

# 厚生科学研究費補助金

## 21 世紀型医療開拓推進研究事業

浸潤性膀胱がんの予後改善をめざした集学的治療の研究

平成 13 年度 総括研究報告書

主任研究者 塚本 泰司

平成 14 (2002) 年 3 月

## 研究報告書目次

### 目次

I. 総括研究報告書	
浸潤性膀胱がんの予後改善をめざした集学的治療の研究	1
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	6
III. 研究成果の刊行物・別刷	7

厚生科学研究費補助金(21世紀医療開拓推進研究事業)  
総括研究報告書

浸潤性膀胱がんの予後改善をめざした集学的治療の研究

主任研究者名 塚本 泰司 札幌医科大学医学部教授

**研究要旨**

浸潤性膀胱がんの予後改善のための最適な治療法の確立および同時に浸潤性膀胱がんの予後規定因子を特定するために潤性膀胱がんに対する術前MVAC療法の臨床的有用性と標準治療である根治的膀胱摘除単独療法とをランダム化比較試験を計画した。さらに、浸潤性膀胱がんの予後に関連する種々の因子を検討し、その臨床的有用性の検討を行った。臨床試験のプロトコルの作成では、根治的膀胱摘除前の術前2コースのMVAC療法が根治的膀胱摘除単独より浸潤性膀胱がんの生存率を向上させるか、を検討することを基準とした。この臨床研究の基礎資料として、参加21施設における浸潤性膀胱がんの5年および10年生存率検討では本研究に参加している21施設における浸潤性膀胱がん493例(1990-1995年までに根治的膀胱摘除を行った臨床病期がT2-4N0M0の症例)の予後を分析した。493例の臨床病期はT2:249例(51%)、T3:175例(35%)、T4:69例(14%)であった。観察期間は1-133か月(中央値:55か月)であった。493例全体の5年および10年生存率はそれぞれ59%、49%であった。臨床病期別の5年生存はT2:69%、T3:52%、T4:38%であった。浸潤性膀胱がんの予後因子の検討では、がんの浸潤様式が臨床系と密接な関係を持つこと、膀胱がん表面の発現されるSLe<sup>x</sup>抗原が膀胱がんのリンパ節転移および遠隔転移と相関すること、NY-ESO-1の血中抗体値は特に転移のある尿路上皮がんが高い傾向があったこと、血中のuroplakin-II陽性細胞の検出が転移の早期発見に有用であり、その血中での消長が尿路上皮がんの化学療法に対する効果と相関すること、などが判明した。

**分担研究者**

篠原信雄(北海道大学 講師)、佐藤一成(秋田大学 助教授)、富田善彦(新潟大学 助教授)、小松原秀一(新潟県立がんセンター新潟病院 臨床部長)、西澤 理(信州大学 教授)、五十嵐辰男(千葉大学 助教授)、藤元博行(国立がんセンター中央病院 医長)、中澤速和(東京女子医大 助教授)、小松秀樹(虎ノ門病院 部長)、杉村芳樹(三重大学 教授)、小野佳成(名古屋大学 助教授)、黒田昌男(日生病院 部長)、小川 修(京都大学 教授)、平尾佳彦(奈良医大

教授)、林 正(日赤和歌山医療センター 部長)、津島知靖(岡山大学 助教授)、笥 善行(香川医大 教授)、荒井陽一(東北大学 教授)、上田昭一(熊本大学 教授)、中川昌之(鹿児島大学 教授)

**A. 研究目的**

浸潤性膀胱がんの標準治療は根治的膀胱摘除であるが、その治療効果は十分とはいえない。浸潤性膀胱がんの生存率は過去10年程度改善の傾向がなく、根治的膀胱摘除の適切な補助治療の確立が切望されている。そこで、1)標準的治療である根治的膀胱

膀胱摘除の補助療法としての治療法を確立するために、潤性膀胱がんに対する術前 MVAC 療法の臨床的有用性と標準治療である根治的膀胱摘除単独療法とをランダム化比較試験により評価する。この目的のために最適なプロトコールの作成を行う、2) 浸潤性膀胱がんに対する根治的膀胱摘除を中心とした現時点での治療成績を明らかにする、3) 浸潤性膀胱がんの予後に関連する種々の因子を検討し、その臨床的有用性を確立する、ことを目的に本研究を計画した。

