

膀胱腫瘍の再発に関する臨床統計的観察

京都大学医学部泌尿器科学教室

宮 川 美 栄 子

原 田 卓

吉 田 修

加 藤 篤 二

CLINICO-STATISTIC INVESTIGATION ON RECURRENCE
OF TUMOR OF THE BLADDERMieko MIYAKAWA, Takashi HARADA, Osamu YOSHIDA
and Tokuji KATŌ*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University**(Chairman: Prof. T. Katō, M.D.)*

Recurrence rate of the bladder tumor was studied on 132 patients who had non-infiltrating, pedunculated tumor in the bladder and had neither treatment nor preventive measures since the first surgery.

- 1) Average age of the patients was 59.6 and the sex ratio was 3.4 (M) : 1 (F).
- 2) The recurrence rate was 27.3 % within six months, 43.5 % within one year, 57.3 % within two years and 92.7 % within five years.
- 3) There was no sex difference in the rate.
- 4) The recurrence rate within two years was 45 % in the single tumors whereas 78 % in the multiple tumors. The rate after this period showed no significant difference between both groups.
- 5) No difference of the recurrence rate was observed according to the methods of the first treatment.

結 言

膀胱腫瘍において予後のよいものとされている非浸潤性の場合にも、再発およびそれにとまなう悪性度の進行^{1,2)}という治療を困難にする重要な問題が含まれる。したがって、再発に対する処置がいろいろとくふう、検討されているのも当然のことであろう。これら再発防止法の効果を正しく評価するために、まず、膀胱腫瘍再発予防に関して無処置であった場合の再発率を知る必要がある。しかし、現在までのところ、この要求にあてはまる再発に関する実際の数値がないため、再発防止法の効果を判定するのが

困難であった。したがって、術後無処置の場合の再発率を出すことは、今後の臨床的研究のためにも役だつものと考える。

この目的で、今回は京大病院泌尿器科で治療を行ない、再発防止に対する処置を行なわなかった有基性、非浸潤性膀胱腫瘍症例 132 例について、再発率を検討し、腫瘍再発に影響をおよぼす要因の検討を行なったので、その結果を報告する。

調査対象および調査方法

京大泌尿器科における、1954年より1968年に至る15年間の膀胱腫瘍患者中、有基性、非浸潤性腫瘍と診断

された132例を対象とした。これらの症例は、いずれも定期的に膀胱鏡検査を行なうことにより、厳密にfollow up したものである。各症例について、治療後最初の再発を認めた時期をもって、統計学的処置を行なった。この場合、明らかに最初の処置の通りのこしから発生したと思われるものは除き、原発巣の残存によるものではない、と確認されたものを再発とした。また組織学的には、移行上皮癌のみを対象とした。再発率はおのおのの期間以内に再発したものがどれだけあるかを意味し、おのおのの期間における再発数を累積して期間内再発数とし、また各期間内症例数は、その期間以内に再発をみた症例数と、その期間まで観察し再発をみとめなかった症例数の合計を意味する。

132例の年令別、性別頻度は、Table 1, Fig. 1 に

Table 1 Age and sex distribution of patients studied

Decade	Male		Female		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
20~29	1	0.8	0	0	1	0.8
30~39	7	5.3	1	0.8	8	6.1
40~49	15	11.4	6	4.6	21	15.9
50~59	24	18.2	9	6.8	33	25.0
60~69	31	23.5	7	5.3	38	28.8
70~79	23	17.4	5	3.8	28	21.2
80~	1	0.8	2	1.5	3	2.3
Total	102	77.3	30	22.7	132	100.0

