

膀胱癌

東京大学先端科学技術研究センター教授

赤座英之

(聞き手 山内俊一)

膀胱癌 (CIS) について、予後、治療、経過、BCGなどについてご教示ください。

<兵庫県開業医>

山内 赤座先生、膀胱癌ですが、我々にとっては比較的なじみの薄い癌なのですが、頻度はどれぐらいのものでしょうか。

赤座 日本では、10万人当たりだいたい10人前後です。それは男性の場合ですけれども、非常に興味深いことは、女性の場合はその約3分の1で、男女比がものすごく大きな癌です。もう一つの特徴は、日本を含めて、アジアの膀胱癌は欧米に比較しまして、頻度も死亡率も約半分、そういう特徴があります。

先ほど頻度を言いましたけれども、死亡率に関してもやはり男女比があります。日本の死亡率を見ると、だいたい10万人当たり3~4人前後です。女性はその3分の1、欧米ではその倍というのが特徴的でして、この傾向はこ

こ20~30年、ほとんど変わっていません。

山内 泌尿器系の癌といいますと、前立腺癌がおなじみですが、これに比べて頻度的にはかなり差があるのでしょうか。

赤座 前立腺癌は膀胱癌の2~3倍多いので、頻度的にはずっと高いです。ただ、死亡率ということになりますと、前立腺癌の死亡率はけっこう低く、膀胱癌の2倍弱程度となっています。

山内 原因や誘因といったものはどんなものが考えられているのでしょうか。

赤座 古くから、膀胱癌はすなわち化学発癌であると。つまり、いろいろな化学物質が実験的にも臨床的にも確認されている。日本でも有名だった職業性膀胱癌というのは、特にアニリン

色素など染料系、それから自動車の排気ガス、こういった化学物質と膀胱癌の関係は明らかになっています。ただ、最近はそのようなものは全部コントロールされていますので、今一番考えられるというか、指摘されている化学物質としてはたばこです。

山内 おなじみのいろいろな悪いことをする危険因子ですね。ホルモン系も関与するのでしょうか。

赤座 非常に特徴的なのは、繰り返しますけれども、男性の膀胱癌が女性に比べて非常に高いということから、基礎的研究、発癌実験を何本か、世界中でやっていますけれども、アンドロジェン、つまり男性ホルモンの関与が膀胱癌の男性における頻度の高さに関係するというデータが二、三、出ています。

山内 発見されるきっかけとなるのは血尿とか、そういうことでしょうか。

赤座 まず血尿です。大半が血尿です。それも、無症候性肉眼的血尿といまして、痛みがなくて、突然真っ赤な尿が出る。これが特徴です。

山内 スクリーニングは当然画像検査ということになるのでしょうか。

赤座 我々泌尿器科で、画像で例えば1cmの膀胱腫瘍を見つけるのはけっこうたいへんなものなのですが、肉眼的血尿、男性、30歳以降の成人、その三つの条件がそろると、まず膀胱鏡を考えます。内視鏡で見つけます。そう

すると、数ミリの癌まで見つかります。

山内 ついでにはほかのものも見られますね。さて、質問ですが、この癌の予後ですが、癌にもいろいろと亜型があるかと思われます。この質問はCISとなっていますが、このあたりを含めて。

赤座 まず膀胱癌の治療選択とも非常に深く関与する因子がありまして、予後規定因子といまして、それはもちろん癌ですから、細胞の異型性、異型度もありますけれども、膀胱癌の場合には、特に我々は癌の膀胱壁への浸潤の度合いを問題にします。つまり、膀胱の筋層に浸潤しているか、浸潤していないかで予後がものすごく違うし、治療法も違うのです。

つまり、浸潤癌は膀胱を残すわけにいかないの、まず原則的に膀胱全摘ということになります。そうすると、患者さんのQOLは非常に落ちます。尿路変更しなければいけない。したがって、古くから、膀胱癌はなるべく膀胱を温存したいという方向で検討されてきまして、少なくとも筋層に浸潤していないような、TNM分類、専門的にいうと、TISとかTAとかT1とかいいますけれども、そういう場合には内視鏡でまず腫瘍を切除します。それで膀胱を残す。

ただし、この場合の大きい問題は、結局、膀胱を残したあとに、同じように、例えば1年で30%とか50%とかの

割合で膀胱の中に再発するのです。それが問題でして、また同じように筋層非浸潤癌で再発するのならいいのだけれども、今度は10%ずつぐらい浸潤癌になってくるというので、TURといいますが、内視鏡で手術したあとの再発をいかに抑えるか、これに臨床的な努力が非常に古くから重ねられてきています。