## B. 研究方法

- 1) 潤性膀胱がんに対する術前 MVAC 療法の臨床的有用性と標準治療である根治的膀胱摘除単独療法とをランダム化比較試験のプロトコールの作成に先立ち、プロトコールコンセプトを確立した。
- 2) 参加21施設における浸潤性膀胱がんの5年および10年生存率検討では本研究に参加している21施設における浸潤性膀胱がん493例(1990-1995年までに根治的膀胱摘除を行った臨床病期がT2-4N0M0の症例)の予後を分析した。
- 3) 浸潤性膀胱がんの予後推定因子を特定するために、臨床病理学的因子、分子生物学的因子の特定とこれらの因子が浸潤性膀胱がんの予後に与える影響を検討した。

本年度の研究では、計画している臨床研究の実施およびその結果を含まず、また、基礎研究もこれでの各施設で保存していた検体を使用していること、個人が特定される情報は全く使用されていないこと、などから倫理的問題となる可能性はなかった。

## C. 研究結果

- 1) プロトコールコンセプトでは、根治的膀胱摘除前の術前2コースのMVAC療法が根治的膀胱摘除単独より浸潤性膀胱がんの生存率を向上させるか、を検討する

ものである。このプロトコールの概要は以下の通りである。エンドポイントのうち主評価指標は全生存期間、副評価指標は無増悪生存期間、有害事象、手術合併症、術前化学療法の有害事象とした。対象患者選択基準は以下の条件を満たす浸潤性膀胱癌(移行上皮癌)である;画像診断で膀胱筋層以上への浸潤が疑われ、かつ経尿道的腫瘍切除標本の病理組織学検査で膀胱筋層以上への浸潤が明確に確認された移行上皮がん(T2-4aN0M0)で、根治的膀胱摘除の適応と判断された症例(性別は問わない)、上記の条件が満たされ、経尿道的腫瘍切除後8週以内に本研究へ登録された症例、年齢20歳以上75歳以下、PS 0-1、表在性膀胱がん以外の尿路移行上皮がんの既往および治療歴がない(表在性膀胱がんに対する抗がん剤の膀胱内注入療法あるいはBCGの膀胱内注入療法の治療歴はあってもよい。また膀胱内注入療法での使用薬剤、施行期間・時期、治療回数は問わない)、臓器機能;①白血球数 $4000/\text{mm}^3$ 以上または好中球 $2000/\text{mm}^3$ 以上、②血小板数 $100,000/\text{mm}^3$ 以上、③血清クレアチニン $1.5\text{mg}/\text{dl}$ 以下、④総ビリルビン $1.5\text{mg}/\text{dl}$ 以下、⑤GPT(AST)、GOT(ALT)施設基準値上限の2.5倍以下。プロトコール治療はa)術前化学療法+根治的膀胱摘除群(術前化学療法群)あるいはb)根治的膀胱摘除群(摘除単独群)である。術前化学療法群では浸潤性膀胱癌の診断が確定し、本研究に登録後4週以内に以下の術前化学療法(MVAC療法)を2コース、その後、根治的膀胱摘除を施行する。摘除単独群では浸潤性膀胱癌の診断が確定し、本研究に登録後4週以内に根治的膀胱摘除を施行する。いずれの群でも尿路変向・再建術として、回腸(結腸)導管、代用膀胱形成術(自己導尿管型あるいは自排尿

型)。プロトコル治療中は以下に示した以外の抗がん化学療法、放射線療法、手術療法は併用しない。予定登録症例は350例、登録期間は3年間、追跡期間は5年とした。このプロトコルコンセプトはJCOGの審査委員会で承認され、現在プロコルの詳細が審査されている。

