

## 表在性膀胱癌 Grade-up 症例の検討

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, 増田 光伸

執印 太郎, 矢尾 正祐, 穂坂 正彦

CLINICAL INVESTIGATION OF GRADE-UP  
SUPERFICIAL BLADDER CANCER

Sumio Noguchi, Yoshinobu Kubota, Mitsunobu Masuda,

Taro Shuin, Masahiro Yao and Masahiko Hosaka

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

Between January 1977 and December 1993, 249 patients with grade 1 or grade 2 superficial bladder cancer were initially treated at Yokohama City University Hospital. Eighty-six patients (33%) had recurrent tumors after initial resection, and sixteen recurrent cases were so-called grade-up tumors that is, grade 3 originating from grade 1 or grade 2 tumor. The morphology of the grade-up tumors mostly showed non-papillary and invasive type. Positivity for urinary cytology of grade-up tumors was 88%.

The five-year survival rate of the patients with grade-up tumors was 85% after initial resection of grade-up patients and 48% after treatment of grade-up tumors. The five-year survival rate of the patients with grade-up tumors who were treated by total cystectomy was 72%, whereas that in the patients who were treated by bladder preservation therapy showed a 13% five-year survival rate and all of the six patients died of cancer during the six-year follow-up period. These findings suggest that patients who have grade up tumors should be treated by radical treatment with radical cystectomy.

(Acta Urol. Jpn. 41: 659-664, 1995)

**Key words:** Superficial bladder cancer, Grade up

## 緒 言

low grade (G1, G2) で表在性の膀胱癌の再発率は30~80%と高いことが知られている<sup>1-3)</sup>。

再発症例の多くは経尿道的に切除されるが、その組織学的異型度は初発腫瘍と同一か、せいぜい G2 にとどまることが多い。しかし、再発を繰り返すうちに G3 の腫瘍が発生することが稀に経験される。そして、これらの G3 の腫瘍は同時に浸潤癌としての性格をもつものが多く、その治療をあやまると不幸な転帰をとることもある<sup>4,5)</sup>。

今回は、この G3 に grade-up した腫瘍を grade-up と定義し、これらの症例の臨床像を検討し、治療法とその予後について考察し、若干の知見をえたので報告する。

## 対象および方法

1977年1月より1993年12月までの17年間に横浜市立

大学泌尿器科を初診にて受診した原発性膀胱移行上皮癌の症例は 457例であった。そのうち、初発腫瘍が表在性 (Ta, T1) で low grade (G1, G2) であった症例は 249例 (54%) であり、これらの症例は原則として経尿道的に腫瘍を切除した後外来で、術後2年までは2月に1回の尿細胞診および3~4月に1回の膀胱尿道鏡検査を、また年に1回の IVP を施行した。術後2年から5年までは尿細胞診を3~4月に1回、膀胱尿道鏡検査を6月に1回、IVP は年に1回施行し、その後は適時来院時に検査を施行した。

これらの症例のうちその後の経過観察で再発した症例は84例 (33%) であった。再発症例のうち再発時の組織学的異型度が G2 までにとどまっている症例は68例 (81%) であり、G3 に grade-up した症例は16例 (再発例の19%、表在性膀胱腫瘍の6%) であった。これらの症例では TUR 後に再発予防の膀胱内注入療法が半数近くの症例で行われている。すなわ

ち、表在性腫瘍249例中134例(54%)に、再発症例84例中35例(42%)に、また grade-up 症例16例中6例(38%)に ADM などの膀胱内注入療法が施行された。

今回は再発時に grade-up した16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、平均値の比較は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 Logrank 法にて行った。

## 結 果

(1) G3 に grade-up した症例16例および再発症例のうち G2 までにとどまっている症例68例の背景因子の比較を Table 1 に示した。grade-up 症例は他の再発症例に比較してやや高齢者の女性に多い傾向が

あり、初発腫瘍では G2 の症例が多かったが、有意差はなかった。G1 腫瘍から G3 腫瘍への grade-up が5症例に、G2 から G3 への grade-up は11例に見られた。

