

20030432

厚生労働科学研究費補助金

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

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15年度 総括研究報告書

主任研究者 塚本 泰司

平成16(2004)年3月

## 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	5
塚本 泰司	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	13
III. 研究成果の刊行物・別刷	17

# I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）  
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

浸潤性膀胱癌に対する標準治療による5年生存率は50-60%である。標準治療のみではこの生存率を向上させることは困難であることが、本班研究の調査で明らかになっている。そのため、本研究は浸潤性膀胱癌の予後改善を目指した集学的治療の確立と予後予測因子の特定を目的としたものである。この目的に沿って浸潤性膀胱癌に対する術前化学療法  
の臨床効果のエビデンスを得ること、さらに臨床効果の予測因子を特定するために前向きランダム化多施設共同臨床試験を組織した。その結果、本年度は以下の点を検討した。1)本研究班で確立した臨床研究における症例登録をさらに進め、また、使用している抗がん剤の保険適応の承認などによるプロトコールの一部の改訂を行った。2)浸潤性膀胱癌の術後の局所再発に関連する因子を特定するために、145例の症例を対象に検討した。その結果、多変量解析では摘出膀胱組織の病理学的検索で扁平上皮癌が存在することが局所再発に関連する因子であることが判明した。

分担研究者

高橋 敦（札幌医科大学 講師）、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（山形大学 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）、赤座英之（筑波大学 教授）、西澤 理（信州大学 教授）、五十嵐辰男（千葉大学 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）、庭川要（静岡がんセンター 部長）、杉村芳樹（三重大学 教授）、小野佳成（名古屋大学 助教授）、小野 豊（大阪府立成人病センター 診療主任）、小川 修（京都大学 教授）、平尾佳彦（奈良医科大学 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

浸潤性膀胱癌に対する標準治療による5年生存率は50-60%である。標準治療のみではこの生存率を向上させることは困難であり、この標準治療に対する補助療法の確立が急務である。補助療法の候補として化学療法あるいは放射線治療があるが、いずれも確立されたものにはなっていない。1980年代前半には術前放射線治療が試みられたが、その効果は十分ではないことが最終的に判明した。その後、

術前あるいは術後化学療法による浸潤性膀胱癌の予後改善が検討されてきたが、未だにその効果は確立されてはいない。本研究はこのような背景から、浸潤性膀胱癌に対する標準治療（根治的膀胱摘除＋所属リンパ節郭清）に術前化学療法を追加することでこの疾患の予後を改善できるか、および予後を推測する因子はあるか、の2点の検討を目的とした。本年度は、1)上記の目的に沿って設定した臨床試験プロトコールによる症例登録とその問題点、2)浸潤性膀胱癌の予後に大きく影響する手術後の骨盤内局所再発とその予測因子について検討した。

## B. 研究方法

1) 臨床試験プロトコール（図1）による症例登録とその問題点を臨床に即して検討した。

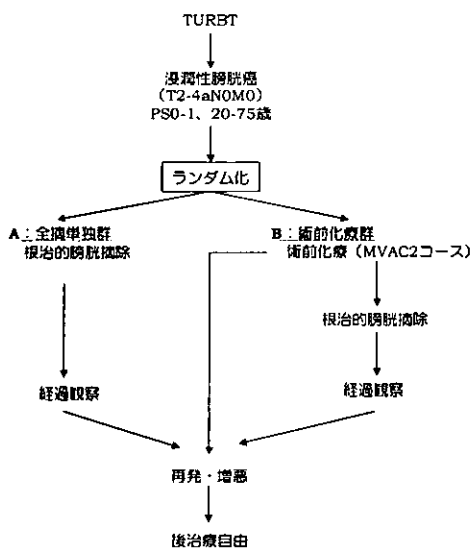


図1 臨床試験プロトコールの概略

2) 浸潤性膀胱癌の術後局所再発が臨床経過に及ぼす影響と局所再発の危険因子を単変量および多変量解析を用いて検討した。

## C. 研究結果

1) 臨床試験プロトコールによる症例登録は平成15年度当初から開始された。本研究では術前化学療法としてMVAC療法を選択したが、その理由は膀胱癌を含む尿路上皮癌に対する化学療法としてこれまで世界的に広く用いられてきた治療法であったからである。わが国でも同様にこれまで10数年にわたり臨床的に用いられてきたが、この治療法の中でvinblastineとmethotrexateが膀胱癌に対して保険適応にはなっていなかった。本臨床試験開始と前後してこれらのvinblastineとmethotrexateを含むMVAC療法が保険適応となったため、臨床試験プロトコールの一部を改訂した。さらに、このプロトコールで臨床試験が開始された後、症例登録における適格規準の一部が実際の臨床での運用と齟齬をきたすことが明らかになったため、その部分もあわせて改訂した。適格規準における改訂部分は以下の通りである。①「画像診断における浸潤性膀胱癌の規準」の削除、および②「経尿道的腫瘍による癌の完全切除」の削除、である。これらの改訂により、臨床試験のプロトコールがさらに実際の浸潤性膀胱癌治療に即したものになった。

