

膀胱癌の臨床的観察

—各年齢別の臨床像の特徴について—

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, 執印 太郎, 増田 光伸
矢尾 正祐, 三浦 猛¹⁾, 森山 正敏²⁾, 桜本 敏夫³⁾
石橋 克夫⁴⁾, 三崎 博司²⁾, 千葉喜美男⁵⁾, 宮本 浩⁶⁾
金子 茂樹⁷⁾, 諏訪 裕³⁾, 中井川 昇⁸⁾, 穂坂 正彦

CLINICAL OBSERVATIONS ON BLADDER CANCER

—DIFFERENCE IN CLINICAL FEATURES WITH AGE—

Sumio Noguchi, Yoshinobu Kubota, Taro Shuin,
Mitsunobu Masuda, Masahiro Yao, Takeshi Miura,
Masatoshi Moriyama, Toshio Sakuramoto, Yoshio Ishibashi,
Hiroshi Misaki, Kimio Chiba, Hiroshi Miyamoto,
Shigeki Kaneko, Yutaka Suwa, Noboru Nakaigawa
and Masahiko Hosaka

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

Three hundred and ninety-four patients with transitional cell carcinoma of the bladder who initially visited Yokohama City University Hospital were reviewed according to age group.

The patients were divided into four groups, group A (less than 49 years old), group B (from 50 to 64 years old), group C (from 65 to 79 years old) and group D (more than 80 years old). The clinical characteristics as follows were obtained by statistical analysis compared with these four groups. No statistical significance was obtained about frequency of macroscopic hematuria as chief complaint. However, the younger age groups (A and B) tended to visit hospital later after the first symptom of hematuria. The older age groups (C and D) had multiple and large tumor at the first cystoscopic examination. The older age groups (C and D) had high stage and high grade tumor at the first roentgenological examination and transurethral biopsy or resection. The 5-year recurrence free rate after transurethral resection of bladder tumor (TUR-BT) of the older age group (D group) was lower than that of the other groups. The 5-year survival rate of older age group was lower than that of the younger age group. However, no statistical significance between the age groups existed concerning high grade or high stage tumor and survival after total cystectomy.

We clarified here that the clinical features of elderly patients who have bladder cancer were significantly different from those of younger patients. Otherwise the prognosis of patients who have high grade and/or high stage bladder cancer were demonstrated to be poor regardless of age. Therefore, the therapeutic modalities should be determined carefully especially in high grade and/or high stage bladder cancer patients.

(Acta Urol. Jpn. 39: 1131-1138, 1993)

Key words: Bladder cancer, Aging

¹⁾ 現: 神奈川県立がんセンター, ²⁾ 現: 横須賀共済病院, ³⁾ 現: 東芝林間病院

⁴⁾ 現: 横浜南共済病院, ⁵⁾ 現: 横浜赤十字病院, ⁶⁾ 現: 川崎市立井田病院

⁷⁾ 現: 国立熱海病院, ⁸⁾ 現: 横須賀北部共済病院

緒 言

癌の発生、生物学的特性に関して個体の年齢、老化のおよぼす影響はよく知られている。

長期にわたる発癌物質の暴露、細胞の老化、DNA修復の障害、免疫機能の低下等老化に伴う発癌の危険因子はさまざまであるが臨床癌において個体の老化がその臨床像におよぼす影響に関しては報告が少ない。

本邦では癌死の原因として最も多い胃癌は高齢者では高分化型腺癌の比率が高く、積極的な手術により治療率が向上することが知られている¹⁾。また泌尿器科領域では前立腺癌の発生に老化に伴う内分泌環境の変化が重要な因子であることが知られており、また、腎癌においては、高齢者に転移症例が有意に少ないという報告がある²⁾。一方、膀胱癌に関しては老化に伴う癌の生物学的特性や膀胱癌患者の臨床的特徴に関する報告は非常に少ない^{3,4)}。

