

表在性乳頭状膀胱腫瘍初発時における 多部位粘膜生検の臨床的意義について

公立豊岡病院泌尿器科 (医長 : 金丸洋史)

金丸 洋史, 白波瀬敏明, 諸井 誠司

谷口 隆信*, 郭 俊逸**, 奥野 博***

木原 裕次****, 荒井陽一*****

CLINICAL SIGNIFICANCE OF MULTIPLE MUCOSAL BIOPSIES IN NEW CASES OF SUPERFICIAL PAPILLARY BLADDER TUMOR

Hiroshi Kanamaru, Toshiaki Shirahase, Seiji Moroi,
Takanobu Taniguchi, Junne Yih Kuo, Hiroshi Okuno,
Yuuji Kihara and Youichi Arai

From the Department of Urology, Public Toyooka Hospital

We assessed the clinical significance of multiple mucosal biopsies in new cases of superficial papillary bladder tumor. Biopsy findings were abnormal (5 dysplasia, 5 transitional carcinoma) in 10 of the 71 cases examined. Abnormalities were observed exclusively at G2 or G3, and more frequently at pT1 than pTa. Cases with multiple tumors showed significantly more abnormalities than cases with a solitary tumor. Recurrence rates were not significantly different between the cases with abnormal biopsy findings and those with normal findings. However, the invasive tumor developed more frequently in the former. Mucosal biopsies seemed to be more useful in cases with multiple tumors than in those with a solitary tumor.

(Acta Urol. Jpn. 39: 127-130, 1993)

Key words: Bladder cancer, Multiple mucosal biopsies

緒 言

膀胱癌症例において, 明らかな腫瘍性病変以外の粘膜病変の有無を調べる目的で多部位粘膜生検が行われてきた¹⁻¹⁰⁾. しかし, 早期の表在性乳頭状膀胱腫瘍のすべての症例, とくに初発の単発性乳頭状腫瘍に対しても一律に多部位粘膜生検を行う有用性があるかどうかは疑問である.

今回, われわれは表在性乳頭状膀胱腫瘍の初発時における多部位粘膜生検の臨床的意義について検討したので報告する.

対象および方法

1984年6月から1991年5月までに, 公立豊岡病院にて経尿道的膀胱腫瘍切除術を施行し, 同時に多部位粘膜生検をおこなった, 表在性乳頭状膀胱腫瘍, 初発症例71例を対象とした. 性別は男性62人, 女性9人で, 年齢は34歳から86歳 (平均68歳) であった. なお, 膀胱癌としては初発であるが, 膀胱以外の尿路上皮腫瘍の既往歴を有する患者も対象外とした.

生検部位は, 原則として両側尿管口外側・三角部・頂部・両側側壁および膀胱頸部の7箇所, 明らかな腫瘍性病変を認めない部位を cold punch にて生検した. 主腫瘍組織および生検組織の病理学的分類に関しては, 泌尿器科・病理, 膀胱癌取り扱い規約に従った¹¹⁾. また, 上皮異形成および上皮内癌の診断基準については, Nagy ら¹²⁾の定義に従った.

* 現: 福井医科大学生化学教室

** 現: 京都専売病院泌尿器科

*** 現: 京都国立病院泌尿器科

**** 現: 武田病院泌尿器科

***** 現: 京都大学医学部泌尿器科学教室

その後、定期的な膀胱鏡検査にて、再発・進行の有無につき検索した。術後の観察期間は9カ月から7年8カ月で、平均3年3カ月であった。

なお、71例中36例に術後、再発予防を目的とした膀胱内注入療法（MMC 29例、BCG 7例）を行った。

結 果

1) 主腫瘍病変の性状

初発性乳頭状膀胱腫瘍71例中、単発例は37例、多発例は34例であった。経尿道的膀胱腫瘍切除による主腫瘍病変の病理組織所見は、pTa が43例（G1 8例、G2 35例）、pT1 が28例（G2 19例、G3 9例）であった。

2) 多部位粘膜生検での病理組織結果

生検結果でなんらかの異型性変化を認めた場合、異常所見とした。この結果、71例中10例（14%）に異常所見を認めた。異常所見例10例の病理学的性状について Table 1 に示した。生検結果の内訳は、5例に移

Table 1. Pathological features of patients with abnormal biopsy findings

Case	Pre-op. Cytology	Histology of Main Tumor	Biopsy Finding
1	class IV	solitary, G3, pT1	papillary Ca
2	class II	multiple, G2, pT1	papillary Ca
3	class II	multiple, G2, pTa	CIS
4	class I	multiple, G2, pTa	dysplasia
5	class II	multiple, G2, pTa	dysplasia
6	- *	multiple, G2, pT1	dysplasia
7	class III	multiple, G2, pTa	dysplasia
8	- *	multiple, G2, pT1	CIS
9	class III	multiple, G2, pT1	papillary Ca
10	class II	multiple, G2, pT1	dysplasia

