

Low grade の表在性膀胱癌の治療成績

横浜市立大学医学部泌尿器科学教室

三浦 猛・桜本 敏夫・野口 純男

執印 太郎・森山 正敏・窪田 吉信

TREATMENT OF LOW GRADE AND LOW STAGE
URINARY BLADDER CANCER

Takeshi MIURA, Toshio SAKURAMOTO, Sumio NOGUCHI,

Taro SHUIN, Masatoshi MORIYAMA and Yoshinobu KUBOTA

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

Fifty-seven patients with low-grade and low-stage urinary bladder cancer were treated at our University Hospital between 1970 and 1980.

The incidence of low grade and low stage cases was higher in the young group than in the older group, and in male than in female ($p < 0.05$).

Most of the patients were well-controlled by either TUR or other conservative therapies. The 5-year relative survival rate was 113%. The 5-year actual cumulative recurrence rate after TUR was 63%, whereas, the 5-year actual cumulative recurrence rate was only 35.4% in those who received intravesical instillation therapy and 25% in those who undergone RCH (Radio-Chemo-Hyperthermia) therapy.

Five patients (9%) showed an increase of tumor grade from low to intermediate at the time of intravesical recurrence, but no patient showed a change from low to high grade.

Key words: Low grade and low stage, Bladder cancer

緒 言

膀胱癌は、本邦の尿路悪性腫瘍中、もっとも発生頻度の高い癌であり、これまで数多くの治療成績の報告がある¹⁻³⁾。このうち、表在性膀胱癌に対する治療法は、最近、経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TUR-Bt) を中心に、膀胱を保存する治療法がおもにおこなわれる⁴⁻⁶⁾ ようになってきた。最近、膀胱癌の治療に際し、これまでの進展度 (stage) に加えて、異型度 (grade) が予後を左右する重要な因子と考えられてきたが、これまでの表在性膀胱癌の治療成績で grade を考慮した成績は、少数の報告^{7,8)} があるのみである。そこで今回は、TUR-Bt を中心とした膀胱保存術式の適応を考えるうえから、表在性膀胱癌 (Ta, T₁) のうち、low grade (G₀, G₁) の膀胱癌患者に限ってその治療成績をおもに再発の面から検討したので報告する。

被検対象ならびに方法

1970年1月より1980年12月までの11年間に、横浜市立大学泌尿器科を受診し、病理組織学的に移行上皮癌と確定診断のえられた膀胱腫瘍患者は207例で、そのうち初回治療で、low grade (G₀, G₁), low stage (T_a, T₁) と診断された男子50例、女子7例の計57例を被検対象とした。他院治療例、腎盂尿管腫瘍の合併例および上皮内癌の症例は除外した。

術後2年までは3カ月おき、それ以後は6カ月おきの内視鏡検査、年1回のIVP検査、そして頻回の尿細胞診検査を施行して経過観察をおこなった。

生存率の算出は、実測生存率をまず求め、さらに期待生存率で除して、相対生存率を求めた。再発率の算出は、実測生存率に準じて計算して非再発率を求め、そこから累積再発率を求めた。

