

表在性膀胱癌の浸潤・転移に関する臨床病理学的解析

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

算 善行, 西尾 恭規, 橋村 孝幸
竹内 秀雄, 吉田 修CLINICOPATHOLOGICAL ANALYSIS ON INVASION AND
METASTASIS IN SUPERFICIAL BLADDER CANCERYoshiyuki Kakehi, Yasunori Nishio, Takayuki Hashimura,
Hideo Takeuchi and Osamu Yoshida*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University*

We analyzed the clinico-pathological features of the initial tumors in 205 patients with superficial bladder cancer, admitted to Kyoto University Hospital between 1974 and 1988, to investigate the prognostic factors for progression to the muscle invasive disease or metastasis. Of 205 patients, 35 (17%) exhibited muscular invasion alone (12 patients) and/or metastasis (23 patients). Tumor multiplicity, higher grade and positive urinary cytology were the significant risk factors for later malignant progression. Expression of A, B, H-blood group isoantigens in the bladder tumor were significantly decreased from the onset in the patients with initially T1 tumor but not in those with Ta tumor. Significant loss of expression was also found at the time of progression in the initially Ta cases. Thus, loss of A, B, H-blood group antigen expression seems to be correlated with the malignant potential of superficial bladder cancer. However, more feasible and reliable diagnostic markers such as molecular genetical and biochemical markers remain to be developed to predict the malignant potential of the superficial bladder cancer.

(Acta Urol. Jpn. 38: 783-788, 1992)

Key words: Invasion, Metastasis, Superficial bladder cancer

緒 言

表在性膀胱癌として膀胱保存的に治療される症例の中に浸潤癌や転移癌へと病態変化を起こすものがある。これらの症例の初発腫瘍の臨床病理学的特徴の有無、病態変化を起こすまでの臨床経過、さらに初発時と病態変化時での腫瘍細胞の ABH 血液型抗原の発現率の相違などについてわれわれの施設で経験した表在性膀胱癌症例をもとに解析を試みた。

対象および方法

1974年1月から1988年12月までに京都大学医学部泌尿器科を初診した表在性 (Ta, T1, Tis) 膀胱移行上皮癌患者260例の中で、初発腫瘍に対し TUR もしくは膀胱部分切除術にて治療され、臨床病理学的解析が可能でかつ6カ月以上の定期的観察が行いえた205症例を対象とした。再発の有無の確認は初回治療後2年

以内は約3カ月毎の膀胱鏡および尿細胞診を中心に行い、以後2～5年は4～6カ月毎、以降は1年毎に施行した。膀胱鏡所見および病理組織学的分類は膀胱癌取扱い規約(1980)¹⁾に従った。ABH血液型同種抗原の発現は avidin biotin complex (ABC) 法²⁾により免疫組織化学的に解析した。一次抗体としてA, BおよびAB型では40倍希釈抗A, 抗Bモノクローナル抗体 (MoAb) を、O型では抗H MoAb (すべて DAKO 社製) を用いた。染色性の判定はおおむね Yamada ら³⁾の方法に準じ、同一標本内の赤血球、内皮細胞、正常膀胱上皮を陽性対照とし、筋肉や結合組織を陰性対照として行った。ただし、腫瘍部分の約25%以上で染色陽性の場合を発現陽性とし、O型症例で特に診断基準を下げなかった。

結 果

対象とした205症例中35例(17%)が初発腫瘍治療

Table 1. Superficial bladder cancer patients (n=205) initially treated by TUR-Bt or partial cystectomy (1974~1988).

	Non-rec	Rec	Prog
Number	63	107	35
Age (mean)	60	66	66
M : F	50 : 13	84 : 23	22 : 13
Followup mos (mean)	8-176 (53)	6-178 (65)	13-149 (65)
Initial treatment TUR-Bt	61	107	34
Partial cystectomy	2	0	1

Table 2. Clinicopathological features of the initial tumor.

