

Grade 3 成分を含む表在性膀胱癌の臨床的検討

帝京大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 梅田 隆教授)

飯山 徹郎, 針生 恭一, 川合 ミカ, 上山 裕

岡野 由典, 清水 弘文, 友政 宏, 飯泉 達夫

矢崎 恒忠, 梅田 隆

A CLINICAL STUDY OF SUPERFICIAL BLADDER CANCER
WITH GRADE 3 COMPONENTSTetsuro IYAMA, Kyoichi HARIU, Mika KAWAI, Yutaka KAMIYAMA,
Yoshinori OKANO, Hirobumi SHIMIZU, Hiroshi TOMOMASA, Tatsuo IZUMI,
Tsunetada YAZAKI and Takashi UMEDA*From the Department of Urology, Teikyo University School of Medicine*

A retrospective study was done on 33 patients treated for superficial bladder cancer, pTa and pT1, with grade 3 components between 1986 and 1995. All patients had undergone transurethral resection of the tumor (TUR-Bt), which was followed by total cystectomy in 7 patients. Three patients died of pulmonary diseases or heart attack and 6 patients subsequently died of bladder cancer. The 2-year and 5-year disease-specific survival rates of these patients were 83% and 75%, respectively, and the mean duration of follow-up was 50 months. Comparison of the disease-specific survival rates for several factors revealed that the configuration and size of the tumors were significantly predictable factors for prognosis.

In well-selected patients with grade 3 superficial bladder cancer, bladder preservation seems to be possible by TUR with or without adjuvant therapies. Hence further studies on a larger series are needed to elucidate more feasible and reliable prognostic factors to avoid unnecessary cystectomy and improve the quality of life of the patients.

(Acta Urol. Jpn. 44 : 375-379, 1998)

Key words: Superficial bladder cancer, Grade 3

緒 言

膀胱癌の予後因子としては組織学的深達度および組織学的異型度が重要であることが知られている¹⁻³⁾。治療としては一般に表在性膀胱癌に対しては経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TUR-Bt), 浸潤性膀胱癌に対しては膀胱全摘除術を含めた集学的治療が行なわれている。しかし, 組織学的異型度が grade 3 (G3) である表在性膀胱癌においては TUR-Bt のみ, あるいはそれに補助療法を加えて膀胱を温存すべきか, 早期に膀胱全摘除術を行うべきか迷う症例が少なからず存在する。

今回われわれは, 1986年1月から1995年12月までの10年間に治療された G3 成分を含む表在性膀胱癌患者を retrospective に検討し, 治療法と予後および予後に影響を与える因子について若干の知見を得たので報告する。

対象と方法

1986年1月より1995年12月までの10年間に帝京大学

医学部附属病院で治療が行われた膀胱移行上皮癌患者292例中組織学的に G3 成分が一部でも含まれていたものは88例であった。このうち表在性膀胱癌であった33例を対象とした。病理組織学的診断は膀胱癌取り扱い規約ののっとり行なわれた⁴⁾。深達度は膀胱が温存されている場合には TUR-Bt によって得られた組織により, また TUR-Bt に引き続いて膀胱全摘除術が行なわれた場合には全摘標本により最終的に判定した。生存期間の評価は治療開始日を起算日とし, 最終判定日は1997年3月31日として評価した。全体および予後に影響を与えると思われる因子別の実測生存率は Kaplan-Meier 法⁵⁾により算出し, その有意差検定は generalized Wilcoxon test⁶⁾ に基づいて行なった。

結 果

1) 年齢および性別: 患者の年齢は43~92歳にわたり, 平均年齢は68.8歳であった。性別は男性29例, 女性4例と圧倒的に男性が多かった。

2) 初発症状: 腫瘍が発見される原因となった症状は肉眼的血尿が33例中26例に認められた。その他に頻

尿が2例、背部痛が1例であった。症状ではないが偶然行われた尿検査で認められた尿潜血により発見されたものが2例、尿細胞診で class V であったことより発見されたものが1例認められた。

