

膀胱腫瘍の臨床統計的検討 (第2編)

—臨床的・病理的因子と予後との関係—

北里大学医学部泌尿器科 (主任: 小柴 健教授)

内田 豊昭, 大堀 理, 川上 達央, 西村 清志

真下 節夫, 遠藤 忠雄, 石橋 晃, 小柴 健

CLINICAL STATISTICS OF THE BLADDER TUMOR

—SURVIVAL RATES OF 325 CASES—

Toyoaki Uchida, Makoto Ohori, Tatsuo Kawakami,

Kiyoshi Nishimura, Setsuo Mashimo, Tadao Endo,

Akira Ishibashi and Ken Koshiba

From the Department of Urology, Kitasato University School of Medicine

To study the relationship between clinical features and prognosis of the bladder tumor, 325 patients who were treated in our hospital were analyzed. The overall 5-year and 10-year actual survival rates were 65% and 51%. There was no statistical significance in the actual survival rate between the single and multiple tumor group. Although, there was a significant difference in tumor size, tumor growing type and the mode of treatment. The ten-year survival rates for grades 1, 2 and 3 cases were 76%, 57% and 18%, respectively. There was a significant difference between grades 1 and 3 ($p<0.001$) and grades 2 and 3 ($p<0.001$). The ten-year survival rates for stages Ta, T1, T2, T3a, T3b and T2-4 M1 were 79%, 68%, 43%, 0%, 19% and 5%, respectively. There was a significant difference between the Ta, 1 and T2-4 group ($p<0.001$).

(Acta Urol. Jpn. 36: 1023-1031, 1990)

Key words: Bladder tumor, Clinical statistics, Survival rates

緒 言

さきに著者らは、北里大学病院泌尿器科において初回治療を施行した325例の原発性膀胱腫瘍症例について、臨床的・病理学的諸因子について検討し報告した。今回はこれらの因子と予後との関係について検討したので報告する。

対象および方法

1. 対象

北里大学病院泌尿器科において入院治療を施行した原発性膀胱腫瘍325例を対象とした。その内訳は男性242例、女性83例で、年齢は20歳から84歳、平均63歳であった。組織学的分類では移行上皮癌300例 (grade I: 42例, grade II: 206例, grade III: 52例), 扁平上皮癌8例, 腺癌2例, 乳頭腫5例, 内反性乳頭腫1例, その他9例であり、これら症例の浸潤度はTis2例, Ta52例, T1151例, T230例, T3a17例,

T3b18例, T2-447例, Tx8例であった。

2. 方法

325例の腫瘍発生数別、腫瘍の大きさ別、腫瘍の発育形態別、悪性度別、浸潤度別および治療法別にその予後を検討した。膀胱鏡所見・病理学的所見は膀胱癌取扱い規約(1980)¹⁾にのっとり分類した。生存率は生命表法にのっとり実測累積生存率(以下生存率と略す)を、各群との比較検討はgeneralized Wilcoxon test²⁾にのっとり有意差を検討した。

なお経尿道的膀胱腫瘍切除術(以下TUR-Btと略す)を初回施行した症例はその後再発を起し他の療法に切替えた症例も多いが、今回は初回治療法別で検討し、再発時の腫瘍の性状や治療法については稿を改めて報告することとする。

結 果

1) 全体の生存率

325例全体の生存率は、1年80%、2年77%、3年

71%, 4年68%, 5年65%, 6年62%, 7年59%, 8年58%, 9年55%, 10年51%であった (Fig. 1).

2) 男女別生存率

男性群 (242例) と女性群 (83例) の生存率についてみると, 男性群の5年および10年生存率は69%, 49%に対し, 女性群は63%, 57%とほとんど差は認められず, 両群間の生存率にも有意差は認められなかった (Fig. 2).

3) 腫瘍数別の生存率

単発例228例の2, 4, 6, 8, 10年生存率は78%,

70%, 65%, 61%, 52%に対し, 多発例94例の2, 4, 6, 8, 10年生存率は78%, 64%, 57%, 51%, 51%であり, 両者間の生存率に有意差は認められなかった (Fig. 3). なお不明3例については生存率の検討より除外した.

