

Grade 3 表在性膀胱癌の治療法の選択に関する検討

横浜市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 穂坂正彦教授)

野口 純男, 窪田 吉信, 高瀬 和紀
増田 光伸, 矢尾 正祐, 穂坂 正彦

神奈川がんセンター泌尿器科 (部長: 近藤猪一郎)

三浦 猛, 近藤猪一郎

横浜市民病院泌尿器科 (部長: 森山正敏)

川崎 千尋, 森山 正敏

CONSIDERATION OF THERAPEUTIC CHOICE FOR
GRADE 3 SUPERFICIAL BLADDER CANCER

Sumio NOGUCHI, Yoshinobu KUBOTA, Kazunori TAKASE

Mitsunobu MASUDA, Masahiro YAO and Masahiko HOSAKA

From the Department of Urology, Yokohama City University School of Medicine

Takeshi MIURA and Ichirou Kondoh

From the Department of Urology, Kanagawa Cancer Center

Chihiro KAWASAKI and Masatoshi MORIYAMA

From the Department of Urology, Yokohama Municipal Hospital

Between January, 1977 and December, 1994, 90 patients with grade 3 (G3) superficial bladder cancer were treated at Yokohama City University Hospital, Yokohama Municipal Hospital and Kanagawa Cancer Center. These patients were clinically observed.

The prognostic factors of the patients with G3 superficial bladder tumors were age and growth pattern of tumors. Patients older than 67 showed significantly poor survival compared with younger patients ($p < 0.01$). Patients with non-papillary sessile tumors showed significantly poor survival compared with the other groups ($p < 0.05$). The five-year survival rate of the patients with G3 superficial tumors who were treated by total cystectomy was 75%, whereas all the patients who were treated by bladder preservation therapy died within 4 years, the difference being significant ($p < 0.05$). Eleven patients with G3 superficial bladder tumors died of cancer, and most of these patients had multiple and non-papillary sessile tumors. These findings suggest that the patients with G3 superficial tumors, which are non-papillary sessile tumors, should be treated by radical cystectomy.

(Acta Urol. Jpn. 42 : 635-638, 1996)

Key words: Grade 3 superficial bladder cancer, Therapeutic choice

緒 言

表在性で組織学的異型度が grade 3 (G3) の膀胱癌の治療方針に関して膀胱保存療法をまず施行すべきか,あるいは膀胱全摘除術を施行すべきか,臨床的に判断に迷う場合がしばしばある。我々は G3 の膀胱移行上皮癌はたとえ表在性であっても予後不良であり,早期に膀胱全摘を含む集学的治療を施行すべきであることを強調してきた^{1,2)}

今回は表在性で G3 の腫瘍をもつ症例に注目し,これらの多症例の臨床像を検討し,治療法とその予後について若干の知見をえたので報告する。

対象および方法

対象は1977年1月より1994年12月までの18年間に横浜市立大学,神奈川がんセンターおよび横浜市民病院にて治療した原発性膀胱移行上皮癌のうち,表在性(pTa, pT1)で組織学的悪性度が一部でも G3 が含まれていた90症例である。病理診断は膀胱癌取扱い規約にのっとり各施設の病理医によりなされた。今回はこの90例に関してその臨床像,生存率等に関して検討した。統計学的検討は,独立性の検定はカイ二乗検定で行い,平均値の差の検定は t 検定で行い,生存率は Kaplan-Meier 法で算出し,その有意差検定は generalized-Wilcoxon 法および log-rank 法にて行っ

た。尚、少数例での比較であるため多変量解析は施行しなかった。

結 果

今回対象となった症例は29歳から92歳で平均が67歳であり、男女比は74:16であった。症状で肉眼的血尿を主訴としたものが70例(78%)であり、顕微鏡的血尿が7例であった。初回診断時に表在性 G3 症例が83例であり、初回は G1 ないし G2 であった腫瘍が再発時に G3 に grade up した症例が7例であった。表在性 G3 症例の初回尿細胞診の結果では class 1 が1例、class 2 が6例、class 3 が13例、class 4 が10例、class 5 が56例であり、class 4 以上の陽性率が73%であった。

Table 1 に腫瘍の特徴を示したが、最大腫瘍の大きさでは 1 cm 未満が23例、1 cm から 3 cm までが52例、3 cm 以上が15例であった。数は単発が28例であり、多発が62例と多発性が多かった。また腫瘍の形態では乳頭状有茎性28例、乳頭状広基性34例、非乳頭状有茎性10例、非乳頭状広基性18例であり、乳頭状有茎性の腫瘍では全例 G2 の部分が含まれており、一部に G3 の部分が含まれているものが多かった。