3) 内視鏡所見：内視鏡所見としての腫瘍の形態は乳頭状・有茎性が17例、乳頭状 広基性が6例、非乳頭状・広基性が10例であった。腫瘍数は単発が13例、5個未満の多発症例が12例、5例以上の症例が8例であった。中心となる腫瘍の大きさは直径 10 mm 未満が10例、10 mm 以上 30 mm 未満が10例、30 mm 以上が12例、不明が1例であった。腫瘍の発生部位は後壁が9例、三角部が8例、右側壁が7例とやや多かったが、特に好発部位は認めなかった。

4) 治療前尿細胞診

治療前の自排尿の尿細胞診は33例中25例で行われていたが、class I, II は合せて7例、class III が2例、class IV が2例であり、class V は14例あった。

5) 初回治療：初回治療としては全例に TUR-Bt が行われていた。このうち13例に対しては膀胱内注入療法が補助療法として行われているが、いずれもアントラサイクリン系の薬剤が用いられており、BCG の注入は行われていなかった。膀胱全摘除術は TUR-Bt に引き続き7例に行われており、このうち2例では膀胱全摘除術後に全身化学療法が補助療法として行われた。また、TUR 後に放射線療法が行われた症例が3例、全身化学療法が行われたものが1例、その両者が行われたものが2例であった。

6) 病理組織学的深達度：TUR-Bt あるいは膀胱全摘により得られた組織における深達度は pTa 4例、pT1a 5例、pT1b 24例であった。この pT1b 24例中4例に壁内リンパ管侵襲が認められた。また、膀胱全摘除術が行われた7例の膀胱には全例に pT1b 以下の腫瘍が残存していた。

7) 再発および予後：再発および予後については経過観察中に3例が膀胱癌以外の原因（呼吸器感染症2例、心疾患1例）で他院にて死亡しているため、残りの30例について検討した。その結果再発は30例中14例（46.7%）に認められた。再発の種類は14例中7例では表在性膀胱癌の再発、5例では浸潤性膀胱癌の再発、2例では遠隔転移であった。初回治療から初回再発までの期間は1カ月～45カ月、平均11.6カ月であり、14例中8例（57.1%）は1年未満の再発であった。膀胱内再発症例の再発回数は1～3回、平均1.5回であった。内視鏡所見および組織学的深達度と再発の種類を Table 1 に示した。腫瘍形態は乳頭状・有茎性では16例中8例（50%）に再発を認めたとそのうち6例は表在性膀胱癌の再発で浸潤性膀胱癌あるいは遠隔転移の進行例は2例のみであった。これに対し非乳頭状 広基性では8例中3例（38%）に再発

Table 1. Relationship between characteristics of tumor and type of recurrence

		No. of cases with recurrence		
		Type: SB	AB	DM
Endoscopic findings				
Shape				
Pap, Ped	(N=16)	6	2	—
Pap, Ses	(N= 6)	1	1	1
Non-pap, Ses	(N= 8)	—	2	1
Multiplicity				
Solitary	(N=10)	3	2	—
Multiple	(N=20)	4	3	2
Size				
<10 mm	(N= 9)	3	1	—
10 mm ≤ <30 mm	(N=10)	3	2	—
≥30 mm	(N=10)	1	2	2
Pathological stage				
pTa	(N= 4)	4	—	—
pT1a	(N= 5)	1	1	—
pT1b	(N=21)	2	4	2

Pap: papillary, Ped: pedunculated, Ses: sessile, SB: superficial bladder cancer, AD: advanced bladder cancer, DM: distant metastasis.