4) 腫瘍の大きさは腫瘍の最大径をもって表した. 1 cm 以下 (99例) の2, 4, 6, 8, 10年生存率は96%, 86%, 83%, 79%, 71%であり, 1~3 cm (105例) は85%, 72%, 65%, 57%, 52%, 3~5 cm (70例) は68%, 58%, 56%, 52%, 46%, 5 cm 以上 (48例)

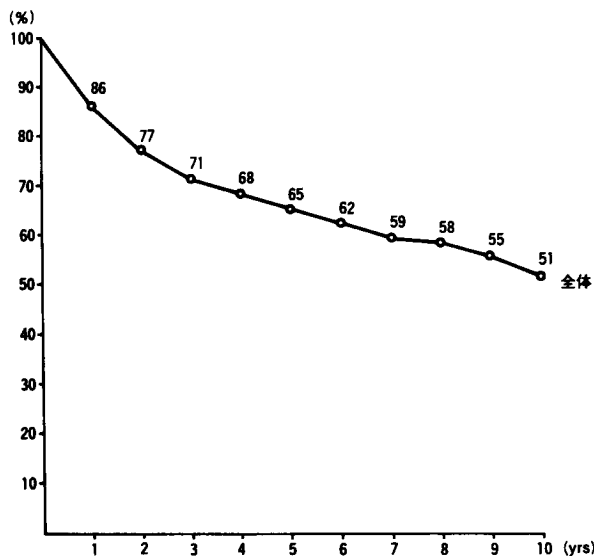


Fig. 1. 全症例の生存率

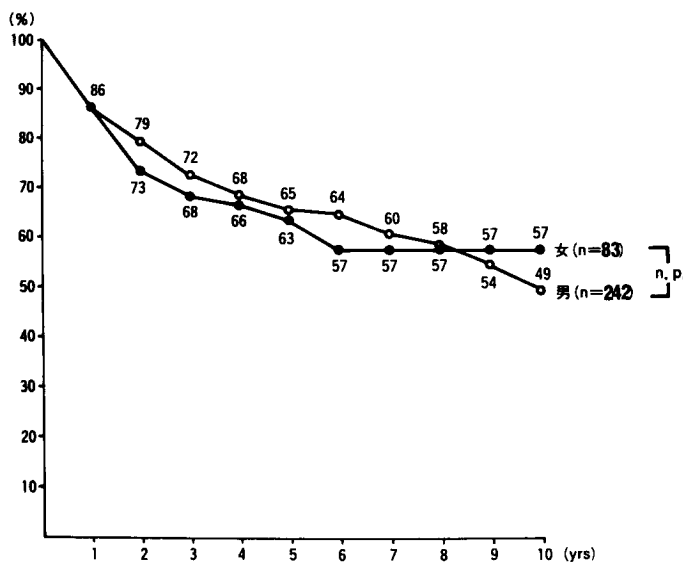


Fig. 2. 男女別生存率

は43%, 37%, 25%, 25%, 17%であった。1 cm 以下群と 1~3 cm 群は $p<0.005$ で, 3~5 cm 群と 5 cm 以上群は $p<0.001$ で生存率に有意差が認められた。1~3 cm 群と 3~5 cm 群間に有意差は認められなかったが, 1~3 cm 群と 5 cm 以上群間は $p<0.001$ で, また 3~5 cm 群と 5 cm 以上群間は $p<0.005$ で有意差が認められた (Fig. 4)。

5) 腫瘍の発育形態別生存率

乳頭状有茎性 182 例, 乳頭状広基性 62 例, 非乳頭状有茎性 14 例, 非乳頭状広基性 64 例の 10 年生存率はそれ

ぞれ 72%, 44%, 43%, 10% で乳頭状有茎性は乳頭状広基性および非乳頭状広基性に比して $p<0.001$ で有意に高い値を示した。また乳頭状広基性は非乳頭状広基性に対し $p<0.001$ で, 非乳頭状有茎性は非乳頭状広基性に対し $p<0.05$ で有意に高値を示した (Fig. 5)。しかし乳頭状有茎性と非乳頭状有茎性間, 乳頭状広基性と非乳頭状有茎性は有意差は認められなかった。これは非乳頭状有茎性の症例数が 14 例と少ないのが主な原因であると考えられる。

