

長期間再発を認めなかった 筋層非浸潤膀胱癌の経過観察方法

赤樫 圭吾¹, 中嶋 久雄¹, 新田 俊一¹, 佐藤 嘉一¹
戸邊 武蔵¹, 芳賀 一徳¹, 内田 耕介¹, 本間 一也¹
丹田 均¹, 加藤 修爾¹, 大西 茂樹¹, 半澤 辰夫²

¹三樹会病院泌尿器科, ²三樹会病院麻酔科

FOLLOW-UP METHOD FOR PATIENTS WITH NON-MUSCLE- INVASIVE BLADDER CANCER WHO REMAINED RECURRENCE-FREE FOR A LONG TIME

Keigo AKAGASHI¹, Hisao NAKAJIMA¹, Toshikazu NITTA¹, Yoshikazu SATO¹,
Musashi TOBE¹, Kazunori HAGA¹, Kohsuke UCHIDA¹, Ichiya HONMA¹,
Hitoshi TANDA¹, Shuji KATO¹, Shigeki OHNISHI¹ and Tatsuo HANZAWA²

¹The Department of Urology, Sanjukai Hospital

²The Department of Anesthesiology, Sanjukai Hospital

To determine the follow-up schedule in patients with non-muscle-invasive bladder cancer who had remained recurrence-free for 5 or more years, we retrospectively reviewed 258 patients with Ta and T1 bladder cancer who had been free of recurrence for at least 5 years. Of these 258 patients, subsequent recurrences developed in 100 patients. In spite of our recommendation that cystoscopic follow-up be done at 12-month intervals for patients who remained recurrence-free for more than 5 years, 45 had been followed at intervals of more than 12 months (range, 13-77 months) when the recurrences were found. Of 100 recurrent tumors, 20 (20.0%) showed bladder muscle invasion. Muscle-invasive cancer was identified more often in the patients with cystoscopic intervals of more than 12 months than in those of less than 12 months (35.6% versus 7.3%). Therefore, we recommend that cystoscopy be performed at intervals of less than 12 months in patients with non-muscle invasive bladder cancer for recurrence detection before tumors become muscle invasive, even when patients remain free of recurrence for a long period.

(Hinyokika Kijo 58 : 395-399, 2012)

Key words : Cystoscopy, Non-muscle invasive bladder tumor, Recurrence, Follow-up

緒 言

筋層非浸潤膀胱癌は通常経尿道的手術 (TUR) で治療され膀胱を温存するため、临床上最も問題となるのは再発と筋層浸潤である。筋層非浸潤膀胱癌全体では約60%が再発し約20%が進行するが⁸, この中にはほとんど再発しない低異型度の癌から30%が死亡する悪性度の高い癌まで様々なものを含む¹⁾。長期間再発しない場合、経過観察のため膀胱鏡をどのくらいの間隔でいつまで続けるのか明らかでない。Grade 3, T1 の様な悪性度の高い癌は結局再発することが多く、一生膀胱鏡による経過観察が必要である²⁻⁴⁾。低異型度の癌では5年間再発しなければ膀胱鏡を中止してよいという意見もあるが⁵⁻⁷⁾、やはり無視出来ない再発を認めることが多く膀胱鏡を可能な限り継続することを推奨している報告が多い⁸⁻¹⁰⁾。EAU のガイドラインでは再発のリスクで膀胱鏡の間隔を変えることになっているが、5年以上再発がなければリスクに関わらず1年

に1度程度行うことを勧めている¹¹⁾。しかし、このガイドラインでもこの間隔が適切なのか証明されていないと記載されている。そこで今回5年以上再発しなかった筋層非浸潤膀胱癌症例で適切な膀胱鏡の間隔について検討した。

対 象 と 方 法

1994年1月から2004年12月までに当院にて経尿道的膀胱腫瘍切除術を行い、病理学的に pTa あるいは pT1 の筋層非浸潤癌であった初発膀胱癌症例は408例であった。膀胱癌に pTis を含んでいた症例、上部尿路癌の既往のある症例は除外した。408例中経過中に5年以上の無再発期間を有した症例は258例で、そのうち100例にその後再発を認めた (Fig. 1)。最終受診日が1年以内で再発がないことを確認されている症例は115例 (定期的に受診していた症例は90例、1年以上受診しなかった期間があったがその後受診した症例が25例)、最終受診から1年以上受診していない症例

