

シンポジウム7: 尿路上皮癌; Next 10 Years

筋層非浸潤性膀胱癌の次世代型診療への期待

奈良県立医科大学泌尿器科学

三宅 牧人*・藤本 清秀

(受付日: 2022 年 12 月 12 日)

抄録:

筋層浸潤性癌, 転移性癌はもちろん, 筋層非浸潤性膀胱癌 (NMIBC) においても新規治療や新規尿マーカーの承認・開発が進んでいる。そのような中, まず期待したいのが, 膀胱がん検診法の充実化である。膀胱癌はじめ尿路上皮癌に関しての検診は厚生労働省のがん検診の対象となっていないどころか, 科学的根拠のある高精度の検診手段すら確立していない。10 年以内には, 尿路上皮癌特異的かつ高発現する抗原が同定され, 検診発展の活路をみいだしてくれるものと熱望する。もう一点, NMIBC のフォローアップ方法の刷新にも期待したい。NMIBC 治療後の頻回の膀胱鏡は, 患者目線からすれば重大なアンメットニーズだろう。細胞形態, 抗原, DNA 変異などを標的としたあまたの尿検査が開発されてきたが, いずれも膀胱鏡を代用できていない。近年では 尿中 mRNA 発現パネルを利用した CxBladder や Xpert Bladder Cancer といった尿検査が台頭し, 治療後検査に革新をもたらす日も近いかもしれない。バイオロジー, バイオインフォマティクス, 機械工学の急速な発展は, 今後も医学に次々と革新をもたらし, まさに不可能を可能にしてくれるに違いない。本稿では, NMIBC 診療において, 「早期発見・検診充実化」, 「治療後検査の至適化」この 2 点に着目し, 10 年後のまだ見ぬ NMIBC 次世代型診療に思いを馳せる。

(西日泌尿, 85: 294-300, 2023)

キーワード: 筋層非浸潤性膀胱癌, 検診, 血尿, 尿検査, 経過観察

緒 言

長らく代わり映えのしなかった尿路上皮癌診療の周辺があわただしい。筋層浸潤性癌, 転移性癌はもちろん, 筋層非浸潤性膀胱癌 (NMIBC) においても新規治療や新規尿マーカーの承認・開発が進んでいる。

5- アミノレブリン酸を用いた光力学診断併用 TURBT (PDD-TURBT) はこれまで見逃していた病変を高感度に可視化し, 膀胱再発, とくに頻回再発リスクの軽減につながった¹⁾。最も臨床的に問題となる BCG 不応性 (unresponsive) NMIBC に対する標準治療は膀胱全摘であるが, このアンメットニーズを埋めるべく, ペムブロリズマブ併用 BCG 再導入や, 腫瘍溶解性ウイルス療法やインターフェロン α -2b 遺伝子を組み込んだ

アデノウィルスベクター療法などのグローバル臨床治験が本邦を含めて進行しており, 大きな期待が寄せられている²⁾。同時に, BCG 未治療高リスク NMIBC を BCG unresponsive に移行するのを未然に防ぐことを目的とした強度の高い初期治療も試みられている。

本稿では, NMIBC 診療において今後さまざまな新規治療および新規検査が導入されることを推察・期待しながら, 「早期発見, 検診充実化」, 「治療後検査の至適化」この 2 点について, 10 年後のまだ見ぬ NMIBC 次世代型診療に思いを馳せたい。

1. NMIBC の歴史

NMIBC の病態解明の道, 治療や検査の開発は現在の形になるまでにどのような歴史を歩んできたのか, まずは見てみたい (図 1)。NMIBC と 筋層浸潤癌 (MIBC) の概念が分離されたのは 1940 年代にさかのぼる。それ以降しばらくは, 病理病態や細胞形態にもとづく研究を