2) 浸潤性膀胱癌の術後局所再発の検討では、根治的膀胱摘除＋骨盤リンパ節郭清を行った145例における骨盤内局所再発について検討した。このうち、局所再発は27例（18.6%）に認められた。局所再発出現までの術後期間（中央値）は8か月（範囲2-71ヶ月）であった。これら27例のうち局所のみ再発は8例に、局所再発＋遠隔転移は19例に認められた。

これら 27 例の局所再発部位は、骨盤軟部組織：14 例、骨盤リンパ節：8 例、骨盤軟部組織+骨盤リンパ節：5 例であった。局所再発に関与する因子を特定するために、①術前化学療法（施行あり、なし）、②膀胱癌組織内扁平上皮癌の存在（あり、なし）、③癌の異型度（grade 1 あるいは 2、grade 3）、④病理学的深達度（T2 以下、T3 以上）、⑤病理学的リンパ節転移（あり、なし）、⑥摘出リンパ節数（10 個未満、10 個以上）を因子として、単変量および多変量解析を行った。単変量解析および多変量解析のいずれにおいても摘出膀胱の病理学的所見で扁平上皮癌が存在することが、局所再発に独立して関連する因子であることがわかった。

#### D. 考案

今回の臨床プロトコールでは、浸潤性膀胱癌に対する標準治療に術前化学療法（MVAC 療法）を追加することで、この疾患の症例の予後を改善できるか、という点を検討の中心に据えた。浸潤性膀胱癌に対してはこれまでも補助療法の効果が検討されてきた。既述したように、以前行われていた術前放射線療法は最終的に予後の改善には寄与しないことが明らかとなった。一方、補助療法としての化学療法はこれまでも術前あるいは術後に種々の化学療法を用いた検討がなされてきた。術前化学療法と術後化学療法のいずれかがより有用なのかという点に関しても確立していない。術前化学療法が有用と思われる点は、①化学療法の効果を直接判定でき、この効果は臨床経過を予測できる可能性があること、②遅滞なく

微小転移の治療が可能なこと、③化学療法が奏効した場合には膀胱温存の可能性が出てくること、術前化学療法の法が術後の化学療法より予定の治療を施行できる割合が高い、ことなどである。術前化学療法の欠点は、①原発腫瘍の正確な病期が決定できない、病理学的に再発のリスクの可能性の高い癌を特定できない、③不必要な症例にまで化学療法を行う可能性が高いなどであり、これらは術後化学療法の利点にもつながる。しかし、2003 年に報告された Southwest Oncology Group の長期のわたる検討結果では、浸潤性膀胱癌の標準治療に術前化学療法（MVAC 療法）を追加することで、この疾患の症例の予後が有意に改善されることが明らかになった。したがって、本研究のプロトコールによる臨床試験においても同様の結果が得られることを期待しうると考えられる。

浸潤性膀胱癌に対する根治的膀胱摘除を中心とした標準治療の問題点の 1 つは、術後の局所再発である。局所再発を認めた症例に対する治療法は限定されたもので、その予後はきわめて不良である。また palliative treatment も多くの場合期待した効果を示さない。そのため、局所再発に関与する因子を特定することは臨床的に重要な課題である。一般に、遠隔転移を伴わない局所再発のみの症例は 5-10% に、遠隔転移と局所再発を同時に認める症例が 10% 前後に、両者を合わせて 10-20% の症例に局所再発が認められるとされている。今回の検討でも、ほぼ同様の結果であり、局所再発の頻度を低下させることが、浸潤性膀胱癌の予後の改善に

寄与する可能性があろう。一方、今回の検討では、膀胱癌の病理組織学的所見のうち扁平上皮癌の随伴が局所再発に影響する有意な因子となっていた。これまでも、膀胱癌で扁平上皮癌のコンポーネントを持つ場合には、通常の移行上皮癌の場合とは異なる生物学的特性、ひいては臨床経過を示すことが示唆されてきた。今回の結果は局所再発という点においても、膀胱癌組織内の扁平上皮癌の存在が臨床的に大きな意味を持つことが示されたといえる。浸潤性膀胱癌の治療とその後の臨床経過を予測する上で有用な情報であると考えられる。

