

膀胱癌に関する研究

第Ⅲ編 悪性度に関する病理組織学的研究

(予後に影響をおよぼす組織像の分析と抽出)

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 稲田 務教授)

助手 吉 田 修

STUDIES ON CARCINOMA OF THE URINARY BLADDER

III. PATHOHISTOLOGICAL INVESTIGATIONS ON MALIGNANCY
(BIOSTATISTICAL ANALYSIS OF HISTOLOGICAL PICTURES
MIGHT AFFECT THE PROGNOSIS)

Osamu YOSHIDA

*From the Department of Urology, Kyoto University, Faculty of Medicine**(Director: Prof. T. Inada, M. D.)*

Pathohistological studies on the malignancy of carcinoma of the urinary bladder, which might give influences to the prognosis of patient, were carried out on total of 175 cases examined at the urology clinic of the Kyoto University Hospital, consisting of 129 cases in whom all layers section was available and of 46 cases in whom histological examination of the bladder other than the leading area of the tumor was feasible. The results are summarized as follows.

1) Classification of all cases by cell type of the tumors showed that as Table 2 indicates, pure transitional cell carcinoma 129 cases (73.7%), pure squamous cell carcinoma 16 cases (9.1%), undifferentiated carcinoma 15 cases (8.6%), transitional cell carcinoma with squamous area 5 cases (2.9%) and adenocarcinoma or adenomatous cell tendency 5 cases (2.9%). The prognosis indicated by 5 years survival rate in each group of transitional cell, squamous cell and undifferentiated cell carcinomas was 54.2%, 18.8%, and 12.1%, respectively (Fig. 1, Table 3).

2) Distribution of 129 cases of transitional cell carcinoma classified according to histological grading of the American Bladder Tumor Registry showed that grade I 37.2%, grade II 22.5%, grade III 27.1% and grade IV 13.2%. The 5 years survival rate in each of grade I, II, III and IV groups was 87.4%, 52.3%, 22.2%, and 0%, respectively (Fig. 2, Table 5). Sixteen cases of squamous cell carcinoma were also divided by same criteria into 5 cases of grade II, 6 of grade III and 5 of grade IV, and their prognosis was the worse in the more undifferentiated types.

3) The relationship between the staging of infiltration and the grading of differentiation showed that, as seen in Table 6, the more undifferentiated types consisted of the more proportions of severe infiltration. As shown in Fig. 3, the 5 years survival rate in each group was stage O 87.6%, stage A 24.8%, stage B₁ 43.6%, stage B₂ 0% and stage C 10.9%. It was demonstrated that the prognosis was in generally similar between stage A and B₁ as well as between stage B₂ and C (Table 7).

4) Presence or absence of intravascular tumor-cell emboli in the bladder wall gave serious significance on prognosis. Relationship between intravascular emboli and grade of cell di-

differentiation or stage of infiltration confirmed that the higher incidence of emboli was evident in the more undifferentiated or more infiltrated cases. In addition, cases with tumor-cell emboli had worse prognosis than without emboli, and the fact was also true when the comparison was made among cases with same staging (Fig. 4, Table 8, 9, 10).

5) Prognosis was also evaluated in regard to mode of infiltration. It was demonstrated that prognosis was best in en bloc invasion, followed by tentacular invasion and worst in lymphatic spread (Fig. 5, 6, Table 11, 12).

6) Fibrous reaction of interstitial tissue in the leading area of the tumor was noticed to show protecting significance of the tumor-bearing subjects. It was found that the cases with fibrous proliferation in the interstitial tissue of the leading area have better prognosis than cases without such proliferation. Furthermore cellular reaction of interstitial tissue in the leading area was most efficient when exudating cells completely surround the leading area of the tumor. Prognosis in such cases was confirmed to be better than in cases with incomplete surrounding type. As the exudative cell elements, plasma cells and lymphocytes often exhibit complete surrounding type while neutrophils and eosinophils usually display incomplete surrounding type (Fig. 7, 8, 9, Table 13, 14, 15, 16, 17).

7) Based on the above mentioned findings, it was concluded that the histological pictures which may concern the prognosis of cancer of the urinary bladder are a) cell type of the tumor, b) grade of cell differentiation, c) stage of infiltration, d) tumor-cell emboli in the bladder wall, e) mode of infiltration and f) interstitial fibrous reaction and interstitial cellular reaction with certain forms. It will be emphasized that detail examination of such histological pictures are essential on pathohistological study of cancer of the urinary bladder.

