

膀胱腫瘍の異所性再発例の検討

神奈川県立がんセンター泌尿器科 (部長: 近藤猪一郎)

岩室 紳也, 中野 勝, 藤井 浩, 近藤猪一郎

INTRAVESICAL ECTOPIC RECURRENCE
OF BLADDER TUMORS

Shinya IWAMURO, Masaru NAKANO, Hiroshi FUJII and Iichiro KONDO

*From the Department of Urology, Kanagawa Cancer Center Hospital
(Chief: Dr. I. Kondo)*

Conservative therapy, preserving bladder function, is most commonly done for the treatment of bladder tumors. However, prevention of intravesical ectopic recurrence remains to be the major postoperative problem. Between April, 1969 and March, 1986, 144 patients were treated conservatively at our Hospital.

Initial recurrence occurred in 36.8% of the conservatively treated cases. Second recurrence occurred in 73.2%, twice the rate of initial recurrence. No differences were noted between the recurrence rate of single and multiple tumors. Overall recurrence rate according to histological grade was 0% for Grade 0, 36.4% for Grade 1, 36.8% for Grade 2, and 50.0% for Grade 3. The overall recurrence rate of the group without postoperative prophylactic adjuvant therapy was 37.0%. The overall recurrence rate according to postoperative prophylactic adjuvant therapy was 28.6% for intravesical Mitomycin C (MMC) instillation, 30.0% for intravesical Adriamycin (ADM) instillation, 36.8% for external irradiation, 42.9% for fluorouracil (5FU*) administration and 100% for 5FU+intravesical instillation.

As a whole 5FU is not effective. However, in 1 patient who had had seven previous recurrences, no recurrence has occurred for over seven years after 5FU administration. Effect of adjuvant therapy differs in each case and cannot be regarded in the same light. High grade, high stage, and large (>3 cm) tumors show a high recurrence rate. Progression (grade up, stage up) occurred in 11.3% of the recurrence cases.

(Acta Urol. Jpn. 34: 967~974, 1988)

Key words: Bladder tumor, Intravesical ectopic recurrence

緒 言

膀胱腫瘍は TUR-Bt を中心に、膀胱保存的治療が多く行われている。しかし、術後に膀胱内異所性再発を認めることが多く、その予防が問題となっている。異所性再発の原因は、1) 術前、術中に、carcinoma in situ, dysplasia などを発見し得ず、術後に増殖してくる、2) 術中に腫瘍細胞を播種してしまう、3) 尿中に発癌物質が存在し新たに腫瘍が出現するなどが考えられている。再発予防を目的にさまざまな adjuvant therapy (膀胱内注入療法、抗癌剤経口投与など) の結果が報告されているが、未だ効果の確実な方法はない。われわれも従来より膀胱腫瘍の膀胱内異所性再発の予防を目的にマイトマイシン C (MMC) 膀胱注、塩酸ドキソルビシン (ADM) 膀胱注、放射線外部照射、

フルオロウラシル (5FU*) 内服を行ってきた。今回それら adjuvant therapy の再発予防効果、および腫瘍の再発に関与するリスクファクターの検討を行った。

対象および方法

対象症例は1969年4月より1986年3月までの期間に神奈川県立がんセンター泌尿器科において膀胱保存的治療を行った144例である (Table 1)。性別は男106例、女38例、男女比は2.8:1。年齢は20歳~89歳、平均64.8歳。腫瘍数は単発88例、多発47例。大きさは1 cm 未満45例、1~3 cm 64例、3 cm 以上27例。初回治療法は TUR-Bt 33例、膀胱高位切開による腫瘍切除22例、膀胱高位切開による術中照射50例、膀胱部分切除39例。組織型は移行上皮癌136例、扁平上皮癌