病理学的所見では腫瘍の浸潤度では pTa 3例、pT1a 10例、pT1b 52例、pT1x が25例であり、ほとんどが pT1a 以上であった。pV 分類では pV0 が42例、pV1 が4例、pVx が44例であった。pL 分類では pL0 が38例、PL1 が6例、pLx が46例であった。また INF 分類では INF α 13例、INF β 6例、INF γ 4例、INF χ が67例であった。PV 分類、pL 分類、INF 分類ともに不明例が非常に多く、表在性 G3 の膀胱癌においては TUR などの標本からの微小浸潤の詳細な病理診断は困難であった。

治療法は初回の治療で膀胱全摘除術が施行された症例は47例であり、初回の治療で膀胱温存療法が施行された症例は43例であった。内訳は膀胱部分切除術8例、放射線療法12例、TUR-Bt (+膀胱内注入療法)

21例、注入薬剤は BCG, ADM, thio-TEPA であった。また放射線温熱療法は2例に施行された。全体の経過観察期間は2.7月から167.6月(平均48.2月)であり、膀胱温存療法が施行された症例43例のうち再発が確認された症例は20例(47%)であり、再発までの期間は平均12月であった。再発例のうち膀胱全摘除術が施行された症例は5例であった。

以下に記す臨床的な特徴に関する項目に関して生存率を算出し、有意差検定を行った。すなわち、1. 年齢、2. 性別、3. 症状(肉眼的血尿か顕微鏡的血尿または他症状) 4. 細胞診、5. 腫瘍の大きさ、6. 数、7. 形態、8. pT 分類、9. pV 分類、10. pL 分類、11. INF 分類、12. 治療法(膀胱全摘除術か膀胱温存療法か)の項目であり、このうち有意差の認められた項目は年齢と腫瘍の形態であった。

すなわち、年齢を平均67歳を境に二分すると67歳以上の症例が67歳未満の症例と比較して有意に予後不良であった($p < 0.01$, Fig. 1)。また非乳頭状広基性の腫瘍は他のどのタイプの腫瘍と比較しても予後不良であった($p < 0.05$, Fig. 2)。

治療法による生存率では randomize して検討しておらず、生存率の比較から結論を出すことは困難であるが初回到膀胱全摘除術が施行された症例と膀胱温存療法が施行された症例を比較すると膀胱全摘除術施行群が5年(85% vs 72%)、10年(82% vs 72%)ともにやや生存率が良好であったが有意差はなかった。さらに、特に予後不良であった67歳以上の症例で膀胱温存療法施行群と膀胱全摘除術施行群を比較すると温存

Table 1. Characteristics of G3 superficial tumor

tumor size	1 cm <	23
	1-3 cm	52
	3 cm >	15
number of tumors	simple	28
	multiple	62
type of tumors	PP	28
	PS	34
	NP	10
	NS	18

PP; papillary pedunculated,
PS; papillary sessile,
NP; non-papillary pedunculated,
NS; non-papillary sessile

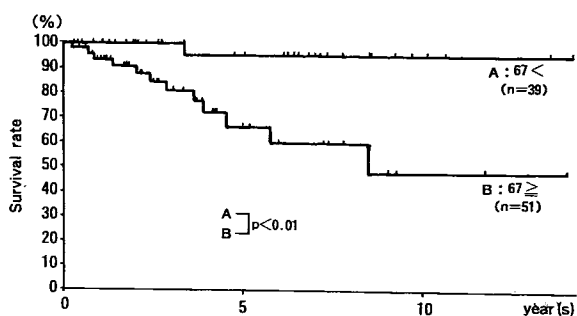


Fig. 1. Survival according to age groups

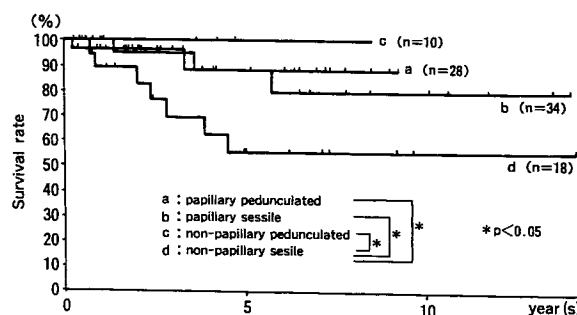


Fig. 2. Survival according to growth pattern of tumor

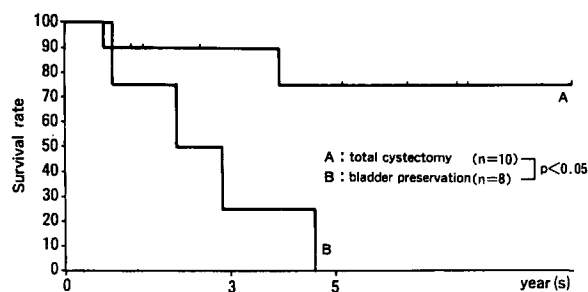


Fig. 3. Survival of non-papillary tumor

療法群で予後不良であったが有意差は存在しなかった。しかし、やはり予後不良である非乳頭状広基性の腫瘍症例では膀胱温存療法施行群は4年以内すべて癌死しているのに対して膀胱全摘除術施行群の5年生存率は75%と有意に予後良好であった ($p < 0.05$, Fig. 3)。

