

最小径 (1 cm 未満)・単発膀胱癌の臨床検討

鈴木康太郎¹, 納田 英幸¹, 船橋 亮¹, 千葉喜美男¹
品川 俊人², 水野 伸彦³, 藤川 直也³, 村上 貴之³
池田伊知郎³, 河野 尚美⁴

¹川崎市立井田病院泌尿器科, ²川崎市立井田病院病理部

³横浜南共済病院泌尿器科, ⁴横浜南共済病院病理診断科

ASSESSMENT OF CLINICAL FEATURES IN SOLITARY MINIMUM SIZE (<1 cm) BLADDER CANCER

Kotaro SUZUKI¹, Hideyuki NOHDA¹, Makoto FUNAHASHI¹, Kimio CHIBA¹,
Toshihito SHINAGAWA², Nobuhiko MIZUNO³, Naoya FUJIKAWA³, Takayuki MURAKAMI³,
Ichiro IKEDA³ and Naomi KONO⁴

¹The Department of Urology, Kawasaki Municipal Hospital

²The Department of Pathology, Kawasaki Municipal Hospital

³The Department of Urology, Yokohama Minami Kyosai Hospital

⁴The Department of Pathology, Yokohama Minami Kyosai Hospital

We retrospectively evaluated primary non-muscle-invasive bladder cancer diagnosed between 1999 and 2008 at 2 facilities (Kawasaki Municipal Hospital and Yokohama Minami Kyosai Hospital). Size (<1 cm) solitary bladder cancer statistically evaluated the characteristics. Out of 463 bladder cancers, 52 were minimum-size solitary pTa bladder cancers less than 1 cm in diameter. The average follow-up period was 50.9 months. The recurrence rate of the minimum-size bladder cancer was significantly lower than that of bladder cancers of other sizes (1 to 3 cm or ≥ 3 cm). The 3-year non-recurrence rate was 80.7, 71.0, and 62.9% in each group (<1, 1 to 3, ≥ 3 cm). High-grade minimum size bladder cancer (pTa) showed a significantly higher recurrence rate than the low-grade cases ($P=0.0101$). Intravesical chemotherapy with anti-cancer drugs significantly reduced the intravesical recurrence rate in the low-grade minimum-size bladder cancer group ($P=0.0418$). There was no statistically significant difference in either the average recurrence number or the rate of multiple recurrences between the minimum-size tumor group and the 1 to 3 cm tumor group. Minimum size bladder cancer had a lower recurrence rate than tumors of other sizes; however, there were no differences in other characteristics between the groups. Therefore, sufficient treatment, in accordance with the guidelines, should be administered for minimum size tumors as well as tumors of other sizes.

(Hinyokika Kyo 58: 401-404, 2012)

Key words : Bladder cancer, Intravesical chemotherapy

緒 言

近年、膀胱癌に対するリスク分類や治療指針が多く報告されてきている。リスク分類に際して、その一要素である腫瘍径では、3 cm 未満・3 cm 以上と分類されることが一般的である。

臨床場においては1 cm 未満の非常に小さいサイズの膀胱癌に出会うことがしばしばある。しかし、そのような小さい膀胱癌に関する報告はあまり見られないのが現状である。今回、われわれは1 cm 未満の最小径膀胱癌の臨床的特性につき検討を行った。

対象と方法

1999年1月～2008年12月までの10年間に横浜南共済

病院・川崎市立井田病院の2施設にてTUR-Btを施行した初発筋層非浸潤性膀胱癌463症例を対象とし、単発・pTa膀胱癌を抽出し、中でも、単発・1 cm 未満の腫瘍を最小径膀胱癌と定義し、retrospectiveに検討を加えた。

病理学的異型度分類は2004年ISUP/WHO分類を用いた。また、ISUP/WHO分類でのpapillary urothelial neoplasm with low malignancy potential (PUNLMP)については、本検討ではlow gradeの悪性腫瘍に含めて検討を行った。

