiatt RA, Ordonez JD. Dipstick urinalysis screening, asymptomatic microhematuria and subsequent urologic cancers in a population-based sample. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1994 ; 3 : 439-49. (IVb)
- 2) Messing EM, Young TB, Hunt VB, et al. Hematuria home screening : repeating test results. *J Urol.* 1995 ; 154 : 57-61. (IVb)
- 3) Britton JP, Dowell AC, Whelan P, et al. A community study of bladder cancer screening by the detection of occult urinary bleeding. *J Urol.* 1992 ; 148 : 788-90. (IVb)
- 4) Brown FM. Urine cytology. Is it still the gold standard for screening? *Urol Clin North Am.* 2000 ; 27 (1) : 25-37. (VI)
- 5) Raab SS, Slagel DD, Jensen CS, et al. Low-grade transitional cell carcinoma of the urinary bladder : application of select cytologic criteria to improve accuracy. *Mod Pathol.* 1996 ; 9 (3) : 225-32. (IVa)
- 6) Theriault GP, Tremblay CG, Armstrong BG. Bladder cancer screening among primary aluminium production workers in Quebec. *J Occup Med.* 1990 ; 32 : 869-72. (IVb)
- 7) Miyanaga N, Akaza H, Tsukamoto T, et al. Urinary nuclear matrix protein 22 as a new marker for the screening of urothelial cancer in patients with microscopic hematuria. *Int J Urol.* 1999 ; 6 (4) : 173-7. (IVa)
- 8) Shariat SF, Marberger MJ, Lotan Y, et al. Variability in the performance of nuclear matrix protein 22 for detection of bladder cancer. *J Urol.* 2006 ; 173 (3) : 919-26. (IVa)
- 9) Miyanaga N, Akaza H, Kameyama S, et al. Significance of the BTA test in bladder cancer : a multicenter trial. BTA study group Japan. *Int J Urol.* 1997 ; 4 (6) : 557-60. (III)
- 10) van der Aa MN, Steyerberg EW, Bangma C, et al. Cystoscopy revisited as the gold standard for detecting bladder cancer recurrence: diagnostic review bias in the randomized, prospective CEFUB trial. *J Urol.* 2010 ; 183 (1) : 76-80. (II)
- 11) European Association of Urology. Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). *European Association of Urology Guidelines.* 2013 edition, p11-12.

CQ4：膀胱癌の診断に膀胱鏡は有用か？

Answer

膀胱鏡検査は膀胱癌を疑う症状を示す全ての患者において推奨される（推奨グレード A）。

解説

膀胱鏡検査は膀胱癌診断の gold standard である。尿細胞診は侵襲性がないという利点があるもののその感度は 40～60%と決して高くなく¹⁾、経腹的超音波検査も簡便で侵襲がないため有用な検査であるが、腫瘍径が 5mm 以下や上皮内癌（CIS）、膀胱前壁下部に発生した腫瘍などは超音波診断が困難であることが多いと考えられている²⁾。尿細胞診で陰性になりやすい高分化な膀胱癌や画像診断で検出が困難な小病変を診断できる膀胱鏡は初期診断において不可欠な検査法と位置付けられる。

しかし、従来の膀胱鏡検査における白色光下の観察では、小径の腫瘍や上皮内癌などの平坦型腫瘍、さらには隆起病変に付随する平坦病変の広がり同定が困難である^{3, 4)}。そのため、膀胱鏡での明らかな所見がなくても特に尿細胞診陽性症例など上皮内癌の存在が疑われる症例では、ランダム生検が推奨される。最近では蛍光膀胱鏡を用いた光力学診断（photodynamic diagnosis：PDD）や狭帯域光観察（Narrow-band imaging：NBI）といった方法が開発されており、膀胱鏡の診断精度の向上が期待されている。光力学診断（PDD）は、腫瘍細胞に選択的に取り込まれる 5-アミノレブリン酸（5-aminolevulinic acid：5-ALA）やヘキシルアミノレブリン酸（Hexylaminolevulinic acid：HAL）という蛍光前駆物質を投与した後に、蛍光膀胱鏡を用いて膀胱内を観察し、赤色に蛍光発光する病変を検出するものであり、診断精度、特に上皮内癌の検出率を著明に向上させた³⁾。さらには PDD 補助下の TURBT により無再発生存率の向上をもえることができ⁴⁾、欧米のガイドライン上でも推奨されている^{5, 6)}。一方、狭帯域光観察（NBI）は、短波長のみ制限した特殊な光で、血管による微細模様や色調により、癌粘膜と正常粘膜の違いを強調表示し病変を検出するもので、診断精度の向上が報告されており⁷⁾、今後、現在進行中の大規模無作為臨床試験の結果が待たれる⁸⁾。

また、初期診断における上部尿路の検索は、初診時の膀胱癌の上部尿路腫瘍の合併頻度が 0.3～2.3%程度であることから、全症例に行う必要はなく^{9, 10)}、膀胱三角部に存在する腫瘍など選択された場合において、静脈性尿路造影法やマルチスライス CT urography（CT 尿路造影）を実施すべきである⁶⁾。また、膀胱

鏡上明らかな病変を認めないが、尿細胞診にて陽性を示す症例においても必要な検査である。

・・・参考文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・

- 1) Theriault GP, Tremblay CG, Armstrong BG. Bladder cancer screening among primary aluminium production workers in Quebec. *J Occup Med.* 1990 ; 32 : 869-72. (IVb)
- 2) Ozden E, Turgut AT, Turkolmez K, et al. Effect of bladder carcinoma location on detection rates by ultrasonography and computed tomography. *Urology.* 2007 ; 69 : 889-92.
- 3) Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer : a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol.* 2010 ; 57 (4) : 595-606. (I)
- 4) Burger M, Grossman HB, Droller M, et al. Photodynamic Diagnosis of Non-muscle-invasive Bladder Cancer with Hexaminolevulinate Cystoscopy : A Meta-analysis of Detection and Recurrence Based on Raw Data. *Eur Urol.* 2013 ; 64 (5) : 846-54. (I)
- 5) Guideline for the Management of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer : (Stages Ta, T1, and Tis) . Chapter 1 : The Management of Bladder Cancer : Diagnosis and Treatment Recommendations. 2007 Update, p14-15.
- 6) European Association of Urology. Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS) . European Association of Urology Guidelines. 2013 edition, p10-16.
- 7) Zheng C, Lv Y, Zhong Q, et al. Narrow band imaging diagnosis of bladder cancer : systematic review and meta-analysis. *BJU Int.* 2012 ; 110 (11 Pt B) : E680-7. (I)
- 8) Naito S, van Rees Vellinga S, de la Rosette J. Global randomized narrow band imaging versus white light study in nonmuscle invasive bladder cancer : accession to the first milestone-enrollment of 600 patients. *J Endourol.* 2013 ; 27 (1) : 1-3.
- 9) Yousem DM, Gatewood OM, Goldman SM, et al. Synchronous and metachronous transitional cell carcinoma of the urinary tract : prevalence, incidence, and radiographic detection. *Radiology.* 1998 ; 167 : 613-8.
- 10) Goessl C, Knispel HH, Miller K, et al. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer ? *J Urol.* 1997 ; 157 : 480-1.

CQ5 : 臨床病期 T 診断の適切な方法は？

Answer

筋層浸潤を確実に診断するためには TURBT が必要である。さらに、T1 high grade 癌などの場合には 2nd TUR も推奨される (推奨グレード A)。画像診断としては主に MRI で評価する (推奨グレード B)。

解説

臨床病期 T 診断において、膀胱鏡検査での腫瘍の肉眼分類は、腫瘍の生物学的特性を反映することが多く、壁内深達度、リンパ節や他臓器への転移などを予測する上で有用である。画像診断としては、主に MRI で評価し、その診断精度は CT よりも高いが¹⁾、筋層浸潤を正確に診断することは困難とされる²⁾。しかし、近年、造影 MRI や MRI 拡散強調画像によって、筋層浸潤の有無を 80% 以上の診断精度で判別できるという報告もあり³⁾、今後より大規模な研究によりその有用性が明らかにされることが期待される。現時点では、画像検査は壁内深達度の診断には補助的有用性しかなく、結局、筋層浸潤を正確に診断するためには TURBT が最も優れた診断方法であり、そのためには筋層まで十分に切除することが不可欠である⁴⁾。また、初回 TURBT での病理組織所見が T1 high grade 症例や切除組織に筋層成分が含まれていない場合には、2nd TUR が推奨される⁴⁾。

一方、筋層外浸潤の診断精度は CT と MRI でほぼ同等に正確であるが、周囲臓器浸潤の診断に関しては MRI が優れている²⁾。ただし、臨床的に CT と MRI を用いても、一定程度の病理学的病期との不一致は避けられず、understaging が高率に生じてしまう⁵⁾。しかし、現時点では臨床病期 T 診断のための手段はこれらの画像診断以上のものはない。

参考文献

- 1) Blake MA, Kalra MK. Imaging of urinary tract tumors. *Cancer Treat Res.* 2008 ; 143 : 299-317.
- 2) Schrier BPH, Witjes JA, Narumi Y, et al. Imaging in the assessment of urinary bladder carcinoma. In : Lerner SP, Schoenberg MP, Sternberg CN, eds. *Textbook of Bladder Cancer*, Taylor & Francis/Abington, 2006 : 191-205.
- 3) Green DA, Durand M, Gumpeni N, et al. Role of magnetic resonance imaging in bladder cancer : current status and emerging techniques. *BJU Int* 2012 ; 110 (10) : 1463-70. (I)

- 4) Herr HW. The values of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. J Urol. 1999 ; 162 : 74-6. (IVb)
- 5) Mehra A, Mansoori D, Taheri Mahmoudi M, et al. A comparison between clinical and pathologic staging in patients with bladder cancer. Urol J. 2004 ; 1 (2) : 85-9. (IVa)

CQ6：リンパ節転移あるいは遠隔転移を検出する最良の方法は？

Answer

リンパ節転移の診断には、主にCTが用いられる（推奨グレードA）。
 肺・肝転移の診断には、CTが用いられる（推奨グレードA）。
 骨転移が疑われる場合、骨シンチグラフィが用いられる（推奨グレードB）。

解説

リンパ節転移を検出する方法として、現在主に用いられているものはCTである。ただし、種々の骨盤内原発腫瘍のリンパ節転移の検出においてCTとMRIの正診率に差はなく、2つの検査法ともリンパ節の腫大の程度と形態の異常によりリンパ節転移を検出するので、基本的にこれらの正診率はリンパ節の腫大の程度に左右される¹⁾。

胸腹部におけるリンパ節以外の遠隔転移、特に頻度の高い肺や肝臓の評価にも、CTが日常的に用いられ²⁾、1cm以上の病変の同定が可能である³⁾。

骨シンチグラフィは、アルカリホスファターゼの上昇や骨の痛みなど骨転移が疑われる症状や症候がない限りは定期検査としては適応とされない^{4,5)}。また、骨シンチグラフィの陽性部位はMRIによる確認が不可欠である⁵⁾。

転移性膀胱癌の病期決定においてポジトロン断層撮影法（PET）は期待できるが、現時点で、定期検査としての有用性を支持する証拠は乏しく、未だ一般合意は得られていない^{3,6)}。

参考文献

- 1) Kim JK, Park SY, Ahn HJ, et al. Bladder cancer : analysis of multi-detector row helical CT enhancement pattern and accuracy in tumor detection and perivesical staging. *Radiology*. 2004 ; 231 (3) : 725-31.
- 2) European Association of Urology. Guidelines on Bladder Cancer Muscle-invasive and Metastatic. *European Association of Urology Guidelines*. 2013 edition, p19-21.
- 3) Setty BN, Holalkere NS, Sahani DV, et al. State-of-the-art cross-sectional imaging in bladder cancer. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2007 ; 36 (2) : 83-96.
- 4) Brismar J, Gustafson T. Bone scintigraphy in staging of bladder carcinoma. *Acta Radiol*. 1988 ; 29 : 251-2. (IVa)
- 5) Braendengen M, Winderen M, Fossa AD. Clinical significance of routine pre-cystectomy bone scans in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Br J Urol*. 1996 ; 77 : 36-40. (IVa)
- 6) Lu YY, Chen JH, Liang JA, et al. Clinical value of FDG PET or PET/CT in urinary bladder cancer : a systemic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2012 ; 81 (9) : 2411-6. (I)

Ⅲ. 治療学

総論

1. はじめに

本項は膀胱癌の治療体系の全体像を理解することでガイドラインをより有効に活用してもらうことを目的にしたものであり、詳細については本文、冒頭2ページの膀胱癌診療アルゴリズムに示す総論、CQを参照して頂きたい。また、本ガイドラインは膀胱癌の約90%以上を占める尿路上皮癌を中心に作成されたものであり、比較的稀な非尿路上皮癌についてはほとんど触れていない。簡単ではあるが診療の参考となる非尿路上皮癌の知見について紹介する。

2. 膀胱癌治療体系の概要

膀胱癌における治療方針は正確な診断に基づき決定されるべきものである。そのために必要な画像診断の進歩は目を見張るものがあるものの、当然のことながら顕微鏡的転移は検出不可能なため偽陽性の確立が高くなることを認識しておく必要がある(総論Ⅱ)。治療方針に多大な影響を与える病理診断、筋層浸潤の診断のためには経尿道的内視鏡切除術(TURBT)が必須であることは現在も変わりなく、正確な診断のためには筋層成分を含めた切除や、適応に応じた2nd TURが必要である(CQ5, 7~9)。

正確なTURBTによる筋層非浸潤性・浸潤性の診断と、画像診断による限局性、有転移性の診断によって膀胱癌の治療方針は決定されると言ってもよい。

CISを含めた筋層非浸潤性膀胱癌(Stage I)に対しては膀胱温存を治療コンセプトとするのが標準的である。その中でいかに再発と進展を抑えるかということが大切であり、腫瘍数、サイズ、臨床経過に病理組織学的診断を加えた、低・中・高リスク群(総論Ⅳ, CQ12~15)、CIS(総論Ⅴ, CQ19, 20)それぞれに応じた膀胱内注入療法を行うことで一定の治療成績をあげている。その一方で温存にこだわり膀胱全摘のタイミングを逸しないことも重要である(CQ18, 22)。

転移を認めない膀胱に限局した筋層浸潤性膀胱癌(Stage II, III)に対しては制癌性を最優先とした根治的膀胱全摘+骨盤内リンパ節郭清術+尿路変向術が標準的な選択であり、周術期に多剤併用化学療法を加えた集学的治療によってより成績を高める試みがなされている(総論Ⅴ, CQ23, 24, 28~33)。その一方で患者の高齢化やニーズの多様性に伴い、1つの選択肢としてQOLの維持を考慮し化学療法と放射線療法を併用した膀胱温存の試みも注目されている(CQ34, 35, 44~46)。

有転移性膀胱癌(Stage IV)の治療は生存期間の延長を目的とした全身化学療法(総

論Ⅷ, CQ39～41)が中心となるが, 適応を選ぶことによって外科的治療が予後の改善だけでなく症状の緩和に有効である症例も存在する (CQ36～38)。また放射線療法も症状の緩和等に有効であり (総論Ⅸ, CQ43, 47, 48), これらを組み合わせることによってQOLの改善を目指す。症例の中には積極的な治療が困難な症例も多く含まれてくるが, そのような場合には症状の緩和, QOLの改善を目的とした治療を選択する必要がある (総論Ⅶ)。

3. 非尿路上皮癌の治療

腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約が定める組織分類において尿路上皮系腫瘍, 扁平上皮系腫瘍, 腺系腫瘍, 尿膜管に関連する腫瘍, 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, そのほかの腫瘍, 転移性腫瘍および他臓器からの浸潤腫瘍, 異常上皮ないし腫瘍様病変に分類される¹⁾。膀胱癌における尿路上皮系腫瘍は約90%以上を占め, その他は扁平上皮癌1～2%, 腺癌0.5～2%, 神経内分泌癌0.5～1%が続くとされる^{2, 3)}。

(1) 扁平上皮癌

膀胱扁平上皮癌はビルハルツ住血吸虫感染やカテーテル留置などの尿路の慢性炎症がリスク因子となりうる⁴⁾。浸潤癌として発見されることが多いが, 初診時に遠隔転移をきたすことは稀とされる⁵⁾。治療は尿路上皮癌に準じたレジメンの化学療法に対する感受性が低いとされ⁶⁾, 放射線治療や膀胱全摘除術が行われており, 手術可能な症例は膀胱全摘除術が望ましい⁷⁾。予後は不良であり, 診断後1～3年で局所制御不可能となり死亡することが多い⁷⁾。

(2) 腺癌

膀胱腺癌は膀胱外反症, 住血吸虫症, 子宮内膜症, 膀胱拡大術や膀胱の炎症性疾患などがリスク因子となりうる⁸⁾。膀胱腺癌は発生部位により原発性腺癌, 尿膜管癌に分類される。

治療は化学療法や放射線療法に対する反応は不良であり^{9, 10)}, 外科的治療が推奨される。膀胱部分切除術や膀胱全摘除術が施行されることが多い¹¹⁾。尿膜管癌では膀胱部分切除術, 膀胱全摘除術に加えて臍と尿膜管の一塊切除を行う¹²⁾。膀胱腺癌の5年生存率は0～31%と不良であるが, 非筋層浸潤癌はTUR単独や膀胱部分切除術での長期生存も報告されている¹³⁾。

(3) 神経内分泌癌 (小細胞癌)

膀胱に発生する神経内分泌癌は小細胞癌が多くを占める。膀胱小細胞癌の治療は肺小細胞癌に準じたシスプラチン併用の化学療法を中心とした治療が行われている¹⁴⁾。遠隔転移を有さない限局型に対しては, 術前化学療法を併用した膀胱全摘除術が膀胱全摘除術単独に比べ大幅な生存率の改善を示したと報告されている¹⁴⁾。手術困難な症例に対しては化学放射線併用療法が行われている¹⁵⁾。遠隔転移を有する進展型は化学療法が行われるが予後は不良である¹⁶⁾。

参考文献

- 1) 日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会編. 泌尿器科・病理・放射線科 腎盂・尿管・膀胱癌取扱規約 (第1版). 東京: 金原出版, 2011.
- 2) Boustead GB, Fowler S, et al. Stage, grade and pathological characteristics of bladder cancer in the UK : British Association of Urological Tumor Registry. BJU Int. 2013 Sep 20. doi : 10.1111/bju.12468. (IVb)
- 3) Reuter VE. The pathology of bladder cancer. Urology. 2006 ; 67 (3 Suppl 1) : 11-7 ; discussion17-8. (VI)
- 4) Locke JR, Hill DE, Walzer Y. Incidence of squamous cell carcinoma in patients with long term catheter drainage. J Urol. 1985 ; 133 : 1034-5. (IVa)
- 5) Wishnow KI, Dmochowski R. Pelvic recurrence after radical cystectomy without preoperative radiation. J Urol. 1988 ; 140 : 42-3. (IVa)
- 6) Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma : a cooperative group study. J Clin Oncol. 1992 ; 10 : 1066-73. (II)
- 7) Jones MA, Bloom HJG, Williams G, et al. The management of squamous cell carcinoma of the bladder. J Urol. 1980 ; 52 : 511-4. (V)
- 8) Anderstrom C, Johansson SL, von Schultz L. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder : a clinicopathologic and prognostic study. Cancer. 1983 ; 52 : 1273-80. (V)
- 9) Fiter L, Gimeno F, Martin L, et al. Signet-ring adenocarcinoma of the bladder. Urology. 1993 ; 41 : 30-3. (V)
- 10) Logothetis CJ, Samuels ML, Ogden S. Chemotherapy for adenocarcinoma of bladder and urachal origin : 5-fluorouracil, doxorubicin and mitomycin-C. Urology. 1985 ; 26 : 252-5. (V)
- 11) Abenoza P, Monivel C, Fraley E. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder : a clinicopathologic study of 16 cases. Urology. 1987 ; 31 : 9-14. (V)
- 12) Ashley RA, et al. Urachal carcinoma : clinicopathologic features and long-term outcomes of an aggressive malignancy. Cancer. 2006 ; 107 : 712. (V)
- 13) Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG, et al. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder : a clinicopathologic analysis of 72 cases. Cancer. 1991 ; 67 : 2165-72. (V)
- 14) Siefker-Radtke AO, Dinney CP, Abrahams NA, et al. Evidence supporting preoperative chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder : a retrospective review of the M. D. Anderson cancer experience. J Urol. 2004 ; 172 : 481-4. (III)
- 15) Bex A, et al. Long-term survival after sequential chemoradiation for limited disease small cell carcinoma of the bladder. World J Urol. 2009 ; 27 : 101-6. (V)
- 16) Choong NW, et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder. The Mayo Clinic experience. Cancer. 2005 ; 103 : 1172-8. (V)

IV. 筋層非浸潤性膀胱癌の治療

総論

1. はじめに

筋層非浸潤性膀胱癌（non-muscle invasive bladder cancer）は、未治療膀胱癌の約70%を占め、基本的に初期治療として経尿道的切除術（Transurethral resection of bladder tumor: TURBT）による膀胱温存を目指した治療方針がとられる。しかし、TURBTで完全切除が困難な腫瘍に対する治療（抗腫瘍）目的、あるいは術後の再発予防目的で、種々の抗癌剤やBCGの膀胱内注入療法（膀胱注療法）が行われる。すなわち、筋層非浸潤性膀胱癌の治療上の最大の問題点は、TURBT後に膀胱内への腫瘍再発（recurrence）および再発腫瘍が筋層浸潤性癌になったり上部尿路癌が発生したりするなどの進展（progression）がみられることで、この再発と進展を可能な限り抑制することが重要課題である。

そのためには、まずTURBTで腫瘍の完全切除が要求され、腫瘍の残存の可能性が高い症例には広義の意味での2nd TURが強く推奨されている。その上で、腫瘍の臨床的ならびに病理学的因子から、再発と進展を予知し、術後の治療戦略を立てることが必要で、現在、筋層非浸潤性膀胱癌のリスク分類がいくつか試みられている。

なお、2nd TURの定義であるが、Divrikらは、初回のTURBTにおいて筋層が採取されているという条件下で、さらにもう一度広範囲かつ深く筋層の切除を行い、残存腫瘍の有無を評価することを2nd TURと正式に定義し、初回で不完全切除であった腫瘍に対し再度切除を試みるrepeat TURや、初回のTURで筋層が採取できておらず筋層浸潤が完全に否定できない時にもう1回stagingのために行うrestaging TURとは区別して使用すべきと提唱している¹⁾。ただし、現時点で国内外において2nd TURに関する定義のディスカッションが十分になされていないことから、本ガイドラインでは「腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約（第1版）」²⁾に従い、それらを包括的に捉えて2nd TURという表現で統一することにする。

2. 筋層非浸潤性膀胱癌の深達度と異型度分類

「腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約（第1版）」²⁾による膀胱癌の組織学的深達度は、筋層非浸潤性膀胱癌にはTNM分類のTis（上皮内癌）、Ta（乳頭状非浸潤癌）ならびにT1（粘膜上皮結合組織に浸潤）が含まれる。通常、筋層非浸潤性癌の場合は、リンパ節および遠隔転移はほとんどみられない。

組織学的異型度は、従来、G1（細胞異型度、構造異型度とも1のもの）、G2（細胞異型度、構造異型度の少なくとも一方が2であるもの）、G3（細胞異型度、構造異型

度の少なくとも一方が3であるもの)の3段階に分けられていた。しかし、海外における乳頭状病変の異型度は、1973年版のWHOによる異型度分類のG1を新たな概念である低悪性度乳頭状尿路上皮新生物(Papillary Urothelial Neoplasm of Low Malignant Potential: PUNLMP)とlow grade癌に分割し、G2をlow grade癌とhigh grade癌に、G3をすべてhigh grade癌に分類された³⁾。この提唱は、WHO/ISUPによる協議の結果、変遷を経ての結果であり、「腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約(第1版)」においても海外の分類に則ったlow grade癌とhigh grade癌の2段階に分けられ、さらに従来のG分類も併記することとされている。しかし、国内外の古い文献は旧分類のG1-G3が用いられており、最近の研究でもPUNLMPとlow gradeがうまく分離できていない問題なども指摘されており、その解釈には病理の分野でも議論が残されているようである。

3. 筋層非浸潤性膀胱癌のリスク分類と治療指針

筋層非浸潤性膀胱癌の再発と進展のリスク分類に用いられる具体的な因子としては、前述の病理学的深達度と異型度ならびに併発CISの有無に加えて、臨床的因子である再発頻度(初発・再発と再発間隔)、腫瘍数、腫瘍サイズなどが用いられている。EAUのガイドライン⁴⁾では、上記6項目の各因子別に再発スコアと進展スコアが定められており、その合計スコアによって再発、進展の頻度を明記している(表1)。すなわち、再発スコア値0の症例の1年、5年再発率はそれぞれ15%、31%、1~4の症例では24%、46%、5~9では38%、62%、10~17では61%、78%であり、進展スコア値0の症例の1年、5年進展率はそれぞれ0.2%、0.8%、2~6の症例では1%、6%、7~13の症例では5%、17%、14~23の症例では17%、45%とされている。また、実際に再発率と進展率を推定する試みもなされており、このスコア値により、TURBT後1~5年の再発率と進展率が自動計算できるようになっている^{5,6)}。本システムはEORTCが過去に行った7つのトライアルに登録されたデータから作成されたものである。

以上をまとめると、低リスク群は、①初発、②単発、③Ta、④G1(low grade)、⑤3cm以下、⑥併発CIS無しのすべてを満たすことが条件となる。一方、高リスク群は、①T1、②G3(high grade)、③併発CIS有り、④多発・再発・3cmを超える・TaG1G2のいずれかを含むことが条件であり、これら以外のものが中リスク群となる。

EAUの本リスク分類に基づく治療指針としては、低リスク群に対しては、TURBT術後の抗癌剤即時膀胱内単回注入が、中リスク群に対しては、抗癌剤即時膀胱内注入および抗癌剤維持注入(術後即時単回注入以後の複数回注入)あるいはBCG膀胱内注入(維持注入を少なくとも1年)が、高リスク群に対しては、BCG膀胱内注入(維持注入を少なくとも1~3年)あるいは膀胱全摘除術の選択がそれぞれのオプションとして推奨されている。また、一部の超高リスク群には即時的膀胱全摘除術が推奨されている。しかし、抗癌剤注入については、その注入薬剤、注入量(注入濃度)と注入期間、回数、維持注入の有無など明確なコンセンサスは得られていない。また、高

表 1 EAU ガイドラインの筋層非浸潤性膀胱癌のスコア化

因子		再発スコア	進展スコア
腫瘍数	単発	0	0
	2～7個	3	3
	8個以上	6	3
腫瘍サイズ	<3cm	0	3
	≥3cm	3	3
再発歴	初発	0	0
	≤1再発/年	2	2
	>1再発/年	4	2
T因子	Ta	0	4
	T1	1	4
併発 CIS	なし	0	0
	あり	1	6
異型度 (1973WHO)	G1	0	0
	G2	1	0
	G3	2	5
合計スコア		0～17	0～23

リスク群に対する BCG 注入と膀胱全摘除術の治療選択にあたっては、生命予後に大きく影響することを念頭に置く必要がある反面、その後の患者の QOL が大きく影響することから、適応に関しては十分な検討を要する。

一方、米国 NCCN のガイドライン⁷⁾ によるリスク分類は、病理学的因子を中心に行われており、Ta/low grade 群、Ta/high grade 群、T1/low grade 群、T1/high grade 群、Tis 群に分類されている。

本リスク分類に基づく治療指針は、Ta/low grade 群では、TURBT のみによる経過観察あるいは術直後の抗癌剤単回注入が推奨されており、これには免疫療法 (BCG) でないことと術後 24 時間以内と条件付けし、Ta/high grade 群では、経過観察、BCG 注入療法、抗癌剤 (MMC を推奨) 注入としている。T1/low grade 群、T1/high grade 群では、まず 2nd TUR を行うか、high grade 群には膀胱全摘除術を推奨し、2nd TUR にて残存腫瘍がある場合は BCG 注入または全摘除術、残存腫瘍がない場合は BCG 注入または MMC 注入を推奨している。なお、Tis にはすべて BCG 注入としている。次いで、再発腫瘍にも細かい設定があり、これらの高リスク群には BCG が優先され、さらに効果が示された場合は BCG 維持療法を、無効例には全摘除術が推奨されている。

以上、NCCN ガイドラインは EAU ガイドラインに比較すると、病理学的因子を重要視して簡単にみえるものの、治療指針が深達度と異型度で細かく細分化されているのが特徴といえる。基本的には、EAU の低リスク群に相当する治療は抗癌剤即時単

表2 本ガイドラインにおける筋層非浸潤性膀胱癌のリスク分類

■低リスク (Low risk) 群 単発・初発・3cm未満・Ta・low grade・併発 CIS 無しのすべてを満たすもの
■中リスク (Intermediate risk) 群 Ta-1, low grade, 併発 CIS 無し, 多発性あるいはサイズが3cm以上
■高リスク (High risk) 群 T1, high grade, CIS (併発 CIS も含む), 多発, 再発, のいずれかを含むもの

回注入と同様であるが、中リスク以上はBCG注入あるいは全摘除術が行われることと、高リスク群の一部を除けば抗癌剤としてMMCのオプションも含まれるところが相違点と考えられる。

翻って、国内のガイドラインにおける筋層非浸潤性膀胱癌のリスク分類を考える場合、欧米との違いを明確にして日本独自の考え方を提唱するか、あるいは国際比較の観点からいずれかの一方を踏襲するかについては議論のあるところであった。そこで、初版である2009年版の作成時において、海外とある程度の整合性を取り、低リスク群は、初発、単発、3cm未満、Ta, low grade, 併発 CIS 無しの症例とし、逆に高リスク群は、T1, high grade, あるいは CIS (併発 CIS も含む)、多発性、再発性と規定した。したがって、この両者以外を中リスク群とすると、すなわち Ta-1, low grade, 併発 CIS 無し, 多発性あるいはサイズが3cm以上などとなる(表2)。なお、Ta, high grade がどれにも属さず残る形になるが、実際の臨床では稀であり、もし遭遇した場合には、その他の臨床的・病理学的因子を考慮しながら総合的に判断すべきである。

以上のリスク分類案に基づいて、本ガイドラインでは、以下のCQを進めることにするが、海外の文献が多く引用されている以上、若干の差違が生じることはやむを得ない。いずれにせよ、日本でも筋層非浸潤性膀胱癌に関する新たなリスク分類を提唱すべきかもしれないが、それにはEAUに準じて過去の国内における多数のランダム化比較試験の結果から日本人のデータに基づくリスクの設定作業が必要となり、また病理学的異型度も表記法が変わったことからその扱いが困難であり、今後の検討課題としたい。

最後に、リスク分類による基本的な治療指針であるが、すべての症例に対して初回のTURBT時に抗癌剤即時単回注入を行い、低リスク群にはその単回注入のみ、中リスク群には抗癌剤あるいはBCGいずれかの維持注入、高リスク群にはBCGの維持注入あるいは膀胱全摘除術の選択が推奨される。さらに、膀胱全摘除術が即時的に推奨される極めてリスクが高いと思われる症例も少なからず存在することから、詳細なオプションについては、後述のCQを参照されたい。なお、使用薬剤であるが、米国ではMMCが頻用されているのに対し、欧州ではアントラサイクリン系抗癌剤の膀胱内注入の研究が多く実施されており、日本でも欧州と同様に行われていたことが本ガイドラインのエビデンスになっている。一方、BCGについては、海外でエビデンスの豊富なコンノート株とともに、日本独特の日本株も存在し、その使用経験も国

表3 Nieder の BCG-failure 分類

種類	定義
1) BCG-refractory	導入療法後3ヵ月の時点で再発または腫瘍が残存し、6ヵ月時点（維持療法を含む）でも消失しない
2) -resistant	導入療法後3ヵ月時点で腫瘍残存も6ヵ月の時点で消失
3) -relapsing	治療後6ヵ月時点で消失した腫瘍が再発 再発までの期間を early : < 12 ヶ月, intermediate : 12 ~ 24 ヶ月, late : > 24 ヶ月に細分類
4) -intolerant	重篤な有害事象のため十分な注入療法が施行できず再発を繰り返す

内では十分にあるが^{8, 9)}、海外では必然的に報告がなく、これらの点も日本の特徴である。一般に、筋層非浸潤性膀胱癌の膀胱療法剤としての抗癌剤と BCG を比較した場合、後者の効果が強いと考えられているため、BCG 注入に対して抵抗を示す症例の取扱いには議論のあるところであり、詳細は後述の CQ を参照されたい。

なお、本ガイドラインでは BCG-failure の用語に関して、Nieder らの提案¹⁰⁾に基づいて BCG-refractory, BCG-resistant, BCG-relapsing, BCG-intolerant の4つに分類している（表3）。この分類は T1 症例を対象としたものであり、CQ を読む際の参照にされたい。