目 次

I 緒 言

II 研究方法

- 1) 研究対象
- 2) 組織標本作製法
- 3) 生存率算出法

III 研究成績

- 1) 腫瘍細胞型
- 2) 細胞分化度
- 3) 浸潤度
- 4) 膀胱壁脈管内腫瘍栓塞
- 5) 腫瘍浸潤発育形態
- 6) 間質反応

IV 総括と考按

V 結 語

I 緒 言

癌の組織学的悪性度については、von Hansemann, Broders 以来諸家の判定法があり、いずれも群別予後の公算を告げるものとして、諸家がその経験に基づいて抽出した組織像に理論的な裏付けをしたものとみなすことが出来る。

膀胱癌の組織学的悪性度については、Geraghty (1915)¹⁾ 以来、Broders (1922)²⁾, Mc Donald & Thompson (1948)³⁾, Melicow (1952)⁴⁾, Brice (1955)⁵⁾, Marshall (1956)⁶⁾ 等の研究があるが、Dean, Ash, Mostofi 等の American Bladder Tumor Registry^{7) 8) 9) 10) 11) 12)}, また Dukes, Pugh, Payne 等の Institute of Urology (London)^{13) 14) 15) 16) 17)} および Jewett —^{17) 18) 19)} ^{20) 21) 22) 23) 24) 25)} の研究は、特に高く評価されている。

これら諸家の判定法の根幹をなすものは、腫瘍細胞型別に分類した細胞分化度と腫瘍浸潤度であると云えよう。確かに、彼等の提唱する判定法は、群別予後の公算を告げることにおいては便利なものではあるが、一つ一つの症例について組織学的悪性度と予後との関係を検討するとき、これらのある特定の判定法を採用するのみでは不充分であり、予後に影響をおよぼすと考えられる組織像をより深く検討することが如何に重要かを痛感する。

かかる観点より著者は、京大泌尿器科の過去

11年間の膀胱癌症例につき、予後に影響をおよぼす組織像の分析および抽出と、その応用を目的とし、病理組織学的検討を行なった。その結果をここに報告し、諸賢の御批判を仰ぎたいと考える。

II 研究方法

1) 研究対象

1954年より1964年に至る期間に、京大泌尿器科において手術的に治療した原発性膀胱癌症例のうち、検索可能な組織標本作製し得たもので、そのうえ予後の明らかな175例を対象とした。Table 1 に示す如く、男子139例、女子36例よりなる。なお、尿膜管腫瘍例は含まれていない。

Table 1. Sex distribution of patients with bladder cancer.

Sex	Number	Per cent
Male	139	79.4
Female	36	20.6
Total	175	100.0

2) 組織標本作製法

組織標本の作製にあたっては、癌塊の中心を通り、發育方向に可及的平行な断面を有し、しかも癌塊の辺縁ないし周囲組織を充分含む全層標本とするよう注意した。更に癌塊の辺縁で發育方向に平行の断面を有する標本も同時に作製し、腫瘍全体が検索出来るようにした。

このようにして、満足すべき全層標本作製し得たのは128例であり、残りの47例は標本内に癌塊全体は含まれていないが、観察が可能であった症例である。生検により採取した標本は、今回の研究には含まれていない。

染色法は、H・E 染色を主体としたが、必要に応じて、van Gieson 染色、Azan-Mallory 染色、PAS 染色、Methyl green pyronin 染色を行なった。

van Gieson 染色、Azan-Mallory 染色は、間質結合組織の検索のため、PAS 染色は腺癌および基底膜の検索のため、Methyl green pyronin 染色は、間質における滲出細胞の検索のために行なったものであるが、あくまでも補助的であり、H・E 染色標本で不充分と考えた場合にのみ行なった。

3) 生存率算出法

第II編に述べた方法により、実測生存率を算出した。各群の平均年齢には統計学上有意の差が認められなかったもので、相対生存率の算出は行なわなかった。また、いわゆる手術死症例は含まれていない。

III 研究成績

1) 腫瘍細胞型

175例の腫瘍細胞型別頻度は、Table 2 に示す如くである。即ち、移行上皮癌(純粋型)129例(73.7%)が最も多く、次いで、扁平上皮癌(純粋型)16例(9.1%)、未分化癌15例(8.6%)、乳頭腫5例(2.9%)、扁平上皮化生を伴う移行上皮癌5例(2.9%)、腺癌あるいは腺上皮化生を伴うもの5例(2.9%)となっている(Fig. 10~21)。

腫瘍細胞型別の予後を見ると Table 3 および Fig. 1 に示す如く、移行上皮癌129例は、1年生存率76.7%、3年生存率58.7%、5年生存率54.2%であり、扁平上

Table 2. Distribution of cell type of carcinoma in 175 patients.

Cell type	Number	Per cent
Papilloma	5	2.9
Pure transitional cell carcinoma	129	73.7
Transitional cell carcinoma with squamous area	5	2.9
Pure squamous cell carcinoma	16	9.1
Adenocarcinoma or adenomatous cell tendency	5	2.9
Undifferentiated carcinoma	15	8.6
Total	175	100.0

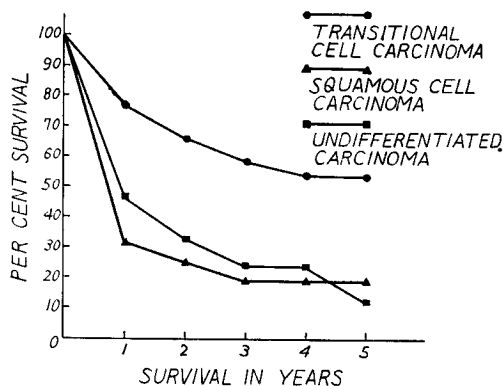


Fig. 1. Survival from treatment according to tumor cell type in 175 cases with carcinoma of bladder.