6) 悪性度と生存率

膀胱癌取扱い規約にのっとり 3 群 (grade I 群 42

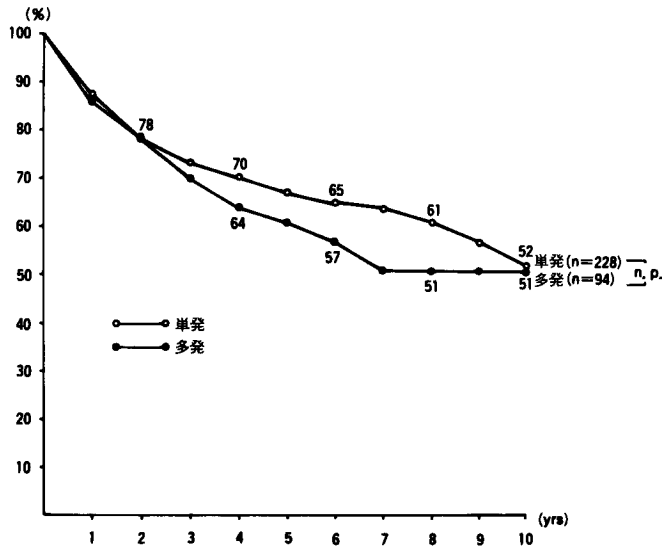


Fig. 3. 腫瘍数別の実測生存率

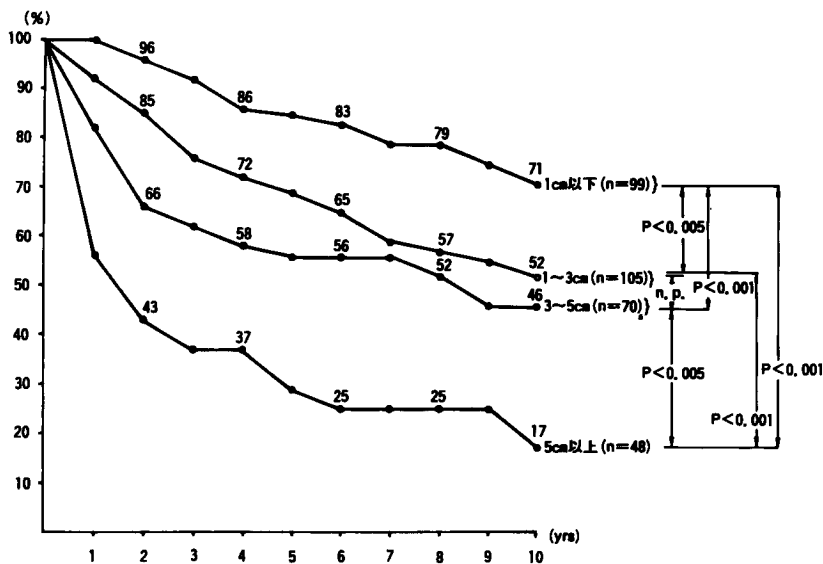


Fig. 4. 腫瘍の大きさ別の実測生存率

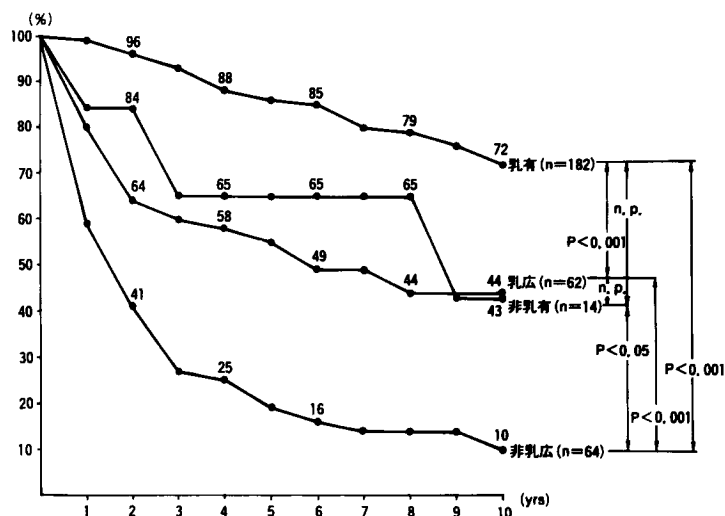
例, grade II 群206例, grade III 群52例)に分類した. 各群の10年生存率は grade I 群76%, grade II 群57%, grade III 群18%と grade が高くなるにつれて予後不良であった. grade I 群と grade II 群間に有意差は認められなかったが, grade I と grade III, grade II と grade III 間には $p<0.001$ で有意差が認められた (Fig. 6).

7) 浸潤度と生存率

各 stage 別5年生存率は Ta (52例) 94%, T1 (151例) 83%, T2 (30例) 57%, T3a (17例) 30%,

T3b (18例) 19%, T2-4M1 (47例) 11%, 10年生存率は Ta 79%, T1 68%, T2 43%, T3a 0%, T3b 19%, T2-4M1 5%であった (Fig. 7). 大体 stage が進行するに従って生存率も低下する傾向を示した. stage T3a のみが9年生存率30%であったが10年目で0%と急激な低下を示した.

また浸潤度により stage Ta, 1 群205例と stage T2-4 群112例を比較したところ前者の10年生存率71%に対し後者は16%で, 両者間には $p<0.001$ で生存率に有意差が認められた (Fig. 8).