… 参考文献 ……………

- 1) Divrik RT, Sahin AF, Yildirim U, et al. Impact of routine second transurethral resection on the long-term outcome of patients with newly diagnosed pT1 urothelial carcinoma with respect to recurrence, progression rate, and disease-specific survival : a prospective randomised clinical trial. *Eur Urol.* 2010 ; 58 (2) : 185-90. (I)
- 2) 日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会編. 泌尿器科・病理・放射線科 腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約（第1版），東京：金原出版，2011.
- 3) Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, et al. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *Am J Surg Pathol.* 1998 ; 22 (12) : 1435-48.
- 4) http://www.uroweb.org/gls/pdf/05_TaT1_Bladder_Cancer_LR.pdf
- 5) <http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/>
- 6) Sylvester RJ, Van der Maijden APM, Oosterlinck W, 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.* 2006 ; 49 (3) : 466-5 ; discussion 475-7. Epub 2006 Jan 17. (I)
- 7) http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf
- 8) Akaza H, Koiso K, Ozono S, et al. PMCJ-9 Study Group in Japan. A clinical study of PMCJ-9 (Bacillus Calmette-Guérin Connaught strain) treatment of superficial bladder cancer and carcinoma in situ of the bladder. *Jpn J Clin Oncol.* 2003 ; 33 (8) : 382-90. (III)
- 9) Akaza H, Hinotsu S, Aso Y, et al. Bacillus Calmette-Guérin treatment of existing papillary bladder cancer and carcinoma in situ of the bladder. Four-year results. The Bladder Cancer BCG Study Group. *Cancer.* 1995 ; 75 (2) : 552-9. (II)
- 10) Nieder AM, Brausi M, Lamm D, et al. Management of stage T1 tumors of the bladder : International Consensus Panel. *Urology.* 2005 ; 66 (6 Suppl 1) : 108-25. (VI)

CQ7 : TURBT はどこまで切除するのがよいか？

Answer

TURBT においては、可視的腫瘍を可能な限りすべて切除することが推奨される。切除切片に筋層が含まれ、そこに癌細胞のないことが確認されなければ、筋層非浸潤性膀胱癌と診断できない。また、腫瘍周辺部位の検索も必要である（推奨グレード A）。

解説

筋層非浸潤性膀胱癌の TURBT の目標は、正確な Stage 診断を得るとともに、すべての可視的病変の切除である¹⁾。その達成のため、諸家により種々の切除方法が紹介されているが^{2~4)}、基本的には腫瘍の大きさやその発育形態によって適宜切除方法を変える必要がある。

サイズが 1cm 未満、有茎性で、一見して Ta, low grade と判断される腫瘍では、一塊にして腫瘍切除が可能である。この場合、腫瘍底部の正常組織がサンプリングされていれば病理診断には十分である^{1, 2)}。一方、サイズが大きく、外観も結節状、広基性、潰瘍形成など high grade あるいは浸潤が疑われる腫瘍では、この切除では不十分である。筋層非浸潤性膀胱癌の診断には、筋層組織内に癌の浸潤がないことの確認が必須であり、筋層組織が十分にサンプリングされていない場合、understaging が高率に生じてしまう³⁾。したがって、可視的病変を切除した後に、筋層および切除領域の周囲組織がサンプリングされるように切除することが重要である^{1, 2, 4~6)}。

最近、白色光下の膀胱鏡所見のみでは腫瘍の同定が不十分なため、Narrow-band imaging⁷⁾ あるいは 5-aminolevulinic acid⁸⁾ などを用いた PDD（光力学的診断）による膀胱鏡下での観察により、腫瘍の見逃しを可能な限り少なくする試みがあり、国内でも現在その有用性について検討中である^{9, 10)}。

参考文献

- 1) http://www.uroweb.org/gls/pdf/05_TaT1_Bladder_Cancer_LR.pdf
- 2) Shelfo SW, Brady JD, Soloway MS. Transurethral resection of bladder cancer. The mainstay of treatment Atlas of the Urologic Clinics of North America. 1997 ; 5 (2) : 1-14.
- 3) Mehra A, Mansoori D, Taheri Mahmoudi M, et al. Comparison between Clinical and Pathologic Staging in Patients with Bladder Cancer. Urol J. 2004 ; 1 (2) : 85-9. (IVa)
- 4) Ozono S, Hinotsu S, Tabata S, et al. Treated natural history of superficial bladder cancer. Jpn J Clin Oncol. 2001 ; 31 (11) : 536-40. (III)

- 5) Furuse H, Ozono S. Transurethral resection of the bladder tumour (TURBT) for non-muscle invasive bladder cancer : basic skills. *Int J Urol*. 2010 ; 17 (8) : 698-9.
- 6) http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/bladder.pdf
- 7) Montanari E, de la Rosette J, Longo F, et al. Narrow-band imaging (NBI) and white light (WLI) transurethral resection of the bladder in the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. *Arch Ital Urol Androl*. 2012 ; 84 (4) : 179-83. (III)
- 8) Naito S, van Rees Vellinga S, de la Rosette J. Global randomized narrow band imaging versus white light study in nonmuscle invasive bladder cancer : accession to the first milestone-enrollment of 600 patients. *J Endourol*. 2013 ; 27 (1) : 1-3.
- 9) Inoue K, Fukuhara H, Shimamoto T, et al. Comparison between intravesical and oral administration of 5-aminolevulinic acid in the clinical benefit of photodynamic diagnosis for nonmuscle invasive bladder cancer. *Cancer*. 2012 ; 118 (4) : 1062-74. (III)

CQ8 : TURBT 時に前立腺部尿道を含めたランダム生検は推奨されるか？

Answer

CIS の併発が疑われる場合、TURBT 時にランダム生検は推奨される（推奨グレード A）。腫瘍が三角部や膀胱頸部にある場合、多発腫瘍の場合などでは、前立腺部尿道の TUR 生検も推奨される（推奨グレード B）。

解説

TURBT 時に正常にみえる粘膜部位から生検を行う、いわゆるランダム生検の意義については以前より議論の多いところである^{1~4)}。

EAU ガイドライン⁵⁾では、CIS が疑われる場合や、尿細胞診が陽性かつ視認できる腫瘍がなく、上部尿路にも異常がない場合にランダム生検を推奨している。しかし、TaT1 腫瘍、特に低リスク腫瘍ではランダム生検で陽性に出る頻度が 2% 未満と極めて低く²⁾、ルーチンには推奨していない。また、NCCN ガイドライン⁶⁾も EAU とほぼ同様の立場を取っている。

一方、前立腺部尿道に関しては、腫瘍が三角部や膀胱頸部にある場合、多発性腫瘍の場合、CIS の場合などで前立腺部尿道に癌が存在する可能性が高いとされ、適応と考えられる^{7~9)}。海外においては、このような症例のうち細胞診陽性例や前立腺部尿道に肉眼的異常を認める例では前立腺部尿道生検を推奨しており、また CIS の場合も推奨している⁵⁾。さらに、前立腺部尿道生検の方法に関しては、TUR 生検が推奨されている^{5, 10)}。生検部位に関しては、膀胱尿道全摘術標本の詳細な検索結果から、癌の浸潤が高頻度に認められた精阜脇の 5 時と 7 時の部位からの組織採取を奨める国内からの報告もある¹¹⁾。

参考文献

- 1) Kiemeny LA, Witjes JA, Heijbroek RP, et al. Should random urothelial biopsies be taken from patients with primary superficial bladder cancer? A decision analysis. Members of the Dutch South-East Co-Operative Urological Group. Br J Urol. 1994 ; 73 (2) : 164-71. (III)
- 2) van der Meijden A, Oosterlinck W, Brausi M, et al. Significance of bladder biopsies in Ta,T1 bladder tumors : a report of the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. Eur Urol. 1999 ; 35 : 267-71. (III)
- 3) May F, Treiber U, Hartung R, et al. Significance of random bladder biopsies in superficial bladder cancer. Eur Urol. 2003 ; 44 (1) : 47-50. (IVa)
- 4) Thorstenson A, Schumacher MC, Wiklund NP, et al. Diagnostic random bladder biopsies : reflections from a population-based cohort of 538 patients. Scand J Urol Nephrol. 2010 ; 44 (1) :

- 11-9. (IVa)
- 5) http://www.uroweb.org/gls/pdf/05_TaT1_Bladder_Cancer_LR.pdf
 - 6) http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf
 - 7) Matzkin H, Soloway MS, Hardeman S. Transitional cell carcinoma of the prostate. J Urol. 1991 ; 146 (5) : 1207-12. (I)
 - 8) Mungan MU, Canda AE, Tuzel E, et al. Risk factor for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. Eur Urol. 2005 ; 48 (5) : 760-3. (IVb)
 - 9) Liedberg F, Anderson H, Blackberg M, et al. Prospective study of transitional cell carcinoma in the prostatic urethra and prostate in the cystoprostatectomy specimen. Incidence, characteristics and preoperative detection. Scand J Urol Nephrol. 2007 ; 41 (4) : 290-6. (IVb)
 - 10) Shelfo SW, Brady JD, Soloway MS. Transurethral resection of bladder cancer. The mainstay of treatment Atlas of the Urologic Clinics of North America. 1997 ; 5 (2) : 1-14.
 - 11) Sakamoto N, Tsuneyoshi M, Naito S, et al. An adequate sampling of the prostate to identify prostatic involvement by urothelial carcinoma in bladder cancer patients. J Urol. 1993 ; 149 (2) : 318-21. (IVb)

CQ9：筋層非浸潤性膀胱癌に対して 2nd TUR は推奨されるか？

Answer

初回 TURBT での病理組織所見が T1 high grade 症例、あるいは切除切片に筋層成分が含まれていない場合、2nd TUR が推奨される（推奨グレード A）。

解説

TaT1 腫瘍の初回 TURBT 後に 2nd TUR を施行した場合、Ta では 22～72%、T1 では 20～78% の例で残存癌を認めることが諸家により報告されている¹⁾。さらに、初回の病理結果の 2～28% で T2 への upstaging が認められることも報告されており²⁻⁴⁾、筋層非浸潤性癌の TaT1 腫瘍と浸潤性癌の T2 腫瘍では治療方針が大きく異なることを考慮すると、初回 TURBT での understaging は患者の予後を考える上で無視し得ない。そこで、2nd TUR の有用性に関するランダム化比較試験も実施されており、長期成績で再発、進展を有意に抑制することが報告された⁵⁾。

残存腫瘍の存在部位は、その 80% が初回切除と同一部位であり^{1, 2)}、特に切除底で最も多いと言われている³⁾。時期と術式については諸家によりまちまちであるが、時期は初回 TURBT 後 1～8 週後、特に 4～6 週後に施行される報告が多い²⁻⁴⁾。また、切除部位は、すべての可視病変に加え、初回切除部位の底部の癒痕組織、さらには周囲の浮腫性変化の部位などの初回切除部位が中心である。また、T2 への upstaging を認める比率も無視できないことから、筋層が必ず含まれるように組織を採取することが重要である^{1, 4, 6)}。

以上、high grade の筋層非浸潤性膀胱癌あるいは T1 膀胱癌が初回 TURBT で検出された場合、2nd TUR が施行されるべきで、EAU⁷⁾ および NCCN⁸⁾ のガイドラインでも推奨されている。一方、初回 TURBT 検体に筋層が含まれなかった場合、筋層非浸潤性膀胱癌の確定診断はできない。したがって、初回 TURBT 時に筋層が含まれていない例や、不完全切除例でも 2nd TUR が施行されるべきである。

なお、2nd TUR の定義であるが、総論でも述べたように、Divrik らは、初回の TURBT において筋層が採取されているという条件下で、さらにもう一度広範囲かつ深く筋層の切除を行い、残存腫瘍の有無を評価することを 2nd TUR と正式に定義し、初回で不完全切除であった腫瘍に対し再度切除を試みる repeat TUR や、初回の TUR で筋層が採取できておらず筋層浸潤が完全に否定できな

い時にもう1回 staging のために行う restaging TUR とは区別して使用すべきと提唱している¹⁾。ただし、現時点で国内外において2nd TURに関する定義のディスカッションが十分になされていないことから、本ガイドラインでは「腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約（第1版）」⁹⁾に従い、それらを包括的に捉えて2nd TUR という表現で統一することにした。

・・・参考文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・

- 1) Schwaibold HE, Sivalingam S, May F, et al. The value of a second transurethral resection for T1 bladder cancer. BJU Int. 2006 ; 97 (6) : 1199-201. (IVb)
- 2) Sivalingam S, Probert JL, Schwaibold H. The role of repeat transurethral resection in the management of high-risk superficial transitional cell bladder cancer. BJU Int. 2005 ; 96 (6) : 759-62. (I)
- 3) Jakse G, Algaba F, Malmstrom PU, et al. A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma : why? Eur Urol. 2004 ; 45 : 539-46. (I)
- 4) Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, et al. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. Eur Urol. 2003 ; 43 : 241-5. (I)
- 5) Divrik RT, Sahin AF, Yildirim U, et al. Impact of routine second transurethral resection on the long-term outcome of patients with newly diagnosed pT1 urothelial carcinoma with respect to recurrence, progression rate, and disease-specific survival : a prospective randomised clinical trial. Eur Urol. 2010 ; 58 (2) : 185-90. (I)
- 6) Herr HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. J Urol. 1999 ; 162 (1) : 74-6. (IVb)
- 7) http://www.uroweb.org/gls/pdf/05_TaT1_Bladder_Cancer_LR.pdf
- 8) http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf
- 9) 日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会編. 泌尿器科・病理・放射線科 腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約（第1版），東京：金原出版，2011.

CQ10：初期治療後の推奨される follow-up プロトコルはあるのか？

Answer

初期治療後、通常3ヵ月後の膀胱鏡検査、尿細胞診検査を行い、その後リスク別に間隔の変更が行われるが、適切なプロトコルに関して結論は得られていない（推奨グレード B）。

解説

筋層非浸潤性膀胱癌に対する初期治療後の follow-up プロトコルは、患者にとって苦痛を伴う膀胱鏡検査がその中心となる。しかし、follow-up の膀胱鏡の回数を安全に減らせる可能性を検討したランダム化比較試験はなく、最適なプロトコルとしてのエビデンスはない。したがって、すべてレトロスペクティブ研究に基づくものとなるが、膀胱鏡の回数や期間については、EAU ガイドラインの再発、進展リスクなどに基づく個々の患者の再発と進展の可能性を反映して follow-up プロトコルを構築するべきである¹⁾。

EAU および NCCN のガイドラインでも、リスク分類に基づいた follow-up プロトコルが示されている。どちらもまず行われるのが、TURBT 後3ヵ月の膀胱鏡検査であり、この術後最初の検査結果は、再発、進展の予測因子とされている²⁾。

EAU ガイドラインでは、低再発・低進展リスク腫瘍では、術後3ヵ月で膀胱鏡を行い、陰性所見ならば9ヵ月後に施行し、以降5年まで年1回行うことが推奨されている。逆に、高進展リスク腫瘍では、3ヵ月の膀胱鏡と尿細胞診が陰性ならば、以降2年までは3ヵ月ごと、5年まで6ヵ月ごと、その後は年1回の膀胱鏡と尿細胞診を行い、並行して年1回の上尿路の画像検索が推奨されている。さらに、中リスク Ta 腫瘍では、これらの follow-up プロトコルを参考に、個々の症例に応じてプロトコルを計画することが推奨されている³⁾。

一方、NCCN ガイドラインでは、Ta low grade 腫瘍では、術後3ヵ月で膀胱鏡を行い、以降は適宜間隔をあけて膀胱鏡を行うことが推奨されており、T1 low grade および TaT1 high grade 腫瘍では、膀胱鏡と尿細胞診を2年までは3ヵ月ごと、以降は適宜間隔をあけて膀胱鏡を行うことが推奨されている。さらに、high grade 腫瘍では1～2年ごとに上部尿路検索が推奨されており、尿中の尿路上皮腫瘍マーカーなどもオプションに入っている⁴⁾。しかし、種々の尿中マーカー（バイオマーカー）も今後のさらなる検討が待たれるところである⁵⁾。

以上より、現時点では follow-up スケジュールに関する明確なエビデンスがないことから、これらにならって follow-up スケジュールを組んでいく必要があると思われる。

… 参考文献 ……………

- 1) Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables : a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol. 2006 ; 49 (3) : 466-5 ; discussion 475-7. Epub 2006 Jan 17. (I)
- 2) Solsona E, Iborra I, Dumont R, et al. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. J Urol. 2000 ; 163 (3 pt 1) : 685-9. (IVa)
- 3) http://www.uroweb.org/gls/pdf/05_TaT1_Bladder_Cancer_LR.pdf
- 4) http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf
- 5) van Rhijn BW, van der Poel HG, van der Kwast TH. Urine markers for bladder cancer surveillance : a systematic review. Eur Urol. 2005 ; 47 (6) : 736-48. (I)

CQ11 : TURBT 後に膀胱内に所見がなく尿細胞診陽性が持続した場合、どのような追加検査が推奨されるか？

Answer

膀胱内に異常所見がなく尿細胞診陽性が持続した場合、前立腺部尿道のTUR生検を含むランダム生検および両側上部尿路尿細胞診や必要に応じて尿管鏡検査による上部尿路の検索が推奨される（推奨グレードB）。

解説

TURBT後のfollow-up中に、画像診断および膀胱鏡検査で異常を認めないにもかかわらず、尿細胞診が陽性となった場合の評価については、NCCNガイドライン¹⁾に推奨検査が記載されているが、この場合にはCISの存在を意識して精査を進めることが重要である。

まず、前立腺部尿道のTUR生検を含む膀胱内のランダム生検と、両側上部尿路尿細胞診および尿管鏡検査を行うことが推奨されている。これらの結果、いずれも陰性の場合、3ヵ月ごとの膀胱鏡検査またはBCG維持注入療法、および3ヵ月ごとの上部尿路尿細胞診、尿管鏡検査を行うことが推奨されている。一方、膀胱所見が陽性の場合、BCG膀胱注療法が推奨される。また、上部尿路所見が陽性の場合、腎盂尿管癌のStage診断を行った後、そのStageに準じた標準的治療が推奨されている。なお、CQ4、CQ7の解説で言及したPDDも海外では推奨されており²⁾、今後の国内の動向が期待される。

同様に、上部尿路に関して、両側上部尿路尿細胞診や必要に応じて尿管鏡検査による検索を推奨する論文が見られた^{3~5)}。

… 参考文献 …

- 1) http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf
- 2) http://www.uroweb.org/gls/pdf/05_TaT1_Bladder_Cancer_LR.pdf
- 3) Schwalb DM, Herr HW, Fair WR. The management of clinically unconfirmed positive urinary cytology. J Urol. 1993 ; 150 (6) : 1751-6. (IV)
- 4) Donat SM. Evaluation and follow-up strategies for superficial bladder cancer. Urol Clin North Am. 2003 ; 30 (4) : 765-76. (IV)
- 5) 栗村雄一郎, 高橋 敦, 広部恵美, 他. 臨床的に腫瘍の存在が認められない尿細胞診陽性例の臨床的検討. 泌尿紀要. 2007 ; 53 : 455-8. (IV)

CQ12：低リスク筋層非浸潤性膀胱癌に対して抗癌剤即時単回注入は推奨されるか？

Answer

低リスク筋層非浸潤性膀胱癌に対する TURBT 後の抗癌剤即時単回注入は推奨される（推奨グレード A）。

解説

再発や進展のリスクが比較的低いと考えられる筋層非浸潤性膀胱癌であっても TURBT 後の膀胱内再発が高頻度に認められる。日本の臨床試験においてコントロール群（TURBT 後追加治療無し）の非再発率が Ta 症例では 1 年後 55.6%，3 年後 33.7% であり，T1 症例では 1 年後 50.2%，3 年後 30.2% と報告されている¹⁾。このため，MMC²⁾，THP-ADM³⁾ および epi-ADM⁴⁾ を用いた術後単回投与のランダム化比較試験が行われそれぞれの研究において再発を抑制する効果を認めた。さらにメタアナリシスでも有効性が明らかにされ，薬剤間の違いがないと報告された^{5, 6)}。また，MMC を用いた術後単回注入療法では長期の再発抑制効果も報告されている⁷⁾。

薬剤を注入するタイミングは臨床試験においては術後 6 時間以内とされていることが多い^{2, 3)} が，EAU および NCCN の診療ガイドラインでは TURBT 後 24 時間以内の注入が推奨されている。しかし多発腫瘍に対しては術後単回注入のみでは治療として不十分であるとされており⁶⁾，適応を十分に考慮するべきである。

薬剤の注入時間は，術後であることから注入後カテーテルを 1 時間クランプすることが多いが^{2, 3)}，術直後であることを考慮し，尿量増加に伴う膀胱過伸展から再出血や膀胱穿孔のリスクもあることを注意して観察しなくてはならない。TURBT の術中に膀胱穿孔を生じた，あるいはその疑いのある場合は即時注入による合併症を生じる場合もあるので⁸⁾，原則的には即時注入を行うべきではない。

参考文献

- 1) Hinotsu S, Akaza H, Ohashi Y, et al. Intravesical chemotherapy for maximum prophylaxis of new early phase superficial bladder carcinoma treated by transurethral resection : a combined analysis of trials by the Japanese Urological Cancer Research Group using smoothed hazard function. *Cancer*. 1999 ; 86 (9) : 1818-26. (I)
- 2) Solsona E, Iborra I, Ricós JV, et al. Effectiveness of a single immediate mitomycin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer : short and long-term followup. *J Urol*. 1999 ; 161 (4) : 1120-3. (II)

- 3) Okamura K, Ono Y, Kinukawa T, et al. Nagoya University Urological Oncology Group. Randomized study of single early instillation of (2''R) -4'-O-tetrahydropyranyl-doxorubicin for a single superficial bladder carcinoma. *Cancer*. 2002 ; 94 (9) : 2363-8. (II)
- 4) Rajala P, Kaasinen E, Raitanen M, et al. Finnbladder Group. Perioperative single dose instillation of epirubicin or interferon-alpha after transurethral resection for the prophylaxis of primary superficial bladder cancer recurrence : a prospective randomized multicenter study-FinnBladder III long-term results. *J Urol*. 2002 ; 168 (3) : 981-5. (II)
- 5) Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden APM. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer : a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol*. 2004 ; 171 : 2186-90. (I)
- 6) Sylvester RJ, Oosterlinck W, Witjes JA. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer : a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol*. 2008 ; 53 (4) : 709-19. (I)
- 7) De Nunzio C, Carbone A, Albisinni S, et al. Long-term experience with early single mitomycin C instillations in patients with low-risk non-muscle-invasive bladder cancer : prospective, single-centre randomised trial. *World J Urol*. 2011 ; 29 (4) : 517-21. (II)
- 8) Oddens JR, van der Meijden AP, Sylvester R. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder carcinoma patients. Is it always safe? *Eur Urol*. 2004 ; 46 (3) : 336-8. (V)

CQ13：中リスク筋層非浸潤性膀胱癌に対して抗癌剤維持投与は推奨されるか？

Answer

中リスク筋層非浸潤性膀胱癌に対する TURBT 後の補助療法は、抗癌剤即時注入に続いて維持投与が推奨される（推奨グレード A）。しかし、維持投与の用量やスケジュールについては現時点で結論が得られていない。

解説

まず誤解をさけるために、ここで言う「維持投与」は、BCG の膀胱内注入療法における導入療法後の「維持療法」とは違い、術直後単回投与以後の複数回投与を意味することを確認しておく。

中リスク（様々な定義があるが、BCG 投与の適応以外で単回投与のみでは TURBT 後の治療が十分ではない症例）の膀胱癌に対して、直後単回投与に引き続いて抗癌剤の膀胱内注入が必要となる¹⁾。

本邦ではアントラサイクリン系抗癌剤を用いた TURBT 後の膀胱内注入療法の有効性を明らかにするため、多施設共同ランダム化比較試験が行われてきた。それらの研究結果から、TURBT のみの群と比較して抗癌剤の膀胱内注入療法群で有意に術後の再発率が抑制されることが確認されている^{2, 3)}。海外のメタアナリシスからも、同様の結論が導かれている⁴⁾。このことから、抗癌剤の維持投与の有効性はコンセンサスが得られている。しかし、薬剤の種類、濃度および用量、注入の回数や間隔と継続期間については現時点で推奨される最適なレジメンは無い⁵⁾。その中で、総投与量を同じにして、違う濃度の3群比較を行った臨床試験⁶⁾では、非再発率の濃度依存性が明らかになった。つまり、dose intensity を上げることが再発抑制効果を高めることを示唆している。現時点では、臨床試験で用いられたレジメンを基本に、様々なアレンジをしながら維持投与が行われているのが現状である。

また、抗癌剤の維持投与による再発抑制効果は約 500 日までと推定されており⁷⁾、海外のランダム化比較試験をメタアナリシスした研究において再発抑制効果は認めるが、進展リスクは減少させない⁸⁾ことが明らかにされていることから、今後さらに長期間の再発抑制効果と、進展リスクの抑制をめざしたレジメンの開発が求められている。

参考文献

- 1) Gudjonsson S, Adell L, Merdasa F, et al. Should all patients with non-muscle-invasive bladder cancer receive early intravesical chemotherapy after transurethral resection? The results of a prospective randomised multicentre study. *Eur Urol.* 2009 ; 55 (4) : 773-80. (II)
- 2) Akaza H, Isaka S, Koiso K, et al. and the Japanese Urological Cancer Research Group for Adriamycin. Comparative analysis of short-term and long-term prophylactic intravesical chemotherapy of superficial bladder cancer. Prospective, randomized, controlled studies of the Japanese Urological Cancer Research Group. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1987;20 (Suppl) : S91-6. (II)
- 3) Akaza H, Koiso K, Kotake T, et al. and the Japanese Urological Cancer Research Group for Adriamycin. Long-term results of intravesical chemoprophylaxis of superficial bladder cancer : experience of the Japanese Urological Cancer Research Group for Adriamycin. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1992 : 30 (Suppl) : S15-20. (II)
- 4) Huncharek M, McGarry R, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder : results of a meta-analysis. *Anticancer Res.* 2001 : 21 (1B) : 765-9. (I)
- 5) Hendricksen K, Witjes WP, Idema JG, et al. Comparison of three schedules of intravesical epirubicin in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2008 ; 53 (5) : 984-91. (II)
- 6) Kuroda M, Nijima T, Kotake T, et al. 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.* 2004 : 45 (5) : 600-5. (II)
- 7) Hinotsu S, Akaza H, Ohashi Y, et al. Intravesical chemotherapy for maximum prophylaxis of new early phase superficial bladder carcinoma treated by transurethral resection : a combined analysis of trials by the Japanese Urological Cancer Research Group using smoothed hazard function. *Cancer.* 1999 ; 86 (9) : 1818-26. (I)
- 8) Witjes JA, Hendricksen K. Intravesical pharmacotherapy for non-muscleinvasive bladder cancer : A critical analysis of currently available drugs, treatment schedules, and long-term results. *Eur Urol.* 2008 ; 53 : 45-52. (I)

CQ14：中・高リスク筋層非浸潤性膀胱癌に対する BCG の推奨される注入レジメンはあるのか？

Answer

中・高リスク筋層非浸潤性膀胱癌に対する TURBT 後の術後補助治療としての BCG 膀胱療法は推奨されるが（推奨グレード B）、注入レジメンについては結論が得られていない。

解説

BCG 膀胱療法は中・高リスク筋層非浸潤性膀胱癌に対して再発の抑制効果を有することが確認されている^{1, 2)}。病期進展に関して抑制効果を認めるとする報告もあるが³⁾、否定的な意見もあり⁴⁾、一定の見解は得られていない。本邦における BCG 膀胱導入療法としては日本株（イムノブラダー膀胱用）で1回 80mg⁵⁾、コンノート株（イムシスト膀胱用）で1回 81mg⁶⁾を週1回、6～8週投与が一般的なレジメンである。なお2014年9月の時点でコンノート株はカナダ製造元より安定供給が困難なため欠品となっている。

BCG 膀胱療法は副作用の発現頻度が高く、完遂できない例もしばしば遭遇する。副作用の軽減を目的に低用量 BCG 膀胱療法の安全性、有効性が検証されてきた。海外の報告ではコンノート株 81mg と比較しその 1/3 量である 27mg において治療の有効性は同等で、副作用の発現が有意に減少することが確認されたが⁷⁾、1/6 量である 13.5mg とした場合は明らかに治療の有効性が低下すると報告されている⁸⁾。本邦においても現在、低用量 BCG 膀胱導入療法の治療的意義の検証が進行中である。また BCG の低用量使用以外にも抗菌剤予防投与⁹⁾などの副作用軽減の試みが報告されている。

中・高リスク筋層非浸潤性膀胱癌に対する BCG 膀胱療法は、再発予防効果の点から推奨されるがレジメンに関しては導入療法、維持療法ともに定まったレジメンが存在していないのが現状である。

参考文献

- 1) Kikuchi E, Fujimoto H, Mizutani Y, et al. Clinical outcome of tumor recurrence for Ta, T1 non-muscle invasive bladder cancer from the data on registered bladder cancer patients in Japan : 1999-2001 report from the Japanese Urological Association. Int J Urol. 2009 ; 16 (3) : 279-86. (IVb)
- 2) Shelley MD, Mason MD, Kynaston H. Intravesical therapy for superficial bladder cancer : a systematic review of randomised trials and meta-analyses. Cancer Treat Rev. 2010 ; 36 (3) :

- 195-205. (I)
- 3) Sylvester RJ, van der MA, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer : a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2002 ; 168 (5) : 1964-70. (I)
 - 4) Malmstrom PU, Sylvester RJ, Crawford DE, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2009 ; 56 (2) : 247-56. (I)
 - 5) Hinotsu S, Akaza H, Isaka S, et al. Sustained prophylactic effect of intravesical bacille Calmette-Guerin for superficial bladder cancer : A smoothed hazard analysis in a randomized prospective study. *Urology.* 2006 ; 67 (3) : 545-9. (II)
 - 6) Akaza H, Koiso K, Ozono S, et al. A clinical study of PMCJ-9 (Bacillus Calmette-Guerin Connaught strain) treatment of superficial bladder cancer and carcinoma in situ of the bladder. *Jpn J Clin Oncol.* 2003 ; 33 (8) : 382-90. (III)
 - 7) Martinez-Pineiro JA, Martinez-Pineiro L, Solsona E, et al. Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. *J Urol.* 2005 ; 174 (4 Pt 1) : 1242-7. (II)
 - 8) Ojea A, Nogueira JL, Solsona E, et al. A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer : low-dose bacillus Calmette-Guerin (27mg) versus very low-dose bacillus Calmette-Guerin (13.5mg) versus mitomycin C. *Eur Urol.* 2007 ; 52 (5) : 1398-406. (II)
 - 9) Colombel M, Saint F, Chopin D, et al. The effect of ofloxacin on bacillus calmette-guerin induced toxicity in patients with superficial bladder cancer : results of a randomized, prospective, double-blind, placebo controlled, multicenter study. *J Urol.* 2006 ; 176 (3) : 935-9. (II)

CQ15 : 中・高リスク筋層非浸潤性膀胱癌に対して BCG 維持療法は推奨されるか？

Answer

中・高リスク筋層非浸潤性膀胱癌に対する BCG 膀胱注維持療法は推奨される（推奨グレード B）。

解説

BCG 維持療法は中・高リスク筋層非浸潤性膀胱癌に対して再発抑制効果を有することが大規模臨床試験により確認されている。SWOG の臨床試験では高リスク筋層非浸潤性膀胱癌を 6 回の BCG 導入療法後に定期的に 3 週間の BCG 維持注入を 3 年間行う BCG 維持療法群（BCG 注入，計 27 回投与）と BCG 導入療法群にランダム化割り付けし，その治療成績を比較検討している¹⁾。その結果，BCG 維持療法群では無再発生存期間，無増悪生存期間の有意な延長が確認された。しかし BCG 維持療法の完遂率はわずか 16% であった。EORTC の臨床試験では中・高リスク筋層非浸潤性膀胱癌に対して SWOG と同様の維持療法のスケジュールを用いて，BCG 膀胱注群とエピルビシン膀胱注群をランダム化比較検討しているが，BCG 維持療法群で再発までの期間，転移までの期間の有意な延長，癌特異的生存率，全生存率の有意な改善が確認された²⁾。BCG 維持療法の完遂率は 29% であった。いずれの臨床試験においても BCG 維持療法の有意な治療効果が認められているが，完遂率の低さが問題である。SWOG の維持療法のスケジュールを 18 ヶ月と短縮し，BCG 導入療法群と BCG 維持療法群をランダム化比較検討した結果が本邦より報告されている³⁾。BCG 維持療法群で無再発生存率の有意な改善が確認され，18 ヶ月の時点で 3 週の BCG 投与が可能であった割合は 42% であった。

ランダム化比較試験のメタアナリシスにおいても BCG 維持療法の再発予防効果は証明されているが，病期進展抑制効果に関しては肯定的な結果⁴⁾と否定的な結果⁵⁾が報告されており一定の見解は得られていない。これらのメタアナリシスはいずれも観察期間が短く，結果的に病期進展率の低い臨床研究を集積して検討している。また病期進展まで複数の治療がオーバーラップして施行されているため，正確な BCG 維持療法単独の病期進展抑制効果を検証することは難しいと言える。

2014 年版 EAU ガイドラインでは，中リスク筋層非浸潤性膀胱癌では，抗癌剤の即時単回注入後に最大 1 年間の抗癌剤の注入療法もしくは 1 年間の BCG 維持