Youngest patient : 25 year-old

Oldest patient : 82 year-old

Average age : 59.6 yaers

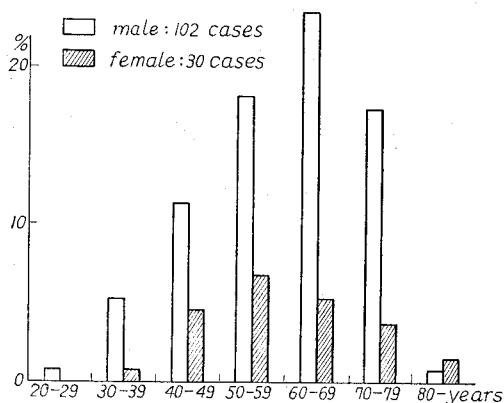


Fig. 1 Age and sex distribution of patients studied

示すごとくで、男子102例(77.3%),女子30例(22.7%)であり、最若年者25才、最高令者82才、平均年令59.6才である。

調査成績

1) 非浸潤性膀胱腫瘍の再発率

132例の再発率を、観察期間別に示すと、Fig. 2, Table 2のごとくで、6ヵ月以内に27.3%, 1年以内に43.5%, 2年以内に57.3%, 3年以内に77.9%, 5年以内に92.7%となる。

Table 2 Recurrences of the bladder tumors

Observation period	Incidence of recurrences	
	No.	%
~6m	36/132	27.3
~1y	47/108	43.5
~2y	55/96	57.3
~3y	60/77	77.9
~4y	63/70	90.0
~5y	63/68	92.7
5y~	65/68	95.6

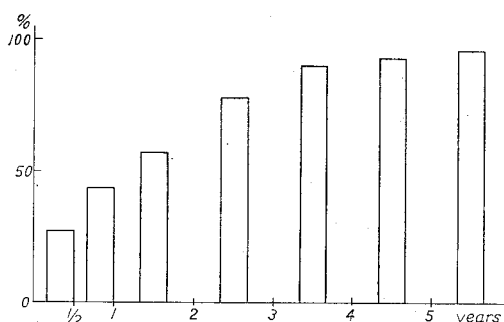


Fig. 2 Recurrences of the bladder tumors

これを、各観察期間内の再発率でみると、Table 3のごとくで、6ヵ月以内は27.3%, 6ヵ月~1年以内が15.3%, 1年~2年以内は16.3%, 2年~3年が22.7%, 3年~4年が30.0%となる。各期間のうち、再発率の高い時期は3~4年および6ヵ月以内になっているが、他の期間の再発率との間に、推計学的な有意差は認められない。

2) 性別と腫瘍再発率

各期間別にみると、Table 4, Fig. 3のごとくで、2年以内には、男子60.0%, 女子47.6%, 3年以内には、男子82.0%, 女子62.5%となり、女子のほうが再発率が低くなっているが、推計学的な有意差は認められない。すなわち、性差は再発に影響していない。

Table 3 Recurrences of bladder cancer during each observation period

Observation period	Incidence of recurrences	
	No.	%
~6m	36/132	27.3
6m~1y	11/72	15.3
1 ~2y	8/49	16.3
2 ~3y	5/22	22.7
3 ~4y	3/10	30.0
4 ~5y	0/5	0.0
5y~	2/5	40.0

Table 4 Sex and recurrences of the bladder tumors

Sex Incidence of recurrences Observation period	Male		Female	
	No.	%	No.	%
~6m	27/102	26.5	9/30	30.0
~1y	37/83	44.6	10/25	40.0
~2y	45/75	60.0	10/21	47.6
~3y	50/61	82.0	10/16	62.5
~4y	51/56	91.1	12/14	85.7
~5y	51/55	92.7	12/13	92.3
5y~	53/55	96.4	12/13	92.3