皮膚癌16例では、1年生存率31.2%，3年および5年生存率はそれぞれ18.8%であり、未分化癌15例では、1年生存率46.7%，3年生存率24.2%，5年生存率12.1%となっており、移行上皮癌と比較すると、扁平上皮癌および未分化癌の予後は不良である。

また一部に扁平上皮化生を伴う移行上皮癌5例は、1年以内死亡1例、2～3年死亡1例、2～3年生存経過観察中2例、5年生存1例となっており、腺癌あるいは腺上皮化生を伴うもの5例では1年以内死亡1例、1～2年死亡1例、3～4年死亡1例、5年生存2例となっている。

なお、乳頭腫5例は全例生存している。

2) 細胞分化度

移行上皮癌の分化度による分類については、Amer-

ican Bladder Tumor Registry²⁶⁾の規準に従った。

乳頭腫：上皮細胞は正常膀胱粘膜と区別出来ず、3～5層の細胞層よりなり、基底膜上に規則正しく排列しているもの (Fig. 10)。

移行上皮癌第Ⅰ度 (grade I)：細胞層が5層以上あった場合、また時に有糸分裂が認められ、細胞はより密に排列し、基底層より上層へかけての細胞分化傾向が認められなかった場合、第Ⅰ度とする (Fig. 11)。

移行上皮癌第Ⅱ度 (grade II)：第Ⅰ度と第Ⅲ度の中間的なものを第Ⅱ度とする (Fig. 12)。

移行上皮癌第Ⅲ度 (grade III)：有糸分裂が多く認められ、巨細胞や、anaplastic cell のあるもの (Fig. 13)。

移行上皮癌第Ⅳ度 (grade IV)：最も未分化なもの。

Table 3. Survival from treatment according to tumor cell type.

I. Transitional cell carcinoma							
Yr. of observation	l_x	d_x	w_x	l'_x	q_x	p_x	$P_x \times 100$ (%)
0 ~ 1	129	30	—	129	0.233	0.767	76.7
1 ~ 2	99	14	9	94.5	0.148	0.852	65.3
2 ~ 3	76	7	14	69	0.101	0.899	58.7
3 ~ 4	55	4	6	52	0.077	0.923	54.2
4 ~ 5	45	0	2	44	0	1	54.2
5 ~	43						
II. Squamous cell carcinoma							
Yr. of observation	l_x	d_x	w_x	l'_x	q_x	p_x	$P_x \times 100$ (%)
0 ~ 1	16	11	—	16	0.688	0.312	31.2
1 ~ 2	5	1	—	5	0.200	0.800	25.0
2 ~ 3	4	1	—	4	0.250	0.750	18.8
3 ~ 4	3	0	1	2.5	0	1	18.8
4 ~ 5	2	0	—	2	0	1	18.8
5 ~	2						
III. Undifferentiated carcinoma							
Yr. of observation	l_x	d_x	w_x	l'_x	q_x	p_x	$P_x \times 100$ (%)
0 ~ 1	15	8	—	15	0.533	0.467	46.7
1 ~ 2	7	2	1	6.5	0.308	0.692	32.3
2 ~ 3	4	1	—	4	0.250	0.750	24.2
3 ~ 4	3	0	1	2.5	0	1	24.2
4 ~ 5	2	1	—	2	0.500	0.500	12.1
5 ~	1						

l_x : No. alive at beginning of yr.

d_x : No. dying during yr.

w_x : No. last seen alive during yr.

l'_x : Effective no. exposed to risk of dying.

q_x : Proportion dying during yr.

p_x : Proportion surviving during yr.

P_x : Proportion surviving from treatment to end of yr.

未分化癌ないし単純癌とは、僅かに移行上皮の形態を有する細胞が存在するか否かにより決められる (Fig. 14).

また扁平上皮癌の細胞分化度による分類は、Broders の根本理念である、未分化細胞の量的パーセントによる分類法に従った (Fig. 15, 16, 17).

移行上皮癌 129 例の細胞分化度別頻度は、Table 4 に示す如く、grade I : 48 例 (37.2%), grade II : 29 例 (22.5%), grade III : 35 例 (27.1%), grade V : 17 例 (13.2%) であった.

扁平上皮癌 16 例では、Table 4 に示す如く grade II : 5 例, grade III : 6 例, grade IV : 5 例であった.

細胞分化度と予後との関係をまず移行上皮癌においてみると、Table 5, Fig. 2 に示す如く、grade I 48 例では、1 年生存率 91.7%, 3 年および 5 年生存率は、それぞれ 87.4% と極めてよい。grade II 29 例では、1 年生存率 79.3%, 3 年生存率 65.4%, 5 年生存率 52.3% と低下し、更に grade III では、1 年生存率 60.0%, 3 年生存率 32.8%, 5 年生存率 22.2% とな

Table 4. Incidence of histological grades in cases of transitional cell carcinoma and squamous cell carcinoma.

