膀胱癌：研究の現状と将来

慶応義塾大学医学部泌尿器科教室

田 崎 寛

CANCER OF THE URINARY BLADDER: CURRENT CONCEPTS AND THE FUTURE

Hiroshi Tazaki

Department of Urology, School of Medicine, Keio University

Recent research trends on carcinoma of the bladder with special references to the current concepts of its pathogenesis, the basic problems on its diagnosis and treatment were reviewed and discussed.

1) The transitional epithelium as the origin of transitional cell carcinoma (TCC) is understandable as an intermediate of squamous and glandular epithelium and the biology on the basal cells is seemed to be the most interesting.

2) Multistage carcinogenesis theory is adapted in the carcinoma of the urinary bladder and the research will be directed to clarify mechanisms to maintain the dormant cell in the state and to develop new technology for quantitative analysis of its promoters and antipromoters.

3) Grading of TCC by the conventional histology is not adequate in the future that new objective criteria to evaluate the structural atypia is expected other than the current DNA analysis by flow cytometry.

4) Endoscopy for diagnosis of the bladder carcinoma should be available to observe whole urinary system and the recorded images should be analyzed by the objective method developed by new technology.

5) New direction of the treatment of the bladder carcinoma will be headed to find a BRM as an antipromoters in the short range strategy.

1. 結 言

膀胱癌の95%は(transitional cell carcinoma: TCC)移行上皮癌であり, その他の癌として扁平上皮癌, 尿膜管由来の腺癌があるのは周知の通りである。大多数を占める移行上皮癌については, 今日迄世界で行われてきた膨大な研究結果や, 臨床の実績をreviewすることは到底不可能であるし, 本稿の目的ではないと考える¹⁾。そこで本稿では限られた紙面で現行の膀胱癌研究において, 意外に注目されていないが重要ないくつかのポイントについて考察してみたい。

2. 移行上皮の特殊性

TCCは言うまでもなく移行上皮(transitional cell)に由来する。移行上皮は英語では“transitional cell epithelium”ということになっているが, 日本語の「移行」は, 「動的」な意味を感じさせる。すなわち, 「移りゆく」はドイツ語の Übergang に近く, Übergangsepithelien の訳は当たっている。これに対して, 英語の“transition”は, “過渡的”とか“中間に位置する”など

「静的」な意味が含まれ, この解釈によると, transitional cell epithelium は, 発生学的に扁平上皮 squamous cell epithelium と腺上皮 glandular epithelium の中間に位置する上皮と考えることが妥当である。

さて, この移行上皮は尿路上皮以外には存在せず, しかも出来上がった移行上皮癌は, 扁平上皮や腺上皮類似組織に化生しても, 扁平上皮が移行上皮に変わったり, 腺上皮が移行上皮に変わることはない。また, 移行上皮は, 尿の搬出路を覆っていて, 吸収・分泌に関係しないが, 弾力性・進展性に富み, 神経・筋により内圧に対応できる上皮で, 細胞学的には極めて passive な機能しか保有しない点も特異である。

移行上皮を発生学的な立場から見た場合も膀胱が尿生殖洞(urogenital sinus)より発達し, 尿管芽(ureteral pad)が上昇して腎尿管につながらる尿路系の発達の過程で上皮は組織誘導によって形成されてゆく。移行上皮は, 細胞学的には全尿路上皮で共通しており表面

の雨傘細胞 (umbrella cells), 中間層細胞 (intermediate cells) と基底膜上の基底細胞 (basal cells) の3種であるが, basal cells は活性細胞 (acting cells) と保存細胞 (reserve cells) に区別されると考えられる (図1)²⁾. 正常上皮の維持再生には, 2種の basal cells を制御する機構が存在すると考えられ, TCC ではおそらく acting cells の変異の機構の研究, 良性の腫瘍では reserve cells と基底膜の細胞生物学的研究が重要な課題と考えられる。

3. 移行上皮癌の発生³⁾

TCCのプロセスは1種または数種の発癌因子が作用し, 他の癌と同様, 単一細胞の癌化に始るが, 悪性化の準備段階にある休止細胞 (dormant cells) の状態が存在すると推定されている。これを第1段階とすると, 別に複数の promoting factors があって, これによってこの癌としての性格が誘導されると考えられている (図2)⁴⁾⁵⁾.

