

## 膀胱がん

### Nontuthuzelo Thomas M.B.CH.B.

Chief Medical Research Officer

RGA Reinsurance Company of South Africa Limited

### 疫学の概要

膀胱がんは、世界的に多く見られる疾患です。世界全体における発生率には格差があり、疾病負荷は先進国で最大となっています。続いて発展途上国がそれに近い水準となっていますが、これは、膀胱がんが世界全体の罹患率と死亡率の重要な原因となりつつあることを示しています。これらの疾病傾向は、先進国の高齢化や、発展途上国で増加する環境化学物質への曝露の両方によって引き起こされています。

公表データによると、膀胱がんは男性と女性のいずれにおいても、がんの症例で常に上位20位内に入っています。世界全体の年齢調整発生率は、女性で10万人当たり2.5、男性では10万人当たり10.1にも達します。

世界保健機関 (WHO) によると、もっとも重要な単一の環境リスク因子は、たばこの使用であるとされています。喫煙は、膀胱がんの発生率が非喫煙者に比べて2~3倍高くなることに関連しています。

膀胱そのものがタバコの煙に直接さらされることはありませんが、喫煙者の血液中を流れる多環芳香族炭化水素が、尿路上皮に与える発がん効果に大きく関与していることが実証されています。膀胱がんの発生につながるもう一つのリスク因子として、発がん性物質への職業的曝露があげられます。このため、アンダーライターは一定の職業、特に典型的な血尿の病歴がある場合は、常に細心の注意を払う必要があります。これらの職業には、以下が含まれています。

- ドライクリーニング業
- 塗装業
- 製紙工場の労働者
- 製綱業の労働者
- 歯科医療従事者
- 医師
- 理容師
- 美容師

発展途上国では、エジプト住血吸虫症 (別名ビルハルツ) による膀胱の慢性感染症が、膀胱扁平上皮癌 (SCC) の重要なリスク因子となっています。特に、この寄生虫による感染症が風土病であるエジプトなどの一部の地域において、この傾向が目立ちます。がんを引き起こすリスク因子には以下があります。

- 虫による媒介
- 感染の慢性化
- 宿主による炎症反応
- 尿中N-ニトロソアミンの濃縮

膀胱がんは、骨盤放射線治療の既往がある場合や、シクロフォスファミドの尿中代謝物であるアクロレインによって、膀胱がんのリスクを高めるシクロフォスファミド併用化学療法など、その他の治療法との直接的な相関性がみとめられています。また、その他に膀胱がんのリスクを伴う症例として、長期的な留置カテーテルを要する脊髄損傷患者があげられます。これらの患者が膀胱扁平上皮癌を発症する確率は、数倍高くなることが確認されていますが、これは、留置カテーテルの機械的刺激が病態生理学的メカニズムに作用するためであると考えられています。

欧米諸国では、白人男性が生涯のうちに膀胱がんを発症する可能性は25人に一人の割合であると推定されています。『Oncologist』の2003年版で公表されたSEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) のデータによれば、8年以上生存した患者は全体の75%となっていますが、男性の5年生存率はすべての病期において女性を上回っています。

一方、先進国では、膀胱がんに関連する全体の死亡率が、過去20年間で著しく低下してきた点は特筆すべきことでしょう。その背景にはいくつかの要因がありますが、最も重要な点として、以下が挙げられます。

- 喫煙抑制措置による喫煙者の有病率低下
- 芳香族アミン類への職業的曝露の減少
- 膀胱がんの早期発見と治療介入

遺伝的なリスク因子と膀胱がんとの強い関連性は認められていません。喫煙は最も重要なリスク因子となります。

## 症状

9割程度の症例で、無症候性の突発的な肉眼的血尿が報告されています。血尿は予期することが難しく、再び発現するまで数週間にわたって消失する場合があります。その他に、一般的な膀胱刺激症状として頻尿、尿意切迫感、および排尿困難があります。

より進行した膀胱がんの場合、無尿、慢性腰痛、骨痛、がん性悪液質などの症状が発生することがあります。稀なケースとして、下腹部に触診可能なしこりが発現することがありますが、この場合は、かなり進行した膀胱がんであることを示す兆候であると考えられます。

## 検査

膀胱がん患者の精密検査には、細胞診や尿の培養などの尿検査の結果があります。また、膀胱鏡検査は、膀胱がん診断の基本とみなされています。膀胱鏡検査と内視鏡生検の組み合わせによって、異常な病変の正確なサンプリングと膀胱壁の内側の直接的な観察が可能となります。膀胱がんは多発性の場合があるため、これは重要です。典型的な場合、膀胱鏡検査で観察される病変には、乳頭状の病変や移行上皮の並びに沿った平坦な腫瘍などがあります。

