

## High grade の膀胱癌の治療成績

横浜市立大学医学部泌尿器科学教室（主任：穂坂正彦教授）

三 浦 猛 ・ 窪 田 吉 信

石 橋 克 夫 ・ 桜 本 敏 夫

野 口 純 男 ・ 執 印 太 郎

森 山 正 敏 ・ 穂 坂 正 彦

横須賀共済病院泌尿器科（部長：里見佳昭）

里 見 佳 昭

横浜市立市民病院泌尿器科（部長：福島修司）

福 島 修 司

## CLINICAL ANALYSIS OF HIGH GRADE BLADDER CANCER

Takeshi MIURA, Yoshinobu KUBOTA,

Yoshio ISHIBASHI, Toshio SAKURAMOTO, Sumio NOGUCHI,

Taro SHUIN, Masatoshi MORIYAMA, and Masahiko HOSAKA

*From the Department of Urology, School of Medicine, Yokohama City University*

*(Director: Prof. M. Hosaka)*

Yoshiaki SATOMI

*From the Division of Urology, Yokohama Kyosai Hospital*

*(Chief: Dr. Y. Satomi)*

Shuji FUKUSHIMA

*From the Division of Urology, Yokohama Municipal Citizen Hospital*

*(Chief: Dr. S. Fukushima)*

The prognosis and other clinical manifestation of 128 patients with high grade bladder tumor were analyzed. Thirty two percent of the total cases of bladder cancer were high grade bladder cancer and 83% of their tumors were invasive tumor at stage T2 and worse. Urinary cytologies were positive in 88% of these patients. The 5-year survival rate in these patients was 32% and those in T1, T2 T3 and T4 cases were 64.2%, 55.6%, 22.7% and 8.0% respectively. The patients treated with radical (total) cystectomy showed a much better survival rate than the cases treated with TUR or partial cystectomy.

These results suggest that high grade bladder cancers tend to be invasive and the patients with high grade bladder cancer would have a poorer prognosis than the patients with other histological grade tumors. Thus, these patients should be treated more aggressively including radical cystectomy than the other cases of bladder cancers.

**Key words:** Bladder cancer, High grade, Prognosis

## 緒 言

膀胱癌の予後を大きく左右する因子として膀胱壁内浸潤度 (stage) と異型度 (grade) があげられる。これまでの膀胱壁の治療成績の報告の多くは、その進展度を中心に分類されており、おしなべて表在性膀胱癌の成績は良好で、浸潤癌の成績は膀胱全摘術を行なっても不良とされてきた。一方 stage も重要な因子であるが、それ以上に grade が重要な因子であるとした観点より検討された報告は少ない<sup>1,2)</sup>。われわれは既に grade を中心とした膀胱癌の治療成績として、low grade の症例の検討を行っており、low grade, low stage 症例でその良好な予後を報告した<sup>3)</sup>。この論文では high grade (G3) の膀胱癌の症例につき治療成績、予後などについて検討した。

## 被験対象及び分類

1971年1月より1980年12月までの10年間に横浜市立大学、横浜市立市民病院及び横須賀共済病院の各泌尿器科を受診し、病理組織学的に移行上皮癌と確定診断の得られた膀胱癌患者は402例であった。このうち今回の検討のための被験対象は、初回治療で病理組織学的に high grade と診断された男子83例、女子45例の計128例である。他院治療例、腎盂尿管腫瘍の合併例、尿管癌、膀胱の肉腫などは除外した。生存率の算出は、実測生存率で求め、それを期待生存率で除して相対生存率を求めた。また少数例の生存率については、Kaplan-Meier 法にて求め、有意差の検定を行なった。

## 結 果

## 発生頻度

同期間の全膀胱癌患者402例のstage及びgrade別分布をTable 1に示す。high grade (G3) の膀胱癌症例は、全体の約32% (402例中、128例) を占めており、stage別ではT<sub>2</sub>以上を浸潤癌とすると、初診時の83%は既に浸潤癌であり、早期癌と考えられるlow stage (Ta, T<sub>1</sub>) の症例は、22例 (7%) にすぎなかった。high grade の膀胱癌患者の年齢と性別をTable 2に示す。男女比は、1.8:1で、平均年齢は67.3歳であった。同期間の全膀胱癌患者と比較し、平均年齢は差はないが、男女比は、全膀胱癌患者の約3:1に比し、男女の差が high grade 症例では少なかった。