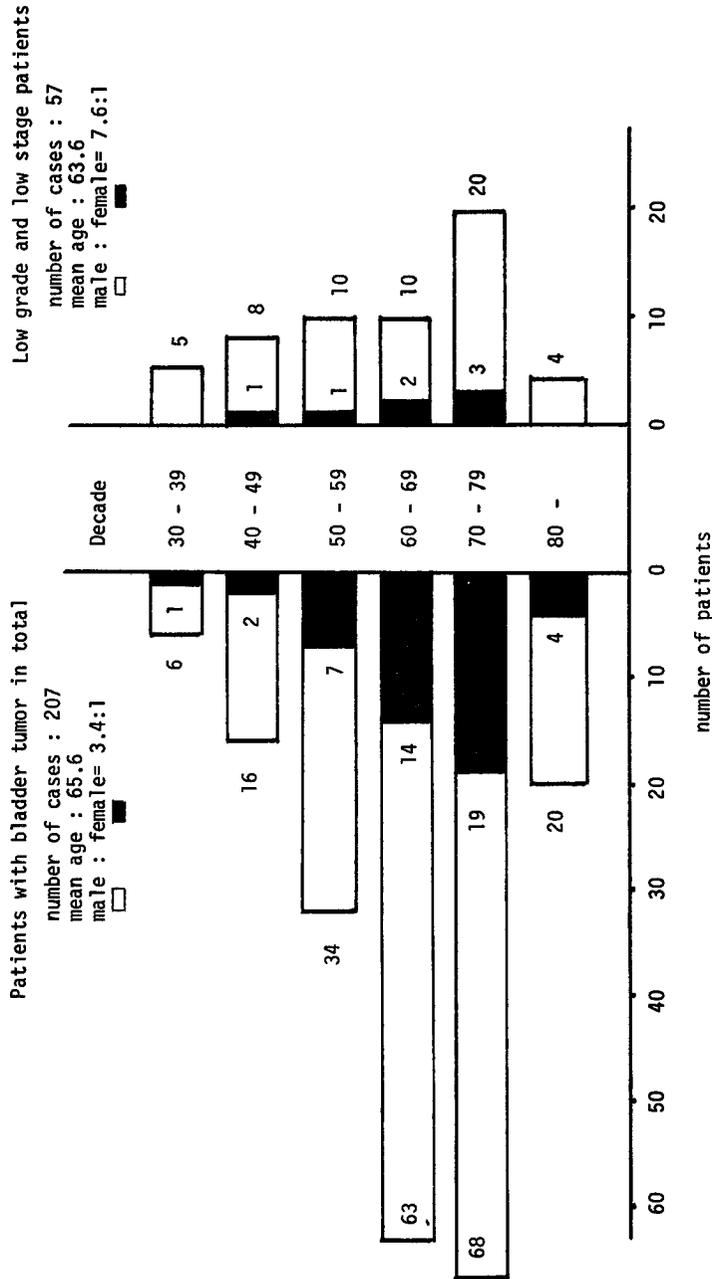


Fig. 1. Age and sex distribution of patients with bladder carcinoma (n=207) and those with low grade and low stage cancer (n=57). Low grade and low stage cases showed higher incidence in the young group than in the older group ($p<0.01$) and in male than in female ($p<0.05$). Open and closed bars indicate male and female cases, respectively.

結 果

1) 発生頻度

low grade, low stage の症例は、全膀胱癌患者の約30%をしめている。grade 別では、low grade の全症例の約80%が low stage であり、stage 別では、low stage 全症例の約60%が low grade であった。low grade, low stage 症例の年齢、男女比を Fig. 1 に、全症例の grade および stage 別構成を Table 1 にしめす。low grade, low stage の膀胱癌症例は、平均年齢 63.6 歳、男女比 7.1:1 で、これは統計学的に全症例と比較すると、若年者 ($P<0.01$) ならび男子 ($P<0.05$) に有意に多発していた。

2) 症 状

low grade, low stage 症例の大部分 52 例 (91%) が無症候性血尿を主訴としていた。ほかに前立腺肥大症を合併しているための頻尿、排尿困難が 5 例に認められたが、排尿痛などの膀胱刺激症状をしめた症例は 1 例もなかった。

3) 尿細胞診

尿細胞診検査は、初回治療時 45 例 (79%) に施行したが、class III b 以上の陽性例は、6 例 (11%) にすぎなかった。しかし、再発症例のうち、再発腫瘍の grade の悪化した 5 例では、再発時の尿細胞診検査で全例陽性であった。このうち 1 例のみが初診時より陽性であった。

4) 治療法

初回治療法としては、経尿道的膀胱腫瘍電気凝固術 (TUC-Bt) 1 例、粘膜下腫瘍切除術 4 例、水圧療法 2 例、膀胱部分切除術 4 例、経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TUR-Bt) 45 例、膀胱全摘除術 1 例と多種の治療法が施行されていた。再発腫瘍に対する治療はおもに TUC-Bt, TUR-Bt が施行されたが、この時点での膀胱全摘除術も 2 例に施行された。