今回われわれは各年齢群別に発生する原発性膀胱移行上皮癌の臨床的特徴につき検討し、高齢者群と若年者群との間に臨床的に若干の興味ある知見をえたので報告する。

対象および方法

今回検討した対象は1977年1月より1991年12月までの15年間に横浜市立大学泌尿器科を初診として受診した原発性膀胱移行上皮癌の症例394例である。

性別は男性290例、女性104例で男女比は2.8:1であった。年齢は22歳から89歳で平均年齢は62.1歳であ

った。

年齢別に大きく4群(A群;49歳以下, B群;50歳以上で64歳以下, C群;65歳以上で79歳以下, D群;80歳以上)に分類し、各群間における臨床的特徴について統計学的に検討を行った。

他院ですでに治療を受けた症例や腎盂尿管腫瘍の合併例は除外した。統計学的処理は独立性の検定にはカイ二乗検定を、各群間の平均値の有意差はt検定を施行した。また、生存率、非再発率はKaplan-Meier法で、その、有意差検定にはGeneralized-Wilcoxon法およびlogrank検定を用いて行った。

結 果

1) 発生頻度、性別

年齢別の発生頻度をFig. 1に示した。70歳から74歳までの症例が最も多いが他の報告に比して40歳以下の症例が多く、全体の平均年齢は62.1歳であった。

A群が55例、B群が120例、C群が182例、D群は37例であった。

性比をTable 1に示す。A群では2.9:1, B群は3.4:1, C群は2.5:1, D群は1.8:1と高齢になるに従って女性の割合が高くなる傾向が見られたが、全群間を比較して有意差は認められなかった。

2) 主訴

主訴として最も多い血尿の頻度をTable 2に示す。全体として血尿を主訴として来院した症例は85%、特に無症候性肉眼的血尿を主訴として来院した症例は74%であり、各年齢群間に差は認められなかった。血尿

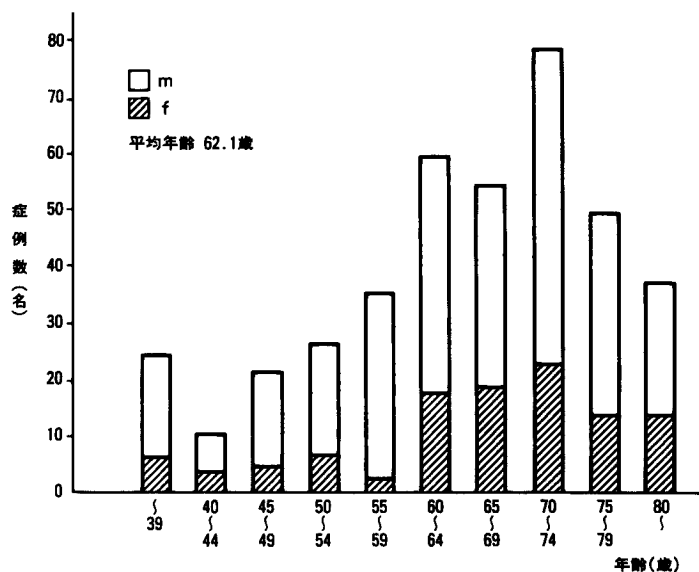


Fig. 1. Number of patients

Table 1. Male and female ratio of age groups

Group	Age	No.	male	female	ratio (m : f)
A	≤ 49	55	41	14	2.9 : 1
B	50~64	120	93	27	3.4 : 1
C	65~79	182	130	52	2.5 : 1
D	80 ≤	37	24	13	1.8 : 1
Total		394	290	104	2.8 : 1

NS

出現から当科初診までの期間を1月未満と1月以上で1年未満, および1年以上に分けるとC群ではA群, B群に比較して, またD群ではB群に比較して有意に1月以内の受診が多かった. すなわち, 65歳以上の高齢者では若年者に比較して1月未満の早期の受診率が有意に高く, 64歳以下の若年者では受診の遅れる傾向が認められた. また初発症状出現後1年以上経過してから受診した症例はA群4例, B群5例, C群17例,

D群1例見られたが, 各群間に有意差は認められなかった.

