

表在性膀胱癌に対する TUR-Bt 後の定期的膀胱生検の 病変検出率と臨床的意義

滋賀県立成人病センター泌尿器科 (部長: 岡部達士郎)

兼松 明弘*, 辻 裕, 神波 大巳*

野口 哲哉*, 賀本 敏行*, 岡部達士郎

THE SENSITIVITY AND CLINICAL IMPLICATIONS OF PERIODICAL BLADDER BIOPSY FOLLOWING TRANSURETHRAL RESECTION OF SUPERFICIAL BLADDER TRANSITIONAL CELL CARCINOMA

Akihiro KANEMATSU, Yutaka TSUJI, Hiromi KANBA,

Tetsuya NOGUCHI, Toshiyuki KAMOTO and Tatsushiro OKABE

From the Department of Urology, Shiga Medical Center

The role of the periodical bladder biopsy after transurethral resection (TUR-Bt) of superficial bladder cancer (sBT) was evaluated. Sixty-four patients (85 TURs) with sBT who underwent TUR-Bt between 1993 and 1998 were divided into 14 (22 TURs) who had carcinoma in situ (CIS) at the first TUR (group A), and 50 (64 TURs) who had papillary tumors without concomitant CIS (group B). Post-TUR intravesical instillation was performed with bacillus Calmette-Guerin for the majority of group A, and mitomycin C for the majority of group B. The first biopsy was performed at 3 months postoperatively, and the second biopsy was done at 8 to 12 months postoperatively. The mean observation time was 4 years and 6 months. Residual cancer was detected in 7 out of 34 biopsies (20.6%) in group A, and 19 out of 94 (20.2%) in group B. Every residual lesion in group A was CIS with negative cytology. In group B, with exclusion of 11 recurrent papillary tumors, the detection rate was only 8/83 (9.6%). In both groups, even in the cases with no sign of disease in biopsies, the recurrence immediately after the termination of the biopsy protocol was common. The progression of the cancer was more frequent in group A (4 patients), than in group B (2 patients) ($p < 0.01$, log-rank test), and no case in group B showed local progression. The periodical biopsy may have a certain, but limited advantage over conventional examinations. A less invasive and more sensitive method is awaited.

(Acta Urol. Jpn. 47: 1-4, 2001)

Key words: Carcinoma, Urinary bladder, Biopsy

緒 言

移行上皮癌の polyconality の概念を否定する知見が次々と報告されている現在において、かつて「空間的・時間的多中心性」と呼ばれていたものは、癌細胞の管腔内播種と残存微少病変の再発に過ぎず、再発全体において de novo の腫瘍発生に占める割合はごく低いと考えられる¹⁻³⁾。しかし、表在性膀胱癌の経尿道的切除 (TUR-Bt) の術後の経過観察においては、複数回の膀胱鏡と尿細胞診を繰り返した後に初めて再発が明らかとなることはごく日常的なことであり、これはこれらの検査法による微少病変の早期発見能力の限界を示していると言えよう。われわれは、従来の検査を凌ぐ検出性を持つ検査法となることを期待して、

再発のリスクの高い症例に対して膀胱鏡や尿細胞診所見にかかわらず術後一定時期に定期的に粘膜多所生検を行ったので、その結果を報告すると共にその臨床的意義として、1) 腫瘍検出率、2) 生検上1年間非再発例での再発率、3) 進行防止率の3点を検討した。

症 例 と 方 法

1993年5月より1998年12月の間に当センターで TUR-Bt を施行した表在性膀胱癌 (全例に TUR 時に膀胱粘膜ランダム生検を施行) のうちで、再発のリスクが高いと考えられ膀胱内注入療法を受けた64例 (平均観察期間4年6カ月) を対象とした。これらにその後の再発を含め85回の TUR-Bt を施行し、下記のプロトコールにしたがって膀胱内薬物注入療法と定期的な膀胱生検を施行した。全体を初発時のランダム生検での上皮内癌 (以下 CIS) の有無にしたがって以