療法を推奨しており，高リスク筋層非浸潤性膀胱癌では1～3年間のBCG維持療法を推奨している⁶⁾。1つのメタアナリシスにおいて，マイトマイシンC膀胱療法と比較しBCG維持療法が再発あるいは病期進展抑制効果に優位性を示すためには少なくとも1年間のBCG注入が必要であったことから⁷⁾，BCG維持療法の投与期間を少なくとも1年間と設定している。

中・高リスク筋層非浸潤性膀胱癌に対するBCG維持療法は，再発予防効果の点から推奨される。しかしながらBCGの投与量，投与回数，投与タイミング，投与期間などの具体的な投与スケジュールは定まっておらず，また完遂率の低さ，高頻度の副作用発現などの問題点も存在する。今後さらなるBCG維持療法の最適なレジメンの確立が望まれる。

… 参考文献 …

- 1) Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder : a randomized Southwest Oncology Group Study. J Urol. 2000 ; 163 (4) : 1124-9. (II)
- 2) Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, et al. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin, and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. Eur Urol. 2010 ; 57 (5) : 766-73. (II)
- 3) Hinotsu S, Akaza H, Naito S, et al. Maintenance therapy with bacillus Calmette-Guerin Connaught strain clearly prolongs recurrence-free survival following transurethral resection of bladder tumour for non-muscle-invasive bladder cancer. BJU Int. 2011 ; 108 (2) : 187-95. (II)
- 4) Sylvester RJ, van der MA, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer : a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. J Urol. 2002 ; 168 (5) : 1964-70. (I)
- 5) Malmstrom PU, Sylvester RJ, Crawford DE, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol. 2009 ; 56 (2) : 247-56. (I)
- 6) European Association of Urology. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder : Update 2013. [http : //www.uroweb.org/gls/pdf/05%20Non-muscle%20Invasive%20BC_TaT1_LR.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/05%20Non-muscle%20Invasive%20BC_TaT1_LR.pdf)
- 7) Bohle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer : a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. J Urol. 2003 ; 169 (1) : 90-5. (I)

CQ16 : BCG failure をきたした Ta, T1 膀胱癌に対してどのような治療が推奨されるか？

Answer

BCG failure 症例のうち BCG-refractory 症例に対しては膀胱全摘が推奨される (推奨グレード B)。

解説

Ta, T1 膀胱癌の BCG failure に対する治療を考える際に重要な点はその定義を明確に定めることである¹⁾。Nieder らは T1 腫瘍の治療指針を検討した国際コンセンサス会議において BCG failure を取り上げ、分かりやすく BCG-refractory, BCG-resistant, BCG-relapsing, BCG-intolerant の4つに分類している (IV. 筋層非浸潤性膀胱癌の治療 総論 表3参照)²⁾。Nieder らの分類に従った検討によると、BCG failure 症例のうちその大半を BCG-relapsing が占め (約60%)、次いで BCG-refractory (約25%)、BCG-intolerant (約13%) と続き、BCG-resistant は全体の2%であったとされ、BCG-refractory は他の BCG failure 様式と比べ、後に病期進展を生じる可能性が有意に高いと報告されている³⁾。

2014 年度版 EAU ガイドラインでは BCG-refractory を、1) BCG 治療後3カ月の時点で high grade の筋層非浸潤性乳頭状膀胱癌が存在する場合、2) BCG 治療後3カ月と6カ月の時点で (乳頭状腫瘍を随伴しない) CIS が存在する場合、あるいは、3) BCG 治療中 high grade 腫瘍が出現した場合と定義している⁴⁾。また BCG-refractory に対する治療としては膀胱全摘を推奨している。BCG-refractory 症例に対して即時膀胱全摘を推奨している報告は少なくない⁵⁾。

参考文献

- 1) Herr HW, Dalbagni G. Defining bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder tumors. *J Urol.* 2003 ; 169 (5) : 1706-8. (IVb)
- 2) Nieder AM, Brausi M, Lamm D, et al. Management of stage T1 tumors of the bladder : International Consensus Panel. *Urology.* 2005 ; 66 (6 Suppl 1) : 108-25. (VI)
- 3) Shirakawa H, Kikuchi E, Tanaka N, et al. Prognostic significance of Bacillus Calmette-Guerin failure classification in non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int.* 2012 ; 110 (6 Pt B) : E216-21. (IVb)
- 4) European Association of Urology. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder : Update 2013. *Eur Urol.* 2013 ; 64 (4) : 639-53.
- 5) Raj GV, Herr H, Serio AM, et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol.* 2007 ; 177 (4) : 1283-6 ; discussion 1286. (IVb)

CQ17 : BCG 治療後に再発をきたした Ta, T1 膀胱癌に対して 2nd line BCG 膀胱内注入療法は推奨されるか？

Answer

BCG 膀胱内注入療法後の再発症例に対しては 2nd line BCG 膀胱内注入療法を行ってもよいが、必要に応じて膀胱全摘を考慮すべきである（推奨グレード C1）。

解説

初回 BCG 膀胱内注入療法後 6 ヶ月以降に癌が再発した、いわゆる BCG-relapsing 症例に対して 2nd line BCG 膀胱内注入療法を行った成績では、その後の 5 年非再発率は 45～60% と報告されている^{1, 2)}。2014 年度版 EAU ガイドラインにおいては BCG 膀胱内注入療法後の high grade 再発症例に対しては膀胱全摘を推奨しているが、初発が中リスク筋層非浸潤性膀胱癌で BCG 膀胱内注入療法後の low grade 再発症例に対しては追加の BCG あるいは抗癌剤膀胱注療法を推奨している³⁾。また BCG 膀胱内注入療法後 3 ヶ月目に CIS が確認された場合においても追加の BCG 膀胱内注入療法により 50% 以上の症例で CR が得られるとしている。

一方で、2nd line BCG 膀胱内注入療法後に病期進展するケースが少なからず存在する²⁾。2nd line BCG 膀胱内注入療法で治療効果を認める群を事前に予測することが困難であること、BCG-relapsing 症例に対して 2nd line BCG 膀胱内注入療法と即時膀胱全摘術を直接比較検討した前向き研究が存在しないことなどから、BCG-relapsing 症例に対して 2nd line BCG 膀胱内注入療法選択の際にはその後の病期進展の可能性を念頭に置きながら慎重な経過観察が必要である。

・・・参考文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・

- 1) Bui TT, Schellhammer PF. Additional bacillus Calmette-Guerin therapy for recurrent transitional cell carcinoma after an initial complete response. *Urology*. 1997 ; 49 (5) : 687-90 ; discussion 690-1. (IVb)
- 2) Matsumoto K, Kikuchi E, Shirakawa H, et al. Risk of subsequent tumour recurrence and stage progression in bacille Calmette-Guerin relapsing non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int*. 2012 ; 110 (11 Pt B) : E508-13. (IVb)
- 3) European Association of Urology. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder : Update 2013. *Eur Urol*. 2013 ; 64 (4) : 639-53.

CQ18：高リスク筋層非浸潤性膀胱癌に対する膀胱全摘除術の推奨されるタイミングはあるのか？

Answer

高リスク筋層非浸潤性膀胱癌で進展リスクの高い症例、BCG-refractory 症例に対しては膀胱全摘除術が推奨される（推奨グレード B）。

解説

高リスク癌に対する膀胱全摘除術は、結果的に適切な治療と判断されることもある反面、摘出が overtreatment と判断されることもあるが、保存的治療とのランダム化比較試験はなく、議論の多いところである¹⁾。したがって、高リスク癌の中でも高進展リスクをいかに見分けるかが、この適応を判断する際に最も重要である。また、当然のことながら、手術適応のみならず施行時期について、病理学的因子や臨床経過などを考慮した上で、即時的还是しくは待機的かについて述べられることが多い。

EAU ガイドライン²⁾では、再発・進展のリスクに基づいて、高進展リスクの多発性かつ / あるいは大きな (3cm 以上) T1 high grade 腫瘍, 随伴性 CIS を伴った T1 high grade 腫瘍, 再発性の T1 high grade 腫瘍, 前立腺部尿道に T1 high grade または CIS を認める症例, micropapillary variant を認める症例などに対して即時膀胱全摘除術を推奨している¹⁾。さらに、BCG 膀胱療法後の、いわゆる BCG-refractory 例 (CQ17, 22 参照) に対しても、待機的膀胱全摘除術が推奨されている。NCCN のガイドライン³⁾でも同様のことが述べられているが、BCG-refractory に対しては膀胱療法薬が BCG だけでなく抗癌剤への変更も選択肢とされており、さらに膀胱療法を 2 コース行った後に判断を行う点が若干異なっている。

また、待機的全摘除術の場合、そのタイミングは、TURBT 後 3 ヶ月の時点および膀胱療法を 1 もしくは 2 コース行った時点がポイントとなる。この場合の TURBT 後 3 ヶ月の時点と膀胱療法を 1 コース行った時点とはほぼ同義語と思われる。すなわち、高リスク癌に対して、TURBT 後にまず BCG 膀胱療法を 1 コース行ったとしても、3 ヶ月後の膀胱鏡検査で前述のような高リスク腫瘍を認めた場合、その時点で膀胱全摘除術が推奨されることになる。特に、随伴性 CIS や前立腺浸潤を伴っている場合は、この時点での膀胱全摘除術が奨められる^{4, 5)}。

一方、即時膀胱全摘除術については、T1 腫瘍に対する 2nd TUR で再び T1 腫瘍を認めた場合、その後に筋層浸潤性癌に進展する可能性が高く、この時点で

の膀胱全摘除術を奨めており⁶⁾、また病理組織学的に micropapillary variant を認める場合にも、BCG に効果が期待できないため、早期の膀胱全摘除術を奨めている⁷⁾。

… 参考文献 ……………

- 1) Bochner BH. Optimal timing of radical cystectomy for patients with T1 bladder cancer. Urol Oncol. 2009 ; 27 (3) : 329-31.
- 2) http://www.uroweb.org/gls/pdf/05_TaT1_Bladder_Cancer_LR.pdf
- 3) http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf
- 4) Solsona E, Iborra I, Dumont R, et al. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. J Urol. 2000 ; 164 (3 Pt 1) : 685-9. (IVa)
- 5) Solsona E, Iborra I, Rubio J, et al. The optimum timing of radical cystectomy for patients with recurrent high-risk superficial bladder tumour. BJU Int. 2004 ; 94 (9) : 1258-62. (IVa)
- 6) Herr HW, Donat SM, Dalbagni G. Can restaging transurethral resection of T1 bladder cancer select patients for immediate cystectomy? J Urol. 2007 ; 177 (1) : 75-9. (IVb)
- 7) Kamat AM, Gee JR, Dinney CP, et al. The case for early cystectomy in the treatment of non-muscle invasive micropapillary bladder carcinoma. J Urol. 2006 ; 175 (3 Pt 1) : 881-5. (IVb)

V. CIS の治療

総論

CIS の治療として、BCG 膀胱内注入療法が 1st line として一般的である。CIS に対する BCG 膀胱内注入療法のレジメンを検討したエビデンスの高いランダム化比較試験は 2009 年以降もない。後ろ向きのコホート研究で、BCG 膀胱内注入療法で 72～93% の CR を得られたと報告されており、本邦からも竹中らが CIS に対する BCG 導入療法で 86.5% に CR を得られたと報告している^{1~3)}。NCCN や EAU のガイドラインでは、週 1 回 6 週間投与の BCG が推奨されている^{4, 5)}。1 回投与量はコンノート株で 81mg であるが、本邦では日本株 80mg の投与も行われ、8 回を基本としていたが^{6, 7)}、維持療法に対する導入療法の報告では本邦でも 6 回投与が基本となっている⁸⁾。したがって現時点では推奨される BCG 導入療法のレジメンは週 1 回 6 週間の投与である。BCG が施行できない症例では、マイトマイシン C (MMC) の膀胱内注入療法が NCCN ガイドラインで推奨されている⁵⁾。腫瘍進展について検討した EORTC-GUCC のメタアナリシスのサブ解析で 403 人の CIS 患者に対して、膀胱内注入化学療法と比較して BCG 膀胱内注入療法の有用性が示されている⁹⁾。

1 回投与量については、標準量 (81mg) と 1/3 量 (27mg) でのランダム化比較試験が報告されており、多発性腫瘍を含む高リスク腫瘍では標準量の治療が推奨されている¹⁰⁾。

CIS に対する BCG 膀胱内注入維持療法については、NCCN のガイドラインは、選択肢の 1 つとして推奨している。EAU のガイドラインでは LE:1a で推奨されている。CIS に対する BCG 膀胱内注入のランダム化比較試験はほとんどないが、膀胱内注入化学療法と BCG を比較した臨床試験のメタアナリシスでは、BCG 膀胱内注入維持療法の有用性が MMC 膀胱内注入との比較で示されている¹¹⁾。維持療法の適正なスケジュールは定まっていない。SWOG のランダム化比較試験では CIS を含む high risk 癌に導入療法を週 1 回 6 週施行した後、3 ヶ月毎に 3 週間の維持療法を 3 年行っている¹²⁾。本邦の樋之津らは Ta, T1 の NMIBC に BCG 導入療法後 3, 6, 12 および 18 ヶ月後に週 1 回 3 週の維持療法のレジメンを報告している⁸⁾。他に、本邦からは 3 ヶ月毎に 3 年間の週 1 回 2 週を行うレジメンなどが報告されている¹⁴⁾。種々のレジメンで行われているにもかかわらず、ランダム化比較試験のメタアナリシスで BCG 維持注入療法は進展を 27% 阻止すると報告されている⁹⁾。Witjes らの報告によれば、欧米では CIS を含む high risk の症例の 50% に対し BCG 膀胱内注入維持療法がガイドラインの推奨通り施行されていたが、逆に 12.5% の症例では膀胱内注入化学療法がガイドラインに反して施行されていた¹⁴⁾。結論としては、標準量 BCG を用いた導入

療法（週1回80～81mg×6回）に1年間以上の維持療法がCISに対し推奨されるレジメンである。

EAUおよびAUA guidelineではBCG一次膀胱注療法に反応しない(CRとならない)患者に対して、2nd line（二次）注入療法または膀胱全摘術が推奨されている。一般にBCG抵抗例に対する2nd line BCG注入療法は50%以上でCRとなり¹⁵⁾、約35%は2年以上再発なく経過すると報告されている¹⁶⁾。

Tilkiらは膀胱内注入療法に抵抗性を示したCISに対して膀胱全摘術を施行した243例の後ろ向き解析結果より、22.6%に筋層浸潤、5.8%にリンパ節転移を認め、予後不良であったと報告している¹⁷⁾。一方再発例に関しては、2nd line BCG注入療法の良い適応と考えられる。結論として、BCG注入によっていったん腫瘍が消失した症例に対する2nd line BCG注入療法は推奨されるが、BCG注入によって腫瘍が消失しなかった症例には推奨されない。

CISに対する早期の膀胱全摘については、BCG膀胱内注入療法とのランダム化比較試験はない。またCISの膀胱全摘のタイミングを検討したエビデンスレベルの高いランダム化比較試験はない。2009年の本ガイドラインでは2nd line BCG無効症例およびBCG注入によって腫瘍が消失しない症例に対して膀胱全摘を推奨した。近年のEAUやNCCNのガイドラインでは、BCG注入によって腫瘍が消失しない症例、2nd line BCG無効症例、前立腺部尿道にCISを認める場合に膀胱全摘が推奨されている。

・・・参考文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・

- 1) Losa A, Hurler R, Lembo A. Low dose bacillus Calmette-Gueérin for carcinoma in situ of the bladder : long-term results. J Urol 2000 ; 163 : 68-72. (IVb)
- 2) Griffiths TRL, Charlton M, Neal DE, et al. Treatment of carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin without maintenance. J Urol 2002 ; 167 : 2408-12. (IVa)
- 3) Takenaka A, Yamada Y, Miyake H, et al. Clinical outcomes of bacillus Calmette-Guerin instillation therapy of carcinoma in situ of urinary bladder. Int J Urol 2008 ; 15 : 309-13. (IVb)
- 4) European Association of Urology. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder. http://www.uroweb.org/fileadmin/guidelines/Total_file_2013_large_guidelines_prints.pdf
- 5) Clark PE, Agarwal N, Biagioli MC, et al. Bladder cancer. J Natl Compr Canc Netw 2013 ; 11 : 446-75. <http://www.jnccn.org/content/11/4/446.full>.
- 6) Akaza H, Hinotsu S, Aso Y, et al. Bacillus Calmette-Guerin treatment of existing papillary bladder cancer and carcinoma in situ of the bladder. Four-year results. The bladder Cancer BCG Study Group. Cancer. 1995 ; 75 : 552-9. (II)
- 7) Akaza H, Koiso K, Ozono S, et al. PMCJ-9 Study Group in Japan. A clinical study of PMCJ-9 (Bacillus Calmette-Guerin Connaught strain) treatment of superficial bladder cancer and carcinoma in situ of the bladder. Jpn J Clin Oncol. 2003 ; 33 : 382-90. (III)
- 8) Hinotsu S, Akaza H, Naito S, et al. Maintenance therapy with bacillus Calmette-Guerin Connaught strain clearly prolongs recurrence-free survival following transurethral resection of bladder tumor for non-muscle-invasive bladder cancer. BJU Int. 2011 ; 108 : 187-95. (II)
- 9) Sylvester RJ, van der MEIJDEN AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer : a meta-analysis of the

- published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2002 ; 168 : 1964-70. (I)
- 10) Martínez-Piñero JA, Flores N, Isorna S, et al. ; for CUETO (Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico). Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacille Calmette-Guérin with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. *BJU Int.* 2002 ; 89 : 671-80. (II)
 - 11) Sylvester RJ, van der Meijden AP, et al. Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder : a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2005 ; 174 : 86-91. (I)
 - 12) Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder : a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol.* 2000 ; 163 : 1124-9. (II)
 - 13) Kanagawa Urological Research Group (KURG). A 2-week maintenance regimen of intravesical instillation of bacillus Calmette-Guerin is safe, adherent and effective in patients with non-muscle-invasive bladder cancer : a prospective, multicenter phase II clinical trial. *Jpn J Clin Oncol.* 2012 ; 42 : 813-9. (IVa)
 - 14) Witjes JA, Palou J, Soloway M, et al. Current clinical practice gaps in the treatment of intermediate- and high-risk non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) with emphasis on the use of bacillus Calmette-Guerin (BCG) : results of an international individual patient data survey (IPDS). *BJU Int.* 2013 ; doi : 10.1111/bju.12012. (IVb)
 - 15) Sylvester RJ, van der Meijden A, Witjes JA, et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology.* 2005 ; 66 (6 Suppl 1) : 90-107. (I)
 - 16) O'Donnell MA, Boehle A. Treatment options for BCG failures. *World J Urol.* 2006;24:481-7.(V)
 - 17) Tilki D, Reich O, Svatek RS, et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical carcinoma in situ only treated with radical cystectomy : an international study of 243 patients. *J Urol.* 2010 ; 183 : 1757-63. (IVb)

CQ19: CIS に対する BCG の推奨されるレジメンはあるのか？

Answer

標準量 BCG を用いた導入療法（週 1 回 80～81mg×6～8 回）に 1 年間以上の維持療法が推奨されるレジメンである（推奨グレード B）。

解説

CIS は無治療の場合、50～83% が筋層浸潤性となり、約 40% が癌死するといわれ¹⁾、BCG または膀胱全摘が推奨されている。CIS に対する膀胱全摘の場合、5 年生存率は 80% 以上と良好であるが、約 50% が過剰治療であるとされ、初期治療として BCG 膀胱療法が有効である。EAU、NCCN ガイドラインにおいて CIS に対する BCG の推奨レジメンは週 1 回、6 週間投与となっている^{2) 3)}。Zlotta らは末梢血単核球成分によるリンパ球刺激試験を行い、マイコバクテリア抗原曝露例では 4 週目に、非曝露例でも 6 週目に最大刺激となったことより、6 週間の導入注入療法の妥当性を強調している⁴⁾。

Jakse らは、103 例の膀胱 CIS 患者に対して BCG 膀胱療法（BCG Connaught 120mg/回×6 回膀胱注を初回導入とし、CR とならない症例は 2nd line を追加）の有用性を検討する非ランダム化前向き研究を行い、CR 率：75%、有害事象による治療中止：10%、5 年非再発率は 60% と報告し、長期に経過観察が必要と結論している⁵⁾。

1 回投与量について Martínez-Piñeiro らは、CIS を含む筋層非浸潤性膀胱癌に対する TURBT 後の BCG 膀胱療法症例 500 例に対して標準量（81mg）と 1/3 量（27mg）のランダム化比較試験を行い、再発に関しては 1/3 量でも標準量と同等の効果と少ない有害事象が期待できるが、多発性腫瘍を含む高リスク腫瘍は標準量の治療が推奨されると報告している⁶⁾。

1/6 量と標準量を比較検討した CUETO からの報告では有害事象の発生頻度は同じで再発の抑制効果は劣っており、減量による重篤な有害事象の減少効果は認められなかったと報告している⁷⁾。

結論として BCG1 回投与量減量により標準量と比べ、同等の治療効果と有害事象減少の可能性はあるものの、少なくとも CIS のような high-risk 症例に対しては標準量を使用すべきであろう。

参考文献

- 1) van Rhijn BW, Burger M, Lotan Y, et al. Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer : from epidemiology to treatment strategy. *Eur Urol.* 2009 ; 56 : 430-42. (I)
- 2) European Association of Urology. Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). http://www.uroweb.org/fileadmin/guidelines/Total_file_2013_large_guidelines_prints.pdf
- 3) Clark PE, Agarwal N, Biagioli MC, et al. Bladder cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2013 ; 11 : 446-75. <http://www.jnccn.org/content/11/4/446.full>. (I)
- 4) Zlotta AR, van Vooren JP, Huygen K, et al. What is the optimal regimen for BCG intravesical therapy? Are six weekly instillations necessary? *Eur Urol.* 2000 ; 37 : 470-7. (IVb)
- 5) Jakse G, Hall R, Bono A, et al. Intravesical BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder : long-term results of EORTC GU Group phase II protocol 30861. *Eur Urol.* 2001 ; 40 : 144-50. (III)
- 6) Martínez-Piñeiro JA, Flores N, Isorna S, et al. Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacille Calmette-Guérin with a reduced dose of 27mg in superficial bladder cancer. *BJU Int.* 2002 ; 89 : 671-80. (II)
- 7) Ojea A, Nogueira JL, Solsona E, et al. A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer : low-dose bacillus Calmette-Guerin (27mg) versus very low-dose bacillus Calmette-Guerin (13.5mg) versus mitomycin C. *Eur Urol.* 2007 ; 52 : 1398-406. (II)

CQ20 : CIS に対する BCG 維持注入療法は推奨されるか？

Answer

CIS に対する BCG 維持注入療法は推奨される (推奨グレード A)。

解説

CIS に対する BCG 導入療法の CR 達成率は 70～80% と高いが、その後 10～20% が筋層浸潤性となる¹⁾。Jakse らは BCG 導入療法で CR となり維持療法無施行の 77 例を検討し、経過観察期間 7.6 年で 16 例 (20.8%) が癌死したと報告し²⁾、導入療法のみでの治療の限界が示唆される。EORTC-GUCG の行った 4,863 例 (うち 403 例に CIS を含む) の筋層非浸潤性膀胱癌に対する BCG 注入療法のメタアナリシス解析において維持療法を行った BCG 療法は、抗癌剤注入を含むその他の術後治療に比べ、27% の進展のリスク減少効果が認められたと報告されている³⁾。EAU ガイドラインでは CIS を含む high-grade Ta, T1 腫瘍に対する術後補助療法として BCG 導入療法とその後 1～3 年間の維持療法を推奨している⁴⁾。Sylvester らは CIS 700 例に対する BCG 注入療法と抗癌剤注入療法のメタアナリシスを行い、非再発率は維持療法追加時のみ抗癌剤より予後良好であったと報告しており、維持療法の重要性を示唆している⁵⁾。

維持療法はその後の再発進展を抑制する効果は認められているものの、投与期間や投与量は確定していない。CIS を含む筋層非浸潤性膀胱癌に対する術後再発予防目的では術後 3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月の 1 年間維持療法、これに加え 18 ヶ月、24 ヶ月、30 ヶ月、36 ヶ月の週 1 回、3 週投与の 3 年間維持療法の有用性が報告されている⁶⁾。しかし完遂率が低いことが指摘され、至適投与期間については今後の課題である。投与回数は各時点で週 1 回×3 週投与が多いが、週 1 回×2 週投与でも同等の非再発率と完遂率の向上の報告もある⁷⁾。Zlotta らは、リンパ球刺激試験による BCG 注入療法の基礎的評価を行い、導入療法により刺激されたリンパ球は、全例治療後 6 ヶ月で治療前値まで戻ったこと、維持療法施行例はその後 2 回連続 BCG 注入により、リンパ球刺激が最大値まで上昇したことを報告しており、維持療法を 2～3 週続けることによる免疫能のブースト効果の妥当性が示唆される⁸⁾。EAU ガイドラインにおいても維持療法の重要性は強調しながらも具体的なレジメンについては明言を避け、1～3 年間の維持療法という表現に留めている⁴⁾。

また Oddens らは intermediate-risk および high-risk 症例 1,355 例を投与量 (1/3 量、標準)、維持療法期間 (1 年、3 年) の組み合わせで 4 群にわけたランダム化

比較試験を行い、1/3量で1年間の維持療法は標準量で3年間の維持療法に比べ5年非再発率が有意に低下したが、進展や死亡に関しては有意差を認めなかったと報告している⁹⁾。彼らは subgroup 解析結果より、intermediate risk 症例に対しては標準量で1年間の維持療法を、high-risk 症例に対しては標準量で3年間の維持療法を推奨しているが、期間については有害事象やコストを考慮したうえで決定すべきとしている。

結論として CIS 治療において標準量で1～3年の維持療法は必要である。

… 参考文献 …

- 1) Solsona E, Iborra I, Dumont R, et al. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol.* 2000 ; 164 : 685-9. (IVa)
- 2) Jakse G, Hall R, Bono A, et al. Intravesical BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder : long-term results of EORTC GU Group phase II protocol 30861. *Eur Urol.* 2001 ; 40 : 144-50. (III)
- 3) Sylvester RJ, van der MEIJDEN AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer : a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2002 ; 168 : 1964-70. (I)
- 4) European Association of Urology. Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). http://www.uroweb.org/fileadmin/guidelines/Total_file_2014_large_guidelines_prints.pdf.
- 5) Sylvester RJ, van der Meijden AP, Witjes JA, et al. Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder : a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2005;174:86-91. (I)
- 6) Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder : a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol.* 2000 ; 163 : 1124-9. (II)
- 7) Kanagawa Urological Research Group (KURG). A 2-week maintenance regimen of intravesical instillation of bacillus Calmette-Guerin is safe, adherent and effective in patients with non-muscle-invasive bladder cancer : a prospective, multicenter phase II clinical trial. *Jpn J Clin Oncol.* 2012 ; 42 : 813-9. (IVa)
- 8) Zlotta AR, van Vooren JP, Huygen K, et al. What is the optimal regimen for BCG intravesical therapy? Are six weekly instillations necessary? *Eur Urol.* 2000 ; 37 : 470-7. (IVb)
- 9) Oddens J, Brausi M, Sylvester R, et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guérin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder : one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol.* 2013 ; 63 : 462-72. (III)

CQ21 : BCG 治療後に再発した CIS 症例に対する 2nd line BCG 注入療法は推奨されるか？

Answer

BCG 治療後に再発した CIS 症例に対する推奨治療は膀胱全摘であるが、膀胱全摘が困難な症例や再発までの期間が1年以上経過した症例では 2nd line BCG 注入療法も選択のオプションとなりうる (推奨グレード C1)。

解説

CIS に対する BCG 注入後 3 ヶ月時点で CIS が残存する症例は、2nd line BCG 注入療法により 50% 以上で CR となり¹⁾、約 35% は 2 年以上再発なく経過すると報告²⁾されている。一方、BCG 導入療法 1～2 コース施行後の再発症例で T1/high grade 症例は膀胱全摘を推奨する報告もある。しかし本設問は BCG 一次注入療法で一旦 CR となった後の CIS 再発であり、CIS 症例を対象とした BCG 注入療法後再発に対するエビデンスのある報告は存在しない。

Tilki らは膀胱全摘症例 3,207 例のうち primary CIS により膀胱全摘が施行された 243 例を後ろ向き解析し、22.6% に pT2 以上症例、5.8% にリンパ節転移症例を認め、5 年非再発率および癌特異生存率はそれぞれ 74%、85% であり、たとえ膀胱全摘を行っても予後不良であると報告している³⁾。一方 Gallagher らは筋層非浸潤性膀胱癌を対象とした BCG+インターフェロン併用注入療法後の非再発率を BCG 未治療例と治療後再発症例との間で検討し、BCG 治療後 12 ヶ月以上経過して再発した症例は BCG 未治療症例と治療効果は同等であったと報告している⁴⁾。この報告は対象や治療法などが本設問と異なるものの、BCG 一次治療後再発までの期間は再発腫瘍の biological behavior を反映していると思われる。EAU guideline では BCG 一次療法の効果にかかわらず、high grade 腫瘍 (CIS はこれに該当) 再発は BCG failure に分類され、膀胱全摘を推奨しているものの 2nd line BCG 注入療法の有効性についても言及している。

結論として BCG 治療後に再発した CIS 症例に対する推奨治療は膀胱全摘であるものの、対象患者の膀胱全摘に対する忍容性や BCG 一次治療から再発までの期間を考慮したとき、2nd line BCG 注入療法もオプションの 1 つとなりうる。

… 参考文献 …

- 1) Sylvester RJ, van der Meijden A, Witjes JA, et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology*. 2005 ; 66 (6 Suppl 1) : 90-107. (I)

- 2) O'Donnell MA, Boehle A. Treatment options for BCG failures. *World J Urol.* 2006 ; 24 : 481-7. (V)
- 3) Tilki D, Reich O, Svatek RS, et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical carcinoma in situ only treated with radical cystectomy : an international study of 243 patients. *J Urol.* 2010 ; 183 : 1757-63. (IVa)
- 4) Gallagher BL, Joudi FN, Maymí JL, et al. Impact of previous bacille Calmette-Guérin failure pattern on subsequent response to bacille Calmette-Guérin plus interferon intravesical therapy. *Urology.* 2008 ; 71 : 297-301. (IVa)

CQ22 : CIS に対する膀胱全摘除術の推奨されるタイミングはあるのか？

Answer

CIS に対する膀胱全摘除術の推奨されるタイミングは 2nd line 注入療法を含め BCG 注入治療失敗と判断した時点である。また前立腺部尿道に CIS が存在する症例は即時膀胱全摘を考慮すべきである (推奨グレード B)。

解説

CIS は膀胱外進展 (上部尿路または前立腺部尿道) をきたしやすく, Solsona らは 138 例の CIS を有する患者のうち 87 例 (63%) に初診時または経過観察中に膀胱外進展を認め, これらの患者は予後不良であったと報告している¹⁾。Palou らも, T1/Grade3 腫瘍に対する BCG 注入療法症例の解析において前立腺部尿道の CIS が再発, 進展, 癌特異的死亡の予後因子であり, 初発症例の評価で前立腺部尿道生検の重要性を強調している²⁾。BCG 注入療法は, 治療効果を発揮するために fibronectin を介して尿路上皮に直接接触が必要である。前立腺部尿路上皮は薬剤が接触困難なため, 理論上治療効果が期待できない。EAU ガイドラインでは膀胱全摘を考慮すべきで適応として前立腺に CIS を認める症例, CIS 併存 T1/Grade3 腫瘍をあげている。また EAU, NCCN ガイドライン³⁾ とも BCG 導入療法 1~2 コース施行後の再発症例で T1/high grade 症例は膀胱全摘を推奨している。

Tilki らは, CIS に対して BCG 膀胱注施行するも抵抗性となり膀胱全摘を行った 243 例の upstaging とその後の予後を検討, 約 1/4 の症例に膀胱全摘時筋層浸潤を認め, 5.8% は所属リンパ節転移を認め, これらの患者を早期に発見し, 膀胱全摘を行うことの重要性を強調している⁴⁾。また primary CIS 症例は secondary CIS に比べ導入療法の奏効率は有意に良好であったものの, その後の腫瘍進展 (筋層浸潤以上) や膀胱全摘に至るリスクが有意に高いとする報告⁵⁾ もあり, primary CIS 症例に対する厳重な経過観察と膀胱全摘のタイミングの重要性が示唆される。さらに BCG 注入療法後進展により浸潤性となった症例の予後は, 診断時浸潤性と診断された症例より有意に不良であること⁶⁾, BCG 膀胱注後抵抗性となって膀胱全摘を行った症例も BCG 膀胱注 2 年以降に全摘を行った場合, 2 年以内に全摘を行った症例より有意に予後不良であること⁷⁾ より, BCG 抵抗例に対しては早期の膀胱全摘が必要となる。Andius らは, BCG 注入療法後の初回膀胱鏡検査陽性例が膀胱全摘予測の唯一の予後予測因子であり, 治療後早期の検査に