5) 再発腫瘍の grade の変化

low grade, low stage 症例 57 例の約半数の 27 例に再発を認め、grade の変化は、G₁ より G₂ の変化を 5 例 (9%) に認めたが、G₁ より G₃ へ変化した症例は認められなかった。

6) 生存率

low grade, low stage 症例 57 例の 5 年実測生存率は 93%、5 年相対生存率は 113% と同一期間の全膀胱癌症例 207 例の 5 年実測生存率 69%、5 年相対生存率 85.8% に比較し良好であった (Fig. 2)。期間中の死亡例は 4 例で、そのうち膀胱癌による癌死は 1 例のみであった。

7) 治療法別累積再発率 (Fig. 3)

TUC-Bt 施行 14 例の 5 年累積再発率は 88%、粘膜下腫瘍切除術施行 4 例のそれは 75%、膀胱部分切除術施行 6 例のそれは 50%、そして TUR-Bt 施行 30 例のそれは 63% で、各群の 5 年累積再発率の間には、統計学的に有意の差は認められなかった。再発までの期間は、平均で TUC-Bt 施行例が一番短かく 4 カ月、ついで TUR-Bt 施行例が 7.8 カ月、そして膀胱部分切除術施行例が 14.7 カ月であった。

8) 再発予防法と再発率

再発予防を目的として膀胱内予防注入療法を 15 症例に施行した。方法は、TUR-Bt 施行後に月 1 回、2 年間の膀胱内注入をおこなった。使用した制癌剤は、Carbazilquinone (CQ) 3 mg あるいは、Adriamycin (ADM) 30 mg を生食 30 ml に溶解して使用した。TUR-Bt 施行後の予防注入施行群 15 例と、予防注入非施行群 23 例の再発率を Fig. 4 に示す。予防注入施行群では、1 年以内の再発は認められず、2 年累積再発率 25.8%、5 年累積再発率 35.4% であった。これは、予防注入非施行群の 1 年累積再発率 36%、2 年累積再発率 53%、5 年累積再発率 63% に比較し有効で、統計学的には、2 年以内の再発率に関しては有意の差 ($P<0.05$) を認めた。注入薬剤間では、再発率に差は認められなかった。

多発性腫瘍や、再発をくり返す症例の再発予防を目的として、TUR-Bt 施行後に放射線療法に Bleomycin (BLM) を加えた膀胱内温熱療法 (Radiochemo-hyperthermia 療法: RCH 療法と略す) を施行した。RCH 療法は、膀胱部に放射線を照射直後、BLM 30 μ g/ml を加えた 43°C 前後の温生食水を用いて膀胱灌流をおこない、これを毎日約 1 時間施行し、週 5 回、計 12~15 回を 1 クールとした。放射線照射は 1 回 200 rads 施行し、計 4,000 rads を目標とした。施行例は 5 例であり、全例 2 年以内の再発を

Table 1. Relationship between grade and stage in 207 patients with urinary bladder cancer