抗癌剤の膀胱内注入療法に関しては薬剤の種類・濃度・投与期間を含め、現在でも諸家の報告においても一定の見解をみていない¹⁻⁴⁾。われわれも過去10年間の使用薬剤は塩酸ピラルピシン、エピルピシン、塩酸

ドキソルビシンなどのアントラサイクリン系、マイトマイシンCなど多岐にわたっていた。また、使用回数・期間などについてもレジメの変更などが見られているが、本検討にあたっては、抗癌剤膀胱内注入療法としてすべて一括で扱った。この期間内の膀胱内注入療法には今では一般的に行われているTUR-Bt直後の即時膀胱内注入療法は含まれておらず、全例が外来での定期注入療法であった。また、本検討の対象症例に対してはBCG膀胱内注入療法は行われていなかった。抗癌剤膀胱内注入療法の適応基準に関しても過去10年間に変遷が見られているが、現在はlow grade筋層非浸潤性膀胱癌では、単発・3cm未満の症例では術後即時単回抗癌剤膀胱内注入療法（塩酸ピラルビシン 30 mg/30 ml, 15分留置）を、多発あるいは3cm以上の単発症例では術後即時注入療法に加え、外来維持膀胱内注入療法（10回/半年間）の追加を行っている。術後は定期的に膀胱鏡・尿検査・尿細胞診を施行し、再発の早期発見に努めた。

統計学的処理は、生存分析にはKaplan-Meier法を

用い、有意差検定にはLog-rank検定、 π^2 検定・Welch's t-testを用いた。統計ソフトはSPSSを使用した。

結 果

全初発筋層非浸潤性膀胱癌症例が463例あり、そのうち単発症例は205例であった。単発・pTa膀胱癌症例は163例あり、その内訳をTable 1に示す。単発・pTa症例の平均観察期間は50.9カ月（1.4~135.9カ月、中央値=40.5カ月）、平均年齢は68.5±11.7歳、男女比は4.6:1であった。

Table 1. The detail of solitary pTa bladder cancer

| Size | Low grade | High grade | Total |
|--------|-------------|------------|------------|
| <1cm | 43 | 9 | 52 (31.9%) |
| 1-3 cm | 75 | 21 | 96 (58.9%) |
| ≥3 cm | 12 | 3 | 15 (9.2%) |
| Total | 130 (79.8%) | 33 (20.2%) | 163 |

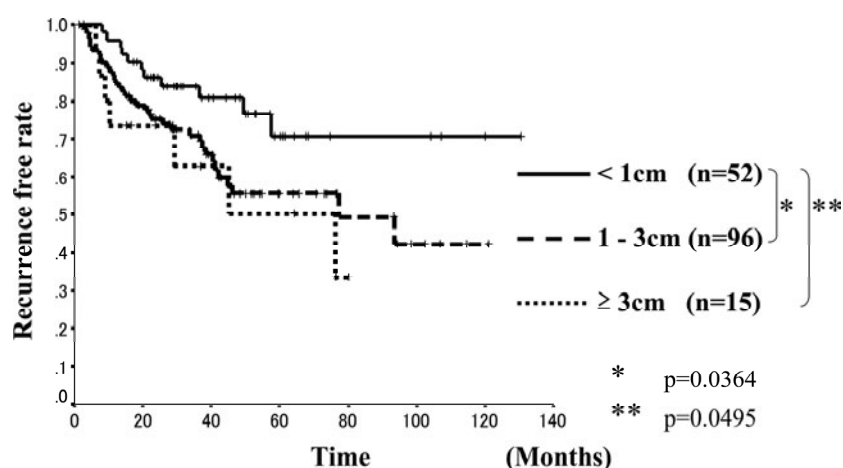


Fig. 1. Recurrence-free rate of bladder cancer (solitary, pTa) in each size category (<1, 1-3, ≥3 cm).