より膀胱全摘の適応を決定すべきと主張している⁸⁾。

結論として、①治療前評価で前立腺尿道に CIS が存在する症例、② BCG 治療開始後 6 ヶ月の時点の評価で CR が得られない症例および、③ BCG 治療後再発症例で T1/high grade 例は、早期に、遅くとも BCG 治療開始後 2 年以内に膀胱全摘を考慮すべきである。

・・・参考文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・

- 1) Solsona E, Iborra I, Ricós JV, et al. Extravesical involvement in patients with bladder carcinoma in situ : biological and therapy implications. J Urol. 1996 ; 155 (3) : 895-9.
- 2) Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guerin. Eur Urol. 2012 ; 62 : 118-25. (IVb)
- 3) Clark PE, Agarwal N, Biagioli MC, et al. Bladder cancer. J Natl Compr Canc Netw 2013 ; 11 : 446-75. <http://www.jnccn.org/content/11/4/446.full>. (I)
- 4) Tilki D, Reich O, Svatek RS, et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical carcinoma in situ only treated with radical cystectomy : an international study of 243 patients. J Urol. 2010 ; 183 : 1757-63. (IVa)
- 5) Chade DC, Shariat SF, Adamy A, et al. Clinical outcome of primary versus secondary bladder carcinoma in situ. J Urol. 2010 ; 184 : 464-9. (IVb)
- 6) Guzzo TJ, Magheli A, Bivalacqua TJ, et al. Pathological upstaging during radical cystectomy is associated with worse recurrence-free survival in patients with bacillus Calmette-Guerin-refractory bladder cancer. Urology. 2009 ; 74 : 1276-80. (IVb)
- 7) Herr HW, Sogani PC. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? J Urol. 2001 ; 166 (4) : 1296-9. (III)
- 8) Andius P, Damm O, Holmang S. Prognostic factors in patients with carcinoma in situ treated with intravesical bacille Calmette-Guerin. Scand J Urol Nephrol. 2004 ; 38 (4) : 285-90. (IVb)

VI. Stage IIおよびStage IIIの治療

総論

Stage IIおよびIIIのリンパ節転移あるいは遠隔転移を認めない筋層浸潤性膀胱癌に対しては膀胱全摘除術+リンパ節郭清術+尿路変向術が標準的治療である。男性では膀胱、前立腺、精嚢を一塊として摘出する。尿道再発のリスクが高いと予想される場合は尿道摘除術も同時に施行する。女性では、膀胱・子宮・膣前壁を一塊に摘除することが推奨されてきたが、女性生殖器を温存しても予後に影響しないとする報告もある^{1,2)}。リンパ節郭清術の範囲や摘出リンパ節の数に関しては標準化されていないが、内・外腸骨リンパ節、閉鎖リンパ節の郭清が一般的である。一方、総腸骨リンパ節や仙骨リンパ節まで郭清範囲を拡大することによる診断・治療上の利点も指摘されている^{3~6)}。近年、ロボット支援手術が導入されつつあるが、長期成績を含めた総体的評価は定まっていない^{7~9)}。膀胱全摘除術単独での5年癌特異的生存率は、Stage IIで75~80%、Stage IIIで50~65%、5年非再発率はStage IIで約70%、Stage IIIで46~60%とされている^{10~14)}。

尿路変向術は尿失禁型の回腸導管および尿管皮膚瘻と、自排尿型代用膀胱など多数の選択肢があるが、現時点では回腸導管造設術が標準的である。尿道に腫瘍病変がなく、尿道温存可能な症例では新膀胱造設術の選択も可能である。また、根治性が損なわれないと判断される場合には神経温存により新膀胱造設術後の尿禁制および勃起機能・性機能は維持されやすくなる^{15~20)}。尿路変向術の種類は癌制御に影響することは少なく、その選択は患者の社会的背景、医学的背景に配慮した十分なInformed Consent (IC)のもとに決定されるべきである。

周術期のシスプラチンベースの多剤併用化学療法が膀胱全摘除術の治療成績を向上させる可能性がある。術前化学療法は、特にStage III症例での生存期間の延長が確認されているが、術後化学療法の有用性に関しては、現時点において明確な見解がない^{21~23)}。

筋層浸潤性膀胱癌の一部の症例では、TURBT、化学療法、放射線療法の3者併用により膀胱温存が可能であるが、厳密な選択基準は確立していない²⁴⁾。なお本邦においては動注化学療法が行われる場合が多く、血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与と放射線照射を併用した集学的治療の良好な成績が報告されている^{25, 26)}。

近年、手術法、麻酔法、周術期管理の進歩により年齢による周術期合併症や死亡率の差は小さくなってきており、75歳以上の高齢者においても膀胱全摘除術が行われる症例が増加傾向にある。高齢者に対する膀胱全摘除術の適応選択に関して厳密な基準はなく、合併症の種類とその程度、麻酔のリスク、Performance Status (PS) 等

により判断すべきである。また、高齢者の尿路変向に対する術後の受け入れは必ずしも良好ではなく、QOLの維持を考慮した膀胱温存療法も選択肢となる^{27~29)}。

… 参考文献 …

- 1) Ali-El-Dein B, Mosbah A, Osman Y, et al. Preservation of the internal genital organs during radical cystectomy in selected women with bladder cancer : a report on 15 cases with long term follow-up. *Eur J Surg Oncol.* 2013 ; 39 : 358-64. (IVa)
- 2) Koie T, Hatakeyama S, Yoneyama T, et al. Uterus-, fallopian tube-, ovary-, and vagina-sparing cystectomy followed by U-shaped ileal neobladder construction for female bladder cancer patients : oncological and functional outcomes. *Urology.* 2010 ; 75 : 1499-503. (IVa)
- 3) Morgan TM, Barocas DA, Penson DF, et al. Lymph node yield at radical cystectomy predicts mortality in node-negative and not node-positive patients. *Urology.* 2012 ; 80 : 632-40. (IIB)
- 4) Karadeniz T, Baran C, Topsakal M, et al. Importance of the number of retrieved lymph nodes during cystectomy. *Urol J.* 2011 ; 8 : 197-202. (V)
- 5) Bhatt A, Nandipati K, Dhar N, et al. Neurovascular preservation in orthotopic cystectomy : impact on female sexual function. *Urology.* 2006 ; 67 : 742-5. (II)
- 6) Buscarini M, Josephson DY, Stein JP. Lymphadenectomy in bladder cancer : a review. *Urol Int.* 2007 ; 79 : 191-9. (V)
- 7) Li K, Lin T, Fan X, et al. Systematic review and meta-analysis of comparative studies reporting early outcomes after robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy. *Cancer Treat Rev.* 2013 ; 39 : 551-60. (Ia)
- 8) Johar RS, Hayn MH, Stegemann AP, et al. Complications after robot-assisted radical cystectomy : results from the International Robotic Cystectomy Consortium. *Eur Urol.* 2013 ; 64 : 52-7. (IVa)
- 9) Gondo T, Yoshioka K, Nakagami Y, et al. Robotic versus open radical cystectomy : prospective comparison of perioperative and pathologic outcomes in Japan. *Jpn J Clin Oncol.* 2012 ; 42 : 625-31. (IV)
- 10) Canter D, Guzzo TJ, Resnick MJ, et al. A thorough pelvic node dissection in presence of positive margins associated with better clinical outcomes in radical cystectomy patients. *Urology.* 2009 ; 74 : 161-5. (V)
- 11) Manoharan M, Ayyathurai R, Soloway MS. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder : an analysis of perioperative and survival outcome. *BJU Int.* 2009 ; 104 : 1227-32. (IVb)
- 12) Hautman RE, Abol-Enein H, Davidsson T, et al. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy : long-term results in 1100 patients. *Eur Urol.* 2012 ; 61 : 1039-47. (IVa)
- 13) Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer : long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol.* 2001 ; 19 : 666-75. (IVa)
- 14) Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder : a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol.* 2006 ; 176 : 2414-22. (IVa)
- 15) Hautmann RE, Abol-Enein H, Davidsson T, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012 : Urinary diversion. *Eur Urol.* 2013 ; 63 : 67-80. (I)
- 16) Somani BK, MacLennan SJ, N'Dow J. Quality of Life With Urinary Diversion. *Eur Urol Suppl.* 2010 ; 9 : 763-71. (I)
- 17) Studer UE, Burkhard FC, Schumacher M, et al. Twenty years experience with an heal orthotopic low pressure bladder substitute - Lessons to be learned. *J Urol.* 2006 ; 176 : 161-6. (IVb)
- 18) Hautmann RE, Volkmer BG, Schumacher MC, et al. Long-term results of standard procedures in urology : the ileal neobladder. *World J Urol.* 2006 ; 24 : 305-14. (IVa)

- 19) Kalble T, Hofmann I, Riedmiller H, et al. Tumor growth in urinary diversion : a multicenter analysis. *Eur Urol.* 2011 ; 60 : 1081-6. (IVb)
- 20) Hautmann RE, de Petriconi RC, Volkmer BG. lessons learned from 1,000 neobladders : the 90-day complication rate. *J Urol.* 2010 ; 184 : 990-4. (IVa)
- 21) Rosenblatt R, Sherif A, Rintala E, et al. Pathologic downstaging is a surrogate marker for efficacy and increased survival following neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy for muscle-invasive urothelial bladder cancer. *Eur Urol.* 2012 ; 661 : 1229-38. (III)
- 22) International Collaboration of Trialists. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive-bladder cancer : long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol.* 2011 ; 29 : 2171-7. (II)
- 23) Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med.* 2003 ; 349 : 859-66. (II)
- 24) Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer : the MGH experience. *Eur Urol.* 2012 ; 61 : 705-11. (III)
- 25) Hashine K, Kusuhara Y, Miura N, et al. Bladder preservation therapy conducted by intra-arterial chemotherapy and radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2009 ; 39 : 381-6. (IIb)
- 26) Azuma H, Inamoto T, Ibuki N, et al. Nobel bladder preservation therapy for locally invasive bladder cancer. Combined therapy using balloon-occluded arterial infusion of anticancer agent and hemodialysis with concurrent radiation. *Int J Oncol.* 2010 ; 37 : 773-85. (IIb)
- 27) Rink M, Dahlem R, Kluth L, et al. Older patients suffer from adverse histopathological features after radical cystectomy. *Int J Urol.* 2011 ; 18 : 576-84. (IVa)
- 28) Madersbacher S, Bauer W, Willinger M, et al. Radical cystectomy for bladder cancer in the 70+ population : a nation-wide registry analysis of 845 patients. *Urol Int.* 2010 ; 85 : 287-90. (IVa)
- 29) Azuma H, Inamoto T, Takahara K, et al. A great option for elderly patients with locally invasive bladder cancer, BOAI-CDDP-radiation (OMC regimen). *Int J Oncol.* 2013 ; 43 : 1087-94. (IIb)

CQ23 : Stage II, Stage III に対する標準治療は何か？

Answer

Stage II, Stage III の筋層浸潤性膀胱癌に対する標準治療は膀胱全摘除術 + 骨盤リンパ節郭清術 + 尿路変向術である (推奨グレード A)。

解説

Stage II, Stage III の筋層浸潤性膀胱癌の標準的治療は膀胱全摘除術とされている。根治的膀胱摘除術に際しては骨盤リンパ節郭清が行われ、尿路変向術が必要となる。根治的膀胱摘除術、化学療法、放射線療法および無治療経過観察との比較では、全生存率、癌特異的生存率とも膀胱全摘除術が最も良好であるとする報告が多いが^{1, 2)}、QOL重視の立場から膀胱温存療法が選択される傾向もある。また、高齢化に伴い筋層浸潤性膀胱癌患者の年齢も上昇傾向にあり、膀胱全摘除術の適応を決める上で、年齢、Performance status (PS)、合併症の有無は重要な因子である^{3, 4)}。根治的膀胱摘除術と尿路変向術を選択する際には患者の全身状態の慎重な評価だけでなく、家族を含めた患者周囲の支援状況を把握する必要がある。

膀胱全摘除術単独の治療成績は、病期が進行するにつれ悪化する傾向にある。5年癌特異的生存率はStage IIで75～80%、Stage IIIで50～65%、5年非再発率はStage IIで約70%、Stage IIIで45～60%と報告されている^{5～7)}。また、筋層浸潤性膀胱癌の診断から膀胱全摘除術までの期間は生存率に影響を与える重要な因子である。153例の局所進行膀胱癌に対して行われた後ろ向き研究では、診断から手術までの期間が90日を超えると膀胱壁外への進展率が81%対52%と有意に高くなった⁸⁾。Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) データベースに基づく筋層浸潤性膀胱癌441例の検討でも、手術までの期間が12週間を超えると癌特異的生存率と全生存率が悪化することを報告している⁹⁾。

男性に対する膀胱全摘除術では原則として膀胱、前立腺、精嚢を一塊として摘出する。尿道再発のリスクが高い場合には、尿道も併せて摘除する (CQ28 参照)。女性の場合は原則として膀胱、尿道、子宮および膣前壁を一塊として摘出する術式が標準術式とされてきた。しかし、男性の前立腺をすべて切除することや女性の膣および尿道切除については疑問視する意見もあり¹⁰⁾、今後検討する必要があると思われる^{11, 12)}。

膀胱全摘除術には、従来の開腹術の他に腹腔鏡下手術¹³⁾やロボット支援手術¹⁴⁾が導入されている。これらの術式は開腹手術に比べて出血量が少量で術後の疼痛も軽微であるとされているが、いずれも小規模な短期成績に関する検討であり^{14, 15)}、長期の腫瘍学および機能的転帰に関する評価はまだ定まっていない。

参考文献

- 1) Gore JL, Litwin MS, Lai Y, et al. Use of radical cystectomy for patients with invasive bladder cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2010 ; 102 : 802-11. (IVa)
- 2) Kozak KR, Hamidi M, Manning M, et al. Bladder preservation for localized muscle-invasive bladder cancer : the survival impact of local utilization rates of definitive radiotherapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 2012 ; 83 : e197-204. (IVa)
- 3) Mayr R, May M, Martini T, et al. Comorbidity and performance indices as predictors of cancer-independent mortality but not of cancer-specific mortality after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 2012 ; 62 : 662-70. (IVa)
- 4) Boorjian SA, Kim SP, Tollefson MK, et al. Comparative performance of comorbidity indices for estimating perioperative and 5-year all cause mortality following radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol.* 2013 ; 190 : 55-60. (IVa)
- 5) Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer : long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol.* 2001 ; 19 : 666-75. (IVa)
- 6) Hautman RE, Abol-Enein H, Davidsson T, et al. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy : long-term results in 1100 patients. *Eur Urol.* 2012 ; 61 : 1039-47. (IVa)
- 7) Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder : a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol.* 2006 ; 176 : 2414-22. (IVa)
- 8) Chang SS, Hassan JM, Cookson MS, et al. Delaying radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer results in worse pathological stage. *J Urol.* 2003 ; 170 : 1085-7. (IVa)
- 9) Gore JL, Lai J, Setodji CM, et al. Mortality increases when radical cystectomy is delayed more than 12 weeks : results from a Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare analysis. *Cancer.* 2009 ; 115 : 988-96. (IVa)
- 10) Muto G, Bardari F, D'Urso L, et al. Seminal sparing cystectomy and ileocapsuloplasty : long-term followup results. *J Urol.* 2004 ; 172 : 76-80. (IVa)
- 11) Ali-El-Dein B, Mosbah A, Osman Y, et al. Preservation of the internal genital organs during radical cystectomy in selected women with bladder cancer : a report on 15 cases with long term follow-up. *Eur J Surg Oncol.* 2013 ; 39 : 358-64. (IVa)
- 12) Koie T, Hatakeyama S, Yoneyama T, et al. Uterus-, fallopian tube-, ovary-, and vagina-sparing cystectomy followed by U-shaped ileal neobladder construction for female bladder cancer patients : oncological and functional outcomes. *Urology.* 2010 ; 75 : 1499-503. (IVa)
- 13) Hemal AK, Kolla SB, Wadhwa P, et al. Laparoscopic radical cystectomy and extracorporeal urinary diversion : a single center experience of 48 cases with three years of follow-up. *Urology.* 2008 ; 71 : 41-6. (IVa)
- 14) Li K, Lin T, Fan X, et al. Systematic review and meta-analysis of comparative studies reporting early outcomes after robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy. *Cancer Treat Rev.* 2013 ; 39 : 551-60. (Ia)
- 15) Johar RS, Hayn MH, Stegemann AP, et al. Complications after robot-assisted radical cystectomy : results from the International Robotic Cystectomy Consortium. *Eur Urol.* 2013 ; 64 : 52-7. (IVa)

CQ24 : 周術期化学療法の利点と欠点は？

Answer

筋層浸潤性膀胱癌に対する術前および術後化学療法にはそれぞれ様々な利点と欠点があるが、生存率改善に寄与するのは cisplatin を含む術前化学療法である (推奨グレード A)。

解説

筋層浸潤性膀胱癌の標準治療は膀胱全摘除術であるが、手術単独治療での5年生存率は50%程度とされており¹⁾、治療成績向上のためには周術期化学療法の併用が必要である。術前化学療法の利点としては、①複数のランダム化比較試験で cisplatin を含む術前化学療法の生存期間延長効果が証明されている、②化学療法に対する反応性を予後因子として利用できる、③適切な化学療法が遅滞なく施行可能である、④術後よりも化学療法に忍容性が高い、⑤微小転移に対する効果が期待できる、⑥化学療法に対する反応が良好な場合には膀胱温存の可能性がある、などがあげられる^{2~4)}。術前化学療法の欠点としては、①原発巣の病理組織診断に化学療法の修飾が加わる、②根治治療が遅れる可能性、③不必要な化学療法による過剰治療の可能性などがある³⁾。

Southwestern Oncology Group のランダム化比較試験 (SWOG 8710) では、術前 MVAC 療法 (cisplatin, methotrexate, doxorubicin, vinblastine) が膀胱全摘除術単独に比べて平均生存期間を延長することが明らかになった⁵⁾。また、EORTC 30894/MRC BA06 では膀胱全摘除術術前の CMV 療法 (cisplatin, methotrexate, vinblastine) が10年生存率を6%改善することが明らかになった⁶⁾。本邦でも筋層浸潤性膀胱癌に対する2コースの術前 MVAC 療法の臨床的有用性を検討した多施設共同ランダム化比較試験 (JCOG 0209) において、術前 MVAC 療法が全生存率を改善する傾向 ($p=0.07$) が示された⁷⁾。また、これまでの周術期化学療法を検討したメタアナリシスでは、cisplatin を含む多剤併用術前化学療法により5年生存率が15%改善すると報告している²⁾。しかし、現状では術前化学療法が本邦の実地臨床において普及しているかは不明であり、米国からは実地臨床における術前化学療法の実施率は低いという報告がある⁸⁾。

一方、術後化学療法に関するメタアナリシスでは生存率改善を示唆する結論には至っていない⁹⁾。術後化学療法には、①原発巣の正確な病理診断が得られること、②再発リスクの高い症例に選択的に施行可能なこと、③外科的治療の遅延がないこと、などの利点があるが^{3, 9)}、①生存率改善効果が証明されていない、②

術前よりも化学療法の忍容性に劣る，③微小転移巣に対する治療介入が遅くなる可能性，などの欠点を有する^{3, 9)}。

上述のように cisplatin を含む多剤併用術前化学療法の有効性は示されているが，投与のタイミング，薬剤の組み合わせ，投与量，スケジュール，コース数などは議論の多いところである。また，高齢者や腎機能障害を有する“cisplatin unfit”症例に対する術前化学療法に関して，carboplatin ベースのレジメンも提唱されているが，確立されたものはない¹⁰⁾。転移性や切除不能局所進行膀胱癌に対する標準治療はMVAC療法およびGC (gemcitabine, cisplatin)療法であるが，術前化学療法としてのGC療法に関する報告は少なく^{11, 12)}，術前化学療法としてのGC療法の有用性は証明されていない。

… 参考文献 ……………

- 1) Gore JL, Litwin MS, Lai Y, et al. Use of radical cystectomy for patients with invasive bladder cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2010 ; 102 : 802-11. (IVa)
- 2) Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-Analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer : Update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Eur Urol.* 2005 ; 48 : 202-6. (I)
- 3) Jeff HG, Moore MJ, Tannock IF. The role of systemic chemotherapy in the management of muscle-invasive bladder cancer. *Lancet Oncol.* 2002 ; 3 : 737-47. (I)
- 4) Rosenblatt R, Sherif A, Rintala E, et al. Pathologic downstaging is a surrogate marker for efficacy and increased survival following neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy for muscle-invasive urothelial bladder cancer. *Eur Urol.* 2012 ; 661 : 1229-38. (III)
- 5) Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med.* 2003 ; 349 : 859-66. (II)
- 6) International Collaboration of Trialists. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer : long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol.* 2011 ; 29 : 2171-7. (II)
- 7) Kitamura H, Tsukamoto T, Masumori N, et al. Randomised phase III study of neoadjuvant chemotherapy with methotrexate, doxorubicin, vinblastine and cisplatin followed by radical cystectomy compared with radical cystectomy alone for muscle-invasive bladder cancer : Japan Clinical Oncology Group study JCOG0209. *Ann Oncol.* 2014 ; 25 : 1192-8. (II)
- 8) Porter MP, Kerrigan MC, Donato BM, et al. Patterns of use of systemic chemotherapy for Medicare beneficiaries with urothelial bladder cancer. *Urol Oncol.* 2011 ; 29 : 252-8. (III)
- 9) Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-Analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer : Update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Eur Urol.* 2005 ; 48 : 189-201. (I)
- 10) Mertens LS, Meijer RP, Kerst JM, et al. Carboplatin based induction chemotherapy for non-organ confined bladder cancer-A reasonable alternative for cisplatin unfit patients? *J Urol.* 2012 ; 188 : 1108-14. (III)
- 11) Kaneko G, Kikuchi E, Matsumoto K, et al. Neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin for muscle-invasive bladder cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2011 ; 41 : 908-14. (IVa)
- 12) Alva AS, Tallman CT, He C, et al. Efficient delivery of radical cystectomy after neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer.* 2012 ; 118 : 44-53. (IVa)

CQ25 : 根治手術後の再発の様式は？

Answer

膀胱全摘除術後の再発は局所再発が5～15%で、遠隔転移が20～50%と遠隔転移の場合が多い。局所再発、遠隔転移共に術後2年以内に起こることが多い。尿道再発の頻度は1.5～9.0%であり、上部尿路再発の頻度は0.75～6.4%である。

解説

膀胱全摘除術後の再発は局所再発が5～15%で、遠隔転移が20～50%と遠隔転移の場合が多い¹⁻⁴⁾。局所再発の多くは術後2年以内（特に6～18ヵ月）に起こりやすい¹⁻⁴⁾。903例の後ろ向きの検討では局所再発の部位は骨盤内軟部組織が多く、骨盤内リンパ節、後腹膜の順であった⁵⁾。局所再発が出現するまでの期間は平均14.4ヵ月で、50%は術後1年以内に診断されていた⁵⁾。遠隔転移も2年以内に起こることが多いが、10年以降の晩期再発もあるので注意を要する⁶⁾。転移しやすい臓器は肺、肝、骨である⁶⁾。

最近の膀胱全摘除術後の574例の検討では、上部尿路再発および尿道再発の頻度はおのおの3.7%および3.6%であった⁷⁾。また、最近のレビューでは膀胱全摘除術後の尿道再発の頻度は1.5～9%であり⁸⁾、上部尿路再発に関する27論文の13,185例に関するレビューによると、上部尿路再発は2.4～164ヵ月の間に0.75～6.4%の頻度で起こるとされている⁹⁾。

日本人を対象にした研究では、遠隔転移部位として骨、リンパ節、肺、肝の順に多いという報告がある¹⁰⁾。

… 参考文献 …

- 1) Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer : long-term results in 1,054 patients. J Clin Oncol. 2001 ; 19 : 666-75. (IVa)
- 2) Quek ML, Stein JP, Clark PE, et al. Natural history of surgically treated bladder carcinoma with extravesical tumor extension. Cancer. 2003 ; 98 : 955-61. (IVa)
- 3) Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today—a homogeneous series without neoadjuvant therapy. J Clin Oncol. 2003 ; 21 : 690-6. (IVa)
- 4) Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder : a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. J Urol. 2006 ; 176 : 2414-22. (IVa)
- 5) Cornu JN, Neuzillet Y, Hervé JM, et al. Patterns of local recurrence after radical cystectomy in a contemporary series of patients with muscle-invasive bladder cancer. World J Urol. 2012 ; 30 : 821-6. (IVa)
- 6) Bochner BH, Montie JE, Lee CT. Follow-up strategies and management of recurrence in uro-

- logic oncology bladder cancer : invasive bladder cancer. *Urol Clin North Am.* 2003 ; 30 : 777-89. (III)
- 7) Perlis N, Turker P, Bostrom PJ, et al. Upper urinary tract and urethral recurrences following radical cystectomy : review of risk factors and outcomes between centres with different follow-up protocols. *World J Urol.* 2013 ; 31 : 161-7. (IVa)
 - 8) Soukup V, Babjuk M, Bellmunt J, et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer : a critical analysis of the literature. *Eur Urol.* 2012 ; 62 : 290-302. (III)
 - 9) Picozzi S, Ricci C, Gaeta M, et al. Upper urinary tract recurrence following radical cystectomy for bladder cancer : a meta-analysis on 13,185 patients. *J Urol.* 2012 ; 188 : 2046-54. (III)
 - 10) Honma I, Masumori N, Sato E, et al. Local recurrence after radical cystectomy for invasive bladder cancer : an analysis of predictive factors. *Urology.* 2004 ; 64 : 744-8. (IVa)

CQ26 : 術後再発の危険因子は何か？

Answer

局所再発，上部尿路再発，尿道再発，遠隔転移に関しては摘出標本の病理組織学的検索によって得られる所見が最も信頼できる危険因子である。また，診断から膀胱全摘除術までの期間も予後と関連する。

解説

局所再発の危険因子としては病理学的病期^{1~5)}，リンパ節転移^{1, 2, 5)}，摘出標本の切除断端の状態^{4, 6)}，原発巣の組織学的所見⁷⁾などがあげられている。pT2N0以下の場合の局所再発率は3~6%であるが，pT3N0以上の場合には11~16%である。リンパ節転移を認めた場合には13~20%に上昇する^{2, 3, 5)}。リンパ節郭清の範囲あるいは摘出リンパ節の個数が局所再発率に影響を及ぼすという論文が散見されるが，至適郭清範囲はまだ確立されていない^{4, 8, 9)}。Lymphovascular invasion (LVI)^{10, 11)}や筋層浸潤性膀胱癌と診断されてから根治的膀胱全摘術を行うまでの期間が3ヵ月を超えると予後が悪化するという報告もある^{12, 13)}。

上部尿路再発の危険因子はgrade，病期，多発性，上皮内癌の存在とされており，前立腺部尿道の腫瘍の存在は尿道再発の危険因子である^{14, 15)}。膀胱全摘除術後の574例に関する後ろ向きの検討では，性別では女性の上部尿路再発リスクが高く，前立腺部尿道の腫瘍の存在は尿道再発の危険因子であった¹⁶⁾。膀胱全摘除術後の遠隔転移に関する危険因子は原発巣の病理的病期，リンパ節転移，外科的切除縁，摘出リンパ節の個数，LVIなどである^{2~4, 10, 11)}。

術後再発予測因子となるバイオマーカーとしてp53¹⁷⁾，VEGF¹⁸⁾，thrombospondin-1^{1, 18)}，fibroblast growth factor receptor-3¹⁹⁾，circulating tumor cells²⁰⁾，multidrug resistance gene expression²¹⁾などがあげられるが，現時点では実地臨床で使用できるバイオマーカーは存在しない。

参考文献

- 1) Youssef RF, Lotan Y. Predictors of outcome of non-muscle-invasive and muscle-invasive bladder cancer. *Scientific World JOURNAL*. 2011 ; 11 : 369-81. (III)
- 2) Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer : long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol*. 2001 ; 19 : 666-75. (IVa)
- 3) Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today—a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol*. 2003 ; 21 : 690-6. (IVa)

- 4) Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB, et al. Surgical factors influence bladder cancer outcomes : a cooperative group report. *J Clin Oncol.* 2004 ; 22 : 2781-9. (IVa)
- 5) Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC, et al. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder : results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol.* 2006 ; 176 : 486-92. (IVa)
- 6) Xylinas E, Rink M, Novara G, et al. Predictors of survival in patients with soft tissue surgical margin involvement at radical cystectomy. *Ann Surg Oncol.* 2013 ; 20 : 1027-34. (IVa)
- 7) Honma I, Masumori N, Sato E, et al. Local recurrence after radical cystectomy for invasive bladder cancer : an analysis of predictive factors. *Urology.* 2004 ; 64 : 744-8. (IVa)
- 8) Konety BR, Joslyn SA, O'Donnell MA. Extent of pelvic lymphadenectomy and its impact on outcome in patients diagnosed with bladder cancer : analysis of data from the Surveillance, Epidemiology and End Results Program data base. *J Urol.* 2003 ; 169 : 946-50. (IVa)
- 9) Shariat SF, Ehdaie B, Rink M, et al. Clinical nodal staging scores for bladder cancer : a proposal for preoperative risk assessment. *Eur Urol.* 2012 ; 61 : 237-42. (IVa)
- 10) Lotan Y, Gupta A, Shariat SF, et al. Lymphovascular invasion is independently associated with overall survival, cause-specific survival, and local and distant recurrence in patients with negative lymph nodes at radical cystectomy. *J Clin Oncol.* 2005 ; 23 : 6533-9. (IVa)
- 11) Tilki D, Shariat SF, Lotan Y, et al. Lymphovascular invasion is independently associated with bladder cancer recurrence and survival in patients with final stage T1 disease and negative lymph nodes after radical cystectomy. *BJU Int.* 2013 ; 111 : 1215-21. (IVa)
- 12) Chang SS, Hassan JM, Cookson MS, et al. Delaying radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer results in worse pathological stage. *J Urol.* 2003 ; 170 : 1085-7. (IVa)
- 13) Sanchez-Ortiz RF, Huang WC, Mick R, et al. An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma. *J Urol.* 2003 ; 169 : 110-5. (IVa)
- 14) Volkmer BG, Schnoeller T, Kuefer R, et al. Upper urinary tract recurrence after radical cystectomy for bladder cancer--who is at risk? *J Urol.* 2009 ; 182 : 2632-7. (IVa)
- 15) Boorjian SA, Kim SP, Weight CJ, et al. Risk factors and outcomes of urethral recurrence following radical cystectomy. *Eur Urol.* 2011 ; 60 : 1266-72. (IVa)
- 16) Perlis N, Turker P, Bostrom PJ, et al. Upper urinary tract and urethral recurrences following radical cystectomy : review of risk factors and outcomes between centres with different follow-up protocols. *World J Urol.* 2013 ; 31 : 161-7. (IVa)
- 17) Malats N, Bustos A, Nascimento CM, et al. P53 as a prognostic marker for bladder cancer : a meta-analysis and review. *Lancet Oncol.* 2005 ; 6 : 678-86. (I)
- 18) Shariat SF, Youssef RF, Gupta A, et al. Association of angiogenesis related markers with bladder cancer outcomes and other molecular markers. *J Urol.* 2010 ; 183 : 1744-50. (IVa)
- 19) van Rhijn BW, van der Kwast TH, Liu L, et al. The FGFR3 mutation is related to favorable pT1 bladder cancer. *J Urol.* 2012 ; 187 : 310-4. (IVa)
- 20) Gazzaniga P, Gradilone A, de Berardinis E, et al. Prognostic value of circulating tumor cells in nonmuscle invasive bladder cancer : a CellSearch analysis. *Ann Oncol.* 2012 ; 23 : 2352-6. (IVb)
- 21) Hoffmann AC, Wild P, Leicht C, et al. MDR1 and ERCC1 expression predict outcome of patients with locally advanced bladder cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Neoplasia.* 2010 ; 12 : 628-36. (IVa)

CQ27 : Stage II, Stage III に対する膀胱全摘除術後の経過観察方法は？

Answer

筋層浸潤性膀胱癌に対する膀胱全摘除術後の経過では、①癌の再発（局所、尿道、上部尿路、遠隔転移）、②尿路変向に関連した上部尿路変化、③腎機能、および④代謝異常が観察項目となる。各検査の実施間隔には確立されたものはないが、術後2年以内は少なくとも3～6ヵ月ごと、その後は1年ごとの検査が推奨される。これらの間隔の設定には癌の悪性度および進展度も考慮しなければならない（推奨グレードC1）。

解説

CT、MRI等の定期検査を行っても無症状のうちに再発を同定できる頻度は23～50%であり、有症状再発が50～77%と大半を占め、定期検査では大半の再発を指摘できない可能性も示唆されている¹⁻⁴⁾。また、無症状のうちにスクリーニングで診断できると予後が良いとする報告^{3, 4)}と、有・無症状再発どちらでも予後が変わらないとする報告²⁾が存在し、現段階では定期検査の有効性は明らかになっていない。定期検査で診断されることが多いのは肺転移と尿道再発であり⁵⁾、骨転移は痛みによる症状で診断されることが多い^{1, 4)}。