山内 まず手術の選択ですが、筋層までいくと全摘ということですか。

赤座 一義的にいうとそうなのですが、実は私が筑波大学にいたときは、それでもあまりにも問題だと。つまり、膀胱癌は、先ほど言いました内視鏡で見ると、非常に小さいうちから発見されますので、例えば3cm程度の膀胱癌で筋層に浸潤している。それは全摘をすれば非常に予後はいいのですけれども、患者さんはたいへんです。ですので、そういう場合には内視鏡でできるだけ削って、放射線とか、あるいは化学療法を使って、膀胱を温存するという治療法を私たち筑波大学研究チームでは開発してきました。世界でもそういう研究が続けられていまして、ある特殊な、特定の大きさを持った膀胱癌では膀胱を残すということも今可能になってきています。

山内 それは朗報ですね。質問に戻りますと、CISですが、これをもう少し詳しくご説明いただけますか。

赤座 これは筋層非浸潤癌の一種で

すけれども、普通のTA、T1というように、キノコ状に膀胱の腔内に飛び出すタイプとは違って、膀胱の上皮そのものに横に這っていくのです。よく上皮内癌といいますけれども、しかも、その上皮内癌は細胞の異型性が非常に高い場合が多くて、ほうっておくと、どんどん浸潤癌になる、あるいは転移を起こすということで、扱い方を誤ると非常に怖いタイプの癌です。

山内 むしろ、たちが悪い。

赤座 たちが悪いですね。一見すると、内視鏡ではなかなか見つけにくいということがあるので、専門家が見て怪しいと思ったら、そこを生検するか、一般的な診断法としては尿の細胞診を行います。尿の細胞診で上皮細胞を見る。そこに異型性があるかどうかということが大きな決め手になります。

山内 そうすると、基本的には温存処置でよろしいのでしょうか。

赤座 そうですね。とりあえず1回目、ファーストチョイスの治療としては、上皮内癌に対しては、現在ではBCGです。BCGの膀胱内注入療法、これがゴールドスタンダードです。

山内 BCGですか。これは何か理論的な背景があるのでしょうか。

赤座 結局、膀胱癌の膀胱腔内再発予防には何かしなければいけない。つまり、手術した段階で癌細胞が残っているということが原則なので、それに対して今までは抗癌剤の膀胱内注入療

法が行われていたのです。ある程度再発のリスクを半分ぐらいまで下げののですけれども、その効果の持続があまりなかったということで、古くから研究されてきて、ひょんなところからアメリカで第1報が発表されたのが今から20年以上前ですけれども、それからBCGが途端に世界中で使われるようになりました。生きたBCGです。

メカニズムは、おそらく腫瘍免疫だろうということで、今までわかっていることは、例えばBCGを注入することによって、BCGそのものが、これは生きていなければいけないのですが、癌細胞の中に入る。癌細胞の中に能動的に入って、そして癌細胞の中でそれが分解されて、抗原提示する。癌細胞自身がある種のBCGの抗原を持った抗原提示細胞になる。それに対して免疫細胞が攻撃するというメカニズムまではだいたいわかってきています。

山内 治療成績はいかがなのでしょうか。

赤座 まずTIS、CISに限っていいますと、もし何もなかったら再発率が1～2年で50%から、時には90%というデータもあります。BCGの膀胱内注入療法をしますと、1年の再発率はおそらく10%程度に減らすことができます。ただ、それが3年、5年もつかと

いうところが問題点です。

したがって、BCGも、もう少し詳しく話しますと、インダクション、導入療法というものがあって、週に1回、患者さんに注入するのです。それを5～8回ぐらい。データによると、そのくらい注入すると非常に効果がある。それは導入療法といいます。その効果はだいたい2～3年持続する。しかし、その後はまた持続しなくなるので、ブースをかける。つまり、維持療法という方法です。

今一番いわれている維持療法が、導入療法が終わった3カ月後から、3カ月に一遍、3回ぐらいの膀胱内注入療法をする。それを2～3年続けるという方法が一般的になっています。そうすると、再発も抑制できるし、当然再発が抑制されるから筋層に浸潤するという進行も抑制されます。それが今のスタンダードです。

山内 そういう意味では、かなり有望な治療法になっているわけですね。

赤座 そうですね。ただ、欠点もありまして、人によっては非常に強い膀胱刺激症状を示して、血尿とか、時には発熱とか関節炎といった全身症状も現れます。ですから、使い方には非常に慎重な注意が必要だと思います。

山内 ありがとうございます。