

表在性膀胱癌再発予知因子としての 術後3日間の尿細胞診検査の意義

横須賀共済病院泌尿器科 (部長: 野口純男)

湯村 寧, 高瀬 和紀, 加藤 喜健, 浜野 敦
三賢 訓久, 大古 美治, 野口 純男

里見腎, 泌尿器科

里 見 佳 昭

THE SIGNIFICANCE OF URINE CYTOLOGY THREE CONSECUTIVE DAYS AFTER TRANSURETHRAL RESECTION AS A PREDICTOR OF SUPERFICIAL BLADDER CANCER RECURRENCE

Yasushi YUMURA, Kazunori TAKASE, Yoshitake KATO, Atsushi HAMANO,

Kunihisa MIKATA, Yoshiharu OGO and Sumio NOGUCHI

From the Department of Urology, Yokosuka Kyosai Hospital

Yoshiaki SATOMI

Satomi Jin-Hinyoukika Clinic

To determine whether there was any correlation between recurrence of superficial bladder cancer and the results of urinary cytology examined for 3 consecutive days after transurethral resection of the bladder cancer (TURBT), we retrospectively studied 64 patients with newly diagnosed Ta/T1 transitional cell carcinoma (TCC) of the bladder who had previously undergone TURBT. Urine cytology samples were reported as negative (class I, II) or positive (class III, IV, V). We used the Kaplan-Meier method to calculate the non-recurrence rate, and Cox-proportional hazard models to determine the prognostic significance of clinical and pathological findings. If any sample among the three consecutive cytology examinations was positive, we defined the case as positive. After a mean follow up of 19.5 months, 22 cases (34.4%) demonstrated recurrence probabilities of 24.1% and 42.3%, at 12 and 24 months, respectively. Of the positive cytology group (n=33), 15 patients (45.5%) had recurrent tumor, while in the negative group (n=31), only 7 cases (22.6%) developed recurrence. Multivariate analysis demonstrated that tumor size ($p=0.0022$, Hazard ratio 8.9316), result of urine cytology for three consecutive days after TUR ($p=0.0051$, Hazard ratio 4.5728), and age ($p=0.0124$, Hazard ratio 3.7652) were associated with tumor recurrence. We suggest that positive results on urinary cytology for three consecutive days after TUR are indicative for tumor recurrence.

(Acta Urol. Jpn. 50: 171-176, 2004)

Key words: Urine cytology, Superficial bladder cancer, Recurrence

緒 言

表在性膀胱癌は経尿道的膀胱腫瘍切除術 (以下 TUR-Bt) で完全切除できたとしても2年以内に30~70%の症例が再発するとされ¹⁾, 再発予知因子として以前から年齢, 腫瘍径, 腫瘍数, 形態, 悪性度などがあげられている²⁻⁵⁾ また, 膀胱癌再発機序の1つとして癌細胞の implantation が考えられている。これを予防するために TUR 直後に抗癌剤を注入するなどの試みも行われているがその効果は明らかではない。当院では以前から TUR-Bt 術後翌日より3日間連続で尿細胞診検査を行っている。術後の細胞診陽性例と

陰性例で再発率に差があるのか, また本検査が従来の因子とともに膀胱癌再発の予知因子となりうるかを統計学的に解析を行い Retrospective に検討した。結果に文献的考察を含め報告する。

対象および方法

1996年1月より2001年5月までに当院泌尿器科で TUR-Bt を施行し, 腫瘍を根治的に切除しえたと考えられた表在性膀胱癌初発患者64例を対象とした。

TUR-Bt を施行後, 翌日より3日間連続で尿細胞診検査を行った。なお当院では原則として, TUR-Bt 時の, random biopsy は腫瘍細胞の播種を助長する

可能性もあると考え、施行していない。悪性細胞の判定は class I, II を陰性、class III 以上を陽性とし、術後3回の細胞診検査で1度でも class III 以上の判定がなされた症例を陽性群、1度でも class III 以上の判定がなかった症例を陰性群とした。Class III には a と b があるが、当院の cytoscreener には a, b と分類するものとし、ないものがあるため、完全には a と b を分類できなかったため、擬陽性も含めて尿細胞診陽性群 (positive) と分類することにした。術後の膀胱注入については high grade なもの、腫瘍の個数の多いもの、腫瘍径 3 cm を越えるものを適応とし、患者の performance status を考慮しつつ Epirubicin または BCG の膀胱注入を行った。細胞診の結果から注入の適応は特に決定しなかった。退院後、膀胱鏡検査を3カ月ごとに施行し再発の有無を確認した。観察時間は手術日から起算し平均19.5カ月 (最短3.0カ月, 最長62.2カ月) であった。病理学的事項は膀胱癌取り扱い規約 (第3版2001年11月) に準じた。非再発率は Kaplan-Meier 法で算出し Log rank 法および Wilcoxon 法で有意差を検定した。再発予知因子の解析は Cox proportional hazard model を用いた。