骨盤内再発は術後2年以内が多く、術後5年まで出現することがあるため、その間は嚴重な経過観察が必要である^{1, 4, 6)}。遠隔転移も術後2年以内に多いため、その間は嚴重な経過観察が必要である^{4, 6)}。また、遠隔転移は術後10年まで出現することがあるため、長期の経過観察も必要である。pT3/4やpN+例では再発しやすいため検査の頻度を増やす必要がある^{1, 4)}。

膀胱全摘除術後の尿道再発率は1.5～9.0%で、術後1～3年で多いと報告されている^{5, 7)}。新膀胱群での尿道再発率(0.9～5.0%)^{8, 9)}は非新膀胱群での再発率(6.4%)¹⁰⁾より低い。尿道再発には尿道の洗浄細胞診が有効とする報告もあるが、否定的な報告もある¹¹⁾。

上部尿路再発は0.75～6.4%と比較的稀であるが¹²⁾、再発の時期としては術後28～49ヵ月で頻度が高く⁵⁾、注意深い観察が必要である。定期的な尿細胞診による上部尿路癌の診断率は5.9～8.9%と低く^{12, 13)}、有症状時は80～100%と報告されている²⁾。

代謝性アシドーシスは術後早期に生じる傾向があり蓄尿型の尿路変向で生じやすい^{14, 15)}。回盲部より20cm以内を切除する場合はビタミンB12のモニタリン

グが必要になる¹⁶⁾。

根治的膀胱摘除術後の尿路変向により尿路変向の方法にかかわらず，腎機能が低下すると報告されている^{17, 18)}。回腸導管等の非尿禁制型の尿路変向では10～16年で13～23%の腎機能低下が，新膀胱を用いた尿禁制型の尿路変向では3%の腎機能低下が報告されている¹⁷⁾。

… 参考文献 …

- 1) Yafi FA, Aprikian AG, Fradet Y, et al. Surveillance guidelines based on recurrence patterns after radical cystectomy for bladder cancer : the Canadian Bladder Cancer Network experience. *BJU Int.* 2012 ; 110 : 1317-23. (IVb)
- 2) Volkmer BG, Schnoeller T, Kuefer R, et al. Upper urinary tract recurrence after radical cystectomy for bladder cancer—who is at risk? *J Urol.* 2009 ; 182 : 2632-7. (IVb)
- 3) Boorjian SA, Tollefson MK, Chevillie JC, et al. Detection of asymptomatic recurrence during routine oncological followup after radical cystectomy is associated with improved patient survival. *J Urol.* 2011 ; 186 : 1796-802. (IVb)
- 4) Giannarini G, Kessler TM, Thoeny HC, et al. Do patients benefit from routine follow-up to detect recurrences after radical cystectomy and ileal orthotopic bladder substitution? *Eur Urol.* 2010 ; 58 : 486-94. (IVb)
- 5) Soukup V, Babjuk M, Bellmunt J, et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer : a critical analysis of the literature. *Eur Urol.* 2012 ; 62 : 290-302. (III)
- 6) Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, et al. Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer : update of the EAU guidelines. *Eur Urol.* 2011 ; 59 : 1009-18.
- 7) Studer UE, Burkhard FC, Schumacher M, et al. Twenty years experience with an ileal orthotopic low pressure bladder substitute—lessons to be learned. *J Urol.* 2006 ; 176 : 161-6. (IVb)
- 8) Huguet J, Palou J, Serrallach M, et al. Management of urethral recurrence in patients with Studer ileal neobladder. *Eur Urol.* 2003 ; 43 : 495-8. (V)
- 9) Yoshida K, Nishiyama H, Kinoshita H, et al. Surgical treatment for urethral recurrence after ileal neobladder reconstruction in patients with bladder cancer. *BJU Int.* 2006;98:1008-11. (V)
- 10) Nieder AM, Sved PD, Gomez P, et al. Urethral recurrence after cystoprostatectomy : implications for urinary diversion and monitoring. *Urology.* 2004 ; 64 : 950-4. (IVb)
- 11) Lin DW, Herr HW, Dalbagni G. Value of urethral wash cytology in the retained male urethra after radical cystoprostatectomy. *J Urol.* 2003 ; 169 : 961-3. (IVb)
- 12) Picozzi S, Ricci C, Gaeta M, et al. Upper urinary tract recurrence following radical cystectomy for bladder cancer : a meta-analysis on 13,185 patients. *J Urol.* 2012 ; 188 : 2046-54. (III)
- 13) Yoshimine S, Kikuchi E, Matsumoto K, et al. The clinical significance of urine cytology after a radical cystectomy for urothelial cancer. *Int J Urol.* 2010 ; 17 : 527-32. (IVb)
- 14) Mills RD, Studer UE. Metabolic consequences of continent urinary diversion. *J Urol.* 1999 ; 161 : 1057-66. (III)
- 15) Hautmann RE, de Petriconi RC, Volkmer BG. 25 years of experience with 1,000 neobladders : long-term complications. *J Urol.* 2011 ; 185 : 2207-12. (IVb)
- 16) Duerksen DR, Fallows G, Bernstein CN. Vitamin B12 malabsorption in patients with limited ileal resection. *Nutrition.* 2006 ; 22 : 1210-3. (IVb)
- 17) Jin XD, Roethlisberger S, Burkhard FC, et al. Long-term renal function after urinary diversion by ileal conduit or orthotopic ileal bladder substitution. *Eur Urol.* 2012 ; 61 : 491-7. (IVb)
- 18) Osawa T, Shinohara N, Maruyama S, et al. Long-term renal function outcomes in bladder cancer after radical cystectomy. *Urol J.* 2013 ; 10 : 784-9. (IVb)

CQ28 : 尿道摘除の適応症例は？

Answer

CA1：前部尿道に腫瘍がある場合や、吻合する尿道断端に腫瘍が存在する場合には尿道摘除の適応であり、自排尿型代用膀胱形成術（自排尿型尿路再建）は行うべきではない（推奨グレード B）。

CA2：自排尿型代用膀胱形成術（自排尿型尿路再建）を考慮しない場合、上記要因に加え、膀胱上皮内癌、多発腫瘍などの存在は根治が可能な症例においては尿道摘除を考慮すべきである（推奨グレード C1）。

CA3：前立腺部尿道に腫瘍性変化がある場合には自排尿型代用膀胱形成術（自排尿型尿路再建）の適応は慎重に行うべきである（推奨グレード C1）。

解説

膀胱全摘除術後の尿道再発は、Stenzl ら¹⁾の1990年代の文献レビューによる3,165例の報告では8.1%、2005年に報告されたStein ら²⁾の男性768例（自排尿型397例、非自排尿型371例）の検討でも、5年および10年尿道再発率はそれぞれ7%、9%であったとされており、これらの後ろ向き研究から、尿道再発の危険因子を考慮せず、尿道吻合する、しないの如何にかかわらず膀胱全摘除術時に尿道を温存した場合には7～8%が尿道再発をきたすといえる。一方、最近の2011年の報告で、Mayo clinic からの1,506例（男性1,230例、女性276例、排尿型1,243例、非自排尿型242例）の解析³⁾では膀胱全摘除術後の尿道再発率は5.6%（平均観察期間13.5年）と減少しており、症例選択の適切化などが関与している可能性がある。この報告では尿道再発を来した症例の5年疾患特性生存率で63%³⁾とされている。膀胱全摘除術を必要とする病態ではリンパ節転移や手術後の遠隔転移が強い予後因子であることから尿道再発を無視できる病態もありうると思われる。したがって根治が可能と判断される病態における膀胱全摘除術において、尿道再発に対する危険因子を有する症例では尿道摘除が推奨されるといえよう。

尿道再発危険因子について多変量解析を行った先のStein ら²⁾の検討では、前立腺部尿道における腫瘍性変化が腫瘍性変化なしと比較して、また非自排尿型が自排尿型と比較して独立した危険因子であったと報告されている。同様に先のMayo clinic からの多変量解析の結果³⁾では前立腺部尿道における腫瘍性変化、

多発腫瘍，非自排尿型が因子としてあげられている。一方，男性 729 例を対象とした Huguet ら⁴⁾ の多変量解析の検討では，前立腺部尿道における腫瘍性変化があること，摘出原発巣の病理学的深達度が筋層非浸潤癌であること，筋層非浸潤癌の既往が危険因子であった。この検討では尿路変向法は有意な危険因子とはならなかった。これらの結果より男性においては，前立腺部尿道の病変の存在が尿道再発の危険因子であるといえる。しかし，筋層非浸潤あるいは筋層浸潤性腫瘍の有無や尿路変向法が尿道再発の頻度にどのように影響するかは症例選択のバイアスがあるためか結論は一定していない。

前立腺部尿道における腫瘍性変化が尿道再発の危険因子であるが，全例に自排尿型新膀胱の適応を拒否することはできない。前部尿道に腫瘍がある場合や，吻合する尿道断端に腫瘍が存在する場合には尿道摘除の適応があるといえる。尿道断端の評価においては膀胱全摘除術の際の迅速病理検査が必要である²⁾。術前の TURBT による前立腺部尿道の所見と摘出標本における前立腺部尿道断端の病理検査の所見との一致率は，術前の所見と術中の迅速病理検査とのそれより低いという検討結果もあり，前立腺部尿道に癌が検出されても吻合部尿道断端陰性の可能性があり尿道を用いることをはじめから除外すべきではない，という意見にも正当性がある⁵⁾。しかし，根治手術前に時間をかけて患者と尿路変向法を相談できるという点では，TURBT の際に前立腺部尿道の生検を行い腫瘍性病変の有無を確認することにも意味があり⁶⁾，わが国ではこの方法をとるほうが実際的であろう。

近年，女性膀胱癌患者に対する自排尿型尿路再建の長期成績も報告されているが，適切な症例を選択すれば女性でも尿道温存は可能であり，尿道再発は低率とされる^{7, 8)}。

回腸導管など自排尿型尿路再建以外の尿路変向を行う場合には，膀胱上皮内癌，多発腫瘍などの存在は尿道再発と関連する傾向があるので²⁾，根治が可能な症例においてはこれらの要因も考慮し尿道摘除の適応を決定する必要がある。

… 参考文献 …

- 1) Stenzl A, Bartsch G, Rogatsch H. The remnant urothelium after reconstructive bladder surgery. *Eur Urol.* 2002 ; 41 : 124-31. (V)
- 2) Stein JP, Clark P, Miranda G, et al. Urethral tumor recurrence following cystectomy and urinary diversion : clinical and pathological characteristics in 768 male patients. *J Urol.* 2005 ; 173 : 1163-8. (IVa)
- 3) Boorjian SA, Kim SP, Weight CJ, et al. Risk factors and outcomes of urethral recurrence following radical cystectomy. *Eur Urol.* 2011 ; 60 : 1266-72. (IVb)
- 4) Huguet J, Monllau V, Sabate S, et al. Diagnosis, risk factors, and outcome of urethral recurrences following radical cystectomy for bladder cancer in 729 male patients. *Eur Urol.* 2008 ; 53 : 785-93. (III)
- 5) Kassouf W, Spiess PE, Brown GA, et al. Prostatic urethral biopsy has limited usefulness in

- counseling patients regarding final urethral margin status during orthotopic neobladder reconstruction. *J Urol.* 2008 ; 180 : 164-7. (IVa)
- 6) Hautmann RE, Volkmer BG, Schumacher MC, et al. Long-term results of standard procedures in urology : the ileal neobladder. *World J Urol.* 2006 ; 24 : 305-14. (IVa)
 - 7) Stein JP, Penson DF, Wu SD, et al. Pathological guidelines for orthotopic urinary diversion in women with bladder cancer : a review of the literature. *J Urol.* 2007 ; 178 : 756-60. (IVb)
 - 8) Jentzmik F, Schrader AJ, de Petriconi R, et al. The ileal neobladder in female patients with bladder cancer : long-term clinical, functional, and oncological outcome. *World J Urol.* 2012 ; 30 : 733-9. (IVb)

CQ29：根治手術における神経温存の適応症例は？

Answer

神経温存により根治を損なわないとする明確な適応基準は確立していない。性功能温存を望む症例では総合的に判断し神経温存を検討すべきである（推奨グレード C1）。

解説

膀胱全摘除術における神経温存手術の目的は、癌に対する手術の根治性を損なうことなく、術後の尿禁制（したがって腸管利用の自排尿型尿路再建を施行する症例）および勃起機能（女性では性功能）の速やかな改善を促進し、QOLの向上に資することである。したがって、根治的摘除が担保されれば神経温存手術が適応になると考えられる。

Schoenberg ら¹⁾ は、T1-T3b で側方靭帯に肉眼的な浸潤がない 101 例の患者に神経温存を行ったが、5 年局所再発率は 5%，5 年および 10 年全生存率はそれぞれ 67%，54% と非温存手術の場合とは遜色がないことを 1996 年に報告している。Kessler ら²⁾ も根治性を損なわなければ適応があるとし、両側の神経温存は膀胱癌が頂部、前壁あるいは筋層非浸潤癌の多発の患者でのみ施行し、片側に癌が認められる場合には対側の神経温存のみを行った。その結果、局所再発率は pT2 以下 N0 では 3%，pT3-4N0 で 11%，pN+ で 13% とこれまでの非温存と違いがないことを示している。膀胱全摘除術が必要な病態においては神経温存部位による癌の取り残し以上に原発巣での深達度やリンパ節転移の方が予後に関与するとも考えられる。したがって性功能温存を望む症例で自排尿型新膀胱造設を予定する場合には温存を意図してもよいのかもしれない。神経温存を前向きに検討したランダム化試験の実施は困難であり、根治を損なわないとする適応基準は確立していない。

術後の尿禁制、勃起機能改善に関して、Kessler ら²⁾ は神経温存により術後の昼間の尿禁制はより短期間に出現し、勃起機能の回復よりも短期間で出現し、かつ回復の割合が高かったとしている。また、女性での自排尿型尿路再建例では、神経温存により正常の排尿状態がより得られやすくなり、非神経温存では自己導尿の症例の割合が明らかに増加すると報告されている³⁾。さらに、神経温存により女性の性功能も有意に改善する可能性があることも報告されている⁴⁾。

勃起機能の改善については、Kessler ら²⁾ の成績では両側神経温存例 > 片側温存例 > 非神経温存の順で回復時期および割合ともにより良好であった。ただし、

2年回復率は31%と満足すべきものではなかった。Schoenbergら¹⁾は、神経温存例のうち術後の勃起機能を評価できた47%で勃起機能が回復（性交可能）したとしている。

なお、比較的若年者でT2以下の癌であれば精囊あるいは前立腺温存手術（精囊，精管，前立腺温存）が適応になり，この手術でより確実な尿禁制（昼間の尿禁制：97%，夜間の尿禁制：95%）と勃起機能（勃起能の維持：82%）の術後の回復が得られるとする報告もある⁵⁾。しかし，Simoneら⁶⁾は，本法は腫瘍制御の点で劣る可能性が高いことを報告しており適応には慎重を要すると思われる。

・・・参考文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・

- 1) Schoenberg MP, Walsh PC, Breazeale DR, et al. Local recurrence and survival following nerve sparing radical cystoprostatectomy for bladder cancer : 10-year follow up. J Urol. 1996 ; 155 : 490-4. (IVa)
- 2) Kessler TM, Burkhard FC, Perimenis P, et al. Attempted nerve sparing surgery and age have a significant effect on urinary continence and erectile function after radical cystoprostatectomy and ileal orthotopic bladder substitution. J Urol. 2004 ; 172 : 1323-7. (IVb)
- 3) Stenzl A, Jarolin L, Coloby P, et al. Urethra-sparing cystectomy and orthotopic urinary diversion in women with malignant pelvic tumors. Cancer. 2001 ; 92 : 1864-71. (IVa)
- 4) Bhatt A, Nandipati K, Dhar N, et al. Neurovascular preservation in orthotopic cystectomy : impact on female sexual function. Urology. 2006 ; 67 : 742-5. (II)
- 5) Vallancien G, Fettouh HAE, Cathelineau X, et al. Cystectomy with prostate sparing for bladder cancer in 100 patients : 10-year experience. J Urol. 2002 ; 168 : 2413-7. (IVb)
- 6) Simone G, Papalia R, Leonardo C, et al. Prostatic capsule and seminal vesicle-sparing cystectomy : improved functional results, inferior oncologic outcome. Urology. 2008 ; 72 : 162-6. (IVb)

CQ30：各種尿路変向あるいは尿路再建の適応は？

Answer

CA1：尿管皮膚瘻術は、腸管利用尿路変向がリスクを伴う患者や合併症を持つ患者に適応になる（推奨グレード B）。

CA2：回腸導管造設術の適応範囲は広く、根治的膀胱摘除術が可能な全ての患者に適応がある（推奨グレード B）。

CA3：前部尿道に腫瘍がある場合や、吻合する尿道断端に腫瘍が存在する場合には自排尿型代用膀胱形成術（自排尿型尿路再建）は行うべきではない（推奨グレード B）。

解説

尿路変向術には、非禁制型尿路変向術と禁制型尿路変向術とがある。前者の代表的な術式は、尿管皮膚瘻術、回腸（結腸）導管造設術であり、後者では自己導尿型代用膀胱形成術と自排尿型代用膀胱形成術（自排尿型尿路再建）である。尿管皮膚瘻術は、短時間で施行でき、簡便であることから腸管利用尿路変向がリスクを伴う患者や合併症を持つ患者に適応になる¹⁾。

非禁制型尿路変向術では回腸導管造設術が標準術式である。回腸導管造設術の適応範囲は広く、根治的膀胱摘除術が可能な全ての患者に適応がある。早期の合併症には重篤なものは少ないが、その頻度は決して低くはなく海外では40%との報告もある²⁾。また、晚期合併症の出現内容も多岐にわたり、長期の経過観察の必要性が強調されている³⁾。

禁制型尿路変向には自己導尿型代用膀胱形成術と自排尿型代用膀胱形成術があるが自己導尿型代用膀胱形成術は最近はほとんど行われていない。腸管利用新膀胱造設術では利用する腸管の違い、術式の違いなどがあるが、回腸新膀胱造設術が一般的であり、Studer法、Hautmann法が代表的な術式である^{4, 5)}。自排尿可能である点が大きな利点であることはいうまでもなく、自己管理が十分可能な患者ではその意義は大きい。しかし、尿道を温存する必要がある、尿道再発の可能性については十分な検討を実施すべきである。この点に関してはCQ28を参照いただきたい。

近年、女性膀胱癌患者に対する新膀胱形成術の長期成績が報告されているが、腫瘍制御において男性より劣るという報告は認められず、男性と同様に適切な症例選択を実施すれば、尿路再建術の有力な選択肢となり得ると考えられる⁶⁾。また、Sogniら⁷⁾は高齢であることだけでは、新膀胱形成術を回避する理由となら

ないとの報告をしている。

以上を考慮すると回腸新膀胱造設術は以下の患者以外であれば全て適応になると考えられる。

- ・ 腹圧性尿失禁
- ・ 腎機能低下（血清クレアチニン 1.5mg/dL 以上）
- ・ クロウン病などの消化器疾患
- ・ 男性での前立腺部尿道の癌。女性での膀胱頸部の癌
- ・ 術中迅速病理診断にて尿道断端に癌が認められた場合

健康関連 QOL が他の尿路変向術と比較して回腸新膀胱で明らかに向上するかに関しては現時点では不明である^{8, 9)}。このこともあり、尿路変向あるいは再建の術式に関しては、患者と十分に話し合う必要がある。

・・・参考文献

- 1) Deliveliotis C, Paratsoris A, Chrisofos M, et al. Urinary diversion in high- risk elderly patients : modified cutaneous ureterostomy or ileal conduit? Urology. 2005 ; 66 : 299-304. (V)
- 2) Nieuwenhuijzen JA, deVries RR, Bex A, et al. Urinary diversion after cystectomy : the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. Eur Urol. 2008 ; 53 : 834-44. (V)
- 3) Madersbacher S, Schmidt J, Eberle JM, et al. Long-term outcome of ileal conduit diversion. J Urol. 2003 ; 169 : 985-90. (V)
- 4) Hautmann RE, Volkmer BG, Schumacher MC, et al. Long-term results of standard procedures in urology : the ileal neobladder. World J Urol. 2006 ; 24 : 305-14. (IVa)
- 5) Nagele U, Anastasiadis AG, Stenzl A, et al. Radical cystectomy with orthotopic neobladder for invasive bladder cancer : a critical analysis of long-term oncological, functional, and quality of life results. World J Urol. 2012 ; 30 : 725-32. (IVb)
- 6) Jentzmik F, Schrader AJ, de Petriconi R, et al. The ileal neobladder in female patients with bladder cancer : long-term clinical, functional, and oncological outcome. World J Urol. 2012 ; 30 : 733-9. (IVb)
- 7) Sogni F, Brausi M, Frea B, et al. Morbidity and quality of life in elderly patients receiving ileal conduit or orthotopic neobladder after radical cystectomy for invasive bladder cancer. Urology. 2008 ; 71 : 919-23. (IVb)
- 8) Porter MP, Penson DF. Health related quality of life after radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer : a systematic review and critical analysis of the literature. J Urol. 2005 ; 173 : 1318-22. (I)
- 9) Gerharz EW, Mansson A, Hunt S, et al. Quality of life after cystectomy and urinary diversion : an evidence based analysis. J Urol. 2005 ; 174 : 1729-36. (II)

CQ31：自排尿型尿路再建の利点と問題点は？

Answer

CA1：自排尿型尿路再建は良好なボディイメージ（整容性）となる（推奨グレードB）。

CA2：ある程度の尿禁制あるいは排尿状態が得られる可能性があるが、QOLの面で他の尿路変向／再建法より優れているかについては不明である（推奨グレードC1）。

解説

自排尿型尿路再建には回腸が用いられることが多いが、結腸が利用されることもある。自排尿型尿路再建では、良好なボディイメージとなることなどが利点としてあげられている。ほぼ正常に近い尿禁制あるいは排尿状態が得られる可能性があるが、一方、排尿管理や夜間尿失禁などQOLを損なう面もあり、患者の意欲自体がQOLを左右するという側面を有する¹⁾。妥当性のある質問票を用いた良質な前向き研究がないため、回腸新膀胱に代表される自排尿型尿路再建が、QOLの面で他の尿路変向／再建法より優れているかについては未だ結論を得ていない²⁾。

代表的な回腸新膀胱の日中の禁制率は85～90%、夜間の禁制率は60～80%と報告され、高齢者では尿禁制が低下するとされる^{3, 4)}。男性では約10%に排尿困難（尿閉）が認められ^{5, 6)}、経過とともに増加の傾向がある⁶⁾。女性患者での排尿困難（尿閉）の割合が経過とともに増加し、5年ではその割合が50%にまで達するとの指摘もある^{1, 4)}。このような経時変化による機能低下については今後とも注意が必要である。

自排尿型尿路再建における癌制御に関しては、膀胱癌の尿道再発、骨盤内局所再発、二次発癌がある。尿道再発率はHautmann法とStuder法ではそれぞれ1.5%、5.0%とされ、局所再発率はHautmann法での約10%であり、回腸新膀胱の機能へ影響を及ぼしたのは1.4%のみであったと報告されている⁴⁾。自排尿型尿路再建の二次発癌の危険性は結腸新膀胱で1.29%であり、回腸新膀胱の0.05%、回盲部利用パウチの0.14%、回腸導管の0.02%と比較して有意に発生率が高い⁷⁾。これらのことから自排尿型尿路再建について結腸新膀胱の二次発癌を除き、特に大きな問題は確認されていない。

自排尿型尿路再建では尿の再吸収に伴う代謝異常があげられてきた。晩期合併症を出現する時には何らかの腎機能異常を合併しているとされている。治療を必

要とする高クロール性アシドーシスが晩期合併症として出現する割合は低いとされる³⁾。長期合併症として Hautmann らは 1,540 例中で慢性下痢 9 例, VitB12 欠乏症 2 例, 重篤な代謝性アシドーシス 11 例を認め, 307 例で重炭酸の内服を必要としたと報告しており⁸⁾, 20% の症例に達していることには注意が必要である。

・・・参考文献・・

- 1) Hautmann RE, Abol-Enein H, Davidsson T, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012 : Urinary Diversion. Eur Urol. 2013 ; 63 : 67-80. (I)
- 2) Somani BK, MacLennan SJ, N'Dow J. Quality of life with urinary diversion. Eur Urol suppl. 2010 ; 9 : 763-71. (I)
- 3) Studer UE, Burkhard FC, Schumacher M, et al. Twenty years experience with an ileal orthotopic low pressure bladder substitute—lessons to be learned. J Urol. 2006 ; 176 : 161-6. (IVb)
- 4) Hautmann RE, Volkmer BG, Schumacher MC, et al. Long-term results of standard procedures in urology : the ileal neobladder. World J Urol. 2006 ; 24 : 305-14. (IVa)
- 5) Tanaka T, Kitamura H, Takahashi A, et al. Long-term functional outcome and late complications of Studer's neobladder. Jpn J Clin Oncol. 2005 ; 35 : 391-4. (IVa)
- 6) Arai Y, Takeda A, Taki Y, et al. and the Tohoku-Kyoto Urinary Reconstruction Study Group. 5-year interval change in voiding function of or orthotopic ileal neobladder. Int J Urol. 2006 ; 13 : 703-6. (IVa)
- 7) Kälble T, Hofmann I, Riedmiller H, et al. Tumor growth in urinary diversion : a multicenter analysis. Eur Urol. 2011 ; 60 : 1081-6. (IVb)
- 8) Hautmann RE, de Petriconi RC, Volkmer BG. 25 years of experience with 1,000 neobladders : long-term complications. J Urol. 2011 ; 185 : 2207-12. (IVb)

CQ32：膀胱全摘除術における拡大リンパ節郭清術の臨床的意義はあるか？

Answer

リンパ節郭清範囲の拡大は筋層浸潤性膀胱癌の予後を改善する可能性がある（推奨グレード C1）。

解説

膀胱全摘除術＋リンパ節郭清（術前／術後化学療法施行例も含む）による5年生存率は pT0-1pN0M0：76～90%，pT2pN0：62～84%（pT2a：77～84%，pT2b：66～69%），pT3pN0：31～59%，pT4pN0：30～49%，pN＋：21～35%と報告されており^{1～4}，近年その成績に大きな変化はない^{5，6}。

筋層浸潤癌，特に T3 以上または N＋の局所進行癌に対する治療成績は十分とは言えず，新しい治療戦略の構築が検討されている。T2 以上の筋層浸潤癌に対するシスプラチンを含む術前化学療法は，複数のランダム化比較試験によりその有用性が認められている^{7，8}が，生存利益は約5%で，化学療法による不利益もあるため，症例選択の必要性があるとされている。しかし本邦において JCOG (Japan Clinical Oncology Group) 泌尿器科グループによる T2-4N0M0 膀胱癌症例に対する術前 M-VAC 補助療法のランダム化比較試験で目標例数に達しなかったため統計学的有意差は証明できなかったが，補助療法群の全生存期間の中央値は 102 ヶ月であり膀胱全摘単独群の 82 ヶ月に対して良好であった⁹。

リンパ節転移の有無は予後因子であることは明らかであるが，拡大リンパ節郭清による予後の向上効果があるかは議論されてきた。リンパ節転移の頻度については膀胱全摘除術＋リンパ節郭清術を行った 4,110 例を集計した検討では，リンパ節転移は 24% に認められ，原発巣の深達度との関係では pT2a：9%（9～18%），pT2b：30%（22～41%），pT3：46%（41～50%），pT4：49%（41～63%）であったと報告されている¹⁰。リンパ節転移はその有無のみではなく，リンパ節転移個数，lymph node density，摘出リンパ節数，リンパ節郭清範囲^{11，12}は治療成績に影響を与える因子と報告され，リンパ節郭清範囲の拡大は予後を改善する可能性がある。2011 年 4 月に発刊された最も新しい腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約では膀胱癌の所属リンパ節を従来の総腸骨動脈分岐部以下のリンパ節に加え総腸骨動脈周囲リンパ節も含むとしている。骨盤リンパ節郭清のみならず大動脈分岐部まで含む所属リンパ節郭清の有用性の検証に関しては，現在 SWOG 1011 と German AUO Trial 試験が進行中である¹³。

..... 参考文献

- 1) Herr HW, Dotan Z, Donat SM, et al. Defining optimal therapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol.* 2007 ; 177 : 437-43. (I)
- 2) Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, et al. Cystectomy for bladder cancer : a contemporary series. *J Urol.* 2001 ; 165 : 1111-6. (IVa)
- 3) Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer : long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol.* 2001 ; 19 : 666-75. (IVa)
- 4) Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today-a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol.* 2003 ; 21 : 690-6. (IVa)
- 5) Manoharan M, Ayyathurai R, Soloway MS. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder : an analysis of perioperative and survival outcome. *BJU Int.* 2009 ; 104 : 1227-32. (IVb)
- 6) Hautmann RE, de Petriconi RC, Pfeiffer C, et al. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy : long-term results in 1100 patients. *Eur Urol.* 2012 ; 61 : 1039-47. (IVa)
- 7) Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med.* 2003 ; 349 : 859-66. (II)
- 8) International Collaboration of Trialists on behalf of the Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party (now the National Cancer Research Institute Bladder Cancer Clinical Studies Group), the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group, the Australian Bladder Cancer Study Group, the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, Finnbladder, Norwegian Bladder Cancer Study Group, and Club Urologico Espanol de Tratamiento Oncologico Group. International Phase III Trial Assessing Neoadjuvant Cisplatin, Methotrexate, and Vinblastine Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer : Long-Term Results of the BA06 30894 Trial. *J Clin Oncol.* 2011 ; 29 : 2171-7. (II)
- 9) Kitamura H, Tsukamoto T, Shibata T, et al. Randomised phase III study of neoadjuvant chemotherapy with methotrexate, doxorubicin, vinblastine and cisplatin followed by radical cystectomy compared with radical cystectomy alone for muscle-invasive bladder cancer : Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0209. *Ann Oncol.* 2014 ; 25 : 1192-8. (II)
- 10) Stein JP, Skinner DG. Radical cystectomy for invasive bladder cancer : long-term results of a standard procedure. *World J Urol.* 2006 ; 24 : 296-304. (IVa)
- 11) Tarin TV, Power NE, Ehdaie B, et al. Lymph node-positive bladder cancer treated with radical cystectomy and lymphadenectomy: effect of the level of node positivity. *Eur Urol.* 2012 ; 61 : 1025-30. (IVb)
- 12) Dorin RP, Daneshmand S, Eisenberg MS, et al. Lymph node dissection technique is more important than lymph node count in identifying nodal metastases in radical cystectomy patients: a comparative mapping study. *Eur Urol.* 2011 ; 60 : 946-52. (IVb)
- 13) Morgan TM, Kaffenberger SD, Cookson MS. Surgical and chemotherapeutic management of regional lymph nodes in bladder cancer. *J Urol.* 2012 ; 188 : 1081-8. (IV)

CQ33 : 高齢者に対する膀胱全摘除術は推奨できるか？

Answer

合併症のない全身状態良好な高齢者に対し，経験の多い施設での膀胱全摘除術は推奨される（推奨グレード B）。

解説

多くの手術療法において手術法，麻酔法，周術期管理の進歩により年齢による周術期合併症や死亡率の差は小さくなってきている。しかし膀胱全摘除術は侵襲の大きな治療法であり，ある程度の周術期死亡率がある手術である。主な3報告では90日以内の周術期死亡率は，65歳以上で5.5%¹⁾，75歳以上で7.5%²⁾，80歳以上で11%³⁾であり年齢と周術期死亡率は比例している。80歳以上の高齢者に対して膀胱全摘除術を実施する場合に，10人に1人が手術合併症などで周術期に死亡するというデータである。大規模施設では，術者，麻酔医，看護師の経験件数に加え，多専門チーム⁴⁾が診療に参加することで，周術期の合併症は減少する⁵⁾とされている。実際 High volume 病院である Memorial Sloan-Kettering Cancer Center での80歳以上の膀胱全摘除術施行117例での報告⁶⁾では，30日以内の死亡率は若年者の3倍（3.4% vs. 1.2%）であったと報告している。このような専門病院においても30人に1人が術死しているのが現状である。このような現状を踏まえ，高齢者に対する膀胱全摘除術はリスクのある手術であると認識する必要がある。

高齢者の周術期合併症率について，先のSouliら⁴⁾は75歳以上の73名に施行された膀胱全摘除術の検討で，早期合併症で多いのは遷延するイレウス（12.3%），腎盂腎炎（12.3%），せん妄（10.9%），肺炎（8.2%）であったと報告している。手術合併症発生には年齢以外に既往症¹⁾，ASA（American Society of Anesthesiologists）physical status score⁷⁾，栄養状態⁸⁾などの因子が強く影響を与えており，年齢のみならずこのような点も十分検討する必要がある。侵襲を少なくする意味から Deliveliotisら⁹⁾はASAスコアの高い75歳以上の高齢者に対する尿管皮膚瘻（n=29）と回腸導管（n=25）の検討で，周術期，早期，後期の合併症はそれぞれ13.7% vs. 40%，24.1% vs. 60%，17.2% vs. 56%と全てにおいて回腸導管での頻度が高かったとしており，ハイリスク高齢患者への尿管皮膚瘻の利点を報告しておりこのような点も考慮されるべきである。