また血尿以外の主訴としては頻尿, 排尿困難等が見られたがD群でやや多い傾向はあったが有意差は認められなかった.

3) 腫瘍の性状

各年齢群別の患者の初発腫瘍の数と最大の腫瘍の大きさおよび腫瘍の性状の比較を Table 3 に示した. D群ではA群, B群に比較して, またC群ではA群に比較して初発腫瘍が多発腫瘍である割合が有意に高かった. また, 最大の腫瘍の大きさをカルテに記載のある拇指頭大(直径が約2cm)以上とそれ以下に分けると腫瘍径が2cm以上の腫瘍が初発腫瘍として発見される割合はC群, D群ではA群に比較して有意に高かった.

腫瘍の性状に関しては各群間に有意差は認められなかった.

4) 腫瘍の Stage および Grade

Table 2. Incidence and characteristics of hematuria by age group

Group	Age	No.	血尿 (%)	無症候性肉眼的血尿 (%)	血尿出現から受診までの期間 (%)			
					1ヶ月未満	1ヶ月~1年	1年以上	不明
A	≤ 49	55	50 (91)	44 (80)	21 (42)	20 (40)	4 (8)	5
B	50~64	120	113 (94)	89 (74)	45 (40)	63 (56)	5 (4)	0
C	65~79	182	149 (82)	133 (73)	96 b (64)	32 (21)	17 (11)	4
D	80 ≤	37	32 (86)	23 (62)	21 a (66)	10 (31)	1 (3)	0
Total		394	333 (85)	289 (74)	183	125	27	9

a : p < 0.01 compared with B

b : p < 0.01 compared with B and p < 0.02 compared with A

Table 3. Characteristics of tumors by age group

Group	Age	Number of Patients	腫 瘍 症 状					
			単発 (%)	多発 (%)	φ 2cm < (%)	φ 2cm > (%)	乳頭状 (%)	非乳頭状 (%)
A	≤ 49	55	42 (76)	13 (24)	35 (64)	20 (36)	38 (69)	7 (13)
B	50~64	120	81 (68)	39 (32)	59 (49)	61 (51)	90 (75)	25 (21)
C	65~79	182	101 (56)	75 b (41)	76 (42)	100 c (55)	125 (69)	50 (28)
D	80 ≤	37	17 (46)	20 a (54)	13 (35)	24 c (24)	28 (77)	7 (19)
Total		394	241	147	183	205	281	89

a : p < 0.01 compared with A

b : p < 0.02 compared with A

p < 0.02 compared with B

c : p < 0.01 compared with A

Table 4. Tumor grade and stage of patients by age group

Group	Age	Number of Patients	Tumor stage (%)						Tumor grade (%)			Grade up (症例数)
			Ta + T1	T2	T3	T4	Tis	G1	G2	G3		
A	≤ 49	55	44 (80)	6 (11)	5 (9)	0 (0)	0	24 (44)	22 (40)	9 (16)	0	
B	50~64	120	76 (63)	11 (9)	22 (18)	6 (5)	4	42 (35)	38 (32)	41 (34)	5	
C	65~79	182	96 a (53)	29 (16)	38 (21)	14 (8)	3	42 c (23)	61 (34)	78 c (43)	7	
D	80 ≤	37	22 b (60)	8 (22)	6 (16)	1 (3)	0	9 (24)	17 (46)	11 (30)	1	
Total		394	238	54	71	21	7	117	138	139	13	