上部尿路の画像検査は、血尿の精密検査において不可欠なものです。また、造影剤を用いた腹部と骨盤CTコンピュータ断層撮影 (CT) も奨励されています。代替的な方法として一般的に用いられる手法には、MRI (核磁気共鳴画像法) と腎臓超音波検査の二つがあります。また、いくつかの医療センターでは上部尿路の画像診断において、静脈性腎盂造影検査 (IVP) を引き続き行っています。IVPは、以前は膀胱内の病変の診断の基本検査とされてきましたが、より最新の検査方法に徐々に取って代わられてきました。

膀胱がんの診断では、特定の血液検査や腫瘍マーカーは用いられていません。いくつかの尿中腫瘍マーカーが市販されていますが、それらは診断の手掛かりとなるものではなく、どちらかといえば画像検査や可視化的な検査を補足するものです。

## 膀胱がんの病期

病理組織標本から、膀胱がんは一般的に膀胱の内壁を形成する移行上皮 (または尿路上皮) に多く見つかることが知られています。膀胱がんの中で最も多く見られるのは移行上皮がんで、全体の9割以上を占めています。それよりも稀な種類の膀胱がんには、扁平上皮がんと腺がんがあります。

医学文献では、過去数年にわたって様々な膀胱がんの病期と分類が採用され、その研究内容が公表されてきました。そのうち最も広く活用されているのは、米国がん合同委員会 (AJCC) の病期とそれに対応するTNM分類です。

膀胱がんの病期で、最も診断件数が多いのは初期の膀胱がん、すなわち筋層非浸潤性膀胱がんです。これらの初期のがんは、膀胱壁にあるがんの疑いがある病変の膀胱鏡検査や生検によって容易に発見することが可能です。がんの発見は尿路上皮の異常が認められる病変を直接観察ことにより行われます。

## 治療

膀胱がんの治療を行う上で、禁煙は重要な部分を占めます。喫煙の継続は望ましくありません。

表在性膀胱がん、または初期の (筋層非浸潤性) がんに対しては、経尿道的切除術による治療が施されます。経尿道的切除術 (TUR) は、経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT) としても知られており、最も一般的な手術療法です。TURBTは低侵襲で腹部に目立った傷跡を残しません。TURBTの症例では、膀胱とその機能は温存されます。



がん病変の摘出後、膀胱がん治療において最大の挑戦となるのは再発です。膀胱がんは最も再発が多いがんのひとつであり、最適な外科的切除が施された場合でも再発のリスクは高く、すべての症例の約8割で少なくとも一度は再発します。再発に関わる要因は、以下に挙げる通りです。

- 腫瘍の大きさが15mm以上
- 尿細胞診で高異型度の細胞の出現
- 切除断端陽性
- 手術から最初の再発までの期間が短い場合

再発性膀胱がんに対する治療法には、様々な化学療法剤を併用した膀胱内注入療法や、免疫療法があります。この場合、最も一般的に用いられる化学療法剤の組み合わせは、マイトマイシンとチオテパです。また、最も多く使用される免疫療法剤の薬剤はカルメット・ゲラン桿菌 (BCG) です。BCGは有効であるものの、副作用のプロファイルが芳しくないことから、より良好な忍容性を期待できる、新しい薬剤の開発が進められています。

より浸潤性の高いがんについては、膀胱部分切除術や根治的膀胱全摘術による治療が可能です。根治的膀胱全摘術は、膀胱全体、隣接する骨盤リンパ節、また尿道の一部の外科的切除を伴う、腹部の大手術です。男性の場合は、前立腺、精管、精嚢腺が切除の対象に含まれる場合もあります。また、女性の場合、子宮頸部、子宮、卵巣、卵管、膣の上部を切除することがあります。

### 経過観察のガイドライン

初期の膀胱がんの再発率と進行度の高さは、注意深い経過観察の必要性を裏付けています。前述のように、ほとんどの症例で膀胱が温存されている可能性があるため、サーベイランスを行う患者数は、かなり多くなります。

2011年にヨーロッパ泌尿器科学会 (EAU) が定めたガイドラインには、Ta および T1 腫瘍患者における膀胱鏡検査と尿細胞診、および画像診断による経過観察のスケジュールが組み込まれています。このスケジュールは、再発のリスクや進行の可能性によって左右されます。同ガイドラインは、膀胱に可視性の腫瘍が認められないにもかかわらず、細胞診陽性の患者に対する経過観察においては、生検と膀胱外の検査を行うことを推奨しています。