を認めたとその3例とも進行例であった。腫瘍数に関しては単発症例の50%、多発症例の45%に再発が認められたが、進行例の割合に大きな差はなかった。腫瘍径でも再発率は10 mm 未満で44%、10 mm 以上 30 mm 未満で50%、30 mm 以上で50%と大きな差はなかったが、腫瘍径が増すにつれて進行例の割合が増す傾向にあった。深達度別では pTa の症例は4例全例に再発を認めたと、いずれも表在性膀胱癌の再発であった。pT1a では40%、pT1b では38%に再発を認めたと、pT1b の再発例8例中6例は進行した再発であった。再発後の治療は TUR-Bt のみが6例、TUR-Bt に膀胱内注入療法併用が2例、膀胱全摘除術併用が2例、放射線療法併用が1例であった。また、2例においては転移による症状に対して対症療法のみが行われた。最後まで経過観察が可能であった30

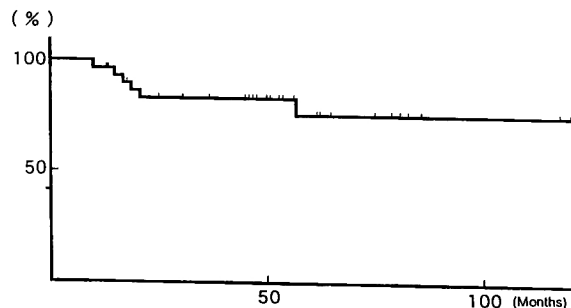


Fig. 1. Disease-specific survival curve of all patients. The 2-year and 5-year survival rates were 83% and 75%, respectively.

Table 2. Cases of cancer death

Case	Sex	Age (yrs)	Endoscopic findings			Stage	Duration of survival (months)
			Shape	Number	Size (mm)		
1	M	49	Non-pap, Ses	2	>30	pT1b	10
2	M	82	Non-pap, Ses	2	20	pT1b	15
3	F	80	Non-pap, Ses	>5	>30	pT1b	17
4	M	89	Non-pap, Ses	>5	>30	pT1b	19
5	F	65	Pap, Ses	4	30	pT1b	21
6	M	62	Pap, Ped	1	15	pT1a	57

M: male, F: female, Pap: papillary, Ses: sessile, Ped: pedunculated.

例における生存曲線を Fig. 1 に示した。観察期間は 10~116カ月 (平均50カ月), 2年生存率83%, 5年生存率75%であった。原疾患により癌死した6例の詳細を Table 2 に示すが, このうち3例は手術拒否あるいはその他の理由で膀胱全摘除術ができなかった症例である。残りの3例中の2例は膀胱全摘除術後にリンパ節 骨転移を認めた症例と TUR 後に脳転移が出現した症例であり, 1例は pT1a があつたが初回治療後2年6カ月から約2年来院せず, その間に進行した症例である。

8) 予後に影響を与える因子の検討: 予後に関する因子として年齢, 性別, 腫瘍形態, 腫瘍径, 腫瘍数, 深達度などについて統計学的に検討した。その結果, 腫瘍形態として有茎性が広基性に比し ($P=0.016$), 乳頭状が非乳頭状に比し ($P=0.013$) それぞれで有意に予後が良好であった。腫瘍径に関しては, 膀胱癌取り扱い規約通りに 30 mm 以上, 10~30 mm 未満, 30 mm 以下の3群に分けると各群間に有意差は認められなかった。しかし, 腫瘍径を 20 mm 以下と 20 mm 超に分けた場合 (それぞれ13例, 16例), 20 mm 以下の群が有意に ($P=0.05$) 予後良好であった。

考 察

膀胱癌に対する治療は表在性膀胱癌に対しては TUR-Bt, 浸潤性膀胱癌に対しては膀胱全摘除術を含めた集学的治療が一般的である。これは深達度の高い腫瘍は転移などを起こしやすく, 早期に根治的治療が必要であると考えられているからである^{1,2,7)}。しかし, 膀胱全摘除術は現在においても患者の生活の質 (quality of life = QOL) を著しく損ねる治療法であり, 可能であれば膀胱を温存する治療が望ましい。一方, 組織学的異型度も予後に影響を与え, 異型度が高い腫瘍は進行が早いと考えられている^{2,3,7)}。このため表在性膀胱癌であっても G3 成分を含む症例では治療法の選択に苦慮する場合が生じる。特に TUR-Bt の結果 pT1b であった場合, 膀胱に腫瘍が残っていないか, 実際には筋層への浸潤があつたのではないかなどの疑問が生じ, しばしば患者に膀胱全摘除術を勧