- 2) 参加21施設における浸潤性膀胱がんの5年および10年生存率検討では本研究に参加している21施設における浸潤性膀胱がん493例(1990-1995年までに根治的膀胱摘除を行った臨床病期がT2-4N0M0の症例)の予後を分析した。493例の臨床病期はT2:249例(51%)、T3:175例(35%)、T4:69例(14%)であった。観察期間は1-133か月(中央値:55か月)であった。493例全体の5年および10年生存率はそれぞれ59%、49%であった。臨床病期別の5年生存率はT2:69%、T3:52%、T4:38%であった。この検討では、本研究参加施設での浸潤性膀胱がんに対する根治的膀胱摘除を中心とした治療の成績が判明した。また、根治的膀胱摘除前に術前化学療法のみを行った症例は118例であったが、そのうち50例がMVAC療法、13例がMEC療法、その他cis-platinumを含む多剤併用療法であった。術前化学療法のみを行った118例と術前化学療法を行わなかった249例とで5年生存率を比較すると、前者の群では65%、後者の群では56%と生存率の差がある傾向が認められた。
- 3) 浸潤性膀胱がんの予後推定因子の検討では、浸潤性膀胱がんの浸潤様式が臨床系と密接な関係を持つこと、膀胱がん表面の発現されるSLe<sup>x</sup>抗原が膀胱がんのリンパ節転移および遠隔転移と関連する、NY-ESO-1の血中抗体値は特に転移のある尿路上皮がんが高い(80%)傾向

があったこと、血中のuroplakin-II陽性細胞の検出が転移の早期発見に有用であり、その血中での消長が尿路上皮がんの化学療法に対する効果と関連する、ことなどが判明した。浸潤様式の病理組織学的検討では、浸潤膀胱がんの浸潤様式には圧排型、筋層内進展型、筋層間進展型が存在することが判った。これらの型と予後との関係を検討してみると、筋層間進展型は他の2つの型より3-9倍予後が不良であることがわかった。この筋層間進展型を根治的膀胱摘除前に予測することは現時点では困難であるが、この予測が可能になれば浸潤性膀胱がんの予後因子として臨床応用できる可能性があると考えられる。また、膀胱がん表面の発現されるSLe<sup>x</sup>抗原、NY-ESO-1の血中抗体値、血中のuroplakin-II陽性細胞の検出などが、浸潤膀胱がんの予後推定因子として有力である可能性も示された。特にSLe<sup>x</sup>抗原では、この抗原が膀胱がん細胞表面に発現されていない場合には所属リンパ節転移は認められなかったのに対し、発現されていた場合のリンパ節転移の頻度は35%であった。また、発現されていた症例の遠隔転移の頻度は8%であったが、発現を認めた場合のそれは61%と、発現の有無による顕著な差があった。また、NY-ESO-1の血中抗体値は特に転移のある尿路上皮がんが高い(80%)傾向があった。一方、異型度の高い表在性膀胱がんでも上昇する傾向があったため、転移のあるがんとの関係についてはさらに検討を要すると考えられた。血中のuroplakin値も浸潤性膀胱がんの予後因子として有用である可能性がある。

#### D. 考案

- 1) 浸潤性膀胱がんに対する根治的膀胱摘除の補助療法に関しては種々の治療

法が試みられてきたが、これまでその効果が確立したものは報告されていない。今回の臨床試験のプロトコールでは膀胱がんの化学療法として最もよく用いられている MVAC 療法を設定した。この化学療法を根治的膀胱前に施行するのが良いのか、あるいは術後に行うのが良いのかについても議論がある。今回の臨床試験では術前に化学療法を施行することとしたが、その理由はこれまでの検討で術前に行うほうが術後に行うより明らかに予定された化学療法の遂行率が高いことによる。術前に行う化学療法の試行回数に関しても定説はないが、これまでのわが国の報告の多くが術前 2 回の MVAC 療法の施行で重篤な副作用がなく、その後に予定されている根治的膀胱摘除にも大きく影響しない傾向があるとしているためである。

- 2) 参加 21 施設における浸潤性膀胱がんの 5 年および 10 年生存率検討では本研究に参加している 21 施設における浸潤性膀胱がん 493 例 (1990-1995 年までに根治的膀胱摘除を行った臨床病期が T2-N0M0 の症例) の予後を分析した。これまでも同様の検討がなされてはきたが、いずれも 1 施設での 100 例以下の検討がほとんどであり、このような結果から得られる浸潤性膀胱がん症例の生存率は、施設での症例の背景にバイアスがあるため一般化できないという欠点があった。今回の検討は全国 21 施設からの 500 例弱の多数例での検討であり、この結果は本研究の目的である浸潤性膀胱がんの予後改善のための集学的治療法確立に向けての貴重な基礎資料となると考えられる。本検討の結果からは、浸潤性膀胱がんの予後を改善するには、特に、臨床病期 T3、T4 症例に対する有効な補助治療が不可欠であることが示唆された。
- 3) 浸潤性膀胱がんの予後推定因子を特定