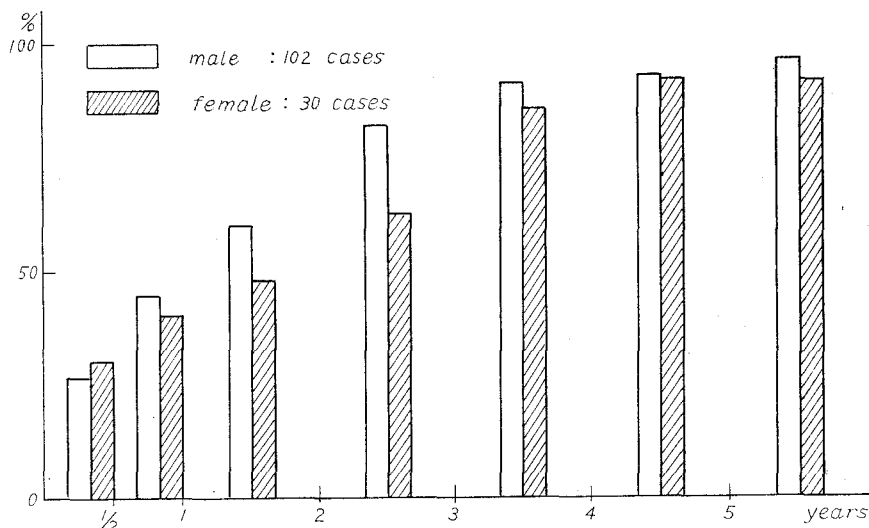


Fig. 3 Sex and recurrences of the bladder tumors

Table 5 Multiplicity and recurrences of the bladder tumors

Multiplicity Recurrence Observation period	Solitary tumor		Multiple tumor	
	No.	%	No.	%
~6m	17/87	19.5	18/45	40.0
~1y	22/69	31.9	25/39	64.1
~2y	27/60	45.0	28/36	77.8
~3y	31/44	70.5	29/33	87.9
~4y	32/38	84.2	31/32	96.9
~5y	32/36	88.9	31/32	96.9
5y~	34/36	94.4	31/32	96.9

3) 単発, 多発と再発率

Table 5, Fig. 4 に示すごとくで, 6 カ月以内, 1 年以内, 2 年以内までの再発率は, いずれも単発の場合

合のほうが, 多発のものより低く, 有意差である.

(6 カ月以内: $\chi^2=6.37$, $0.01 < p < 0.05$; 1 年以内: $\chi^2=10.52$, $p < 0.005$; 2 年以内: $\chi^2=9.88$, $p < 0.005$)

3 年, 4 年, 5 年以内の再発率も, 多発のほうが, 単発の再発率より高くなっているが, 有意差はない.

4) 治療法別再発率

各治療法の割合は, Table 6 のごとくで, 経尿道的電気焼灼術が最も多く, 83例62.9%, ついで, 膀胱部分切除術39例29.5%, 膀胱高位切開による腫瘍切除および電気焼灼術が10例7.6%である. 各治療法別に再発率をみると, Table 7, Fig. 5 に示すごとくなる. すなわち, 経尿道的電気焼灼術の場合, 6 カ月以内に31.3%, 1 年以内に44.1%, 3 年以内に78.4%, 5 年以内に93.6%の再発をみると, 高位切開による腫瘍切除および電気焼灼術では, 6 カ月以内に40.0%, 1 年以内に55.6%, 3 年以内に83.3%, 4 年以内に100.0

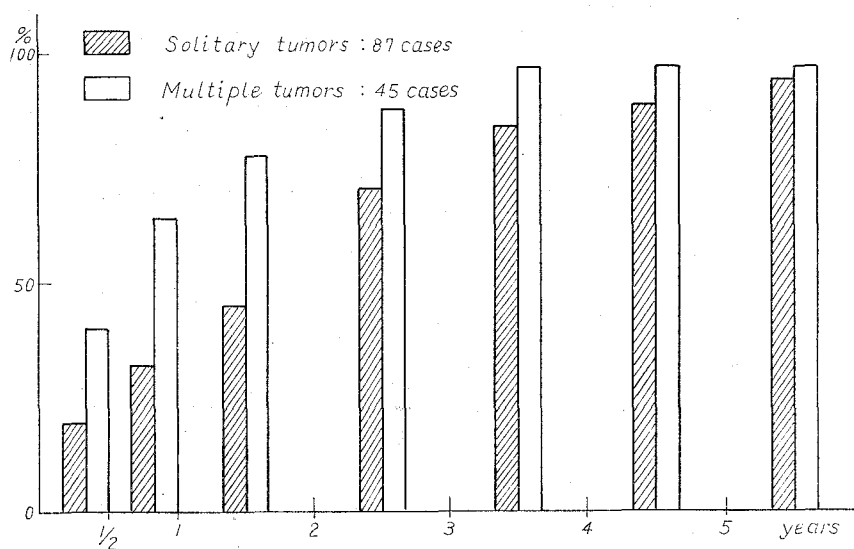


Fig. 4 Multiplicity and recurrences of the bladder tumors

Table 6 First treatment for 132 cases of bladder tumor

First treatment	No. of cases	per cent
Fulguration	83	62.9
Open excision and fulguration	10	7.6
Segmental resection	39	29.5
Total	132	100.0