..... 参考文献

- 1) Boström PJ, Kossi J, Laato M, et al. Risk factors for mortality and morbidity related to radical cystectomy. *BJU Int.* 2009 ; 103 : 191-6. (IVa)
- 2) Zebic N, Weinknecht S, Kroepfl D. Radical cystectomy in patients aged > or = 75 years : an updated review of patients treated with curative and palliative intent. *BJU Int.* 2005 ; 95 : 1211-4. (IVb)
- 3) Mendiola FP, Zorn KC, Gofrit ON, et al. Cystectomy in the ninth decade : operative results and long-term survival outcomes. *Can J Urol.* 2007 ; 14 : 3628-34. (IVb)
- 4) Souli M, Straub M, Gam X, et al. A multicenter study of the morbidity of radical cystectomy in select elderly patients with bladder cancer. *J Urol.* 2002 ; 167 : 1325-8. (IVa)
- 5) Barbieri CE, Lee B, Cookson MS, et al. Association of procedure volume with radical cystectomy outcomes in a nationwide database. *J Urol.* 2007 ; 178 : 1418-21 ; discussion 21-2. (IVb)
- 6) Froehner M, Brausi MA, Herr HW, et al. Complications following radical cystectomy for bladder cancer in the elderly. *Eur Urol.* 2009 ; 56 : 443-54. (I)
- 7) Malavaud B, Vaessen C, Mouzin M, et al. Complications for radical cystectomy : impact of the American Society of Anesthesiologists score. *Eur Urol.* 2001 ; 39 : 79-84. (V)
- 8) Morgan TM, Keegan KA, Barocas DA, et al. Predicting the probability of 90-day survival of elderly patients with bladder cancer treated with radical cystectomy. *J Urol.* 2011 ; 186 : 829-34. (IVb)
- 9) Deliveliotis C, Papatsoris A, Chrisofos M, et al. Urinary diversion in high-risk elderly patients : modified cutaneous ureterostomy or ileal conduit? *Urology.* 2005 ; 66 : 299-304. (V)

CQ34：膀胱温存療法の対象症例，および，適応は？

Answer

CA1：標準治療外であることを了承した上で膀胱温存を希望される症例が対象症例である（推奨グレード C1）。

CA2：深達度 T3a 以下の限局癌，腫瘍径 3cm 以下，そして CIS や水腎症のない症例がよい適応とされている（推奨グレード B）。

解説

近年いくつかの施設が特殊な技術を駆使した治療法を用いて高い膀胱温存生存率を報告しているが現時点では，筋層浸潤癌，あるいは，BCG 抵抗性非筋層浸潤癌のうち，合併症，その他の理由のため膀胱全摘術の適応とならない症例，あるいは，標準治療外であることを了承した上で膀胱温存を希望される症例が対象症例である。治療成績については CQ35 を参考とされたい。積極的に膀胱温存を図る場合には，経尿道的手術（TURBT），cisplatin を中心とした化学療法，および，放射線療法（50-60Gy）を併用する集学的治療を行うのが一般的である。この際腫瘍に関しては，深達度 T3a 以下の限局癌（できれば T2 以下），腫瘍径 3cm 以下，そして，CIS や水腎症のない症例がよい適応とされており，また TURBT にて可及的に腫瘍を切除しておくことが重要であるとの報告が多い^{1~12)}。対象症例に関しては，年齢，腎機能，肝機能，骨髄機能などを考慮して，化学療法と放射線照射に耐えうる症例が条件となる。また，呼吸器，循環器疾患などの基礎疾患や PS を総合的に考慮して抗癌剤の量を適宜調整するなど，安全性に十分に留意して治療レジメンを決定することも重要である。抗癌剤の投与方法には全身化学療法と動脈内投与方法があるが基本的な適応は両者ほぼ同様である。近年いくつかの施設が特殊な技術を駆使した治療法を用いて高い膀胱温存生存率を報告しており^{13~15)}，肝・腎機能低下症例や高齢者，あるいはその他の理由で膀胱全摘除術および全身化学療法などの治療が不可能である症例に対しても，根治を考慮に入れた治療が可能となった¹⁶⁾。これらの膀胱温存療法を行う際には治療法によってリスクファクターや適応が異なるため，それぞれの治療法の特徴を十分に理解し，腫瘍の深達度，腫瘍径，組織型，年齢，全身状態，そして，本人の希望や基礎疾患の有無などを総合的に考慮して治療方針を決定することが重要である。

..... 参考文献

- 1) Shipley WU, Prout GRJ, Einstein AB, et al. Treatment of invasive bladder cancer by cisplatin and radiation in patients unsuited for surgery. *JAMA*. 1987 ; 258 : 931-5. (IIa)
- 2) Sauer R, Dunst J, Altendorf-Hofmann A, et al. Radiotherapy with and without cisplatin in bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990 ; 19 : 687-91. (IIa)
- 3) Tester W, Caplan R, Heaney J, et al. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer : results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. *J Clin Oncol*. 1996 ; 14 : 119-26. (III)
- 4) Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy : initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol*. 1998 ; 16 : 3576-83. (Ib)
- 5) Hagan MP, Winter KA, Kaufman DS, et al. RTOG 97-06 : initial report of a phase I -II trial of selective bladder conservation using TURBT, twice-daily accelerated irradiation sensitized with cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 ; 57 : 665-72. (IIa)
- 6) Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, et al. Phase I -II RTOG study (99-06) of patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral surgery, paclitaxel, cisplatin, and twice-daily radiotherapy followed by selective bladder preservation or radical cystectomy and adjuvant chemotherapy. *Urology*. 2009 ; 73 : 833-7. (IIa)
- 7) Zietman AL, Grocela J, Zehr E, et al. Selective bladder conservation using transurethral resection, chemotherapy, and radiation : management and consequences of Ta, T1, and Tis recurrence within the retained bladder. *Urology*. 2001 ; 58 : 380-5. (III)
- 8) Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn R, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer : long-term results. *J Clin Oncol*. 2002 ; 20 : 3061-71. (IIa)
- 9) Peyromaure M, Slama J, Beuzebec P, et al. Concurrent chemoradiotherapy for clinical stage T2 bladder cancer : report of a single institution. *Urology*. 2004 ; 63 : 73-7. (IIa)
- 10) Gogna NK, Matthews JH, Turner SL, et al. Efficacy and tolerability of concurrent weekly low dose cisplatin during radiation treatment of localised muscle invasive bladder transitional cell carcinoma : a report of two sequential Phase II studies from the Trans Tasman Radiation Oncology Group. *Radiother Oncol*. 2006 ; 81 : 9-17. (IIa)
- 11) Weiss C, Engehausen DG, Krause FS, et al. Radiochemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil after transurethral surgery in patients with bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 ; 68 : 1072-80. (IIa)
- 12) Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer : the MGH experience. *Eur Urol*. 2012 ; 61 : 705-11. (III)
- 13) Azuma H, Inamoto T, Takahara K, et al. Effect of a novel bladder preservation therapy, BOAI-CDDP-radiation (OMC-regimen). *Int J Oncol*. 2013 ; 43 : 79-87. (IIb)
- 14) Miyanaga N, Akaza H, Hinotsu S, et al. Background Variables for the Patients with Invasive Bladder Cancer Suitable for Bladder-preserving Therapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2007 ; 37 : 852-7. (IVb)
- 15) Koga F, Kihara K, Yoshida S, et al. Selective bladder-sparing protocol consisting of induction low-dose chemoradiotherapy plus partial cystectomy with pelvic lymph node dissection against muscle-invasive bladder cancer : oncological outcomes of the initial 46 patients. *BJU Int*. 2012 ; 109 : 860-6. (IIb)
- 16) Azuma H, Inamoto T, Takahara K, et al. A great option for elderly patients with locally invasive bladder cancer, BOAI-CDDP-radiation (OMC regimen). *Int J Oncol*. 2013 ; 43 : 1087-94. (IIb)

CQ35：膀胱温存に用いられる治療と治療成績は？

Answer

CA1：経尿道的手術（TURBT），cisplatin を中心とした化学療法，および，放射線療法（50-60Gy）を併用する集学的治療が推奨される（推奨グレード B）。

CA2：これまで多くの臨床試験が施行されたが，5年膀胱温存生存率はいずれも60%以下であった。

解説

抗癌剤の投与方法は大きく全身化学療法と動脈内投与方法に分けられる。放射線併用全身化学療法は，これまで多くの施設で施行されてきた方法で米国放射線腫瘍研究グループ（Radiation Therapy Oncology Group：RTOG）による大規模臨床試験^{1～6}をはじめ，その他多くの臨床研究が実施された^{7～11}。奏効率は試験によって若干の差異が見られるが，CR誘導率は60～70%で，腫瘍深達度，悪性度，腫瘍径，腫瘍数，CISの有無，水腎症の有無，および，complete TURBTの有無が治療成績において重要な因子であるとする報告が多い^{12～15}。照射放射線線量に関しては，総量を60Gy以上とし膀胱局所照射を加えた方が治療効果が高いことが示唆されているが，これらに対する前向き研究のエビデンスは得られていない。

また，化学療法のレジメンにおいては，シスプラチン単独療法に比較して5-FU^{9, 16, 17}，MCV（メソトレキセート＋ビンブラスチン＋シスプラチン）^{2, 3, 5, 11, 16}，あるいは，タキサン系薬剤やゲムシタビン⁶を用いた多剤併用療法が検討され高いCR誘導率を実現したが，5年全生存率，そして，膀胱温存生存率に明らかな有意差は見られなかった。また，抗癌剤動注化学療法においても，Eapenら¹⁸をはじめ海外，そして本邦でも多くの施設で施行され70～90%のCR誘導率が報告されたが^{19～22}，多くの症例が再発による膀胱全摘術を強いられ，5年膀胱温存生存率は60%以下であった。

このような中，近年いくつかの施設が特殊な技術を駆使した治療法を用いて高いCR誘導率と膀胱温存生存率を報告している。代表例として，①放射線照射に加えて，血液透析と血流塞栓カテーテルを用いて骨盤内選択的に高濃度の抗癌剤を動注する治療法^{23, 24}，②抗癌剤動注投与にX線，あるいは粒子線照射を併用する治療法²⁵，③放射線併用全身化学療法後に膀胱部分切除とリンパ節郭清術を施行する治療法²⁶などがあり，対象症例は，それぞれ，①T分類，N分類に規制なく遠隔転移症例以外，②T3以下の限局癌症例，③膀胱頸部と三角部以外

の限局癌で放射線化学療法後に腫瘍が消失した症例、とされている。これらの治療は標準治療とは異なるため、適用する際にはそれぞれの治療法の特徴を理解し、十分なインフォームドコンセントを得て治療を決定することが肝要である。

… 参考文献 ……………

- 1) Tester W, Porter A, Asbell S, et al. Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma : results of RTOG protocol 85-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993 ; 25 : 783-90. (III)
- 2) Tester W, Caplan R, Heaney J, et al. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer : results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. *J Clin Oncol.* 1996 ; 14 : 119-26. (III)
- 3) Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy : initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol.* 1998 ; 16 : 3576-83. (Ib)
- 4) Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, et al. The initial results in muscle-invasive bladder cancer of RTOG 95-06 : phase I / II trial of transurethral surgery plus radiation therapy with concurrent cisplatin and 5-fluorouracil followed by selective bladder preservation or cystectomy depending on the initial response. *Oncologist.* 2000 ; 5 : 471-6. (IIa)
- 5) Hagan MP, Winter KA, Kaufman DS, et al. RTOG 97-06 : initial report of a phase I - II trial of selective bladder conservation using TURBT, twice-daily accelerated irradiation sensitized with cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 ; 57 : 665-72. (IIa)
- 6) Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, et al. Phase I - II RTOG study (99-06) of patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral surgery, paclitaxel, cisplatin, and twice-daily radiotherapy followed by selective bladder preservation or radical cystectomy and adjuvant chemotherapy. *Urology.* 2009 ; 73 : 833-7. (IIa)
- 7) Sauer R, Dunst J, Altendorf-Hofmann A, et al. Radiotherapy with and without cisplatin in bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990 ; 19 : 687-91. (IIa)
- 8) Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn R, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer : long-term results. *J Clin Oncol.* 2002 ; 20 : 3061-71. (IIa)
- 9) Peyromaure M, Slama J, Beuzeboc P, Ponvert D, Debré B, Zerbib M. Concurrent chemoradiotherapy for clinical stage T2 bladder cancer : report of a single institution. *Urology.* 2004 ; 63 : 73-7. (IIa)
- 10) Gogna NK, Matthews JH, Turner SL, et al. Efficacy and tolerability of concurrent weekly low dose cisplatin during radiation treatment of localised muscle invasive bladder transitional cell carcinoma : a report of two sequential Phase II studies from the Trans Tasman Radiation Oncology Group. *Radiother Oncol.* 2006 ; 81 : 9-17. (IIa)
- 11) Weiss C, Engehausen DG, Krause FS, et al. Radiochemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil after transurethral surgery in patients with bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 ; 68 : 1072-80. (IIa)
- 12) Weiss C, Wittlinger M, Engehausen DG, et al. Management of superficial recurrences in an irradiated bladder after combined-modality organ-preserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 ; 70 : 1502-6. (III)
- 13) Zietman AL, Grocela J, Zehr E, et al. Selective bladder conservation using transurethral resection, chemotherapy, and radiation : management and consequences of Ta, T1, and Tis recurrence within the retained bladder. *Urology.* 2001 ; 58 : 380-5. (III)
- 14) Shipley WS, Kaufman DS, Heney NM, et al. An update of combined modality therapy for pa-

- tients with muscle invading bladder cancer using selective bladder preservation or cystectomy. *J Urol.* 1999 ; 162 : 445-51. (III)
- 15) Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer : the MGH experience. *Eur Urol.* 2012 ; 61 : 705-11. (III)
 - 16) Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, et al. Organ preservation in patients with invasive bladder cancer : initial results of an intensified protocol of transurethral surgery and radiation therapy plus concurrent cisplatin and 5-fluorouracil. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 ; 52 : 1303-9. (IIa)
 - 17) Weiss C, Rödelm F, Wolf I, et al. Combined-modality treatment and organ preservation in bladder cancer. Do molecular markers predict outcome? *Strahlenther Onkol.* 2005 ; 181 : 213-22. (III)
 - 18) Eapen L, Stewart D, Danjoux C, et al. Intraarterial cisplatin and concurrent radiation for locally advanced bladder cancer. *J Clin Oncol.* 1989 ; 7 : 230-5. (IIa)
 - 19) Mokarim A, Uetani M, Hayashi N, et al. Combined intraarterial chemotherapy and radiotherapy in the treatment of bladder carcinoma. *Cancer* 1997 ; 80 : 1776-85. (IIb)
 - 20) Eapen L, Stewart D, Collins J, et al. Effective bladder sparing therapy with intra-arterial cisplatin and radiotherapy for localized bladder cancer. *J Urol.* 2004 ; 172 : 1276-80. (IIb)
 - 21) Sumiyoshi Y. Chemoradiotherapy as a bladder-preservation approach for muscle-invasive bladder cancer : current status and perspectives. *Int J Clin Oncol.* 2004 ; 9 : 484-90. (IIb)
 - 22) Hashine K, Kusuhara Y, Miura N, et al. Bladder preservation therapy conducted by intra-arterial chemotherapy and radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2009 ; 39 : 381-6. (IIb)
 - 23) Azuma H, Inamoto T, Ibuki N, et al. Novel bladder preservation therapy for locally invasive bladder cancer : combined therapy using balloon-occluded arterial infusion of anticancer agent and hemodialysis with concurrent radiation. *Int J Oncol.* 2010 ; 37 : 773-85. (IIb)
 - 24) Azuma H, Inamoto T, Takahara K, et al. Effect of a novel bladder preservation therapy, BOAI-CDDP-radiation (OMC-regimen). *Int J Oncol.* 2013 ; 43 : 79-87. (IIb)
 - 25) Miyanaga N, Akaza H, Hinotsu S, et al. Background Variables for the Patients with Invasive Bladder Cancer Suitable for Bladder-preserving Therapy. *Jpn J Clin Oncol* 2007 ; 37 : 852-7. (IIb)
 - 26) Koga F, Kihara K, Yoshida S, et al. Selective bladder-sparing protocol consisting of induction low-dose chemoradiotherapy plus partial cystectomy with pelvic lymph node dissection against muscle-invasive bladder cancer : oncological outcomes of the initial 46 patients. *BJU Int.* 2012 ; 109 : 860-6. (IIb)

Ⅶ. Stage IVの治療

総論

1. Stage IVの治療

Stage IV膀胱癌は、転移病巣はないが骨盤壁あるいは腹壁まで浸潤したとき（T4b-NOM0）、あるいはT分類に関係なくリンパ節転移か遠隔臓器転移が存在している場合（anyTN1-3M0あるいはanyTanyNM1）と定義される。通常、この状態においては完全切除が困難であることやすでに癌細胞が全身へ播種していると考えられることから、根治や延命を目的とした単独治療としての膀胱全摘除術は推奨されない。しかしながら、**CQ38**で記載されているように、術前化学療法を加えることにより、奏効が得られた患者では膀胱全摘除術を施行することで長期生存が得られる例が少なからず存在することが報告されている¹⁻³⁾。ただし、これらは後方視的な結果であり、それまでに症例選択がなされて化学療法+膀胱全摘除術がなされた比較的良好な患者群であることが想像でき、全ての病期IVの患者に推奨されるものではない。また化学療法に加えて放射線治療が併用されることもあるが、生存率の向上に寄与するか否かは確定的ではない。

化学療法の regimen としては、他項で記述された MVAC 療法あるいは GC 療法などが有力な選択肢となるが⁴⁾、腎機能低下や全身状態の悪い患者も多く、カルボプラチンやプラチナ系薬剤を含まない化学療法も考慮されることになる⁵⁻⁸⁾。

根治を期待することは困難と判断された場合には、何らかの併用療法（化学療法、放射線治療、救済的外科的療法や尿路変向術を駆使し、日常生活上の QOL を維持した延命、症状緩和や Best Supportive Care (BSC) が主目的となることが多い。患者の PS、腎・心・肺・肝などの主要臓器や骨髄の機能、患者の希望や生活を踏まえて十分な同意の元に治療方針を決めることは言うまでもない⁹⁾。一般に転移のある尿路上皮癌患者では、PS や臓器転移の有無が予後に大きな影響を持つことが指摘されている¹⁰⁾。

すでに遠隔臓器転移を有する anyTN2-3M0 あるいは anyTanyNM1 に対する治療としては、腎・心・肺・肝や骨髄の機能が許容するならば、MVAC 療法や GC 療法による全身化学療法が第一優先となる⁴⁾。しかし、**CQ38**で記載したように、再発症例を含めた有転移例でも、症例を選択し、化学療法や手術療法あるいは放射線治療を加えた場合、一部の患者では長期生存や完治が得られることに留意すべきである¹¹⁻¹⁴⁾。化学療法が実施できないか、たとえ実施しても無効、あるいは病巣の再増大がみられたときには、新規薬剤の投与や臨床試験への参加を促すか、あるいは BSC へ移行する。

一方、癌の局所進展による種々の症状（瘻孔形成、疼痛、尿意切迫感、繰り返す肉眼的血尿など）が著しい QOL の低下を招いている場合、緩和目的での尿路変向術のみか、膀胱全摘除術+尿路変向術が行われることがある。その際には、他の緩和治療との比較において周術期の合併症のリスクや QOL の観点から十分な検討を行った上で術式を選択すべきである。

2. 進行膀胱癌に対する症状緩和

病期Ⅳや再発腫瘍の状態で、手術療法、化学療法、放射線治療を駆使しても根治が得られないときには、積極的治療を断念し、症状緩和や BSC を目標とする段階に至る。その場合、病巣の進展とともに、さまざまな症状が出現するため、状況に合わせた症状緩和対策を考える⁹⁾。

膀胱が温存され、局所進展が見られたとき、①蓄尿・排尿などの膀胱機能障害（血尿、頻尿、排尿痛、膀胱テネスムス、膀胱タンポナーデ、など）、②尿管閉塞による水腎症、腎後性腎不全、が重要な問題になる。①に対しては、まず保存的に頻回の排尿、膀胱内カテーテル留置、閉塞時の洗浄・持続灌流や薬物療法で対応するが、持続する血尿に対しては TUR による凝固止血に加えて動脈塞栓術¹⁵⁾や放射線治療^{16~18)}が奏効することもあるが無効の場合も多く難渋する。膀胱刺激症状が強いときには、硬膜外カテーテル留置と麻酔薬の注入による緩和も考慮される。また、外科的に尿管を閉塞、水腎症として経皮的腎瘻造設術で対応することもある。CQ37 の項で記載したように、②の場合には全体としての生命予後、全身状態をみながら経皮的腎瘻造設術、尿管皮膚瘻術、稀には回腸導管などの尿路変向術が考慮される^{19~21)}。また①の場合にもこれらの尿路変向術で対応することがある。

骨盤内における局所進展が惹起する骨盤・会陰部の疼痛、下肢浮腫に対する症状緩和として、放射線治療の既往がないときには、外照射療法も有望な選択肢となる^{21~23)}。すでに化学療法、放射線治療の既往がある場合には、薬物による全身的な症状緩和が開始される。

遠隔臓器への転移による症状緩和は、それぞれの事例で個別に考えられる。現在では多くの病院で緩和医療チームが設置されており、症状が軽い段階から早めにコンタクトをとり、綿密な対応を取ることで患者や家族との関係も良好に維持されることが多い。進行性の肺転移に対する呼吸困難に対しては、モルヒネ・抗不安薬・コルチコステロイドなどが考慮される。骨転移の場合、通常は多発性で早期から疼痛の訴えがみられる。限局性の骨転移による疼痛の場合、放射線治療が考慮されるが^{22, 23)}、全身的な疼痛管理が必要で難渋することが多い。

疼痛をはじめとするがん患者の緩和ケアに関しては WHO のものだけでなく、本邦の実情にあわせて、厚生労働省のがん対策推進委員会（日本医師会監修）による「がん緩和ケアガイドブック²⁴⁾」、日本緩和療法学会による「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン（2010年度版）²⁵⁾」「苦痛緩和のための鎮静に関するガイドライン（2010年度版）²⁶⁾」「がん患者の呼吸器症状の緩和に関するガイドライン（2011年度版）²⁷⁾」「終

末期がん患者の泌尿器症状対応マニュアル（2008年）²⁸⁾」があるので是非、活用していただきたい。

… 参考文献 …

- 1) Black PC, Dinney CP, Brown GA, et al. The role of radical cystectomy in patients with clinical T4b bladder cancer. *Urol Oncol.* 2011 ; 29 : 157-61. (V)
- 2) Herr HW, Donat SM, Bajorin DF. Post-chemotherapy surgery in patients with unresectable or regionally metastatic bladder cancer. *J Urol.* 2001 ; 165 : 811-4. (V)
- 3) Meijer RP, Nieuwenhuijzen JA, Meinhardt W, et al. Response to induction chemotherapy and surgery in non-organ confined bladder cancer : a single institution experience. *Eur J Surg Oncol.* 2013 ; 39 : 365-71. (V)
- 4) von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer : results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol.* 2000 ; 18 : 3068-77. (II)
- 5) Mertens LS, Meijer RP, Kerst JM, et al. Carboplatin based induction chemotherapy for non-organ confined bladder cancer—a reasonable alternative for cisplatin unfit patients? *J Urol.* 2012 ; 188 : 1108-13. (III)
- 6) De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy : EORTC study 30986. *J Clin Oncol.* 2012 ; 30 : 191-9. (II)
- 7) Niegisch G, Fimmers R, Siener R, et al. Prognostic factors in second-line treatment of urothelial cancers with gemcitabine and paclitaxel (German Association of Urological Oncology trial AB20/99). *Eur Urol.* 2011 ; 60 : 1087-96. (IVa)
- 8) Yafi FA, North S, Kassouf W. First- and second-line therapy for metastatic urothelial carcinoma of the bladder. *Curr Oncol.* 2011 ; 18 : e25-34. (VI)
- 9) Ok JH, Meyers FJ, Evans CP. Medical and surgical palliative care of patients with urological malignancies. *J Urol.* 2005 ; 174 : 1177-82. (VI)
- 10) Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol.* 1999 ; 17 : 3173-81. (IVb)
- 11) Siefker-Radtke AO, Walsh GL, Pisters LL, et al. Is there a role for surgery in the management of metastatic urothelial cancer? The M. D. Anderson experience. *J Urol.* 2004 ; 171 (1) : 145-8. (V)
- 12) Lehmann J, Suttman H, Albers P, et al. Surgery for metastatic urothelial carcinoma with curative intent : the German experience (AUO AB 30/05). *Eur Urol.* 2009 ; 55 (6) : 1293-9. doi : 10.1016/j.eururo.2008.11.039. (V)
- 13) Matsuguma H, Yoshino I, Ito H, et al. Is there a role for pulmonary metastasectomy with a curative intent in patients with metastatic urinary transitional cell carcinoma? *Ann Thorac Surg.* 2011 ; 92 (2) : 449-53. doi : 10.1016/j.athoracsur.2011.03.097. (V)
- 14) Kanzaki R, Higashiyama M, Fujiwara A, et al. Outcome of surgical resection of pulmonary metastasis from urinary tract transitional cell carcinoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010 ; 11 (1) : 60-4. doi : 10.1510/icvts.2010.236687. (V)
- 15) Liguori G, Amodeo A, Mucelli FP, et al. Intractable haematuria : long-term results after selective embolization of the internal iliac arteries. *BJU Int.* 2010 ; 106 : 500-3. (IVb)
- 16) Srinivasan V, Brown CH, Turner AG. A comparison of two radiotherapy regimens for the treatment of symptoms from advanced bladder cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1994 ; 6 : 11-3. (IVb)

- 17) Salminen E. Unconventional fractionation for palliative radiotherapy of urinary bladder cancer. A retrospective review of 94 patients. *Acta Oncol.* 1992 ; 31 : 449-54. (IVb)
- 18) Yi SK, Yoder M, Zaner K, et al. Palliative radiation therapy of symptomatic recurrent bladder cancer. *Pain Physician.* 2007 ; 10 : 285-90. (VI)
- 19) Ekici S, Sahin A, Ozen H. Percutaneous nephrostomy in the management of malignant ureteral obstruction secondary to bladder cancer. *J Endourol.* 2001 ; 15 : 827-9. (IVb)
- 20) Harrington KJ, Pandha HS, Kelly SA, et al. Palliation of obstructive nephropathy due to malignancy. *Br J Urol.* 1995 ; 76 : 101-7. (IVb)
- 21) Ishioka J, Kageyama Y, Inoue M, et al. Prognostic model for predicting survival after palliative urinary diversion for ureteral obstruction : analysis of 140 cases. *J Urol.* 2008 ; 180 : 618-21. (IVb)
- 22) Lutz S, Berk L, Chang E, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases : an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 ; 79 : 965-76. (VI)
- 23) Lutz S. The role of radiation therapy in controlling painful bone metastases. *Curr Pain Headache Rep.* 2012 ; 16 : 300-6. (VI)
- 24) がん緩和ケアガイドブック：がん対策推進委員会，木澤義之，森田達也（編），日本医師会（監修），2008年
- 25) がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン（2010年度版），特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン作成委員会（編），金原出版，2010年 (<http://www.jspm.ne.jp/guidelines/pain/2010/index.php>)
- 26) 苦痛緩和のための鎮静に関するガイドライン（2010年度版），特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン作成委員会（編），金原出版，2010年 (<http://www.jspm.ne.jp/guidelines/sedation/2010/index.php>)
- 27) がん患者の呼吸器症状の緩和に関するガイドライン（2011年度版），特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン作成委員会（編），金原出版，2011年 (<http://www.jspm.ne.jp/guidelines/respira/2011/index.php>)
- 28) 終末期がん患者の泌尿器症状対応マニュアル（2008年），特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン作成委員会（編），日本緩和医療学会発行，2008年 (<http://www.jspm.ne.jp/guidelines/urology/urology01.pdf>)

CQ36 : Stage IV膀胱癌に対する膀胱全摘除術の適応はあるか？

Answer

病巣が骨盤内に限局し、かつ化学療法で著明な腫瘍の縮小が得られた場合には、骨盤リンパ節郭清を加えた膀胱全摘除術により予後の改善が期待できる可能性がある（推奨グレードC1）。

解説

Stage IV膀胱癌は局所進展、リンパ節進展、遠隔転移によって3群に分類される。すなわち、1) リンパ節転移や遠隔転移を伴わない局所浸潤性癌 (T4bN0M0)、2) 遠隔転移を伴わないが所属リンパ節転移を有するもの (anyTN1-3N0)、そして、3) 遠隔転移を有するもの (TanyNanyM1) である。いずれに対しても、完全切除が困難であることやすでに癌細胞が全身へ播種していると考えられることから、根治や延命を目的とした単独治療としての膀胱全摘除術は推奨されない。

T4bN0M0 と anyTN1-3N0 に対する術前化学療法を併用した膀胱全摘除術に関しては、化学療法単独や放射線治療など他の治療法との比較試験や前向き研究はないものの、少数例を対象としたいくつかの後方視的研究によってその治療的意義が示唆されている。

cT4bN0M0 症例を対象として、術前化学療法による downstaging がみられ、かつ膀胱全摘除術に同意した23例の解析報告がある¹⁾。その結果、5年DSSとOSはいずれも60%と良好で、病理学的リンパ節転移陰性と断端陰性が長期生存と関連していた。cT4bにおいても化学療法で効果が得られた場合には膀胱全摘除術が選択肢となりうるが、慎重な症例選択と断端陽性を避けるための精細な手術手技が重要であると述べている¹⁾。

cT4bNxM0 または T3-4N2-3M0 症例207例のうち、MVACによる術前化学療法後に膀胱全摘除術の対象となった60例を5年間観察した研究がある²⁾。5年の時点での生存は、組織学的CRが得られた19例中9例(41%)、残存癌が完全切除可能であった49例中20例(29%)、切除不能であった7例中0例であった。一方、手術を拒否した12例中(CR 10, PR 2) 1例(8%)のみが3年時点で生存していたにすぎず、病巣が骨盤内に限局しており、化学療法で著明な効果が認められた症例に対しては、膀胱全摘除術により長期生存が得られる可能性が示唆された²⁾。

最近、152例のT3以上(うちT4は56例)または/かつN1以上(115例)

の筋層浸潤癌に対して術前化学療法が行われ、骨盤リンパ節郭清と膀胱全摘除術を施行した125例の後方視的研究が報告された³⁾。化学療法後にリンパ節転移陰性であった症例(117例)ではリンパ節転移が残存していた症例(35例)と比較して全生存期間は有意に延長し(8ヵ月対23ヵ月)、術前化学療法に対する効果がCRであった症例では74ヵ月と長期の生存が得られた³⁾。術前化学療法のレジメンや化学療法後の評価方法などに明確な規定はないものの、化学療法でCRまたはリンパ節転移が陰性化した場合には、リンパ節郭清を加えた膀胱全摘除術による予後の改善が期待できる可能性がある。

一方、癌の局所進展による種々の症状(瘻孔形成、疼痛、尿意切迫感、繰り返す肉眼的血尿など)が著しいQOLの低下を招いている場合、緩和目的での膀胱全摘除術と尿路変向術が行われることがある。その際には、他の緩和治療との比較において周術期の合併症のリスクやQOLの観点から十分な検討を行った上で選択すべきである^{4, 5)}。

… 参考文献 …

- 1) Black PC, Dinney CP, Brown GA, et al. The role of radical cystectomy in patients with clinical T4b bladder cancer. *Urol Oncol.* 2011 ; 29 : 157-61. (V)
- 2) Herr HW, Donat SM, Bajorin DF. Post-chemotherapy surgery in patients with unresectable or regionally metastatic bladder cancer. *J Urol.* 2001 ; 165 : 811-4. (V)
- 3) Meijer RP, Nieuwenhuijzen JA, Meinhardt W, et al. Response to induction chemotherapy and surgery in non-organ confined bladder cancer : a single institution experience. *Eur J Surg Oncol.* 2013 ; 39 : 365-71. (V)
- 4) Lodde M, Palermo S, Comploj E, et al. Four years experience in bladder preserving management for muscle invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2005 ; 47 : 773-8 ; discussion 778-9. (V)
- 5) Nagele U, Anastasiadis AG, Merseburger AS, et al. The rationale for radical cystectomy as primary therapy for T4 bladder cancer. *World J Urol.* 2007 ; 25 : 401-5. (V)

CQ37：進行膀胱癌に対する尿路変向術の適応はあるか？

Answer

癌浸潤による尿管閉塞をきたしている場合に、生命予後の延長や救済療法を可能にする目的で経皮的腎瘻造設が適応となる。長期予後が期待できる場合には尿管皮膚瘻も選択肢となる。また、症状緩和を目的とした経皮的腎瘻や尿管皮膚瘻も考慮される（推奨グレード C1）。