結 果

患者の年齢は50~84歳で平均値は67.0歳。中央値は68歳であった。性別は男性51例、女性は13例であった。64症例を腫瘍径、進達度、grade (複数ある場合は最も高いものとした)、腫瘍個数、腫瘍の形態、術

Table 1. Characteristics of the patients

Urine cytology for 3days after TUR-Bt		Positive	Negative
Overall		33	31
Age	≥68 (median)	22	11
	<68	11	20
Number of tumors	Single	12	20
	Multiple	21	11
Tumor size	≥3 cm	3	5
	<3 cm	30	26
Tumor shape	NIT	5	1
	others	28	30
Tumor grade	Low (grade 1, 2)	22	29
	High (grade 3)	11	2
Pathological stage	pTa	21	21
	pT1	12	10
Adjuvant therapy	Done	16	14
	None	17	17
Recurrence	Yes	15	7
	No	18	24

後細胞診の結果、術後膀胱注入の有無で分類した内訳を Table 1 にしめす。組織型は全例 TCC であった。異型度では G2 が最も多く29例 (45.3%) であった。腫瘍数は単発、多発ともに32例であった。腫瘍の多くは乳頭状であり非乳頭状広基性のものは6例 (9.4%) のみであった。進達度は pTa 42例 (65.6%), pT1 (pT1a と pT1b) 22例 (34.4%) であった。術後3日

Table 2. Results of urinary cytology examination in positive cases (n=33)

		1 回陽性 (n=16)			2 回陽性 (n=13)			3 回陽性 (n=4)	Max cytology class		
		P-N-N	N-P-N	N-N-P	P-P-N	P-N-P	N-P-P		III	IV	V
Overall		6	6	4	3	4	6	4	19	8	6
Age	≥68	4	3	3	2	3	3	4	10	6	6
	<68	2	3	1	1	1	3	0	9	2	0
Number	Single	3	4	2	0	2	3	0	9	2	1
	Multiple	3	2	2	3	2	3	4	10	6	5
Size	≥3 cm	0	0	0	0	1	2	0	3	0	0
	<3 cm	6	6	6	3	3	4	4	13	8	6
Shape	NIT	0	0	1	2	0	1	1	2	2	1
	Others	6	6	3	1	4	5	3	17	6	5
Grade	Low	5	5	3	1	3	3	2	14	5	3
	High	1	1	1	2	1	3	2	5	3	3
Stage	pTa	6	2	3	3	2	2	3	13	5	3
	pT1	0	4	1	0	2	4	1	6	3	3
Adjuvant	Done	4	3	0	1	1	3	4	7	5	4
	None	2	3	4	2	3	3	0	12	3	2
Recurrence	Yes	2	1	2	0	3	4	3	8	3	4
	No	4	5	2	3	1	2	1	11	5	2

* P: Positive, N: Negative.

間の尿細胞診は1回でも陽性となった症例 (positive) 33例 (51.6%), 全て陰性だった症例 (negative) 31例 (48.4%) であった。細胞診の内訳を示すと, 1回のみ陽性16例, 2回陽性13例, 3回とも陽性4例であった。また検出された最も高い細胞 class で分類すると class III が最高であったもの19例, class IV 8例, class V 6例であった (Table 2)。腫瘍個数が増加するにつれ検出回数や検出される細胞の class が高くなり, 検出回数, 細胞の class が高くなるにつれ再発率が上昇していた。Table 2 に挙げた因子のうち細胞診陽性率と相関を認めたのは年齢・腫瘍の個数・grade でありいずれも弱い相関であった (Pearson の相関係数でそれぞれ0.312, 0.281, 0.334であった)。細胞診の検出パターンについて一定の傾向はなかった。追加治療は未施行症例34例 (53.1%) adjuvant therapy を行った症例は30例 (46.9%) であり, このうち16例に抗癌剤 (Epirubicin 40 mg を8回) を, 14例に BCG (80 mg を8回) を膀胱注入した。放射線治療ならびに抗癌剤の全身投与を行った症例はなかった。64例のうち再発した症例は22例 (34.4%) でこの22例の再発までの平均期間は 8.9 ± 6.7 カ月 (mean $\pm$ SD) で最短は3.0カ月, 最長で23.4カ月であった。全体の