Stage	Grade		
	G0,G1	G2	G3
T1	57	37	11
T2	10	10	7
T3	4	5	30
T4	2	2	18

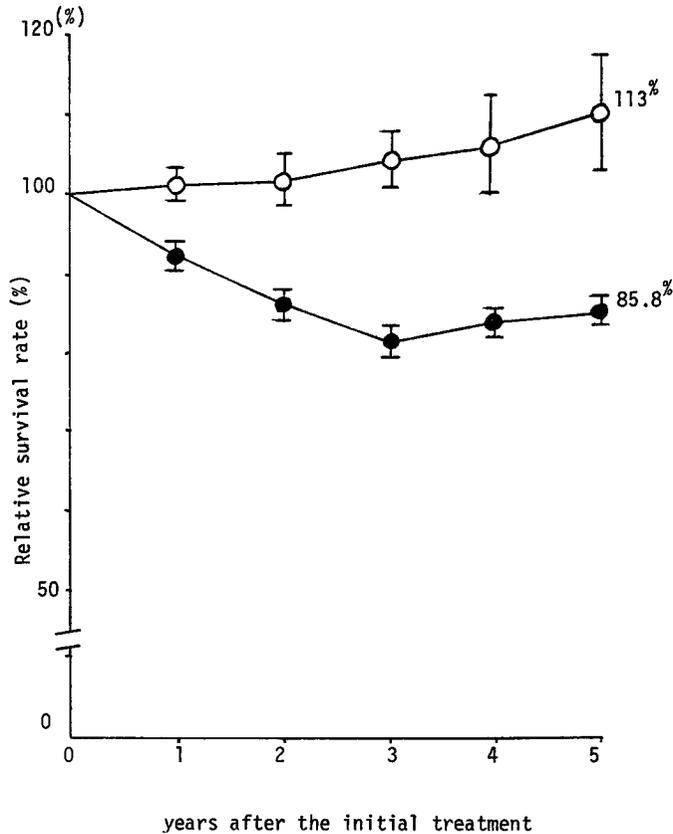


Fig. 2. Relative survival rates of patients with low grade, low stage cancer and of total cases. (○); mean relative survival rate of 57 low grade and low stage bladder carcinoma patients and (●); average survival rate of all 270 patients with bladder carcinoma during the same period. Bars indicate standard deviation of means.

認めず、その後4年目に1例の再発を認めたが、TUR-Btにて切除可能で、5年累積再発率は25%であった。

考 察

膀胱癌に対する治療法の選択や、その予後に関して、腫瘍の grade, stage に対する考えが最近変化してきている。まず表在性膀胱癌の stage は、これまでの T₂ (B₁) 以下とする考えから T₁ (A) 以下とし、少しでも筋層に浸潤を認めるものは浸潤癌として治療すべきとする Skinner ら¹⁰⁾の考えが一般化している。また表在性膀胱癌の予後に関して膀胱を温存すべきかどうかが決する因子として、あるいは膀胱保存術施行後の再発に関する因子として grade が重要な要素であると考えられてきている^{11,15)}。そこで今回われわれは、TUR-Bt を中心とした膀胱保存術式の適応を

考えるうえから、表在性膀胱癌を T₁, T₁ にかぎり、さらに low grade (G₁) の症例のみを対象としてその治療成績を検討した。

low grade, low stage の膀胱癌の診断法として尿細胞診を検討したが、初回時の陽性率は11%と低く、早期発見のためのスクリーニング法としてはあまり期待できないと考えられた。しかしつぎに述べるように、再発腫瘍において grade の増悪症例の早期発見の手段として、また low grade の腫瘍とともに high grade の腫瘍、Carcinoma in situ あるいは上部尿路腫瘍の合併の可能性を判断する手段として重要な検査法であると考えられた。

表在性膀胱癌の一部には再発腫瘍の grade が変化するものがあり問題となっている。これまでの報告では、斉藤ら⁷⁾は8%、丸ら⁸⁾は8.1%、新島ら¹⁾は10.8%に認められたとしており、その割り合いは10%前後