(2) Grade-up 症例での初発の腫瘍と G3 に再発した時点での腫瘍の性状とを比較して Table 2 に示した。腫瘍の大きさ、腫瘍の数には差はなかったが、腫瘍の形態に関しては grade-up 症例では非乳頭状浸潤型で stage は T2 以上に浸潤する症例が16例中9例(56%)と他の再発症例の stage-up (68例中4例、6%)に比較して有意に多かった( $p<0.001$ )。

(3) Table 3 に grade-up 症例の初発時と G3 に grade up した時点での尿細胞診を比較して示したが、初発時は class 3 以上の陽性例は7例(44%)であったが、grade-up した腫瘍においては14例(88%)と grade-up 時の尿細胞診が陽性になる割合が有意に高

Table 1. Characteristics of initial tumors

| Clinical Features |           | Grade-up cases (n=16) | Other recurrent cases (n=68) | Statistical significance |
|-------------------|-----------|-----------------------|------------------------------|--------------------------|
| Age               |           | 29-82 (65.5)          | 31-84 (61.1)                 | NS                       |
| Sex               |           | 11:5                  | 54:14                        | NS                       |
| Size of tumors    | 0-1 cm    | 9                     | 43                           | NS                       |
|                   | 1-3 cm    | 7                     | 12                           |                          |
|                   | >3 cm     | 0                     | 13                           |                          |
| Number of tumors  | 1         | 8                     | 46                           | NS                       |
|                   | 2-3       | 3                     | 10                           |                          |
|                   | 3 or more | 5                     | 12                           |                          |
| Type of tumors    | PNT       | 12                    | 54                           | NS                       |
|                   | PIT       | 4                     | 14                           |                          |
| Grade of tumors   | G1        | 5                     | 39                           | NS                       |
|                   | G2        | 11                    | 29                           |                          |

Table 2. Characteristics of initial and grade up tumors

|                  |            | Initial tumors | Grade-up tumors | Statistical significance |
|------------------|------------|----------------|-----------------|--------------------------|
| Size of tumors   | 0-1 cm     | 9              | 9               | NS                       |
|                  | 1-3 cm     | 7              | 5               |                          |
|                  | >3 cm      | 0              | 2               |                          |
| Number of tumors | 1          | 8              | 4               | NS                       |
|                  | 2-3        | 3              | 4               |                          |
|                  | 3 or more  | 5              | 8               |                          |
| Type of tumors   | PNT        | 12             | 2               | $P<0.001$                |
|                  | PIT        | 4              | 6               |                          |
|                  | NNT        | 0              | 0               |                          |
|                  | NIT        | 0              | 8               |                          |
| Stage of tumors  | Ta+T1a     | 4              | 1               | $P<0.01$                 |
|                  | T1b        | 4              | 3               |                          |
|                  | T1x        | 8              | 3               |                          |
|                  | T2 or more | 0              | 9               |                          |

かった ( $p<0.05$ ).

(4) Grade-up 腫瘍の再発までの経過を検討したが, 最初に再発するまでの期間は3月から33月で平均9.3月であり, 他の再発症例(3月~111月, 平均18.5月)と比較すると短かった. また grade-up するまでの期間は3月から99月で平均34.5月であり, grade-up するまでの再発回数は1回から12回で平均4.1回であった. Grade-up するまでの治療は TUR 単独が5

Table 3. Urinary cytology of grade-up tumors

| Cytology | Initial tumors | Grade-up tumors | Statistical significance |
|----------|----------------|-----------------|--------------------------|
| Class 1  | 7              | 0               | $P<0.05$                 |
| Class 2  | 2              | 2               |                          |
| Class 3  | 1              | 5               |                          |
| Class 4  | 0              | 1               |                          |
| Class 5  | 6              | 8               |                          |

例, その他, 放射線療法が7例に, 抗癌剤の膀胱内注入が6例, 温熱療法が4例に施行されていた. 放射線療法は頻回に再発する症例や, 多発性再発の症例で施行された. Grade-up 症例以外の再発例68例のうち放射線療法をうけた症例は4例であり grade-up 腫瘍の症例では放射線療法をうけた症例が16例中7例と他の再発例と比較して有意に多かった ( $p<0.001$ ).

(5) Grade-up 腫瘍の治療では膀胱全摘除術が10例に施行されており, なんらかの理由により膀胱全摘除術が施行できずに膀胱温存療法を施行された症例は6例であった. 内訳は膀胱部分切除術が3例, TUR 単独症例が1例, 放射線療法が2例であった.