1年再発率は (24.1%) であり, 2年再発率は (42.3%) であった (Fig. 1)。

Table 3 に統計学的解析の結果を示す 再発予知因子とされる7つの因子について, それぞれ favorable 群と unfavorable 群に分類し, Kaplan-Meier 法で非再発率を算出した。単変量解析では, 年齢 (Age), 腫瘍径 (Size), 術後尿細胞診の結果 (Cytology) の3因子で再発率に有意差を認めた (Fig. 2A~C)。また多変量解析において有意な独立再発規定因子として考えられたのは腫瘍径 ($p=0.0022$, Hazard 比 8.9316), 尿細胞診の結果 ($p=0.0051$, Hazard 比 4.5728), 年齢 ($p=0.0124$, Hazard 比 3.7652) であり, この順に重みがあった。

膀胱注入施行群は非施行群より再発率が有意に低かった。さらに術後尿細胞診と膀胱注入施行の有無で患者を4つのグループに分けたところ細胞診陰性で注入を施行した群が他の3群に比べ有意に再発率が低下していたが他の3群間では再発率に有意差はなかった (Fig. 3A, B)。

考 察

諸家の報告では再発予知因子として年齢, 腫瘍の大

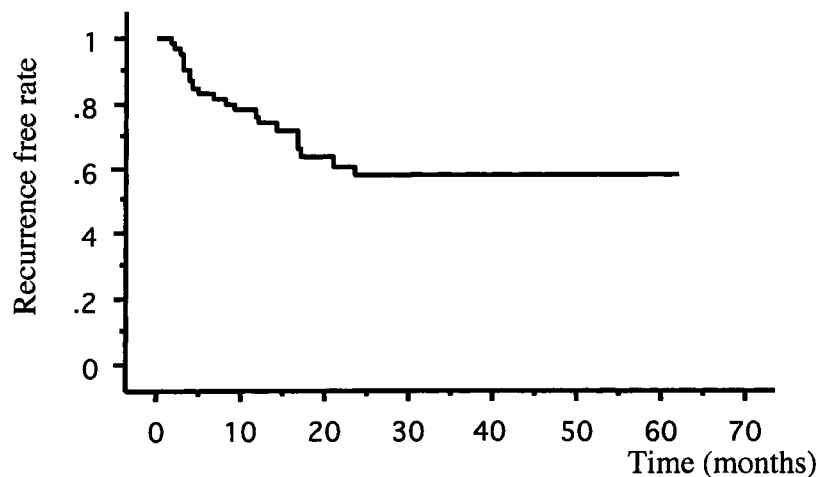


Fig. 1. Overall recurrence-free rate. Twenty-two cases (34.4%) had recurrence probabilities of 24.1% and 42.3% at 12 and 24 months, respectively.

Table 3. Results of univariate and multivariate analysis

No.	Variable	Categories		Kaplan-Meier method*	Cox's hazard model	
		Favorable	Unfavorable		Hazard ratio	P-value
1	Age	<68	≥ 68	0.0486/0.1005	3.7652	0.0124
2	Number	Single	Multiple	0.2808/0.2828	0.5018	0.2204
3	Size	<3 cm	≥ 3 cm	0.0016/0.0002	8.9316	0.0022
4	Shape	Others	NIT	0.7707/0.3825	1.6997	0.3504
5	Stage	pTa	pT1	0.6197/0.8595	1.1415	0.8044
6	Grade	1, 2	3	0.2334/0.2691	0.7047	0.6975
7	Cytology	1, 2	≥ 3	0.0356/0.0533	4.5728	0.0051

* Log rank/Wilcoxon.