## 主訴及び尿細胞診

主訴は、大部分が肉眼的血尿であった。また50例

Table 1. Grade and stage in all patients with bladder tumor

| stage | grade |    |     |
|-------|-------|----|-----|
|       | G1    | G2 | G3  |
| T1    | 136   | 66 | 22  |
| T2    | 9     | 21 | 19  |
| T3    | 4     | 8  | 47  |
| T4    | 2     | 4  | 40  |
| total |       |    | 128 |

male: femal=1.8: 1

Table 2. Age and sex distribution of 128 patients with high grade bladder tumor

| Decade | male | female | total |
|--------|------|--------|-------|
| 30-39  | 1    | 1      | 2     |
| 40-49  | 2    | 0      | 2     |
| 50-59  | 14   | 7      | 21    |
| 60-69  | 30   | 18     | 48    |
| 70-79  | 29   | 16     | 45    |
| 80-    | 7    | 3      | 10    |
| total  | 83   | 45     | 128   |

Table 3. Prognostic relation of stage (TNM) in 128 patients with high grade bladder tumor

| Stage (TNM)                                    | no. of cases | alive | death | unknown |
|------------------------------------------------|--------------|-------|-------|---------|
| T <sub>1</sub> N <sub>x</sub> M <sub>0</sub>   | 22           | 11    | 7     | 4       |
| T <sub>2</sub> N <sub>x</sub> M <sub>0</sub>   | 19           | 8     | 9     | 2       |
| T <sub>3</sub> N <sub>x</sub> M <sub>0</sub>   | 46           | 7     | 29    | 10      |
| T <sub>3</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>   | 1            | 1     | 0     | 0       |
| T <sub>4</sub> N <sub>x</sub> M <sub>0</sub>   | 20           | 2     | 14    | 4       |
| T <sub>4</sub> N <sub>1-4</sub> M <sub>0</sub> | 13           | 0     | 13    | 0       |
| T <sub>4</sub> N <sub>x</sub> M <sub>1</sub>   | 7            | 0     | 7     | 0       |
| total                                          | 128          | 29    | 79    | 20      |

(47%)に何らかの膀胱刺激症状が認められた。初診時の尿細胞診は、75例 (57%) に施行しており、施行例の66例 (88%) に class IIIb 以上の陽性所見が認められた (Table 4)。

## 組織学的分類

病理組織学的には、移行上皮癌が98例 (77%)、扁

Table 4. Urinary cytology in 75 patients with high grade bladder tumor

| class | No. of cases | total | %  |
|-------|--------------|-------|----|
| I     | 3            | 9     | 12 |
| II    | 2            |       |    |
| III a | 4            |       |    |
| III b | 3            | 66    | 88 |
| IV    | 25           |       |    |
| V     | 25           |       |    |

Table 5. Five year survival rates (%) after various treatments for high grade bladder carcinoma based on clinical staging

| treatment          | stage  |        |
|--------------------|--------|--------|
|                    | T1, T2 | T3, T4 |
| TUR+Radiation      | 40%    | 0%     |
| Partial cystectomy | 57%    | 19%    |
| Total cystectomy   | 89%    | 42%    |

平上皮癌が19例(15%)、未分化癌が11例(9%)であり、移行上皮癌のうち12例に扁平上皮化生が組織の一部に認められた。

#### Stage 分類と治療法

これら症例を TNM 分類で分類すると、T<sub>1</sub>N<sub>x</sub>M<sub>0</sub> 22例、T<sub>2</sub>N<sub>x</sub>M<sub>0</sub> 19例、T<sub>3</sub>N<sub>x</sub>M<sub>0</sub> 46例、T<sub>3</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub> 1例、T<sub>4</sub>N<sub>x</sub>M<sub>0</sub> 20例、T<sub>4</sub>N<sub>1-4</sub>M<sub>0</sub> 13例、T<sub>4</sub>N<sub>x-4</sub>M<sub>1</sub> 7例であった (Table 3)。