Transitional cell carcinoma	Number	Per cent
Grade I	48	37.2
Grade II	29	22.5
Grade III	35	27.1
Grade IV	17	13.2
Total	120	100.0
Squamous cell carcinoma		
Grade II	5	31.3
Grade III	6	37.5
Grade IV	5	31.3
Total	16	100.0

り、grade IV では、1 年生存率 58.8%, 3 年生存率 9.8%, 5 年生存率 0% と極めて不良となっている.

扁平上皮癌の 16 例では、grade II は 1 年以内死亡 2 例、2~3 年死亡 1 例、5 年以上生存 2 例であり、grade III は 1 年以内死亡 5 例、2~3 年生存経過観察中 1 例であり、grade IV は、1 年以内死亡 4 例、1~2 年死亡 1 例であった.

3) 浸潤度

Jewett の分類に従った。即ち stage O : 全く浸潤を欠くもの、stage A : 腫瘍先進部が粘膜下層迄のもので、stage O とは、基底膜を貫いているか否かで区別出来る。stage B₁ : 腫瘍先進部が筋層の半ばまでのもの、stage B₂ : 腫瘍先進部が筋層の半ばを越えているもの、stage C : 腫瘍先進部が筋層を貫通し、漿膜を越えているもの。その頻度を、細胞型および分化度別にみると Table 6 に示す如くである.

移行上皮癌第 I 度では、45 例中 1 例のみが A で他の 44 例はすべて O であり、第 II 度では 29 例中 13 例が O, 14 例が A, 2 例が B₁ であった。つまり移行上皮癌第 II 度には、浸潤傾向を有しないものと、有するものの二者が約半数づつあることが判明した。移行上皮癌第 III 度

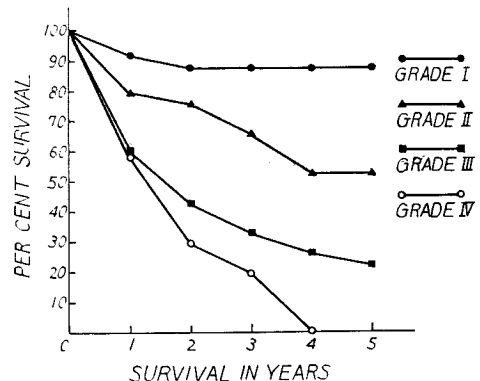


Fig. 2. Survival from treatment according to grade in 129 cases with transitional cell carcinoma.

Table 5. Survival from treatment according to grade in cases with transitional cell carcinoma.

grade I.							
Yr. of observation	l_x	d_x	w_x	l'_x	q_x	p_x	$P_x \times 100$ (%)
0 ~ 1	48	4	—	48	0.083	0.917	91.7
1 ~ 2	44	2	3	42.5	0.047	0.953	87.4
2 ~ 3	39	0	4	37	0	1	87.4
3 ~ 4	35	0	4	33	0	1	87.4
4 ~ 5	31	0	2	30	0	1	87.4
5 ~	29						

grade II.

Yr. of observation	l_x	d_x	w_x	l'_x	q_x	p_x	$P_x \times 100$ (%)
0 ~ 1	29	6	—	29	0.207	0.793	79.3
1 ~ 2	23	1	5	20.5	0.049	0.951	75.4
2 ~ 3	17	2	4	15	0.133	0.867	65.4
3 ~ 4	11	1	2	10	0.200	0.800	52.3
4 ~ 5	8	0	1	7.5	0	1	52.3
5 ~	7						

grade III.

Yr. of observation	l_x	d_x	w_x	l'_x	q_x	p_x	$P_x \times 100$ (%)
0 ~ 1	35	14	—	35	0.400	0.600	60.0
1 ~ 2	21	6	1	20.5	0.293	0.707	42.4
2 ~ 3	14	3	1	13.5	0.226	0.774	32.8
3 ~ 4	10	2	1	9.5	0.211	0.789	25.9
4 ~ 5	7	1	—	7	0.143	0.857	22.2
5 ~	6						

grade IV

Yr. of observation	l_x	d_x	w_x	l'_x	q_x	p_x	$P_x \times 100$ (%)
0 ~ 1	17	7	—	17	0.412	0.588	58.8
1 ~ 2	10	5	—	10	0.500	0.500	29.4
2 ~ 3	5	3	1	4.5	0.667	0.333	9.8
3 ~ 4	1	1	—	1	1	0	0
4 ~ 5							
5 ~							

Table 6. Relation of stage and grade in 150 patients with carcinoma of bladder.