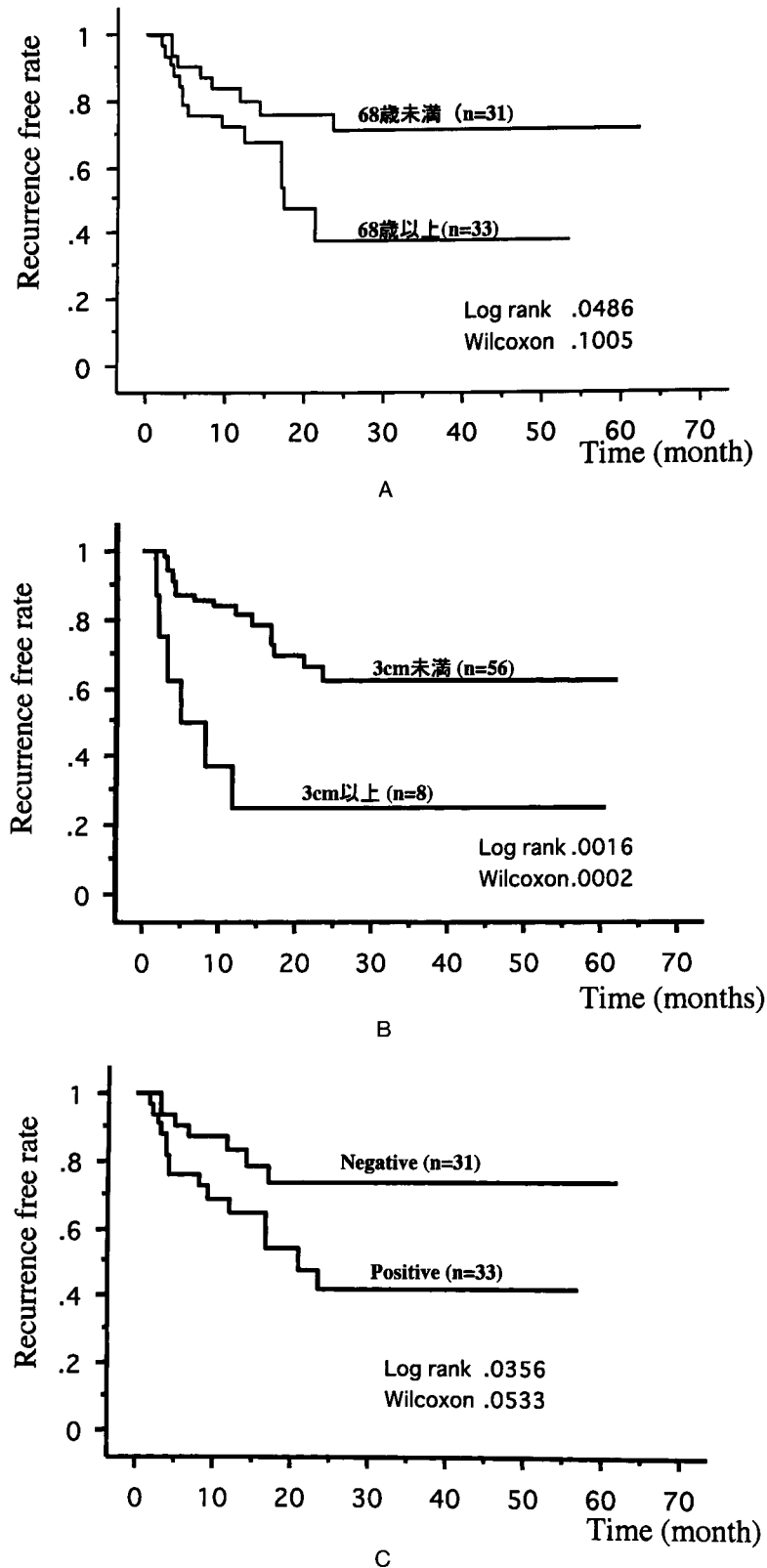


Fig. 2. Kaplan Meier recurrence curve for 64 patients. A: according to age, B: tumor size, C: urinary cytology after TUR.

きさ、個数、形状、悪性度などが挙げられている²⁻⁵⁾われわれの解析も従来の因子とされる。年齢 腫瘍個数 腫瘍径・腫瘍形態 stage・grade を選択し解析を行ったが、単変量解析・多変量解析ともに年齢、腫