癌死症例を Table 2 に示す 全11例であり、平均年齢70歳と高齢者が多かった。また多発性腫瘍が82%であり、非乳頭状広基性の腫瘍が73%を占めた。このうち症例1, 5, 7は最初から膀胱全摘除術が施行された症例であり、症例2, 8, 11は膀胱温存療法後の再発に対して膀胱全摘除術が施行された症例である。この11例の中には高齢等を理由に膀胱全摘除術を拒否した症例が3例存在した。

考 察

表在性 G3 の膀胱癌は再発率も高く、浸潤傾向も強く、再発時に浸潤癌となると予後不良であることが報告されている³⁻⁵⁾

一方、minimally invasive surgery の観点より近年、膀胱温存療法が施行される症例が増加しており、予後良好な症例が存在することも事実である。したがって、これら表在性 G3 の膀胱癌症例の中でいかなる症例に対して初回に膀胱全摘除術あるいは膀胱温存

療法を選択するべきかを知ることは重要である。Jakes らは表在性で G3 の膀胱癌は G1 あるいは G2 の腫瘍症例に比較して有意に再発率も高く、予後不良であることを示した。また T1, G3 の腫瘍は40月以内に50%が浸潤癌になるため膀胱全摘除術の時期を遅らせることの危険性を強調している³⁾。また、koubisch らも G3 で表在性の腫瘍は1年以内に50%が浸潤癌になることを示し、腫瘍の grade が最も重要な進展の危険因子であると述べている⁴⁾ われわれも、high grade の腫瘍はたとえ表在性であっても予後が悪いことを強調して報告し、T1G3 の腫瘍に対しては原則として膀胱全摘除術の適応としてきた^{2,6)}

しかし、今回の多症例の検討では表在性 G3 症例に対して膀胱温存療法を施行した症例の予後も比較的良好であった。この原因の一つには表在性 G3 症例の病理像の多様性によるものと考えられる。すなわち、表在性 G3 症例の中には発育形態が非乳頭状でほとんどすべての細胞が G3 であるものから、発育形態が乳頭状でほとんど G2 の部分で一部に G3 が含まれるものまでさまざまであることである。腫瘍の形態からみても乳頭状有茎性が28例、乳頭状広基性が34例、非乳頭状有茎性が10例で非乳頭状広基性が18例とさまざまであることから病理像の多様性が窺える。

Kakizoe らは膀胱全摘除術を施行された80例を step-section 法により解析し、G3 の成分が主体となる腫瘍は浸潤傾向が強く、G1 や G2 の成分を主体とする腫瘍 (pT1 で G2 > G3 の腫瘍も含む) と区別して考えるべきであり、膀胱全摘除術が surest treatment であると述べている⁶⁾。

今回の結果で表在性 G3 腫瘍のうち非乳頭状広基性の腫瘍が他のどのタイプの腫瘍よりも予後不良であったことは表在性 G3 の腫瘍のうちでも最も浸潤傾向が強い腫瘍が主体であった可能性が示唆される。また、このタイプの腫瘍に対する膀胱温存療法の成績は非常

Table 2. Cases of cancer-death

	pt.	age	sex	no.	size	type	pT	treatment
1	NT	55	M	1	1-3 cm	PS	pT1x Total
2	KS	77	M	2-5	>3 cm	NS	pT1b	TUR-BT..... Total
3	MR	83	M	2-5	1-3 cm	NS	pT1x	TUR-BT
4	TT	73	M	2-5	1-3 cm	NS	pT1x	TUR-BT
5	KS	72	M	2-5	>3 cm	NS	pT1x Total
6	YT	75	M	2-5	1-3 cm	NS	pT1x	Radiation
7	SK	77	M	2-5	1-3 cm	NS	pT1b Total
8	KC	60	M	2-5	1-3 cm	NP	pT1x	TUR-BT..... Total
9	KT	74	M	2-5	>3 cm	NS	pT1b	Radiation
10	UT	55	M	1	>3 cm	NS	pT1b	Partial
11	TM	68	F	>5	1-3 cm	PP	pT1b	Radiation..... Total

PP; papillary pedunculated, PS; papillary sessile, NP; non-papillary pedunculated, NS; non-papillary sessile, Total; total cystectomy, pt.: patients, no.; number of tumors