	O	A	B ₁	B ₂	C	Total
Transitional cell carcinoma						
Grade I	44	1				45
Grade II	13	14	2			29
Grade III		8	4	5	13	30
Grade IV		1	1	2	7	11
Squamous cell carcinoma						
Grade II		1		3	1	5
Grade III				1	3	4
Grade IV			1	2	2	5
Transitional cell carcinoma with squamous area			2	1	1	4
Adenocarcinoma or adenomatous cell tendency	3	1			1	5
Undifferentiated carcinoma			3	2	7	12
Total	60	26	13	16	35	150

Table 7. Survival from treatment according to stage.

Stage O.							
Yr. of observation	l_x	d_x	w_x	l'_x	q_x	p_x	$P_x \times 100$ (%)
0 ~ 1	60	3	—	60	0.050	0.950	95.0
1 ~ 2	57	3	7	53.5	0.056	0.944	89.7
2 ~ 3	47	1	7	43.5	0.023	0.977	87.6
3 ~ 4	39	0	5	36.5	0	1	87.6
4 ~ 5	34	0	1	33.5	0	1	87.6
5 ~	33						
Stage A.							
Yr. of observation	l_x	d_x	w_x	l'_x	q_x	p_x	$P_x \times 100$ (%)
0 ~ 1	26	8	—	26	0.308	0.692	69.2
1 ~ 2	18	5	2	17	0.294	0.706	48.9
2 ~ 3	11	2	1	10.5	0.190	0.810	39.6
3 ~ 4	8	0	—	8	0	1	39.6
4 ~ 5	8	0	—	8	0	1	39.6
5 ~	8						
Stage B ₁ .							
Yr. of observation	l_x	d_x	w_x	l'_x	q_x	p_x	$P_x \times 100$ (%)
0 ~ 1	13	5	—	13	0.385	0.615	61.5
1 ~ 2	8	1	1	7.5	0.133	0.867	53.3
2 ~ 3	6	1	1	5.5	0.182	0.818	43.6
3 ~ 4	4	0	1	3.5	0	1	43.6
4 ~ 5	3	0	—	3	0	1	43.6
5 ~	3						
Stage B ₂ .							
Yr. of observation	l_x	d_x	w_x	l'_x	q_x	p_x	$P_x \times 100$ (%)
0 ~ 1	16	7	—	16	0.438	0.562	56.3
1 ~ 2	9	3	—	9	0.333	0.667	37.5
2 ~ 3	6	5	—	6	0.833	0.167	6.3
3 ~ 4	1	1	—	1	1	0	0
4 ~ 5							
5 ~							
Stage C.							
Yr. of observation	l_x	d_x	w_x	l'_x	q_x	p_x	$P_x \times 100$ (%)
0 ~ 1	35	19	—	35	0.543	0.475	45.7
1 ~ 2	16	6	1	15.5	0.387	0.613	28.0
2 ~ 3	9	2	2	8	0.250	0.750	21.0
3 ~ 4	5	1	1	4.5	0.222	0.778	16.3
4 ~ 5	3	1	—	3	0.333	0.667	10.9
5 ~	2						

では、30例中A：8例，B₁：4例，B₂：5例，C：13例であり、すべて浸潤性である。移行上皮癌第四度でも、11例中A：1例，B₁：1例，B₂：2例，C：7例であり、やはりすべて浸潤性であった。

一部に扁平上皮化生を伴う移行上皮癌4例では、すべてB₁以上であった。

扁平上皮癌第二度では、5例中A：1例，B₂：3例，C：1例であり、第三度では4例中B₂：1例，C：3例であり、第四度では5例中B₁：1例，B₂：2例，C：2例であり、扁平上皮癌14例では、すべてが浸潤性であった。

腺癌乃至腺上皮様構造を有する膀胱癌5例では、O：3例，A：1例，C：1例であり、浸潤傾向を有しないものもあり得るといえる。

未分化癌12例では、B₁：3例，B₂：2例，C：7例であり、浸潤傾向の強いことが分った。

一方、浸潤度別に予後を見ると、Table 7, Fig. 3に示す如くである。

つまり、stage O の60例の1年生存率は95.0%，3年および5年生存率はそれぞれ87.6%と極めて良好である。

stage A の26例の1年生存率は69.2%，3年生存率は39.6%，5年生存率も39.6%であった。

stage B₁ 13例の1年生存率は61.5%，3年および5年生存率はそれぞれ43.6%であり、stage A と類似の傾向を有している。

stage B₂ 16例の1年生存率は56.2%，3年生存率は6.3%，5年生存率は0%であった。

stage C 35例の1年生存率は45.7%，3年生存率は21.0%，5年生存率は10.9%であり、stage B₂ とよく類似した傾向を有しているといえる。

4) 膀胱壁脈管内腫瘍栓塞

膀胱壁の脈管内（リンパ管および静脈）腫瘍栓塞の

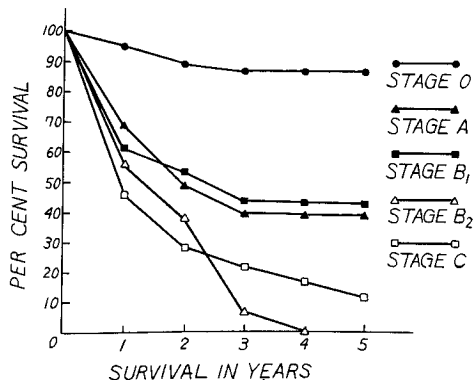


Fig. 3. Survival from treatment according to stage in 150 cases with carcinoma of bladder.