* 〒 634-8522 奈良県橿原市四条町 840
TEL 0744-22-3051, FAX 0744-22-9282

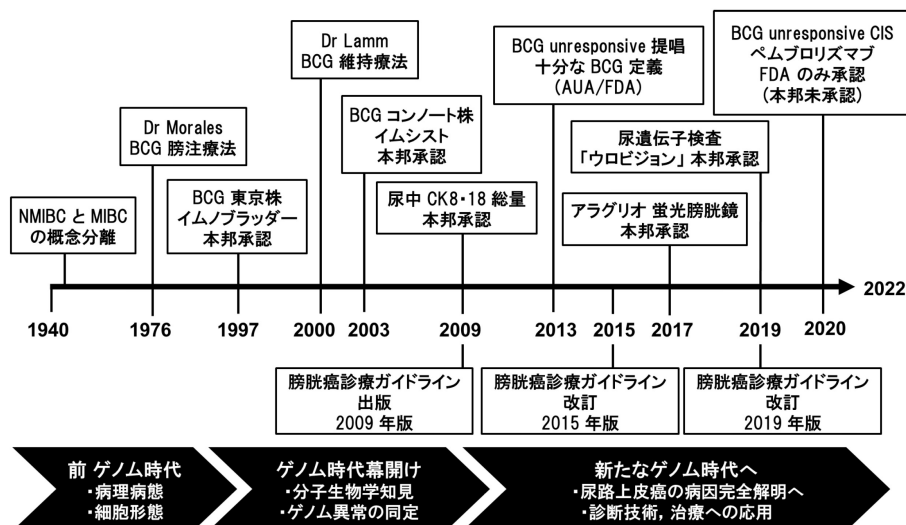


図1 筋層浸潤性膀胱癌の治療・検査開発の歴史

中心とした前ゲノム時代が続いたわけだが、1981 年 Michael J. Droller 医師執筆の総説『Bladder cancer』の中で、膀胱癌の疫学、発生、リスク因子、診断、治療について詳細に記述されているものの、「genome」や「gene」という単語は一切でてこない³⁾。一方で、遺伝子工学は DNA ラセン構造の発見 (1953 年)、DNA シークエンシングの発明 (1977 年)、PCR 技術の発明 (1983 年)、ヒトゲノム計画 (1990～2000 年)、次世代シーケンサーの登場 (2006 年) といったエポックメイキングな進化を経て、2000 年前後まさにがんゲノム時代の幕開けとなった⁴⁾。いわゆる「みため」情報のみに頼るのではなく、ゲノム情報を駆使した分子生物学の発展とともに、膀胱癌の病態が明らかとなっていき、2019 年 1 月、ついに膀胱癌において初の遺伝子診断尿検査であるウロビジョンが本邦保険承認された⁵⁾。

一方で、NMIBC に対する治療はどのように発展してきたのか。多中心性・異時性に発生する NMIBC に対して、術後膀胱再発や進展をおさえるため、抗がん化学剤をはじめ様々な薬物膀胱注が行われてきた。その中でも最も大きな変革は、1976 年 Morales ら⁶⁾ による BCG 膀胱注入療法 (膀胱注) の有効性の報告だろう。その 20 年後には本邦で培養分離された Tokyo 172 株が使われるようになり、BCG 膀胱注は広く普及、中～高リスク NMIBC の治療成績は飛躍的に向上してきた⁷⁾。しかし、治療最中や完遂後に膀胱内再発を認める場合や副作用などにより十分な治療が遂行できない場合は、治療失敗となり BCG 抵抗性と呼ばれる。この BCG 抵抗性は多種多様な病態が混在する不均一集団であるため、2005 年

Nieder ら⁸⁾ は BCG 膀胱療法後の T1 症例を対象として refractory, resistant, relapsing, intolerant の 4 つの分類を提唱した。ただし、本分類が作成される時には BCG 導入・維持療法のスケジュールの違いや T1 症例以外の Ta や Tis 症例について考慮されていなかったことが、あとになって問いただされることとなった。たしかに、治療経過が極めて不均一な集団に対して、膀胱全摘除術や BCG 再導入などの治療オプションを画一的にあてがうことには無理があった。2013 年 アメリカ泌尿器科学会 (AUA)、国際膀胱癌グループ (IBCG)、アメリカ食品医薬品局 (FDA) が中心となり BCG 抵抗性症例に対する臨床試験 / 治験の指針が作成され、その取り組みの中で BCG unresponsive, すなわち「十分な BCG 膀胱療法を実施したにも関わらず再発し、その後の BCG 再導入の効果が期待できない症例」という治療抵抗性疾患群が定義されるに至った^{9,10)}。念頭に置いておくべきは、BCG unresponsive は、製薬会社や企業に向けた本疾患群に対する新規治療方法および薬剤の開発促進を意図して、エキスパートオピニオンをもとに生み出された定義ということである⁹⁾。そのあとの検証的後向視研究では、BCG 抵抗性疾患の中でも BCG unresponsive 集団はそうでない集団と比較して予後不良であることが証明され^{11,12)}、いままさに本疾患に対する新規治療開発は激動の時代に入っている²⁾。