に悪かった。すなわち、表在性 G3 症例は原則として膀胱全摘除術の適応になるが、G2>G3 の症例で乳頭状の発育を示す腫瘍をもつ症例に関してはまず膀胱温存療法を試みてよいものと考えられる。また、今回は全例に膀胱全摘除術標本の mapping study は施行されておらず、pV, pL, INF に関して不明例が多かった。今後はとくに G3 症例においては膀胱全摘除術標本の詳細な病理学的検索が必要と思われる。

また、今回の結果では高齢者で予後不良であったが、すでに報告したように我々の膀胱癌の年齢別の統計では65歳以上を高齢者とする、高齢者に high grade で high stage の腫瘍の発生する頻度が高く、また表在性腫瘍でも再発しやすい傾向が認められており⁷⁾、これを裏づける結果であった。しかし、高齢者群のなかには全身状態、家族の反対、本人の拒否などの理由により膀胱全摘除術の適応でありながら膀胱温存療法が施行された症例も存在しており、生存率に関して bias になっている可能性もある。今後、より多症例で検討する必要がある。また今回の表在性 G3 症例のうち再発して grade up した症例が7例あり、予後不良であった。G3 に grade up する腫瘍は形態では非乳頭状で広基性のものが多く、また T2 以上に stage up する症例が多く、温存療法を施行した症例では他部位の病理学的検索が十分なされていない症例があり、すでに micro-invasion が存在していた可能性もある。すなわち、G3 に grade up する腫瘍は発見された時点ですでに浸潤していることが多く、我々の生存率の検討でも grade up した腫瘍に対する膀胱温存療法の前後はさきわめて悪かったので G3 に grade up した腫瘍はやはり膀胱全摘除術の適応になるものと思われる⁸⁾。

今後は詳細な病理学的検索や squamous cell carcinoma associated antigen⁹⁾、DNA の aneuploidy¹⁰⁾ などの検討により、表在性 G3 症例の治療法の選択が決定されてくるものと思われる。

結 語

1977年1月より1994年12月までの18年間に横浜市立大学病院、神奈川がんセンターおよび横浜市民病院において治療した G3 で表在性 (pTa, pT1) の膀胱癌 90症例を対象に臨床的に検討を行い以下の結論をえた。

1) 表在性で G3 の腫瘍の症例の予後に影響する因子は年齢と腫瘍の増殖様式であった。すなわち、67歳以上の症例は67歳未満に比較して有意に予後不良で

あり、また発育様式が非乳頭状広基性の腫瘍は他のどのタイプの腫瘍に比較しても有意に予後不良であった。

2) 全症例のうち膀胱癌死症例は11例であり、多発性で非乳頭状広基性の腫瘍をもつ症例が多かった。これらの症例に対しては膀胱温存療法よりも膀胱全摘除術を選択するべきであると思われた。

本論文の要旨は、第60回日本泌尿器科学会東部総会において発表した。

文 献

- 1) 三浦 猛, 窪田吉信, 石橋克夫, ほか: High grade の膀胱癌の治療成績: 泌尿紀要 **32**: 803-807, 1986
- 2) 三崎博司, 野口純男, 窪田吉信, ほか: 膀胱癌に対する膀胱全摘除術の治療成績—集学的治療の治療成績—日泌尿会誌 (印刷中)
- 3) Jakse G, Loidl W, Seeber G, et al.: Stage T1, grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder: An unfavorable tumor? J Urol **137**: 39-43, 1987
- 4) Kaubisch S, Lum BL, Reese J, et al.: Stage T1, bladder cancer: grade is the primary determinant for risk of muscle invasion. J Urol **146**: 28-31, 1991
- 5) 本多靖明, 山田芳彰, 大下博史, ほか: Stage pT1, Grade 3 膀胱移行上皮癌の臨床的研究. 日泌尿会誌 **86**: 1328-1335, 1995
- 6) Kakizoe T, Tobisu K, Mizutani T, et al.: Analysis by step sectioning of early invasive bladder cancer with special reference to G3-pT1 disease. Jpn J Cancer Res **83**: 1354-1358, 1992
- 7) 野口純男, 窪田吉信, 執印太郎, ほか: 膀胱癌の臨床的観察—各年齢別の臨床像の特徴について—。泌尿紀要 **39**: 1131-1138, 1993
- 8) 野口純男, 窪田吉信, 増田光伸, ほか: 表在性膀胱癌 Grade up 症例の検討. 泌尿紀要 **41**: 659-664, 1995
- 9) Yamazaki K, Kumamoto Y and Tsukamoto T: Expression of squamous cell carcinoma-associated antigen in grade 3 pT1 transitional cell carcinoma of the bladder and prediction of its progression and intravesical recurrence. Cancer **72**: 3676-3684, 1993
- 10) Norming U, Tribukait B, Nyman CR, et al.: Prognostic significance of mucosal aneuploidy in stage Ta/T1 grade 3 carcinoma of the bladder. J Urol **148**: 1420-1427, 1992

(Received on March 8, 1996)
(Accepted on June 16, 1996)