

根治的膀胱全摘除術を施行した膀胱癌症例における 予後因子の解析と術後補助化学療法の有効性の評価

名古屋大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 三宅弘治教授)

高士 宗久, 村瀬 達良*, 青田 泰博**, 長井 辰哉

金城 勤, 佐橋 正文, 下地 敏雄, 三宅 弘治

名古屋大学医学部予防医学教室 (主任: 青木國雄教授)

浜 島 信 之, 水 野 正 一***

MULTIVARIATE EVALUATION OF SURVIVAL FACTORS AND POSTOPERATIVE ADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR BLADDER CANCER PATIENTS TREATED BY RADICAL CYSTECTOMY

Munehisa TAKASHI, Tatsuro MURASE, Yasuhiro AOTA,
Tatsuya NAGAI, Tsutomu KINJO, Masafumi SABASHI,
Toshio SHIMOJI and Koji MIYAKE

*From the Department of Urology, Nagoya University School of Medicine
(Director: Prof. K. Miyake)*

Nobuyuki HAMAJIMA and Shoichi MIZUNO

*From the Department of Preventive Medicine, Nagoya University School of Medicine
(Director: Prof. K. Aoki)*

Multivariate analysis by Cox's proportional hazard model was performed on 71 bladder cancer patients treated by radical cystectomy to clarify factors affecting survival and to evaluate the efficacy of postoperative adjuvant chemotherapy. Clinicopathologic data included in the analysis were age, sex, interval from onset of symptoms to first consultation, prior tumor history, year of operation and tumor characteristics: size, number, growth pattern, stage, grade, mode of infiltration, lymphatic invasion, lymph-node metastasis and lymphocyte infiltration around tumors.

Analysis revealed that stage is the most statistically significant factor for survival ($p < 0.0001$); followed by year of operation ($p < 0.05$) and lymph node metastasis ($p < 0.1$). The above three determinants yielded hazard ratios of 16.6 for stage (pT3a-pT4 vs. pTis-pT2), 2.7 for year of operation (1978-1982 vs. 1983-1987) and 2.4 for lymph node metastasis (positive vs. negative). Postoperative adjuvant chemotherapy consisting of cisplatin, peplomycin and mitomycin C (PPM therapy) seemed to improve survival, when the influence of the major prognostic factors were adjusted by the proportional hazards model.

The authors conclude that stage and lymph node metastasis should be considered when postoperative adjuvant treatment is selected for patients with bladder cancer treated by radical cystectomy, and that further prospective randomized trials are mandatory to confirm the efficacy of postoperative adjuvant PPM therapy suggested by the present retrospective multivariate analysis.

(Acta Urol. Jpn. 34: 1377-1381, 1988)

Key words: Bladder cancer, Radical cystectomy, Survival, Adjuvant chemotherapy, Multivariate analysis

* 現: 名古屋第一赤十字病院泌尿器科

** 現: 国立名古屋病院泌尿器科

*** 現: 放射線影響研究所統計部

緒 言

膀胱癌患者の予後には、宿主・腫瘍・治療におけるさまざまな因子が相互に複雑に関与しながら影響を及ぼしていると考えられ、これらの予後因子について著者はこれまでに統計学的に検討してきた^{1,2)}。特に根治的膀胱全摘除術症例については単変量解析により個々の臨床病理学的因子の重要性を検討したが³⁾、それらの相対的な重要度については多変量解析による計量的評価を行っていなかった。またこれまでに、これに関する報告もみられない。今回、著者は多変量解析を用いて、根治的膀胱全摘除術症例における予後因子の相対的重要度を明らかにし、これに基づき、cisplatin, peplomycin, mitomycin C からなる術後補助化学療法（以下 PPM 療法と略）⁴⁾の有用性を評価した。

対象および方法

対象：1978年10月から1987年5月までに名古屋大学附属病院・一宮市立市民病院・春日井市民病院・市立岡崎病院・市立四日市病院において根治的膀胱全摘除術を施行した71症例を対象とした。その内訳は男子57例、女子14例、年齢は36歳から75歳（平均60.5±8.7歳）、初回治療例47例、TUR や膀胱部分切除術の治療歴のあるもの24例であった。初発症状から初診までの期間は平均7.1カ月で、初診から根治的膀胱全摘除術までの期間は平均8.1カ月であった。組織学的には移行上皮癌66例、扁平上皮癌3例、腺癌1例、未分化癌1例であった。尿路変向は回腸導管造設術62例、尿管皮膚瘻術3例、Kock のリザーバー6例であった。術後補助化学療法施行例の内訳は、cisplatin, peplomycin, mitomycin C からなる PPM 療法⁴⁾14例、vincristine, mitomycin C, bleomycin からなる VMB 療法⁵⁾7例、M-VAC 療法⁶⁾を2例に、bleomycin 単独投与2例、cyclophosphamide, doxorubicin, cisplatin からなる CAP 療法⁶⁾1例で、45例には施行していない。