治療を目的とした何らかの手術適応のあると考えられる T<sub>3</sub>N<sub>x</sub>M<sub>0</sub> 以下の症例に行なわれた初回治療法は、経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TUR-Bt) 単独 8 例、TUR-Bt 及び放射線療法 7 例、TUR-Bt 及び温熱療法 2 例、TUR-Bt 及び放射線療法と温熱療法の併用 4 例、膀胱部分切除術 21 例、膀胱部分切除術と放射線の併用 4 例、膀胱全摘術単独 21 例、放射線と温熱療法の術前治療及び膀胱全摘術の併用 6 例であった。

#### 予後

全膀胱癌症例 402 例の 5 年実測生存率は 68% であり、その相対生存率は 84.6% であった。一方、high grade の膀胱癌 128 例の 5 年実測生存率は 32% と悪く、その相対生存率は 40% にすぎなかった (Fig. 1)。high grade 症例の stage 別の 5 年生存率 (Fig. 2) は、T<sub>1</sub> 症例 (22 例) 64.2%、T<sub>2</sub> 症例 (19 例) 55.6%、T<sub>3</sub> 症例 (47 例) 22.7%、T<sub>4</sub> 症例 (40 例) 8% であった。T<sub>1</sub> 症例と T<sub>2</sub> 症例の 5 年生存率には、統計学的

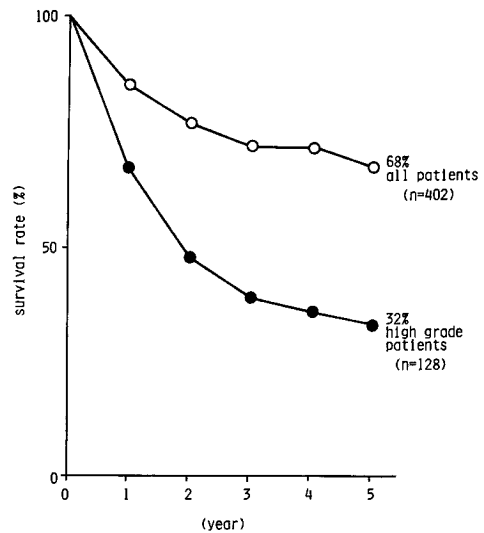


Fig. 1. Actuarial survival rates of the patients with high grade bladder tumor and all patients.

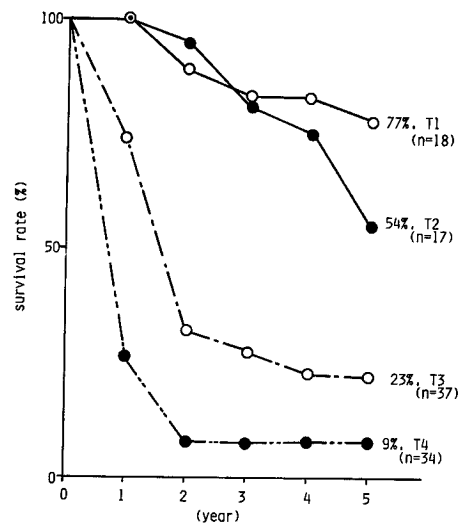


Fig. 2. Actuarial survival rates related to stage in patients with high grade bladder tumor.

に有意差は認められなかったが、T<sub>1</sub>T<sub>2</sub> 症例と T<sub>3</sub>T<sub>4</sub> 症例の間には 5 年生存率において統計学的に有意の差 (p<0.05) を認めた。

これら high grade 症例の各 stage 別の予後を治療別に検討してみると (Table 5)、stage T<sub>1</sub> 症例では各治療別の 5 年生存率は TUR 単独 (3 例) 33%、TUR 及び放射線療法 (4 例) 100%、膀胱部分切除術 (6 例) 67%、膀胱全摘術 (6 例) 83% であり、TUR 単独と膀胱全摘術の 5 年生存率の間で統計

学的に有意の差 ( $p < 0.05$ ) を認めた. stage T<sub>2</sub> 症例の各治療法別 5 年生存率は, TUR 単独 (3 例) 33%, TUR 及び放射線治療 (4 例) 50%, 膀胱部分切除術 (4 例) 25%, 膀胱全摘出術 (4 例) 100% であり, 膀胱部分切除術と膀胱全摘出術との間で, 5 年生存率で統計学的に有意の差 ( $p < 0.05$ ) を認めた. 一方 stage T<sub>3</sub> 症例では, 放射線療法 (15 例) 0%, 膀胱部分切除術 (8 例) 12.5%, 膀胱部分切除術及び放射線療法 (4 例) 50%, 膀胱全摘出術 (9 例) 89%, 術前の放射線・プレオマイシン・温熱療法及び膀胱全摘出術 (4 例) 25% であった. 統計学的に膀胱部分切除術と膀胱全摘出術との間に 5 年生存率で有意の差を認めた.