このように治療の進歩だけでなく、疾患概念の変化は NMIBC 診療に大きな変革をもたらしてきた。数十年の時を経ていまの姿となっている NMIBC 診療は、10 年後にはどんな姿になっているだろうか。

2. 早期発見に向けた試み

まず、10年後に期待したいのが、膀胱がん検診法の充実化である。厚生労働省はがん検診の受診率を50%以上にすることを目標として、「がん予防重点健康教育およびがん検診実施のための指針」を定め、科学的根拠のもとづくがん検診を推進している。指針で定めるがん検診は、胃がん検診（50歳以上、2年に1回）・子宮頸がん検診（20歳以上、2年に1回）・肺がん検診（40歳以上、1年に1回）・乳がん検診（40歳以上、2年に1回）・大腸がん検診（40歳以上、1年に1回）の5つであり、泌尿器科がん検診はここには含まれていない。前立腺癌に関しては、日本泌尿器科学会が信頼性の高い研究の正確な分析に基づき、PSA検診を実施することによって転移癌が減少し、死亡率も低下するという見解を得て、「前立腺がんの本邦における現状と将来予測、検診の受診による利益と不利益を広く国民に啓発した上で、受診希望者に対して最適な前立腺がん検診システムを提供し、50歳以上の男性のPSA検診を推奨する」という立場を明確にした『前立腺がん検診ガイドライン』¹³⁾を刊行している。一方で、膀胱癌はじめ尿路上皮癌に関しての検診は普及していないどころか、科学的根拠のある精度の高い検診手段すら確立していないのが現状である。

2006年（初刊）および2013年に『血尿診断ガイドライン』¹⁴⁾が刊行されてから10年以上が経過したが、尿路上皮癌の検診手段は、尿沈渣を含む検尿が主軸であることはいまも大きく変わらない。肉眼的血尿はもちろん、無症候性顕微鏡的血尿を示す症例のうち、尿路上皮癌高リスク因子（40歳以上の男性・喫煙歴・化学薬品暴露・排尿刺激症状・尿路感染の既往・鎮痛剤多用・骨盤放射線照射既歴・シクロホスファミド治療歴など）に対しては、腹部エコー、尿細胞診に加えて膀胱鏡の実施が推奨されている。しかし、Khanら¹⁵⁾の報告によると、血尿クリニックを受診した顕微鏡的血尿患者781人に尿培養、尿細胞診、腎超音波、IVP、軟性膀胱鏡、血液検査で精査を行ったところ、わずか5人の膀胱癌の診断に至っただけであった。一方で、Paulら¹⁶⁾は321人を対象に血尿症例に初診時に膀胱鏡まで実施することの意義を追及している。その結果、顕微鏡的血尿の6%、肉眼的血尿の15%に尿路上皮癌を認め、膀胱癌患者の紹介から切除までの期間は60日から33日に有意に短縮したことから、血尿で受診した患者のすべてに精密検査を実施することを推奨している。

3. すべての癌を NMIBC で見つける

10年後には尿路上皮がん検診が始まっていることを妄想する。そして、検診普及率が高まれば、ほぼすべての膀胱癌をNMIBCの段階で見つけることが可能になるかもしれない。大腸癌の検診法である便潜血（免疫法）は、感度63.6～92.9%、特異度95.8～97.6%と高い精度を示している¹⁷⁾。医療機関にいかずとも実施可能な検査システムの構築は、検診普及率の上昇に確実に貢献している。その一方で、偽陽性率は最大30%とも報告されており、大腸内視鏡検査や注腸X線検査など追加検査に関わる身体的・経済的負担も少なくない。前述のPaulら¹⁶⁾の報告では、血尿を有する全例に膀胱鏡を実施した場合、顕微鏡的血尿の94%、肉眼的血尿の85%には、尿路上皮癌は認めなかったことになり、検診の普及には血尿でスクリーニングするではなく、高精度かつ簡便性が求められる。