Table 1. 因子別再発率

		再 発		計
		な し	あ り	
性別	男	66 (62%)	40 (38%)	106 (74%)
	女	25 (66%)	13 (34%)	38 (26%)
年齢	～29	1 (100%)	0	1 (1%)
	30～39	0	0	0
	40～49	9 (75%)	3 (25%)	12 (8%)
	50～59	17 (68%)	8 (32%)	25 (17%)
	60～69	26 (50%)	26 (50%)	52 (36%)
	70～79	30 (67%)	15 (33%)	45 (31%)
	80～	8 (89%)	1 (11%)	9 (6%)
腫瘍数	1	57 (65%)	31 (35%)	88 (61%)
	2～4	24 (65%)	13 (35%)	37 (26%)
	5以上	6 (60%)	4 (40%)	10 (7%)
	不明	4 (44%)	5 (56%)	9 (6%)
大きさ	< 1 cm	35 (78%)	10 (22%)	45 (31%)
	1～3 cm	39 (61%)	25 (39%)	64 (44%)
	3 cm <	14 (52%)	13 (48%)	27 (19%)
	不明	3 (38%)	5 (63%)	8 (6%)
初回治療法	TUR-Bt	23 (70%)	10 (30%)	33 (23%)
	腫瘍切除	14 (64%)	8 (36%)	22 (15%)
	術中照射	32 (64%)	18 (36%)	50 (35%)
	膀胱部分切除	22 (56%)	17 (44%)	39 (27%)
組織型	TCC	86 (63%)	50 (37%)	136 (95%)
	SCC	4 (57%)	3 (43%)	7 (5%)
	AC	1 (100%)	0	1 (1%)
Grade	0	9 (100%)	0	9 (6%)
	1	28 (64%)	16 (36%)	44 (31%)
	2	43 (63%)	25 (37%)	68 (47%)
	3	11 (50%)	11 (50%)	22 (15%)
	不明	0	1 (100%)	1 (1%)
Stage	Low (pT _{1b} 以下)	78 (86%)	40 (34%)	118 (82%)
	High (pT ₂ 以上)	13 (52%)	12 (48%)	25 (17%)
	不明	0	1 (100%)	1 (1%)
増殖様式	pap. non-inva (PNT)	28 (67%)	14 (33%)	42 (29%)
	pap. inva (PIT)	35 (60%)	23 (40%)	58 (40%)
	non-pap. non-inva (NNT)	6 (75%)	2 (25%)	8 (6%)
	non-pap. inva (NIT)	19 (66%)	10 (34%)	29 (20%)
	不明	3 (43%)	4 (57%)	7 (5%)
Adjuvant Therapy	なし	29 (63%)	17 (37%)	46 (32%)
	あり	62 (63%)	36 (37%)	98 (68%)
	MMC 膀胱注	20 (71%)	8 (29%)	28 (19%)
	ADM 膀胱注	14 (70%)	6 (30%)	20 (14%)
	放射線療法	24 (63%)	14 (37%)	38 (26%)
	5FU	4 (57%)	3 (43%)	7 (5%)
	5FU+膀胱内注入	0	5 (100%)	5 (4%)
合 計		91 (63%)	53 (37%)	144

7例, 腺癌1例. 組織学的異型度 (Grade) はgrade 0 9例, grade 1 44例, grade 2 68例, grade 3 22例, 不明1例. 組織学的深達度 (Stage) は low stage (pT_{1b} 以下) 118例, high stage (pT₂ 以上) 25例, 不明1例. 増殖様式は papillary non-invasive type (PNT) 42例, papillary invasive type (PIT) 58例, non-papillary non-invasive type (NNT) 8例, non-papillary invasive type (NIT) 29例. 再発予防の adjuvant therapy として, MMC 膀胱注 20 mg/生食 40 ml 1～2回/週×5～20回, ADM 膀胱注 20～30 mg/生食 40～60 ml 1～2回/週×20回, 放射線外部照射 30～60 Gy, 5FU 内服 200 mg/日を用いた. 今回は retrospective study であり無作為抽出は行っていない.