乳有: 乳頭状有茎性, 乳広: 乳頭状広基性, 非乳有: 非乳頭状有茎性, 非乳広: 非乳頭状広基性

Fig. 5. 腫瘍形態別の実測生存率

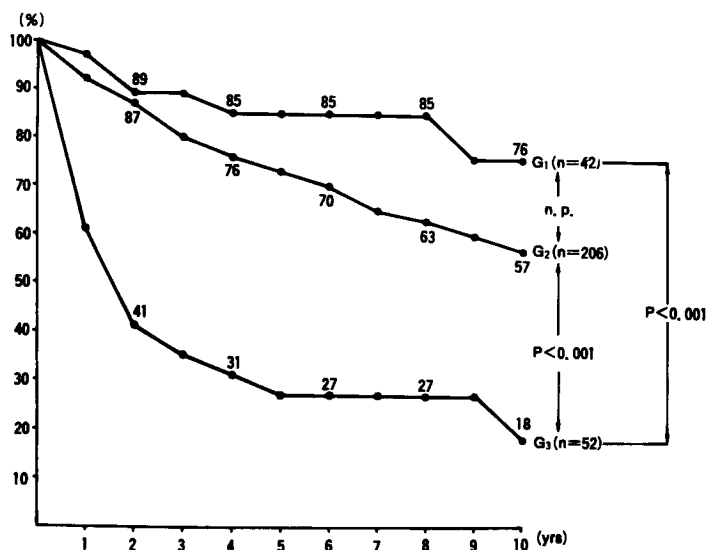


Fig. 6. 悪性度別の実測生存率

8) 治療別生存率

初回治療法は、経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TUR-Bt) 231 例, 経尿道的膀胱腫瘍生検術 (TUR 生検) 23 例, 膀胱部分切除術 6 例, 膀胱全摘術 44 例, その他 12 例であった。TUR 生検の 23 例は患者の一般状態が不良で根治的手術が不可能であったため生検に終わった症例である。各手術法別の 10 年生存率は、部分切除群 80%, TUR-Bt 群 61%, 全摘群 35%, その他群 28%, TUR 生検群 0% であった (Fig. 9)。保存的手術療法である TUR-Bt 群および部分切除群 (237 例)

の 10 年生存率は 62% で本群と全摘群 44 例の生存率は $p < 0.001$ で有意差が認められた (Fig. 10)。

考 察

本邦における報告者別の全症例の 5 年生存率を年代別にみると, 1970 年代では 53.3%~65.5%³⁻⁵⁾, 1980 年代 54.7%~64.9%⁶⁻¹⁴⁾ と特に大きな変化は認められず, われわれの成績も 5 年生存率 65%, 10 年生存率 51% という結果であった。一方米国における 5 年実測生存率の成績は, Mostofi (1954)¹⁵⁾ は 49%, Marshall

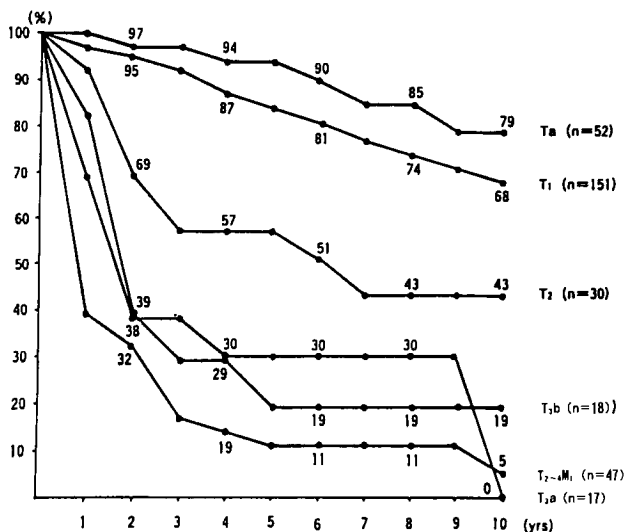


Fig. 7. 浸潤度別の実測生存率 (1)