現在、前立腺検診・診療に広く使用されている前立腺特異抗原（Prostate-specific antigen, PSA）は、1979年に前立腺組織から単離するよりも前に、実は日本人である原らが精漿から抽出・同定していたことが分かっている（そのときはγ-セミノプロテインと名付けられた）。¹⁸⁾PSAと同様、近い将来、尿路特異抗原（Urothelium-specific antigen, USA）という尿路上皮癌特異的かつ高発現するタンパクが、日本人研究者によって発見されることを夢見ている。歴史は繰り返される、ひょっとすれば、USAはどこかですでに抽出・同定されているかもしれないが、それに研究者が気づいていないこともあるだろう。50歳以上になれば、数年に1回自宅にUSA抗原検査キットが送られてきて、尿を滴下して10分以内に結果を自身で判定する。陽性であれば泌尿器科に受診し、精査をうける。USAは偽陽性率が低いため、医療機関負担・患者負担は最小化される。男性、喫煙者、高齢などの尿路上皮癌高リスク者には、検査間隔が短くする。このように、10年後には、USAは超優秀なバイオマーカーとして大活躍し、尿路上皮がん検診の活路をみいだしてくれるものと熱望する。

4. NMIBC 治療後の膀胱鏡検査

10年後にはNMIBCのフォローアップ方法が刷新されていることを妄想する。膀胱鏡はつらく、きつく、高侵襲な検査である。NMIBC治療後の頻回の膀胱鏡検査は、患者目線からすれば重大なアンメットニーズといえるだろう。膀胱鏡検査、尿細胞診がフォローアップのゴールドスタンダードであることは長らく変わっていない。

表 1 筋層非浸潤性膀胱がんの治療後フォローアップに応用される尿診断検査

診断検査名	材料	検査マーカー	方法	用途	診断精度 (%)	
					感度	特異度
尿細胞診	尿沈渣, 細胞	細胞形態	染色 顕微鏡観察	フォローアップ	16 ~ 53	94 ~ 100
NMP22	尿上清, タンパク	NuMA	サンドウィッチ ELISA	フォローアップ	40	99
BTA	尿上清, タンパク	ヒト IV 型コラーゲン, フィブロネクチン, ラミニン, プロテオグリカンなどの蛋白断片複合体	ラテックス粒子凝集反応法	フォローアップ	57	—
アミノレブリン酸使用 蛍光尿細胞診	尿沈渣, 細胞	がん細胞優位に蓄積した プロトポルフィリン 9	蛍光検出機器	フォローアップ	82	88
DNA メチル化	尿沈渣, DNA	SOX-1, IRAK3, Li-MET	MS-MLPA	フォローアップ	86	89
DNA メチル化	尿沈渣, DNA	APC, TERT, EDNRB	MS-MLPA	フォローアップ	72	55
Bladder EpiCheck	尿沈渣, DNA	15 遺伝子メチル化パネル解析	逆転写定量的 PCR EpiScore	フォローアップ	68	88
FGFR3 点突然変異検出	尿沈渣, DNA	FGFR3 遺伝子	PCR	フォローアップ	78	100
Uromonitor	尿沈渣, DNA	FGFR3 遺伝子変異 TERT プロモーター領域変異	逆転写定量的 PCR	フォローアップ	73	73
Uromonitor-V2	尿沈渣, DNA	FGFR3, KRAS 遺伝子変異 TERT プロモーター領域変異	逆転写定量的 PCR	フォローアップ	93	85
UroSEEK	尿沈渣, DNA	FGFR3 を含む 11 遺伝子変異 染色体異数体検出	次世代シーケンサー	フォローアップ	74	72
AssureMDX	尿沈渣, DNA	FGFR3, TERT, HRAS 遺伝子変異 OTX1, ONECUT2, TWIST1 遺伝子メチル化	SNaPshot® メチル化特異的 PCR	フォローアップ	97	83
ウロビジョン	尿沈渣, DNA	3, 7, 17 番染色体の異数体 9p21 染色体の欠失	DNA FISH プローブ	フォローアップ	50 ~ 92	72 ~ 93
CxBladder Monitor	mRNA	IGFBP5, MDK, HOXA13, CDK1, CXCR2	RT-PCR	フォローアップ	91	96 (陰性的中率)
Xpert Bladder Cancer Monitor	mRNA	ABL1, CRH, IGF2, UPK1B, ANXA10	RT-PCR	フォローアップ	84	91