方法：Table 1 に示す臨床項目と病理学的項目について調べ、膀胱全摘除術日を起算日として1987年8月末の時点で Kaplan-Meier 法⁷⁾により項目別に生存曲線を描いた。多変量解析には Cox の比例ハザードモデル^{8,9)}を用い、ハザード比および log likelihood を算出した。以上の解析には、名古屋大学大型計算機センターにて statistical analysis system (SAS)¹⁰⁾を用いた。病理学的所見については膀胱癌取扱い規約¹¹⁾に従った。なお、今回の検討では、移行上皮癌 grade 2 を低異型度に、移行上皮癌 grade 3 と移行上皮癌

Table 1. 14項目のカテゴリーとその頻度分布・カテゴリー別生存率

項 目	コード：カテゴリー	例数(%)	5年実測生存率
(1)年齢	0:60歳以上	39(55%)	70.0%
	1:59歳以下	32(45)	64.1
(2)性	0:女子	14(20)	75.2
	1:男子	57(80)	65.8
(3)受診までの期間	0:3ヵ月以内	33(46)	70.1
	1:3ヵ月をこえる	18(54)	61.9
(4)治療歴	0:初回治療	47(66)	68.9
	1:治療歴あり	24(34)	61.9
(5)大きさ	0:3cm 以下	36(51)	72.8
	1:3cm をこえる	34(49)	60.3
(6)数	0:単発性	35(49)	69.7
	1:多発性	36(51)	65.2
(7)発育様式	0:乳頭状	16(23)	84.4
	1:非乳頭状	55(77)	62.3
(8)深達度	0:pT2 以下	40(56)	93.4
	1:pT3a 以上	31(44)	30.6
(9)異型度	0:TCC-G2	23(32)	90.9
	1:TCC-G3 と TCC 以外	48(68)	55.9
(10)リンパ管侵襲	0:なし	30(42)	96.7
	1:あり	41(58)	43.9
(11)浸潤様式	0:INF α , INF β	54(76)	72.4
	1:INF γ	17(24)	52.9
(12)リンパ球浸潤	0:多い	30(42)	71.6
	1:少ない	41(58)	65.8
(13)リンパ節転移	0:なし	56(79)	79.1
	1:あり	15(21)	20.6
(14)手術時期	0:1983年～1987年	34(48)	81.4
	1:1978年～1982年	37(52)	59.5

TCC：移行上皮癌

以外の癌を高異型度に分類した。原発腫瘍周囲のリンパ球浸潤については、前報³⁾と同様に、高度・中等度・軽度・ほとんどなしの4段階に分類し、中等度以上と軽度以下の2群に分けて検討した。また手術時期は1978～1982年を前期、1983～1987年を後期とした。

結 果

(1) 根治的膀胱全摘除術症例における予後因子全症例（71例）の5年実測生存率は63%であった。Fig. 1 は stage 別の生存曲線を、Fig. 2 は grade

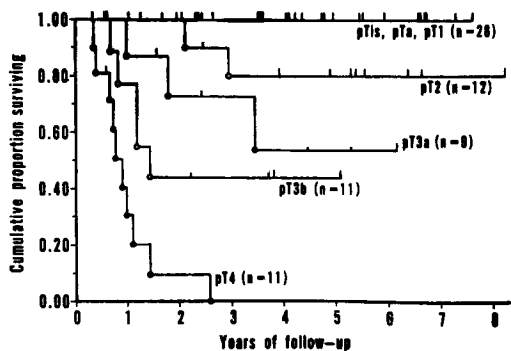


Fig. 1. 深達度別の生存曲線

別の生存曲線を示す。stageが高くなるにつれて、また、異型度の高いものは低いものに比べて予後不良であった。Fig. 3 はリンパ節転移の有無と生存曲線の関係を示す。転移例では予後不良であった。Table 1 に各項目について生存に有利な状態(0)と不利な状態(1)の2群のカテゴリーに分けた場合の各群の5年実測生存率を示す。