	Non-rec	Rec	Prog
Solitary	39	44	8 *
Multiple	24	63	27
Small (<1cm)	14	26	5
Medium (1-3cm)	37	56	23
Large (>3cm)	12	25	7
Grade 1	25	45	5 **
Grade 2	32	51	22
Grade 3	6	11	8
Stage Ta	47	82	15 *
Stage T ₁	16	20	20
Stage T _{is}	0	5	0

* : P<0.01

** : P<0.05, by chi-square analysis

Table 3. Urine cytology at the initial diagnosis.

	Non-rec (45)	Rec (48)	Prog (12)
Class I - II	22	33	3
Class III	2	9	0
Class IV - V	21	12	9
Positive rate (%)	45.7	25.0	75.0 *

* Rec vs Prog : P<0.01, by chi-square analysis

後の経過中 (13~149カ月, 平均65カ月) に浸潤癌への移行もしくは転移の発生といった病態変化をきたした。病態変化群 (Prog 群) 35例の初発腫瘍の臨床病理学的特徴を明らかにするため, 初回治療後再発を認めていない63例 (Non-rec 群: 観察期間 8~176カ月, 平均53カ月), および再発をきたしたが病態変化をきたしていない107例 (Rec 群: 観察期間 6~178カ月, 平均65カ月) の2グループを対照群として, 患者の背景因子, 膀胱鏡所見, 病理組織学的所見などを比較した。Table 1 はこれら3群の年齢, 性, 観察期間, 初回治療を示す。Prog 群で女性の比率が高い傾向が

Table 4. Grade and stage of the initial tumor, frequency of the intravesical recurrence prior to the progression and prognoses of 'Prog' group patients with special reference to the periods between initial treatment and progression. Frequency = periods/recurrence times (months).

		Periods until prog.		
		<2 yrs	2-5 yrs	5 yrs <
Grade	1	1	0	3
	2	8	9	4
	3	7	2	1
Stage	T _a	5	5	5
	T ₁	11	6	3
Number of rec. (mean)		1-4 (1.9)	1-8 (3.6)	1-17 (8.3)
Frequency of rec. (mos) (mean ± SD)		4.0-17.7 (8.1 ± 4.1)	13.6-48.3 (14.4 ± 10.7)	4.6-119.0 (35.5 ± 46.6)
muscle invasion (12)		4	3	5
inv. + metastasis (19)		10	6	3
metastasis alone (4)		2	2	0
alive without dis. (12)		5	3	4
alive with dis. (0)		0	0	0
died from dis. (21)		10	7	4
died from other causes (2)		1	1	0
total		16	11	8

見られる以外に背景因子に差はなかった。

Table 2 に初発腫瘍の数, 大きさ, grade, stage を示す。Prog 群は Non-rec 群, Rec 群と比較して多発腫瘍が多いこと, grade 2+3/grade 1 の比率が高いこと, T1/Ta 比率が高いといった点で有意な傾向が認められた。初発腫瘍の術前の尿細胞診は105例 (51.2%) で少なくとも1回以上施行されたが, Prog 群は Rec 群と比べ陽性率が有意に高かった。しかし, Non-rec 群との間には有意差はなかった (Table 3)。

Table 4 に, Prog 群35例の病態変化の内容, 初発腫瘍の grade/stage, 再発頻度および予後について, 初回治療から病態変化をきたすまでの期間別に示す。病態変化をきたすまでの期間が2年以内の早期群が16例, 2~5年の中期群が11例, 5年以降の晩期群が8例であったが, 晩期群の初発腫瘍の grade は早期群や中期群に比べ低い傾向が見られた。再発頻度は各群間に有意差はなかったが, 晩期群における再発回数はばらつきが大きく, 長期の無再発期をへて浸潤ないし転移癌として再発した症例と, 再発を頻回に繰り返す間に病態変化をきたした症例が混在していた。いったん病態変化をきたしてから予後は各群ともに悪く特

Table 5. Summary of the patients who unexpectedly manifested metastasis without local progression.