#### 治療法別の再発とその経過

TUR 単独治療例は, 8 例中 6 例 (75%) に膀胱内再発を認め, 再発例のうち 5 年以上の生存例は, その後に膀胱全摘出術を施行した T<sub>1</sub> 症例の 1 例のみであった. TUR と放射線あるいは温熱療法の併用例では, 13 例中 5 例 (38%) に再発し, 再発例のうち 5 年以上の生存例はやはり T<sub>1</sub> 症例の 1 例のみであった. 膀胱部分切除術施行例では, 21 例中 13 例 (43%) に再発を認め, 再発例のうち生存例は, その後に膀胱全摘出術施行例の 1 例と, 放射線療法を施行した 1 例及び stage T<sub>1</sub> の 1 症例の計 3 例のみであった. 膀胱部分切除術及び放射線の併用療法施行例 (4 例) では, いずれも再発を認めなかった. 膀胱全摘出術単独施行例では, 21 例中 9 例に再発を認め, 一方術前に放射線あるいは温熱療法を加味した療法を施行し, その後の膀胱全摘出術施行例では 6 例中 3 例に再発を認めた. これら 12 例の再発例はいずれも 5 年以内に癌死した.

#### 考 察

膀胱癌の治療はこれまで stage を治療法及び予後の決定に重要な因子とする考えが一般的で, これを中心に grade を参考にして治療法が決定されてきた. 表在性膀胱癌には TUR-Bt を中心とした膀胱温存術式を, 浸潤癌に対しては膀胱全摘出術が施行され, 一部の症例に膀胱部分切除術が施行された.

しかし, 最近膀胱癌に対する治療法の選択に若干の変化が現われてきている. その一つは腫瘍の筋層浸潤と悪性度を重視しようという Skinner に代表されるような考えである<sup>1)</sup>. これは stage 分類でこれまで浸潤癌の判定が B<sub>2</sub> (T<sub>3</sub>) 以上であったものを, 少しでも筋層に浸潤した B<sub>1</sub> (T<sub>2</sub>) 以上を浸潤癌として治療しようとするのと, 腫瘍の悪性度はその筋層浸潤と深くかかわっているため high grade 腫瘍はできるだ

け膀胱全摘出術を含む積極的な治療を行なおうとする考えである. これは彼らの膀胱全摘出術の成績をもとにした考えである<sup>2)</sup>.

事実, 浸潤癌に移行する前段階と見られる Ca. in situ の細胞の悪性度はほとんど high grade であることや<sup>3)</sup>, 予後が不良な stage の進行した癌の多くが high grade の腫瘍であることはよく知られている. 本統計では, high grade の症例は 83% が T<sub>2</sub> 以上の浸潤癌であった. また high grade の症例は再発に際し, stage に進む例が多かった. そしてこれら high grade 症例の全体の予後は Fig. 1 に示したごとく, 全膀胱癌患者に比して明らかに不良であった. high grade 症例は high stage の症例が多く, 予後良好の low grade, low stage の症例を含んだ全膀胱癌患者に比して不良であることは当然のことかもしれない. しかし, high grade 症例で low stage (T<sub>a</sub>, T<sub>1</sub>) の症例のみを見ても, 5 年生存率は 77% であり, 先に報告した low grade, low stage の症例の 5 年生存率 93% と比して, 有意に予後不良であった. 小磯らの表在性膀胱癌 207 例の予後の検討でも grade 3 の症例は G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub> の症例に比して明らかに予後不良という成績であり<sup>4)</sup>, high grade の膀胱癌そのものはやはり予後不良と考えてよいと思われた.