%再発している。ただし、この場合は症例数が少ないので、他と比較することは困難である。一方、膀胱部分切除術の場合は、6カ月以内に15.4%、1年以内に38.7%、3年以内に75.0%、5年以内に88.2%の再発率である。6カ月以内および、1年以内の再発率は、部分切除術をおこなった場合、電気焼灼術にくらべて低くなっているが、いずれも推計学的には有意ではない。

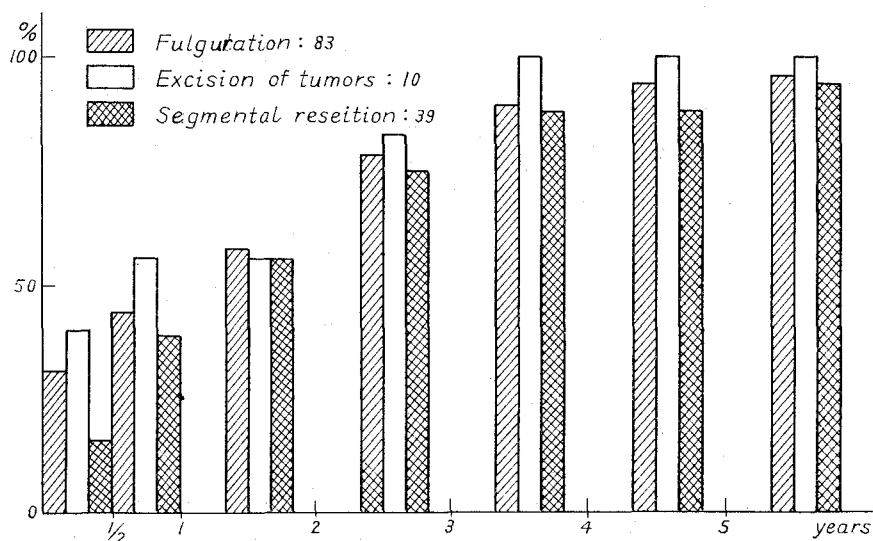


Fig. 5 First treatment and recurrences of bladder tumors

Table 7 First treatment and recurrences of bladder tumors

First treatment Recurrences Observation period	Fulguration		Excision of tumors and fulguration		Segmental resection	
	No.	%	No.	%	No.	%
~6m	26/83	31.3	4/10	40.0	6/39	15.4
~1Y	30/68	44.1	5/9	55.6	12/31	38.7
~2Y	35/60	58.3	5/9	55.6	15/27	55.6
~3Y	40/51	78.4	5/6	83.3	15/20	75.0
~4Y	43/48	89.6	5/5	100.0	15/17	88.2
~5Y	43/46	93.6			15/17	88.2
5Y~	44/46	95.7			16/17	94.1

考 按 と ま と め

膀胱腫瘍の治療にさいして、再発という現象を無視することはできない。したがって、腫瘍に対する最初の処置以後、再発に関して無処置であった場合の再発率を知ることは、今後の膀胱腫瘍再発に関しての臨床的研究のために必要なことであろう。