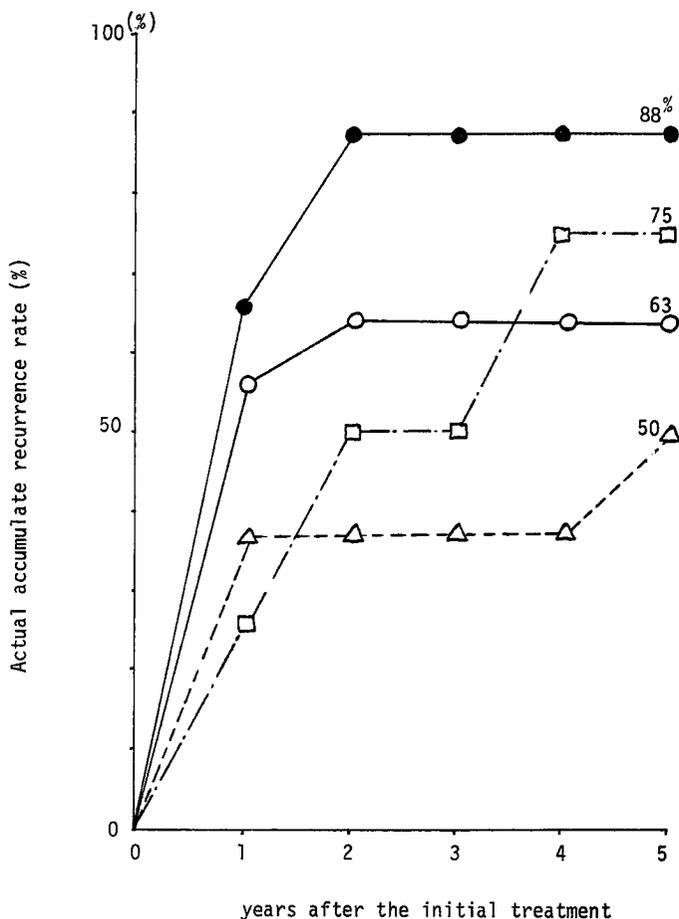


Fig. 3. Actual cumulative recurrence rate after various surgical treatments. —●—, TUC-Bt (n=14); —○—, TUR-Bt (n=30); —□—, submucosal resection (n=4); —△—, partial cystectomy (n=6).

と考えられている。今回の統計では5例(9%)に再発腫瘍の grade の変化を認めた。いずれも grade I より grade II への変化であり, grade III への変化は認められなかったが, grade の増悪した際尿細胞診は全例陽性となった。組織学的にどの low grade 腫瘍が grade の変化をおこすのかわからないについては, 癌細胞の染色体検査や膜の表面抗原 (ABH 抗原など) の分析などが今後役立つかもしれない。

low grade, low stage の膀胱癌の治療で問題となるのは再発の問題である。初回治療法別の再発をみると, 粘膜下腫瘍切除術では, 高安ら²⁾は5年再発率59%, 丸ら³⁾は88.9%と報告しており, われわれの場合も75%の再発を認めている。膀胱部分切除術では, 5年再発率で, 三品ら¹¹⁾は43%, 斉藤ら⁷⁾は54%, 丸ら³⁾は53.8%, 高安ら²⁾は60%と報告しており, 少数

例だがわれわれも半数に再発を認めた。TUR-Bt 後の5年再発率も, 高安ら²⁾は60%, 斉藤ら¹⁴⁾は55%, 丸ら³⁾は71.2%と報告しており, われわれの場合も, 5年累積再発率63%であった。このように, low grade, low stage の膀胱癌の再発は, いずれの治療においても高率であり, 有効な再発予防の対策が望まれている。

表在性膀胱癌の再発予防法として, 膀胱内予防注入療法を施行した。再発の時期が大部分2年以内であることから, 制癌剤の膀胱内注入は, 月1回, 2年間を原則としておこなった。その結果, TUR-Bt 施行後に CQ 3 mg, あるいは ADM 30 mg の予防注入施行群15例の5年再発率は, 35.4%と非注入群の5年再発率63%と比較し良好で, 再発出現の時期も遅れることが観察された。斉藤ら¹⁴⁾も Thio-TEPA を使用し