Ta + T1

a p < 0.01 compared with A and
p < 0.05 compared with B

b

p < 0.05 compared with A
p < 0.01 compared with A

Table 5. Therapy

Group	Age	Number of Patients	TUR 単独	膀胱部分 切除術	膀胱全 摘除術	放射線 療法	放射線療法 + 温熱療法	全身 化学療法
A	≤ 49	55	45 (82)	0 (0)	7 (13)	1 (2)	0 (0)	5 (9)
B	50~64	120	56 (47)	3 (3)	46 (38)	5 (4)	9 (8)	23 (19)
C	65~79	182	72 (40)	5 (3)	47 (26)	15 (8)	30 (17)	40 (22)
D	80 ≤	37	21 (57)	1 (3)	1 (3)	3 (8)	8 (22)	3 (8)
Total		394	194	9	101	24	47	71

() : %

各年代群の患者での各 stage, 各 grade の割合に關しての比較検討を試みた (Table 4)。

Ta+T1 のいわゆる表在性の腫瘍の全体に占める割合を各群で比較すると C 群では A 群, B 群に比較して, また D 群では A 群と比較して有意に少なかった。すなわち高齢者に比較して若年者に表在性の腫瘍が有意に多かった。grade に関しては G3 腫瘍の割合を全体と比較すると C 群が A 群に比較して有意に高かった。また逆に G1 腫瘍の割合を見ると A 群が有意に C 群より多かった。

また, 初発時 grade 1, 2 であった腫瘍が再発時 grade 3 となる症例は 13 例 (3.3%) あり, 平均年齢が 68.3 歳で C 群 7 例, D 群 1 例とやや高齢者に多かった。

grade up した症例のうち 6 例が癌死しており, そのうち 2 例は膀胱全摘除術後の癌死であった。

5) 治療および再発率

施行された治療法を Table 5 を示す TUR-BT 単独施行例は表在性腫瘍の多い A 群で 82% と最も多か

った。膀胱部分切除術施行例には各群間で差はなかった。膀胱全摘除術施行例, 全身化学療法施行例に関しては 80 歳以上 (D 群) では少ないが, 逆に放射線療法施行例, 放射線併用温熱療法施行例の全体に占める割合では 80 歳以上に高かった。

TUR-BT 単独治療例の再発率を Fig. 2 に示す。TUR-BT 単独治療例はすべて Ta+T1 の表在性腫瘍であった。また TUR-BT 後の再発予防の注入療法に関してはすでに報告済みであるが ADM, BLM, CQ⁵⁾ あるいは ACM⁶⁾ を 2 週から 4 週に一回 1 年から 2 年経過をみたが各年齢群間に施行例の割合に差はなく, 今回は全体の非再発率として検討した。

全症例の 2 年非再発率, 5 年非再発率はそれぞれ 82%, 57% であった。また A 群では 96%, 65%, B 群では 86%, 65%, C 群では 78%, 52%, D 群では 64%, 28% であり D 群では他の群に比較して有意に再発率が高かった (p < 0.01)。

6) 生存率

Kaplan-Meier 法による生存率 (全体の生存率と

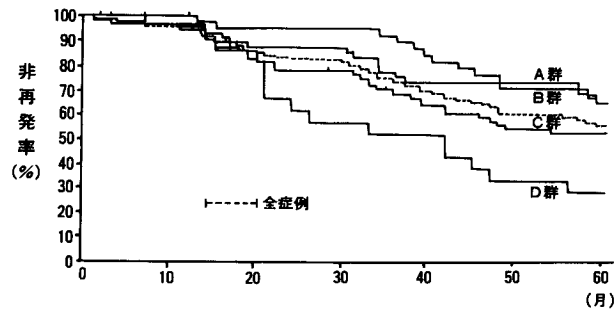


Fig. 2. Recurrence-free rate by age group.

