

原発性膀胱上皮内癌の臨床的検討

兵庫医科大学泌尿器科学教室（主任：生駒文彦教授）

森 義則, 島 博基, 井原 英有
藪元 秀典, 田口 恵造, 小池 宏
野島 道生, 山本 裕信, 生駒 文彦

CLINICAL STUDY OF PRIMARY CARCINOMA IN SITU OF THE BLADDER

Yoshinori MORI, Hiroki SHIMA, Hideari IHARA,
Hidenori YABUMOTO, Keizo TAGUCHI, Hiroshi KOIKE,
Michio NOJIMA, Hironobu YAMAMOTO and Fumihiko IKOMA
From the Department of Urology, Hyogo College of Medicine

In our department 14 patients with primary carcinoma in situ of the bladder were treated. Thirteen patients were male and 1 patient was female. Most of the patients complained of irritative vesical symptoms such as painful urination and/or pollakisuria. Cystoscopic examination revealed no overt tumor but some abnormal findings like localized or diffuse hyperemia or fine granular changes were noted. In 4 patients, total cystectomy was performed primarily and 10 other patients were treated at first with intravesical chemotherapy or intravesical BCG. Five of those 10 patients (50%) developed invasive cancer and total cystectomy was performed secondarily in them. Invasive cancer occurred in the bladder wall in 2 patients, in the prostate in 2 patients and in both bladder and prostate in 1 patient. Five-year and 10-year survival rates of 14 patients in this study were 66.7% and 44.4%, respectively.

(Acta Urol. Jpn. 42 : 17-21, 1996)

Key words: Bladder cancer, Carcinoma in situ, Urinary bladder

緒 言

膀胱上皮内癌（以下 CIS）は膀胱炎とまぎらわしい症状を呈し、膀胱鏡的にもはっきりした腫瘍を認めがたく、うっかりすると診断を誤る疾患である。1952年に Melicow¹⁾に、よりはじめて報告されて以来、研究が積み重ねられてきているが、その自然史、診断あるいは治療にまだ多くの問題が残されている。比較的経過が長く長期間にわたり上皮内癌にとどまるものと、すぐに浸潤癌になるものがあると推察されているが、両者を区別する手段はまだない。また治療法については、最近、BCGの膀胱内注入療法の有効性が期待されている。

今回われわれは兵庫医科大学泌尿器科で経験した原発性膀胱 CIS 症例について、症状、診断および治療法について臨床的検討を加えた。

対象および方法

対象は1973年から1994年までに兵庫医科大学泌尿器科で経験した原発性膀胱 CIS 症例14例である。14例のうち男性13例、女性1例で、年齢は41歳から76歳で、平均65.4歳であった。そのうち2例は職業性膀胱

癌患者（1例はベンチジン、1例はベーター ナフチルアミンによる）であった。これら14症例の臨床症状、検査法、治療法および予後について検討した。なおこれらの症例はいずれも原発性 CIS であり、隆起性病変の既往や随伴はないものである。

結 果

1. 臨床症状

14例のうち頻尿、排尿痛が主症状であったものが11例と大半をしめ、肉眼的血尿、顕微鏡的血尿および残尿感が各1例であった。われわれのところを受診するまでに前立腺炎として治療をうけていたものが2例あった。

2. 検 査

尿細胞診は全例において繰り返し陽性であった。膀胱鏡的には限局性発赤、びまん性発赤あるいは粘膜の小顆粒状変化等の何らかの異常を全例に認めた。これらの所見は CIS に特異的なものではないが、これらの膀胱鏡所見と繰り返す尿細胞診陽性が CIS の診断への手がかりとなった。

CIS が疑われる場合には、両側尿管カテーテル尿の細胞診と逆行性腎盂造影で上部尿路腫瘍を否定した

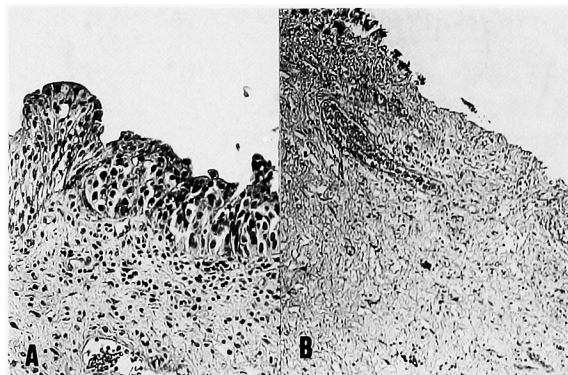


Fig. 1. Histopathology of carcinoma in situ (A) and denuding cystitis (B)

