

表在性の High grade 膀胱腫瘍に対する膀胱温存療法

藤沢市民病院泌尿器科 (部長 : 広川 信)

千葉喜美男, 広川 信, 斎藤 和男, 漆原 正泰

湯村 寧, 斎藤 一隆, 岡田 洋平

CLINICAL OUTCOME OF BLADDER PRESERVING THERAPY
FOR SUPERFICIAL HIGH-GRADE BLADDER CANCER

Kimio CHIBA, Makoto HIROKAWA, Kazuo SAITO, Masayasu URUSHIBARA

Yasushi YUMURA, Kazutaka SAITO and Youhei OKADA

From the Department of Urology, Fujisawa City Hospital

Clinical outcome of bladder preserving therapy for superficial high-grade bladder cancers (pTa-pT1b, G3) was retrospectively studied. Twenty-six patients initially received bladder preserving therapy ('preserved' group), while 19 underwent radical cystectomy as the initial treatment ('cystectomized' group). Tumor recurrence was accompanied by a progression in the tumor grade in 9 patients with low-grade tumors ('grade-up' group). The 5-year survival rate was 87% and 100% in the preserved and cystectomized groups, respectively, with no significant difference. However, the grade-up group had a significantly worse rate of 57%. Failure in bladder preserving therapy was unrelated to the size or number of tumors. Our findings suggest that bladder preserving therapy is a reasonable treatment option for superficial high-grade tumors although a careful followup is mandatory. On the other hand, radical cystectomy should be considered for recurrent, grade-up G3 tumors.

(Acta Urol. Jpn. 43 : 329-332, 1997)

Key words : Superficial bladder tumor, Bladder preserving therapy

緒 言

膀胱腫瘍の日常診療のなかで膀胱を温存する治療か膀胱全摘かの選択で躊躇することがある。近年、化学療法・膀胱内 BCG 注入療法・TUR 周辺機器の進歩と技術の向上により膀胱腫瘍の治療に変貌を見る。high grade 多発性の腫瘍は浸潤傾向が強いとされ多くの施設で膀胱全摘術を中心とした治療が行われている^{1,2)}。当院では10数年来慎重な考えのもとで可能な限り膀胱の温存療法に努めてきた。今までの経験例から膀胱温存療法について考察した。

対象および方法

1. 表在性 high grade の膀胱腫瘍

表在性の high grade (以下 G3) 膀胱腫瘍症例の予後を、初発時に G3 であった群と初発時には low grade であったが再発を繰り返していく経過中に G3 に変化していった群 (いわゆる grade up 群) とに分けて検討した。1972年から1995年まで藤沢市民病院で治療した膀胱腫瘍症例343例の内、pTa-pT1b までの表在性の G3 膀胱腫瘍症例は54例であった。当院では基本的に random biopsy は施行せず今回の集計では随伴性 CIS は検討していない。54例のうち膀胱温存療法を選択したのは、初発時に表在性 G3 腫瘍であっ

た26例 (以下初発温存群) と grade up して表在性 G3 腫瘍になった9例である。膀胱温存療法の内容は初発温存群の26例は TUR の25例、膀胱部分切除術の1例で grade up 群の9例はすべて TUR で治療された。初発温存群26例中20例にアドリアシン、キロサイド、5-FU、マイトマイシンなど種々の抗癌剤を組み合わせ膀胱注入療法が行われた。また3例には BCG の膀胱注入療法が行われた。grade up 群の9例全例が膀胱内注入療法が行われ7例が抗癌剤を組み合わせ膀胱注入療法、2例に BCG 注入療法が行われた。

コントロールとしては、初発時に表在性の G3 膀胱腫瘍と診断されて初回治療で膀胱全摘術をおこない病理学的にも表在性であることが確認された19例である (以下初発全摘群)。年齢分布は50歳未満5例、50歳代10例、60歳代16例、70歳19例、80歳代4例で平均65.4歳、男性37例女性17例であった。治療法の選択は臨床的な切除の可能性、年齢、performance status, 十分なインフォームドコンセントの上で治療法を決定した。

