

浸潤性膀胱癌に対する骨盤内リンパ節廓清術の意義について

—特に廓清したリンパ節の個数と予後との関連について—

野口 純男¹, 高瀬 和紀¹, 大古 美治¹, 村岡研太郎¹
塩井 康一¹, 中村 昌史¹, 小貫 竜昭¹, 岸 洋一¹
里見 佳昭², 福田 百邦³

¹横須賀共済病院泌尿器科, ²里見腎泌尿器科, ³福田泌尿器科皮膚科クリニック

CLINICAL SIGNIFICANCE OF PELVIC LYMPH-NODE DISSECTION FOR THE PATIENTS WITH LOCALLY INVASIVE BLADDER CANCER —CORRELATION BETWEEN THE NUMBER OF RETRIEVED LYMPH NODES AND PROGNOSIS—

Sumio NOGUCHI¹, Kazunori TAKASE¹, Yoshiharu OGO¹, Kentaro MURAOKA¹,
Koichi SHIOI¹, Masahumi NAKAMURA¹, Tatsuaki ONUKI¹, Hiroichi KISHI¹,
Yoshiaki SATOMI², Momokuni FUKUDA³

¹The Department of Urology, Yokosuka Kyosai Hospital

²The Department of Urology, Satomi Jin-Hinyoukika Clinic

³Fukuda Hinyoukika Hifuka Clinic

The objective of this study was to know the effects of pelvic lymph node dissection on the survival of the patients who received radical cystectomy without neoadjuvant chemotherapy or radiotherapy. Between 1984 and 2000, 104 patients underwent operation at our institution for tumors clinically diagnosed as locally invasive bladder cancer (T2-4NxM0). Survival rates and 8 prognostic factors (age, sex, size, multiplicity, type, pT, N, pv) were analyzed by uni- and multivariate analysis. The significant factors were size, type, pT, N, pv by univariate analysis. Of these 5 factors, N factor was the most significant by multivariate analysis. Patients (N-) who had more than 20 lymph nodes retrieved showed better survival than the others.

(Hinyokika Kiyo 52 : 327-330, 2006)

Key words : Invasive bladder cancer, Lymph-node dissection, Number of lymphnode, Prognosis

緒

言

対象と方法

浸潤性膀胱癌に対する治療として膀胱全摘除術が施行されることが多いが、その予後はいまだ不良である。その理由として膀胱全摘除術施行時にすでにリンパ節転移が存在している場合や、膀胱温存療法が長引いてしまい膀胱全摘除術に切り替える時期を逸してしまった場合、全身化学療法の効果がない場合などが考えられる。

一方、多変量解析による予後因子に関する報告では最も予後を規定する因子として重みがあるのはリンパ節転移の有無である¹⁾。しかし、リンパ節廓清術の廓清範囲やその生存率への寄与に関しては最近、報告がみられるものの議論の分かれるところである^{2,3)}。今回、当施設において施行した浸潤性膀胱癌に対する膀胱全摘除術の治療成績を報告し、その予後と予後因子、特に廓清したリンパ節数と予後との関連性について retrospective に検討し、若干の知見を得たので報告する。

1984～2002年の18年間で当施設において浸潤性膀胱癌 (T2～4N0M0) の診断で膀胱全摘除術および骨盤内リンパ節廓清術が施行され、3カ月以上経過観察が可能であった膀胱原発移行上皮癌104症例 (腎盂尿管併発症例や移行上皮癌以外の組織型は除外した) を対象として生存率と予後規定因子について統計的に解析した。リンパ節廓清術は基本術式としては内外腸骨領域、閉鎖領域とし、一部の症例では総腸骨領域までの

Table 1. Patient characteristics (n=104)

M: F: 3.8: 1
Age: 51-84 (mean 66)
T2/T3/T4: 61/29/14
G2/G3: 12/92
Mean Observation periods: 49.93 months
5 year survival 72%
10 year survival 67%

拡大廓清を施行した。リンパ節は各領域別々に個数を検索し、転移リンパ節数を検索した。

またリンパ節転移を示す病理分類はNで統一した。生存率はKaplan-Meier法で算出し、Logrank法およびWilcoxon法にて有意差を検定した。多変量解析はcox-proportional hazard modelを用いて解析を行った。