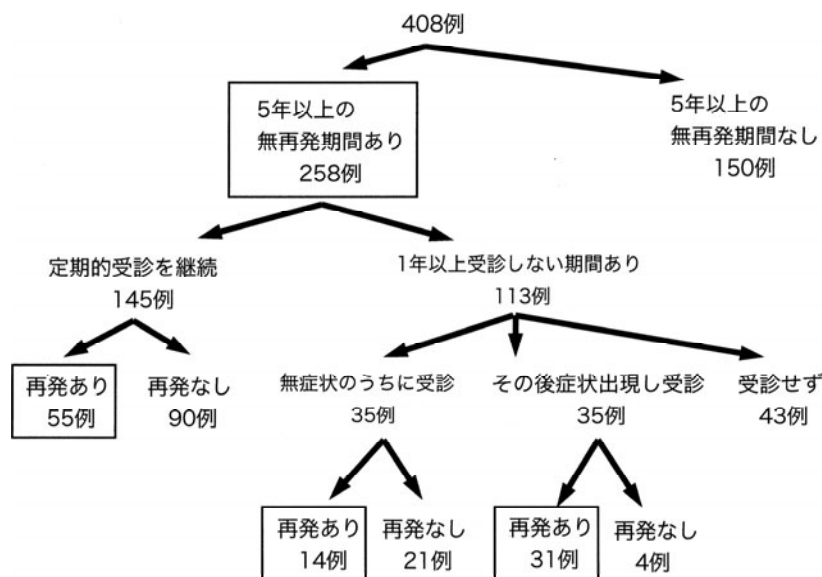


Fig. 1. Flow chart delineating followup and recurrences for 408 patients with primary non-muscle-invasive bladder cancer.

が43例であった (Fig. 1). 症例の特徴を Table 1 に示した. 観察期間は再発を認めた群で長い傾向があった. 術後, 207例で pirarubicin の膀胱内注入を行った. 注入方法は術後3日目より10 mg を連日5日間, その後8週間20 mg を毎週, その後20 mg を毎月2年間行った. 希望があればその後も継続した. 51例は患者が拒絶, 膀胱容量が小さい, 膀胱痛が強いなどの理由で行わなかった. これらの患者を含め72例が2年以内に膀胱内注入を中止しているが, その後の再発率には大きな差を認めなかった (Table 1). 経過観察として術後2年間は3カ月ごと, 5年までは3~6カ月ごと, その後は6カ月~1年ごとの膀胱鏡を行った. なお当院では5年以上再発がなくても通院可能な限り最低1年に1度の定期的膀胱鏡を勧めている. 再発後の病理結果を膀胱鏡間隔と比較検討した.

統計学的検討は χ^2 検定を用い, $p < 0.05$ を有意差ありと判定した.

結 果

5年以上の無再発期間後に再発した100例中75例 (75%) は初発膀胱癌の治療後5年間無再発だった症例で, 25例 (25%) は1度以上の再発後に5年以上無再発だった症例であった. 無再発期間は60~190カ月 (中央値89カ月) だった. このうち定期受診で発見された症例は55例 (膀胱鏡間隔: 3~12カ月 (中央値7カ月)), 患者の事情で受診が遅れたが無症状だった症例が14例 (膀胱鏡間隔13~61カ月 (中央値20カ月)), 1年以上受診せず血尿, 膀胱刺激症状が出現し受診した症例が31例 (膀胱鏡間隔: 13~77カ月 (中央値44カ月)) であった (Fig. 1). 経過観察期間に差があるため検定は行わなかったが, 再発のあった群の80%は初

発癌の深達度が pT1 であったが再発のなかった群では46.2%であった (Table 1).

5年間無再発後に再発した症例で発見時の膀胱鏡間隔と再発癌の深達度を検討すると, 膀胱鏡間隔が12カ月未満で発見された筋層浸潤癌の割合は7.3% (4/55) だったが, 12カ月以上ではその割合は35.6% (16/45) と有意に高かった ($p = 0.0004$, χ^2 検定) (Table 2). 12カ月以上の膀胱鏡間隔で再発が発見された45例で初発癌の深達度, grade と再発癌の深達度を検討すると, 初発癌の深達度が Ta だった10例中1例のみが再発癌で筋層浸潤を認め, 逆に再発癌が筋層浸潤癌であった症例の93.8%は初発癌の深達度は T1 であった (Table 3). ただし統計学的有意差は認めなかった.

