

G3 表在性膀胱腫瘍の再発および進展に関する 臨床的検討

防衛医科大学校泌尿器科学教室（主任：早川正道教授）

池上 修生，辻 明，鈴木 智史，住友 誠
木村 文宏，浅野 友彦，中島 史雄*，早川 正道

A CLINICAL STUDY OF RECURRENCE AND PROGRESSION OF GRADE 3 SUPERFICIAL BLADDER TUMOR

Shusei Ikegami, Akira Tsuji, Satoshi Suzuki, Makoto Sumitomo,
Fumihiko Kimura, Tomohiko Asano, Fumio Nakajima and Masamichi Hayakawa
From the Department of Urology, National Defense Medicine College

Forty-one patients who had grade 3, superficial, transitional cell carcinoma of the bladder were treated with transurethral resection of bladder tumor between January, 1986 and April, 1998. The clinicopathological studies were conducted on intravesical recurrence, disease progression, and prognosis using multivariate analyses. Intravesical recurrence was found in 18 patients (43.9%), and the recurrence-free rate was 77.0% for 1 year. The 3- and 5-year recurrence-free rates were 57.7% and 38.5% for patients with stage pTa disease, and 36.3% and 36.3% for patients with stage pT1-disease. There was a significant difference between the recurrence-free rates in the patients with stage pTa disease and those with stage pT1 disease ($p < 0.01$). Disease progression was observed after a mean period of 14.2 months after treatment in 6 patients (14.6%) with pT1 tumors. Three of these patients died of cancer. In the multivariate analyses with clinical and pathological factors, bladder irritability, urine cytology after initial treatment, and tumor multiplicity were the factors contributing to a high risk for recurrence. Intravesical instillation with Calmette-Guerin bacillus was found to prevent recurrence.

These results suggest that radical surgery should be performed in a timely manner in patients with G3-stage pT1 tumors because they have a higher risk of recurrence and progression as compared to patients with G3-stage pTa tumors.

(Acta Urol. Jpn. 45 : 325-329, 1999)

Key words : Superficial bladder tumor, Grade 3, Recurrence, Progression

緒 言

表在性膀胱腫瘍の治療上の問題点として、膀胱内再発の頻度が高いこと、症例によっては、再発時に grade および stage の進行が認められることがあげられる¹⁻⁴⁾。特に G3 表在性膀胱腫瘍は、その再発性、進展性の多様性から治療方針について見解の一致をみない。進行性の性質をもつ G3 表在性膀胱腫瘍の再発因子および進展について検討することは、適切な治療を適切な時期に施行するうえで重要と考えられる。

今回われわれは、G3 表在性膀胱腫瘍の再発因子と進展について多変量解析を用いて検討したので報告する。

対象および方法

対象は1986年1月、防衛医科大学校泌尿器科開設から1998年4月までに当科で治療が行われた初発膀胱腫瘍262例中、組織学的に pT1 以下の移行上皮癌でかつ G3 成分が優位に証明された41例である。なお組織学的に上皮内癌が証明されたもの、あるいは上部尿路上皮癌に合併したものや観察期間が3カ月未満である症例は除外した。また術後1カ月以内に腫瘍が再認識されたもの、術後1カ月以内の尿細胞診が陽性であった症例は、上皮内癌 (CIS) の存在や残存腫瘍の可能性が考えられるため除外した。

われわれが検討した G3 表在性膀胱腫瘍41例 (pTa, 17例, pT1, 24例) の初診時年齢は43歳から88歳 (平均66.5歳)、男性33例、女性8例であった。観察期間は3カ月から143カ月 (平均34.5カ月) であった。これら41例について、非再発率と再発までの