* 現: 京都大学医学部泌尿器科学教室

下の2群に分けた。A群) CISを含むもの14例, 22回のTUR。22回のTUR後, 13例にBCGを, 8例にマイトマイシンC (以下MMC) を, 1例にアドリマイシン (以下ADM) を膀胱内注入した。B群) 乳頭状癌のみでCISを含まないもの50例, 63回のTUR。63回のTUR後, 51例にMMCを, 3例にBCGを, 1例にADMを膀胱内注入し, 8例は経過観察のみとした。BCGは術後80mgを週1回で6週間, MMCは術後20mgを週1回で8週間注入とし, 各群ともに術後3カ月目に第1回の生検を施行した。陰性であればBCG投与例は無治療とし, MMC投与例は月1回6カ月間の維持療法を行い, 術後8~12カ月目に第2回の生検を施行した。以上がすべて陰性であれば外来レベルでのフォローのみとし, 陽性であれば再度何らかの注入療法をさらに追加した。A群で34回, B群で94回の生検を施行した。

生検方法は腰椎麻酔または全身麻酔下で内視鏡下に生検カップ鉗子を用いたパンチ生検を行った。部位は膀胱より8カ所 (膀胱三角より3カ所, 以下後壁, 両側壁, 頂部, 頸部より各1カ所) と, 男性では前立腺部尿道より左右2カ所を採取した。

生検, 膀胱鏡, 尿細胞診の各々について腫瘍の存在することの明らかなもののみを陽性とした。例えば膀胱鏡での発赤, 尿細胞診でのBCGなどによる変性所見は陰性としたが, 生検のdysplasiaは陽性に含めた。

統計分析ソフトはStatview J5.0を使用しt検定, log-rank検定を行った。

結 果

1. 対象症例の患者背景

A, B両群の間で, 平均観察期間, 平均初発時年齢, 男女比については有意差を認めなかった。腫瘍の悪性度はA群でG1:G2:G3=9:30:11, B群でG1:G2:G3=0:7:7とB群で有意 ($p<0.05$) に悪性度が高い傾向が認められた。

1) 癌検出率

Fig. 1に示したようにA群において34生検中7例 (20.6%) の残存癌が検出された。それらはすべてCISであり, 尿細胞診は全例で陰性で, 膀胱鏡所見陽性は1例のみであった。一方B群においては94生検中19例 (20.2%) の残存癌があったが, そのうちの11例は乳頭状癌で膀胱鏡所見陽性であり, それらを除くと癌検出率は8例 (8.5%) にとどまった。検出された膀胱鏡所見陰性の癌は, 上皮内癌3例, dysplasia 5例であった。

2) フォロー終了後の再発率について

1年間のフォロー期間と生検を無再発で経過した症例 (各TURをのべ1例と数える) についての非再

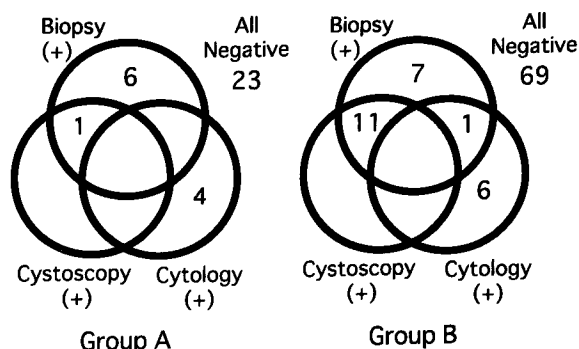


Fig. 1. A diagram showing the sensitivity of the three modes (biopsy, cystoscopy, cytology) of cancer surveillance. A: group A (n=94 biopsies), B: group B (n=34 biopsies).

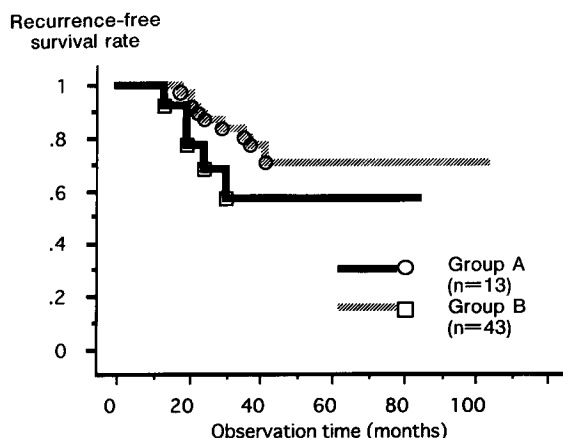


Fig. 2. The recurrence-free rate of the cases which underwent the 1-year biopsy protocol with no sign of residual cancer.