結 果

1) 患者背景とリンパ節転移部位

Table 1に患者背景を示した。T2症例が多く、ほとんどの症例にgrade 3の組織成分が含まれていた。平均経過観察期間は約5年であった。Table 2には廓清したリンパ節ごとの転移部位を示した。リンパ節数が評価可能であった症例は88例であった。総腸骨リンパ節まで廓清した症例は21例であり、残りの67例は内外腸骨動脈リンパ節および閉鎖リンパ節の廓清であった。廓清リンパ節数は3～55個で平均20個であった。また廓清リンパ節個数が評価可能なN+症例(21例)の平均個数は16個であり、同N-症例(67例)の平均個数は20個であった。部位別にみるとどの部位にも転移リンパ節は存在しており、各所属リンパ節の部位間における頻度の差はなかった。

2) 予後因子についての解析結果

Table 3には8つの予後因子についてそれぞれ単変量解析と多変量解析の結果を示した。

8つの因子は年齢、性別、腫瘍の大きさ、腫瘍の多

発性、腫瘍の形態、pT, N, pvであり、これらの因子をそれぞれfavorableとunfavorableにcategorizeしてKaplan-Meier法にて生存率に関する単変量解析を行った。

予後因子としてgrade, cT, pl因子も検討したがgradeに関しては大多数がgrade 3であり、統計上、多変量解析に不適切の結果となったので除外した。またcT因子(臨床的T分類)およびpl分類はpT分類と相関が強いため除外した。さらにMVAC療法などのadjuvant療法は15例で施行されているがすべてunfavorable群であり、多変量解析には不適と考慮して除外した。

結果は有意差が存在したのは腫瘍の大きさ、腫瘍の形態、pT, N, pv 5因子であった。

これらの5因子に関してcox-proportional hazard modelを用いて多変量解析すると腫瘍の形態とN因子が有意であり、N因子にもっとも予後因子としての重みが存在していた。

3) リンパ節転移症例の予後

Fig. 1にリンパ節転移の有無による生存率の比較をKaplan-meier法のグラフで示した。N-群(n=79)では5年生存率87%であるのに比較してN+症例(n=25)では20%と低く、有意差が存在していた。N+症例25例のpT別の内訳はpT4で9例/11例(82%)、pT3bで6例/18例(33%)、pT3aで5例/13例(38%)、pT2で4例/18例(22%)、pT1b以下で1例/44例(2%)であり、浸潤度に従ってリンパ節転移の頻度が高くなっていた。また、N+症例では廓清リンパ節個数が16個以上の症例の3年生存率が43%であったのに対して16個未満の症例では3年生存率は0%であった(有意差はなし)。さらに、N-症例では廓清リンパ節数が20個以上の症例の5年生存率が87%と良好なのに比べて20個未満の症例では43%と有意差が存在していた。

また、今回の検討では総腸骨領域まで廓清した症例については内腸骨領域以下まで廓清した症例と比較して生存率に有意差は存在しなかった。

Table 2. Lymph node site

Total evaluable cases	88
Number of LNs	3-55 (mean 20)
Lt ext iliac	78 cases (18/382: 4.7%)
Lt obturator	77 cases (12/420: 2.8%)
Lt com iliac	19 cases (5/66: 7.5%)
Rt ext iliac	76 cases (9/387: 2.3%)
Rt obturator	78 cases (8/436: 1.8%)
Rt com iliac	21 cases (9/89: 10.1%)

Table 3. Summary of uni- and multivariate analysis

No.	Variables	Categories		Kaplan-Meier's method	Cox's hazard model	
		Favorable	Unfavorable		Hazard ratio	P-value
1	Age	<65	≥65	NS	0.781	0.589
2	Sex	f	m	NS	0.800	0.752
3	Size of tumor	<3 cm	≥3 cm	p<0.05	1.349	0.590
4	Multiplicity	Single	Multiple	NS	0.931	0.884
5	Type of tumor	Others	NIT	P<0.01	2.838	0.047
6	pT	<pT1b	≥pT2	p<0.001	3.212	0.055
7	N	—	+	p<0.001	4.617	0.004
8	pv	—	+	p<0.001	2.218	0.096