める結果となる。実際に今回われわれが検討した G3 成分を含む表在性膀胱癌患者33例中組織学的深達度が pT1b であつたのは24例であり, その中の15例で膀胱全摘除術が勧められた。その選択のおおまかな基準は腫瘍径が 30 mm 以上であること, 20 mm 以上 30 mm 未満であるが多発していること, 20 mm 未満でも非乳頭状あるいは広基性で多発し, 壁内リンパ管侵襲を認めることなどである。これは pT1b で腫瘍が大きい場合, 広基性あるいは多発性である場合, 壁内リンパ管侵襲を認める場合には TUR-Bt 後の腫瘍残存の可能性および再発の可能性が高いと考えたからである。実際には15例中7例のみが膀胱全摘除術を了承したに過ぎなかったが, 今回はこのおおまかな基準が有効であつたかどうか検討することも重要な課題の一つであつた。

表在性膀胱癌が TUR-Bt 後に進行する頻度に関する因子としては性別, 組織学的異型度, 腫瘍数, 腫瘍形態, 組織学的深達度などが考えられている^{7,8)}。性別では女性の方が予後が悪いとされており^{9,10)}, 今回の検討でも女性は4例中2例 (50%) が進行し死亡しているが, 症例数が少ないため統計学的には有意ではなかった。異型度の影響は今回全例が G3 を含んでいるため検討しなかった。腫瘍数は多発例の方が進行する可能性が高いとの報告もあるが¹¹⁾, われわれの症例では有意差は認められなかった。腫瘍形態では非乳頭状腫瘍が乳頭状より予後が悪いことが報告されている¹²⁾。われわれの症例でも非乳頭状あるいは広基性が乳頭状あるいは有茎性に比し有意に予後が悪かつた。深達度は表在性膀胱腫瘍の中でも pT1b が pTa, pT1a より有意に進行する可能性が高いと報告されており^{1,2,7,13)}, この因子が最も予後に影響を与えると考えられている。しかし今回の検討では有意差は認められなかった。これは最後まで観察できた pT1b 症例21例中進行し死亡したのは5例 (24%) と, 報告されている頻度より低かつたためと思われる。また, 腫瘍に上皮内癌 (CIS) が混在している場合進行する可能性が強いと報告もある¹⁴⁾。われわれもこの10年間に G3 の表在性膀胱癌に CIS が混在している例を3例認めたが, いずれも CIS が主体を成していた

ため今回の検討からは除外した。われわれのおおまかな基準に従い膀胱全摘除術が勧められたのは予後が検討された30例中14例であった。このうち6例に膀胱全摘除術が施行された。残りの8例は本人の拒否あるいは他の理由で膀胱全摘除術を行うことができず、化学療法あるいは放射線療法、1例においては膀胱注療法のみが追加された。膀胱全摘除術が行われた6例中死亡したのは1例で後に遠隔転移が出現した症例である。膀胱全摘除術が行われなかった8例中4例が死亡したが、このうち2例は最後まではっきりした転移が認められず、手術が可能であれば予後が良好であったと推測される。膀胱全摘除術が初回治療時に考慮されなかった16例中死亡したのは1例のみで、途中約2年間来院せずその間に進行してしまっただけの症例である。これらの3つの群を統計学的に検討すると有意に ($P=0.001$) 膀胱全摘除術を考慮しなかった群は予後が良く、考慮したが施行できなかった群は予後は悪かった。つまり、われわれの基準はG3を含む表在性膀胱癌患者のQOLをある程度保ちつつ良好な予後を得るために有用であったと考えられた。しかし、ここで問題となるのは膀胱全摘除術を考慮したにもかかわらず手術が行われなかった8例中現在も生存している4例である。この4例中3例は放射線療法が行われ、他の1例は膀胱注療法のみであった。つまりこの4例に膀胱全摘除術が行われていた場合、患者のQOLから考えると過剰治療となっていたかもしれない。また、今回の検討には加えなかったが、TUR-Bt後G3成分を含むpT1bの腫瘍と診断され、引き続き膀胱全摘除術が行われ、最終的な組織学的深達度がpT2以上と診断された症例は2例のみであった。このことからするとTUR-Btによる深達度の診断は比較的正確に成されていたと考えられ、膀胱全摘除術が行われた7例中生存例5例に関しても膀胱を温存しえた可能性が示唆された。