* 現 : 伊勢慶応病院泌尿器科

期間、初回治療時の臨床的因子と病理組織学的因子、再発時の病理組織学的因子と生命予後について検討をした。さらに臨床的因子として、年齢、性別、肉眼的血尿、膀胱刺激症状、術前尿細胞診、術後2カ月目の尿細胞診、腫瘍の大きさ、腫瘍数、膀胱注入療法 (BCG 療法と ADM-THP 療法) を、病理組織学的因子として、深達度、発育様式について検討した。膀胱注入療法は BCG 療法と ADM-THP 療法を対象とした。当科における BCG 療法は、初回治療 (TUR) 4週間後から BCG 80 mg を毎週1回投与し、計8回施行した。また ADM-THP 療法は ADM-THP 20 mg を術後1, 3, 5, 7日目に投与し、さらに術後2週間後からは同量を毎週1回投与し、計10回施行した。

観察開始時期および再発時期は病理組織学的に腫瘍が確認された年月日とし、進展については pT2 以上の浸潤癌が病理組織学的に確認されるか、またはリンパ節転移、遠隔転移が画像診断で確認されることとした。

統計学的検討については、非再発率は Kaplan-Meier 法で求め、有意差の検定は generalized-Wilcoxon 検定を用いた。各因子間の関係は単相関係数を求めて検討し、多変量解析は Cox の比例ハザードモデルを用いた。また病理学組織的診断は膀胱癌取扱い規約 (第2版)⁵⁾にしたがった。

結 果

1) G3 表在性膀胱腫瘍41例の内、再発が認められたのは18例 (43.9%) であった。41例全体の初回治療後の1, 3, 5年の非再発率はそれぞれ、77.0%, 44.6%, 35.6%であった (Fig. 1)。初回治療時から再発までの期間は、1.5カ月から72.5カ月 (平均22.1カ月) であった。再発した18例の再発までの期間を累積

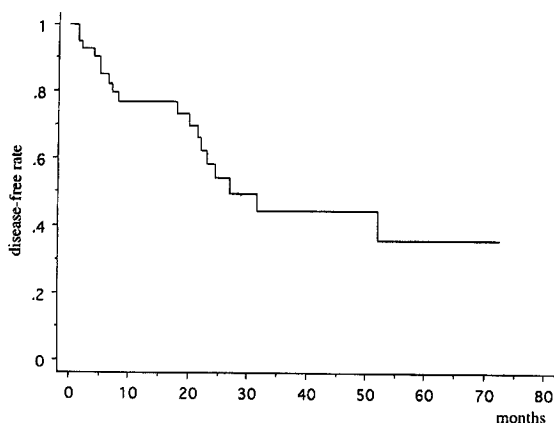


Fig. 1. Disease-free interval of all patients. Intravesical recurrence was found in 18 patients (43.9%), and the 1-, 3-, and 5-year recurrence-free rates were 77.0, 44.6% and 35.6%, respectively.

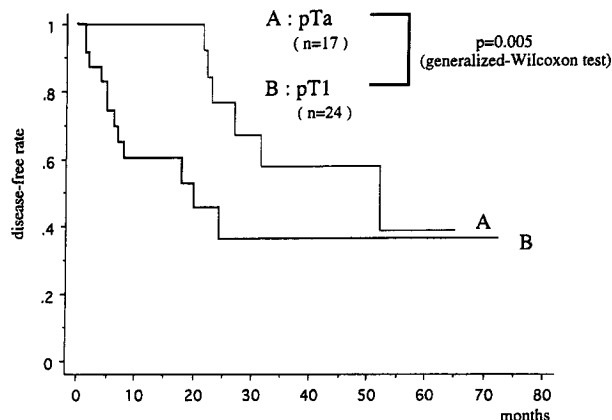


Fig. 2. Disease-free interval according to stage. The 3- and 5-year recurrence-free rates were 57.7% and 38.5%, respectively for patients with stage pTa disease, and 36.3% and 36.3%, respectively for patients with stage pT1 disease. There was a significant difference between the recurrence-free rates in the patients with stage pTa disease and those with stage pT1 disease ($p < 0.01$).