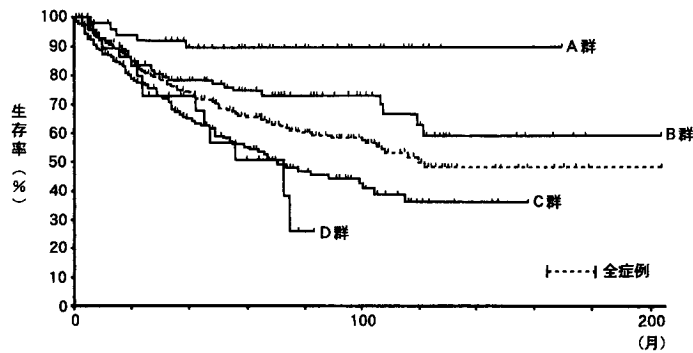


Fig. 3. Survival rate by age group.

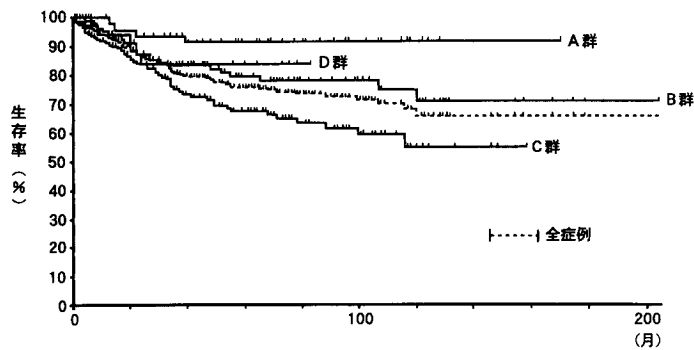


Fig. 4. Survival rate from cancer death by age group.

他因死を除いた生存率)を Fig. 3 および Fig. 4 に示す。全体の5年生存率は66%であり、10年生存率は51%であった。また、他因死を除いた5年生存率は76%であり10年生存率は65%であった。

全体の生存率ではC群、D群とA群およびB群との間にそれぞれ有意差が認められた ($p < 0.01$)。また他因死を除いた生存率ではC群とB群およびA群の間に有意差が認められた ($p < 0.01$, $p < 0.02$)。

また G3 の症例, T2 以上の症例および膀胱全摘除後の生存率(他因死を除く)を Fig. 5~7 に示したが各群間に有意差は認められなかった。D群では80歳女性で膀胱全摘除術を受けた症例が1例のみであり5

年生存している。80歳以上では心肺機能の落ちている症例も多く, high grade, high stage の症例でも放射線療法, 温熱療法などの膀胱温存療法で治療されることが多く, A, B, C 各群間においては治療法による偏りはなかった。

考 察

われわれは膀胱癌の各年齢による臨床像の検討を行い, 特に50歳以下の若年者においては全体と比較して low grade, low stage の腫瘍が多く, 予後は良好であり, 経尿道的切除後の再発率も低いことを報告した⁷⁾。

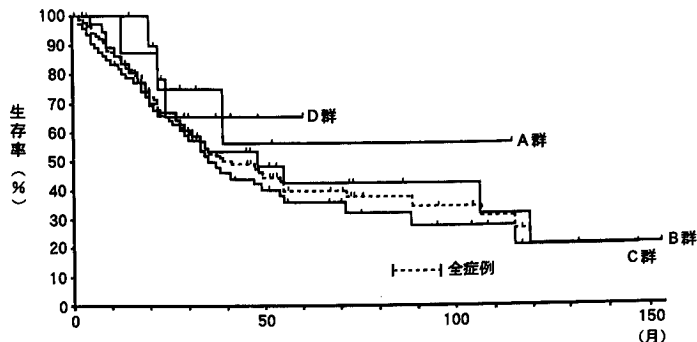


Fig. 5. Survival rate of patients who have G3 tumors.