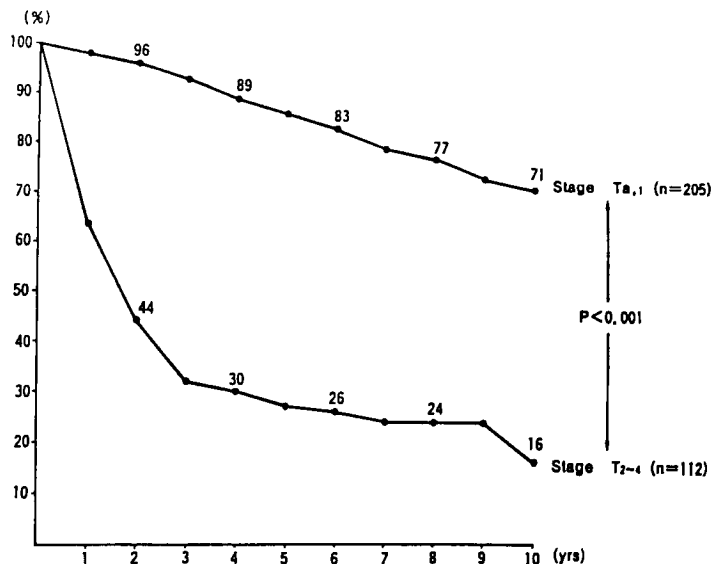


Fig. 8. 浸潤度別の実測生存率 (2)

(1977)¹⁶⁾は40%, Krain (1972)¹⁷⁾ 41%と約10~20%近く本邦報告例が高い数字を示している。一概にその要因は言及できないが、症例数、年齢、性、浸潤度、悪性度、治療法も大きな差は認められないことからさらに他の要因についても検討を要すると思われる。

性別にみると男女別に特定の関係はない¹⁰⁾とする報告や女子に多い^{8,9)}との報告があるが、Kishiら¹⁴⁾は膀胱癌剖検例の検討から、女子の予後が悪いと報告し、その要因としては女子は男性に比して受診時期が遅れるためであると報告している。われわれの成績で

は、2年から8年まで女子の生存率は若干低い値であったが、9年と10年目では逆転し、また両群の生存率に有意な差は認められなかった。

腫瘍数と生存率との関係については単発群が多発群に比し良好な成績を示したとの報告が多いが、われわれは高士ら⁸⁾と同様、腫瘍数と生存率に関連性は認められなかった。しかしこの際問題となるのは単発群と多発群に分ける場合、全周性にある場合でも明らかに腫瘍に連続性のある場合は単発に組み入れられ、逆に米粒大の腫瘍であっても離れていれば多発性と分類さ

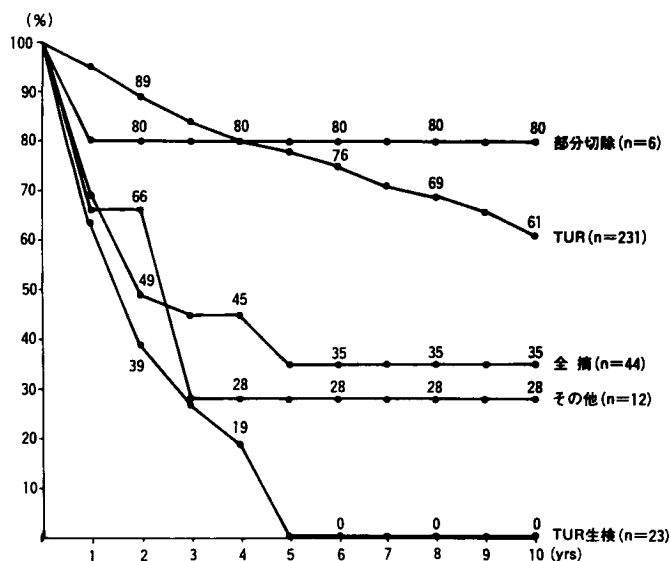


Fig. 9. 手術法別実測生存率

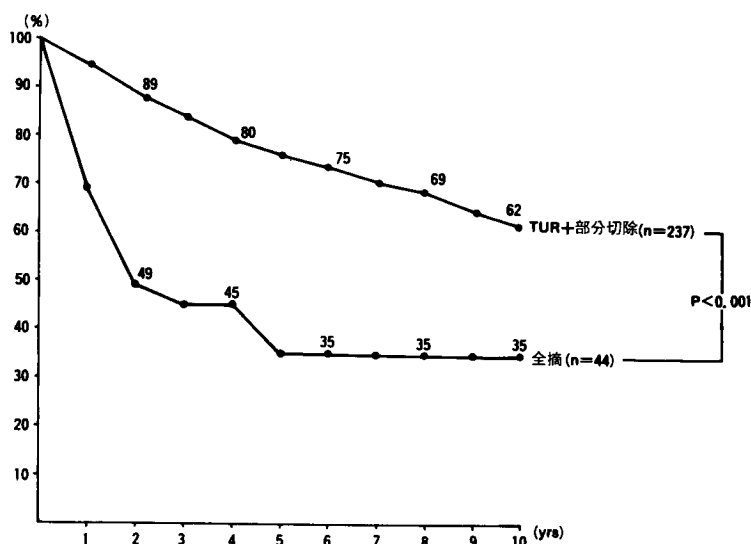


Fig. 10. 手術法別の実測生存率

れることである。このようなことを防ぐためには真の単発とする場合は腫瘍の大きさを制限するなどの制限が必要なかもしれない。また一般に多発性腫瘍の場合は根治手術の適応とする施設もあることから、報告により多発性腫瘍に対する治療法が異なっていることも考えられる。