再発率で示すと1年目50.0%, 3年目94.4%, 5年目100%で、初回治療後3年目以内に18例中17例 (94.4%) に再発が認められた。

再発した18例中9例 (50.0%) で深達度が初回治療時より進行しており、6例 (33.3%) は pT2 以上の進行癌であった。

また pTa と pT1 症例の比較では1年、3年、5年の非再発率はそれぞれ、pTa 症例は100%, 57.7%, 38.5%であるのに対し、pT1 症例は60.4%, 36.3%, 36.3%で非再発率に関して有意差 ($p = 0.005$) を認め

Table 1. Code of clinicopathological factors

1 年 齢	歴年齢	43-88歳
2 性 別	1. 男性	33例
	2. 女性	8例
3 肉眼的血尿	1. なし	24例
	2. あり	17例
4 膀胱刺激症状	1. なし	28例
	2. あり	13例
5 術前尿細胞診	1. class IIIb 以下	18例
	2. class IV 以上	23例
6 初回治療2カ月後尿細胞診	1. class IIIb 以下	38例
	2. class IV 以上	3例
7 大きさ	1. 最大径1cm未満	23例
	2. 最大径1cm以上	18例
8 腫瘍数	1. 単数	22例
	2. 複数	19例
9 深達度	1. pTa 以内	17例
	2. pT1a 以上	24例
10 発育様式	1. 乳頭状発育部	32例
	2. 非乳頭状発育部	9例
11 膀胱注入療法	1. BCG	13例
	2. ADM-THP	28例

Table 2. Correlation coefficient of clinicopathological factors

	年 齢	性 別	肉眼の血尿	膀胱刺激症状	術前尿細胞診	大きさ	腫瘍数	深達度	発育様式
年 齢	1								
性 別	0.284	1							
肉眼の血尿	-0.173	0.085	1						
膀胱刺激症状	0.135	0.061	0.171	1					
術前尿細胞診	-0.178	-0.185	0.046	-0.137	1				
大きさ	0.065	-0.043	0.245	-0.022	0.007	1			
腫瘍数	-0.140	0.160	0.111	-0.003	-0.065	-0.116	1		
深達度	-0.145	0.040	0.608*	0.148	0.253	0.250	0.186	1	
発育様式	0.153	-0.261	-0.088	-0.108	-0.006	-0.088	-0.257	-0.152	1

*: $p < 0.001$.

Table 3. Multivariate analysis of recurrence of superficial bladder tumor with grade 3

	回帰係数 (b)	標準誤差 (S.E.)	t 値 (b/S.E.)	p (有意差)
年 齢	0.046	0.035	1.306	N.S.
性 別	1.007	0.693	1.454	N.S.
肉眼の血尿	-0.069	0.802	-0.087	N.S.
膀胱刺激症状	-1.725	0.701	-2.459	p=0.01
初回治療 2 カ月後尿細胞診	-2.080	1.031	-2.018	p=0.04
大きさ	-0.896	0.782	-1.146	N.S.
腫瘍数	-2.852	0.907	-3.144	p<0.01
深達度	-0.136	0.819	-0.166	N.S.
発育形式	-0.883	0.951	-0.929	N.S.
膀胱注入療法 (BCG)	-1.985	0.941	-2.111	p=0.03
膀胱注入療法 (ADM-THP)	-0.329	1.074	-0.306	N.S.

た (Fig. 2).

2) われわれが検討した臨床的および病理学的因子については, Table 1 に示すごとくコード化した. まず初回治療について年齢, 性別, 肉眼の血尿, 膀胱刺激症状, 術前尿細胞診, 大きさ, 腫瘍数, 深達度, 発育様式の 9 項目についてそれぞれの相互関係を単相関係数を求め検討した. 「肉眼の血尿」と「深達度」の間で有意な ($p < 0.001$) 相関関係を認めた (Table 2).