Case	Age	Sex	Features of the initial tumor					Times until progression	No. of bladder recurrence	State of bladder lesions at prog.	Metastatic sites firstly manifested
			No.	size	shape	grade	stage				
1	63	M	5 <	3cm <	pap.	2	Ta	3 y 10m	5	multiple pap. tumors	lung
2	55	M	2	<1cm	pap.	2	T ₁	2 y 2m	0	free	inguinal lymph nodes
3	48	M	5 <	3cm <	non-pap.	3	T ₁	1 y	3	flat tumors at the dome	inguinal lymph nodes
4	51	M	5 <	1-3cm	pap.	2	Ta	3 y 2m	5	multiple pap. tumors	lung

に早期、中期群では癌死例が過半数であった。

初回 TUR 後、原発巣が表在癌 (Ta・T₁・Tis) または病巣 (一) の状態で突然転移が出現した症例が 4 例あったが、これらの初発腫瘍の臨床病理学的所見、転移出現までの経緯および転移出現時の原発巣の様子などを Table 5 に示す。比較的若年で 4 例ともに男子であること、初発腫瘍が多発であることなどの共通点が見られた。症例 2 は乳頭状有茎の小腫瘍 2 ケで初発し、その後膀胱内は無再発のまま約 2 年後にそけい部のリンパ節転移が出現した症例であるが、初発時の TUR 標本で粘膜下に微小浸潤巣を認めていた。症例 1 と 4 はともに乳頭状腫瘍が頻回に再発し TUR および MMC や BCG などの膀胱内注入療法が繰り返して施行されているうちに肺に遠隔転移巣が出現した。症例 4 では肺転移病巣を切除しえたが、その病理組織学的悪性度は膀胱内再発腫瘍より明らかに高かった。しかし、血液型抗原の発現は初発腫瘍から一貫して消失していた。症例 3 は初発時、膀胱後壁に 1 cm 以下の小腫瘍を周囲に伴う拇指頭大の非乳頭状広基性腫瘍を認め、その後膀胱頂部に非隆起性病変の再発を繰り返していた。この症例に関しては初発時すでに grade 3-T₁ 症例でありその後の病態変化を予測できたと考えられる。

Prog 群の初発腫瘍、および病態変化時の原発巣もしくは転移巣腫瘍細胞に対する A, B, H-血液型同種抗原の発現率を Table 6 に示す。対照として Non-rec 群の中で 2 年以上無再発が確認されている症例から無作為に 16 症例 (G1:9, G2:6, G3:1, すべて Ta) を選び同時に検索した。Prog 群で初発腫瘍が T₁ であった症例の陽性率は、初発が Ta であった症例や対照群と比べ有意に低かった。病態変化時の腫瘍での陽性率は全例を検索できなかったが初発時が Ta, T₁ 両群ともに対照群より有意に低下していた。初発腫瘍

Table 6. Expression rates of A, B, H-blood group isoantigens.

	initial tumors	tumors at prog.
progression (initially Ta)	6/13	2/12 **
progression (initially T ₁)	2/18 *	2/7
control group †	9/16	—

† Control group : Specimens obtained from 16 pts. with Ta tumors who showed no recurrence for more than 2 years.

* P = 0.0092 } by Fisher's exact probability test
** P = 0.054 }

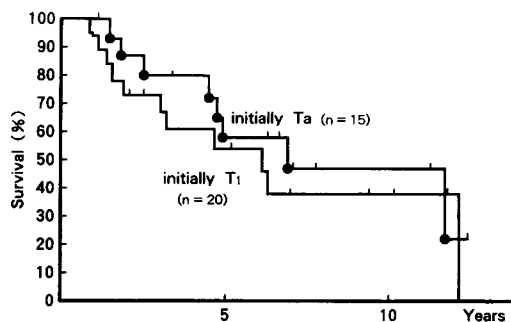


Fig. 1. Survival curves of the superficial bladder cancer patients who later showed muscular invasion and/or metastasis.