腫瘍の大きさと生存率の関係は、ほとんどの報告において腫瘍が大きくなるにつれて予後不良との報告³⁻¹⁰⁾が多い。その要因として、大きくなるに従い有意に high grade, high stage 例が多くなるとするものが多い。またこれは腫瘍形態とも関連するが、Miller¹⁵⁾のごとく腫瘍の基底部が 3 cm 以上の場合は予後が悪かったとの報告もある。われわれの成績も他の報告者同様大きくなるにつれ予後は低下したが、1~3 cm 群と 3~5 cm 群に有意差は認められなかったことより、1 cm 以下と 1~5 cm, 5 cm 以上の 3 群に分類した方がより予後を反映するのではないと思われる。しかしこの大きさの判定は膀胱鏡時に判定したものであり、エコー、CT などにとる客観的な大きさの判定による集計が累積されるに従い、より正確な大きさ別予後が決定できるようになると考えられる。

腫瘍の発育形態別生存率は、従来より乳頭状有茎性が最もよく、非乳頭状広基性型は最も低いと報告しているものがほとんどである。われわれの成績もこれと同様であり、これは前述の腫瘍の大きさと同じく、乳頭状有茎性型は low grade, low stage が多く、非乳頭状広基性型は high grade, high stage が多いことに主に起因しているものと思われる。この際注意しなければならないことは、膀胱鏡的に乳頭状有茎性と無茎性型とを判定する場合、われわれは腫瘍基部が腫瘍体部と同等かあるいは太い場合を乳頭状無茎性型と判定したが、術前の膀胱鏡では腫瘍が大きいため腫瘍基部が確認しえず、乳頭状無茎性と判定した。しかし TUR 時、腫瘍を切除するに従い、乳頭状有茎性と判定することもあり、腫瘍の大きさや形態により客観的に判定するために再現性のある検査法として、超音波や CT などを利用していくべきであろう。悪性度と予後がよく相関することは Broders¹⁶⁾に始まり、その後多くの報告³⁻¹⁰⁾にみられる。われわれの成績でも 10 年生存率 grade I 76% に対し、grade II 57%, grade III 18% と grade III が格段に低い生存率となった。現在までの治療方針としては浸潤度が重要視され、それにより手術法が決定される傾向であった。しかし浸潤度より悪性度を重視¹⁷⁾すべきであるとの報告もある。また黒田¹⁸⁾によれば grade III では INF β が 44%, INF γ 48% と両方で 92%, さらに ly2 が

50%, V(+) が 29% であったと報告をしており、われわれの結果ともあわせ、grade III の場合は浸潤度の如何を問わず膀胱全摘術を考慮すべきであろう。

浸潤度と予後の関係については、浸潤度が深くなるにつれ予後も悪化するという諸家の報告³⁻¹⁰⁾同様われわれの成績もよく相関した。しかし治療法の選択という点でみると、どの stage をもって保存的治療法と根治的治療法の境界にするかという問題がある。泌尿器科医としては、膀胱全摘術後の患者の生活を考える時、なるべく TUR などの保存的手術法で完治させたいが、しかし一方では、根治術の時期を逸してしまい不幸な転帰をとる例も少なくない。現在までの浸潤度による手術法の流れをみると Jewett ら¹⁹⁾および Marshall²⁰⁾, Whitmore ら²¹⁾の報告以来 stage pT2 (B₁), stage pT3a (B₂) を境界として、stage pT2 以下を TUR、膀胱部分切除などの保存療法、stage pT3a 以上が膀胱全摘術の適応とされてきた。これは Jewett の報告¹⁹⁾により stage B₁ と B₂ では著しくその予後が異なり、その原因として膀胱筋層の深部になるにつれて膀胱壁内リンパ管の数が増大することから、骨盤内リンパ節への転移率が上昇するという報告による。しかし最近、Delatte ら²²⁾, Nelson²³⁾ などにより stage pT2 と pT3a の生存率に差が認められないと報告され pT2 より深層へ浸潤する場合は high stage とし、pT1 以下を low stage とする意見が多い。本邦でも最近の報告では、佐々木ら⁶⁾は pT1 53.4%, pT2 40.6%, pT3a 18.6%, 横川ら⁸⁾は Ta/T1 は 82.6%, T2 46.0%, T3 23.7% と報告し、Ta~T1 と T2 間で差が認められたとして、T2 を high stage として集計している。また上記の要因を病理組織学的要因からみると、膀胱壁内リンパ管侵襲と壁内静脈侵襲の合計である尿管内侵襲率は、stage pT1 で 4.3%~23.1%, stage pT2 で 11.0~66.7%, stage pT3a で 41.5~100% と報告者^{6,24,25)}により異なっている。また別個にみても膀胱壁内リンパ管侵襲は pT1 で 4.3~38%, pT2 で 21.1~73%, pT3a 57.1~92.9%, 壁内静脈侵襲は pT1 で 0~10%, pT2 5.3~25%, pT3a 22~52.9% と報告者^{6,25)}によりかなりの差が認められる。これらの中で 333 例の膀胱全摘標本を検索した黒田¹⁸⁾は、膀胱壁内リンパ管侵襲は pT1 38%, pT2 73%, pT3a 78%, 壁内静脈侵襲は pT1 10%, pT2 25%, pT3a 22% と報告しており、pT2 で膀胱壁内リンパ管侵襲が 73% と高い値を示している。以上種々の要因、特に病理学的因子が stage pT1 と pT2 間を境界とするか、pT2 と pT3a 間を境界とするかの決定要因とな