(6) Grade-up 症例の最初の TUR 後の生存率を Fig. 1 に示した. 平均生存期間は2,973.4日であり, 5年生存率は85%であった. Grade-up した腫瘍に対する治療後の生存率を Fig. 2 に示した. 平均生存期

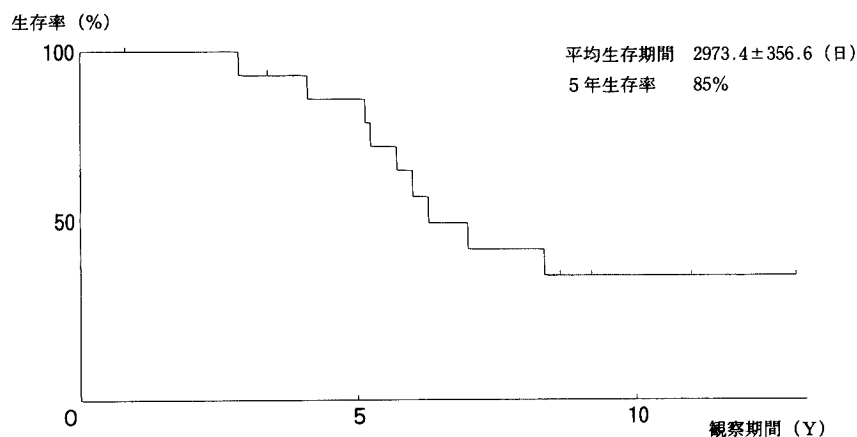


Fig. 1. Survival of grade-up tumors (after initial resection)

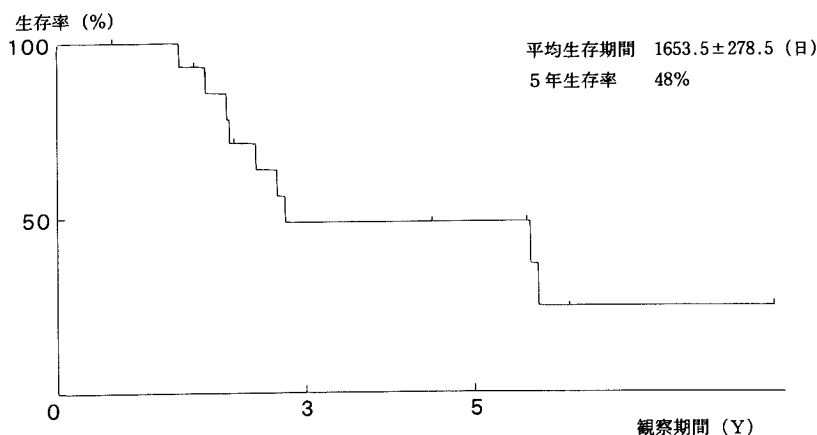


Fig. 2. Survival of grade-up tumors (after treatment of grade-up tumors)

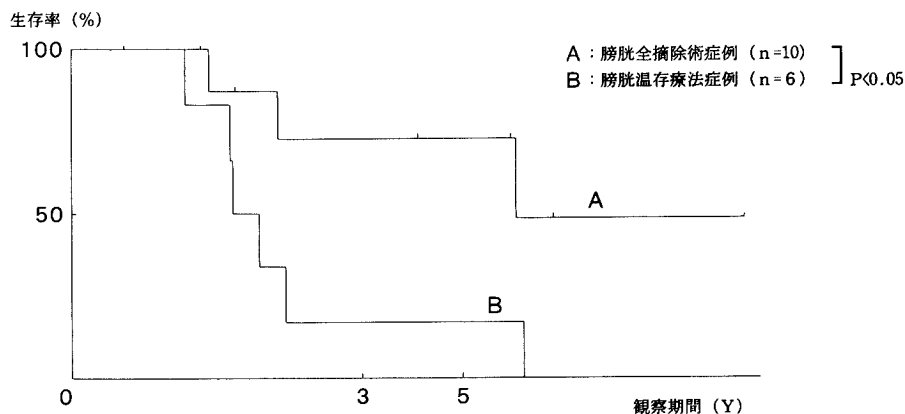


Fig. 3. Survival of grade-up tumors (due to the treatment of grade up tumors)