考 察

筋層非浸潤膀胱癌は一般的に TUR により治療され膀胱を温存するため, 再発, 進行することが問題となる. Ta 膀胱癌であっても50%以上が5年以内に再発する¹⁾. T1膀胱癌は TUR のみでは70%以上が再発し, 30%以上に筋層浸潤あるいは転移が発生する^{4,12)}. しかし, 長期間にわたり再発しない症例も少なからず存在するため, このような症例で膀胱鏡による経過観察を終了可能かどうか検討されてきた. T1膀胱癌では BCG (bacillus Calmette-Guerin) 膀胱内注入療法後でも40~50%が再発する¹³⁾. 多くは5年以内に再発するが, Baniel ら²⁾によると BCG 膀胱内注入療法後の T1G3 膀胱癌64例のうち22例で再発し, そのうち4例は50カ月以上経過してからの再発であった. また Herr ら³⁾の BCG 膀胱注後10年以上の経過観察によると, 61例中再発した症例は42例 (69%) で, 25例 (41%) が進行した. そのうち5例は5年以上経過

Table 1. Patient characteristics

	再発あり (n=100)	再発なし (n=158)
年齢 (歳) (平均±S.D.)	63.4±10.0	62.6±13.5
性別		
男性	78 (78%)	120 (75.9%)
女性	22 (22%)	38 (24.1%)
経過観察期間 (月) (平均±SD)	146.6±41.5	101.0±39.0
Pirarubicin 膀胱内注入を 2 年以内に中止した症例数	27 (27%)	45 (28.5%)
初発癌の深達度		
pTa	20 (20%)	85 (53.8%)
pT1	80 (80%)	73 (46.2%)
初発癌の grade		
1	13 (13%)	33 (20.9%)
2	60 (60%)	102 (64.6%)
3	27 (27%)	23 (14.6%)
単発か多発か (初発癌)		
単発	61 (61%)	111 (70.3%)
多発	39 (39%)	47 (29.7%)
初発癌の大きさ		
<3 cm	78 (78%)	140 (88.6%)
>3 cm	22 (22%)	18 (11.4%)
初診時細胞診		
I, II	50 (50%)	70 (44.3%)
III	8 (8%)	18 (11.4%)
IV, V	40 (40%)	64 (40.5%)
未検査	2 (2%)	6 (3.8%)
再発の既往		
なし	75 (75%)	136 (86.1%)
あり	25 (25%)	22 (13.9%)
転帰		
生存	82 (82%)	112 (70.8%)
死亡	18 (18%)	3 (1.9%)
不明	0 (0%)	43 (27.2%)
死因		
癌死	12	0
他因死	6	3

Table 2. Cystoscopic interval and T stage of a recurrent tumor

	Ta/T1	T2 以上	計
6 カ月未満	18 (90%)	2 (10%)	20
6-12カ月	33 (94.3%)	2 (5.7%)	35
12-24カ月	11 (61.1%)	7 (38.9%)	18
24カ月以上	18 (66.7%)	9 (33.3%)	27
計	80	20	100

p=0.0053 (χ^2 検定).

後に進行した. Cookson ら⁴⁾は再発性筋層非浸潤膀胱癌症例を15年間以上経過観察し, 再発の危険性はずっと継続し34%は膀胱癌で死亡したことを報告した. また今回の検討でも観察期間に差があるが, 5年以上の

Table 3. Relationships between primary tumors and recurrent tumors found with a cystoscopy, in which the interval was more than 12 months

初発癌	再発癌の深達度		
	Ta/T1	T2 以上	計
Ta			
G1	5 (100%)	0 (0%)	5
G2	3 (75%)	1 (25%)	4
G3	1 (100%)	0 (0%)	1
小計	9 (90%)	1 (10%)	10
T1			
G1	0	0	0
G2	13 (65%)	7 (35%)	20
G3	7 (46.7%)	8 (53.3%)	15
小計	20 (57.1%)	15 (42.9%)	35
計	29 (64.4%)	16 (35.6%)	45

無再発の後に再発した群では初発癌の pT1, grade 3 の割合が高かった. したがって, T1 膀胱癌は長期間再発しなくても一生経過観察が必要である.