3) 再発に関する因子として年齢, 性別, 肉眼の血尿, 膀胱刺激症状, 初回治療 2 カ月後の尿細胞診, 大きさ, 腫瘍数, 深達度, 発育様式, 膀胱注入療法 (BCG 療法と ADM-THP 療法) の 11 項目について Cox の比例ハザードモデルを用いて検討した. その結果, 膀胱刺激症状 ($p = 0.01$), 初回治療後 2 カ月目の尿細胞診 ($p = 0.04$), 腫瘍数 ($p < 0.01$) は positive effect として, また膀胱注入療法 (BCG 療法) ($p = 0.03$) は negative effect として, 有意に再発に影響を与えることが示唆された (Table 3).

4) 進展は, 再発した G3 表在性膀胱腫瘍 18 例中 6 例 (33.3%) に認められた. 腫瘍の進展が確認されるまでの平均期間は初回治療後 14.2 カ月であった. 6 例の進展様式はすべて局所浸潤であった (pT2, 4 例, pT3a, 1 例, pT4, 1 例). 進展症例の 1 例 (pT4) は, 前立腺への浸潤であった. また上部尿路に再発し

た症例は認めなかった.

また, 初回治療時の深達度は 6 例すべてが pT1 であった. これら進展症例は全例で膀胱全摘除術が施行され, 転帰は 6 例中 3 例 (50.0%) が癌死した.

考 察

表在性膀胱腫瘍の治療として, TUR が一般的であるが, 再発を繰り返すうちに grade および stage が進行することがあり, 臨床上問題となる. 特に G3 表在性膀胱腫瘍は表在性でありながら, 転移や進展をきたしやすいために, 早期に根治術を行う方針^{1,2)}や BCG 膀胱内注入療法に代表される保存的治療を優先する考え方など, その治療方針について見解の一致をみない. したがって, G3 表在性膀胱腫瘍の再発因子, 進展および予後について検討することは, 適切な治療を適切な時期に選択するうえで重要と考えられる.

再発率については, 本研究では 43.9% であるが, その再発率は従来^{2,4,6-8)}のそれと (22~72%) とほぼ同様であった. 一方, 再発までの期間については, 22.1 カ月と従来^{2,4,6-8)} (10.2~13.1 カ月) に比べ, やや長い結果であった. これは, 本研究では pTa 症例が半数近く含まれていたためと考えられる. 本研究では, 全症例 41 例の初回治療後 5 年の非再発率は 35.6% であり, 再発症例 18 例中 17 例 (94.4%) が初

回治療後3年目までに再発をきたしている。また、G3 表在性腫瘍の非再発率は、膀胱注入療法の施行にもかかわらず、3年目まで急激に低下しており、この間の慎重な経過観察が重要であると考えられる。

初回治療時の臨床的および病理組織学的因子間の相互関係では、臨床的因子としての肉眼的血尿と、病理学的因子としての深達度の間で相関関係が認められた。この結果から、浸潤性の強い G3 症例においては肉眼的血尿の出現は、深達度 (pT) の高い腫瘍の存在を予見しうる重要な臨床的因子と考えられる。また発育様式と深達度の間で相関関係が認められなかった。表在性膀胱腫瘍では発育様式 (特に *ono papillary type* の発育を示す腫瘍) が再発^{3,9)}や予後^{3,10,11)}に影響するという報告もなされているが、本研究では発育様式からは、深達度や再発の危険性を予測できないと考えられる。

再発に関する因子の多変量解析を用いた検討から、腫瘍数^{12,13)}の意義についてすでに報告がなされている。われわれの研究でも同様の結果を得た。さらに、初回治療後尿細胞診¹⁴⁾の陽性所見と膀胱注入療法 (BCG 療法) の有無が、再発に影響を与えることが示唆された。

膀胱刺激症状は進展の因子として報告されている¹⁰⁾。さらに本研究では、再発因子としても重要であることが示唆された。膀胱刺激症状は、腫瘍が膀胱頸部付近に存在する場合⁹⁾や、広範囲な腫瘍の存在を示唆するため、pT1 以下の表在性腫瘍にあっても、再発の risk factor となりえることが考えられる。