Table 4. Survival of patients with grade-up tumors

| Pathological features |          | Number of cases | 5-year survival (%) | Statistical significance |
|-----------------------|----------|-----------------|---------------------|--------------------------|
| Size of tumors        | ≥ 3 cm   | 14              | 56                  | P < 0.05                 |
|                       | < 3 cm   | 2               | 0                   |                          |
| Number of tumors      | Solitary | 4               | 0                   | P < 0.001                |
|                       | Multiple | 12              | 67                  |                          |
| Type of tumors        | PNT, PIT | 9               | 72                  | P < 0.05                 |
|                       | NNT, NIT | 7               | 17                  |                          |
| Stage of tumors       | pTa, PT1 | 7               | 100                 | P < 0.05                 |
|                       | PT2      | 9               | 22                  |                          |

間は1,653.5日であり、5年生存率は48%と不良であった。

(7) Grade-up した症例の治療後の生存率に影響する予後因子を検討したが (Table 4), grade-up した時の再発腫瘍の大きさが 3 cm 以上で単発性、非乳頭状で stage が 2 以上の腫瘍が有意に予後不良であった。また grade-up 症例の grade-up 後の治療別の生存率を検討すると膀胱全摘術後の生存率は 72% であり、これは当施設での膀胱全摘除術施行例全例の 5 年生存率 66.7% とほぼ同等であったが、膀胱温存療法を受けた症例の 5 年生存率は 48% であり 6 年以内に全例が癌死している。転移部位は肺、肝、骨、リンパ節に多かった。

## 考 察

表在性で乳頭状腫瘍の治療の上での問題点の一つに再発を繰り返すうちに腫瘍自体の生物学的悪性度が変化して浸潤性の腫瘍に変わり、再発腫瘍に対して適切な治療が施行されなかった場合には不幸な転帰をとることがあるということがあり<sup>4,6)</sup>。

再発を繰り返すうちに浸潤癌になっていく腫瘍を予知する方法があれば、理想的であるが垣添らの述べるごとく臨床経過、臨床病理学的特徴を解析する方法では限界があると思われる<sup>4)</sup>。

表在性膀胱癌の予後を最も良く反映する因子は腫瘍の grade であるという報告は多い<sup>7,8)</sup>。表在性であっても G3 の腫瘍の膀胱温存療法後の予後は決して満足のいくものではない。

初発腫瘍としての表在性で G3 の腫瘍の予後を解析した報告では Jakse らの報告がある。彼等は表在性で G3 の膀胱癌の予後は G1 あるいは G2 の腫瘍症例に比較して有意に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<sup>9)</sup>。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<sup>10)</sup>。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、T1, G3 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<sup>11)</sup>。

今回は G3 に grade-up した表在性膀胱癌の症例に焦点をおいてその臨床像と予後等についての検討を行った。Grade-up については再発時に G1 腫瘍から G2 腫瘍に Grade-up することは通常よく経験することであり、これらの腫瘍のうちには grade-down (G2 から G1 へ) するものもあり、予後に関してはほとんど影響はない。G1 あるいは G2 の腫瘍が G3 の腫瘍に grade-up する場合は、その後の治療を選択する場合には膀胱全摘除術かあるいは膀胱温存療法か治療者側にも判断に迷うことがしばしばある。G3 に grade-up した症例の臨床像を検討することは意義あることと思われた。

初発腫瘍の比較では G3 に grade-up する腫瘍では他の再発腫瘍と比較してやや高齢者が多かったが、われわれ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<sup>12)</sup>、これを裏づける結果であった。また、初発時の腫瘍の grade では G2 の腫瘍が他の再発症例と比較して G1 の腫瘍よりもやや多かった。

G1 の腫瘍が G3 の腫瘍に grade-up することは非常に少なく、2%前後という報告が多いが<sup>1,4)</sup>、われわれの症例では low grade, low stage で再発した症例全体の6% (5例/84例) であり、他の報告と比較するとやや多かった。