結 果

A. 再発までの期間

再発症例は144例中53例 (36.8%) であった. 再発は初回治療後1年以内に再発例の43.4%, 2年以内73.6%, 3年以内84.9%, 5年以内96.2%, 最長7年4ヵ月後におきている (Table 2).

B. 因子別非再発率

非再発率は Kaplan Meier 法で算定した.

- 1) 男女別: 男女差はなかった (Fig. 1).
- 2) 年齢: 60歳代が最も再発率が高い. 60歳代と40歳代 ($P<0.05$), 60歳代と80歳代 ($P<0.01$) は有意差を認めた (Fig. 2).
- 3) 腫瘍数: 単発性腫瘍と多発性腫瘍の再発率に差はなかった (Fig. 3).
- 4) 腫瘍の大きさ: 大きい腫瘍ほど再発率が高く,

Table 2. 再発までの期間 再発症例に対し再度膀胱保存的治療後の再発 悪性進展 (grade, stage up)

◎ 再発までの期間

再発までの期間	6ヶ月	1年	2年	3年	4年	5年	7年	7年4ヶ月
症例数 (累計)	10	23	39	45	47	51	52	53
(再発症例中の%)	18.9%	43.4%	73.6%	84.9%	88.7%	96.2%	98.1%	100%
症例数 (年間)		23	16	6	2	4	1	1
(再発症例中の%)		43.4%	30.2%	11.3%	3.8%	7.5%	1.9%	1.9%

◎ 再発症例に対し再度膀胱保存的治療後の再発

再度保存例	再発あり	再発なし
41例	30例 (73.2%)	11例 (26.8%)

◎ 悪性進展 (Grade, Stage up)

	悪性進展までの期間 (平均)		
Grade up のみ	3例 (5.7%)	Grade 1→2 2例, Grade 2→3 3例	4~102ヶ月 (25.6ヶ月)
Grade & Stage up	2例 (3.8%)		
Stage up のみ	1例 (1.9%)	表在性→浸潤性 2例, pTa→pT ₁ b 1例	5~50ヶ月 (21.0ヶ月)

1 cm 未満と 1~3 cm ($P<0.05$), 1 cm 未満と 3 cm 以上 ($P<0.05$) の腫瘍の再発率に有意差を認めた (Fig. 4).

5) 初回治療法: TUR-Bt, 膀胱高位切開・術中照射, 膀胱高位切開・腫瘍切除, 膀胱部分切除の再発率に差はなかった (Fig. 5).

6) 組織型: 扁平上皮癌, 腺癌は症例数が少なく移行上皮癌と比較検討し得なかった.

7) Grade: grade 0 は再発なく, grade 1, grade 2, grade 3 と有意差を認めた ($P<0.001$). grade 1, grade 2 は大差なく, grade 3 は長期で grade 1, 2 と再発率に 20% の差がでるが有意差はない (Fig. 6).

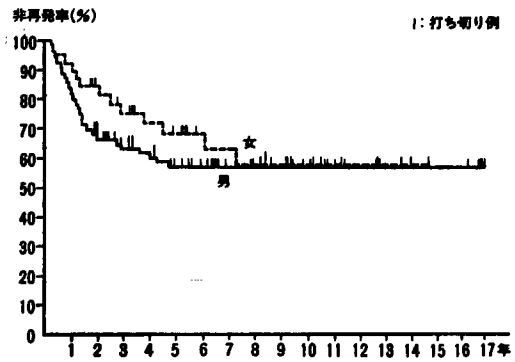


Fig. 1. 男女別非再発率

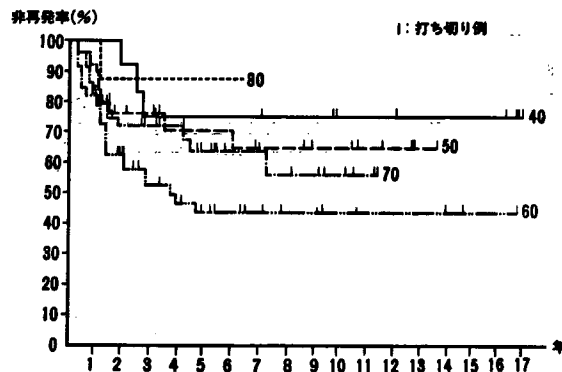


Fig. 2. 年齢別非再発率

8) Stage: Low stage より high stage の方が再発率が高い傾向にあるが有意差はない (Fig. 7).