での発現の有無と予後については、1989年12月までで死亡が陽性群5/8、陰性群12/23で両者の生存曲線にも差がなかった。

最後に、Prog 群の生存曲線を初発腫瘍 Ta と T₁ に分けて示す (Fig. 1). 両者で特に差はなく、ともに 5 年生存率は 60% を下回っていた。

考 察

今日、表在性膀胱癌特に grade 2 以下の症例に対しては、まず膀胱の保存を基本に治療方針が組み立てられている。BCG⁴⁾や化学療法剤⁵⁾などの注入薬剤により不完全な TUR による残存病巣や随伴 CIS 病巣もかなり高率に治癒が期待できるようになった。しかし、一期的治癒を見たあとでも再発に関しては宿主側の要因もあり70%近くあるとされ相変わらず高率である^{6,7)}。多くは TUR を中心にコントロールされるが、特に頻回に再発を繰り返す症例では患者への負担は心身ともに小さくない。しかも、なかに T-stage が進行し深部浸潤癌に変化したり転移が出現する症例がある。Pyrah ら⁸⁾、Greene ら⁷⁾は表在性膀胱癌症例の再発において10~20%で筋層以上への浸潤を認めたとしている。一方、Matthews ら⁹⁾は一施設で治療された Ta・T1 症例の患者記録1,000例あまりを調査し、T1 以下の腫瘍として TUR でコントロール中に突然遠隔転移巣が出現したものが9例あったと報告している。これらの病態の変化を初発腫瘍の時点でどの程度予測しうるかは臨床上きわめて重要な問題である。今回解析症例の初発腫瘍時の臨床病理学的パラメーターでは多発、尿細胞診陽性群が病態変化の高危険度群であった。この他、随伴 CIS 病変¹⁰⁾やサイズの大きな腫瘍¹¹⁾が high risk であるとする報告がある。特に、随伴 CIS 病変との関連は今回ランダム生検を施行された症例数が十分でなかったため解析を行わなかったが、今後の検討すべき課題である。

今回の解析症例は初発 stage が T1 までのものを表在性癌としたが、これは治療面からの分類と考えられ、病理学的・生物学的には T1 腫瘍は転移の第一段階ととらえるのが妥当であろう¹²⁾。Anderström ら¹³⁾は Ta と T1 では予後の面でもあきらかな差異があるとしている。われわれの解析でも病態変化を起こした群の初発腫瘍では T1 症例が37%で無再発群や再発・非病態変化群に比べ有意に高かった。初発腫瘍が Ta で後に病態変化をきたした症例には、再発を繰り返すうちに浸潤能を獲得した例と初発腫瘍のステージエラーの可能性のいずれかが考えられる。初回治療から5年以上をへて病態変化をきたした晩期群では前者の可能性が高い。一方、後者に関しては今回の解析でも TUR による熱変性の影響をうけた標本も少なからずあり、また多発症例ではすべての腫瘍病変を病理診断用にサンプリングしえなかった症例もあったと考えられる。微小浸潤巣を確実に診断する意義は病態変化を予知する上で大きいと考えられ、cold

biopsy を多用するなどの的確なステージングのための工夫が必要と思われる。

表在癌として治療中もしくは経過観察中に突然転移癌が出現する頻度は先述したようにそれほど高くはないようである⁹⁾。しかし、表在癌として膀胱保存的に治療する際にその可能性は念頭に置く必要があると思われる。転移が発生する機序としては微小浸潤巣よりの転移のほか、TUR 時の尿管内播種や注入療法剤による基底膜や粘膜下組織の変性・破壊など医原的要因も考えられる。