解説

根治を望めない進行膀胱癌では、良好な生活の質を確保しつつ生命予後をできるだけ延長できる方針が妥当である。尿路変向術には2つの場合が考えられる。第1は、片側または両側尿管が膀胱癌により閉塞し腎機能が低下しているが、膀胱全摘除術が不可能あるいは利益に乏しい場合である。第2は、管理不能の血尿や対処に苦慮する疼痛や症状があるが、膀胱癌進展や全身状態により膀胱全摘除術が不可能な場合である¹⁾。

腎機能低下の場合の尿路変向術の目的は、腎機能を保ち救済療法を可能にして生命予後を延長させることである。両側水腎症の場合は機能の良い片側に経皮的腎瘻造設あるいは尿管ステント留置を行うことにより、腎後性腎不全を回避できる^{2, 3)}。片側水腎症の場合でも、後の救済療法に必要な腎機能を確保するための経皮的腎瘻造設あるいは尿管ステント留置は選択肢となる³⁾。

経皮的腎瘻造設後の膀胱癌の生命予後は中央値約4ヵ月と短く^{2, 3)}、うち入院期間は46日と長期であると報告されている²⁾。経皮的腎瘻の有無により予後や生活の質が改善した報告は現在までないが、腎瘻造設後に施行可能な癌救済療法数が多いほど予後が良く⁴⁾、転移臓器数、水腎症の程度および血清アルブミン値によって予後予測ができるとの報告もあり⁵⁾、経皮的腎瘻は患者の希望や癌進展の状況を考慮して行えば利益が期待できる^{4, 5)}。膀胱全摘除術は不可能だが予後が比較的長いと推定される場合には、経皮的腎瘻よりも良好な生活の質を得ることを目的に、尿管皮膚瘻術^{6, 7)}や回腸導管⁸⁾のみの術式が選択されることがあるが、報告数は少ない。

管理不能の血尿や疼痛などの症状があり、尿道カテーテルによる膀胱内持続灌流、TURによる止血術、膀胱動脈塞栓術、仙骨硬膜外麻酔などの保存的治療が無効の場合、尿路変向術によって膀胱への尿流入を止めることにより症状を緩和できるとされる^{9, 10)}。膀胱癌での報告は少ないが、止血不能の膀胱炎による出血に対し、経皮的腎瘻で止血した報告^{11, 12)}や、膀胱癌などによる管理不能の下部

尿路症状に対して尿管皮膚瘻術が行われた報告⁶⁾，放射線膀胱炎による管理不能の血尿に対し尿管皮膚瘻術を施行し止血した報告¹³⁾があり，考慮すべき選択肢である。

… 参考文献 ……………

- 1) World Health Organization (WHO) Consensus Conference on Bladder Cancer. Hautmann RE, Abol-Enen H, et al. Urinary diversion. *Urology*. 2007 ; 69 : 17-49. (VI)
- 2) Shekarriz B, Shekarriz H, Upadhyay J, et al. Outcome of palliative urinary diversion in the treatment of advanced malignancies. *Cancer*. 1999 ; 85 : 998-1003. (V)
- 3) Ekici S, Sahin A, Ozen H. Percutaneous nephrostomy in the management of malignant ureteral obstruction secondary to bladder cancer. *J Endourol*. 2001 ; 15 : 827-9. (IVb)
- 4) Harrington KJ, Pandha HS, Kelly SA, et al. Palliation of obstructive nephropathy due to malignancy. *Br J Urol*. 1995 ; 76 : 101-7. (IVb)
- 5) Ishioka J, Kageyama Y, Inoue M, et al. Prognostic model for predicting survival after palliative urinary diversion for ureteral obstruction : analysis of 140 cases. *J Urol*. 2008 ; 180 : 618-21. (IVb)
- 6) MacGregor PS, Montie JE, Straffon RA. Cutaneous ureterostomy as palliative diversion in adults with malignancy. *Urology*. 1987 ; 30 : 31-4. (V)
- 7) Loisesides P, Grasso M, Lui P. Laparoscopic cutaneous ureterostomy : technique for palliative upper urinary tract drainage. *J Endourol*. 1995 ; 9 : 315-7. (V)
- 8) Zadra JA, Jewett MA, Keresteci AG, et al. Nonoperative urinary diversion for malignant ureteral obstruction. *Cancer*. 1987 ; 60 : 1353-7. (IVb)
- 9) Ok JH, Meyers FJ, Evans CP. Medical and surgical palliative care of patients with urological malignancies. *J Urol*. 2005 ; 174 : 1177-82. (VI)
- 10) Abt D, Bywater M, Engeler DS, et al. Therapeutic options for intractable hematuria in advanced bladder cancer. *Int J Urol*. 2013 ; 20 : 651-60. (VI)
- 11) Sneider A, Pryor JL. Percutaneous nephrostomy drainage in the treatment of severe hemorrhagic cystitis. *J Urol*. 1993 ; 150 : 966-7. (V)
- 12) Zagoria RJ, Hodge RG, Dyer RB, Routh WD. Percutaneous nephrostomy for treatment of intractable hemorrhagic cystitis. *J Urol*. 1993 ; 149 : 1449-51. (V)
- 13) Pomer S, Karcher G, Simon W. Cutaneous ureterostomy as last resort treatment of intractable haemorrhagic cystitis following radiation. *Br J Urol*. 1983 ; 55 : 392-4. (IVb)

CQ38 : Stage IV膀胱癌の転移巣に対する手術療法の適応はあるか？

Answer

症例を選べば膀胱癌に対する転移巣摘除は長期生存も得られる可能性がある。適応としては、病巣が単発で完全切除が可能，病巣が小さい，急速な進行のない緩徐な再発例，化学療法に対し感受性がある例などがあげられる（推奨グレードC1）。

解説

膀胱癌等の尿路上皮癌に対する転移巣の摘除に関するランダム化比較試験や大規模な前向き研究の報告はない。しかしながら，後方視的な症例集積の報告は散見され，症例を選べば膀胱癌を含めた尿路上皮癌の転移巣摘除は治療選択肢となることが示唆される。

古くは1982年にCowlesらが膀胱癌肺転移の転移巣摘除術を行った6例を解析し，生存期間中央値5年で5名は報告時に生存，という良好な成績を報告した¹⁾。肺転移は全て単発で，他に病巣はなく，膀胱原発腫瘍は完全摘除されていた¹⁾。

近年では，M. D. Anderson 癌センターから，尿路上皮癌の転移巣切除を行った31例（膀胱原発は24例）の解析がある²⁾。病巣は肺24例，遠隔リンパ節4例，脳2例，皮膚1例で，30例（97%）で完全切除が可能であった。その結果，転移巣切除後の5年生存率は33%，切除後の全生存期間中央値は23ヵ月であり，尿路上皮癌の転移巣摘除は症例を選べば良い治療選択肢としている²⁾。22例（71%）で転移巣摘除前に，4例（13%）で摘除後に化学療法が施行されたが，化学療法の必要性は不明である。摘除の適応条件については，摘除前化学療法に良好に反応した例，単発で完全切除が見込める例，緩徐な再発例などがあげられている²⁾。

転移性尿路上皮癌の転移巣に対する切除が行われた44例（うち膀胱原発35例）のドイツにおける多施設集計報告がある³⁾。周術期化学療法は35例（80%）で施行，切除対象は全て単一臓器であり，全例で完全切除が行われた。対象は後腹膜リンパ節が25例，遠隔リンパ節が5例，肺が8例，骨が2例，副腎，脳，小腸，皮下が各1例である。その結果，転移巣切除からの5年全生存率は27.7%，5年癌特異的生存率は32.5%，5年PFS（progression-free survival）は24%，全生存期間中央値は27ヵ月，癌特異的生存期間中央値は34ヵ月，PFS中央値は15ヵ月と良好な結果であった³⁾。また本邦のAbeらも転移性膀胱癌の転移巣摘除を

行った場合、全生存期間中央値が44ヵ月と報告し、長期生存のためには化学療法に加えて転移巣摘除の重要性を指摘している⁴⁾。さらに、Abeらは多施設研究により、転移巣摘除後の5年生存率は31%で、単発の肺転移やリンパ節転移例が転移巣摘除後の長期予後が得られる因子であることを報告している⁵⁾。

本邦から尿路上皮癌（移行上皮癌）に対する肺転移切除に関して、2つの比較的大きな研究報告がある^{6, 7)}。Matsugumaらは2,288例の肺転移巣切除の多施設データベースより、32例の尿路上皮癌の肺転移切除例を解析した⁶⁾。26例（81%）が単発、6例（19%）は複数であったが31例（97%）で完全切除が可能で、16例（59%）で周術期化学療法が施行された。結果として、5年全生存率は50%、5年PFSが26%、9人（28%）で切除後5年以上再発無し生存が得られており、良好な成績であった。PFSに影響する因子としては、周術期化学療法や病巣の多発性は有意ではなく、転移巣の最大径が3cm以下であるか否かが有意であった。別の施設からは、18例の尿路上皮癌（9例は膀胱原発、3例は膀胱+上部尿路原発）の肺転移巣切除術が解析された⁷⁾。周術期化学療法は8例で施行され、16例（89%）で完全切除が可能であった。3年と5年の全生存率は59.8%と46.5%と、良好な結果で、肺転移が単発か否かが長期生存の有意な因子であった⁷⁾。

一方、ドイツでの膀胱癌転移巣摘除70例の解析では摘除後の生存期間中央値は7ヵ月、1年生存が30%、2年生存が19%という、芳しくない成績である⁸⁾。転移病巣の多発例が76%、複数臓器に及ぶ例が41%にも及び、適応拡大による予後成績不良の可能性がある⁸⁾。

これらの報告や単発の症例報告からまとめると、症例を選べば膀胱癌を主とする尿路上皮癌の転移巣摘除は長期生存が得られる可能性のある治療選択肢であることが示唆される。全体として、3割程度の5年生存が期待できるが、肺転移で単発・完全切除可能例であれば5割程度の5年生存が期待できる可能性がある。ただし publication bias により、良い成績に傾いている可能性は否定できない。エビデンスに裏打ちされた転移巣摘除の症例選択基準は無いが、病巣が単発で完全切除が可能、病巣が小さい、急速な進行のない緩徐な再発例、化学療法に対し感受性がある症例などがあげられる。

… 参考文献 …

- 1) Cowles RS, Johnson DE, McMurtrey MJ. Long-term results following thoracotomy for metastatic bladder cancer. *Urology*. 1982; 20 (4) : 390-2. (V)
- 2) Siefker-Radtke AO, Walsh GL, Pisters LL, et al. Is there a role for surgery in the management of metastatic urothelial cancer? The M. D. Anderson experience. *J Urol*. 2004; 171 (1) : 145-8. (V)
- 3) Lehmann J, Suttman H, Albers P, et al. Surgery for metastatic urothelial carcinoma with curative intent : the German experience (AUO AB 30/05). *Eur Urol*. 2009; 55 (6) : 1293-9. doi : 10.1016/j.eururo.2008.11.039. (V)
- 4) Abe T, Shinohara N, Harabayashi T, et al. Impact of multimodal treatment on survival in pa-

- tients with metastatic urothelial cancer. *Eur Urol.* 2007 ; 52 (4) : 1106-13. (V)
- 5) Abe T, Kitamura H, Obara W, et al. Outcome of metastasectomy for urothelial carcinoma : a multi-institutional retrospective study in Japan. *J Urol.* 2014 ; 191 (4) : 932-6. (V)
 - 6) Matsuguma H, Yoshino I, Ito H, et al. Is there a role for pulmonary metastasectomy with a curative intent in patients with metastatic urinary transitional cell carcinoma? *Ann Thorac Surg.* 2011 ; 92 (2) : 449-53. doi : 10.1016/j.athoracsur.2011.03.097. (V)
 - 7) Kanzaki R, Higashiyama M, Fujiwara A, et al. Outcome of surgical resection of pulmonary metastasis from urinary tract transitional cell carcinoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010 ; 11 (1) : 60-4. doi : 10.1510/icvts.2010.236687. (V)
 - 8) Otto T, Krege S, Suhr J, et al. Impact of surgical resection of bladder cancer metastases refractory to systemic therapy on performance score : a phase II trial. *Urology.* 2001 ; 57 (1) : 55-9. (V)

Ⅷ. 全身化学療法

総論

1. M-VAC 療法

転移性または再発性膀胱癌に対する化学療法としては、1985年にSternbergらによってM-VAC療法(methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin)が報告された¹⁾。この方法は1990年に発表されたCISCA(cisplatin, cyclophosphamide, adriamycin)とのランダム化比較試験で奏効率が65%と46%、生存期間中央値が48.3週と36.1週と有意に優れていた²⁾。また、1992年のcisplatin単独療法とのランダム化比較試験でも奏効率が39%と12%、生存期間中央値が12.5ヵ月と8.2ヵ月と有意に優れていることが示され、膀胱癌に対する化学療法の標準治療となった³⁾。しかし一方で、4剤併用の化学療法であるため有害事象が強く、grade 4の好中球減少が65.2%、grade 2～3の口内炎が49%、grade 3～4の悪心嘔吐が20.8%、さらに化学療法による死亡が最大3%と報告され、投与量を減量せずに実施できるのはわずか37%と報告された^{4, 5)}。そのため、治療レジメンの改良や新規治療レジメンの開発が望まれてきた。

2. Gemcitabine による化学療法

2000年のvon der Maaseらのランダム化比較試験で初めてgemcitabineとcisplatinの2剤併用療法(GC療法)が進行性膀胱癌に対してM-VAC療法と同等の効果を示すが有害事象が少ないことが示された⁴⁾。GC療法とM-VAC療法の有害事象を比較すると、GC療法では貧血と血小板減少がM-VAC療法よりも多いとされたが、輸血の頻度は同等であった。一方、好中球減少や口内炎、脱毛の頻度がGC療法で有意に少なかった。その後このランダム化比較試験の長期観察後の追加報告がなされたが、それにおいてもM-VAC療法と同等の効果を示すことが確認された⁵⁾。これを契機に現在では、NCCNやEAU、日本泌尿器科学会の診療ガイドライン(2009年版)でもGC療法が第一選択の化学療法となっている。ただし、2014年2月24日付で尿路上皮癌に対するpaclitaxelとcarboplatinの適応外使用が保険承認されたことから、今後はGC療法以外のレジメンによる治療が行われる可能性がある。

その後、gemcitabineを基本とした多くのレジメンでの効果や有害事象の検討が行われた⁶⁾。GC療法のような2剤併用療法にタキサン系抗癌剤を加えた3剤併用療法とのランダム化比較試験も行われたが、全生存期間の中央値や無増悪期間の中央値、奏効率に有意差を認めなかった⁷⁾。一方で、3剤併用療法では有害事象の頻度が2剤併用療法に比べ有意に増加した。

このように転移性あるいは進行性尿路上皮癌に対しての化学療法では cisplatin を含むレジメンが第一選択であるが、40～50%の患者では腎機能に問題があり cisplatin の使用が困難とされる⁸⁾。そこで腎毒性の少ない carboplatin が cisplatin に代わりうるかが検討されてきた。Bellmunt らは切除不能の進行性膀胱癌患者 47 名に対して M-VAC 療法と M-CAVI 療法 (methotrexate, carboplatin, vinblastine) のランダム化比較試験を実施した。その結果、全生存率は M-VAC 療法が 52% であるのに対して、M-CAVI では 39% であった。また疾患特異的生存率では M-VAC 療法が 16 ヶ月であるのに対して、M-CAVI では 9 ヶ月で有意に前者が良好であった⁹⁾。また、Petrioli らは 57 名の再発性、転移性膀胱癌患者に対して、M-VEC 療法 (methotrexate, vinblastine, epirubicin, cisplatin) と M-VECa 療法 (methotrexate, vinblastine, doxorubicin, carboplatin) のランダム化比較試験を実施した。その結果、奏効率は M-VEC 療法が 71% であったのに対し、M-VECa 療法は 41% と有意に低い結果であった¹⁰⁾。このように少数例でのランダム化比較試験では、有害事象は carboplatin を基本としたレジメンの方が少ないが、治療効果は有意に劣ることが示されている。

3. neoadjuvant, adjuvant 化学療法の意義と治療効果

筋層浸潤性膀胱癌では膀胱全摘除術が基本であるが、それを施行しても治療成績は満足のいくものではない。このような状況を打破するために、手術の前あるいは後に化学療法が行われてきた。neoadjuvant 化学療法は微小転移の抑制や down staging を図る目的で術前に化学療法を短期間行う治療法である。一方、膀胱全摘術後に病理学的診断に基づいて微小転移症例やハイリスク症例が判明した場合には術後に化学療法を追加することがある。これを adjuvant 化学療法と呼んでいる。一方でこれらの短所としては、前者では化学療法により手術が遅れる危険性や病理診断が困難になる危険性、後者では化学療法の有害事象のため術後の組織修復が遅れる危険性がある。

これらの2つの治療法が本当に生存率向上に寄与しているかについて検討が行われてきた。2003年の SWOG8710 は、M-VAC3 コースの neoadjuvant 化学療法を行うべきか否かを 11 年間にわたり 317 名の患者で検討した大規模ランダム化比較試験である。その結果、生存期間の中央値は neoadjuvant 群で 77 ヶ月であるのに対し、対照群で 46 ヶ月であり、数値上では生存期間の延長が認められた (両側 log-rank test では $p=0.06$)¹¹⁾。しかしこの検討では、pT0 であった症例は neoadjuvant 群で 38% であるのに対し、対照群で 15% であり有意差を示した ($p<0.001$)。一方、国際共同研究 BA06 30894 では、976 名の患者で CMV 療法 (cisplatin, methotrexate, vinblastine) 3 コースでの neoadjuvant 化学療法を行うか否かを長期間で検討したところ、10 年全生存率で neoadjuvant 群が 36% であるのに対し、対照群は 30% で有意に neoadjuvant 群が優れていた¹²⁾。また、これまでの 11 試験の 3,005 名の患者を集計したメタアナリシスでは、5 年生存率において neoadjuvant 群が対照群より 5% 優れていることが判明した ($p=0.003$)¹³⁾。さらに、5 年無再発生存率も neoadjuvant 群が対照群より 9% 優れていた ($p<0.0001$)。このように近年では、neoadjuvant 化学療法は

生存率向上に寄与していると考えられるようになってきた。

一方で、adjuvant 化学療法もこれまで多くの検討がなされてきたが、未だに生存率向上に寄与しているという証明はなされていない¹⁴⁾。Stockle らは adjuvant 化学療法として M-VAC または M-VEC を行うか否かのランダム化比較試験を行い、5 年生存率で adjuvant 群が 59% で対照群の 13% に比べ有意に優れていたが、ほとんどの症例が T4 で 69% の患者はリンパ節転移を有していたことから早期に研究が中止され信憑性に問題があった¹⁵⁾。また、ヨーロッパでの 491 名でのメタアナリシスでは adjuvant 化学療法は 25% 死亡リスクを減少させることが示された。これは 3 年生存率において adjuvant 化学療法群が対照群よりも 9% 優れることに相当するが、多くは少数例の検討であること、レジメンが多岐にわたっていることからその有用性を評価するには限界があるとされている¹⁶⁾。以上のように、adjuvant 化学療法の有用性についてはまだ正確に評価された RCT がなく、その有用性についてはコンセンサスが得られていない。

・・・参考文献・・

- 1) Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al. Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol*. 1985 ; 133 : 403-7. (IVa)
- 2) Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol*. 1990 ; 8 : 1050-5. (II)
- 3) Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma : a cooperative group study. *J Clin Oncol*. 1992 ; 10 : 1066-73. (II)
- 4) von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer : results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol*. 2000 ; 17 : 3068-77. (II)
- 5) von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2005 ; 23 : 4602-8. (II)
- 6) Shelley MD, Cleves A, Wilt TJ, et al. Gemcitabine chemotherapy for the treatment of metastatic bladder carcinoma. *BJU Int*. 2011 ; 108 : 168-79. (I)
- 7) Lorusso V, Crucitta E, Silvestris N, et al. Randomized, open-label, phase II trial of paclitaxel, gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *Oncol Rep*. 2005 ; 13 : 283-7. (II)
- 8) Bournakis E, Dimopoulos MA, Bamias A. Management of advanced bladder cancer in patients with impaired renal function. *Exp Rev Anticancer*. 2011 ; 11 : 931-9. (I)
- 9) Bellmunt J, Ribas A, Eres N, et al. Carboplatin-based versus cisplatin-based chemotherapy in the treatment of surgically incurable advanced bladder carcinoma. *Cancer*. 1997 ; 80 : 1966-72. (II)
- 10) Petrioli R, Frediani B, Manganelli A, et al. Comparison between a cisplatin containing regimen and a carboplatin-containing regimen for recurrent or metastatic bladder cancer patients. A randomized phase II study. *Cancer*. 1996 ; 77 : 344-51. (II)
- 11) Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy

- compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med.* 2003 ; 349 : 859-66. (II)
- 12) Griffiths G, Hall R, Sylvester R, et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer : long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol.* 2011 ; 29 : 2171-7. (II)
 - 13) Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer : update of a systemic review and meta-analysis of individual patient data. *Eur Urol.* 2005 ; 48 : 202-6. (I)
 - 14) Meeks JJ, Bellmunt J, Bochner BH, et al. A systemic review of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2012 ; 62 : 523-33. (I)
 - 15) Stockle M, Meyenburg W, Wellek S, et al. 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.* 1995 ; 153 : 47-52. (III)
 - 16) Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer : a systemic review and meta-analysis of individual patient data. *Eur Urol.* 2005 ; 48 : 189-201. (I)

CQ39 : 転移性, 再発性膀胱癌に対して, M-VAC 療法と GC 療法はどちらが有用か?

Answer

全生存期間をエンドポイントとしたランダム化比較試験において, 両者とも治療効果は同等であることが報告された。毒性プロファイルは M-VAC 療法と比べて GC 療法で良好であり, 現在 GC 療法が 1st line 治療となっている (推奨グレード A)。

解説

M-VAC 療法と GC 療法を比較したランダム化比較試験 (n=405) の結果, 全生存期間, 無増悪期間, 奏効率, 全てにおいて両者は同等であった¹⁾。その後の追跡調査でも同じ結果であり, 両者の治療効果には差がないことが明らかになった²⁾。有害事象はグレード 3/4 の貧血, 血小板減少が GC 療法でやや多いものの, 好中球減少症, 口内炎, 脱毛は GC 療法で少なく, 生活の質においても体重減少, PS, 倦怠感において GC 療法が優れていた。本邦における第 II 相試験でもこれを追従している³⁾。gemcitabine は 2008 年 11 月に保険収載された。2012 年の NCCN ガイドラインでは GC 療法が第一選択となっている。最近, 高用量 MVAC 療法と高用量 GC のランダム化比較試験 (n=130) が発表され, 従来の報告と比べやや長い全生存期間を示したものの, 両者の治療効果には差がないことが明らかにされた⁴⁾。二次化学療法における M-VAC と GC の交替療法についてはエビデンスレベルの低い極小規模な報告が散見されるが明らかな有効性は不明である。

GC 療法のレジメンについては 4 週間隔が標準であるが, 骨髄抑制などの有害事象軽減のため 15 日目のゲムシタビンを省略した 3 週間隔のレジメンも実施されている (表)。

表 GC 療法のレジメン

レジメン	薬剤	標準投与量	1 日目	2 日目	8 日目	15 日目
4 週レジメン	シスプラチン	70mg/m ²		○		
	ゲムシタビン	1,000mg/m ²	○		○	○
3 週レジメン	シスプラチン	70mg/m ²		○		
	ゲムシタビン	1,000mg/m ²	○		○	

..... 参考文献

- 1) von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer : results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol.* 2000 ; 18 : 3068-77. (II)
- 2) von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2005 ; 23 : 4602-8. (II)
- 3) Akaza H, Naito S, Usami M, et al. Efficacy and safety of gemcitabine monotherapy in patients with transitional cell carcinoma after Cisplatin-containing therapy : a Japanese experience. *Jpn J Clin Oncol.* 2007 ; 37 : 201-6. (III)
- 4) Bamias A, Dafni U, Karadimou A, et al. Prospective, open-label, randomized, phase III study of two dose-dense regimens MVAC versus gemcitabine/cisplatin in patients with inoperable, metastatic or relapsed urothelial cancer : a Hellenic Cooperative Oncology Group study (HE 16/03). *Ann Oncol.* 2013 ; 24 : 1011-7. (II)

CQ40：新規薬剤による化学療法にはどのようなものがあるのか？

Answer

Cisplatin, taxan 系 抗 癌 剤 (paclitaxel, docetaxel または larotaxel), gemcitabine, ifosfamide などを用いた多剤併用化学療法の 1st line または 2nd line 治療としての臨床試験が行われている。現時点では大規模ランダム化比較試験で明らかに M-VAC または GC の治療成績を凌駕するものはない (推奨グレード C1)。

解 説

キードラッグとなる白金製剤に paclitaxel または docetaxel, gemcitabine などを組み合わせた様々なレジメンの治療成績が発表されている。進行性膀胱癌に対する一次化学療法として paclitaxel に GC 療法を併用した PCG 療法と従来の GC 療法を比較した EORTC30987 (n=626, 観察期間 4.6 年) では、奏効率で PCG 療法が 55.5%, GC 療法が 43.6%と有意差を認めたが(p=0.0031), 全生存期間(OS)の中央値は 15.8 ヶ月と 12.7 ヶ月で有意差を認めなかった (p=0.075)。腎機能低下などで十分な治療が受けられなかった 47 患者(全体の 8%)を除いたサブグループにおける解析では 15.9 ヶ月と 12.7 ヶ月であり, 有意差が認められた (p=0.03)¹⁾。Docetaxel に GC 療法を併用した第Ⅱ相試験では, 奏効率 40.0%ではあるが, OS の中央値は 21.4 ヶ月と良好であった²⁾。新しいタキサン系薬剤である larotaxel + cisplatin と GC 療法を比較したランダム化比較試験が進行中である。また腎機能障害のある患者では cisplatin に代わって carboplatin が使用されることもあり, わが国でも 2014 年 2 月 24 日付で尿路上皮癌に対して paclitaxel と carboplatin の適応外使用が保険承認された。

シスプラチンを入れない一次化学療法としての第Ⅱ相試験では, 高用量 paclitaxel + gemcitabine (n=36, 観察期間 38.7 ヶ月) が奏効率 69%, 全生存期間 16 ヶ月と比較的高い奏効率と OS を示したが, 毒性が強く第Ⅲ相試験は実施されていない³⁾。転移性膀胱癌に対する二次化学療法として, 新しい微小管重合阻害剤である vinflunine と best supportive care (BSC) を比較したランダム化比較試験 (n=370, 観察期間 45.4 ヶ月) では OS の中央値は 6.9 ヶ月と 4.6 ヶ月であり, vinflunine 群で有意に OS の延長を認めた (p=0.0052)⁴⁾。すでに vinflunine はヨーロッパで二次化学療法薬剤として承認されている。

転移例に対する二次化学療法の有効性は限られているが, NCCN では peme-

trexed が推奨されている。ECOG の第Ⅱ相試験では、46名の進行性尿路上皮癌患者に対して pemetrexed と gemcitabine の組合せ療法で1名のCRと12名のPRが得られ奏効率31.8%であった。またPFSの中央値は5.8ヵ月でOSの中央値も13.4ヵ月と良好であった⁵⁾。

分子標的薬剤を用いた臨床試験も進行中である。膀胱癌に対して分子標的薬剤は単剤での効果は乏しく、多くは gemcitabine や cisplatin との併用で計画されている。HER2/neu は膀胱癌でも過剰発現が見られる分子であるが、これに対するモノクローナル抗体である trastuzumab と paclitaxel, carboplatin, gemcitabine を用いた第Ⅱ相試験 (n=109) では、HER2 陽性者 (52%) に対する奏効率が70%、OSの中央値14.1ヵ月と良好な成績であった⁶⁾。この結果は分子標的薬剤による個別化治療の可能性を示唆している。また血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) に対するモノクローナル抗体である bevacizumab と cisplatin, gemcitabine を用いた第Ⅱ相試験 (n=43, 観察期間27.2ヵ月) では、奏効率が72%、OSの中央値19.1ヵ月と良好な成績であった⁷⁾。現在、米国国立癌研究所 (NCI) による第Ⅲ相試験が進行中であり、その結果が待たれる。

… 参考文献 …

- 1) Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy : EORTC Intergroup Study 30987. J Clin Oncol. 2012 ; 30 : 1107-13. (II)
- 2) Boukovinas I, Androulakis N, Kentepozidis N, et al. Chemotherapy with gemcitabine, cisplatin, and docetaxel in the treatment for patients with muscle-invasive bladder cancer : a multicenter phase II study of the Hellenic Oncology Research Group (HORG). Cancer Chemother Pharmacol. 2012 ; 69 : 351-6. (III)
- 3) Li J, Juliar B, Yiannoutsos C, et al. Weekly paclitaxel and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium : a phase II Hoosier Oncology Group study. J Clin Oncol. 2005 ; 23 : 1185-91. (III)
- 4) Bellmunt J, Fougerey R, Rosenberg JE, et al. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. Ann Oncol. 2013 ; 24 : 1466-72. (II)
- 5) Dreicer R, Li H, Cooney MM, et al. Phase 2 trial of pemetrexed disodium and gemcitabine in advanced urothelial cancer (E4802). Cancer. 2008 ; 112 : 2671-5. (III)
- 6) Hussain MH, MacVicar GR, Petrylak DP, et al. Trastuzumab, paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine in advanced human epidermal growth factor receptor-2/neu-positive urothelial carcinoma : results of a multicenter phase II National Cancer Institute trial. J Clin Oncol. 2007 ; 25 : 2218-24. (III)
- 7) Hahn NM, Stadler WM, Zon RT, et al. Phase II trial of cisplatin, gemcitabine, and bevacizumab as first-line therapy for metastatic urothelial carcinoma : Hoosier Oncology Group GU 04-75. J Clin Oncol. 2011 ; 29 : 1525-30. (III)

CQ41：心・肺・腎機能に問題があるときの化学療法は？

Answer

標準治療である GC 療法（gemcitabine と cisplatin）の組み合わせのうち、cisplatin を carboplatin やタキサン系抗癌剤に変更するか、cisplatin の投与量を分割するか、あるいは Paclitaxel 単剤で治療が実施されているが、それらの効果は GC 療法に比べ劣っている。しかしこれらの検討は少数例での検討であり推奨レベルは低い（推奨レベル C1）。

解説

転移性あるいは進行性尿路上皮癌に対する化学療法では cisplatin を含むレジメンが第一選択であるが、40～50%の患者では腎機能に問題があり cisplatin の使用が困難とされる¹⁾。そこで腎毒性の少ない carboplatin が cisplatin に代わりうるかが検討されてきた。Bellmunt らは切除不能の進行性膀胱癌患者 47 名に対して M-VAC 療法（methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin）と M-CAVI 療法（methotrexate, carboplatin, vinblastine）のランダム化比較試験を実施した²⁾。その結果、全生存率は M-VAC 療法が 52% であるのに対して、M-CAVI では 39% であった。また疾患特異的生存率は M-VAC 療法が 16 ヶ月であったが、M-CAVI では 9 ヶ月で有意に前者が良好であった。また、Petrioli らは 57 名の再発性、転移性膀胱癌患者に対して、M-VEC 療法（methotrexate, vinblastine, epirubicin, cisplatin）と M-VECa 療法（methotrexate, vinblastine, doxorubicin, carboplatin）のランダム化比較試験を実施した。その結果、奏効率は M-VEC 療法が 71% であったのに対し、M-VECa 療法は 41% と有意に低い結果であった³⁾。このように少数例でのランダム化比較試験では、有害事象は carboplatin を基本としたレジメンの方が少ないものの、治療効果は有意に劣ることが示されている。そこで、cisplatin の投与量を 2 週毎に分割する投与方法も試行された。Morales-Barrera らは 38 名の局所進行あるいは転移性尿路上皮癌に GC 療法において 2 週毎に分割して治療した。その結果、奏効率 39% で Stable Disease も 31% に見られた⁴⁾。一方で paclitaxel の単独療法が 7 名の腎不全患者を含む 13 名の進行性膀胱癌患者に対して施行されたが、奏効率 30.8%、平均生存期間 9 ヶ月で 1 次療法として有用とする報告がなされている⁵⁾。しかし、これらの結果は、当初示された M-VAC 療法⁶⁾ や GC 療法⁷⁾ の治療成績を凌駕するものではない。また、仮に cisplatin を carboplatin に変更したとしても、腎機能の不良な転移性尿路上皮癌患者では治療中の減量や中止が多く結果として予後不良であることも報告さ

れている⁸⁾。同様に EORTC では腎機能低下例と Performance Status (PS) 2 の cisplatin unfit 患者を含む 178 名の転移性尿路上皮癌患者において、gemcitabine と carboplatin (GCarbo) の 2 剤併用療法群か M-CAVI 療法の 3 剤併用療法群に分けて、第 II / III 相ランダム化比較試験を実施した。その結果、奏効率は GCarbo 群で 42%、M-CAVI 療法群で 30% であったが、腎機能低下例と PS 2 の症例の奏効率はそれぞれ 26% と 20% であり、これらの化学療法はこのグループの患者には有効ではないと結論した⁹⁾。このように現時点では、心、肺、腎機能に問題がある患者での化学療法に確立したものは無い。

