泌尿紀要 36：1149-1154，1990

膀胱癌に対する膀胱全摘症例の臨床病理学的検討

長崎大学医学部泌尿器科学教室（主任:斉藤　泰教授）
山下修史，谷口啓輔，鈴　博司，湯下芳明
桜木　勉，金　武洋，進藤和彦，斉藤　泰
国立長崎中央病院泌尿器科（部長：田崎　亨）
堀　建夫，田崎　亨
市立佐世保総合病院泌尿器科（部長：岩崎昌太郎）
小川繁晴，岩崎昌太郎
日赤長崎原爆病院泌尿器科（部長：草場泰之）
由良守司，草場泰之
長崎市立市民病院泌尿器科（部長：原　種利）
今村厚志，原　種利
国立嬉野病院泌尿器科（部長：計屋紘信）
酒井英樹，計屋紘信
佐世保共済病院泌尿器科（部長：松尾喜文）
山田　潤，松尾喜文
健保諫早総合病院泌尿器科（部長：垣本　滋）
松尾良一，垣本　滋
市立八幡病院泌尿器科（部長：林　幹男）
神田　滋，林　幹男
国立佐賀病院泌尿器科（部長：森下直由）
森　下　直　由
大村市立病院泌尿器科（部長：高野真彦）
高　野　真　彦

A CLINICOPATHOLOGICAL STUDY ON PATIENTS WITH BLADDER CANCER TREATED WITH CYSTECTOMY

Shuji Yamashita, Keisuke Taniguchi, Hiroshi Suzu, Yoshiaki Yushita, Tsutomu Sakuragi, Hiroshi Kanetake Kazuhiko Shindo and Yutaka Saito
From the Department of Urology, Nagasaki University School of Medicine
Tateo Hori and Thoru Tasaki
From the Department of Urology, Nagasaki Chuo National Hospital
Shigeharu Ogawa and Shyotaro Iwasaki
From the Department of Urology, Sasebo City General Hospital
Morishi Yura and Yasuyuki Kusaba
From the Department of Urology, Japan Red Cross Society Nagasaki Atomic Bomb Hospital
Atsushi Imamura and Tanetoshi Hara
From the Department of Urology, Nagasaki City Hospital
Hideki Sakai and Hironobu Hakariya
From the Department of Urology, Ureshino National Hospital
Jun Yamada and Yoshihumi Matsuo
From the Department of Urology, Sasebo Kyosai Hospital
Ryoichi Matsuo and Shigeru Kakimoto
From the Department of Urology, Kenkohoken Isahaya General Hospital
Shigeru Kanda and Mikio Hayashi
From the Department of Urology, Yahata City Hospital
Naoyoshi Morishita
From the Department of Urology, Saga National Hospital
Masahiko Takano
From the Department of Urology, Omura City Hospital

A clinical and histopathological investigation was made on 170 patients with bladder cancer who underwent total cytectomy at our institutions between 1982 and 1986. The overall 5-year survival rates of patients with pTis + pTa, pT1, pT2, pT3, pT3b and pT4 were 100, 71.8, 60.7, 39.2, 31.4 and 0% respectively, those of patients with G1, G2 and G3 were 100%, 67.6 %, 35.7% respectively. As for histopathological growth and spread pattern (INF), intramural lymphatic invasion (ly) and venous invasion (v), INFβ, INFγ, ly2, v (+) showed the worst prog-

nosis. These histopathological factors were considered to be closely correlated to each other. Studies on these histopathological factors are very important in planning the subsequent therapy.

(Acta Urol. Jpn. **36**: 1149-1154, 1990)

Key words: Bladder cancer, Cystectomy, Clinicopathological study

緒　　言

近年浸潤性膀胱癌に対して骨盤内リンパ節郭清術を含む根治的膀胱全摘除術や M-VAC 療法を中心とした化学療法などを組み合わせた集学的治療が広く行われているが，その治療成績は未だ不良である．今回長崎大学泌尿器科および関連施設において1982年より5年間に膀胱癌に対して膀胱全摘除術が施行された170例について臨床病理学的検討を行ったので若干の文献的考察を加えて報告する．