と思われるが、未だ結論は得られていないというのが現状であろう。しかし黒田¹⁸⁾は膀胱全摘例で pT2 76.4%, pT3a 40.3%とpT2 でも高い生存率を報告しており、pT2 以上に対する全摘術の有効性が示唆される。

今日、医療はただ単に患者の生命を守るだけでなく術後の一般生活まで考えた手術法が要求される²⁶⁾。泌尿器科領域では術後インポテンスの予防やインポテンス患者に対する陰茎プロステーシスの挿入、膀胱全摘術後の尿路変更法としての代用膀胱術などが注目を集めている。今後の膀胱腫瘍に対する治療方針を考えると、stage Ta, T1 でかつ grade 1, 2 の場合は TUR-Bt を、grade 3 か stage が Tis, あるいは T2 以上の場合は膀胱全摘術とする。また TUR-Bt 後の再発予防として BCG や抗癌剤による膀胱内注入療法および経口剤の内服、膀胱全摘症例に対する術前の放射線療法による down staging, また手術後の再発予防および stage D2 症例に対する治療法として M-VAC 療法²⁷⁾ や放射線療法などを加えるという集学的治療が必要と思われる。しかし上記の治療方針だけでなく、患者の年齢、生活状態、家庭環境などを考慮すると共に術前の over あるいは understaging を 0% に近づけ、よりの確な治療法を選択・施行することが最も大切である。

また今後の大きな目標として 1) 予防, 2) 早期発見, 3) 正確な術前診断, 4) 適切な手術法, 5) 術後の再発予防, 6) 術後のケア (膀胱全摘術後のストーマや代用膀胱管理や患者や患者の家族の教育) らが挙げられるが、この中でも遅れている 1), 2) に対し泌尿器科医は十分な配慮が必要である。

結 語

325例の原発性膀胱腫瘍症例について種々の臨床的・病理的組織学的諸因子と予後の関係について検討し以下の結果を得た。

1) 325例全体の 2, 4, 6, 8, 10 年生存率は 77%, 68%, 62%, 58%, 51%であった。

2) 各項目別では男女比と腫瘍数別で生存率に有意差は認められなかったが、腫瘍の大きさ、腫瘍発育形態別、手術法別、悪性度別、浸潤度別では、腫瘍が大きくなるにつれ、発育形態が非乳頭状や広基性になるにつれ、全摘群、悪性度が高くなるにつれ、浸潤度が進行するにつれ生存率が有意に低下した。