発生存曲線を示す (Fig. 2)。これら, 生検で残存病変がないと考えられた症例においてもフォロー終了直後より再発例は次々と出現していた。

3) 病期進行する症例について

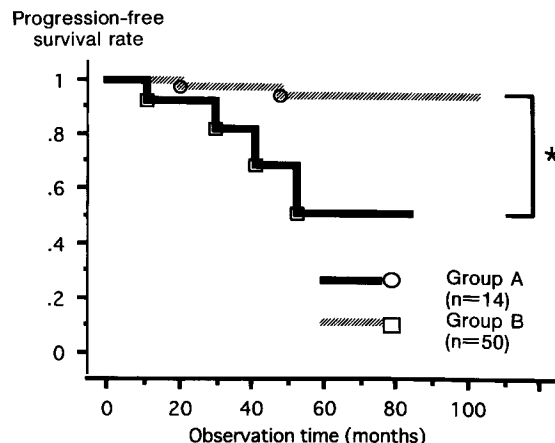


Fig. 3. The overall progression-free survival rate in the two groups. * <0.01 , log-rank test.

Fig. 3 に示したようにA群の4例, B群の2例で病期進行を認めた ($p < 0.01$, log-rank 検定) A群はすべて局所進行で全例に膀胱全摘を施行し, 2例が死亡, 2例が生きている。B群の2例は共に遠隔転移例で1例はTUR時の穿孔が原因と考えられる癌性腹膜炎, もう1例は精索と全身リンパ節転移であった。共に膀胱内は癌なしで死亡したが, この群では局所進行症例は1例も認めなかった。

考 察

今日一般的に行われている膀胱鏡と尿細胞診によるTUR-Bt後の経過観察は, 膀胱鏡という患者の苦痛を伴う検査を必要とすることから, より低侵襲な新しい検査法の開発が模索されている⁴⁾。その一方で, 移行上皮癌の monoclonality が確実になるにつれて, 腫瘍の再発は管腔内播種した残存病変の再増殖と考えられるようになってきており¹⁻³⁾, その意味でも従来の検査法はそれを捉えることができないと考えられる。膀胱粘膜生検は麻酔下とはいえ膀胱鏡以上の侵襲を伴う検査法であるのは事実だが, 微少残存病変の検出においてはこれらの検査を凌ぐことが期待され, われわれの施設のルーチン検査として採用された。

事実今回の検討でもA群において, 定期生検によって膀胱鏡と尿細胞診により検出されない残存癌を多数検出している。この中で細胞診の陽性例が1例もなかったことは, 症例の偏りを示している可能性もあるが, 一方でBCGの影響で確定的な細胞診ができない段階では生検が残存CIS検出の最も確実な診断方法であることを示している。Memorial Sloan-Kettering 病院からの報告では, CISのBCG療法後のフォローにおいてできるだけ生検数を減らすために3カ月目の生検は省略しようとしているものの, それでも6カ月目くらいにやはり細胞診や膀胱鏡所見にかかわらず生検を行うべきだと述べられており⁵⁾, われわれもBCG療法の正確な治療効果判定のためには細胞診のみに頼ることは危険であると考えている。

一方, CISを伴わないB群においては定期生検のもつ意義はかなり異なる。すなわち, CISが多くの場合浸潤癌に進行しようと考えられているのに対して⁶⁾, 乳頭状癌の浸潤癌への病期進行は必ずしも多くはない。したがってこの群で生検が意義を持つのは, 乳頭状癌が浸潤癌に進行しつつあるサインである新たなCISの出現を検出しえた場合に限られると思われるからである。それ以外の, 膀胱鏡で確認可能な乳頭状癌の再発がこの群の再発例の半分以上を占めていたが, これらは従来のフォロー方法で確認後に後日TURを施行しても良かった症例であり, 定期生検のメリットを受けたとはいえないであろう。残る8例はCIS 3例, dysplasia 5例であるが, 後者などは病理

学的に真に進行する危険があったとは必ずしも言い難い。したがって, 生検のみにて発見可能な癌を10%以下の症例 (dysplasiaを除けば5%以下の症例) で検出しようとするメリットだけでは, 他の90%以上の非再発症例での生検の侵襲は正当化し難いと考えられた。