一方, 今回の症例での治療別の予後では T<sub>1</sub> 症例では TUR 単独と膀胱全摘出術との間に, また T<sub>2</sub> 症例では膀胱部分切除術と膀胱全摘出術との間に, 統計学的に有意に膀胱全摘出術が良好な結果が認められている. このことは high grade 症例に対する治療法の選択はより根治的な方法で行なうべきであることを示唆している. これらの結果より現在われわれは膀胱癌の治療及び予後を決定する際に, stage は勿論であるがそれ以上に grade を重視する考え方に立っている. すなわち low grade, low stage の膀胱癌はできるだけ膀胱を温存する治療法を行ない, 再発に際してもその grade に変化がなければ何回でも膀胱温存の方針で治療することにし, high grade の膀胱癌は stage にかかわらず膀胱全摘出術を中心に十分な治療を早期に行なう方針としている. しかしそれにもかかわらず, T<sub>1</sub> 症例でたとえ膀胱全摘出術を施行しても局所あるいは遠隔転移を起こし死亡する症例を経験しており, これら high grade 症例に対する手術のみの治療では限界があるであろう. 現在われわれは膀胱全摘出術を中心とし, 更に放射線療法, 化学療法あるいは温熱療法を組み合わせたいわゆる集学的治療を積極的に応用する検討をすすめているところである.

今回の検討で興味深い点の一つは, low stage, high

grade 症例の膀胱内再発の症例である。これら症例中, TUR を施行した症例の5年以内の再発は8例中6例(75%)と高率であった。この再発率自体は low grade 症例の再発率と比して高率にちがいないが, しかしそれ以上に重要なことは high grade 症例の場合, 再発を起こしたそれら症例を TUR などの保存的治療で経過を見た場合は極めて予後不良であり, 6例中再発が発見された後に膀胱全摘出術を早期に行なった症例以外はすべて癌死している事実である。この観点からでも, high grade 症例は早期に膀胱全摘出術を中心とした治療法を選択すべきと考えられた。もし膀胱全摘出術が何らかの理由で適応がないとすれば, TUR 単独ではなくて, TUR に放射線療法や化学療法を十分加味した治療法が望ましいであろう。

一方, high grade 症例のスクリーニングという観点から重要なのは尿細胞診である。本統計で high grade の腫瘍患者の約80%以上は細胞診が陽性であり, low grade, low stage の症例での陽性率11%と明らかな差があった。このことは尿細胞診陽性の症例は high grade の腫瘍の存在を念頭に入れて精査する必要を示している。予後が良好な low grade, low stage の患者であっても膀胱内再発に際し, grade の悪化とそれに伴う stage の進行を伴う症例があり, 尿細胞診はこのような potential に予後不良な grade の悪化した症例をスクリーニングするために役立つと思われた。

## 結 語

1. High grade の膀胱癌患者は全膀胱癌患者の約32%を占め, それらの腫瘍の83%は stage T<sub>2</sub> 以上の浸潤癌であった。
2. High grade 患者では尿細胞診は88%に陽性であった。
3. High grade 患者128例の全体の5年生存率は

32%であり, stage 別では, T<sub>1</sub> 症例64.2%, T<sub>2</sub> 症例, 55.6%, T<sub>3</sub> 症例22.7%, T<sub>4</sub> 症例8%であった。

4. High grade 症例の治療法別の予後の検討では T<sub>3</sub> 以下の stage で膀胱全摘出術が TUR や部分切除などの保存的治療に比して明らかに良好な成績であった。

5. これらより high grade の膀胱癌は浸潤癌になりやすく, 予後不良であり, 治療法としては膀胱全摘出術を中心とした積極的治療法が望ましいと考えられた。

## 文 献

- 1) Skinner DG: Current state of classification and staging of bladder cancer. *Cancer Res* 37: 2838~2842, 1977
- 2) 上門康成・小川隆敏・平野敦之・船岡信彦・澤田佳久・宮崎善久・森 勝志・戎野庄一・新野俊明・中村 順・大川順正: 膀胱癌症例における膀胱全摘術後の治療成績. *日泌尿会誌* 74: 1509~1517, 1983
- 3) 三浦 猛・桜本敏夫・野口純男・執印太郎・森山正敏・窪田吉信: low grade の表在性膀胱癌の治療成績. *泌尿紀要* 31: 265~271, 1984
- 4) Richie JP, Skinner DG and Kaufman JJ: Radical cystectomy for carcinoma of the bladder. *J Urol* 113: 186~189, 1975
- 5) Utz DC, Hansah KA and Farrow GM: The plight of the patients with carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 103: 160~164, 1970
- 6) 小磯謙吉・大谷幹伸・赤座英之・中村昌平・上野精・新島端夫: 膀胱癌. 癌の臨床 28: 620~625, 1982

(1985年9月20日受付)