9) 増殖様式: 差はなかった.

10) Adjuvant therapy: 無処置群と比べ, 放射線療法, 5 FU 内服, 5 FU 内服+膀胱は再発予防効果

はなかった. MMC 膀胱は 2 年以上で, ADM 膀胱は 3 年以上で若干の再発予防効果はあるが, 有意差はなかった (Fig. 8).

C. 再々発

1 度再発した症例に対し再度膀胱保存的治療を行っ

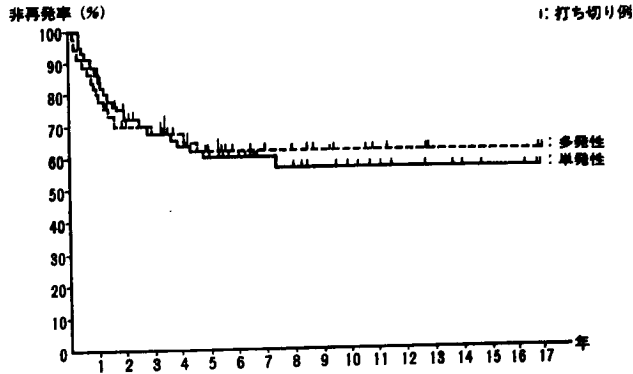


Fig. 3. 腫瘍数別非再発率

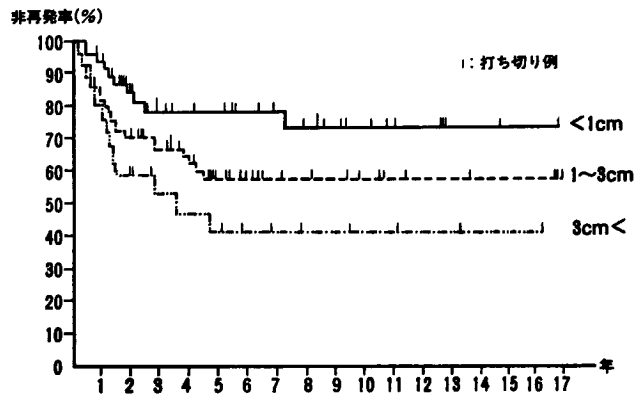


Fig. 4. 大きさ別非再発率

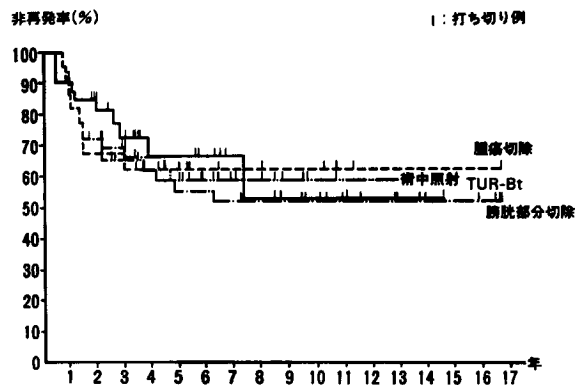


Fig. 5. 初回治療法別非再発率

た後に再び再発した症例は41例中30例(73.2%)であった(Table 2).

D. 再発症例の悪性進展 (Grade, Stage up)

再発症例の悪性進展は再発例53例中6例(11.3%), grade と stage がともに進行したのが2例(3.8%), grade up のみが3例(5.7%), stage up のみが1

例(1.9%)であった(Table 2).