後に、経尿道的膀胱 前立腺生検を行った。生検は膀胱内8カ所の random cold punch biopsy と膀胱鏡所見のある部分の loop electrode による切除の生検を行い、さらに前立腺の5時と7時の位置を loop electrode により切除して前立腺への浸潤の有無をみた。生検で病理組織学的に CIS を認めたものは9例であったが denuding cystitis (Fig. 1) の所見のみで、最初は CIS の確診はえられなかったが尿細胞診が陽性的ため再度の生検あるいは経過観察中に移行上皮癌が認められたものが5例あり、これらの症例は retrospective に CIS であったと考えた。

3. 治療ならびに経過

最初から尿道を含めた膀胱全摘除術を行ったものは4例、薬剤の膀胱内注入療法を行ったものは10例で、注入薬剤の内訳はアドリマイシンあるいはピラルピシン 30 mg, 12回が5例, BCG 80 mg, 8回が5例であった。

膀胱内注入療法で治療をはじめた症例のうち5例(50%)が経過中に浸潤癌を発生し進展を示し、進展後に膀胱全摘除術を施行した。5例のうち3例はアドリマイシン系抗癌剤(6カ月後, 8カ月後および1年後), 2例が BCG (2年後および7年後)の症例であった。残り5例のうち2例は追跡不能, 3例は CR 状態であるがまだ経過観察期間は短い(8カ月, 1年1カ月および1年9カ月)。進展を認めた5例のうち2例は膀胱壁筋層へ, 2例は前立腺へ, 1例は両者へ浸潤していった。最初から膀胱全摘除術を施行した4例のうち2例は癌なし生存(5年と11年), 2例は他臓器癌死(2年目に胃平滑筋肉腫と8年目に胃癌)であった。

Kaplan-Meier 法による生存率は5年66.7%, 10年44.4%であった。

考 察

膀胱腫瘍の中に頻尿や排尿痛のような膀胱炎とまぎらわしい症状を呈し、膀胱鏡的にもはっきりした腫瘍

を認めずに、慢性膀胱炎や前立腺炎とまちがわれやすいものがある。筆者らは以前にそのような膀胱腫瘍症例を報告し²⁾, このような腫瘍が当時疾患単位として認識されてきていた膀胱 CIS およびそれから進展した浸潤性膀胱癌であることを報告した³⁾ 今回の膀胱 CIS 症例でもほとんどが頻尿, 排尿痛を主症状とし、膀胱鏡的にも膀胱炎とまぎらわしい所見であったが、尿細胞診が CIS の診断の手がかりとなった。自験例のうち2例は近医で慢性前立腺炎として治療を受けていたが、よくなるためにわれわれのところを受診し尿細胞診の所見から CIS を疑われた症例であった。

膀胱 CIS は細胞間接合力の低下のため細胞が剥脱しやすい状態になっているために尿細胞診の陽性率が高くなる。またこのことから、経尿道的生検においていわゆる denuding cystitis の所見を呈することがしばしばあり、病理組織診断が困難になることがある。

自験例でも最初の生検で14例中5例は denuding cystitis の所見であったが、その後の経過中に移行上皮癌が認められており、これらの症例の denuding cystitis は高周波電流を使わない cold punch biopsy でも認められたものであり、高周波電流による artifact というよりは CIS の性質そのものを反映している所見と考えるべきであろう。CIS を疑わせる症状と膀胱鏡所見があり、繰り返し尿細胞診が陽性であれば、その尿細胞診を false positive として無視し去るのは危険である。Elliott ら(1973)⁴⁾の述べているように、とくに男性において、非結核性で無菌性の頑固な慢性膀胱炎で、尿細胞診が陽性、生検所見で denuding cystitis の像をみた時は、そうでないことが証明されるまでは膀胱 CIS を考えるべきであろう。Farrow (1979)⁵⁾は膀胱に腫瘍が認められないのに尿細胞診が陽性であった203例の患者の追跡調査で94%が後になって臨床的にはっきりした癌が認められるようになったと報告している。

原発性膀胱 CIS の自然史については職業性膀胱癌を中心に研究されているが、はっきりわかっていないことが多く、治療法の選択にさいしてその事がわれわれを悩ませることになる。Koss ら(1969)⁶⁾は職業性膀胱癌患者の長期間にわたる追跡調査で、最初は細胞診が陰性で症状もない時期から、細胞診が陽性になるが症状のない時期をへて、細胞診陽性で症状が出現するようになり、最終的に浸潤癌になってゆく過程を述べている。われわれが臨床的にみているのは症状が出現してからのものがほとんどであり、そこから浸潤癌になるまでにどれだけの年数があるのかを予知することができない。Weinstein (1980)⁷⁾は CIS には、長期間にわたり CIS にとどまり浸潤や転移をおこさないものと、すぐに浸潤癌になってゆくものとの2つの型があるのではないかと述べているが、前者は CIS