瘍径 (3 cm 以上) が再発予知因子とされ、従来の報告とほぼ矛盾ない結果と考えている。

TUR-BT 後の再発の原因として Hinman は、1) 不完全手術 (削り残し)、2) 手術時にすでに発生して

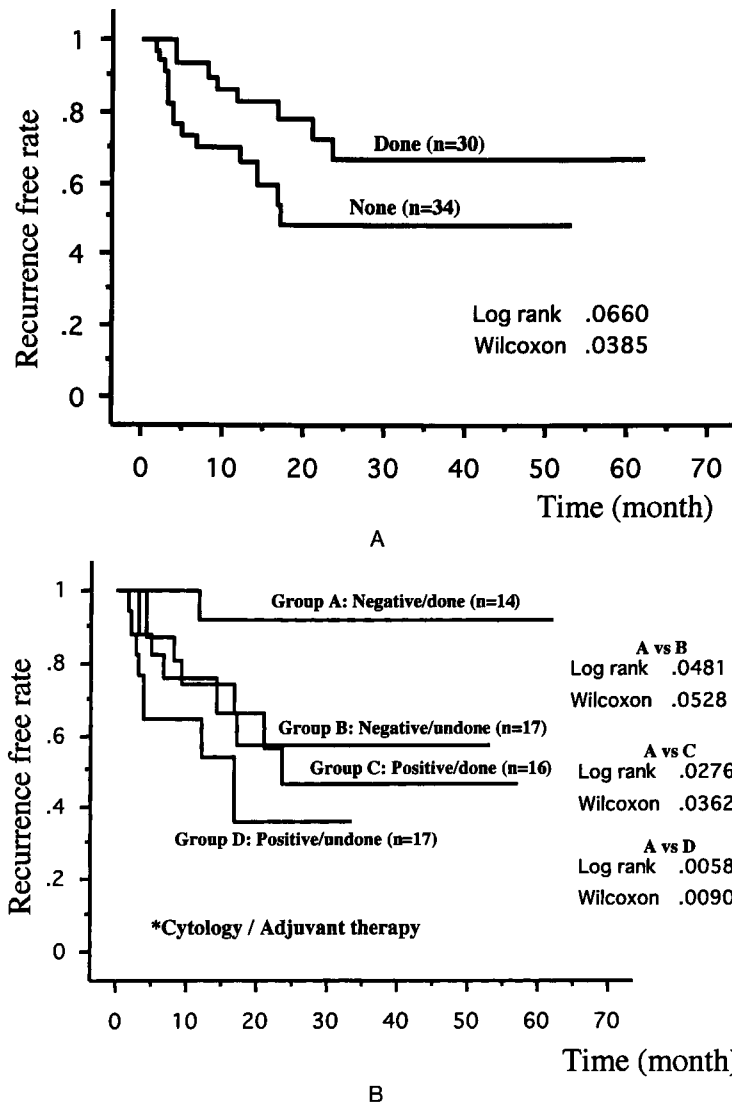


Fig. 3. A: Kaplan Meier recurrence curve for 64 patients according to adjuvant intravesical instillation. B: according to adjuvant intravesical instillation and results of urine cytology.

いた他病巣の存在, 3) 癌原物質の持続的な刺激, 4) 播種, 5) 切除創の癌化などを上げている⁶⁾ また藤田はこれらの成因のうち, ほとんどは管腔内転移, 播種で説明でき, 播種の予防に努めることが予防の第一であると述べた⁷⁾ Hinotsu らによると⁸⁾, 表在性の膀胱癌再発には early phase と late phase があり, このうち early phase の再発は膀胱内に残存する腫瘍細胞の implantation が主な原因の1つであると述べ, early phase の再発予防としての抗癌剤注入療法の重要性をのべている. さらに膀胱癌細胞はマウス膀胱粘膜において正常粘膜や化学的損傷を受けた上皮よりも, 焼灼され, はがれた部分に最も implantation しやすいたことが以前から知られている⁹⁾

また TUR 術前の細胞診と再発率についても, 擬陽性, もしくは陽性の所見のある症例で再発率が有意に高い, という報告もあり¹⁰⁾, 膀胱内に浮遊する異

型細胞・癌細胞は, 従来述べられてきた因子と同じく, 再発因子として重要であると考えられ, 今回の単変量・多変量解析による検討でもそれを裏付ける結果となった. 今回の検討では, IIIa, b を完全に分けることができないこともあるが, 膀胱癌患者では, 尿細胞診擬陽性 (class III) という所見はよくみられており, 細胞診 class IV, V のみならず, class III (a, b も含めて) も含めて陽性として取り扱うことにした. 表在性膀胱癌は悪性度が増すにつれ腫瘍部以外にも上皮内癌 (carcinoma in situ: CIS) や dysplasia などの変化が存在することが知られている^{11,12)} TUR-Bt 術後の尿細胞診と術後再発に関する検討は井口らの報告がある¹³⁾が, 彼らは表在性膀胱癌症例47例の術後10日間以内での細胞診を調査し, 尿細胞診が陰性だったケースの再発率は50%, 1度でも擬陽性, または陽性になった症例の85.7%は術後再発例ま