#### E. 結論

1) 本研究班で確立した臨床研究における症例登録をさらに進め、また、使用している抗がん剤の保険適応の承認などによる状況の変化、および実際の臨床により即したものにするためにプロトコールの一部の改訂を行った。このことで、さらに症例登録が促進されると思われる。

2) 浸潤性膀胱癌の術後の局所再発に関連する因子を特定するために、145例の症例を対象に検討した。その結果、多変量解析では摘出膀胱組織の病理学的検索で扁平上皮癌が存在することが局所再発に関連する因子であることが判明した。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Knowles MA, Habuchi T, Kennedy W

and Cuthbert-heavens D. Mutation spectrum of the 9q34 tuberous sclerosis gene *TSC1* in transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer Res*, 2003; 63 7652-7656.

2) Horikawa Y, Sugano K, Shigyo M, Yamamoto H, Nakazono M, Fujimoto H, Kanai Y, Hirohashi S, Kako-zoe T, Habuchi T and Kato T.

Hypermethylation of an E-Cadherin (*CDH1*) promoter region in high grade transitional cell carcinoma of the bladder comprising carcinoma in situ. *J Urol*, 2003; 169 1541-1545.

3) Akaza H, Koiso K, Ozono S, Kuroda M, Kameyama S, Okajima E, 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; 33 382-390.

4) Su J, Arima K, Hasegawa M, Franco OE, Umeda Y, Yanagawa M, Sugimura Y and Kawamura J. Decreased expression of *KAI1* metastasis suppressor gene is a recurrence predictor in primary pTa and pT1 urothelial bladder carcinoma. *Int J Urol*, 2004; 11 74-82.

5) Nishiyama H, Habuchi T, Watanabe J, Teramukai S, Tada H, Ono Y, Ohshima S, Fujimoto K, Hirao Y, Fukushima M, Ogawa O. Clinical outcome of a large-scale multi-institutional retrospective study for locally advanced bladder cancer A survey including 1131 patients treated during 1990-2000 in Japan. *Eur Urol*, 2004; 45 176-181.

- 6) Takahashi A, Tsukamoto T, Tobis K,  
Shinohara N, Sato, K, Tomita Y,  
Komatsubara S, Nishizawa O, Igarashi T,  
Fujimoto H, Nakazawa H, Komatu H,  
Sugimura Y, Ono Y, Kuroda M, Ogawa O,  
Hirao Y, Hayashi T, Tsushima T, Kakehi  
Y, Arai Y, Ueda S and Nakagawa M.  
Radical cystectomy for invasive bladder  
cancer: Results of multi-institutional  
pooled analysis. Jpn J Clin Oncol, 2004;  
34: 14-19.

#### H. 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
3. その他  
特になし



## Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 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
Knowles MA, Habuchi T, et al.	Mutation spectrum of the 9q34 tuberous sclerosis gene <i>TSC1</i> in transitional cell carcinoma of the bladder.	Cancer Research	63	7652-7656	2003
Horikawa Y, Sugano K, et al.	Hypermethylation of an E-Cadherin ( <i>CDH1</i> ) promoter region in high grade transitional cell carcinoma of the bladder comprising carcinoma in situ.	Journal of Urology	169	1541-1545	2003
Akaza H, Koiso K, et al.	A clinical study of PMCI-9 (Bacillus calmette-Guerin Connaught strain) treatment of superficial bladder cancer and carcinoma <i>in situ</i> of the bladder	Jpn. J. Clinical Oncology	33	382-390	2003
Su J, Arima K, et al.	Decreased expression of KAI1 metastasis suppressor gene is a recurrence predictor in primary pTa and pT1 urothelial bladder carcinoma	International Journal of Urology	11	74-82	2004
Nishiyama H, habuchi T, et al.	Clinical outcome of a large-scale multi-institutional retrospective study for locally advanced bladder cancer A survey including 1131 patients treated during 1990-2000 in Japan	European Urology	45	176-181	2004
Takahashi A, Tsukamoto T, et al.	Radical cystectomy for invasive bladder cancer: Results of multi-institutional pooled analysis	Jpn. J. Clinical Oncology	34	14-19	2004

20030432

以降は雑誌/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。