* Not done

行上皮癌（上皮内癌2例、乳頭状癌3例）、5例に上皮異形成を認めた。

生検部位別の異常所見数は、それぞれ右尿管口外側2、左尿管口外側1、三角部2、頂部2、右側壁2、左側壁1、膀胱頸部2であった。case 4 のみ、3カ所（右尿管口外側、三角部、膀胱頸部）に上皮異形成を認めたが、その他の症例は1カ所のみに異常を認めた。

3) 生検結果と主腫瘍病変の組織学的異型度・深達度との関係

生検で異常所見を認めたのは、全例 G2 以上であり、pTa (9%) より pT1 (21%) の異常所見率が高かった (Table 2)。

Table 2. Relationship between histology of main tumors and results of multiple mucosal biopsies

	Percentage of Abnormal Biopsy Findings			
	G1	G2	G3	total
pTa	0 (0/8)	11 (4/35)		9 (4/43)
pT1		26 (5/19)	11 (1/9)	21 (6/28)

4) 生検結果と術前尿細胞診との関係

73例中、51例に術前尿細胞診を施行した。この結果、class II 以下が30例、class III が10例、class IV が10例、class V が1例であった。生検での異常所見率は、class II 以下では30例中5例（17%）、class III 以上では21例中3例（14%）、class IV 以上では11例中1例（9%）であった。class II 以下とclass III 以上、class III 以下とclass IV 以上の比較では、それぞれ異常所見率に統計学上有意な差は認めなかった。

5) 多部位粘膜生検結果と単発・多発との関係

単発例では異常所見が認められたのは37例中1例（3%）のみであるのに対し、多発例では34例中9例（26%）であり、多発例では単発例と比較して異常所見率が有意に高かった（ $P=0.011$ 、カイ二乗検定）。

6) 生検結果と再発との関係

全体で71例中39例（55%）が再発した。多部位粘膜生検で異常を認めなかった正常所見例の再発率が56%（34/61）であったのに対して、異常所見例の再発率は50%（5/10）であり（Table 3）、統計学的に有意な差

Table 3. Clinical outcome of patients with abnormal biopsy findings

Case	Post-op. Instillation	Clinical Outcome (observation period)	
1	MMC	progression,	dead (71 M)*
2	MMC	recurrence,	alive (83 M)
3	MMC	recurrence,	alive (82 M)
4	(-)	progression,	dead (51 M)**
5	(-)	no recurrence,	dead (30 M)*
6	MMC	no recurrence,	alive (30 M)
7	MMC	no recurrence,	alive (24 M)
8	BCG	no recurrence,	alive (15 M)
9	BCG	recurrence,	alive (12 M)
10	BCG	no recurrence,	alive (12 M)

* Dead from other cause

** Cancer death

を認めなかった。

なお、術後の膀胱内注入療法を、正常所見例では61例中28例（MMC 24例、BCG 4例）に、異常所見例

では10例中8例(MMC 5例, BCG 3例)に施行していた。正常所見例の非膀胱注群, 膀胱注群の再発率はそれぞれ52% (17/33), 61% (17/28)であり, 異常所見群の非膀胱注群, 膀胱注群の再発率はそれぞれ50% (1/2), 50% (4/8)であった。この4群間で再発率に有意な差は認めなかった。

7) 生検結果と浸潤癌への移行との関係

経過観察中, p T2以上の浸潤癌は3例(4%)に発生した。多部位粘膜生検での正常所見例では, 1例(2%), 異常所見例では2例(20%)に浸潤癌を認め(Table 3), 異常所見例に高頻度であった($p=0.05$, フィッシャーの直接確率)。

考 察

膀胱癌の多部位粘膜生検結果についてはこれまでに多くの報告があり, 主腫瘍部以外の膀胱粘膜に高頻度に異型性変化が存在することが指摘されてきた¹⁻¹⁰⁾。ただし, 主腫瘍の深達度や形態(乳頭状か否か)に関して記載が不十分であるものや, 表在癌と浸潤癌の混在した検討が多く, 純粋に表在性かつ乳頭状膀胱腫瘍の初発例のみを対象として, 粘膜生検結果と予後について検討をおこなった報告は少ない。

今回, 表在性乳頭状膀胱腫瘍初発例71例に多部位粘膜生検を施行し, 10例(14%)になんらかの異型性変化を認めた。主腫瘍病変の性状との関係を見ると, 生検での異常所見例は全例 G2以上で, pTa(9%)より pT1(21%)に多かった。また, 単発例(3%)より多発例(26%)に有意に多かった。これは, 膀胱癌の発生・進展を膀胱全体の field change としてとらえる考え方³⁾を支持する所見であった。

生検後の予後に関する従来の検討では, 粘膜生検で異常を認めた場合, 正常な場合と比べその後の再発率が高いという報告が多い⁶⁻¹⁰⁾。今回の結果では, 粘膜生検で異常を認めなかった症例で再発率が55%であったのに対し, 生検で異常に認めた症例では50%であり, 有意な差は認めなかった。ただし, 全症例の半数以上に術後膀胱内注入療法がおこなわれており, これによる影響も無視できない。そこで膀胱注群と非膀胱注群に分けて比較したが, 再発率に有意な差は見られなかった。したがって, 再発の指標としての生検の意義はさほど高くないと思われる。