たは不完全切除例であったと述べている。また、メチレンブルーを用いた microscopic chromocystoscopy で47例中11例に CIS または dysplasia が発見され、この11例のうち9例が再発例か不完全切除例であった。今回の検討では TUR-Bt 時に random biopsy は施行していないため随伴する CIS についての検討は行っておらず、術後に検出された腫瘍細胞が切除された腫瘍由来のものなのか、切除されずに残った CIS からのものか明らかではない。また腫瘍個数と細胞診陽性率には弱い相関があることから、不完全切除例が含まれている可能性も否定はできない。しかし本検討では、随伴する CIS の率が高くなるとわれ、細胞診陽性率と相関のあった腫瘍の grade については再発率に有意差を認めなかった。また随伴病変の有無は必ずしも再発に寄与しないとする報告もあり³⁾、もちろんそれだけで CIS や不完全切除腫瘍の存在を完全に否定することはできないが、術後の尿細胞診陽性例で再発の可能性が高くなることは、臨床的に再発予知への一助になるのではないかと考えている。

今回の結果をふまえ、術後尿細胞診陽性患者の再発予防として不完全切除例を減少させること、尿中の異型細胞、癌細胞を可能なかぎり、除去する必要がある。膀胱洗浄、膀胱灌流も細胞の除去には有効なのかもしれない。BCG, Epirubicin の膀胱注入療法は以前からある再発予防治療であるが術後細胞診陽性患者にかざれば今回の検討では有効ではなかった。実験モデルでは implantation した癌細胞は1週間で増殖を開始しており¹⁴⁾、術後尿細胞診の結果を参考に注入療法を早期に開始する必要もあるのかもしれない。

今回の症例は初発例のみのため、再発腫瘍での次の再発や grade up 予測については検討していない。尿細胞診が陽性化した再発症例では grade up をきたしている可能性が高く注意を要するという報告もあり¹⁵⁾、何らかの関連性があることも考えられるが今後、さらに症例を追加し検討を加えてゆきたいと考えている。

文 献

- 野口純男, 窪田吉信 表在性膀胱癌の治療. 改訂泌尿器科悪性腫瘍治療ハンドブック, 勝岡洋治, 赤座英之編. pp 48-55, 新興医学出版社, 東京, 2001
- 三浦 猛, 窪田吉信, 石橋克夫, ほか: High Grade の膀胱癌の治療成績. 泌尿紀要 **32**: 803-807, 1986
- 藤元博行, 薦巢賢一, 手島伸一, ほか: 頻回再発を繰り返す腫瘍の再発危険因子と, 悪性進行をきたす軽度異形を有する腫瘍の特徴: 表在性膀胱癌 154例の分析. 日泌尿会誌 **84**: 1013-1018, 1993
- 野口純男, 窪田吉信, 執印太郎, ほか: 膀胱癌の臨床的観察—各年齢別の臨床像の特徴について—. 泌尿紀要 **39**: 1131-1138, 1993
- 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**: 39-48, 1987
- Hinman F Jr: Recurrence of bladder tumor by surgical implantation. J Urol **75**: 695-696, 1956
- 藤田公生: 膀胱腫瘍の膀胱内再発の機序. 臨泌 **47**: 191-196, 1993
- Hinotsu S, Akaza H, Ohashi Y, et al.: Intravesical chemotherapy for maximum prophylaxis of new early phase superficial bladder carcinoma treated by transurethral resection. a combined analysis of trials by the Japanese urological cancer research group using smoothed Hazard Function. Cancer **86**: 1818-1826, 1999
- Soloway MS, Nissenkorn I and McCallum L: Urothelial susceptibility to tumor cell implantation: comparison of cauterization with N-methyl-N-nitrosourea. Urology **21**: 159-161, 1983
- Tut VM, Hildreth AJ, Kumar M, et al.: Does voided urine cytology have biological significance? BJU **82**: 655-659, 1998
- 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的所見の検討. 泌尿紀要 **32**: 1617-1631, 1986
- 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
- 井口厚司, 吉永英俊, 真崎善二郎, ほか: TUR-Bt 直後の尿細胞診と術後再発についての検討. 日泌尿会誌 **82**: 1430-1435, 1991
- Nakamura K, Fujiyama C, Tokuda H, et al.: Bladder cancer cell implantation in reconstructed bladder in vitro: a model of tumour recurrence. BJU Int **89**: 119-125, 2002
- 野口純男, 窪田吉信, 増田光伸, ほか: 表在性膀胱癌 Grade-up 症例の検討. 泌尿紀要 **41**: 659-664, 1995

(Received on August 27, 2003)
(Accepted on December 24, 2003)