考 察

再発腫瘍が再発する時期別の割合をみると1年以内が43.2%, 1~2年が30.2%, 2~3年が11.3%で, 3年以内に再発腫瘍の84.9%が再発しており(Table

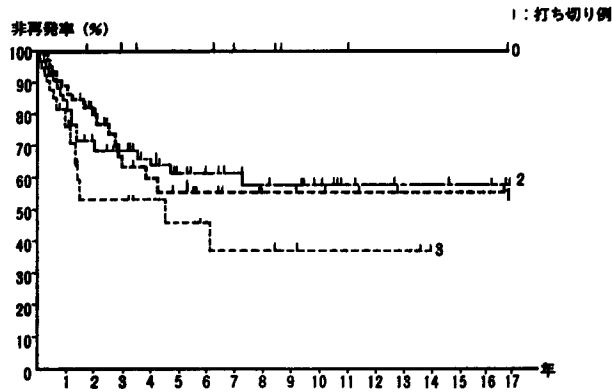


Fig. 6. Grade 別非再発率

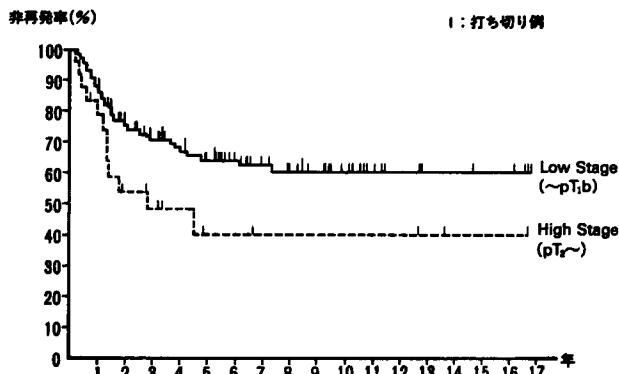


Fig. 7. Stage 別非再発率

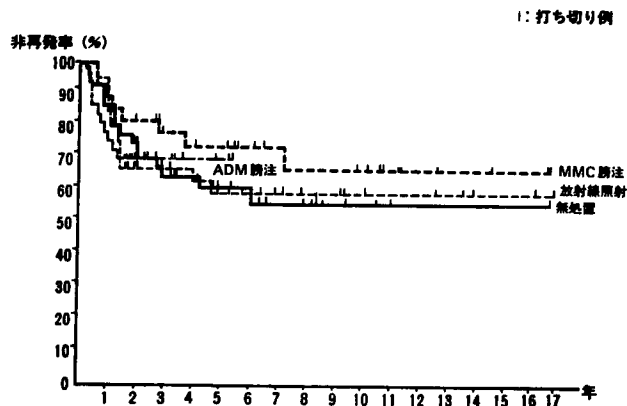


Fig. 8. Adjuvant Therapy 別非再発率

2), この間は特に厳重な観察が必要である。しかし, 7年4ヵ月後に再発するものもあり長期間の経過観察が必要である。われわれは尿細胞診 (1~2/月), 膀胱鏡 (3~4ヵ月ごと) で定期的に follow-up している。

再発するリスクの高い症例を事前に把握するため因子別の非再発率について検討した (Table 1). 再発率に差を認めたのは年齢, 腫瘍の大きさ, grade, stage であった。大きい腫瘍 (3 cm 以上), high

grade (grade 3), high stage ほど再発率が高かった。

年齢：年齢別では40歳代、80歳代が再発率が低く、60歳代が再発率が高かった。一般に若年者ほど low grade, low stage が多く、高齢者になるにつれて high grade, high stage のものが増加すると言われている¹⁾。われわれの症例では40歳代、80歳代は low grade, low stage が多く、60歳代は high grade, high stage のものが多いため再発率に差がでたと思われる。

腫瘍数：単発性腫瘍と多発性腫瘍は再発率に差はなかった。諸家の報告では有意差があるとの報告^{2,4,5)}と、有意差がなかったとの報告がある³⁾。今回は無作為抽出を行っていないため再発の危険性の高い症例に、より厳重な初回治療、adjuvant therapy を行ったため差がでなかったと思われる。