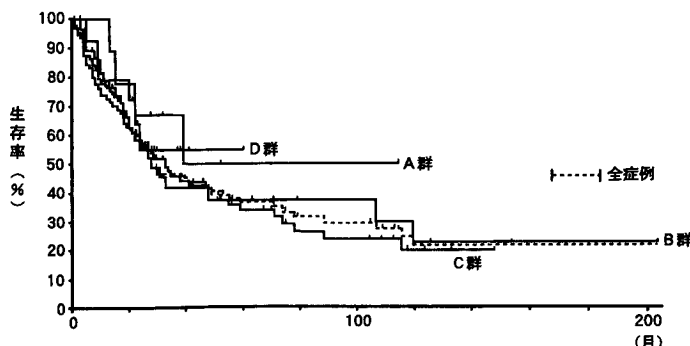


Fig. 6. Survival rate of patients who have invasive tumors.

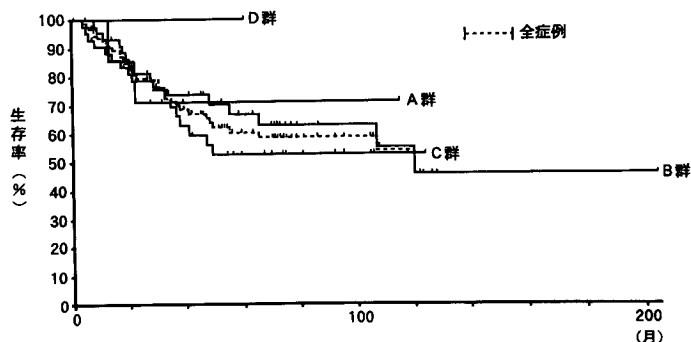


Fig. 7. Survival rate of patients who was undergone total cystectomy.

若年者に発生する膀胱癌に関しては同様の報告も多い^{8,9)}.

一方、高齢者の膀胱癌の臨床的特徴に注目した報告は少ないが、それは膀胱癌では好発年齢自体が高齢者であることと若年者に特徴があるため、その他としてあつかわれることが多いためと思われる。

膀胱癌の発生年齢の平均値は65歳前後とする報告が多いが、われわれの統計では62歳と若干低めであった。これは横浜市の年齢構成(65歳以上の割合8.3%で全国平均11.3%より低い)にも原因するものと思われる。

WHO あるいは厚生省の定めたいわゆる高齢者は65歳であり、就業人口を考慮にいれた設定かと思われるが、世界的に認められている傾向にあり、今回の膀胱癌に関する臨床統計も65歳を境として高齢者群、若年者群を設定し、さらに膀胱腫瘍の臨床像に特徴のある50歳以下の群と治療の選択を十分考慮する必要のある80歳以上の群の4群に分類し、それぞれの群間における臨床像の違いを検討した。

性差に関しては全体の男女比2.8:1であった。64歳以下では3.3:1であるのに対して65歳以上では2.3:1と女性の割合が増加してくる。80歳以上では

1.8:1 とさらに女性が増加する。

これは日本人男性の平均寿命が76歳(1991年)に対して女性が82歳(1991年)と差があるため、男女の高齢者の母集団が変化してくるためと思われる。

主訴は高齢者、若年者ともに肉眼的血尿が同様に最も多かった。主訴発現から受診までの期間を比較すると若年者に受診の遅れる傾向が見られた。これは若年者群がほぼ就業人口に一致するため診療時間内に泌尿器科外来への受診が遅れるのも一因と推察できる。

横浜市は就業人口は一日あたり60万人が市外に出て、逆に30万人が市内に入ってくる。差し引き30万人の就業者が市外に出て行くという世界でも稀な日中の人口移動の激しい地域である。このことが若年者の受診の遅れに影響しているのかもしれない。

腫瘍の性状では高齢者群に多発性の腫瘍の発生が有意に高く、比較的大きな腫瘍として発見される傾向がみられた。これは50歳以下の若年者では low grade, low stage が多く進行も遅い傾向があるためと思われる。