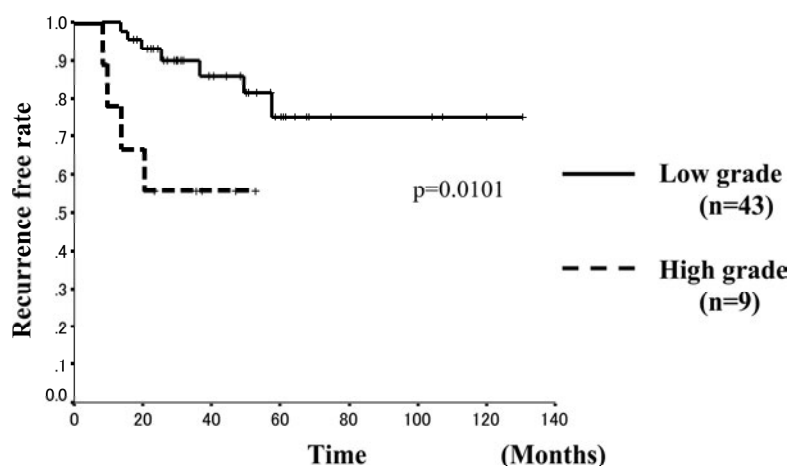


Fig. 2. Recurrence-free rate of bladder cancer (solitary, minimum, pTa) in high/low grade.

Grade 別では low grade が79.8%と多く, 腫瘍径別では 1 cm 未満の最小径腫瘍は31.9%であった. 尿細胞診の陽性率 (class IV・V) は low grade では5.4%, high grade では38.1%であった (データ欠損症例を除く).

腫瘍径別の非再発率を見ると (Fig. 1), 1 cm 未満の最小径腫瘍は, 1~3 cm, 3 cm 以上の群と比較して有意に再発率が低く, 3年非再発率はそれぞれ, 80.7, 71.0, 62.9%であった. また, low grade に限定して 1 cm 未満と 1~3 cm の腫瘍の膀胱内再発率を比較した場合も有意に最小径腫瘍での再発率は低い結果であった ($p=0.0409$).

最小径腫瘍の膀胱内再発率を grade 別に比較検討すると, high grade膀胱癌では有意に再発率が高く, また2年以内の再発が非常に目立っていた (Fig. 2). 3年非再発率は low grade で86.1%であるのに対し, high grade では55.6%であった. High grade 腫瘍の悪性進展は観察期間内には認められなかった.

膀胱内注入療法の効果についても検討を行った. 膀

胱内注入療法は最小径・単発・pTa 腫瘍52例中25例で施行されており, 全例が抗癌剤による膀胱内注入療法であった. High grade の最小径腫瘍は9例のみで, 膀胱内注入療法施行症例は3例のみであったため, 膀胱内注入療法の有無による検討は low grade 腫瘍のみを対象として行った. 膀胱内再発率を抗癌剤による膀胱内注入療法の有無にて比較すると, 最小径・low grade・pTa 腫瘍では, 有意差をもって膀胱内注入療法施行群での膀胱内再発率は低く, 5年非再発率はおおの, 84.4・68.3%であった (Fig. 3). 比較として, 1~3 cm の群における抗癌剤膀胱内注入療法の効果を検討したが, 最小径膀胱癌と同様に, 有意な再発抑制効果を認めた (Fig. 4).

次に, 単発・low grade・pTa の腫瘍で, その再発の特徴を 1 cm 未満と 1~3 cm の腫瘍で比較した (Table 2). 先述のように再発率は最小径腫瘍では低かったものの, 再発症例での単回・複数回再発の比率や平均再発回数には両群に有意差は見られなかった.