各因子単独の予後に対する関連度をみるために(単変量解析), 生存曲線に基づいて14項目を生存に有利

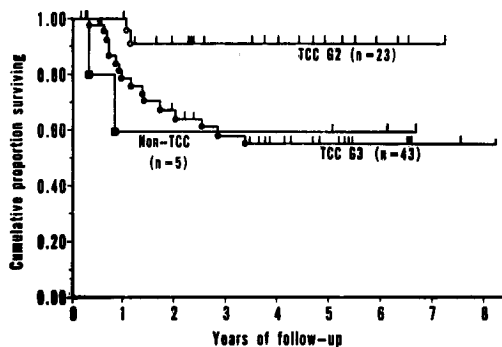


Fig. 2. 組織型・異型度別の生存曲線

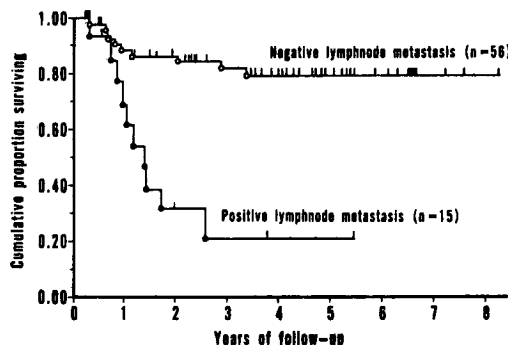


Fig. 3. リンパ節転移の有無別の生存曲線

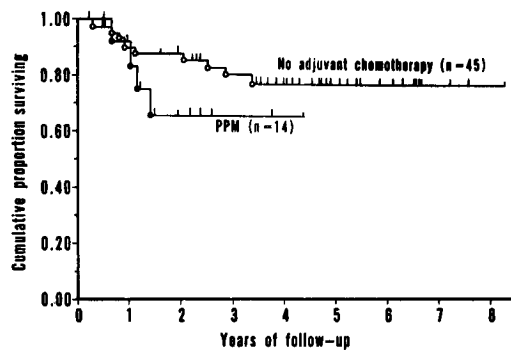


Fig. 4. PPM 療法施行症例と非施行症例の生存曲線。PPM 療法施行症例には high stage 例が有意に多いという背景が存在する。

な状態(0)と不利な状態(1)の2つのカテゴリーに分けコード化し(Table 1), 比例ハザードモデルにより検討した。すなわちカテゴリー間での予後に対するハザード比(二つのカテゴリーの生存率の比を表わす)を算出し, likelihood ratio test にて有意性を検定した(Table 2). log likelihood に基づいた χ^2 が有意であるものは深達度・リンパ管侵襲・リンパ節転移・異型度の4因子であった。他の因子を考慮しない場合の各因子のハザード比は pT3a 以上: pT2 以下=20.4倍, リンパ管侵襲あり: なし=20.7倍, リンパ節転移あり: なし=5.7倍, 高異型度: 低異型度=5.5倍である。

次に多変量解析として比例ハザードモデルにより予後に関与度の高い因子から逐次法により選択すると, 深達度, 手術時期, リンパ節転移の順であった(Table 3). ここでリンパ節転移は5%有意水準の境界域($0.05 < p < 0.1$)にあり, 以下の検討に加えた。深達度・手術時期・リンパ節転移の3因子からなるモ

Table 2. 14項目のカテゴリーとハザード比(単変量解析)

項 目	カテゴリー		ハザード比	χ^2 [§]
	不利状態	有利状態		
1. 深達度	pT3a 以上	pT2 以下	20.4	30.3***
2. リンパ管侵襲	あり	なし	20.7	21.2***
3. リンパ節転移	あり	なし	5.7	13.8**
4. 異型度	TCC-G3, TCC 以外	TCC-G2	5.5	8.0*
5. 手術時期	1978年~1982年	1983年~1987年	2.3	2.7
6. 発育様式	非乳頭状	乳頭状	2.8	2.6
7. 浸潤様式	INF γ	INF α , INF β	2.0	2.2
8. 大きさ	3cm をこえる	3cm 以下	1.9	1.9
9. 性	男子	女子	1.7	0.7
10. リンパ球浸潤	少ない	多い	1.4	0.6
11. 受診までの期間	3ヵ月をこえる	3ヵ月以内	1.1	0.1
12. 数	多発性	単発性	1.2	0.1
13. 年齢	59歳以下	60歳以上	1.0	0.1
14. 治療歴	治療歴あり	初回治療	1.1	0.0

[§] likelihood ratio test による, * $p < 0.01$, ** $p < 0.001$, *** $p < 0.0001$

Table 3. 比例ハザードモデルによる予後因子の選択 (逐次法, n=71)

モデルNo	因子数	因子	χ^2	χ^2 の増分 [§]
1.	1	深達度	30.32	30.32**
2.	2	深達度+時期	34.34	4.02*
3.	3	深達度+時期+リンパ節転移	37.62	3.28*