の自然史における初期の段階で、後者は最終段階にあるものかと思われる。われわれが泌尿器科臨床でみている膀胱 CIS は浸潤癌への危険がかなり高いことが報告されており⁸⁻¹⁰⁾、とくに頻尿や排尿痛のような膀胱刺激症状の強いものはすでに CIS から浸潤癌になっていることが多いと報告されている¹¹⁾ また CIS が浸潤性増殖をする危険を予測できるかについて DNA ploidy¹²⁾、p53 gene mutation¹³⁾、Ki-67 nuclear antigen¹⁴⁾などが検討されている。

膀胱 CIS はしばしば広い範囲に病変がひろがっており、しかも内視鏡的に病変のひろがり認識できないので、CIS の治療における TUR の意義は制限されている⁸⁾ また放射線療法も有効ではないとされているので^{10,15)}、膀胱 CIS の治療法の選択としては膀胱全摘除術か、膀胱内薬液注入かということになる。1980年代はじめまでは、CIS が浸潤癌への高いリスクを持っていることを考えると膀胱全摘除術が最も適切な治療法であろうと考える泌尿器科医が多かった。その後膀胱内注入療法の発達によって、膀胱 CIS の治療の考え方は変わってきている。ただし、膀胱刺激症状の激しい症例は浸潤癌になるリスクが高いので、最初から膀胱全摘除術を行った方が良いと報告されており^{16,17)}、われわれもこの考えは妥当なものであると考える。

膀胱 CIS に対する膀胱内注入療法としては、まず各種の抗癌剤が試みられ、ついで BCG が使用されたが、最近の報告では BCG が最も有効であるとするものが多い。膀胱内注入療法に使われる抗癌剤のおもなものは Thiotepea, Adriamycin, Mitomycin C であるが、短期的な CR の率は 38~53% と報告されているが、残念なことに長期的な結果は不良で、5年後の disease free の率は 20% 以下である¹⁸⁾。自験例でも

Adriamycin の膀胱内注入療法を行った症例で長期間の CR を持続したものはなかった。膀胱 CIS に対する抗癌剤注入療法はたとえ一時的に有効であっても、その効果を持続することは困難と思われる。

BCG の膀胱内注入療法は局所的免疫療法と考えられているが、Ta, T1 の腫瘍とともに CIS に対しても高い有効率を示す事が報告されている¹⁹⁻²¹⁾ Lamm らは doxorubicin 膀胱内注入と BCG 膀胱内注入の比較試験を行い、BCG 膀胱内注入の方がすぐれているとの結論で、BCG 膀胱内注入の成績は 3 年以上の追跡で CR 70% と述べている²²⁾ Brosnan は 12 週の BCG 膀胱内注入後も維持注入療法を行い平均 5.25 年の追跡期間で CR 82% で、維持注入療法は価値あると述べている²³⁾ いろいろの施設から成績を平均すると、膀胱 CIS に対する BCG 注入療法の CR 率は 70% である¹⁸⁾ この高い有効率から考えると、現時点では BCG の膀胱内注入療法が膀胱 CIS の治療の第一選択であると思われるが、BCG 膀胱内注入療法の長期的成績は不明であり、Herr ら (1992)²⁴⁾ は BCG 療法は CIS を治癒せしめるというよりは進展を遅らせるのみであろうと示唆している。自験例で BCG 療法の最長の有効性を保った症例は 7 年目に浸潤癌を発生しており、BCG 療法後も一生にわたる follow が必要であると思われた。また、BCG 膀胱内注入療法後も CIS が残存したり、いったん CR になってもすぐ再発する症例は予後不良であることが示されており^{25,26)}、さらに BCG 膀胱療法後急速に病勢が進行した症例の報告もあるので²⁷⁾、あまり膀胱保存にとらわれることなく、浸潤 転移がおこるまでに膀胱全摘除術を施行するように考えるべきであろう。すでに述べたように、膀胱刺激症状が激しいものはすでに浸潤をおこしているリスクが高いので、最初