この2段階発癌説の中で initiation 段階での単一細胞説については, いくつかの疑問が残されている。一

図1 正常移行上皮およびその種瘍性変化の模式図 (田崎)²⁾

図2 膀胱癌の multistage carcinogenesis (Johnson, DE., Boileau, MA.)⁴⁾.

図3 職業性および自発性膀胱癌の年齢別頻度。

つは多くの表在性・乳頭状腫瘍に見られる，同時または異時に多発することをどのように考えるか，また異時多発の場合，後発の癌が前発の癌より悪性になることをどう理解するかなどである．とくに同時多発を播種と理解するか，血行性，リンパ行性の転移を考えるか，それらの解釈が困難とすれば，多中心性発生ということになり，単一細胞癌化での説明はむずかしい．従って，multiple monoclonal origin という苦しい表現にならざるを得ない．しかし，このことはすなわち，polyclonal ということではない．膀胱癌で単一細胞癌化説と2段階癌化説を両立させるためには“dormant cells”の状態での biology を巾広く理解する必要がある．ヒト膀胱癌の発生に関して，化学薬品，特に芳香族アミンの暴露による risk group の研究は極めて希な実験モデルであるといえよう⁶⁾．さらに，化学薬品以外のリスクファクターも含め，これら症例の aging, time course, 炎症の刺激などによる cyto-kinetics の変化，それに尿中の carcinogen の作用が加わり，一方では，antagonistic factors も関与しており，

これらを定量的に解析する技術の開発が重要である．

われわれの教室で，20年の長期にわたり経過を見ている， β -ナフチラミンベンチジンの暴露を受けた270名のグループのいわゆる職業性膀胱癌発生は6.5%で，非暴露者の自然発生膀胱癌に比べ約20倍であるが，両者とも75~80%が表在性である．前者の潜伏期間は，平均15年と非常に長い，自然発生膀胱癌の年齢ピークとは10年前前にずれて腫瘍の発生をみている（図3）．この事実は職業性膀胱癌では aging 以外にも promoting factor が加わって，multistage carcinogenesis の仮説を実証していると理解される．

4. 移行上皮癌の grading について

古くは Broder の4段階分類が行われていたが，振り返ってみると第3と4段階には，明確な区別はなく，一方3段階分類とする十分な根拠もなかった．後に Koss の3段階分類⁷⁾が一般的となり，膀胱癌取り扱い規約でも基本的に3段階の grading が採用されている．しかし，G2>G3などの表現が認められているように膀胱癌での grading の表示に関しての問題は多い．

Table 1 Ploidy analysis of human bladder carcinomas by flow cytometry. All benign tissues showed a diploid pattern. Of 100 bladder tumors, 54 showed diploid pattern and 46 revealed aneuploid pattern. High grade bladder carcinomas and carcinoma in situ specimens tended to have a high incidence of aneuploid pattern. (橘 他)¹⁰⁾

	No. of cases	Diploid pattern (%)	Aneuploid pattern (%)
Normal or benign	25	25	0
Bladder tumors	100	54	46
Grade- I	20	16 (80.0)	4 (20.0)
Grade- II	51	37 (72.5)	14 (27.5)
Grade-III	25	1 (4.0)	24 (96.0)
Ca. in situ	4	0	4 (100.0)

移行上皮癌における grading の診断は病理医の判断に依存している。しかし、病理学教室に在籍し、中央検査の病理も担当した筆者自身の経験からみても、病理医が G1 と G2 の境界、G2 と G3 の境界について確固たる自信をもって診断している例は、むしろ少ないと考えられる。要するに、膀胱移行上皮癌では他の臓器の癌に比べて、悪性度を 1, 2, 3 と clear cut にしかも universal に診断できるような細胞異型、構造異型の差は存在しないということを認識する必要がある。