対象および方法

対象は1982年1月より1986年12月までの5年間に長崎大学泌尿器科および関連11施設において膀胱腫瘍の治療として膀胱全摘除術を受けた膀胱癌症例180例のうち評価可能な170症例である．男性133例，女性37例で性比は3.7：1であった．平均年齢は男性64.7歳（32～85歳），女性68.9歳（51～81歳）であった．手術法は，骨盤内リンパ節郭清術を含む根治的膀胱全摘術が38例（22%）単純全摘が132例（78%）であった．また男性の尿道全摘が28例に，女性の子宮・腟合併切除が2例に行われていた．また初発例が125例（74%），TUR 後の再発例が45例（26%）であった．なお膀胱癌に関する記載は日本泌尿器科学会「膀胱癌取り扱い規約」に従い，生存率は実測生存率および Kaplan Meier 法による累積生存率を用い，有意差検定には generalized Wilcoxon test を用いた．

結　　果

I．病理組織像

1．組織型および異型度

組織型は移行上皮癌158例，扁平上皮癌11例，腺癌1例であり，移行上皮癌の組織学的異型度は G1，7例，G2，70例，G3，70例，不明11例であった．

2．病理組織学的深達度

病理組織学的深達度は，pTis 8例，pTa 6例，pT1 54例，pT2 21例，pT3 61例，pT4 20例であった．pT1 以下の表在性腫瘍が68例で40%，pT2 以上の浸潤性腫瘍が102例で60%であった．表在性腫瘍の大半は再発をくりかえすもの，あるいは，TUR 困難な多発性腫瘍であった．

3．その他の病理組織学的因子の検討

1）浸潤増殖様式（INF）

浸潤増殖様式の判明していたものは120例で INF α 43例（36%），INF β 30例（25%），INF γ 47例（39%）であった．

2）膀胱壁内脈管侵襲（ly，v）

壁内リンパ管侵襲の判明していたものは，126例で，ly 0，74例（59%），ly 1，30例（24%），ly 2，22例（17%）．壁内静脈侵襲の判明していたものは，124例で，v（－）92例（74%），v（＋）32例（26%）であった．

II．各因子の相互関係

1）Stage と grade・cell type の関係（Table 1）．

移行上皮癌では pT1 以下では，G2 が最多，pT2 以上では，各 stage とも G3 が最多であった．また扁平上皮癌，腺癌では，ほとんどが pT3a 以上の高度浸潤癌であった．

2）Stage と ly・v・INF の関係（Table 2）．

ly（＋）症例は pT1 で23%，pT2 で50%，pT3a 以上では62%を占め，特に深在リンパ管に浸潤の認められる ly 2 の症例は，全例 pT3a 以上の高度浸潤癌

Table 1. Relationship among pathological stage, grade and cell type

	pTis	pTa	pT1	pT2	pT3a	pT3b	pT4
G1	0	3	3	0	0	0	0
G2	8	2	42	5	5	4	4
G3	1	0	8	10	20	21	10
SCC	0	0	1	0	2	5	3
AC	0	0	0	0	1	0	0

SCC : Squamous cell carinoma, AC : Adenocarcinoma

Table 2. Relationship among pathological stage and other factors

	INF			ly			v	
	α	β	γ	0	1	2	(－)	(＋)
pTis	6	0	0	7	0	0	7	0
pTa	5	0	0	5	0	0	5	0
pT1	25	13	3	30	9	0	39	1
pT2	1	4	2	4	4	0	5	3
pT3a	1	5	13	5	10	5	9	9
pT3b	2	7	17	12	5	12	16	13
pT4	3	1	12	8	4	4	11	15

Table 3. Relationship among grade and other factors

	INF			ly			v	
	α	β	γ	0	1	2	(−)	(+)
G1	5	1	0	4	0	0	4	0
G2	34	17	7	41	11	5	49	7
G3	3	13	35	21	18	14	30	22

Table 4. Relationship among INF, ly and v

	ly			v	
	0	1	2	(−)	(+)
INFα	36	4	2	40	2
INFβ	14	10	5	19	10
INFγ	21	15	15	31	20

であった．v（+）症例は pT1 で3％，pT2 で38％，pT3a 以上で43％であった．また stage と INF との関係では，pT1 以下では INF α が最多，pT2 では INF β，pT3a 以上では INF γ が最多であり，stage の進行に伴って浸潤増殖様式は INF α から，INF β，INF γ へと移行していた．