結 果

1. 生存率と非再発率

初発の表在性 high grade 膀胱腫瘍の治療法別生存率を Kaplan-Meier 法を用いて検討した (Fig. 1)。

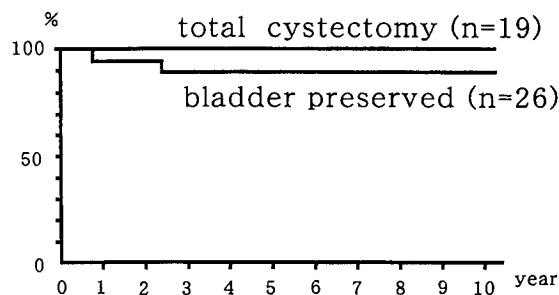


Fig. 1. Overall survival of patients with high-grade, low-stage bladder cancer according to total cystectomy versus bladder preserving therapy.

初発温存群の5年生存率は87.1%，10年生存率も87.1%であった。これに対して初発 G3 全摘群の5年生存率，10年生存率とも100%であった。両群間に有意差は認められなかった。この結果は膀胱全摘術を low stage に行えば high grade でも治癒可能であることを示している。しかし初発温存群で1回の TUR で再発無く生存している症例が26例中11例（43.2%）も認められている。温存した26例は pTa 9例，pT1a 2例，pT1b 15例 4 単発8例，4 個以下14例，5 個以上3例であった（不明1）。肉眼的腫瘍形態は乳頭状有茎9例，非乳頭状有茎1例，乳頭状広基10例，非乳頭状広基5例で乳頭状腫瘍が全体の約3/4を占めていた（不明1）。大きさについては温存例の88.5%が30 mm 以下であったが3例は30 mm を越えている腫瘍であった。いずれも TUR で治療可能であった。3例はそれぞれ case 1 は右後壁から側壁にかけて乳頭状有茎性の主腫瘍が存在し周囲に小腫瘍が散在していた。病理は TCC G3 pT1 multiple. 16年経過し4回の再発を認めるが毎回 TUR でコントロールが可能で現在腫瘍なしで生存中である。case 2 は乳頭状広基性の主腫瘍が三角部右側に存在したケースである。TCC G3 pT1 で2度の表在性の腫瘍が再発後，1年8カ月して再生不良性貧血で死亡した。膀胱癌はよくコントロールされていた。case 2 も多発腫瘍であった。case 3 は右側壁に非乳頭状広基性腫瘍が単発で存在したケースであるが4年間再発を見ずに経過した。

初発温存群で1回の TUR のみで再発なく生存し

Table 1. Clinical features of bladder cancers treated by bladder preserving therapy

Stage	pTa	9 (5)	Number	solitary	8 (4)*
	pT1a	2 (0)		2-4	14 (4)
	pT1b	15 (6)***		5<	3 (2)**
				unknown	1 (0)

Growth pattern

papillary pedunculated	9 (3)
nonpapillary pedunculated	1 (0)
papillary nonpedunculated	10 (4)*
nonpapillary nonpedunculated	5 (3)**

Size	<10 mm	7 (5)
	10-30	16 (5)**
	>30	3 (1)*

() the cases that had no recurrence, * died of cancer 71 y.o. female, ** died of cancer 76 y.o. male.

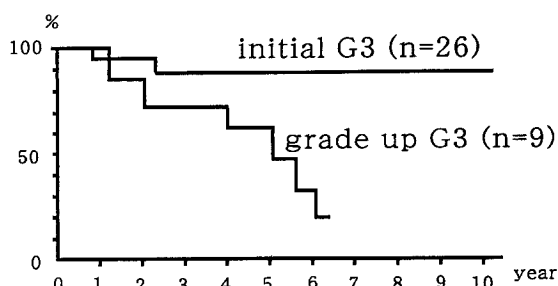


Fig. 2. Overall survival of patients treated by bladder preserving therapy according to initial G3 tumors versus grade-up G3 tumors.