初発腫瘍の段階でその腫瘍の潜在的な浸潤能・転移能といった生物学的悪性度を予知するには既存の病理組織学的診断のみでは不可能である。そのため、A, B, H 血液型抗原を初めとする腫瘍細胞表面の抗原性の変化の解析¹⁴⁾や染色体分析¹⁵⁾、DNA-ploidy の解析¹⁵⁾などと臨床予後との関連が検討されてきた。A, B, H 血液型抗原は赤血球のみならず尿路上皮を含む生体内の上皮や血管内皮細胞の膜に広く存在する糖鎖抗原であり、詳細な機能は不明だが細胞間情報伝達、特に増殖に関連した細胞間コミュニケーションに関与しているとされる¹⁷⁾。多くの悪性腫瘍でその抗原性の減弱ないし消失が報告され、膀胱移行上皮癌についても1961年に最初の報告¹⁸⁾が見られる。Decenzo ら¹⁹⁾は表在性膀胱癌の浸潤癌への病態変化の観点から A, B, H 血液型抗原の解析を行い、初発腫瘍で抗原性の消失の見られた症例に高頻度に浸潤癌へのプログレッションを認めたと報告した。同様の報告はその後にも相次ぎ、Limas ら²⁰⁾は抗原陽性の表在性膀胱癌患者では浸潤癌への移行は8~15%であるのに対して抗原陰性患者では64~70%と高率に見込まれるとしている。今回のわれわれの解析では初発 Ta 腫瘍では病態変化群と無再発群で初発時の抗原陽性率に有意差はなかったが、初発 T1 で病態変化をきたした症例群の陽性率は初発時より有意に低かった。また、初発 Ta 腫瘍も病態変化時にはきわめて低い陽性率であった。このように、表在性膀胱癌、特に grade 2 腫瘍の浸潤能を予知するという点で A, B, H 血液型抗原の解析は臨床的にある程度有用と考えられる。しかし、元来血液型抗原の発現は個々の腫瘍細胞でかなり強弱があると考えられるため、それを便宜的に陽性陰性に区分することから診断基準に施設間のばらつきが見られる²¹⁾。しかも、パラフィン包埋標本での抗原性の減弱や非分泌型患者の存在²²⁾による無視できない偽陰性率の為広く臨床応用されるには至っていない。

近年、細胞表面膜の複合糖鎖の構造変化は細胞間接着に関連し潜在的転移能の指標としても注目されつつ

ある²³⁾。村松²⁴⁾、八木²⁵⁾らはある種のレクチン結合型糖鎖抗原の発現は移行上皮癌の転移や悪性進展と関連があると報告している。一方、ある種のがん抑制遺伝子は腫瘍の発生のみならずその悪性進展に関与しているとの報告がある²⁶⁾。膀胱癌においてもDNA解析から第17染色体短腕(17p)領域の遺伝子座の異常などと膀胱癌の悪性度との関連性が報告されている^{27,28)}。われわれのRFLP解析では、17pのヘテロ接合性の消失と筋層浸潤癌との関連性を認めている²⁹⁾。今後、このようなものの中から表在性膀胱癌のプログレッションに直結した分子レベルでの変化を的確かつ簡便に感知しうるシステムの開発が期待される。

結 語

過去15年間に京都大学泌尿器科を初診した表在性膀胱癌205症例中、深部浸潤癌や転移癌へ病態変化したものは35例(17%)であった。初発腫瘍が多発、grade 2以上、stage T1症例、尿細胞診陽性症例は病態変化に関して高危険度群であった。初発腫瘍からその後の病態変化を予知するためには既存の臨床病理学的パラメーターのみでは不可能であり、今後表面マーカーの解析やDNA解析を積極的に臨床に応用する必要がある。