腫瘍の大きさ：腫瘍が大きいくほど再発率が高くなった。われわれと同様の結果⁴⁾や、逆に1cm以下が1~3cmの腫瘍より再発率が高いとの報告もある^{3,5)}。腫瘍の大きさは初回治療法決定のうえで大きい要素であり、初回治療法の差が再発率の差としてでたと思われる。

初回治療法：初回治療法別では再発率に差は認められなかった。low grade, low stage, 3cm未満の例で検討すると、他の治療方法に比し部分切除術の治療成績が良い(有意差 $P < 0.05 \sim 0.01$) (Fig.9)。部分

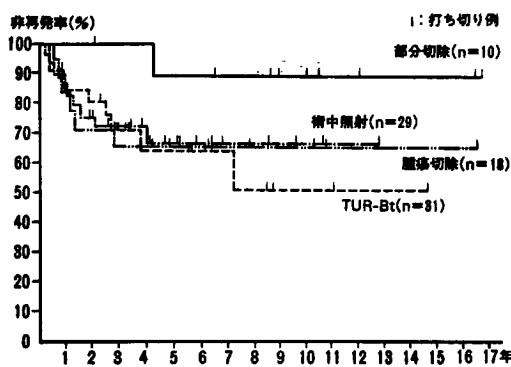


Fig. 9. Low grade, low stage, 3 cm 未満の腫瘍の初回治療法別非再発率

切除術が術中の腫瘍の implantation, 腫瘍の取り残しが少ないためと思われるが、low grade, low stage で小さい腫瘍に対し部分切除術が適当かは難しい問題である。TUR 後の再発の原因とされる術中 implantation を減少させるために内田⁶⁾は術後3日間低濃度制癌剤持続膀胱注療法を行い良好な結果を得ている。手術侵襲の少ない TUR が今後も治療法の主流になるだろうが、再発予防の観点からの術式の選択、術中 implantation 防止についてさらに検討を加える必要がある。われわれは膀胱保存的治療の観点から以前より術中照射を行っており、再発防止の点からも良好な成績をあげている⁷⁾。今回 low grade, low stage, 3 cm 未満の例では術中照射後の非再発率は TUR と部分切除術の間である。TUR で十分に切除できないと思われる症例に対し積極的に行うべき治療法と思われる。

Adjuvant therapy: 膀胱腫瘍の術後の無処置群でも再発をみない例も多く認められる (23~61%)^{8,9-10)}。われわれの症例で無処置群46例中29例 (63.0%) が adjuvant therapy を施行することなく再発も認めない。再発するリスクの低い症例にまで adjuvant therapy を施行することが適当かはさらに検討する必要があると思われた。Fitzpatrick ら¹¹⁾は術後3カ月目に再発しない症例のその後の再発率は20%で、逆に3カ月目に再発したものが続けて再発する率は90%と報告し、adjuvant therapy の導入は3カ月目の再発の有無を見てから判断するのが適当ではないかと提案している。

Adjuvant therapy 別の非再発率を見ると、文献的には MMC 膀胱注、ADM 膀胱注は再発予防効果があるという報告が多い^{8,9)}。今回のわれわれの成績では MMC 膀胱注、ADM 膀胱注と無処置群では有意差はなく、術後長期間では若干の効果を認めたが短期間では差はなかった。放射線照射、5FU 内服も再発予防効果はなかった。しかし、全体としては効果がなかった5FU 内服も、個々の症例でみると、初回治療後3年間に再発を7回繰り返していた症例が5FU 内服後7年6カ月再発を認めないという例もある (Fig. 10)。adjuvant therapy の効果は症例により異なり、一律に否定することもできない。なお今回のわれわれの症