一方, Ta 膀胱癌の経過観察に関しては様々な意見がある. Fitzpatrick ら⁵⁾の報告によると TaG1, TaG2 膀胱癌は 5 年間再発がなければ92%は再発せず, 10年再発しなければ100%再発しなかった. Holmång ら⁶⁾は 5 年間再発がなかった59例中その後 2 例のみ再発したことを報告した. Mariappan ら⁷⁾も19年間, TaG1 膀胱癌を経過観察し, やはり 5 年以上再発しなければ 98%は再発を認めなかったことを報告した. 彼らは低異型度, Ta 膀胱癌は 5 年以上再発しなければ膀胱鏡による経過観察を中止できる可能性を示唆している. しかし低異型度, Ta 膀胱癌であっても長期間の無再発期間の後再発することは稀でないという報告もある⁸⁻¹⁰⁾. Leblanc ら⁸⁾によると10年以上再発を認めなかった TaG1 膀胱癌の約30%がその後再発した. さらに Thompson ら¹⁰⁾によると, Ta 膀胱癌で 5 年以上経過してから再発した 7 例中 4 例が浸潤癌であった. このように TaG1 膀胱癌であっても再発のリスクは長期間にわたるため, 可能な限り長期間の経過観察が必要と思われる.

膀胱癌患者を長期間経過観察する上で問題となるのは膀胱鏡間隔である. できるだけ癌が進行する前に発見するために間隔を短くすると, 患者への身体的負担を重くするだけでなく, 高コストとなる問題がある. EAU のガイドライン¹¹⁾では再発のリスクで膀胱鏡の間隔を変えることを推奨している. すなわち, 低リスク癌では 3 カ月後に施行し再発がなければさらに 9 カ月後, その後は 1 年ごとに行い, 高リスク癌では 2 年間は 3 カ月ごと, 3~5 年目は 6 カ月ごと, その後は

1年ごとに施行するよう勧めている。ほとんどの報告で5年以上再発がなければ膀胱鏡間隔は1年としている。この膀胱鏡間隔は再発率が年々低下するという事実に基づいており、この間隔が適切であるという根拠は乏しい。しかし、前向き研究を行い適切な膀胱鏡間隔を設定するには非常な長期間と多くの症例を要し困難である。そこで今回5年間以上再発しなかった症例のうち、その後再発した症例について retrospective に検討した。ただし、長期間観察し再発がないと受診を控える症例が増加する。また健康状態その他の理由で長期間受診不可能になる症例も増加する。この報告では、5年以上再発がなかった症例は258例存在したが、2011年1月まで12カ月以上間隔をあけず受診を継続していた症例は145例のみであった。残りの113例中45例は最終膀胱鏡後1年以上経過してから受診し再発を確認された。このうち31例は血尿などの症状が発現してから受診していた。ほとんどは血尿を自覚してから1カ月以内には受診しているが、このような症例では膀胱癌が発症した時期は不明である。こうした問題はあがあるが、今回の検討では12カ月以内の膀胱鏡間隔であれば筋層浸潤を認めた膀胱癌は7.2%で、それ以上間隔が空いた症例では筋層浸潤の割合が35.6%と高かったことから12カ月以上の間隔を空けることは望ましくないと推察される。したがって、retrospective な検討ではあるが、今回の結果からは5年以上再発を認めなかった膀胱癌症例は12カ月程度の間隔の膀胱鏡検査を生涯にわたり受けるのが望ましいと考えられた。