・・・参考文献・・

- 1) Bournakis E, Dimopoulos MA, Bamias A. Management of advanced bladder cancer in patients with impaired renal function. *Exp Rev Anticancer*. 2011 ; 11 : 931-9. (I)
- 2) Bellmunt J, Ribas A, Eres N, et al. Carboplatin-based versus cisplatin-based chemotherapy in the treatment of surgically incurable advanced bladder carcinoma. *Cancer*. 1997 ; 80 : 1966-72. (II)
- 3) Petrioli R, Frediani B, Manganelli A, et al. Comparison between a cisplatin containing regimen and a carboplatin-containing regimen for recurrent or metastatic bladder cancer patients. A randomized phase II study. *Cancer*. 1996 ; 77 : 344-51. (II)
- 4) Morales-Barrera R, Bellmunt J, Suarez C, et al. Cisplatin and gemcitabine administered every two weeks in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma and impaired renal function. *Eur J Cancer*. 2012 ; 48 : 1816-21. (IVa)
- 5) Yang MH, Yen CC, Chang YH. Single agent paclitaxel as a first-line therapy in advanced urothelial carcinoma : its efficacy and safety in patients even with pretreatment renal insufficiency. *Jpn J Clin Oncol*. 2000 ; 30 : 547-52. (IVa)
- 6) Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al. Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol*. 1985 ; 133 : 403-7. (IVa)
- 7) von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer : results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol*. 2000 ; 17 : 3068-77. (II)
- 8) Maru S, Abe T, Shinohara N, et al. Influence of baseline renal function and dose reduction of nephrotoxic chemotherapeutic agents on the outcome of metastatic urothelial carcinoma : a retrospective study. *Int J Urol*. 2012 ; 19 : 110-6. (IVb)
- 9) De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II / III trial assessing gemcitabine / carboplatin and methotrexate / carboplatin / vinblastine in patients with advanced urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy : phase II - results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol*. 2009 ; 27 : 5634-9. (II)

CQ42 : 再発・転移症例の予後と予後因子は？

Answer

化学療法の奏効率と生存率に影響する予後因子として、Performance status (Karnofsky performance status (KPS) < 80%) と臓器転移 (肺, 肝, 骨など) をあげる報告が多い。その他の因子としては、ヘモグロビン値, アルカリフォスファターゼ値, 転移巣の数などがある。

解説

切除不能あるいは転移性の尿路上皮癌に対して M-VAC 療法を施行した 203 名に対して retrospective に検討した結果, 予後に影響する因子は KPS が 80% 未満と肺, 肝, 骨など臓器転移があることが報告された¹⁾。KPS が 80% 以上と 80% 未満の患者の生存期間の中央値はそれぞれ 18.5 ヶ月と 10.5 ヶ月であり, 臓器転移を有しない患者と有する患者の生存期間の中央値はそれぞれ 22.3 ヶ月と 11.1 ヶ月であった。この 2 つの危険因子について, 2 つとも有する患者, 1 つ有する患者, 有しない患者の生存期間の中央値はそれぞれ, 9.3 ヶ月と 13.4 ヶ月と 33 ヶ月であった。同様に 121 例の GC 療法を施行した進行性尿路上皮癌患者での第 II 相試験の結果では, 臓器転移の有無が唯一の予後規定因子であった。臓器転移を有しない患者と有する患者の生存期間の中央値はそれぞれ 16.9 ヶ月と 9.9 ヶ月であった²⁾。さらに 56 例の進行性尿路上皮癌患者に対して, paclitaxel, gemcitabine, cisplatin の 3 剤併用療法を行った第 I / II 相試験でも, PS と臓器転移は有意な予後規定因子であることが報告された³⁾。このように切除不能あるいは転移性の進行性尿路上皮癌では, 治療レジメンが異なっても臓器転移の有無や PS は患者の予後規定因子として重要であることがわかる。その他の予後規定因子として, ヘモグロビン値⁴⁾, アルカリフォスファターゼ値^{4, 5)}, 転移数⁵⁾ が報告されている。

参考文献

- 1) Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol.* 1999 ; 17 : 3173-81. (IVa)
- 2) Stadler WM, Hayden A, von der Maase H, et al. Long-term survival in phase II trials of gemcitabine plus cisplatin for advanced transitional cell cancer. *Urol Oncol.* 2002 ; 7 : 153-7. (IVa)
- 3) Bellmunt J, Albanell J, Paz-Ares L, et al. Pretreatment prognostic factors for survival in patients with advanced urothelial tumors treated in a phase I / II trial with paclitaxel, cisplatin

- in, and gemcitabine. *Cancer*. 2002 ; 95 : 751-7. (IVa)
- 4) Geller NL, Sternberg CN, Penenberg D, et al. Prognostic factors for survival of patients with advanced urothelial tumors treated with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy. *Cancer*. 1991 ; 67 : 1525-31. (IVa)
 - 5) von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2005 ; 23 : 4602-8. (II)

IX. 放射線療法

総論

膀胱癌に対する放射線療法は、膀胱温存を目的とした根治的放射線療法および骨転移や、局所浸潤に伴う痛みや血尿などの症状改善を目的とした対症的放射線療法が主な適応となる (CQ43)。

膀胱温存目的の根治的放射線療法 (膀胱温存療法) は、主として Stage II, III の筋層浸潤を伴う膀胱癌が対象となる。また、Stage I でも high grade で手術困難例は適応となる (CQ43)。現在までの前向き臨床試験の結果、放射線療法単独と比較して化学放射線療法の優位性が示されており、可能であれば化学療法併用での加療が推奨される (CQ44, 45)。現時点で最も一般的かつ効果的な方法は、最大限の経尿道的膀胱腫瘍切除術後に同時併用化学放射線療法を施行する multimodality アプローチである (CQ43, 44)。最近では、欧米を中心に手術療法に匹敵する良好な長期治療成績が報告されており、標準治療である根治的膀胱全摘除術との比較試験はなされていないものの、欧米の診療ガイドラインでは治療選択肢の1つにあげられている^{1, 2)}。わが国においても、膀胱癌患者の大部分が高齢者であることに加えて、さらなる高齢化の進行に伴い手術適応とならない患者の増加が予想され、より侵襲の低い膀胱温存療法の役割が大きくなると考えられる。

膀胱温存療法において今後解決すべき主な問題点は次の2点である。第1点は、至適な線量/分割、照射技術、化学療法併用のタイミングと内容が確立されていないことである。最近では、画像誘導放射線治療技術や強度変調放射線治療などの高精度放射線治療が実用化されて照射技術が飛躍的に進歩したが、これらを用いた長期のエビデンスはまだ少ない。もう1点は、膀胱温存療法の場合、原発部位からの局所再発に加えて他の膀胱からの異所性・異時性再発のリスクは無視できず、治療後の経過観察の患者負担が重い場合が多い。また、放射線療法後の再発時に治療に難渋する場合も経験される。今後、至適な経過観察スケジュールおよび救済治療法の確立が望まれる。

膀胱癌に限らず、局所進行癌や再発・転移巣に対する対症目的の放射線療法は広い適応を有し有用性が高い (CQ47, 48)。しかしながら、2010年の日本放射線腫瘍学会構造調査では全癌患者に対する放射線療法の適応率は約29%と推定されており、欧米での約60%と比較して半分以下と大幅に少ないのが現状である³⁾。根治目的のみならず対症目的の放射線療法についても、わが国においては適応患者に十分実施されているとはいえないことは明らかである。また、放射線療法は膀胱局所からの出血に対する止血目的や骨転移に起因する疼痛抑制目的にも良好な効果が期待できることから、より多くの患者に施行されるべきと考えられ、本ガイドラインが放射線治療普

及への一助となることを期待する。

… 参考文献 ……………

- 1) NCCN org. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Bladder Cancer. (Version 1.2014)
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site
- 2) European Association of Urology. Guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>
- 3) 第3回がん対策推進協議会資料 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/01/dl/s0129-5m.pdf>

CQ43：膀胱癌の治療における放射線療法の位置づけは？

Answer

筋層浸潤性膀胱癌に対する膀胱温存を目的とした根治的放射線療法および骨転移や局所浸潤に伴う痛みや血尿などの症状改善を目的とした対症的放射線療法として行われる（推奨グレードB）。

解説

筋層非浸潤性膀胱癌の標準治療は、経尿道膀胱腫瘍切除術（TURBT）とその後の抗癌剤およびBCGの膀胱内注入の有効性が確立されており、放射線療法が標準治療として行われることはない。しかし、T1筋層非浸潤癌のうちgrade 3などhigh grade症例はBCG膀胱内注入療法でも再発率が高いため、化学放射線療法が試みられ良好な結果が報告されている¹⁾。有効性の確立については今後の比較試験での検証が必要である。

一方、筋層浸潤性膀胱癌の標準治療は膀胱全摘除術である²⁾。しかし、筋層浸潤性膀胱癌であっても、一部の症例ではTURBT、化学療法、放射線療法の3者併用により生存率を低下させることなく膀胱温存が可能であるとされている^{2~10)}。膀胱温存療法は、TURBTによる可能な限りの腫瘍切除の後、化学療法と放射線療法を併用して行われる。これにより70~80%の完全奏効率、50~70%の5年生存率、60~80%の5年癌特異的生存率が得られている^{2~10)}。

化学療法にはcisplatinなど放射線増感作用を持つものを中心とした多剤併用化学療法が用いられている。抗癌剤の投与方法は、欧米の多くの報告では静脈内投与が用いられているが、わが国では動脈内投与が多い。放射線治療の総線量は60~66Gyが用いられていることが多い。

筋層浸潤癌での膀胱温存の理想的な適応は、臨床病期がT2あるいはT3の単発腫瘍で腫瘍径が小さな症例である^{4, 5, 8, 9)}。しかし、これまでに厳密な適応は確立されておらず、治療法についても前述の3者併用療法の範囲内で様々なレジメンが存在する。

腎機能低下症例や高齢者で化学療法が行えない症例では、同時併用化学放射線療法に対して効果が劣る¹¹⁾ものの、放射線単独療法も治療選択肢の1つである¹²⁾（CQ46）。

..... 参考文献

- 1) Weiss C, Wolze C, Engehausen DG, et al. Radiochemotherapy after transurethral resection for high-risk T1 bladder cancer : an alternative to intravesical therapy or early cystectomy? *J Clin Oncol.* 2006 ; 24 (15) : 2318-24. (IVa)
- 2) Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, et al. Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer : update of the EAU guidelines. *Eur Urol.* 2011 ; 59 (6) : 1009-18.
- 3) Hagan MP, Winter KA, Kaufman DS, et al. RTOG 97-06 : initial report of a phase I-II trial of selective bladder conservation using TURBT, twice-daily accelerated irradiation sensitized with cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy. *Int J of Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 ; 57 (3) : 665-72. (III)
- 4) Shipley WU, Kaufman DS, Tester WJ, et al. Radiation Therapy Oncology G. Overview of bladder cancer trials in the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer.* 2003 ; 97 (8 Suppl) : 2115-9. (VI)
- 5) Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn R, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer : long-term results. *J Clin Oncol.* 2002 ; 20 (14) : 3061-71. (IVa)
- 6) International collaboration of trialists on behalf of the Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer : a randomised controlled trial. *Lancet.* 1999 ; 354 (9178) : 533-40. (II)
- 7) Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy : initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol.* 1998 ; 16 (11) : 3576-83. (II)
- 8) Miyanaga N, Akaza H, Hinotsu S, et al. Background Variables for the Patients with Invasive Bladder Cancer Suitable for Bladder-preserving Therapy. *Jpn J Clin Oncol.* 2007 ; 37 (11) : 852-7. (IVb)
- 9) Sumiyoshi Y. Chemoradiotherapy as a bladder-preservation approach for muscle-invasive bladder cancer : current status and perspectives. *Int J Clin Oncol.* 2004 ; 9 (6) : 484-90. (VI)
- 10) Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer : the MGH experience. *Eur Urol.* 2012 ; 61 (4) : 705-11. (III)
- 11) James ND, Hussain SA, Hall E, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med.* 2012 ; 366 (16) : 1477-88. (II)
- 12) Duncan W, Quilty PM. The results of a series of 963 patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder primarily treated by radical megavoltage X-ray therapy. *Radiother Oncol.* 1986 ; 7 (4) : 299-310. (IVb)

CQ44 : Stage II, Stage IIIの膀胱温存療法を目的とした化学放射線療法の適応, 至適線量および分割方法は?

Answer

筋層浸潤性膀胱癌のうち、臨床病期がT2あるいはT3で、腫瘍数が少なく腫瘍径も小さな症例においては、TURBT、化学療法、放射線療法の3者併用による膀胱温存が可能である。放射線療法の分割、総線量および照射方法は、40～50Gyまで骨盤リンパ節領域を含め前後左右の4門で行い、その後に膀胱に限局して60～70Gyまで治療を行う方法が標準的であるが、膀胱のみの照射も選択肢としてとり得る。分割線量は1.8または2.0Gy/日の通常分割照射法が標準である（推奨グレードB）。

解説

Stage II, IIIで根治的な化学放射線療法が施行可能な症例は、膀胱温存療法の適応と考えられる。膀胱温存療法はTURBTにて可能な限り腫瘍の切除を行い、引き続き化学療法を放射線療法と併用する化学放射線療法を行う¹⁾。根治的膀胱全摘除術との比較試験はなされていないものの、手術療法に匹敵する高い治療成績が得られている^{1～7)}。膀胱温存療法の際の放射線療法における分割、総線量およびその方法については、40～50Gyまで骨盤リンパ節領域を含め前後左右の4門で行い、その後に膀胱に限局して60～66Gyまで治療を行うプロトコルが一般的である。しかしながら、同時併用化学放射線療法において全骨盤照射と膀胱に限局した照射を比較したランダム化比較試験⁸⁾において、生存率、膀胱温存率に有意差を認めず、膀胱のみの局所照射も選択肢の1つとなり得る。分割線量は1.8または2.0Gy/日の通常分割照射法が標準である。膀胱癌の化学放射線療法では、通常分割法と他の線量分割方法（過分割照射法、寡分割照射法）を比較した第Ⅲ相試験がこれまでに行われていないため、分割方法が治療成績に与える影響は明確にされていない。陽子線治療も膀胱癌の治療として試みられ、5年全生存率が66%と報告されている⁹⁾が、高エネルギーX線による3次元原体照射や強度変調放射線治療に対する優位性については今後の検討課題である。

参考文献

- 1) Rodel C, Weiss C, Sauer R. Trimodality treatment and selective organ preservation for bladder cancer. J Clin Oncol. 2006; 24 (35) : 5536-44. (VI)
- 2) Hagan MP, Winter KA, Kaufman DS, et al. RTOG 97-06 : initial report of a phase I-II trial

- of selective bladder conservation using TURBT, twice-daily accelerated irradiation sensitized with cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 ; 57 (3) : 665-72. (III)
- 3) Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy : initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol.* 1998 ; 16 (11) : 3576-83. (II)
 - 4) Tester W, Porter A, Asbell S, et al. Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma : results of RTOG protocol 85-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993 ; 25 (5) : 783-90. (III)
 - 5) Miyanaga N, Akaza H, Hinotsu S, et al. Background Variables for the Patients with Invasive Bladder Cancer Suitable for Bladder-preserving Therapy. *Jpn J Clin Oncol.* 2007 ; 37 (11) : 852-7. (IVb)
 - 6) Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer : the MGH experience. *Eur Urol.* 2012 ; 61 (4) : 705-11. (III)
 - 7) Munro NP, Sundaram SK, Weston PM, et al. A 10-year retrospective review of a nonrandomized cohort of 458 patients undergoing radical radiotherapy or cystectomy in Yorkshire, UK. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 ; 77 (1) : 119-24. (IVa)
 - 8) Tunio MA, Hashmi A, Qayyum A, et al. Whole-pelvis or bladder-only chemoradiation for lymph node-negative invasive bladder cancer : single-institution experience. *Int Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 ; 82 (3) : e457-62. (II)
 - 9) Hata M, Miyanaga N, Tokuyue K, et al. Proton beam therapy for invasive bladder cancer : a prospective study of bladder-preserving therapy with combined radiotherapy and intra-arterial chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 ; 64 (5) : 1371-9. (IVb)

CQ45 : 膀胱温存療法を目的とした Stage II, III に対し 化学療法を併用した放射線療法は推奨されるか？

Answer

放射線単独療法に対して化学放射線療法の治療成績は良好であり、腎機能低下症例や高齢者で化学療法が併用できない症例を除き、化学放射線療法を施行することが勧められる（推奨グレード A）。

解説

Stage II, III で腫瘍数が少なく腫瘍径も小さな症例においては、放射線治療と化学療法を併用する化学放射線療法により、完全奏効率：70～80%，5年生存率：50～70%，5年癌特異的生存率：60～80%の良好な治療成績が報告されている^{1～7)}。放射線単独療法との比較試験では、全生存率は有意差に達しなかったものの、局所・領域制御率は化学放射線療法群で有意に良好であった^{1, 8)}。

併用薬剤としては cisplatin を中心とする化学療法剤がおもに使用されており、放射線増感作用による局所効果増強とともに遠隔転移の抑制効果が期待できると考えられる。放射線療法と化学療法の併用のタイミングに関しては、ネオアジュバント化学療法+放射線療法と比較して同時併用化学放射線療法が局所制御率や無病生存率において良好であることを示唆する報告⁹⁾もあるものの生存率には差を認めず、至適な併用タイミングを結論づける段階には至っていない。

参考文献

- 1) Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K, et al. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol. 1996 ; 14 (11) : 2901-7. (II)
- 2) Miyanaga N, Akaza H, Hinotsu S, et al. Background Variables for the Patients with Invasive Bladder Cancer Suitable for Bladder-preserving Therapy. Jpn J Clin Oncol. 2007 ; 37 (11) : 852-7. (IVb)
- 3) Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn R, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer : long-term results. J Clin Oncol. 2002 ; 20 (14) : 3061-71. (IVa)
- 4) Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy : initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. J Clin Oncol. 1998 ; 16 (11) : 3576-83. (II)
- 5) Sumiyoshi Y. Chemoradiotherapy as a bladder-preservation approach for muscle-invasive bladder cancer : current status and perspectives. Int J Clin Oncol. 2004 ; 9 (6) : 484-90. (VI)
- 6) Tester W, Caplan R, Heaney J, et al. Neoadjuvant combined modality program with selective

- organ preservation for invasive bladder cancer : results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. *J Clin Oncol.* 1996 ; 14 (1) : 119-26. (III)
- 7) Widmark A, Flodgren P, Damber JE, et al. A systematic overview of radiation therapy effects in urinary bladder cancer. *Acta Oncol.* 2003 ; 42 (5-6) : 567-81. (I)
 - 8) James ND, Hussain SA, Hall E, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med.* 2012 ; 366 (16) : 1477-88. (II)
 - 9) Zapatero A, Martin De Vidales C, Arellano R, et al. Long-term results of two prospective bladder-sparing trimodality approaches for invasive bladder cancer : neoadjuvant chemotherapy and concurrent radio-chemotherapy. *Urology.* 2012 ; 80 (5) : 1056-62. (III)

CQ46 : Stage II, Stage IIIの根治的放射線単独療法の適応, 至適線量, 線量分割は？

Answer

放射線治療単独療法は腎機能低下症例や高齢者で化学療法が行えない症例に対して施行される。1回線量 2Gy, 総線量 60 ~ 66Gy の通常分割法が標準的であり, T1 : 60 ~ 80%, T2 : 30 ~ 60% および T4 : 20 ~ 40% の5年生存率が得られている (推奨グレード B)。

解説

Stage II, IIIの標準治療は膀胱全摘除術であるが, 腫瘍数が少なく腫瘍径も小さな症例においては, 放射線療法を化学療法と併用することによって膀胱温存が可能である¹⁾。これに対し, 放射線療法単独での治療は効果が不十分である²⁾ため, 腎機能低下症例や高齢者で化学療法が行えない症例に限って適応することが望ましい。

根治的放射線療法は, 1回線量 2Gy の通常分割照射法が一般的に行われ, 膀胱の耐容線量から 60 ~ 66Gy が標準的な線量である^{3~5)}。放射線治療の総線量と局所制御率の関係については, 組織内照射法を含めた異なる分割照射法の臨床試験結果を対象としたメタアナリシス⁶⁾で, 膀胱癌でも線量効果関係が成り立つことが示され, 10Gy の増加で3年局所制御率が 1.44 ~ 1.47 の割合で増加すると報告されている。1日に2~3回の放射線照射を行う過分割照射法の有効性を通常分割照射法と比較した臨床試験も行われており, メタアナリシスでは過分割照射法が生存率, 局所制御率向上に有効であるとの結果が得られている⁷⁾。しかし, 根拠となる臨床試験は2つと少なく, また症例数も決して十分ではない。一方, 加速過分割照射と通常分割照射を比較した第Ⅲ相試験では, 加速過分割照射による治療成績の向上は認められていない⁵⁾。これらの結果から, 現状では膀胱癌の放射線療法の分割方法としては通常分割照射法が標準と考えられる。根治的放射線単独療法での5年生存率は, T1 : 60 ~ 80%, T2 : 30 ~ 60% および T4 : 20 ~ 40% であり, 化学療法との併用に比べて治療成績は劣る^{8~10)}。

参考文献

- 1) Miyanaga N, Akaza H, Hinotsu S, et al. Background Variables for the Patients with Invasive Bladder Cancer Suitable for Bladder-preserving Therapy. Jpn J Clin Oncol. 2007 ; 37 (11) : 852-7. (IVb)

- 2) James ND, Hussain SA, Hall E, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med.* 2012 ; 366 (16) : 1477-88. (II)
- 3) Sauer R, Birkenhake S, Kuhn R, et al. Efficacy of radiochemotherapy with platin derivatives compared to radiotherapy alone in organ-sparing treatment of bladder cancer. *Int Radiat Oncol Biol Phys.* 1998 ; 40 (1) : 121-7. (IVb)
- 4) Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy : initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol.* 1998 ; 16 (11) : 3576-83. (II)
- 5) Horwich A, Dearnaley D, Huddart R, et al. A randomised trial of accelerated radiotherapy for localised invasive bladder cancer. *Radiat Oncol.* 2005 ; 75 (1) : 34-43. (II)
- 6) Pos FJ, Hart G, Schneider C, et al. Radical radiotherapy for invasive bladder cancer : What dose and fractionation schedule to choose? *Int J Radiat Oncol Biology Phys.* 2006 ; 64 (4) : 1168-73. (VI)
- 7) Stuschke M, Thames HD. Hyperfractionated radiotherapy of human tumors : overview of the randomized clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 ; 37 (2) : 259-67. (I)
- 8) Fossa SD, Waehre H, Aass N, et al. Bladder cancer definitive radiation therapy of muscle-invasive bladder cancer. A retrospective analysis of 317 patients. *Cancer.* 1993 ; 72 (10) : 3036-43. (IVb)
- 9) Gospodarowicz MK, Hawkins NV, Rawlings GA, et al. Radical radiotherapy for muscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder : failure analysis. *J Urol.* 1989 ; 142 (6) : 1448-53 ; discussion 53-4. (IVa)
- 10) Duncan W, Quilty PM. The results of a series of 963 patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder primarily treated by radical megavoltage X-ray therapy. *Radiat Oncol.* 1986 ; 7 (4) : 299-310. (IVb)

CQ47：緩和療法において放射線療法が有効な場合は？

Answer

放射線療法は根治療法としてだけでなく、症状緩和を目的とした治療としても有効である。筋層浸潤性膀胱癌における症状緩和には、①膀胱癌の局所進展による痛みや血尿、②骨やリンパ節などの遠隔転移による症状の改善を目的とする場合が考えられるが、放射線療法はいずれの場合にも適応となり効果が期待できる（推奨グレード B）。

解説

放射線療法は筋層浸潤性膀胱癌の根治療法としてだけでなく、症状緩和を目的とした治療としても有効である^{1~12)}。症状緩和には、①膀胱癌の局所進展による症状改善、②骨やリンパ節、脳などの遠隔転移による症状の改善を目的とする場合が考えられるが、放射線療法はいずれの場合にも適応となりうる。前者では、手術不能例、高度の局所進展病巣で腫瘍全体を治療範囲にカバーできない場合や根治的な線量が照射できない場合においても病勢の進行抑制に有効である。また病巣に起因する痛みや圧迫による症状ならびに腫瘍からの出血による血尿のコントロールなどに対しても効果が期待できる。後者では、有痛性骨転移の症状緩和や脊髄圧迫による脊髄横断症状に対する緊急照射で有効である⁴⁾。また、膀胱癌では比較的発生頻度が低い脳転移に対しても有効であり、特に脳転移病巣が単発で他の遠隔転移病巣がない場合には長期生存が得られることが報告されている¹⁾。脳転移に対する放射線療法では、全脳照射と定位放射線照射が広く用いられており、膀胱癌においても手術併用例と比較して遜色のない成績が報告されている¹¹⁾。緩和療法としての放射線療法では、根治目的の放射線療法と異なり全身状態や予後を考慮して1回線量を大きくして短期間に治療を終了する寡分割照射法が膀胱癌でも行われている³⁾。骨転移だけでなく膀胱局所の病巣に対して8.5Gy×2回/3日から3Gy×10回/2週間などの寡分割照射法が試みられており^{3,5~8)}、通常分割照射法と同様の効果が短期間に得られるとされているが、膀胱炎や消化器系の急性反応を増加させるとの報告があり注意を要する⁵⁾。また、脳転移に対する全脳照射においても、4Gy×5回の寡分割照射が試みられている¹²⁾。

参考文献

- 1) Anderson RS, el-Mahdi AM, Kuban DA, et al. Brain metastases from transitional cell carcinoma of urinary bladder. *Urology*. 1992 ; 39 (1) : 17-20. (VI)

- 2) Coen JJ, Zietman AL, Kaufman DS, et al. Benchmarks achieved in the delivery of radiation therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol.* 2007 ; 25 (1) : 76-84. (VI)
- 3) Duchesne GM, Bolger JJ, Griffiths GO, et al. A randomized trial of hypofractionated schedules of palliative radiotherapy in the management of bladder carcinoma : results of medical research council trial BA09. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 ; 47 (2) : 379-88. (II)
- 4) Lutz ST, Chow EL, Hartsell WF, et al. A review of hypofractionated palliative radiotherapy. *Cancer.* 2007 ; 109 (8) : 1462-70. (VI)
- 5) Holmang S, Borghede G. Early complications and survival following short-term palliative radiotherapy in invasive bladder carcinoma. *J Urol.* 1996 ; 155 (1) : 100-2. (IVb)
- 6) Sengelov L, Klintorp S, Havsteen H, et al. Treatment outcome following radiotherapy in elderly patients with bladder cancer. *Radiat Oncol.* 1997 ; 44 (1) : 53-8. (IVb)
- 7) Srinivasan V, Brown CH, Turner AG. A comparison of two radiotherapy regimens for the treatment of symptoms from advanced bladder cancer. *Clin Oncol.* 1994 ; 6 (1) : 11-3. (IVb)
- 8) Widmark A, Flodgren P, Damber JE, et al. A systematic overview of radiation therapy effects in urinary bladder cancer. *Acta Oncol.* 2003 ; 42 (5-6) : 567-81. (I)
- 9) Wijkstrom H, Naslund I, Ekman P, et al. Short-term radiotherapy as palliative treatment in patients with transitional cell bladder cancer. *Br J Urol.* 1991 ; 67 (1) : 74-8. (IVb)
- 10) Yi SK, Yoder M, Zaner K, et al. Palliative radiation therapy of symptomatic recurrent bladder cancer. *Pain Physician.* 2007 ; 10 (2) : 285-90. (VI)
- 11) Fokas E, Henzel M, Engenhardt-Cabillic R. A comparison of radiotherapy with radiotherapy plus surgery for brain metastases from urinary bladder cancer : analysis of 62 patients. *Strahlenther Onkol.* 2010 ; 186 (10) : 565-71. (IVb)
- 12) Rades D, Meyners T, Veninga T, et al. Hypofractionated whole-brain radiotherapy for multiple brain metastases from transitional cell carcinoma of the bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 ; 78 (2) : 404-8. (IVb)

CQ48：骨転移に対する放射線療法の適応、線量および効果は？

Answer

骨転移に対する放射線療法はその原発部位を問わず幅広く行われ、症状緩和効果は高い。1回照射などの短期照射も行われ、通常分割照射法と疼痛緩和効果に差がないことが確認されている。また、骨親和性のあるRI製剤を用いた内照射療法も多発性転移においては治療選択の1つである（推奨グレードB）。

解説

骨転移に対する放射線療法はその原発部位を問わず幅広く行われ、症状緩和の有効性は高い¹⁾。鎮痛剤による疼痛コントロールが不良な有痛性の骨転移はもちろん転移病巣による神経症状や脊髄圧迫による横断症状の改善に対しても放射線療法は重要な治療方法の1つである^{2~8)}。放射線照射方法は他の癌からの骨転移と同様で、膀胱癌に固有の方法はない。一般的には30Gy/10回/2週間が標準的であるが、治療期間の短縮の有効性を評価した比較試験で、20Gy/5回/1週間と8Gyの1回照射の間に疼痛軽減効果に差がないことが示され²⁾、30Gy/10回/2週間の標準治療と8Gyの1回照射を比較した第Ⅲ相試験でもその効果に差がないことが報告されている^{3, 8)}。しかし、骨転移に対する1回照射と通常分割照射を比較した臨床試験の結果を解析したシステマティックレビューでは、疼痛緩和効果には両者に差がないものの、疼痛の再増悪による再治療の頻度と治療後の病的骨折は1回照射で有意に多いことが報告されている^{4, 7)}。そのため、骨以外に活動性の転移病巣がなく比較的長期の生存が期待できる場合には、通常分割照射を適応することが望ましいと考えられる⁹⁾。多発性骨転移で、疼痛の原因となる病巣が複数ある場合には、半身照射の試みがなされ、90%以上の高い疼痛緩和率が報告されている⁵⁾。この場合にも15Gy/5回/5日や12Gy/4回/2日の短期照射が有効とされている。また、近年骨親和性のあるRI製剤を用いた内照射療法も可能となり多発性転移においては治療選択の1つであるが、効果および有害事象に関するエビデンスは未だ十分ではない¹⁰⁾。

参考文献

- 1) Dy SM, Asch SM, Naeim A, et al. Evidence-based standards for cancer pain management. J Clin Oncol. 2008 ; 26 (23) : 3879-85. (VI)
- 2) Roos DE, Turner SL, O'Brien PC, et al. Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 frac-

- tions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05). *Radiat Oncol.* 2005 ; 75 (1) : 54-63. (II)
- 3) Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(11) :798-804. (II)
 - 4) Sze WM, Shelley M, Held I, et al. Palliation of metastatic bone pain : single fraction versus multifraction radiotherapy - a systematic review of the randomised trials. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 (2) : CD004721. (I)
 - 5) Salazar OM, Sandhu T, da Motta NW, et al. Fractionated half-body irradiation (HBI) for the rapid palliation of widespread, symptomatic, metastatic bone disease : a randomized Phase III trial of the International Atomic Energy Agency (IAEA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 ; 50 (3) : 765-75. (II)
 - 6) Bone Pain Trial Working Party. 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain : randomised comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up. Bone Pain Trial Working Party. *Radiat Oncol.* 1999 ; 52 (2) : 111-21. (II)
 - 7) Chow E, Zeng L, Salvo N, et al. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol.* 2012 ; 24 (2) : 112-24. (I)
 - 8) Foro Arnalot P, Fontanals AV, Galceran JC, et al. Randomized clinical trial with two palliative radiotherapy regimens in painful bone metastases : 30 Gy in 10 fractions compared with 8 Gy in single fraction. *Radiat Oncol.* 2008 ; 89 (2) : 150-5. (II)
 - 9) Arcangeli G, Giovanazzo G, Saracino B, et al. Radiation therapy in the management of symptomatic bone metastases : the effect of total dose and histology on pain relief and response duration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998 ; 42 (5) : 1119-26. (IVa)
 - 10) Roque M, Martinez MJ, Alonso P, et al. Radioisotopes for metastatic bone pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003 (4) : CD003347. (II)

膀胱癌診療ガイドライン2015年版

定価（本体 3,000 円＋税）

2009 年 4 月 30 日 第 1 版（2009年版）第 1 刷発行
2011 年 7 月 31 日 第 1 版（2009年版）第 2 刷発行
2015 年 4 月 30 日 第 2 版（2015年版）第 1 刷発行

編 集 日本泌尿器科学会

発行者 鈴木 文治

発行所 医学図書出版株式会社

〒113-0033 東京都文京区本郷 2-29-8 大田ビル

電話 03 (3811) 8210 (代)

FAX 03 (3811) 8236

郵便振替口座 東京 00130-6-132204

<http://www.igakutosho.co.jp>

© 2015

検印省略

Printed in Japan

ISBN978-4-86517-100-6

・  <社出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に社出版者著作権管理機構（電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail : info@jcopy.or.jp）の許諾を得てください。

小社は捺印または貼付紙をもって定価を変更いたしません。
乱丁、落丁のものはお買上げ書店または本社にてお取り替えいたします。

ISBN978-4-86517-100-6

C3047 ¥3000E

定価（本体3000円＋税）



9784865171006



1923047030009