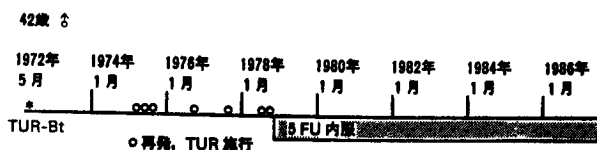


Fig. 10. 5FU 有効例

例では諸家の報告と比べ無処置群の非再発率が良好であったため adjuvant therapy の効果に差がでなかったと思われた。今後症例別に薬物の感受性検査を行うことが可能となれば、より効果的な adjuvant therapy が行えると期待される。

再発例: 1度再発した症例の2度目以後の非再発率(26.8%) (Table 2) は初回治療例の非再発率(63.2%)の半分以上である。初回治療例と再発例の非再発率は異なり^{5,10)}、再発を繰り返す症例と再発しない症例は別個の性質を持つものと考えられる。膀胱保存的治療が行われることが多い現状から再発症例の再々再発予防は重要で、初発群と再発群とは別のものとして分け adjuvant therapy の効果を検討する必要があると思われた。

以上の結果より今回の検討では再発するリスクの高いものとして 3 cm 以上, high grade, high stage, 再発例が挙げられる。Dalesio ら¹²⁾は年1回以上再発を繰り返す例, 多発例, 3 cm 以上の腫瘍を, 横川ら²⁾は, 多発性, 細胞診陽性・疑陽性, grade 2 の症例を再発するリスクの高いものとして挙げている。

悪性進展: 再発に伴って悪性進展を示したのは6例(再発症例の11.3%)であった。膀胱腫瘍は再発に伴い悪性進展を示すものがあり(7~19%)^{2,5,13)}治療方法の選択に影響を及ぼす。悪性進展を事前に検出することが最も望ましく、染色体分析などが検討されているが未だ適当なものが発見されていない。横川ら²⁾は悪性進展のリスクの高いものは、細胞診陽性・疑陽性, grade 2, grade 3, 腔内再発が頻発するものと報告している。われわれの症例で stage up した3例中、表在癌から浸潤癌に stage up したのは2例で、1例は元来 grade 3, 1例は grade 2 から grade 3 への grade up を伴い浸潤癌へと悪性進展した時点では共に grade 3 となっている。Heney ら¹³⁾は high grade であるほど stage up や転移をきたしやすく, grade 3, T1 症例の48%が悪性進展を示すと報告している。grade 3, あるいは grade 3 への grade up 症例が必ずしも stage up を示すとはかぎらないがリスクの高いものとして厳重な経過観察が必要と思われた。悪性進展は初回治療時より最短4ヵ月, 最長8年6ヵ月で起きており、この面からも3~4ヵ月ごとに長期間、厳重な経過観察が必要である。

結 語

- 1) 膀胱腫瘍術後症例の36.8%に異所性再発を認めた。
- 2) 再発症例は初回治療例に比べ再度再発する危険

性が高く、初回治療例よりさらに厳重な再発予防の注意が必要である。

3) High grade, high stage, 3 cm 以上の腫瘍が再発のリスクが高かった。

4) MMC 膀胱注, ADM 膀胱注は術後長期間で若干の再発予防効果を認めた。5FU 内服は全体としては効果は認めなかったが、個々の症例では効果を認めたものもあり, adjuvant therapy の効果は症例により異なり一律に否定することはできない。