市川 (1958) は³⁾、乳頭腫 124 例中 24 例の約 20% に再発が認められ、しかもそのうちの 75% は 3 年以内に起こっているとしている。加藤 (1961)²⁷⁾ は乳頭腫の約 1/5 が再発している。楠 (1958) は⁴⁾、膀胱部分切除術をおこなった 58 例について検討し、11 例に再発を認め (19%)、しかもすべて術後 2 年以内に再発している、と報告している。武田 (1957) は⁵⁾、部分切除術に関する研究で、2 年以内の再発率が 30.8% としている。尾関ら (1969) は⁶⁾、膀胱部分切除術、TUR Bt、経尿道的電気焼灼術をおこなった症例中より、無作為に 30 例を選び、再発について検討しているが、2 年以内の再発は 30 例中 24 例 (80%) であったとしており、6 カ月以内の再発は 30 例中 6 例 (20%)、6~12 カ月では 24 例中 12 例の 50%、12 カ月より 24 カ月では、10 例中 4 例の 40% としている。大北 (1967) は⁷⁾、電気焼灼術後の再発は、2 年目で 24/80 (30.0%)、5 年目で 30/80 (37.5%) としている。志田ら (1970) は⁸⁾、手術療法のものものの 2 年以内の再発は、13 例中 5 例 (38%) としている。Kretschmer (1934) は⁹⁾、632 例の膀胱腫瘍症例について検討し、291 例 (46.2%) が再発したとのべ、そのうち、Grade I のもの

については 45.2%、Grade II は 47.9% とのべ、Verhoogen の 20% に比較して非常に高い値になったとししている。Royce (1959) は¹⁰⁾、

“いわゆる乳頭腫”について調査し、1 年以内に 61% の再発があったとしている。Marshall (1956) は¹¹⁾、組織学的に乳頭腫とされるものの治療は、腫瘍切除、電気焼灼術でじゅうぶんであるとしながら、5 年以内に少なくとも半分は再発するとのべている。われわれが経験した症例でも、6 カ月以内で 27.3%、1 年以内が 43.5%、2 年以内 57.3% となり、諸家の報告にみるのとほぼ同様の再発率であるが、術後再発までの期間について、楠⁴⁾も、武田⁵⁾も、鈴木¹³⁾も 2 年以内にほとんどが再発するとのべているのに対し、われわれの症例では、Table 3 にみるごとく、3 年、4 年目もほぼ同じ割合で再発を認めている。

膀胱腫瘍の発生頻度は、男子が女子の 4~5 倍であることは、すでに多くの報告の一致するところであるが^{4~6, 12)}、再発について性差をみると、尾関ら⁶⁾の 2 年以内再発率では、男子 87%、女子 57% となり、男子に多く再発がみられるとのべている。しかし、われわれの症例では、Table 4 にみるごとく、どの時期までをとっても、性差が認められなかった。

治療をおこなう時点で、膀胱腫瘍が単発性か多発性か、ということと再発率とは無関係ではなく、鈴木 (1966) は¹³⁾、膀胱部分切除術の検討をおこない、単発例の再発率 25.6% に対し、多発性のものの再発率は 35.7% であり、部分切除術は単発腫瘍の場合におこなうのがよいとし

ている。Kretschmer¹⁹⁾の症例における再発率では、多発のものが50.5%，単発が44.7%であったと報告している。われわれの成績でも、両者間には明らかな差があり、とくに6カ月以内、1年以内、2年以内までのおおの有意差がみとめられている。

非浸潤性腫瘍に対する手術法としては、腫瘍の大きさ、位置、そして単発性か多発性かによって、1)経尿道的電気焼灼術、2)膀胱高位切開による腫瘍切除あるいは電気焼灼術、3)膀胱部分切除術、4)TUR Btの4つに大別されるが、術式による再発率の差をみると、尾関ら⁶⁾は、手術術式に関係なく高率に再発を認めているとのべている。われわれの結果も、6カ月以内、1年以内の再発率については、部分切除の場合が、電気焼灼術および膀胱高位切開による腫瘍切除術をおこなった場合の再発率と比べて、低値を示しているが、有意性は証明されなかった。2年、3年、5年となると、部分切除術、電気焼灼術、腫瘍切除術の間に再発率の差はほとんど認められなかった。