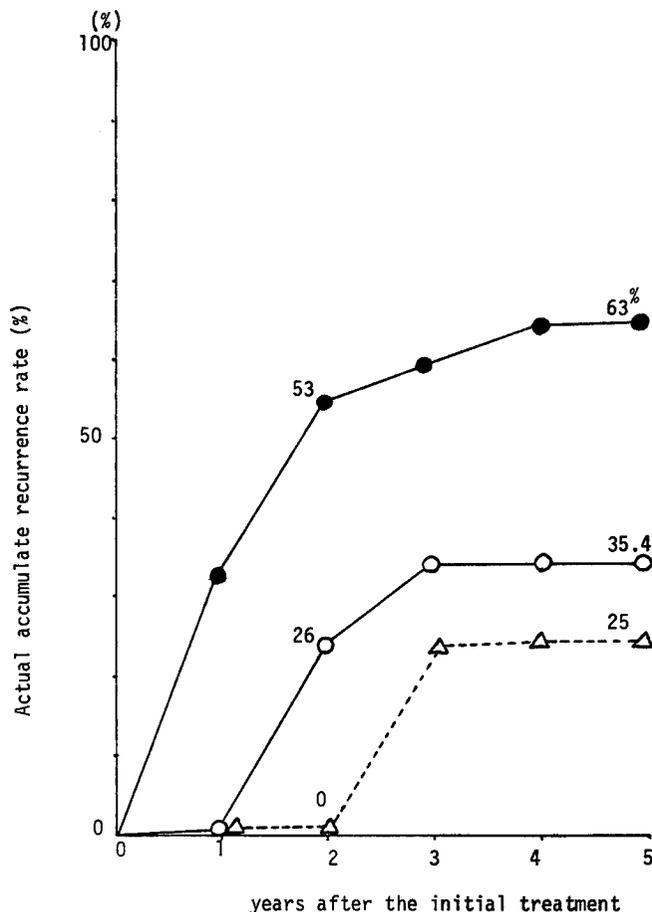


Fig. 4. Comparison of actual cumulative intravesical recurrence between TUR-BT only (—●—, n=23), instillation of anticancer drugs after TUR-Bt (—○—, n=15) and radiochemo-hyperthermia (RCH) after TUR-Bt (—△—, n=5)

た膀胱内予防注入療法で、術後早期の再発は有意に減少したと報告している。しかし、長期に再発を観察すると、非注入群との差は少なくなる傾向があり、今後とも注入薬剤の選択と濃度および投与期間などにつき検討していく必要がある。

表在性膀胱癌の再発を左右する因子として grade とともに腫瘍数があげられている。齊藤ら¹⁴⁾は、単発例の5年再発率50%に対し多発例のそれは83%、丸ら⁹⁾は単発例58.7%に対し、多発例80%と多発例の再発率の高いことを報告している。われわれは、多発性の表在性膀胱癌の再発予防を目的として、TUR-Bt 施行後に、放射線療法およびプレオマイシンを加えた温熱療法⁹⁾(RCH療法)を5例に施行したところ、2年以内の再発はなく、5年累積再発率は、25%と良好であった。表在性膀胱癌に対する放射線療法は、丸

ら⁹⁾も4例に施行し、その有用性を報告している。われわれのおこなったRCH療法は、窪田が報告^{5,13)}したように、放射線療法単独と比較し、低線量(4,000 rads)にて効果が期待できることや、膀胱内灌流による温熱療法が、熱のおよぶ範囲の問題から、表在性膀胱癌の治療にとくに有効であると考えられた。しかし、2年以内の再発は認めなかったものの、3年後には1例の再発を認め、また副作用として膀胱刺激症状を認める以外に、長期間の後におこる膀胱萎縮などの可能性があり、今後さらに検討していく考えである。

low grade, low stage の膀胱癌の治療成績は、生存率で比較するかがり良好で、治療法別でも大差はなかった。高安ら²⁾は、5年生存率100%、八木ら³⁾も5年生存率100%と報告しており、われわれの成績も5年実測生存率93%、5年相対生存率113%と良好であ

った。

以上のことから、low grade, low stage の膀胱癌の治療法としては、TUR-Bt を中心として膀胱の保存を計るいっぽう、効果的な再発予防法を講ずる必要がある。そして定期的な内視鏡検査と尿細胞診検査をしつつ、注意深く経過を観察し、再発に際しては、再発腫瘍の grade, stage を再確認することが大切である。grade の悪化を認めた場合は、はじめから高い grade の腫瘍が存在していた可能性もあり、stage が進行していることも考えられるので、早急に治療方針の再検討をおこない、場合によっては根治的な治療を考える必要がある。