免疫組織化学的染色に助力頂いた石田恵子嬢に感謝する。

本論文の要旨は第78回日本泌尿器科学会総会(札幌市)において発表した。

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 泌尿器科・病理膀胱癌取扱いい規約. 第1版, 金原出版, 東京, 1980
- 2) Hsu SM, Raine L and Fagner H: Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase technique: a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. *J Histochem Cytochem* **29**: 577-580, 1981
- 3) Yamada T, Fukui I, Yokoyama M, et al.: Changing expression of ABH blood group and cryptic T-antigens of noninvasive and superficially invasive papillary transitional cell carcinoma of the bladder from initial occurrence to malignant progression. *Cancer* **61**: 721-726, 1988
- 4) Sarosdy MF and Lamm DL: Long-term results of intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer. *J Urol* **142**: 719-722, 1989
- 5) Herr HW: Intravesical therapy: A critical review. *Urol Clin North Am* **14**: 399-404, 1987
- 6) Parmar MKB, Freedman LS, Hargreave TB, et al.: Prognostic factors for recurrence and follow up policies in the treatment of superficial bladder cancer: Report from the British medical research council subgroup on superficial bladder cancer (urological cancer working party). *J Urol* **142**: 284-288, 1989
- 7) Greene LF, Hanash KA and Farrow GM: Benign papilloma or papillary carcinoma of the bladder? *J Urol* **110**: 205-207, 1973
- 8) Pyrah LN, Raper FP and Thomas GM: Report of a follow-up of papillary tumors of the bladder. *Br J Urol* **36**: 14-15, 1964
- 9) Matthews PN, Madden M, Bidgood IKA, et al.: The clinicopathological features of metastatic superficial bladder cancer. *J Urol* **132**: 904-906, 1984
- 10) Herr HW: Carcinoma in situ of the bladder. *Semin Urol* **1**: 15-22, 1983
- 11) Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, et al.: Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol* **130**: 1083-1086, 1983
- 12) Ro JY, Ayala AG and El-Naggar A: Muscularis mucosa of urinary bladder: importance for staging and treatment. *Am J Surg Pathol* **11**: 668-673, 1987
- 13) Anderström C, Johansson S and Nilsson S: The significance of lamina propria invasion on the prognosis of patients with bladder tumors. *J Urol* **124**: 23-26, 1980
- 14) Emmott RC, Javadpour N, Bergman SM, et al.: Correlation of the cell surface antigens with stage and grade in cancer of the bladder. *J Urol* **121**: 37-39, 1979
- 15) Sandberg AA: Chromosomes in urologic cancers, In Javadpour N (ed): Recent advances in urologic cancer. Baltimore, Williams and Wilkins, 21-46 1982
- 16) Gustafson H, Tribukait B and Esposti PL: DNA profile and tumor progression in patients with superficial bladder tumors. *Urol Res* **10**: 13-18, 1982
- 17) Emmelot P: Biochemical properties of normal and neoplastic cell surfaces: a review. *Eur J Cancer* **9**: 319-333, 1973
- 18) Kay HEM and Wallace DM: A and B antigens in tumors arising from urinary epithelium. *J Natl Cancer Inst* **26**: 1349-1365, 1961
- 19) Decenzo JM, Howard P and Irish CE: Antigenic detection and prognosis of patients with stage A transitional cell bladder carcinoma. *J Urol* **114**: 874-878, 1975
- 20) Limas C, Lange PH, Fraley EE, et al.: A,

- B, H antigens in transitional cell tumors of the urinary bladder: correlation with the clinical course. *Cancer* **44**: 2099-2107, 1979
- 21) Limas C and Lange P: Altered reactivity for A, B, H antigens in transitional cell carcinoma of the urinary bladder: a study of the mechanisms involved. *Cancer* **46**: 1366-1373, 1980
- 22) Limas C and Lange P: A, B, H antigen detectability in normal and neoplastic urothelium: influence of methodologic factors. *Cancer* **49**: 2476-2484, 1982
- 23) Denis JW, Laferte S, Waghorne C, et al.: β 1-6 branching of Asn-linked oligosaccharides is directly associated with metastasis. *Science* **236**: 582-585, 1987
- 24) 村松 喬: 癌転移能と関連する糖タンパク質. *癌と治療* **16**: 3354-3358, 1989
- 25) 八木静男: 膀胱癌における血液型同種抗原およびレクチンを用いた糖組織化学的研究. *日泌尿会誌* **80**: 682-690, 1989
- 26) Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al.: Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* **316**: 525-532, 1988
- 27) Olumi AF, Tsai YC, Nichols PW, et al.: Allelic loss of chromosome 17p distinguishes high grade from low grade transitional cell carcinomas of the bladder. *Cancer Res* **50**: 7081-7083, 1990
- 28) Sidransky D, Von Eschenbach A, Tsai YC, et al.: Identification of p53 gene mutations in bladder cancers and urine samples. *Science* **252**: 706-709, 1991
- 29) Habuchi T, Ogawa O, Kakehi Y, et al.: Allelic loss of chromosome 17p in urothelial cancer: strong association with invasive phenotype. *J Urol* (in press), 1992
- (Received on November 1, 1991)
(Accepted on February 10, 1992)