[§] likelihood ratio test による, * $p < 0.1$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.0001$

Table 4. 主要2因子 (深達度・リンパ節転移) に PPM 療法という因子を加えた場合の χ^2 の増分と各因子のハザード比 (n=59)

モデルNo	因子数	因子 (ハザード比)	χ^2	χ^2 の増分 [§]
4.	2	深達度 (10.4) + リンパ節転移 (2.5)	19.20	
5.	3	深達度 (11.5) + リンパ節転移 (3.4) + PPM 療法 (0.53)	20.02	0.82

[§] likelihood ratio test による

デル3での各因子のハザード比は深達度 (pT3a 以上であること): 16.6, 手術時期 (1982年以前): 2.7, リンパ節転移 (あり): 2.4であった。ここで例えば「深達度」という因子は, 他の2因子の影響を補正した場合に, pT3a 以上の症例は pT2 以下に比べて16.6倍予後について不利な状況にあることを示している。

(2) 術後補助化学療法 (PPM 療法) の有用性

Fig. 4 は術後補助化学療法として PPM 療法を施行した群14例と施行していない群45例の生存曲線を示す。施行群は非施行群に比べて生存率は低い傾向にあるが, 施行群には high stage 例 (pT3a 以上) が有意に多い ($p < 0.05$) という背景が存在していた。上述のごとく, 根治的膀胱全摘除術症例の予後因子として深達度・手術時期・リンパ節転移の3因子が重要であることが示されたが (Table 3, モデル3), PPM 療法は1982年以降に行われており, 「PPM 療法」と「手術時期」の2因子間に関連性が極めて高いので ($p < 0.001$), 「手術時期」という因子を除いて以下の検討を行った。「深達度」と「リンパ節転移」の主要2因子の影響を多変量解析により補正することにより PPM 療法の効果を評価した結果を Table 4 に示す。主要2因子からなるモデル4に「PPM 療法」という因子を加えたものがモデル5である。モデル5での log likelihood の増分は小さいため, PPM 療法の予後に及ぼす影響が小さいと考えられるが, モデル5における「PPM 療法」のハザード比は0.53と1よりも小さく, これは PPM 療法施行例は非施行例に比べて0.53倍予後について不利な状態, すなわち1.9倍予後について有利な状態にあることを示している。以上から, PPM 療法を施行したことが予後に対してわずかながらも有利な状態をもたらす可能性が示唆される。

考 察

膀胱癌の予後因子として深達度・異型度・脈管侵襲・リンパ節転移などがこれまでに挙げられており, 著者は, 多変量解析を用いて膀胱癌初回治療症例の予後には深達度の関与度が大きいことを報告した²⁾。今回は, 根治的膀胱全摘除術症例という手術療法に関して比較的均質な症例を対象に多変量解析を用いて予後因子を検討し, その相対的な重要度を調べた。その結果, 根治的膀胱全摘除術症例については深達度>時期>リンパ節転移の3因子がこの順に予後因子として重要であることが計量的に示された。著者は, pT3a 以上の症例および深達度にかかわらずリンパ節転移を有する症例は予後不良であり, なんらかの術後補助療法が必要であると考えている。吉田ら¹²⁾も, 腫瘍残存の有無とリンパ節転移の有無という病理組織学的所見に従って術後補助療法の内容を選択する方針を示しているが, 今回の著者の結果は吉田ら¹²⁾の補助療法の選択基準の妥当性を裏づけている。一方今回, 「時期」(1982年以前か1983年以後か)という因子が予後に関与するという結果が得られたが, 「時期」は単一因子ではなく, 根治的膀胱全摘除術の適応・術前術後管理・補助療法などさまざまな因子の時期的な差の総和と解釈され, 予後因子としての意義づけは難しいと思われる。

根治的膀胱全摘除術後の補助化学療法に関していくつかの報告¹³⁻¹⁹⁾がみられるが, 補助化学療法の効果判定は難しく, 現時点では, その有用性について一定の見解が得られていない^{14,20)}。今回の著者の検討では, 多変量解析により深達度・リンパ節転移の主要な2因子の影響を補正して PPM 療法の有効性を調べたと

ころ, 統計学的には有意ではなかったが, PPM 療法を行うことは行わない場合に比べてハザードが約 1/2 になるという値が得られた。しかし今回の検討では, 多変量解析により主要因子の補正を行っているものの retrospective study であり, これはあくまでも評価を行うための補助手段であること⁹⁾を認識し, 今後の prospective randomized study を行う際の資料としたい。また根治的膀胱全摘除術症例を対象に補助療法に関する臨床試験を行うに際して, [深達度] と [リンパ節転移] により層化することが必要となろう。