3）Grade と ly・v・INF の関係（Table 3）．

ly（+）症例は G1 では0％，G2 では28％，G3 では60％であり，v(+) 症例は，G1 で0％，G2 で13％，G3 で73％であった．また grade と INF との関係では G1 では INF α>INF β で INF γ は無く，G2 では INF α>INF β>ING γ，G3 では INF γ>INF β>INF α となっていた．

4）INF と ly・v の関係（Table 4）

ly（+）症例は INF α では14％，INF β で52％，INF γ で59％であった．v（+）症例は INF α で5％，INF β で34％，INF γ で39％であった．

Ⅲ．病理組織学的因子と生存率

1）Stage 別実測生存率（Fig. 1）．

Stage 別5年生存率を比較すると pTis+pTa 100％，pT1 71.8％，pT2 60.7％，pT3a 39.2％，pT3b 31.4％，pT4 0％であり pT3a 以上は pT2 以下より有意に（P<0.01）予後不良であった．

2）Grade 別実測生存率（Fig. 2）．

Grade 別5年生存率の検討では，G1，100％，G2，67.6％，G3，35.7％であり G3 は G1，G2 に比し有意に（P<0.01）予後不良であった．

3）浸潤増殖様式と生存率（Fig. 3）

INF 別5年生存率は，INF α 71.3％，INF β 41.0％，INF γ 15.3％で INF β と INF γ は

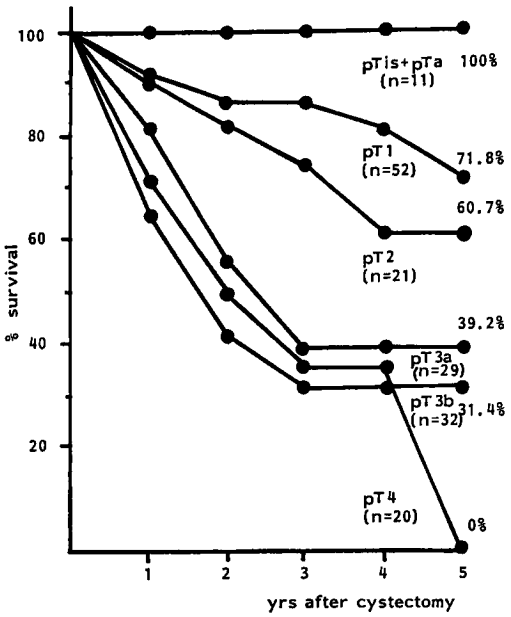

Fig. 1. Survival rates related to pathological stage

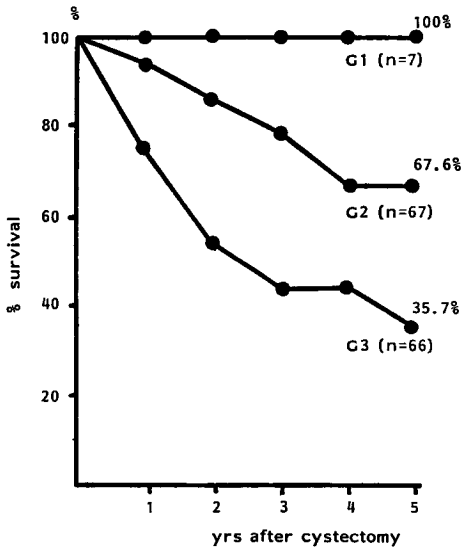

Fig. 2. Survival rates related to histological grade

INF α に比し有意に（P<0.01）予後不良であったが，INF β と INF γ との間には有意差は認めなかった．

4）壁内リンパ管侵襲度と生存率（Fig. 4）．