NMP22 = nuclear matrix protein 22; NuMA = nuclear mitotic apparatus-associated protein; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; BTA = bladder tumor antigen, MS-MLPA = methyl specific-multiplex ligation probe amplification

2019 年膀胱癌診療ガイドライン、欧州泌尿器科学会ガイドライン、アメリカ泌尿器科学会ガイドラインなど、各種ガイドラインにおける NMIBC 治療後の推奨フォローアップスケジュールに大きな差異はない。例えば、本邦ガイドラインでは、低リスク NMIBC には TURBT 後 5 年までに 8 回、中リスクには 9 回、高リスクともなると後 5 年目までに 12 回、10 年目までに 計 19 回もの膀胱鏡検査を受けることになり、患者の身体的・経済的負担は計り知れない⁴⁾。Dreyer ら¹⁹⁾は、疾患進行を見逃がすことのない NMIBC フォローアップスケジュールの適性化を目的として、システマティックレビューを報告しているが、エビデンスレベルの高い臨床試験は 3 点のみであり、現在のフォローアップスケジュールをサポートするエビデンスは無く、ガイドラインを塗りかえるような試験実施の必要性を説いている。しかし、膀胱鏡回数の適性化よりも優先されるべきは、膀胱鏡実施の回避を可能にする新しい尿検査の開発・普及ではないだろうか。

細胞形態、抗原（タンパク）、DNA 変異などをターゲットとした多くの尿検査が開発されてきた（表 1）。遺伝子変異と同様に癌の発生・進展に重要な役割を担っているのが、遺伝子発現、すなわち messenger RNA (mRNA) 発現である。mRNA は ゲノム DNA と比較し、ダイナミックに変動すること、不安定で分解されやすいことなどからバイオマーカーとしては不向きであると考えられてきた。しかし、近年、RNA はエキソソームなどの小胞体にくるまれ、安定化した状態で血漿や尿などの体液に存在することが判明してきた。さらには、RNA を安定化させる試薬の開発なども手伝い、いまや mRNA やマイクロ RNA (miRNA) などは癌研究に欠かせない対象となっている。mRNA 遺伝子発現を応用した NMIBC 診療の尿診断検査のうち、CxBladder と Xpert Bladder

Cancer はすでに海外で製品化されている。Cxbladder は PACIFIC EDGE 社によって製造されており 5 つの mRNA 発現を定量し、膀胱癌有病リスクを計算する。Cxbladder Detect, Cxbladder monitor, Cxbladder Triage, Cxbladder Resolve の 4 プラットフォームが販売されており、それぞれ用途によって使い分けができる。また、Xpert Bladder Cancer は Cepheid 社が製造しており、異なる 5 つが標的遺伝子となっている。NMIBC 治療後フォローアップに使用される Cxbladder monitor および Xpert Bladder Cancer monitor の再発腫瘍検出精度は、それぞれ感度 91 %、陰性的中率 96 % および感度 84 %、特異度 91 % と報告されている^{20,21)}。Koya ら²²⁾は Cxbladder monitor の実臨床現場での有用性を報告している。低リスク NMIBC 253 例を対象に、治療後に Cxbladder monitor を実施したところ、陰性 196 例、陽性 53 例であり、陽性例のうち 3 例がその後の膀胱鏡で再発を認めた。一方で、高リスク NMIBC 49 例を対象としたときは、陰性 39 例、陽性 10 例であり、陽性例のうち 4 例がその後の膀胱鏡で再発を認めた。特筆すべきは、本検査で治療後陰性を示した症例は、その後 1 年間は膀胱再発を認めなかったという点である。2023 年 1 月現時点で、本邦では CxBladder, Xpert Bladder Cancer 含め、いずれの mRNA 遺伝子発現尿診断検査も保険承認されておらず使用できないが、今後の発展を待ちたい。