悪性腫瘍の治療の際、ある程度良好な予後を得ようとする過剰治療の傾向となることが推測される。その頻度を少しでも減らすためには多くの症例を検討し、治療の選択の基準をしっかりとしたものにすることが望ましい。われわれも今後症例数を増やし、膀胱全摘除術を勧める基準をより確固としたものにすることが必要である。一方、今回の結果からするとBCGの膀胱内注入療法が次第に確立されつつある現在では、今後表在性膀胱癌に対しては可及的に膀胱を温存する方向となることが予想される。しかし、膀胱を温存することにより再発を繰り返し、次第に進行してしまう例も経験されることから、今まで以上に十分に患者のインフォームドコンセントを得た上で治療方針を決定する必要があると思われる。

結 語

- 1) 1986年1月から1995年12月までの10年間に帝京大学医学部附属病院において治療された grade 3 成分を含む表在性膀胱癌患者33例について retrospective に検討した。
- 2) 33例中3例は膀胱癌以外の疾患で死亡し、6例が膀胱癌にて死亡した。2年生存率は83%、5年生存率は75%、平均観察期間は50カ月であった。
- 3) 単変量解析では腫瘍形態と腫瘍の大きさが有意な予後判定因子であった。

文 献

- 1) Anderstrom G, Johansson S and Nilsson S: The significance of lamina propria invasion on the prognosis of the patients with bladder tumors. *J Urol* **124**: 23-26, 1980
- 2) England HR, Paris AMI and Blandy JP: The correlation of T1 bladder tumor histology with prognosis and follow-up requirement. *Br J Urol* **53**: 593-597, 1981
- 3) Jordan AM, Weingarten J and Murphy W: Transitional cell neoplasms of the urinary bladder; Can biological potential be predicted from histological grading? *Cancer* **60**: 2766-2774, 1987
- 4) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 泌尿器科病理 膀胱癌取扱い規約 第2版, 金原出版, 東京, 1993
- 5) Kaplan EL and Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* **53**: 457-481, 1958
- 6) Gehan EA: A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily singly-censored samples. *Biometrics* **52**: 203-223, 1965
- 7) Herr HW: High-risk superficial bladder cancer: transurethral resection alone in selected patients with T1 tumor. *Semin Urol* **15**: 142-146, 1997
- 8) 笥 善行, 西尾恭規, 橋村孝幸, ほか: 表在性膀胱癌の浸潤・転移に関する臨床病理学的解析. *泌尿紀要* **38**: 783-788, 1992
- 9) Fleshner NE, Herr HW, Zhang Z-F, et al.: The National Cancer Data Base report on bladder cancer. *Cancer* **78**: 1505-1513, 1996
- 10) Herr HW, Cookson MS, Zhang Z-F, et al.: The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: fifteen year outcome. *J Urol* **158**: 62-67, 1997
- 11) Herr HW, Jakse G and Sheinfeld J: The T1 bladder tumor. *Semin Urol* **8**: 254-261, 1990
- 12) Kakizoe T, Tobisu K, Takae K, et al.: Relationship between papillary and nodular transitional cell carcinoma in the human urinary bladder. *Cancer Res* **48**: 2299-2304, 1989

- 13) Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, et al. : The relationship among multiple recurrences, progression and prognosis of patients with stages Ta and T1 transitional cell cancer of the bladder followed for at least 20 years. J Urol **153** : 1823-1927, 1995
- 14) Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, et al. : Superficial bladder cancer : progression and recurrence. J Urol **130** : 1083-1089, 1983
(Received on October 23, 1997)
(Accepted on March 14, 1998)