するために、臨床病理学的因子、分子生物学的因子の特定とこれらの因子が浸潤性膀胱がんの予後に与える影響を検討した。従来、浸潤性膀胱がんの予後因子としては、臨床病期が最も予後に影響する因子としてみなされてきた。現在でもこの所見は変わらない。実際、この研究班での検討でも、根治的膀胱摘除を行った浸潤性膀胱がんの予後は、前述のように臨床病期が T2、T3、T4 と進むにつれ顕著に不良となっていた。しかし、症例によっては臨床病期が T2 でも予後の不良な症例も存在するし、逆に T4 でも比較的良好な経過を示すものもある。それぞれの症例に即したいわゆるテイラーメイドの治療を実践するには、予後因子とし臨床病期のみでは不十分であることは明らかである。したがって、臨床病期以外に予後の予測が可能な因子の特定が急がれる。本研究班では、上記の因子以外に、扁平上皮関連抗原、MMP-2、7、9、NY-ESO-1 の血中抗体値、9 番および 17 番染色体のヘテロ接合性の喪失、Her-2/neu の発現、p53 の functional assay、遺伝子多型解析、MMP-2、7、9 の発現様式、NY-ESO-1 の発現、血管新生因子などの因子と浸潤性膀胱がんの予後との関係の検討が進められている。

## E. 結論

- 1) 潤性膀胱がんに対する術前 MVAC 療法の臨床的有用性と標準治療である根治的膀胱摘除単独療法とをランダム化比較試験のプロトコールの作成に先立ち、根治的膀胱摘除前の術前 2 コースの MVAC 療法が根治的膀胱摘除単独より浸潤性膀胱がんの生存率を向上させるか、という検討のプロトコールコンセプトを確立した。
- 2) 参加 21 施設における浸潤性膀胱がんの 5 年および 10 年生存率検討では本研究

に参加している21施設における浸潤性膀胱がん493例(1990-1995年までに根治的膀胱摘除を行った臨床病期がT2-4N0M0の症例)の臨床病期別の5年生存率はT2:69%、T3:52%、T4:38%であった。

- 3) 浸潤性膀胱がんの浸潤様式が臨床系と密接な関係を持つこと、膀胱がん表面の発現されるSLe<sup>x</sup>抗原、NY-ESO-1の血中抗体値、血中のuroplakin-II陽性細胞の検出などが浸潤性膀胱がんの予後因子として有望であることが判明した。

3. その他  
特になし

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kurashige T, Noguchi Y, Saika, T, Ono T, Nagata Y, Jungbluth A, Ritter G, Chen Y, Stockert E, Tsushima T, Kumon H, et al. Ny-ESO expression and immunogenicity associated with transitional cell carcinoma. *Cancer Res*, 61: 4671-4674, 2001.
- 2) Kuroda M, Meguro N, Maeda O, et al. Stage specific follow-up strategy after cystectomy for carcinoma of the bladder. *Int J Urol*, 9: 129-133, 2002.
- 3) Nomura T, Nakagawa M, Fujita Y, et al. Clinical significance of thymidylate synthase expression in bladder cancer. *Int J Urol*, 9: 368-376, 2002

## G. 知的財産の出願・登録状況

### 1. 特許取得

特になし

### 2. 実用新案登録

特になし

## 研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

## 書籍

著者氏名	論文タイトル	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
		な			し		

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Kurashige T	Ny-ESO expression and immunogenicity associated with transitional cell carcinoma	Cancer Research	61	4671-4674	2001
Kuroda M	Stage specific follow-up strategy after cystectomy for carcinoma of the bladder	International Journal of Urology	9	129-133	2002
Nomura T	Clinical significant of thymidylate synthase expression in bladder cancer	International Journal of Urology	9	368-376	2002



## III. 研究成果別刷

20010541

以降のページは雑誌/図書等に掲載された論文となりますので  
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。