本論文の要旨は、第13回北里医学会総会におよび第76回日本泌尿器科学会総会において発表した。

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 膀胱癌取扱いい規約, 第1版, 金原出版, 東京, 1980
- 2) 富永祐民: 治療効果判定のための実用統計学—生命表法の解説—. 蟹書房, 東京, 1980
- 3) 鈴木茂章, 島谷政佑, 寺尾暎治: 膀胱腫瘍の臨床統計: 第2報, 治療方法と遠隔成績との関係 (統計法への考察). 泌尿紀要 19: 425-435, 1973
- 4) 新島端夫, 松村陽右, 片山泰弘, 森永 修, 池紀征, 朝日俊彦, 尾崎雄治郎, 白石哲郎: 膀胱腫瘍の臨床統計的研究; 第1報, 治療法と予後を中心として. 日泌尿会誌 67: 1057-1063, 1976
- 5) 吉田 修, 林正健二: 膀胱癌の遠隔成績. 最新医学 34: 823-826, 1979
- 6) 佐々木秀平, 久保 隆, 大堀 勉, 小池博之, 里館良一: 原発性膀胱癌 181 例の臨床病理学的検討. 日泌尿会誌 75: 391-403, 1984
- 7) 本間之夫, 杉山義樹, 北村唯一, 中村昌平, 西村洋司: 膀胱移行上皮癌の治療成績. 日泌尿会誌 75: 222-228, 1984
- 8) 高士宗久, 村瀬達良, 傍島 健, 伊藤 博, 青田泰博, 安藤 正, 下地敏雄, 三宅弘治, 三矢英輔: 膀胱腫瘍の統計的研究—臨床的・病理的因子の考察—. 日泌尿会誌 75: 1452-1460, 1984
- 9) 横川正之, 福井 徹, 関根英明, 山田拓己, 野呂彰, 根岸壮治, 細田和成, 河合恒雄, 鷲塚 誠, 酒井邦彦, 斎藤 隆, 大和田文雄, 田利清信, 石渡大介, 岡 薫, 血田敏明: 膀胱腫瘍の臨床統計的観察, 第1報, 1120例の生存率. 日泌尿会誌 76: 569-574, 1985
- 10) 松田 稔, 多田安温, 中野悦次, 藤岡秀樹, 高羽津, 園田孝夫, 船武敏彦, 長船匡男: 膀胱腫瘍の臨床統計的研究. 日泌尿会誌 77: 208-219, 1986
- 11) Mostofi FK: A study of 2678 patients with initial carcinoma of the bladder; I survival rates. J Urol 75: 480-491, 1956
- 12) Marshall VF and McCarron JP Jr: The curability of vesical cancer; greater now or then? Cancer Res 37: 2753-2755, 1977
- 13) Krain LS: Bladder cancer in California 1942-1969: The California Tumor Registry experience. J Urol 108: 268-270, 1972
- 14) Kishi J, Hirota T, Matsumoto K, Kakizoe T, Murase T and Fujita J: Carcinoma of the bladder; a clinical and pathological analysis of 87 autopsy cases. J Urol 125: 36-39, 1981
- 15) Miller A, Mitchell JP and Brown NJ: The Bristol Bladder Tumor Registry. Br J Urol 41: (Suppl), 1-6, 1969
- 16) Broders AC: Epithelioma of the genitourinary organs. Ann Surg 75: 574-604, 1922
- 17) Hellsten S, Ljungerud S and Glifberg I: Bladder carcinoma, long-term survival and late recurrence. Scand J Nephrol 17: 57-61, 1983

- 18) 黒田昌男: 膀胱癌の臨床病理学的研究—浸潤性膀胱癌の予後規制因子の検討—. 日泌尿会誌 **75**: 379-390, 1984
- 19) Jewett HJ, King LR and Shelly WM: A study of 365 cases of infiltrating bladder cancer; relation of certain pathological characteristics to prognosis after extirpation. *J Urol* **92**: 668-678, 1964
- 20) Marshall VF: Symposium on bladder tumors. *Cancer* **9**: 543-550, 1956
- 21) Whitmore WF Jr and Marshall VF: Radical surgery for carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* **9**: 596-608, 1956
- 22) Delatte LC, de la Pena EG and Navarrete RV: Survival rates of patients with bladder tumors; an experience of 1744 cases (1950-1978). *Br J Urol* **54**: 267-274, 1982
- 23) Nelson RP: New concepts in staging and follow-up of bladder carcinoma. *Urology* **21**: 195-112, 1983
- 24) 沼沢和夫, 菅野 敏, 久保田洋子, 斎藤雅昭, 足立国昭, 川村俊三, 鈴木麒一: 膀胱癌の進展ならびに転移に関する研究. 第1報. 尿管内侵襲の意義について. 日泌尿会誌 **74**: 218-225, 1983
- 25) 本田靖明, 松本恵一, 瀬川昭夫: 膀胱癌における尿管侵襲の意義について. 日泌尿会誌 **74**: 218-225, 1983
- 26) 宮川美栄子, 吉田 修: 膀胱癌に対する膀胱全摘出術・回腸導管造設術後患者の Quality of Life (生活の質) について: 第II報 膀胱保存手術 (TUR) 後患者との比較. 日癌治 **22**: 1296-1303, 1987
- 27) Sternoerg CN, Yagoda A, Scher HL, 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 carcinoma of the urothelium. *J Urol* **133**: 403-407, 1985

(Received on November 20, 1989)
(Accepted on March 19, 1990)