さて、このようにどの手術法によっても非常に再発しやすい膀胱腫瘍の再発をすこしでもおさえるために、どのような治療法がおこなわれているかをふりかえてみると、1つの試みとして原田らは^{14~16)}、粘膜下に生食水を注入し、腫瘍とともに周囲の粘膜を剥離するという粘膜剥離術をおこなっている。30例におこなったこの方法による再発率は、4年間で19%という低い値を示している。しかも再発は、再生された粘膜より生じたものは1例もなく、すべてもとの粘膜部分より生じていたという興味ぶかい結果を報告している。再生粘膜には発癌をみないということが、今後の多くの症例検討の結果においても確認されるならば、膀胱粘膜の発癌に関して、非常に興味ある問題を提起するものと考えて。また、抗腫瘍剤の膀胱内注入療法はたびたび試みられているところであり、なかでもthio-tepa^{17~19)} mitomycin C^{20,21)}の注入は、再発予防に効果があるとの報告が多い。また、北村²²⁾は、早期の腫瘍に対し、腫瘍切除に加え、両側内腸骨動脈の結紮術を17例におこない、最

長4年間でまだ再発を認めないと報告している。

しかし、こうした手術のくふうや、制癌剤注入療法にはおのおの一長一短がある。しかも従来よりおこなわれているこれらの治療法は、すでに存在する病巣に対するものであって、再発の原因に対するものとはいえない。したがって、これらの再発防止法のほかに、さらに原因に対する処置が加えられる必要があると考える。トリプトファン代謝異常のある症例に対して、V. B₆を長期投与するとか²³⁾、尿中 β -glucuronidaseの活性を抑える目的でその阻害剤を投与するなど^{24~26)}の試みもなされており、膀胱腫瘍再発の原因に対する処置として、さらに今後の検討が待たれるところである。

結 語

京大泌尿器科における過去15年間の膀胱腫瘍症例のうち、有茎性、非浸潤性腫瘍と診断され、最初の処置後、再発予防に関して無処置であったもの132例について、その再発率に関し統計学的検討をおこなった。

1) 132例の男女比は3.4:1、平均年齢は59.6才であった。

2) 術後、無処置の場合の再発率は、6カ月以内27.3%，1年以内43.5%，2年以内57.3%，5年以内92.7%となり、一般に有茎性腫瘍は、手術のみでなら再発防止法をおこなわないなら、2年以内に約60%が、5年以内に93%が再発することになる。

3) 性差は再発率に影響を示さない。

4) 多発性腫瘍の再発率 および 単発腫瘍の再発率を観察期間別にみると、2年以内までの再発率は、単発と多発の間に有意差を認めるが、それ以後の再発率には有意差がない。

5) 治療法別の再発率には有意差が認められなかった。

6) 以上の結果より、有茎性非浸潤性膀胱腫瘍の再発率に影響をおよぼすものは、治療をおこなう時点で、その腫瘍が単発か多発かということであるが、それも2年以内のことで、以後は影響がなくなる。また、性差、治療法は再発

率に影響していない。

(本論文の要旨は、第6回日本癌治療学会において発表した。)