腫瘍数^{12,13)}は、腫瘍の多中心性発生や腔内播種の可能性を示しており、また初回治療2カ月目の尿細胞診¹⁴⁾陽性所見は、術前の膀胱鏡所見の如何にかかわらず、腫瘍細胞の増殖が早いことを示唆する重要な病理学的因子と考えられる。つまり、TUR で完全に腫瘍が切除され、切除標本で病理組織学的に G3 表在性膀胱腫瘍のみと診断されても、多発性腫瘍の場合や術後2カ月の尿細胞診が陽性の場合、腫瘍の再発や早期の進展を考慮し治療方針を計画するのが非常に重要であると考えられる。

一方、膀胱内注入療法では諸家の報告^{15,16)}と同様に、BCG 療法のみで再発予防効果がみられ、その有効性が立証された。

進展については、再発した表在性膀胱腫瘍の経過中に5.4~24.9%の頻度で発生すると報告されており^{10,11,13,17)}、本研究でも同様であった。また、進展例の初回進展度は6例すべてが pT1 であり、その予後は不良であった。

本研究において、G3-pT1 症例を G3-pTa 症例と比較すると、再発率が G3-pTa 症例よりも有意に高く ($p=0.005$)、また進展症例6例の初回治療時の深

達度はすべて pT1 であった。これらの結果から、G3-pTa 症例は再発率および進展率が低く、TUR でコントロール可能である¹⁷⁾と考えられる。これに対して、pT1 症例は表在性ではあるものの、再発をきたしやすく、また進行癌へと極めて発展しやすく予後も不良であると考えられる。よって、G3-pT1 症例は、その進展率の高さと長期観察における生存率の低さから表在性膀胱腫瘍の中でも G3-pTa 症例と区別する^{2,3,18,19)}のが妥当であると考えられる。そのため、G3-pT1 症例の治療方針としては、本研究でも再発予防に有効と示された BCG 膀胱内注入療法を積極的に施行し、再発をきたす場合は、時期を逸することなく根治術が必要であると考えられる。

現在、表在性膀胱腫瘍の治療として、TUR が gold standard であるが、TUR 切片は標本辺縁の変性がみられたり¹⁰⁾、深達度の評価が不確実となる場合もある。また TUR で pT1b と診断された症例の中には、膀胱全摘除術で浸潤癌と診断された例も存在する²⁰⁾。これらから、G3-pT1 症例の診断にはパンチ生検を含む標本採取の工夫と、十分な病理組織学的検討が必須である。また、G3-pT1 症例は潜在的浸潤癌の可能性があることも考慮したうえで、局所再発のみならず遠隔転移の有無を含めた厳重な経過観察が重要であると考えられる。

結 語

1) G3 表在性膀胱腫瘍41例の内、再発が認められたのは18例 (43.9%) であった。全体の初回治療後の1, 3, 5年の非再発率はそれぞれ、77.0, 44.6, 35.6%であった。

また、pTa と pT1 症例の比較では1, 3, 5年の非再発率はそれぞれ、pTa 症例は100, 57.7, 38.5%であるのに対し、pT1 の症例は60.4, 36.2, 36.2%で非再発率に関して有意差を認めた。

2) 初回治療の臨床的および病理学的因子の相互関係として、「肉眼的血尿」と「深達度」の間で有意な相関を認めた。

3) 再発に関する臨床的および病理学的因子を多変量解析を用いて検討したところ、膀胱刺激症状、初回治療後尿細胞診、腫瘍数は positive effect として、また膀胱注入療法 (BCG 療法) は negative effect として、有意に再発に影響をあたえることが示唆された。

4) 進展については G3 表在性膀胱腫瘍41例中6例 (14.6%) であった。6例の進展様式はすべて局所浸潤であった。転帰は6例中3例 (50.0%) が癌死した。

5) G3-pTa と G3-pT1 症例を比較すると再発、進展や予後の点から、G3-pTa は TUR でコントロール可能であると考えられる。これに対して、pT1 症