結 語

根治的膀胱全摘除術を施行した膀胱癌 71 例について予後に関与する因子を多変量解析を用いて検討した。今後に影響を及ぼす因子として深達度・手術時期・リンパ節転移が重要であることが示された。術後補助化学療法 (PPM 療法) は, 深達度・リンパ節転移の二つの主要要因により補正した場合に PPM 施行症例では非施行症例に比べて予後に関してやや有利な状態をもたらす可能性が示唆された。

本論文の要旨は第 25 回日本癌治療学会 (北海道, 1987 年) において報告した。

文 献

- 高士宗久, 村瀬達良, 三宅弘治, 三矢英輔: 膀胱腫瘍の統計学的研究—臨床的・病理学的因子と予後との関係. 日泌尿会誌 76: 1323-1335, 1985
- 高士宗久, 村瀬達良, 三宅弘治, 三矢英輔: 膀胱腫瘍の統計学的研究—多変量解析による予後因子の検討. 日泌尿会誌 77: 195-201, 1986
- 高士宗久, 村瀬達良, 傍島 健, 下地敏雄, 三宅弘治, 三矢英輔, 坪根幹夫, 加藤範夫, 箕 英雄, 荻須文一, 相馬駿量: 根治的膀胱全摘術を施行した膀胱癌症例の検討—組織像・リンパ節転移・予後について. 日泌尿会誌 77: 19-30, 1986
- 青田泰博, 村瀬達良, 佐橋正文, 高士宗久, 伊藤博, 金城 勤, 下地敏雄, 三矢英輔: 進行性尿路上皮癌に対する補助化学療法の検討. 泌尿紀要 34: 61-65, 1988
- Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Ahmed T, Weiselberg LR, Geller N, Hollander PS, Herr HW, Sogani PC, Morse MJ and Whitmore WF: Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. J Urol 133: 403-407, 1985
- Schwartz S, Yagoda A, Natale RB, Watson RC, Whitmore WF and Lesser M: Phase II trial of sequentially administered cisplatin, cyclophosphamide and doxorubicin for urothelial tract tumors. J Urol 130: 681-684, 1983
- Kaplan EL and Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc 53: 457-481, 1958
- Cox DR: Regression models and life-tables. J R Stat Soc B 34: 187-220, 1972
- 富永祐民: Cox の重回帰型生命表法 (比例ハザードモデル), 治療効果判定のための実用統計学—生命法の解説と臨床試験の実際. pp. 123-134, 改訂第 3 版, 蟹書房, 東京, 1985
- Therneau TM: The COXREG procedure. SUGI supplemental library user's guide, pp. 23-29, SAS Institute Inc, North Carolina, 1983
- 日本泌尿器科学会・日本病理学会編: 泌尿器科・病理膀胱癌取り扱い規約. 第 1 版, 金原出版, 東京, 1980
- 吉田 修: 膀胱癌の治療. 癌の臨床 28: 626-631, 1982
- Socquet Y: Combined surgery and adjuvant chemotherapy with high dose methotrexate and folinic acid rescue (HDMTX-CF) for infiltrating tumours of the bladder. Br J Urol 53: 439-443, 1981
- Skinner DG, Daniels JR, Lieskovsky G: Current status of adjuvant chemotherapy after radical cystectomy for deeply invasive bladder cancer. Urology 24: 46-52, 1984
- Hill DE, Ford KS and Soloway MS: Radical cystectomy and adjuvant chemotherapy. Urology 25: 151-154, 1985
- 垣添忠生, 松本恵一: 膀胱癌の化学療法. 臨泌 38: 465-470, 1984
- 竹内信一, 山田拓己, 関根英明, 加藤幹雄, 鷺塚誠, 福井 巖, 横川正之: 浸潤性膀胱癌に対する adjuvant 化学療法. 泌尿紀要 30: 1619-1625, 1984
- 上門康成, 新家俊明, 桑田耕資, 平野敦之, 吉田全範, 山本 悟, 渡辺俊幸, 大川順正: 根治的膀胱全摘除術症例における術後化学療法の検討: 予報. 日泌尿会誌 77: 466-473, 1986
- 小川 修, 吉村直樹, 谷口隆信, 西村一男, 中川隆: Cis-diamminedichloroplatinum, adriamycin, 5-fluorouracil による進行性尿路上皮癌の治療経験—殊に深部浸潤性尿路上皮癌の補助化学療法について. 泌尿紀要 32: 795-802, 1986
- Yagoda A: Chemotherapy of urothelial tract tumors. Cancer 60: 574-585, 1987

(1988 年 2 月 19 日迅速掲載受付)