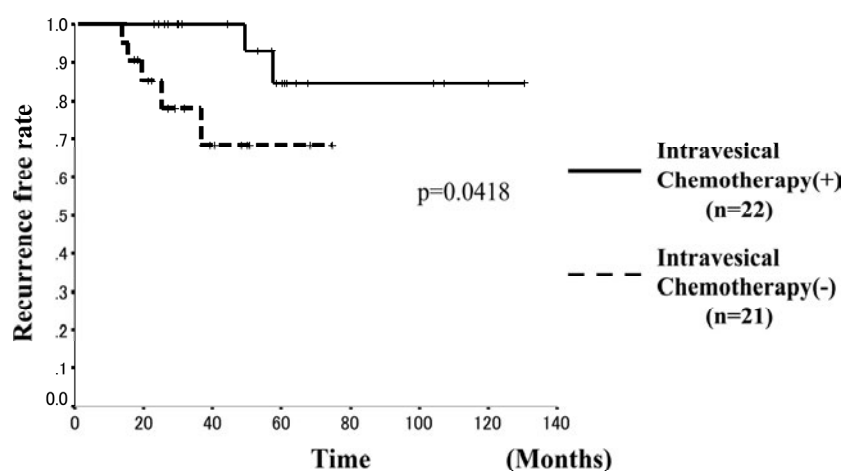


Fig. 3. Recurrence-free rate of bladder cancer (solitary, minimum, low grade, pTa) with or without intravesical chemotherapy.

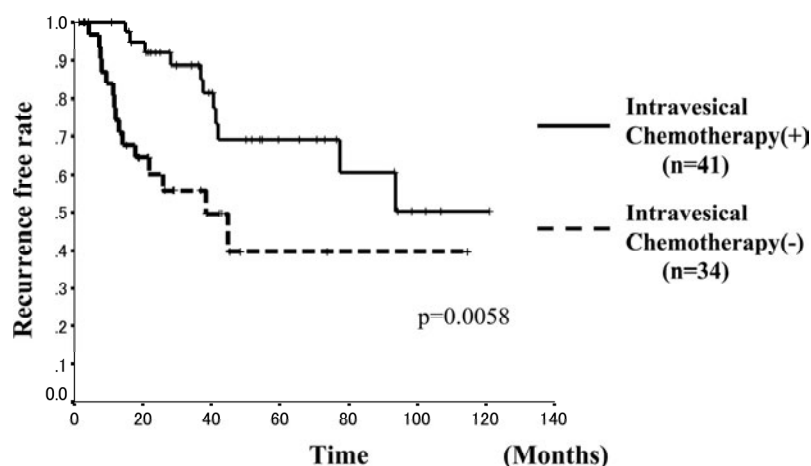


Fig. 4. Recurrence-free rate of bladder cancer (solitary, 1-3 cm, low grade, pTa) with or without intravesical chemotherapy.

Table 2. Characteristics of recurrence cases

| | <1 cm | 1-3 cm |
|-----------------------------|-----------|------------|
| Total cases | 43 | 75 |
| Recurrence cases | 7 (16.3%) | 26 (34.7%) |
| Single/Multiple recurrence* | 5/2 | 15/11 |
| Average recurrence times** | 1.71 | 1.58 |

* No significant difference, ** No significant difference.

考 察

EORTC の再発・進展のリスクテーブル, AUA や NCCN のガイドラインを始め, 筋層非浸潤性膀胱癌のガイドラインが多く報告されている. その有用性は明らかであり, リスク別の治療指針も示され, 治療の標準化に大いに役に立っている. また, 2011年には International Bladder Cancer Group が各ガイドラインをもとに作成した best practice recommendation の発表⁵⁾もあり, 今後は各ガイドラインの統合へ向けた検討も行われるものと考えられる. 腫瘍径に関しては 3 cm 未満と 3 cm 以上で大別されることがほとんどであるが, 臨床上, 1 cm 未満の最小径腫瘍にもよく遭遇する. 今回, われわれの検討においても 3 cm 未満の単発腫瘍の中で, 約 1/3 が 1 cm 未満の症例で占められていた. リスク分類では最小径腫瘍も 3 cm 未満の腫瘍と一括に扱われるが, 実際の腫瘍の特徴についての報告は少ない. 今回, われわれは 2 施設での過去 10 年間の初発筋層非浸潤性膀胱癌から最小径膀胱癌を抽出し, その特性につき検討を行った.