ている症例11例の中には30 mm 以上の腫瘍や5個以上の多発腫瘍の場合も存在した。11例の観察期間は平均1,287日（中央値1,164日）であった。必ずしも小さい腫瘍や，単発腫瘍が一回の TUR で済む必要条件ではなかった（Table 1）。

つぎに初発温存群と grade up 群の生存率を比較検討した（Fig. 2）。grade up 群9例の詳細を Table 2 に示す。grade up 群の5年生存率は57.1%で初発温存群との間に有意差を認めた。さらに5年非再発率を検討すると，初発温存群が38%に対し grade up 群は全例2年以内に再発を起こしていた（Fig. 3）。

grade up 群は有意に再発を起こしやすい結果と

Table 2. Summary of cases with grade-up G3 cancers

Case	Sex	Date	Prior grade	pT	G3 date	Therapy	Prognosis
1	M	84/ 2/14	2	pTa	85/ 4/30	TUR	77.5 M death
2	M	85/ 3/15	2	pTa	85/ 8/27	TUR	16.1 M alive
3	M	86/ 5/20	2	pT1a	86/10/ 7	TUR	123.5 M alive
4	F	86/12/19	2	pTa	87/11/13	TUR	45.3 M death
5	M	87/ 3/ 3	2	pT1a	87/ 7/28	TUR	28.8 M death
6	M	88/ 7/29	2	pT1b	88/11/4	TUR	61.7 M death
7	M	89/ 1/10	2	pT1b	89/ 3/24	TUR	65.4 M death
8	M	91/ 6/11	2	pT1b	91/ 9/23	TUR	20.0 M death
9	F	91/ 9/17	2	pT1b	92/ 6/ 9	TUR	60.3 M alive

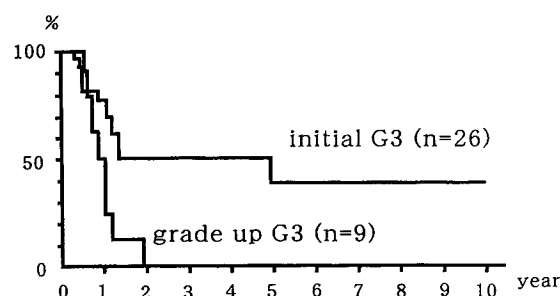


Fig. 3. Cancer-free survival after bladder-sparing therapy according to initial G3 tumors versus grade-up G3 tumors.

なっていた。腫瘍の大きさは、経過観察を受けているため grade up 群には 30 mm 以上の大きさの腫瘍はなかったが多発例の割合は初発温存群、初発全摘群に比して多く 75%が多発状態で発見されていた。

2. 癌死例の検討

初発温存群26例中癌死した症例は2例であった。71歳女性の症例は単発 30 mm の乳頭状腫瘍 (TCC G3 pT1b) であったが3回目の再発時に肺転移を起こし、転移巣の急速な増大のために癌死した。76歳男性の症例は前立腺癌 stage D2 にて内分泌療法中に発見された 5~15 mm の腫瘍が多発する非乳頭状腫瘍 (TCC G3 pT1b) で約1年後の再発時には広汎な浸潤性腫瘍になっており癌死した。前立腺癌はよくコントロールされていた。この2例から progression する因子を推察することは困難であったが、71歳女性の症例は再発まで4カ月と短くしかも前回と同部位に再発しており under staging であった可能性も残った。

考 察

表在性 high grade の膀胱腫瘍の治療法は QOL 維持に基づき膀胱温存療法を行う施設と、根治性を優先して膀胱全摘術を行う施設があり議論が分かれる³⁻⁶⁾ 当院では10数年来慎重な考えのもとで可能なかぎり膀胱の温存療法に努めてきた。今回の検討から初発温存群と初発 G3 全摘群に生存率の有意差がないことが確認され、膀胱全摘術を必要としない G3 症例が存在することが明らかになった。膀胱温存か全摘かを判断する材料の1つは正確な stage 診断であるが、現状ではいろいろな方法があるが難しいことがある⁷⁻⁹⁾ 膀胱温存では癌死した2症例に見るように苦い経験もあるので綿密な経過観察が必要である。この2例は under staging の結果、経過中に遠隔転移が出現するタイプと、粘膜下を這う様に進み気がつくときには広範な浸潤癌になっているタイプである。一方、大きな腫瘍でも前述した様に膀胱温存が可能な場合もある。

grade up 群の生存率、非再発率が初発温存群に比して有意に低下していることを明らかにした。すなわち初回 G3 群と同じ考えで grade up 群に温存療法を