有無につき検索したが、Table 8 は、腫瘍細胞型および細胞分化度と脈管内腫瘍栓塞の有無との関係を示したものである。全体として、未分化なものほど脈管内栓塞の認められる率が高くなる傾向が明らかに認められる。

更に、Table 9 は、浸潤度と脈管内腫瘍栓塞の有無との関係を示したものである。浸潤が進むにつれ、栓塞を認める率が高くなる。即ち、stage O では脈管内腫瘍栓塞を認めた例がないが、stage A では27例中6例 (22.2%)，stage B₁ では11例中4例 (36.4%)，stage B₂ では15例中7例 (46.7%)そして stage C では29例中実に26例 (89.7%)にも栓塞が認められた。全体として、129例中43例、つまり34.0%に脈管内腫瘍栓塞が認められ、これを浸潤性癌82例 (stage A以上)についていうと52.4%と、半数以上にこれが認められたことになる (Fig. 25, 26, 27, 28)。

脈管内腫瘍栓塞を認めた43例の予後は、Table 10, Fig. 4に示す如く、1年生存率48.8%，3年生存率17.0%，5年生存率11.4%となっており、腫瘍栓塞を認めなかった86例1年生存率87.2%，3年生存率67.7%，5年生存率66.1%と比較すると、非常に悪いことが明らかである。

腫瘍栓塞が認められなかったもの86例には、stage O が46例含まれているので、予後がよくなることが考えられる。そこで、この46例を除いた予後もみると39例の1年生存率は74.4%，3年生存率41.5%，5年生存率は37.6%となっており、明らかに栓塞の認められたものに比して予後のよいことが分る。

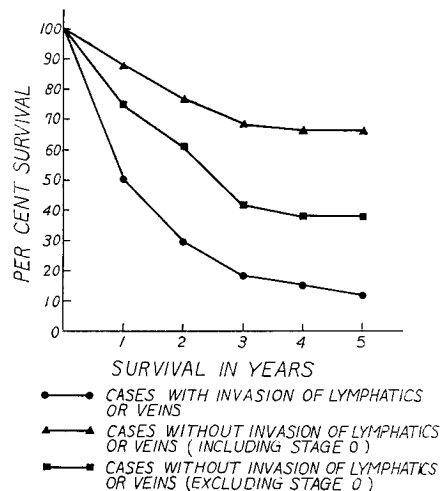


Fig. 4. Survival from treatment according to invasion or no invasion of lymphatics or veins in 129 cases with carcinoma of bladder.

Table 8. Relation of invasion of lymphatics or veins and grade.

	Invasion of lymphatics or veins	No invasion of lymphatics or veins	Total
Transitional cell carcinoma			
Grade I	1	40	41
Grade II	3	21	24
Grade III	14	9	23
Grade IV	9	4	13
Squamous cell carcinoma			
Grade II	3	2	5
Grade III	2	1	3
Grade IV	1	2	3
Transitional cell carcinoma with squamous area	1	3	4
Adenocarcinoma or adenomatous cell tendency	2	2	4
Undifferentiated carcinoma	8	3	11
Total	44	87	131

Table 9. Relation of invasion of lymphatics or veins and stage.

	Invasion of lymphatics or veins	No invasion of lymphatics or veins	Total
Stage O	0	47	47
Stage A	6	21	27
Stage B ₁	4	7	11
Stage B ₂	7	8	15
Stage C	26	3	29
Total	43	86	129

Table 10. Survival from treatment according to invasion or no invasion of lymphatics or veins.

Invasion of lymphatics or veins							
Yr. of observation	l_x	d_x	w_x	l'_x	q_x	p_x	$P_x \times 100$ (%)
0 ~ 1	43	22	—	43	0.512	0.488	48.8
1 ~ 2	21	9	1	20.5	0.439	0.561	27.4
2 ~ 3	11	4	1	10.5	0.381	0.619	17.0
3 ~ 4	6	1	—	6	0.167	0.833	14.2
4 ~ 5	5	1	—	5	0.200	0.800	11.4
5 ~	4						
No invasion of lymphatics or veins (including stage O cases)							
Yr. of observation	l_x	d_x	w_x	l'_x	q_x	p_x	$P_x \times 100$ (%)
0 ~ 1	86	11	—	86	0.128	0.872	87.2
1 ~ 2	75	9	8	71	0.127	0.873	76.1
2 ~ 3	58	6	7	54.5	0.110	0.890	67.7
3 ~ 4	45	1	7	41.5	0.024	0.976	66.1
4 ~ 5	37	0	2	36	0	1	66.1
5 ~	35						

No invasion of lymphatics or veins (excluding stage 0 cases)

Yr. of observation	l_x	d_x	w_x	l'_x	q_x	p_x	$P_x \times 100$ (%)
0 ~ 1	39	10	—	39	0.256	0.744	74.4
1 ~ 2	29	5	4	27	0.185	0.815	60.6
2 ~ 3	20	6	2	19	0.361	0.684	41.5
3 ~ 4	12	1	3	10.5	0.095	0.905	37.6
4 ~ 5	8	0	—	8	0	1	37.6
5 ~	8						

Table 11. Relation of mode of spread of carcinoma and stage.