単発・pTa の膀胱癌で比較した場合, 最小径膀胱癌の膀胱内再発率は 1~3 cm, 3 cm 以上の膀胱癌に比して有意に低かった. しかし, high grade 腫瘍は low grade に比して再発が多く, 特に 2 年以内の再発が多かった. 抗癌剤による治療効果は他の腫瘍サイズと同様に有効であった. 膀胱内再発症例での複数回再発の発生率や平均再発回数を最小径と 1~3 cm の腫瘍を比較したが, これに関しては統計学的有意差は見られなかった.

今回の検討対象は EORTC のリスクスコアでの recurrence score の 0~2 点に相当するが, Sylvester らの報告^{6,7)}によると, この群での 1 年再発率は 15~24%, 5 年再発率は 31~46% となっており, 本検討結果はこれとほぼ同等の結果と考えられた.

単発・小径・pTa 腫瘍の再発予防治療として, 多くのガイドラインでは, low grade の場合は現在では抗癌剤の術後即時単回膀胱内注入療法を推奨するものが多い. また, high grade の場合は抗癌剤の術後即時膀胱内注入療法に引き続き, 外来維持膀胱内注入を施行するか, BCG 膀胱内注入を施行するか, リスク因

子の内容によって検討することが多いと考えられる. 本検討では, 抗癌剤膀胱内注入療法群では 1 cm 未満の群でも 1~3 cm の群でも有意差をもって膀胱内再発率が低い結果であり, 予防的治療の方針としては, 最小径膀胱癌においても同様に良いと考えられた. また, 症例数が少ない中での検討ではあるが, 複数回再発の発生率や平均再発回数にも腫瘍径による有意差が見られていないことから, 最小径膀胱癌であっても, 各種ガイドラインにしたがって 3 cm 未満の腫瘍として, 同様の対応が重要であると考えられた.

結 語

1 cm 未満・単発の最小径膀胱癌の臨床的検討を行った. 最小径ではあってもガイドラインに準拠し, 治療に当たることが重要であると考えられた.

文 献

- 1) Rubben H, Lutzeyer W, Fischer N, et al.: Natural history and treatment of low and high risk superficial bladder tumors. *J Urol* **139**: 283-285, 1988
- 2) Kuroda M, Nijima T, Kotake T, et al.: Effect of prophylactic treatment with intravesical epirubicin on recurrence of superficial bladder cancer—the 6th trial of the Japanese Urological Cancer Research Group (JUCRG)—: a randomized trial of intravesical epirubicin at dose of 20 mg/40 ml, 30 mg/40 ml, 40 mg/40 ml. *Eur Urol* **45**: 600-605, 2004
- 3) Mitsumori K, Tsuchiya N, Habuchi T, et al.: Early and large-dose intravesical instillation of epirubicin to prevent superficial bladder carcinoma recurrence after transurethral resection. *BJU Int* **94**: 317-321, 2004
- 4) Akaza H, Isaka S, Koiso K, et al.: Comparative analysis of short-term and long-term prophylactic intravesical chemotherapy of superficial bladder cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* **20**: 91-96, 1987
- 5) Brausi M, Witjes JA and Lamm D: A review of current guidelines and best practice recommendations for the management of nonmuscle invasive bladder cancer by the International Bladder Cancer Group. *J Urol* **186**: 2158-2167, 2011
- 6) Sylvester R, Van der Meijden A, Oosterlinck W, et al.: Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2,596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* **49**: 466-477, 2006
- 7) Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al.: EAU guidelines on non-muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *European Urol* **59**: 997-1008, 2011

(Received on January 12, 2012)
(Accepted on April 11, 2012)