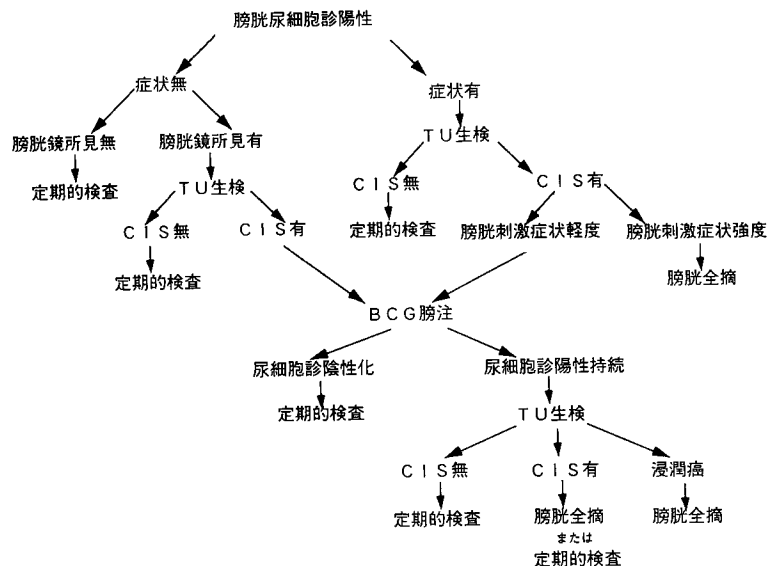


Fig. 2. Treatment plan of the patient with positive bladder urine cytology



Fig. 3. Histopathology of prostatic invasion of transitional cell carcinoma from carcinoma in situ of the bladder

から膀胱全摘除術が考えられても良いと思う。以上をまとめて、膀胱 CIS が疑われる症例の治療方針を私見として Fig. 2 に示した。

CIS からの進展症例の浸潤形式については、自験例についてもみられたように、膀胱筋層への浸潤と前立腺間質への浸潤がある。とくに前立腺間質への浸潤 (Fig. 3) は、BCG 等の膀胱内注入薬剤が前立腺部尿道と接触しないことと、移行上皮 CIS は前立腺部尿道から前立腺導管へと入ってゆくことを考えると、膀胱 CIS の進展形式として重要であることがわかる。この膀胱 CIS における前立腺病変の重要性については諸家の報告があり^{28,29)}、CIS 症例の前立腺への進展は11.2%との報告もある³⁰⁾ したがって膀胱 CIS の follow のさいには前立腺への進展の可能性を常に念頭においておくことが重要である。

結 語

- 1) 兵庫医科大学での14例の原発性膀胱 CIS 症例の臨床的検討を行った。
- 2) 症状は頻尿、排尿痛のような膀胱刺激症状がおもであり、尿細胞診が診断上重要である。
- 3) BCG 膀胱内注入療法が治療の第一選択と思われるが、いったん CR となっても進展の可能性は大きいので慎重な経過観察をして、膀胱全摘除術の時期を失ないようにしなければならない。
- 4) 進展には膀胱筋層への浸潤とともに前立腺間質への浸潤が重要である。
- 5) 膀胱刺激症状の激しいものや、病変が広範囲におよんでいるものは最初から膀胱全摘除例の適応があるものと思われる。

文 献

- 1) Melicow MM and Hollowell JW: Intra-urothelial cancer: carcinoma in situ, Bowen's disease of the urinary system: discussion of thirty cases. *J Urol* **68**: 763-772, 1952