それならば現状で、細胞の病理組織診断に代わる悪性度の判定基準があるかどうかということになる。flow cytometry (FCM) は DNA histogram による aneuploidy の定量的表現によって、客観的に細胞異型度を判断する方法として急速に普及しつつある⁸⁾⁹⁾。われわれの経験では病理医が顕微鏡下で判定した grading と FCM による aneuploidy には明らかな相関を認める¹⁰⁾一方、少数ながら G1 とされる中でも aneuploidy が存在することは注目すべき点である (表 1)。一方の構造異型に対する客観的方法として、実用化に向かっているものは残念ながら見当たらないのが現状である。細胞配列の polarity (極性) の差、基底膜との関係では laminin も注目されるものの 1 つであるが、これら現病理学の基礎を打破する方法論が発見されるか、それとも現在の病理学の範囲で画像解析法の進歩で客観的判定基準が確立できるか推測は困難である。

5. 内視鏡の進歩

膀胱の TCC 診断で、その多中心性発生再発性と関連して、内視鏡による診断は今後とも益々重要になるものと考えられる。Nitze 以来の膀胱鏡の進歩は、わが国の technology の貢献度は高く評価されているが、依然として泌尿器科領域では硬性鏡が中心となっている。これは、冒頭にも述べたように、尿路上皮および

尿路機能を維持するための神経・筋組織がより弾力性・伸展性に富み、水圧に対して相当の耐応力があることに甘んじて、泌尿器科医が努力を怠ってきたこともその一因と考えられる。事実、これら尿路の特徴が限定される上部尿路に対しては、アプローチが行われないままになっていたが、その理由としては、排泄性 X 線撮影に依存しすぎた点が挙げられる。これに対し、予想される困難を克服して上部尿路への軟性度を開発した Aso et al¹¹⁾の業績は高く評価されなければならない。その意味は、前述の尿路の flexibility に甘んじて hard でも良いという考えを打ち破ることであり、flexible には flexible に対応し、全尿路をくまなく観察記録できることにあると考える。今や消化器・胆道に追越されたわれわれの領域の内視鏡を基本から見直し、取り戻す時期に来ており、次の進歩は多分収録された画像のデジタル化とその自動解析にあり、その対応に迫られる日も近いものと思われる。さらに、photo-chemical な方法など可視光線以外の利用が進み、carcinoma in situ などの局所診断が可能になるものと考えられる。

6. 治療に対する概念の変化

膀胱癌の治療に対する考え方は、他の癌の場合と同様その方法が何かによらず、生体から癌細胞ないし、癌組織を取り除くことに集約されてきている。膀胱癌の場合は前述のごとく、その natural history を考えると一般に、domant cells によると推測される time course の長さを考慮しなければならない。その time course のどの断面で最初の診断がなされるか、さらに、その後の promoter(s) の progression への影響が各症例の variety として表される。勿論、T2 以上の癌では、大部分の他臓器の癌と同様、治療は cancer cell reduction に集約されるべきである。しかしすでに図 2 に示されるように、promoter に対して antagonistic

な作用もあり得る訳で、現在行われている治療の中では BCG¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾を、この種のものとして理解することも可能である。BCG も biological response modifiers (BRM) の 1 つとされているが、表在性の TCC については、anti-promoter としての BRM によるより適切な治療方法が開発されてゆくべきであろう。進行癌に対しては現行の M-VAC 療法が改良され、neoadjuvant¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾治療が主流となると考えられる。

7. 結 語

膀胱癌に関してその発生・診断・治療、そして、現在、将来にわたる重要な課題について私見を含め述べた。それらを総括すると次のごとくである。

1. 大多数の膀胱癌を占める TCC の発生母地である移行上皮は、生体を構成する組織としては極めて特異な存在であり、TCC の研究ではその基底層の細胞の biology の解明が重要と考えられる。

2. 膀胱の TCC の発癌には multistage carcinogenesis が適応すると考えられるが、dormant cells の状態が維持される機構の研究と promoters, antipromoters の多面的な定量的解析技術の開発が必要である。

3. 膀胱 TCC の grading には、本来 clearcut な診断は不可能であり、flow cytometry 以外に、新たな構造異型の判定基準の開発が期待される。

4. 膀胱癌診断のための内視鏡は、全尿路を観察記録でき、かつ客観的な分析を可能にする技術改良が必要である。

5. 膀胱癌治療に対しては antipromoter としての BRM の開発に当面の課題が向けられるべきと考えられる。

(本論文内容の一部は文部省科学研究費一般研究 A 課題番号 62440066 による。)