ly 別5年生存率は，ly 0 38.9％，ly 1 57.6％，ly 2 22.7％で ly 2 は ly 0 と ly 1 に比し有意に（P<0.01）

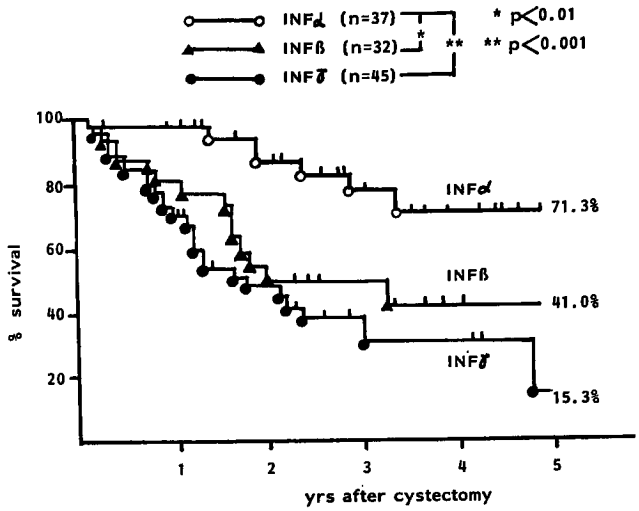

Fig. 3. Survival rates related to histopathological mode of spread and growth pattern

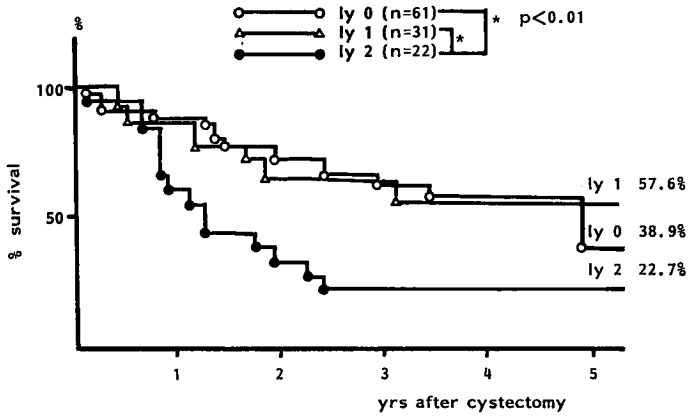

Fig. 4. Survival rates related to intramural lymphatic invasion

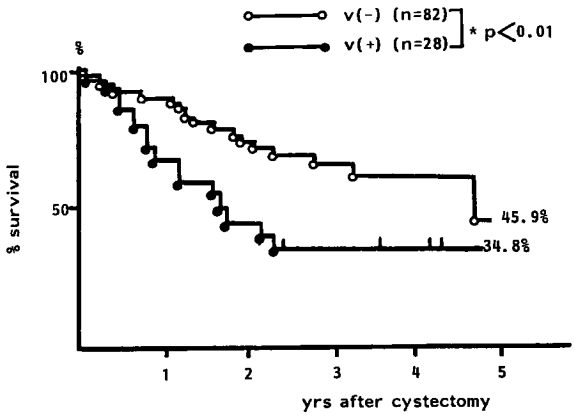

Fig. 5. Survival rates related to intramural venous invasion

予後不良であったが，ly 0 と ly 1 の間には有意差は認めなかった．

5） 壁内静脈侵襲の有無と生存率（Fig. 5）．

v 別5年生存率では，v（＋）群が34.8%，v（－）群が45.9%で，v（＋）群の方が v（－）群より有意に（P<0.01）予後不良であった．

考　　察

膀胱癌の予後を左右する因子として，その病理組織学的所見がきわめて重要であることは広く知られているところであり古くより多数の報告がある．今回著者らは，膀胱全摘標本の病理組織学的因子別の予後を中心に考察した．

1） 組織学的深達度．異型度と予後

組織学的深達度は古くから最も重要な予後因子として考えられており Jewett らの報告[1] 以来数多くの報告がなされているが，それらを要約すると以下のごとく大きく3つに分類される．①筋層への浸潤があればその深さにかかわらず予後が悪くなるとするもの[2,3]．つまり pT1 と pT2 以上の間で生存率に大きな差があるとするもの．②筋層浸潤の深さの程度が予後に大きく影響するとするもの[4-7]　つまり pT2 と pT3a の間で生存率に大きな差があるとするもの．③筋層外への浸潤の有無で予後に大きな差があるとするもの[8]．つまり pT3a と pT3b の間で生存率に大きな差を認めるとするもの．