例は BCG 膀胱内注入療法を積極的に施行し, 再発をきたす場合は, 時期を逸することなく根治術が必要であると考えられる。

文 献

- 1) 篠原 充, 井上滋彦, 板倉宏尚, ほか: Grade 3—表在性膀胱腫瘍の臨床的検討. 日泌尿会誌 **87**: 892-899, 1996
- 2) 本多靖明, 山田芳彰, 大下博史, ほか: Stage pT1, Grade 3 膀胱移行上皮癌の臨床的研究. 日泌尿会誌 **86**: 1328-1335, 1995
- 3) 武井一城, 浜野公明, 伊藤晴夫, ほか: 表在性膀胱癌の再発と進展に関する因子の検討. 日泌尿会誌 **86**: 1416-1423, 1995
- 4) Jaske G, Loidl W, Seeber G, et al.: Stage 1, grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder; an unfavorable tumor? J Urol **137**: 39-43, 1987
- 5) 日本泌尿器科学会・日本病理学会編: 泌尿器科・病理. 膀胱癌取り扱い規約. 第2版, 金原出版, 東京, 1993
- 6) Birch BRP and Harland JS: The pT1 G3 bladder tumor. Br J Urol **64**: 109-116, 1989
- 7) Lutzeyer W, Rübber H and Dahm H: Prognostic parameters in superficial bladder cancer; an analysis of 315 cases. J Urol **127**: 250-252, 1982
- 8) Kakizoe T, Tobisu K, Mizutani T, et al.: Analysis by step sectioning of early invasive bladder cancer with special reference to G3-pT1 disease. Jpn J Cancer Res **83**: 1354-1358, 1992
- 9) 高士宗久, 村瀬達良, 三矢英輔, ほか: 表在性膀胱癌における再発因子の統計学的解析—Cox の比例ハザードモデルによる再発因子の抽出と重みづけ— 日泌尿会誌 **78**: 39-49, 1987
- 10) 高士宗久, 坂田孝雄, 村瀬達良, ほか: 表在性膀胱癌における進展因子—比例ハザードモデルによる評価— 日泌尿会誌 **81**: 116-121, 1990
- 11) 佐藤信夫, 角谷秀典, 井坂茂夫, ほか: 表在性膀胱腫瘍の進展の予知因子. 日泌尿会誌 **83**: 1263-1269, 1992
- 12) 小橋賢二: 表在性膀胱癌における再発因子の統計学的解析. 日泌尿会誌 **84**: 1188-1196, 1993
- 13) 寿美周平, 福井 敏, 関根英明, ほか: 表在性乳頭状膀胱腫瘍の予後因子としての腫瘍数に関する統計的解析. 日泌尿会誌 **81**: 1384-1388, 1990
- 14) Heney MN, Ahmed S, Flanagan JM, et al.: Superficial bladder cancer: progression and recurrence. J Urol **130**: 1083-1086, 1983
- 15) 赤座英之, 亀山周二, 垣添忠生, ほか: 表在性膀胱癌および膀胱上皮内癌に対する BCG 東京172株の膀胱内注入療法の抗腫瘍効果と再発予防効果の検討. 日泌尿会誌 **83**: 183-189, 1992
- 16) 山本 正, 荻原正通, 中園昌明, ほか: 表在性膀胱腫瘍の再発予防効果に関する BCG 膀胱内注入療法の検討. 日泌尿会誌 **81**: 997-1001, 1990
- 17) 笥 善行, 西尾恭規, 橋村孝幸, ほか: 表在性膀胱癌の浸潤 転移に関する臨床病理学的解析. 泌尿紀要 **38**: 783-788, 1992
- 18) Amling LC, Thrasher BJ, Frazier AH, et al.: Radical cystectomy for stage TA, TIS, and T1 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol **151**: 31-36, 1994
- 19) 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
- 20) 井口厚司: 表在性膀胱癌の悪性度診断. 西日泌尿 **56**: 215-221, 1994

(Received on November 9, 1998)
(Accepted on April 16, 1999)