文 献

- 1) Rubben, H., Lutzeyer W. and Wallace, D.M.A.: The Epidemiology and Aetiology of Bladder Cancer. Bladder Cancer, p. 1, 1st. ed., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, New York, Tokyo, 1985.
- 2) 田崎 寛: ヒト膀胱移行上皮癌のモデルとしての KU-1, KU-7 細胞の検討. Human cell, 1, 78-83, 1988.
- 3) Russell, P.J., Raghavan, D., Philips, J. and Wills, E.J.: The biology of urethelial cancer. The Management of Bladder Cancer. p. 1, Edward Arnold, London, 1988.
- 4) Johnson, D.E. and Boileau, H.A.: Bladder cancer; overview: Genitourinary Tumors, Fundamental Principles and Surgical Techniques, p. 399, Grune & Stratton, New York, London, Paris, Tokyo, 1982.
- 5) Hicks, R.M.: Multistag carcinogenesis in the urinary bladder. Br. Med. Bull., 36, 39, 1980.
- 6) Lower, G.M.: Concepts in causality: Chemically induced human urinary bladder cancer. Can., 49, 1056-1066, 1982.
- 7) Koss, L.G.: Tumors of the urinary bladder. (Second series, Fascicle 11), p. 120, AFIP, Washington, 1975.
- 8) Frankfurt, O.S., Huben, R.P.: Clinical application of DNA flow cytometry for bladder tumors. Urol., 33(Suppl.), 29-34, 1984.
- 9) Tachibana, M., Addonizio, J.C., Chiao, J.W., Choudhury, M., Burson, M.L. and Nagamatsu, G.R.: Heterogeneity index score (HIS): New computerized method for classification of human bladder carcinoma using flow cytometry. Urol., 26, 355-361, 1985.
- 10) 橋 正昭, 中村 聡, 柴山太郎, 実川正道, 出口修宏, 中園昌明, 畠 亮, 田崎 寛: 泌尿器科領域における flow cytometry の臨床応用. 第 1 報. 膀胱癌の flow cytometric DNA-histogram の指数化について. 日泌尿誌, 77, 1851-1856, 1986.
- 11) Aso, Y., Ohtawara, Y., Suzuki, K., Tajima, A. and Fujita, K.: Usefulness of fiberoptic pyeloureteroscope. Urol., 29, 170-173, 1987.
- 12) Lamm, D.L.: BCG immuno-therapy for bladder cancer. J. Urol., 134, 40-47, 1985.
- 13) de Kernion, J.B. and Kaufman, J.J.: The management of superficial turns and carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin. J. Urol., 133, 598-601, 1985.
- 14) 橋 政昭, 実川正道, 出口修宏, 田崎 寛: 膀胱癌に対する BCG 膀胱内注入療法における宿主免疫応答の賦活化に関する研究. 日泌尿誌, 79, 1680-1685, 1988.
- 15) Sternberg, C.N., Yagoda, A., Scher, H.I., Watson, R.C., Herr, H.W., Morse, M.J., Sogani, P.C., Vaughan, E.D., Bander, J.N., Weisberg, L.R., Geller, N., Hollander, P.S., Lipperman, R., Fair, W.R. and Whitmore, W.F. Jr.: M-VAC (Metrotrexate, Vinblastin, Doxorubicin and Cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of urothelium. J. Urol., 139, 461-469, 1987.
- 16) Scher, H.I., Yagoda, A., Herr, H.W., Sternberg, C.N., Bosl, G., Morse, M.J., Sogani, P.C., Watson, R.C., Dershow, D.D., Reuter, V., Geller, N., Hollander, P.S., Vaughan, E.D. Jr., Witmore, W.

- F. Jr. and Fair, W.R.: Neoadjuvant M-VAC (Metrotrexate, vinblastin, doxorubicin and cisplatin) effect on priary bladder lesions. J. Urol., 139, 470—494, 1987.
- 17) Scher, H.I., Yagoda, A., Herr, H.W., Sternberg, C.N., Morse, M.J., Sogani, P.C., Watson, R.C., Reuter, V., Witmore, W.F. Jr. and Fair, R.: Neoadjuvant M-VAC (Metrotrexate, vinblastin, doxorubicin and cisplatin) for extraversical uriary tract tumors. J. Urol., 139, 475—477, 1987.
-