文 献

- 1) Cox, C. E., Cass, A. S. and Boyce, W. H. : Bladder cancer : a 26-year review. *J. Urol.*, **101** : 550-558, 1969.
- 2) Nichols, J. A. and Marshall V. F. : The treatment of histologically benign papilloma of the urinary bladder by local excision and fulguration. *Cancer*, **9** : 566-567, 1956.
- 3) 市川篤二：膀胱腫瘍の遠隔成績調査。日泌尿会誌, **49** : 602~610, 1958.
- 4) 楠 隆光：第46回日泌尿会総会，宿題報告，結果からみた泌尿器外科の批判。日泌尿会誌, **49** : 591~601, 1958.
- 5) 武田正雄：膀胱の部分切除に関する研究。日泌尿会誌, **48** : 325~342, 1957.
- 6) 尾関全彦・田崎 寛・松永重昂・矢島暎夫・河村信夫・木村茂三・東福寺英之・大越正秋：膀胱腫瘍の再発に対する制癌剤予防注入法の効果。臨泌, **23** : 475~482, 1969.
- 7) 大北健造：電気凝固術。臨泌, **21** : 766~767, 1967.
- 8) 志田圭三・島崎 淳・高橋薄明・栗原寛・佐藤仁・田谷元佑・黒沢功：膀胱癌の治療と予後（附）マイトマイシンCの腔内注入療法の成績。癌の臨床, **16** : 737~744, 1970.
- 9) Kretschmer, H. L. : Cancer of the bladder. *J. Urol.*, **31** : 423-472, 1934.
- 10) Royce, R. K. and Spjut, H. J. : Transitional cell carcinoma of the bladder grade I (so called papilloma). *J. Urol.*, **82** : 486-489, 1959.
- 11) Marshall, V. F. and Whitmore, W. F. : The surgical treatment of cancer of the urinary bladder. *Cancer*, **9** : 609-619, 1956.
- 12) 吉田 修：膀胱癌に関する研究，第II編：膀胱癌患者244例の臨床的観察。泌尿紀要, **12** : 1261~1280, 1966.
- 13) 鈴木騏一・杉田篤生・三浦忠雄・加藤正和・小野寺豊・矢吹日出雄・加藤輝彦：膀胱癌に対する膀胱部分切除術の臨床的ならびに病理組織学的研究。第1報，膀胱部分切除術施行症例の臨床像ならびに遠隔成績。日泌尿会誌, **57** : 380~387, 1966.
- 14) Harada, N., Yano, H., Ohkawa, T., Misse, T., Kurita, T. and Nagahara, A. : New surgical treatment of bladder tumours: mucosal denudation of the bladder. *Brit. J. Urol.*, **37** : 545-547, 1965.
- 15) Harada, N. and Kusunoki, T. : Result of the mucosal denudation for bladder tumors : An interim report. *J. Urol.*, **99** : 725-727, 1968.
- 16) 原田直彦：粘膜剥離術。臨泌, **21**, 768~769, 1967.
- 17) Drew, J. E. and Marshall, V. F. : The effects of topical thio-tepa on the recurrence rate of superficial bladder cancers. *J. Urol.*, **99** : 740-743, 1968.
- 18) Veenema, R. J., Dean, A. L. Jr., Uson, A. C., Roberts, M. and Longo, F. : Thio-tepa bladder instillations : therapy and prophylaxis for superficial bladder tumors. *J. Urol.*, **101** : 711-715, 1969.
- 19) Wescott, J. W. : The prophylactic use of thio-tepa in transitional cell carcinoma of the bladder. *J. Urol.*, **96** : 913-918, 1966.
- 20) 西浦常雄・熊本悦明・西村洋司・田原達雄・水谷栄之・河田幸道・島野栄一郎・宮村隆三・高崎悦司：膀胱癌再発に対する Mitomycin C 膀胱内注入の 効果（予報）。医学のあゆみ, **65** : 638~643, 1968.
- 21) 蔡 衍欽・早川常彦：マイトマイシンCの膀胱腫瘍における膀胱内注入療法について（第1報）。診療と新薬, **5** : 1933~1935, 1968.
- 22) 北村俊一：膀胱腫瘍の再発防止に対する内腸骨動脈結紮術の効果。日泌尿会誌, **59** : 66~74, 1968.
- 23) Yoshida, O., Brown, R. R. and Bryan, G. T. : Relationship between tryptophan metabolism and heterotopic recurrences of human urinary bladder tumors. *Cancer*, **25** : 773-780, 1970.
- 24) Boyland, E., Wallace, D. M. and Kinder, C. H. : Attempted prophylaxis of bladder cancer with 1-4 glucosaccharolactone, *Brit. J. Urol.*, **36** : 563-569, 1964.
- 25) 米瀬泰行：膀胱腫瘍への Glucarolactone の臨床的応用，I. Local application について。日泌尿会誌, **59** : 243~261, 1968.
- 26) 白石恒雄：膀胱癌患者における β -glucuronidase およびその inhibitor 投与の影響について。泌尿紀要, **15** : 143~170, 1969.
- 27) 加藤篤二：泌尿器における癌。臨床と研究, **38** : 386~390, 1961. (1970年9月28日受付)