施行するのは大変危険なことである。grade up 群は再発率も高く経過中に浸潤癌となる可能性が高い傾向にある。初発温存群と grade up G3 群の予後の違いの原因は正確には不明である。しかし grade に変化が起こったということは前回までの発癌に関与していた因子にプラス α が働いて癌の悪性度の進展を促進するのではないかと推察できる。p53 は代表的な癌抑制遺伝子であるが浸潤癌になるほどこの遺伝子の変化が見られるという^{10,11)} すなわち分子生物学的な発癌のメカニズムの進展が顕微鏡的な grade の変化として認識されたと考えられる。grade up G3 腫瘍は自験例に見られるように予後不良で grade up した時点で初発 G3 群とは分けて考えるべきで、早期に膀胱全摘術を含む集学的治療を適応すべきである。grade up G3 腫瘍はたとえ単発に見えたとしても TUR の効果が少ないと予想される。

今回の結果で初発 G3 は膀胱温存しても決して生存率は悪くないことが明らかとなった。2例に見られた癌死例の存在する事実注意が払われ、常に膀胱温存の限界を考えなくてはならない。膀胱全摘術の適応は考えれば考えるほど難しく、腫瘍側因子が重要な要因であるが病変が high grade でなお多発性、大きな腫瘍でも症例により膀胱温存のできる事実を強調した。

結 語

表在性 high grade の膀胱腫瘍に対する膀胱温存療法の成績を retrospective に検討した。

1. 初発表在性 high grade 膀胱腫瘍と診断され膀胱温存療法を選択した症例は26例で5年生存率は87.1%であった。同様に初発表在性 high grade 膀胱腫瘍に膀胱全摘術を施行した症例は19例で5年生存率は100%であった。両者の間には有意差は認められなかった。

2. 初発時は low grade であったが再発を繰り返しているうちに grade が up した膀胱腫瘍は9例で、5年生存率は57.1%であり、初発表在性 high grade 膀胱腫瘍に比して有意に生存率が低下していた。

3. 以上今回の臨床成績から初発表在性の high grade 膀胱腫瘍の治療で、注意深い観察によりケースバイケースで膀胱温存療法を選択できると考えた。一方膀胱腫瘍の再発時に grade が up して high grade になった腫瘍は、腫瘍の進展が早く膀胱全摘術を基本にすべきと考えた。

文 献

- 1) Stockle M, Alken P, Engelmann U, et al.: Radical cystectomy-often too late? Eur Urol 13: 361-367, 1987
- 2) 松岡 啓, 植田省吾, 林 健一, ほか: 異型度 3

- 膀胱癌患者の予後. 日泌尿会誌 **82** : 579-587, 1991
- 3) Jakse G, Loidl W, Seeber G, et al. : Stage T1, grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder: an unfavorable tumor? J Urol **137** : 39-43, 1987
- 4) 黒田昌男, 細木 茂, 木内利明, ほか : 膀胱癌の治療成績—TUR の限界と膀胱全摘術の適応—日泌尿会誌 **79** : 507-512, 1988
- 5) 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検討. 日泌尿会誌 **86** : 1328-1335, 1995
- 6) Birch BRP and Harland SJ : The pT1 G3 bladder tumour. Br J Urol **64** : 109-116, 1989
- 7) Pagano F, Bassi P, Galetti TP, et al. : Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer. ; a clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification. J Urol **145** : 45-50, 1991
- 8) Soloway MS, Lopez AE, Patel J, et al. : Results of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder and effect of chemotherapy. Cancer **73** : 1926-1931, 1994
- 9) Herr HW, Jakse G and Sheinfeld J : The T1 bladder tumor. Semin Urol **8** : 254-261, 1990
- 10) Fujimoto K, Yamada Y, Okajima E, et al. : Frequent association of p53 gene mutation in invasive bladder cancer. Cancer Res **52** : 1393-1398, 1992
- 11) Miyamoto H, Kubota Y, Shuin T, et al. : Analysis of p53 gene mutations in primary human bladder cancer. Oncol Res **5** : 245-249, 1993
- (Received on December 4, 1996)
(Accepted on February 20, 1997)