また, 生検による早期発見と早期治療そのものが癌の再発防止に寄与しているかどうかについては, randomized study でない以上結論づけることはできないので, 今回は検討していない。むしろ生検では検出できない癌の頻度を見る方が生検の意義については明確にしうると考えられたため, 生検によるフォローにて癌を検出しなかった症例のなかでの再発例をFig. 2において検討してみたが, 残念ながら生検によるフォロー期間の終了直後より続々と再発例が出てきている。このことから定期的ランダム生検で陰性であっても残存微少病変の存在は否定できないことは明らかである。これはランダム生検の採取部位に必ずしも癌があるわけではないということを意味しており, 生検という文字どおりランダムな検査方法の限界を示しているであろう。

表在癌の治療において臨床的に最も重要なのは, 最終的な病期進行と患者の生命予後が改善するかどうかという点である。CIS成分を含むことは明らかに病期進行の大きなリスクファクターであり, 今回の検討でもA群の病期進行率はB群よりも有意に高かった。A群の病期進行例はすべてBCGに反応しないCIS症例であり, このような症例での膀胱温存の難しさを示している。このため, BCG不応症例の早期発見は膀胱注による膀胱温存には必ずしも寄与せず, むしろ膀胱全摘など浸潤癌としての治療のタイミングを逸することのないようにする意義の方が大きいのではないかと考えられた。

一方, CISを伴わない乳頭状癌から局所浸潤癌に進行した症例は皆無であり, 進行例はいずれも膀胱内に癌のないままに遠隔転移の出現した症例であった。このように局所進行のなかった理由として, CISやdysplasiaの早期検出により局所進行が阻止しえた可能性は理論的には想定可能である。ただし, 全例に初発TUR時にランダム生検を行ったことでCISを伴わない予後良好群とCISを伴う予後不良群とを選別しえた可能性もあり, 前述のようにrandomizedされていない症例群なので断定はできない。またたとえ仮に局所進行の阻止に生検が寄与していたとしても, 前述したようにB群での癌検出率は10%以下 (dysplasiaを除くと5%以下) ときわめて少数である。しかもこの群の大部分は本来予後良好と考えられるため, 生検からメリットを受ける症例が少数ながら存在する可能性があるとしても, 総合的に考えて生検による侵襲は正当化し難いと考えられた (ただし生検部位

での腫瘍再発のような、生検そのものによるデメリットは今回検討したかぎりでは認められなかった)。そのためわれわれは現在では随伴 CIS のない乳頭状癌症例は定期生検の対象から外している。

結 論

TUR-Bt 後の定期的な膀胱粘膜ランダム生検は膀胱鏡と尿細胞診を越える CIS の検出力があると考えられた。しかしすべての残存病変を検出しているとは言い難かった。また局所進行癌への病期進行の防止は、CIS を伴わない乳頭状癌から局所進行癌への進行例がなかったことを除いては、達成されているとは言い難かった。そのため結論としては、定期生検に意義があるとしてもより侵襲の少ない方法の登場が望まれると同時に、微細な残存病変に対してより検出感度の高い方法の開発が待たれる。

文 献

- 1) Sidransky D, Frost P, Von Eschenbach A, et al. :

Clonal origin of bladder cancer. *N Engl J Med* **12**; 326 : 737-740, 1992

- 2) Habuchi T, Takahashi R, Yamada H, et al. : Metachronous multifocal development of urothelial cancers by intraluminal seeding. *Lancet* **342**: 1087-1088, 1993
- 3) Takahashi T, Habuchi T, Kakehi Y, et al. : Clonal and chronological genetic analysis of multifocal cancers of the bladder and upper urinary tract. *Cancer Res* **58**: 5835-5841, 1998
- 4) Brown FM: Urine cytology. is it still the gold standard for screening? *Urol Clin North Am* **27**: 25-37, 2000
- 5) Dalbagni G, Rechtshaffen T and Herr HW: Is transurethral biopsy of the bladder necessary after 3 months to evaluate response to bacillus Calmette-Guerin therapy? *J Urol* **162**: 708-709, 1999
- 6) Wolf H, Melsen F, Pedersen SE, et al. : Natural history of carcinoma in situ of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol Suppl* **157**: 147-151, 1992

(Received on March 30, 2000)

(Accepted on July 29, 2000)