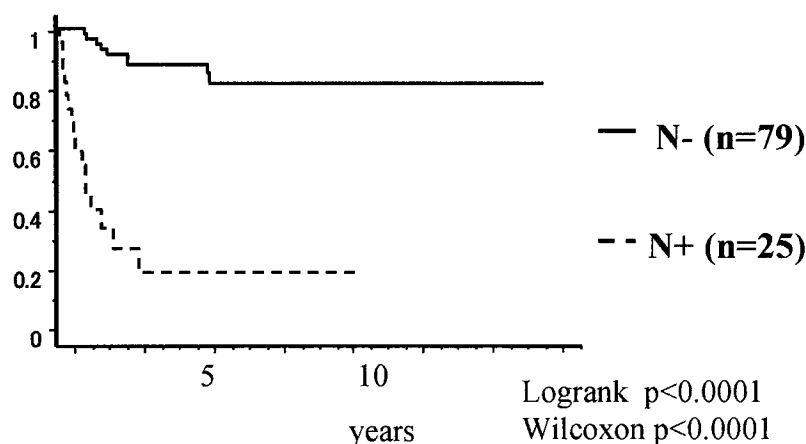


Fig. 1. Survival according to LN metastasis.

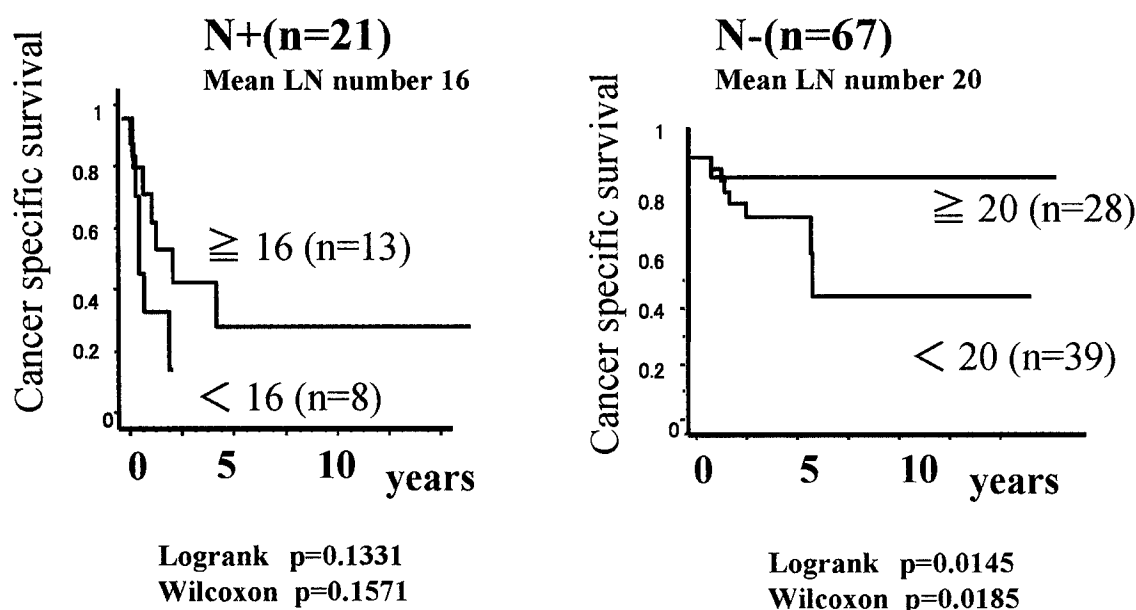


Fig. 2. Survival according to LN number.