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、予後を悪くしている原因と思われた。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、今回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予後はきわめて悪い。G3 腫瘍への grade-up が認められた場合には早めに膀胱全摘除術にふみきるべきであると考えられるが、近年になって表在性膀胱腫瘍の症例に対して BCG の膀胱内注入療法の成績が報告されてきており<sup>13)</sup>、今後、比較的子後良好といわれている単発性の表在性の G3 症例には適応になると考えられる。また grade-up 症例でも膀胱全摘を拒否する症例などにはまず施行すべき治療法であると考えられる。

Grade-up する腫瘍を確実に予測することは困難であるが、尿細胞診が陽性化した再発症例の場合には十分注意する必要がある。

Grade-up の原因については不明であるが、その機

序として以下のことが推察される。

- (1) 再発が長期におよぶ症例が多く、再発を繰り返すうちに新しい尿中の発癌物質にさらされる機会が増えること。
- (2) 個体の老化にともなって DNA の修復機構に障害がおこり、DNA に新しい傷がつき、発癌機構に修飾がおこる。
- (3) TUR-BT 以外の放射線療法や抗癌剤の膀胱内注入療法などによって上記のような変化が起こること。

以上のような原因が考えられるが今後は膀胱癌の発生にかかわりの深い癌遺伝子、癌抑制遺伝子の特定やこれらの遺伝子の変化など分子生物学的なアプローチで grade up 腫瘍の発生原因を追及してゆく必要があると考えられる。

## 結 語

1977年1月より1993年12月までの17年間に横浜市大泌尿器科を初診で受診した表在性で G1 あるいは G2 の腫瘍は249例であり、そのうち G3 に grade-up した症例は16例であった。これらの症例を対象に臨床的検討を行い、以下の結論をえた。

- 1) Grade-up 腫瘍は非乳頭状広基性で浸潤性の腫瘍として再発することが多く、再発時に尿細胞診が陽性になることが多かった。
- 2) Grade-up 腫瘍は初回の再発が短期間であり、多発性の腫瘍再発などで放射線療法などを施行されるケースが多かった。
- 3) Grade-up 症例の治療は膀胱全摘除術をうけた10例の5年生存率が72%であり、全体症例の5年生存率とはほぼ同等であるが、膀胱温存療法をうけた6例は6年以内にすべて癌死した。
- 4) これらの検討より、G3 腫瘍に grade-up する腫瘍は浸潤する傾向が強く、早期に膀胱全摘除術をふくめた根治的治療を施行すべきであると考えられた。

本論文の要旨は、第59回日本泌尿器科学会東部総会において発表した。

## 文 献

- 1) 斎藤 清, 窪田吉信, 高井修造: 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
- 2) 黒田昌男, 細木 茂, 木内利明, ほか: 膀胱癌の治療成績—TUR の限界と膀胱全摘除術の適応—. 日泌尿会誌 79: 507-512, 1988
- 3) 三浦 猛, 桜本 敏夫, 野口純男, ほか: Low Grade の表在性膀胱腫瘍の治療成績. 泌尿紀要 31: 265-271, 1985

- 4) 垣添忠生, 松本恵一, 薦巢賢一, ほか: 乳頭状, 表在性膀胱癌の発育, 進展に関する考察. 日泌尿会誌 78: 1065-1070, 1987
- 5) 高士宗久, 坂田孝雄, 村瀬達良, ほか: 表在性膀胱癌における進展因子—比例ハザードモデルによる評価—. 日泌尿会誌 81: 116-121, 1990
- 6) Barnes R, Hadley H, Dick A, et al.: Change in grade and stage of recurrent bladder tumors. J Urol 118: 177-178, 1977
- 7) 北原聡史, 福井 巖, 関根英明, ほか: 表在性乳頭状膀胱腫瘍の予後因子としての臨床病理像の統計的解析. 日泌尿会誌 78: 1965-1971, 1987
- 8) Torti FM, Lum BL, Aston D, et al.: Superficial bladder cancer: The primacy of grade in the development of invasive disease. J Clin Oncol 5: 125-130, 1987
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) Sarosdy MF and Lamm DL: Long-term results of intravesical Bacillus Calmette-Guerin for superficial bladder cancer. J Urol 142: 719-722, 1989

(Received on November 21, 1994)  
(Accepted on June 5, 1995)