	En bloc invasion	Tentacular invasion	Lymphatic spread	Total
Stage A	23	0	4	27
Stage B ₁	5	4	2	11
Stage B ₂	9	4	2	15
Stage C	6	13	10	29
Total	43	21	18	82

Table 12. Survival from treatment according to mode of spread.

En bloc invasion							
Yr. of observation	l_x	d_x	w_x	l'_x	q_x	p_x	$P_x \times 100$ (%)
0 ~ 1	43	13	—	43	0.302	0.698	69.8
1 ~ 2	30	5	2	29	0.172	0.828	57.8
2 ~ 3	23	6	4	21	0.286	0.714	41.3
3 ~ 4	13	1	2	12	0.083	0.917	37.9
4 ~ 5	10	0	—	10	0	1	37.9
5 ~	10						
Tentacular invasion							
Yr. of observation	l_x	d_x	w_x	l'_x	q_x	p_x	$P_x \times 100$ (%)
0 ~ 1	21	8	—	21	0.381	0.619	61.9
1 ~ 2	13	4	1	12.5	0.320	0.680	42.1
2 ~ 3	8	4	—	8	0.500	0.500	21.1
3 ~ 4	4	1	1	3.5	0.286	0.714	15.1
4 ~ 5	2	1	—	2	0.500	0.500	7.6
5 ~	1						
Lymphatic spread							
Yr. of observation	l_x	d_x	w_x	l'_x	q_x	p_x	$P_x \times 100$ (%)
0 ~ 1	18	11	—	18	0.611	0.389	38.9
1 ~ 2	7	5	1	6.5	0.769	0.231	9.0
2 ~ 3	1	0	—	1	0	1	9.0
3 ~ 4	1	0	—	1	0	1	9.0
4 ~ 5	1	0	—	1	0	1	9.0
5 ~	1						

5) 腫瘍浸潤発育形態

腫瘍浸潤発育形態を Fig. 5 の略図に示す如く分類した。即ち

塊状浸潤型 (en bloc invasion)

触手状浸潤型 (tentacular invasion)

リンパ管内蔓延型 (lymphatic spread)

の3形態である。勿論、膀胱癌浸潤発育形態は、このうちいずれかに属するものではなく、二者あるいは三者の形態をとる場合も多いが、主として、どの形態をとっているかで、この三つのカテゴリーのいずれかに分類した (Fig. 15, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28)。

82例について観察したが、塊状浸潤型をとるものが、最も多く43例 (52.4%)、触手状浸潤型が21例 (25.6%)、リンパ管内蔓延型をとるものが18例 (22.0%) であった。

浸潤度と浸潤形態との関係を見ると、Table 11. に示す如くであり、stage A のものは、塊状浸潤型が最も多く、27例中23例であるが、リンパ管内蔓延型をとり、粘膜下層を主として横に拡がっているものが4例あったことは注目すべきである。

stage B₁, B₂ のものは、それぞれの形態をとって浸潤していることが分り、また stage C のものは、触

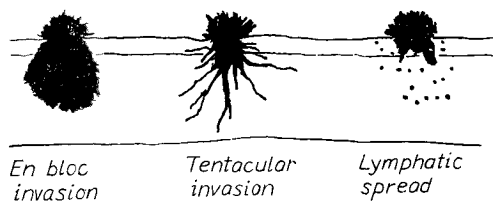


Fig. 5. Mode of spread of carcinoma of bladder.

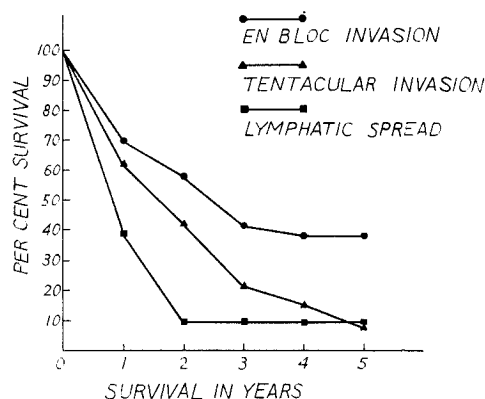


Fig. 6. Survival from treatment according to mode of spread of carcinoma in 82 cases.