2012年の National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドラインでは、治療後2年間は、3か月から半年ごとに膀胱鏡検査と尿細胞診を行い、その後も担当医の判断により、さらに間隔を置いて継続するべきであると、より明確に述べています。

### 予後

膀胱がんの最も重要な予後因子は異型度、深達度、および上皮内がん (CIS) の存在です。ステージ3~4の膀胱がんにより根治的膀胱全摘術を受けた患者においては、リンパ節転移の有無が最も重要な予後因子となります。筋層浸潤の所見が認められない初期の膀胱がんの予後は良好で、5年生存率は82%~100%となっています。

前述の通り、膀胱がんは全ての悪性腫瘍の中で最も再発率の高い病気です。このため、殆どの患者が、最初は臓器温存療法による治療を受けることができるにもかかわらず、その大部分で再発もしくは進行することになります。再発と進行のリスク因子には、以下が含まれます。

- 性別が女性
- 腫瘍の大きさが15mmを上回る
- 多発性の病変
- 腫瘍の異型度が高い
- 膀胱がんの病期が進んでいる
- 上皮内がんが存在する

転移が認められる進行性膀胱がんの予後は不良です。公表データによると、5年相対生存率は、ステージ4で15%未満となっています。

### 引受査定重要なポイント

1. 溶剤を扱う職業と、血尿の病歴が組み合わさっている場合、膀胱がんの疑いを示す高い指標として捉えます。
2. 膀胱がんの既往歴がある場合、再発のリスクが高いため、治療が行われた日付が重要になります。
3. 禁煙の失敗は、予後の悪化につながります。

### 保険金支払査定の重要なポイント

1. 特定疾病保険の場合、細胞診検査の報告書は膀胱がんの病期分類を行うには不十分です。
2. 根治的膀胱全摘術による治療が不可能な場合、リビングニーズが支払われる可能性もあります。
3. 初期の膀胱がんは、一般的に障害をもたらすものではありませんが、出勤不良の原因となる場合があります。

### 膀胱がんの最新情報

テロメラーゼの水準は、膀胱がん患者の尿サンプルによって測定可能です。これは、膀胱がんのスクリーニングにおいて、非侵襲で費用効果の高い最新の検査方法となる可能性があります。現在、主に無症状の患者を対象に、膀胱がんの発見に必要なテロメラーゼの水準測定に有効な尿検査の感度と特異度を精査する調査が進められています。新世代のテロメラーゼ測定法ではTeloTAGGGや金ナノ粒子などの変動因子を活用します。今後の可能性としては、これらの検査方法は膀胱鏡検査に取って代わるものではありませんが、高リスク患者の一部を対象とした検診プログラムにおいて役割を果たす可能性があります。これまでのところ、臨床診療に関する一定のガイドラインは公表されていませんが、がんの引受査定において注目すべきテーマとなっています。 ■



**Nontuthuzelo Thomas M.B., Ch.B.**

nthomas@rgare.com

Dr. ノンチュスゼロ・トーマスは、RGA リンシュアランス・カンパニー・オブ・サウス・アフリカのチーフ・メディカル・リサーチ・オフィサーです。生前給付保険の商品開発や引受査定、支払査定や特定の医学研修を通じてRGAのお客様の支援にあたりると同時に、社内外のR&Dプロジェクトにも携わっています。また、開業医でもあり、臨床研究や管理医療の経験も有します。専門とする研究分野に、新商品開発、臨床リスク管理、および臨床研究があります。

本誌は、ReFlections (RGA's Medical Underwriting Newsletter) の日本語版です。

© 2014, Reinsurance Group of America, Incorporated.

無断複写・転載を禁じます。RGAは、本誌において提供される情報の正確性を確保するために相応の努力を払うものとし、いかなる不正確な記述や脱落があろうとも、これによる一切の責任を負いません。

RGAリインシュアランス カンパニー日本支店

〒107-6241 東京都港区赤坂9丁目7番1号 ミッドタウンタワー41F

TEL 03-3479-7191 (代表)

URL <http://www.rgare.com/>

© 2014, Reinsurance Group of America, Incorporated. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced in any form without the prior permission of the publisher.

For requests to reproduce in part or entirely, please contact: [publications@rgare.com](mailto:publications@rgare.com)

RGA has made all reasonable efforts to ensure that the information provided in this publication is accurate at the time of inclusion and accepts no liability for any inaccuracies or omissions.

None of the information or opinions contained in this publication should be construed as constituting medical advice.



The security of experience. The power of innovation.