EAU のガイドラインでは前述したように、リスクに従い観察方法を変えるよう推奨しているが、5年目以降はリスクに関わらず膀胱鏡は1年ごとに施行することを勧めている¹¹⁾。今回の検討では12カ月以上膀胱鏡間隔が延長したとき初発癌の深達度が Ta だった場合、再発癌が筋層浸潤していた割合は初発癌が T1 の症例に比較して低かった。したがって、浸潤癌になる以前に再発を発見するという目的からは初発癌の深達度により5年目以降も観察方法を変えることが可能かもしれない。しかし症例数が少なく有意な差を認めなかったため、さらに症例を重ねる必要がある。2004年に発表された WHO/ISUP 分類¹⁴⁾では細胞異型度の変更され papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (PUNLMP) という概念が追加されている。Holmäng ら¹⁵⁾は低異型度の膀胱腫瘍症例255例を平均5年間経過観察し、再発率が PUNLMP で35%と低異型度乳頭状癌の71%に比較し低かったこと、PUNLMP で深達度、細胞異型度が進行した症例が皆無であったことを報告した。本邦の腎盂尿管膀胱癌取り扱い規約¹⁶⁾では PUNLMP は参考扱いとなっている。将来的に長期間経過観察される低異型度の膀胱癌症例は増加すると予測され、再発しにくい癌を区分出来るなら

経過観察に役立つと思われる。

結 語

筋層非浸潤膀胱癌症例で5年以上再発を認めなかった場合の膀胱鏡間隔について後ろ向きに検討した。5年以上再発を認めなかった後再発した100例の筋層非浸潤膀胱癌症例中45例は12カ月以上の間隔が開いていた。再発した癌の中で筋層浸潤癌の割合は膀胱鏡間隔が12カ月以上であった症例で12カ月未満の症例よりも高かった (35.6%対7.3%)。したがって、われわれは筋層非浸潤膀胱癌症例ではたとえ長期間にわたり再発を認めなくても、筋層浸潤に至る前に癌を発見するために12カ月に一度の膀胱鏡検査が必要であると考え

文 献

- 1) Donat SM: Evaluation and follow-up strategies for superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* **10**: 765-776, 2003
- 2) Baniel J, Grauss D, Engelstein D, et al.: Intravesical Bacillus Calmette-Guerin treatment for stage T1 grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology* **52**: 785-789, 1998
- 3) Herr HW, Wartinger DD, Fair WR, et al.: Bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer: a 10-year followup. *J Urol* **147**: 1020-1023, 1992
- 4) Cookson MS, Herr HW, Zhang Z-F, et al.: The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. *J Urol* **158**: 62-67, 1997
- 5) Fitzpatrick JM, West AB, Butler MR, et al.: Superficial bladder tumors (stages pTa, grades 1 and 2): The importance of recurrence pattern following initial resection. *J Urol* **135**: 920-922, 1986
- 6) Holmäng S, Hedelin H, Anderström C, et al.: The relationship among multiple recurrences, progression and prognosis of patients with stages Ta and T1 transitional cell cancer of the bladder followed for at least 20 years. *J Urol* **153**: 1823-1827, 1995
- 7) Mariappan P and Smith G: A surveillance schedule for G1Ta bladder cancer allowing efficient use of check cystoscopy and safe discharge at 5 years based on a 25-year prospective database. *J Urol* **173**: 1108-1111, 2005
- 8) Leblanc B, Duclos AJ, Benard F, et al.: Long-term followup of initial Ta grade 1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* **162**: 1946-1950, 1999
- 9) Akagashi K, Tanda H, Kato S, et al.: Recurrence pattern for superficial bladder cancer. *Int J Urol* **13**: 686-691, 2006
- 10) Thompson RA, Campbell EW, Kramer HC, et al.: Late invasive recurrence despite long-term surveillance for superficial bladder cancer. *J Urol* **149**: 1010-1011, 1993

- 11) Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al.: EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *Eur Urol* **59**: 997-1008, 2011
- 12) Nieder AM, Brausi M, Lamm D, et al.: Management of stage T1 tumors of the bladder: International consensus panel. *Urology* **66**: 108-125, 2005
- 13) Herr HW, Donat M and Reuter VE: Management of low grade papillary bladder tumors. *J Urol* **178**: 1201-1205, 2007
- 14) Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al.: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. pp 90-118, IARC Press, Lyon, 2004
- 15) Holmäng S, Hedelin H, Anderström C, et al.: Recurrence and progression in low grade papillary urothelial tumors. *J Urol* **162**: 702-707, 1999
- 16) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会編: 腎盂尿管膀胱癌取扱い規約. 第1版. pp 92, 金原出版株式会社, 東京, 2011

(Received on December 19, 2011)

(Accepted on April 9, 2012)