5) 再発例の11.3%に悪性進展を認め、特に grade 3 症例は悪性進展のリスクが高いものとして厳重な経過観察が必要と思われた。

文 献

- 1) 當眞嗣裕, 横川正之, 福井 敏, 関根英明, 山田拓己, 野呂 彰, 大島博幸, 根岸壮治, 細田和成, 河合恒雄, 鷺塚 誠, 酒井邦彦, 斎藤 隆, 大和田文雄, 田利清信, 石渡大介, 岡 薫, 皿田敏明: 膀胱腫瘍の臨床統計的観察 第2報 初診時年齢と予後. 日泌尿会誌 77: 742~746, 1986
- 2) 横川正之, 福井 敏, 関根英明, 山田拓己, 野呂彰, 根岸壮治, 細田和成, 河合恒雄, 鷺塚 誠, 酒井邦彦, 斎藤 隆, 大和田文雄, 田利清信, 石渡大介, 岡 薫, 皿田敏明: 表在性膀胱腫瘍の腔内再発と悪性進展. 日泌尿会誌 76: 378-382, 1985
- 3) 松岡 啓, 植田省吾, 大蔵裕司, 藤井善隆, 野田進士, 江藤耕作: 表在性膀胱腫瘍の再発率に関する検討. 日泌尿会誌 76: 850-858, 1985
- 4) 高士宗久, 村瀬達良, 三矢英輔, 水野正一, 浜島信之, 青木国雄, 大野良之: 表在性膀胱癌における再発因子の統計的解析—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: 39-49, 1987
- 5) 丸 彰夫, 南谷正水, 小柳知彦, 大橋伸生, 山田智二, 藤枝順一郎, 大室 博, 西田 亨, 草膳佑幸, 網野 勇, 兼田達夫, 工藤哲男, 川倉宏一, 阿部弥理, 高松恒夫, 三橋公美, 大塚 晃, 本村勝昭, 南 茂正, 佐藤昭策, 伊藤勇市, 久島貞一, 波治武美: 膀胱癌に対する長期抗癌剤膀胱内注入療法による再発予防効果. 日泌尿会誌 77: 1089-1098, 1986
- 6) 内田豊昭, 小林健一, 本田直康, 荒川 孝, 小俣二也, 遠藤忠雄, 石橋 晃, 小柴 健: 膀胱腫瘍に対する術後3日間低濃度制癌剤持続膀胱内注入療法の検討. 日泌尿会誌 76: 354-359, 1985
- 7) Matumoto K, Kakizoe T, Mikuriya S, Tanaka T, Kondo I and Umegaki Y: Clinical evaluation of intraoperative radiotherapy for carcinoma of the urinary bladder. Cancer 47: 509-513, 1981
- 8) 尾崎雄治郎, 津島知靖, 那須保友, 赤木隆文, 小浜常昭, 松村陽右, 大森弘之: 表在性膀胱腫瘍に

- 対する制癌剤再発予防注入療法. 日泌尿会誌 77: 1493-1500, 1986
- 9) 新島端夫, 小磯謙吉, 赤座英之: 表在性膀胱腫瘍術後再発予防に関する研究—協同研究による randomized study の成績を中心に—. 表在性膀胱腫瘍に対する注入療法—泌尿器がん化学療法シリーズ (1), 岡島英五郎, 古武敏彦, 吉田 修編, 蟹書房, 東京, 135-147, 1985
- 10) 野口純男, 窪田吉信, 執印太郎, 三浦 猛, 森山正敏, 桜本敏夫, 大島博幸: 表在性膀胱腫瘍に対する Aclacinomycin-A (ACM) の膀胱内注入療法. 泌尿紀要 30: 1153-1158, 1984
- 11) Fitzpatrick JM, West AB, Butler MR, Lane V and O' Flynn JD: Superficial bladder tumors (Stage pTa, Grades 1 and 2): The importance of recurrence pattern following initial resection. J Urol 135: 920-922, 1986
- 12) Dalesio O, Schulman CC, Sylvester R, De Pauw M, Robinson M, Denis L, Smith P, Viggiano G and Members of the European Organization for Research on Treatment of Cancer, Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group: Prognostic factors in superficial bladder tumors. A Study of the European Organization for Research on Treatment of Cancer: Genitourinary tract cancer cooperative group. J Urol 129: 730-733, 1983
- 13) Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, Frable W, Corder MP, Hafermann MD and Hawkins IR for National Bladder Cancer Collaborative Group A. Superficial bladder cancer: Progression and recurrence. J Urol 130: 1083-1086, 1983

(1987年5月20日受付)