- 2) 森 義則, 中村麻瑛男, 加野資典, ほか: 慢性膀胱炎との鑑別が困難であった膀胱腫瘍の3例. *泌尿紀要* **18**: 12-15, 1972
- 3) 森 義則, 清原久和, 伊藤泰二, ほか: 膀胱上皮内癌: 慢性膀胱炎との鑑別が困難であった症例について. *日泌尿会誌* **65**: 808-815, 1974
- 4) Elliott GB, Moloney PJ and Anderson GH: "Denuding cystitis" and in situ urothelial carcinoma. *Arch Pathol* **96**: 91-94, 1973
- 5) Farrow GM: Pathologist's role in bladder cancer. *Semin Oncol* **6**: 198, 1979 (cited by Schwab DM, Herr HW, Fair WR: The management of clinically unconfirmed positive urinary cytology. *J Urol* **150**: 1751-1756, 1993)
- 6) Koss LG and Melamed MR: Further cytologic and histologic studies of bladder lesions in workers exposed to para-aminodiphenyl: progress report. *J Natl Cancer Inst* **43**: 233-243, 1969
- 7) Weinstein RS, Miller AW and Pauli BU: Carcinoma in situ: comments on pathobiology of a paradox. *Urol Clin North Am* **7**: 523-531, 1980
- 8) Utz BC, Hanash KA and Farrow GM: The plight of the patient with carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* **103**: 160-164, 1970
- 9) Yates-Bell AJ: Carcinoma in situ of the bladder. *Br J Surg* **58**: 359-364, 1971
- 10) Riddle PR, Chisholm GD and Trott PA: Flat carcinoma in situ of bladder. *Br J Urol* **47**: 829-833, 1976
- 11) Collins WE: Clinical aspects of carcinoma in situ. In: *Carcinoma of the bladder*. Edited by Conolly JG, 1st ed., pp. 143-148, Raven Press, New York, 1981
- 12) Norming U, Tribukait B, Gustafson H, et al.: Deoxyribonucleic profile and tumor progression in primary carcinoma in situ of the bladder: a study of 63 patients with grade 3 lesions. *J Urol* **147**: 11-15, 1992
- 13) Sarkis AS, Dalbagni G, Cordon-Cardo C, et al.: Association of p53 nuclear overexpression and tumor progression in carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* **152**: 388-392, 1994
- 14) Fontana D, Bellina M, Gubetta L, et al.: Monoclonal antibody Ki-67 in the study of the proliferative activity of bladder carcinoma. *J Urol* **148**: 1149-1151, 1992
- 15) Melamed MR, Voutsas NG and Grabstald H: Natural history and clinical behavior of in situ carcinoma of the human urinary bladder. *Cancer* **17**: 1533-1545, 1964
- 16) Utz DC and Farrow GM: Management of carcinoma in situ of the bladder: the case for surgical management. *Urol Clin North Am* **7**: 533-541, 1980
- 17) 内藤誠二, 上田豊二, 熊沢浄一, ほか: 原発性膀胱上皮内癌の臨床的検討. *西日泌尿* **47**: 103-109, 1985

- 18) Lamm DL: Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am* **19**: 499-508, 1992
- 19) Herr HW, Pinsky CM, Whitmore WF Jr, et al.: Long-term effect of intravesical bacillus Calmette-Guerin on flat carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* **135**: 265-267, 1986
- 20) Lamm DL: BCG immunotherapy in bladder cancer. *J Urol* **134**: 40-46, 1985
- 21) 赤座英之, 亀山周二, 垣添忠生, ほか: 表在性膀胱癌および膀胱上皮内癌に対する BCG 東京172株の膀胱内注入療法の抗腫瘍効果と再発予防効果の検討. *日泌尿会誌* **83**: 183-198, 1992
- 22) Lamm DL, Blumenstein BA, Crawford D, et al.: A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacille Calmette-Guerin for transitional-cell carcinoma of the bladder. *N Engl J Med* **325**: 1205-1209, 1991
- 23) Brosman SA: The use of bacillus Calmette-Guerin in the therapy of bladder carcinoma in situ. *J Urol* **134**: 36-39, 1985
- 24) Herr HW, Wartinger DD, Fair WR, et al.: Bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer: a 10-year followup. *J Urol* **147**: 1020-1023, 1992
- 25) Herr HW, Badalament RA, Amato DA, et al.: Superficial bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: A multivariate analysis of factors affecting tumor progression. *J Urol* **141**: 22-28, 1989
- 26) Colpen DE, Marcus MD, Myers JA, et al.: Long-term follow up of patients with 1 or 2, 6 week courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin: Analysis of possible predictors of response free of tumor. *J Urol* **144**: 652-657, 1990
- 27) 斎川茂樹, 西淵繁夫, 秋野裕信, ほか: BCG 膀胱療法後急速に病勢が進行した膀胱癌 3 症例の検討. *西日泌尿* **57**: 260-263, 1995
- 28) Seemayer TA, Knaack J, Thelmo WL, et al.: Further observations on carcinoma in situ of the urinary bladder: silent but extensive intraprostatic involvement. *Cancer* **36**: 514-520, 1975
- 29) Farrow GM, Utz DC and Rife CC: Morphological and clinical observations of patients with early bladder cancer treated with total cystectomy. *Cancer Res* **36**: 2495-2501, 1976
- 30) 若林賢彦, 岡田裕作, 椋本一穂, ほか: BCG 膀胱内注入療法後の移行上皮内癌の膀胱外進展, 再発に関する臨床的検討. *日泌尿会誌* **84**: 2146-2151, 1993

(Received on June 20, 1995)
(Accepted on September 4, 1995)