腫瘍の stage および grade に関しては高齢者群において若年者群に比較して high grade で high stage の腫瘍が多かった。同様の報告もいくつかある。Briggs らは表在性膀胱癌の男性症例において65歳以上の群を50歳から64歳までの群と比較すると前者は high grade の症例が3倍多かったと報告している³⁾。

また Holmes らは部位の異なる15の癌を関して加齢と stage および grade との相関を検討しており、膀胱癌では stage および grade が加齢によって上昇すると報告している⁴⁾。また Goodwin 等も aging と診断時の腫瘍の stage を各種の癌において検討しているが、膀胱癌では乳癌、子宮頸癌、卵巣癌、甲状腺癌、悪性黒色腫らと同様に診断時の stage が aging と相関していたと報告している¹⁰⁾。

老化によりそれだけ長期間にわたり多種多量の発癌物質に initiation をうけ、さらに promotor にさらされる機会は当然増えてくる。

膀胱癌は特に職業癌の発生から危険物質もよく知られており、また多くの動物実験により発癌の initiator, promotor となる物質が発見されている。

Oyasu らはラットを用いた膀胱発癌実験において、従来の発癌剤単独少量暴露では low grade の腫瘍しか発生しなかったが、発癌剤を多種多量暴露すると high grade の腫瘍の発現が認められたと報告し high grade 腫瘍の発生あるいは low grade 腫瘍の grade up には長期にわたる多量で多種類の発癌物質の膀胱粘膜への接触が重要な要因であり、high grade

の腫瘍の発生は initiation の段階、すなわち DNA の hit の数に依存するのではないかということを示唆している^{11),12)}。

またわれわれの症例において low grade, low stage の腫瘍として保存的治療を施行した後の再発時に grade up した症例は13例であったが、うち6例は浸潤癌となり癌死している。

これらの事実により low grade, low stage の腫瘍であっても TUR 等保存的療法後の既知の発癌物質の暴露(タバコ、染料、コールタール等)には長期にわたって十分注意し、啓蒙する必要があるものと考えられる。

保存的治療後の再発率は65歳以下では5年非再発率が有意に低かったが、これは50歳以下の若年者の症例では low grade で再発率も低いものが多いという特徴があることの他に高齢者の初発腫瘍は再発の危険因子と考えられている多発性で大きな腫瘍が多いことが理由と思われるが、その他に膀胱移行上皮では若年者に比べて発癌物質に暴露される時間的経過が長いことも重要な要因ではないかと推察される。

個体の高齢化に伴って DNA のダメージも受けやすくなり、DNA の修復能力の低下することも高齢者に再発の多い1つの理由と推察されるが、今後は分子生物学的に証明されることと思われる。

今回の統計学的検討では80歳以上の高齢者においては2年および5年ともに非再発率が低く、理論的根拠を裏づける結果となった。

一方、臨床癌を語る場合に重要で不可欠な項目は生存率の検討である。ただし生存率を年代別に比較することは各年齢群間の膀胱癌患者を比較するコントロールが置きにくいという点、すなわち各種瘍の病理像や治療法ごとに統計をとると非常に複雑になるので、各年代の癌死における特徴を知る目的で癌死における各年代の生存率を比較した。

全体の5年および10年生存率では高齢者群が若年者群に比較して有意に低かったが、膀胱全摘除術後の生存率、G3症例、T2以上の症例の生存率には両群間で差は認められなかった。これらの事実は high grade で high stage の腫瘍が膀胱に発生した後は高齢者、若年者にかかわらず、まづ膀胱全摘除術の有無にかかわらず予後が悪い事を示している。

今回の一地域、一施設の比較的多症例の臨床統計では高齢者群に悪性度、浸潤度の高い膀胱癌の発生頻度が若年者に比較して多い傾向のあることが認められた。また、grade up は高齢者で多くおこり、腫瘍も多発性で大きな腫瘍として発見されることがわかった。

一方、就業人口を形成する若年者に受診の遅れる傾向があるため各地域における啓蒙活動が必要であると考えられた。また、膀胱全摘除術をうけた症例の予後は若年者でも高齢者同様に悪いことがわかった。