結 語

本稿では、NMIBC 診療において、「早期発見、検診充実化」、「治療後検査の至適化」この 2 点について、10 年後の NMIBC 次世代型診療に思いを馳せてみた。いま、リキッドバイオプシーの有用性が注目されており、次々と臨床応用が進んでいる。そして、リキッドバイオプシー

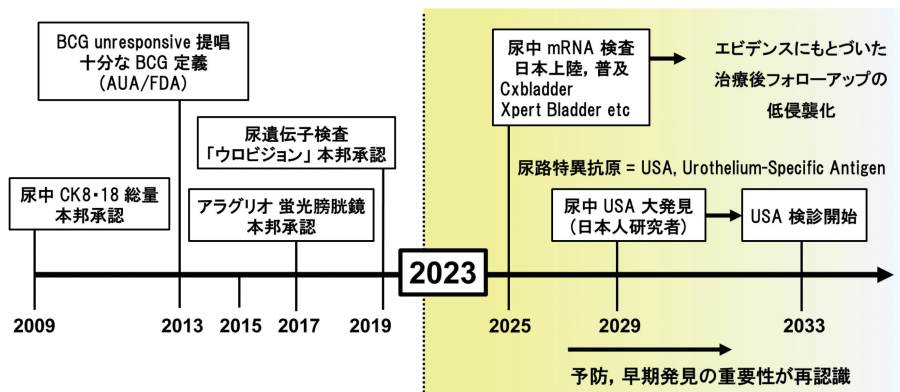


図 2 NMIBC 診療：筆者が思い描く 10 年後

のうちに最も低侵襲に採取できるのは尿ではないだろうか。尿路上皮癌という疾患では尿中に数えきれない情報がちりばめられている。その低侵襲性から頻回な検査も容易であり、診断だけでなく、治療前・治療中・治療後モニタリングを可能にする。バイオロジー、バイオインフォマティクス、機械工学の急速な発展は、これからも医学に次々と革新をもたらし、まさに不可能を可能にしてくれるに違いない。『USA 大発見』、『尿路上皮がん検診の普及』、『予防・早期発見の重要性の再認識』、『治療後フォローアップの低侵襲化』、いくつかのキーワードをもとに、筆者の妄想する10年後を描いてみた(図2)。10年後の筆者は、本稿を読み返し、はたして何を思うのか。