今回の著者らの検討では5年生存率は pT2, 60.7%，pT3a 39.2%とこの両者間で大きな差を認め，上記の分類の②に相当する結果であった．つまり膀胱癌に対する最近の集学的治療の進歩に伴い pT2 までの予後は比較的良好と思われた．しかし，pT2 のなかでも脈管侵襲陽性例および浸潤増殖様式で INF γ の症例では5年生存率33%と高度浸潤癌と同様予後不良であり諸家の報告のごとく stage は最も重要な予後因子ではあるものの，これを単独因子として予後を予測することは妥当でないと思われた．

また，異型度も Broders の報告[9] 以来重要な予後因子と考えられ著者らの検討でも5年生存率 G1, 100%，G2, 68%，G3, 36%と grade の上昇とともに明らかに予後は不良になっていた．しかし統計学的有意差はないとするものや stage ほど重要でないとする報告[9,10]もみられ grade も stage と同様，単独で予後を推定することは困難と思われる．

2） 組織学的浸潤増殖様式と予後

組織学的浸潤増殖様式は，深達度，異型度と密接な関係を有しており，黒田は[6] さらに異型度よりも予後に大きく影響していたとしている．Mostofi は[12] 浸潤増殖様式を，①塊状浸潤型（en bloc invasion）②触手状浸潤型（tentacular invasion）③リンパ管内蔓延型（lymphatic invasion）の3つに分類しているが，吉田は[13]この分類を使用し，予後との関係を検討した結果，5年生存率はそれぞれ37.9%，7.6%，9%であったとしている．柏井[14]，黒田[6]，松岡[8]らも同様に INF α, β, γ と進むにつれて生存率が低下し予後不良であったと報告している．著者らの5年生存率の検討でも INF α に比し INF β, INF γ は有意に（P<0.01）予後不良であったが，INF β と INF γ との間では統計学的有意差は認めず，吉田[13] 柏井[14]らの報告と同様の結果であった．この結果は脈管侵襲陽性例の占める割合が INF α と INF β の間で大きく差があり INF β と INF γ との間ではほとんど差が無かった結果（Table 4）と関連しているものと思われる．

3） 壁内脈管侵襲と予後

Jewett[15], Bell[16] らの報告では脈管侵襲は深達度および異型度と高い相関性を有しており深達度あるいは異型度が高くなると脈管侵襲の頻度も高くなっている．今回の著者らの分析でも同様の傾向が認められた．また脈管侵襲と予後の関係においても Mcdonald[17] は5年生存率は陽性例で11%，陰性例で37.8%と明らかな差を認め，本邦でも松村[18]，柏井[14]らが同様の報告をしている．今回の著者らの検討ではリンパ管侵襲別5年生存率は ly 0 と ly 1 との間で有意差はなかったが ly 2 は明らかに予後不良で黒田[6] らの報告と同様リンパ管侵襲はあっても表在リンパ管までにとどまる症例では予後良好であるが，深在リンパ管まで侵襲のある症例ではきわめて予後不良と思われた．また壁内静脈侵襲においても諸家の報告と同様，陽性例は陰性例に比し有意に（P<0.01）予後不良という結果であった．

4） 各因子の総合的検討

今回の著者らの検討で明らかな予後不良因子と考えられるものは異型度で G3, 深達度で pT3 以上，浸潤増殖様式で INFβ と INF γ 壁内リンパ管侵襲で ly 2, 壁内静脈侵襲で V（＋）であった．しかし，これらの各因子は相互に高い相関性を有しているものの，いずれも単独因子のみで予後を占うことは危険が大きいと思われ，これらのすべての因子を分析することによって，各症例のより正確な悪性度を推測することが可能で，術後の補助化学療法の適応を決定する上でも重要と思われる．

結　　語

1982年より1986年までの5年間に長崎大学および関連施設において，膀胱癌に対して膀胱全摘除術が施行された170症例の摘出標本の病理組織学的検討を行い，さらに各因子別の予後を検討し以下の結果を得た．

1. 組織学的異型度，深達度，浸潤増殖様式，壁内リンパ管侵襲，壁内静脈侵襲は相互に密接に関連していた．

2. 病理組織学的深達度，および異型度別実測5年生存率は pTis+pTa 100%，pT1 71.8%，pT2 60.7%，pT3a 39.2%，pT3b 31.4%，pT4 0%，G1 100%，G2 67.6%，G3 35.7%と pT3a 以上および G3 がそれ以下のものに比し有意に（P<0.01）予後不良であた．