今回は化学療法の有無等による生存率の比較はできなかったが、今後は MVAC 等の化学療法を含む surgical neo-adjuvant therapy¹³⁾ により high grade, high stage の腫瘍の予後を改善してゆく努力が必要であると考えられた。

結 語

横浜市大泌尿器科を初診して受診した原発性膀胱癌患者 394 例を対象として、年齢群別に 4 群に分類し、各群の臨床像を比較検討して以下の結論をえた。

- 1) 主訴は血尿が最も多く、全群間で差はなかったが、若年者では主訴発現から受診までの期間が長かった。
- 2) 高齢者群に多発性で大きな腫瘍が発生する傾向が認められた。
- 3) 高齢者群に high grade で high stage の腫瘍の発生する頻度が高かった。
- 4) TUR-BT 後の 5 年非再発率は高齢者とくに 80 歳以上で有意に低かった。すなわち、高齢者で再発しやすい傾向が認められた。
- 5) 5 年生存率は高齢者で有意に低かったが、膀胱全摘除術後の 5 年生存率には有意差は認められなかった。

本論文の要旨は、第 57 回日本泌尿器科学会東部連合総会において発表した。

文 献

- 1) 左野千秋, 神代龍之介, 内藤英明, ほか: 80 歳以上の高齢者胃癌症例の検討. 日消外会誌 21: 2090-2093, 1988
- 2) Saitoh H, Shiramizu T and Hida M: Age Changes in metastatic patterns in renal adenocarcinoma. Cancer 50: 1646-1648, 1982
- 3) Briggs NC, Young TB, Gilchrist KW, et al.: Age as a predictor of an aggressive clinical course for superficial bladder cancer in men. Cancer 69: 1445-1451, 1992
- 4) Holmes FF: Clinical evidence for a change in tumor aggressiveness with age. Semin Oncol 16: 34-40, 1989
- 5) 森山正敏, 窪田吉信, 三浦 猛, ほか: 表在性膀胱癌に対する抗癌剤の膀胱内注入療法の成績. 泌尿紀要 29: 351-355, 1983
- 6) 野口純男, 窪田吉信, 執印太郎, ほか: 表在性膀胱腫瘍に対する Aclacinomycin-A の膀胱内注入療法. 泌尿紀要 30: 1153-1158, 1984
- 7) 三浦 猛, 窪田吉信, 石橋克夫, ほか: 膀胱癌患者の年齢による臨床像の検討 I: 50 歳未満の症例について. 泌尿紀要 32: 189-193, 1986
- 8) Javadpour N and Mostofi FK: Primary epithelial tumors of the bladder in the first two decades of life. J Urol 101: 706-710, 1969
- 9) 朝倉博孝, 橋 政昭, 馬場志郎, ほか: 若年発症型膀胱腫瘍の細胞生物学的特性に関する検討. 日泌尿会誌 80: 1218-1223, 1989
- 10) Goodwin JS, Samet JM, Key CR, et al.: Stage at diagnosis of cancer varies with the age of the patient. J Am Geriatr Soc 34: 20-26, 1986
- 11) Oyasu R, Samma S, Ozono S, et al.: Induction of high-grade, high-stage carcinomas in the rat urinary bladder. Cancer 59: 451-458, 1987
- 12) Samma S and Oyasu R: Conversion from low grade to high grade of rat urinary bladder carcinomas. Cancer Res 48: 1265-1269, 1988
- 13) Noguchi S, Kubota Y, Miura T, et al.: Use of methotrexate, vinblastine, Adriamycin, cisplatin in combination with radiation and hyperthermia as neo-adjuvant therapy for bladder cancer. Cancer Chemother Pharmacol 30 (suppl): 63-65, 1992

(Received on April 23, 1993)
(Accepted on June 11, 1993)