文 献

- Miyake, M. et al.: Photodynamic diagnosis-assisted transurethral resection using oral 5-aminolevulinic acid decreases the risk of repeated recurrence in non-muscle-invasive bladder cancer: a cumulative incidence analysis by the person-time method. *Diagnostics (Basel)*. **11**: 185, 2021.
- 三宅牧人・他: BCG unresponsive 筋層非浸潤性膀胱癌に対する新しい治療法. *日臨*. **79**: 62-67, 2021.
- Droller, M. J.: Bladder cancer. *Curr. Probl. Surg.* **18**: 205-279, 1981.
- 三宅牧人・藤本清秀: 膀胱がんにおける尿遺伝子診断技術の臨床応用. *泌尿器科*. **16**: 135-143, 2022.
- 三宅牧人・大園誠一郎: 膀胱癌診療の現状: 新しい尿中細胞染色体異常検出検査への期待. *Mod. Med.* **65**: 140-145, 2019.
- Morales, A. et al.: Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J. Urol.* **116**: 180-183, 1976.
- 三宅牧人: 筋層非浸潤性膀胱癌 ～ BCG 抵抗性の臨床的エビデンスと分子学的メカニズム～. *癌と化療*. **49**: 33-38, 2022.
- Nieder, A. M. et al.: Management of stage T1 tumors of the bladder: International Consensus Panel. *Urology*. **66**: 108-125, 2005.
- BCG-unresponsive nonmuscleinvasive bladder cancer: developing drugs and biologics for treatment guidance for industry. FDA, CDER, CBER, 2018.
- Li, R. et al.: Prognostic implication of the United States Food and Drug Administration-defined BCG-unresponsive disease. *Eur. Urol.* **75**: 8-10, 2019.
- Steinberg, R. L. et al.: Bacillus Calmette-Guerin (BCG) treatment failures with non-muscle invasive bladder cancer: a data-driven definition for BCG unresponsive disease. *Bladder Cancer*. **2**: 215-224, 2016.
- Miyamoto, T. et al.: Clinical outcomes after intravesical bacillus Calmette- Guerin for the highest-risk non-muscle-invasive bladder cancer newly defined in the Japanese Urological Association Guidelines 2019. *Int. J. Urol.* **28**: 720-726, 2021.
- 日本泌尿器科学会(編): 前立腺がん検診ガイドライン 2018 年版. メディカルレビュー社, 東京, 2018.
- 血尿診断ガイドライン編集委員会(編): 血尿診断ガイドライン 2013 年版. ライフサイエンス出版株式会社, 東京, 2013.
- Khan, M. A. et al.: Is microscopic haematuria a urological emergency? *BJU. Int.* **90**: 355-357, 2002.
- Paul, A. B. et al.: An integrated haematuria clinic. *Br. J. Clin. Pract.* **47**: 128-130, 1993.
- 濱島ちさと・祖父江友孝: 大腸がん検診. 東京都予防医協会年報(2006 年版). **35**: 191-201, 2006.
- ビリーム・ウラジミル・他: 前立腺癌の PSA スクリーニング. *新潟がんセンター病医誌*. **54**: 39-44, 2015.
- Dreyer, T. et al.: Optimal intervals for follow-up cystoscopy in non-muscle invasive bladder cancer: a systematic review regarding oncological safety. *Scand. J. Urol.* **56**: 39-46, 2022.
- Lotan, Y. et al.: Clinical comparison of noninvasive urine tests for ruling out recurrent urothelial carcinoma. *Urol. Oncol.* **35**: 531.e15-531.e22, 2017.
- Pichler, R. et al.: Increased accuracy of a novel mRNA-based urine test for bladder cancer surveillance. *BJU. Int.* **121**: 29-37, 2018.
- Koya, M. et al.: An evaluation of the real world use and clinical utility of the Cxbladder Monitor assay in the follow-up of patients previously treated for bladder cancer. *BMC. Urol.* **20**: 12, 2020.

NEXT-GENERATION MEDICINE FOR NON-MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER : AS IMAGINED 10 YEARS FROM NOW

MAKITO MIYAKE AND KIYOHIDE FUJIMOTO

Department of Urology, Nara Medical University, Nara, Japan

Abstract :

Many novel diagnostic tests and treatment modalities have been approved in the clinical practice of non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) as well as muscle invasive disease and metastatic urothelial carcinoma. The first thing we can expect in the management of NMIBC is the future development of screening tests. Although microscopic hematuria is the current gold standard screening test, the scientific evidence for it is not strong enough. We believe that a powerful urothelium-specific antigen will be discovered and this antigen-based novel urine test will change the way of screening for urothelial cancer. Another thing we can expect in the management of NMIBC is an improvement of post-treatment follow-up strategy. Because cystoscopy is one of the most invasive examinations, there would be a large clinical unmet need in repeated cystoscopy after treatment of NMIBC. Advancement in biology and bioinformatics has led to the development of different kinds of urine tests for bladder cancer monitoring. Two mRNA-based urine tests, CxBladder and Xpert Bladder Cancer, may be next-game changers, that will be able to revolutionize the follow-up strategy of NMIBC. Focusing on early detection and diagnosis, as well as the development of screening tests, and the improvement of post-treatment follow-up strategy of NMIBC, enables us to imagine the next-generation medicine that will be available 10 years from now.

(Nishinihon J. Urol. **85** : 294-300, 2023)

key words : non-muscle invasive bladder cancer, health screening, hematuria, urine test, follow-up