考 察

近年, 浸潤性膀胱癌に対するリンパ節廓清術に関していくつかの報告がある。

Leissner らは全摘症例302例の検討で廓清されたリンパ節数の平均個数は14.7であったが廓清したリンパ節の個数と予後が相関することを報告している⁴⁾

Herr らはリンパ節転移例84例中24%が10年以上の生存が得られたとしており, リンパ節廓清が予後を改善する可能性のある症例のあることを示唆している⁵⁾ また彼等は N- 症例に初めて注目して平均廓清リンパ節の個数 (8 個) 以上の症例は 8 個未満の症例と比較して有意に予後良好であったと報告した⁶⁾

彼等は不十分な廓清により廓清されない残存転移リンパ節が予後不良にしている原因ではないかと推測し, より多くの廓清リンパ節が検索され, しかも転移が認められない場合がより正確に N- 症例の確定診

断が可能であると主張している。

また Stein らは1,054例と多症例についてその廓清されたリンパ節数を検索している。平均リンパ節数は30個 (1~96個) であり, 1,054例のうちリンパ節転移陽性例は244例 (23%) であり, これらの生存率を retrospective に解析しているが転移リンパ節数/廓清されたリンパ節数を lymph node density として20%を境に予後不良となることを報告している⁷⁾

Leissner, Vazina, Gohnein などにより最近リンパ節廓清に関する報告が多くなされている。これまでの報告では standard な廓清方法 (標準か拡大リンパ節廓清か) や sentinel リンパ節に関しては結論が得られていないのが現状であるが, 正確な staging の診断や予後を予測するという生命予後診断的な意味ではいずれも拡大リンパ節廓清を主張している⁸⁻¹⁰⁾

現在, リンパ節転移陽性例の予後は5年生存率で20~30%という報告が多いが, 転移数や転移部位によ

る予後の差は十分に検討されていない。

単一のリンパ節転移症例では術後の化学療法で長期に生存が得られることも多く、術後あるいは術前の化学療法により治癒可能なリンパ節転移症例のあることが当然予想される。

今回のわれわれの検討で平均リンパ節廓清数20個と比較的多数のリンパ節で検討した結果ではN-症例でしかも廓清数が多ければ予後良好の保証が得られるという結果であった。不十分なリンパ節廓清では正確な診断も得られず、しかも治癒できるチャンスも少なくなると考えられる。廓清範囲に関してはstandardかextendedかの結論はRCTの結果に待たねばならないが、いずれにせよ現段階ではstandardであってなるべく多くのリンパ節数の廓清に努力すべきであると考えられた。

文 献

- 1) 野口純男, 高瀬和紀, 窪田吉信, ほか: 局所浸潤膀胱癌に対する膀胱全摘除術施行症例の予後規定因子の解析. 日泌尿会誌 **89**: 816-822, 1998
- 2) Frank I, Chevillet JC, Blute ML, et al.: Transitional cell carcinoma of the urinary bladder with regional lymph node involvement treated by cystectomy: clinicopathological features associated with outcome. *Cancer* **97**: 2425-2431, 2003
- 3) Mills RD, Turner WH, Fleischmann A, et al.: Pelvic lymph node metastases from bladder cancer: outcome in 83 patients after radical cystectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Urol* **166**: 19-23, 2001
- 4) Leissner J, Hohenfellner R, Thuroff JW, et al.: Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder; significance for staging and prognosis. *BJU Int* **85**: 817-823, 2000
- 5) Herr HW and Donat SM: Outcome of patients with grossly node positive bladder cancer after pelvic lymphnode dissection and cystectomy. *J Urol* **165**: 62-64, 2001
- 6) Herr HW, Bochner BH, Dolbagni G, et al.: Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol* **167**: 1295-1298, 2002
- 7) Stein JP, Cai J, Groshen S, et al.: Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: the concept of lymph node density. *J Urol* **170**: 35-41, 2003
- 8) Leissner J, Ghoneim MA, Abol-enein H, et al.: Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. *J Urol* **171**: 139-144, 2004
- 9) Vazina A, Dugi D, Shariat SF, et al.: Stage specific lymph node metastasis Mapping in radical cystectomy specimens. *J Urol* **171**: 1830-1834, 2004
- 10) Abol-Enein H, El-Baz M, El-Hameed MA, et al.: Lymph node involvement in patients with bladder cancer treated with radical cystectomy: a patho-anatomical study -a single center experience-. *J Urol* **172**: 1818-1821, 2004

(Received on September 7, 2005)

(Accepted on December 4, 2005)