3. 浸潤増殖様式別の累積5年生存率は INF α 71.3%，INF β 41.0%，INF γ 15.3%と INF β と INF γ は INF α に比し有意に（P<0.01）予後不良であった．

4. 脈管侵襲別の累積5年生存率は ly 0 38.9%，ly 1 57.6%，ly 2 22.7%，v（−）45.9%，v（+）34.8%と ly 2 と v（+）が，それぞれ ly 0, ly 1, v（−）に比し有意に（P<0.01）予後不良であった．

5. 以上のごとくそれぞれの病理組織学的因子は予後と高い関連性を有しており，これらの因子を総合的に分析することによってそれぞれの症例のより正確な悪性度を知ることが可能で，術後の治療方針を決定する上でも重要と思われた。

稿を終えるにあたり御校閲を賜った恩師斉藤　泰教授に深謝致します．さらに今回の調査にご協力をいただいた関連施設の諸先生方に感謝の意を表します．

文　　献

1) Jewett HJ and Strong GH: Infiltrating carcinoma of the bladder wall to incidence of local extension and metastasis. J Urol **55**: 362-372, 1946
2) Kerr WS Jr and Colby FH: Carcinoma of the bladder: a correlation of pathology with treatment and prognosis. J Urol **65**: 841-844, 1951
3) Richie JP, Skiner DG and Kaufman JJ: Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 16 years of experience. J Urol **113**: 186-189, 1975
4) Jewett HJ: Carcinoma of the bladder: influence of depth of infiltration on the 5-year results following complete extripation of the primary growth. J Urol **67**: 672-676, 1952
5) Marsh RJ and Ceccareli FE: Ten year analysis of primary bladder tumors at Brooke General Hospital. J Urol **91**: 530-532, 1964
6) 黒田昌男：膀胱癌の臨床的病理学的検討—浸潤性膀胱癌の予後規則制因の検討—．日泌尿会誌 **75**: 379-389, 1984
7) 八木静男，白浜　勉，後藤俊弘，陳　英輝，柿木敏明，落司孝一，川原元司，下稲葉耕生，坂本日朗，大井好忠：膀胱全摘除術を施行した膀胱癌の臨床的病理組織学的研究．日泌尿会誌 **79**：274-282, 1988
8) 松岡　啓，植田省吾，中村芳文，中山　実，小林政次，大薮祐司，宮崎文男，野田進士，江藤耕作：浸潤性膀胱癌の予後因子の検討．日泌尿会誌 **76**: 723-733, 1985
9) Broders AC: Epithelioma of the genitourinary organs. Ann Surg **75**: 574-606, 1922
10) Pryor JP: Facters influencing the survival of patients with transitional cell tumours of the urinary bladder. J Urol **45**: 586-592, 1973
11) Barnes RW, Dick AL, Hadley HL and Jonston OL: Survival following transurethral resection of bladder carcinoma. Cancer Res **37**: 2895-2897, 1977
12) Mostofi FK: Pathological aspects and spread of carcinoma of the bladder. JAMA **206**: 1764-1769, 1968
13) 吉田　修：膀胱癌に関する病理組織学的研究（予後に影響を及ぼす組織像の分析と抽出）．泌尿紀要 **12**：1374-1396, 1966
14) 柏井浩三，河西宏信，高橋香司，藤岡秀樹，永友知英，藤井和子：膀胱腫瘍の発育様式に関する病理学的分類試案とその臨床的意義．日泌尿会誌 **67**：775-784, 1976
15) Jewett HJ and Eversole SL Jr: Carcinoma of the bladder: characteristic modes of local invasion. J Urol **83**: 383-389, 1960
16) Bell JT, Burney SW and Friedell GH: Blood vessel invasion in human bladder cancer. J Urol **105**: 675-678, 1971
17) Mcdonald JR and Thompson GJ: Carcinoma of the urinary bladder: a pathologic study with special reference to invasiveness and vascular invasion. J Urol **61**: 435-445, 1948
18) 松村陽右，新島瑞夫：膀胱腫瘍の臨床的統計的研究．第2報．病理組織像と予後を中心として．日泌尿会誌 **68**：1-10, 1977

(Received on April 16, 1990
Accepted on July 2, 1990)
（迅速掲載）