結 語

1) Low grade, low stage の膀胱癌患者は、同期間の全膀胱癌患者の約30%をしめ、統計学的に有意に若年者の男性に多い傾向があった。

2) 再発腫瘍は57例中約半数の27例に認められ、治療法別5年累積再発率は、TUC-Bt 88%，粘膜下腫瘍切除術75%，膀胱部分切除術50% TUR-Bt 63%であった。

3) 再発予防法として、TUR-Bt 後に制癌剤の膀胱内注入療法をおこなった。5年累積再発率は、膀胱内予防注入群は35.4%と非予防注入群の63%に比較し良好であった。多発腫瘍症例の再発予防法として、TUR-Bt 後に RCH 療法施行し、5年累積再発率は25%と良好であった。

4) 再発腫瘍の5例(9%)に grade I より grade II への変化を認めたが、grade III へ変化した症例はなかった。

稿を終えるにあたり御指導と御稿閲を頂いた大島博幸教授に深謝いたします。

本論文の要旨は、第19回癌治療学会で報告した。

文 献

- 1) 新島端夫・松村陽右・片山泰弘・森永 修・池紀征・朝日俊彦・尾崎雄治郎・白石哲朗：膀胱腫瘍の臨床的統計的研究(第1報。治療法と予後を中心として)。日泌尿会誌 67: 1057~1063, 1976
- 2) 高安久雄・小川秋実・北川竜一・柿沢至恕・岸洋一・赤座英之・石田仁男：膀胱腫瘍の治療成績。日泌尿会誌 69: 669~678, 1978
- 3) 八木拡朗・加野資典・百瀬俊朗・内藤誠二・尾本

徹男：膀胱腫瘍の手術成績。西日泌尿 40: 843~854, 1978

- 4) 岡本重禮：膀胱腫瘍に対する Transurethral resection (TUR) の手術適応と手技。臨泌 26: 653~658, 1972
- 5) 伊藤泰二・森 義則・永田 肇・清原久和：膀胱腫瘍270例の治療成績：TUR を中心として。泌尿紀要 22: 23~41, 1976
- 6) 田代和也・町田豊平・大石幸彦・木戸 晃・東陽一郎：表在性膀胱腫瘍に対する TUR の治療成績。臨泌 34: 435~440, 1980
- 7) 齊藤 清・窪田吉信・高井修道：膀胱腫瘍の保存的治療後の再発について。日泌尿会誌 69: 373~380, 1978
- 8) 丸 彰夫・辻 一郎・斯波光生・大橋伸生・藤枝順一郎・大室 博・川倉宏一・西田 享・草階佑幸・大塚 晃・網野 勇・阿部弥理・佐藤昭策・南 茂正・鶴田 敦：5年以上経過した表在性膀胱腫瘍の症例の分析。日泌尿会誌 74: 798~807, 1983
- 9) 窪田吉信・福島修司・西村隆一・高井修道：膀胱癌の Hyperthermia 療法：Bleomycin および放射線療法との併用療法について。癌治療会誌 13: 20~31, 1978
- 10) Skinner DG: Current state of classification and staging of bladder cancer. Cancer Res 37: 2838~2842, 1977
- 11) 三品輝男・渡辺康介・都田慶一・荒木博幸・藤原光文・渡辺 決：膀胱腫瘍に関する研究。膀胱部分切除術の治療成績。日泌尿会誌 68: 678~685, 1977
- 12) Williams JL, Hammonds JC and Saunders N: TI bladder tumors. Brit J Urol 49: 663~668, 1977
- 13) 窪田吉信：膀胱癌の温熱(Hyperthermia)療法の研究(Ⅲ)。日泌尿会誌 72: 742~751, 1981
- 14) 齊藤 清・福島修司・高橋俊博・高井修道：膀胱腫瘍の保存的治療の再発について。第2報。再発防止に対する腔内注入療法について。日泌尿会誌 71: 449~457, 1980
- 15) 小磯謙吉・大谷幹伸・赤座英之・中村昌平・上野精・新島端夫：膀胱癌。癌の臨床 28: 620~625, 1982

(1984年7月19日受付)