一方, 浸潤癌への移行に関しては, 多部位粘膜生検での異常所見群では10例中2例(20%)に浸潤癌の発生を認めており, 正常所見群での発生率(2%)と比較すると高率といえる。したがって, 浸潤癌への移行に関する指標として有用であるかもしれない。

いずれにせよ, 今回の検討では異常所見例は小数であり, 生検後の予後に関しては, 今後さらに解析が必要と思われる。

以上の結果から, 表在性乳頭状膀胱腫瘍初発例における多部位粘膜生検の臨床的有用性を考察すると, 多発性腫瘍の場合は, 生検での異常所見率が高く, 術後の補助療法(BCG 膀胱内注入その他)の適応を考慮するうえでも生検を施行する意義は十分あると思われる。

これに対して, 単発性腫瘍では異常所見率が有意に低く, 必ずしも全例に施行する必要性はないように思われる。単発性腫瘍のうち, 生検で異常所見を認め, 浸潤癌に移行した症例が1例あったが, この症例は pT1, G3 であり (Table 1, 3), 生検の有無にかかわらず high risk と考えられたであろう。

膀胱粘膜の数カ所への生検はそれ自体侵襲性のある処置であり, 腫瘍細胞の implantation の可能性や, 新たな腫瘍の発生に対する promotion の可能性も否定はできない¹³⁾。したがって初発性単発性乳頭状腫瘍の場合, 症例によっては粘膜生検を省略するか, 生検部位を少なくするなどの考慮がなされても良いと思われる。

単発性腫瘍における生検施行の適応基準としては, 主腫瘍の大きさ, 有茎性か広基性か, などの因子が重要と思われるが, 今回の検討は retrospective な調査であり, これらの因子に関しては十分な解析ができなかった。また, 術前の尿細胞診に関しては, 細胞診の陽性あるいは疑陽性と, 生検での異常の有無とはあまり関連が認められず, 生検施行の適否を判断する因子としては, 信頼性は低いと思われる。

今後さらに症例数および観察期間を延長し, 多部位粘膜生検の有用性および適応について検討をおこないたい。

本論文の要旨は第41回日本泌尿器科学会中部総会において発表した。

文 献

- 1) Althausen AF, Prout GR Jr and Daly JJ: Non-Invasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. J Urol 116: 575-580, 1976
- 2) Cooper TP, Wheelis RF, Correa RJ Jr, et al.: Random mucosal biopsies in the evaluation of patients with carcinoma of the bladder. J Urol 117: 46-48, 1977
- 3) Loening S, Narayana A, Yoder L, et al.: Longitudinal study of bladder cancer with cytology and biopsy. Br J Urol 50: 496-501,

- 1978
- 4) Soloway MS, Murphy W, Rao MK, et al.: Serial multiple-site biopsies in patients with bladder cancer. *J Urol* **120**: 57-59, 1978
 - 5) Wallace DMA, Hindmarsh JR, Webb JN, et al.: The role of multiple mucosal biopsies in the management of patients with bladder cancer. *Br J Urol* **51**: 535-540, 1979
 - 6) Smith G, Elton RA, Beynon LL, et al.: Prognostic significance of biopsy results of normal-looking mucosa in cases of superficial bladder cancer. *Br J Urol* **55**: 665-669, 1983
 - 7) Ozen H, Remzi D, Akdas A, et al.: Biopsy of apparently normal bladder mucosa in patients with bladder carcinoma and its prognostic importance. *Int Urol Nephrol* **15**: 327-332, 1983
 - 8) 井川幹夫: 膀胱癌症例に対する膀胱粘膜多部位生検に関する研究. 第1編: 膀胱粘膜多部位生検における組織学所見の検討. *泌尿紀要* **32**: 1617-1631, 1986
 - 9) 井川幹夫: 膀胱癌症例に対する膀胱粘膜多部位生検に関する研究. 第2編: 膀胱粘膜多部位生検の所見と臨床経過. *泌尿紀要* **32**: 1633-1647, 1986
 - 10) 高橋和明, 坂下茂夫, 丸 彰夫, ほか: 膀胱腫瘍における非腫瘍部生検の意識. *日泌尿会誌* **80**: 540-544, 1989
 - 11) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 泌尿器科・病理, 膀胱癌取扱い規約, 第一版, 金原出版, 東京, 1980
 - 12) Nagy GK, Frable WJ and Murphy WM: Classification of premalignant urothelial abnormalities -a Delphi Study of the National Bladder Cancer Collaborative Group A. In: *Path Ann Part 1*. Edited by Sommers SC, Rosen PP. Vol 17, pp. 219-233, Appleton-Century-Crofts, New York, 1982
 - 13) Soloway MS and Masters S: Urothelial susceptibility to tumor cell implantation -Influence of cauterization. *Cancer* **46**: 1158-1163, 1980

(Received on August 11, 1992)
(Accepted on October 24, 1992)