手状浸潤、リンパ管内蔓延型をとっているものが多いことが明らかとなった。

腫瘍浸潤形態が、予後との間に如何なる関係があるかを見たのが、Table 12, Fig. 6 である。

塊状浸潤型43例の1年生存率は69.8%、3年生存率は41.3%、5年生存率は37.9%であるに対し、触手状浸潤型21例の1年生存率は61.9%、3年生存率は21.1%、5年生存率は7.6%であり、またリンパ管内蔓延型の18例の1年生存率は38.9%、3年および5年生存率はそれぞれ9%と、非常に悪い生存率であった。

6) 間質反応

i) 間質結合繊維反応

腫瘍発育先進部における間質結合繊維反応を、今井 (1952)^{27) 28) 29)} の CPL 分類に従って観察した。

C型 (cirrhotic form) は増殖浸潤する癌腫やリンパ管内浸潤巣の周辺に間質結合繊維が増生包囲する型であり、P型 (progressive form) は癌巣の増殖先進部に結合繊維の増殖を伴わず、癌細胞が間質組織内に瀰漫性に浸潤する型であり、L型 (lymphatic and blood vessel permeation form) は、癌細胞が壁内リンパ管や静脈内を、その周辺に結合繊維の増生を伴うことなく増殖する型である。その程度に応じて、I度～IV度までに分類している。しかし、膀胱癌組織においては、厳密にはIV度はないので、L I～III, P I～IIIとC型に分類した (Fig. 15, 25, 26, 27, 28, 29, 30)。

浸潤度別に間質結合繊維反応を、CPL 分類に従い81例につき検討したのが、Table 13 である。

stage A₁においてはC型をとるものが多く、27例中17例 (63%) において認められた。stage B₁, B₂, Cでは、C型をとるものは少なく、P型およびL型のものが多い。つまり、浸潤が進むにつれて、間質結合繊維反応の現われるものが少なくなっているといえる。

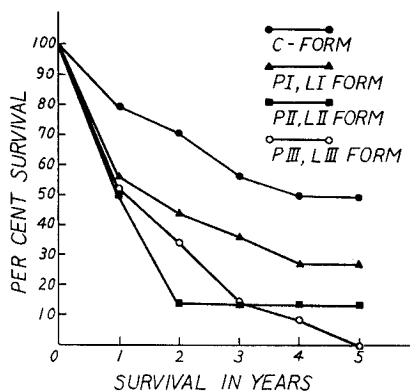


Fig. 7. Survival from treatment according to CPL classification in 81 cases with carcinoma of bladder.

また、浸潤形態と、間質結合繊維反応との関係を間質結合繊維反応の現われた（C型）24例についてみると、塊状浸潤型20例、触手状浸潤型3例、リンパ管内蔓延型1例と、塊状浸潤型をとるものに圧倒的に多いことが分る。

次いで、C型およびP I, L I; P II, L II; P III, L III; の各々の型別に予後を見ると、Table 14, Fig. 7 の如くC型24例では、1年生存率79.2%, 3年生存率56.0%, 5年生存率49.8%であるに対し、P I, L I型では、1, 3, 5年生存率が、それぞれ56.2%, 36.4%, 27.3% となり、P II, L II型では同じく、50.0%, 13.7%, 13.7% となり、更にP III, L III型では、51.7%, 14.0%, 0%と極めて不良である。

ii) 細胞滲出性間質反応

間質内の細胞滲出の型を Fig. 8 の略図に示す如く分類した。つまり、腫瘍発育先進部を滲出細胞が完全に包囲する型：完全包囲型 (complete surrounding type), 包囲傾向は所によって認められるが、不完全であるかあるいは包囲傾向の認められないもの：不完全型 (incomplete surrounding type) とに分類した (Fig. 31, 32, 33)。

81例につき観察したが、20例 (24.7%) において完全包囲型を認めることが出来た。

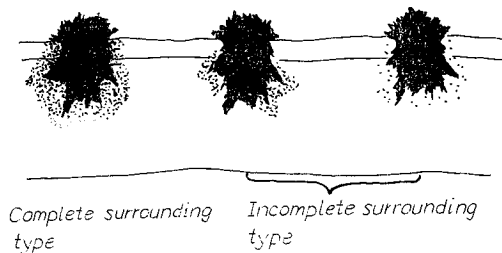


Fig. 8. Mode of cell infiltration in interstitial tissue.

浸潤度と細胞滲出性間質反応の型との関係を見ると Table 15 に示す如くである。つまり、浸潤の余り進んでいないものには完全型をとる傾向があるが、特別な相関関係はないと見做すことが出来る。

完全包囲型20例を浸潤発育形態別に見ると、塊状浸潤型のもの15例、触手状型のもの5例で、リンパ管内蔓延型には、完全包囲型を認めることが出来なかった。

Table 16 は、滲出細胞の種類と細胞滲出形態との関係を示す。勿論リンパ球のみの細胞滲出、好中球のみの細胞滲出はあり得ないわけであるが、主としてリンパ球、またはプラズマ細胞よりなるものと、好中球または好酸球の目立って多いものとの二群に分けてこれを示した。完全包囲型をとるものは、リンパ球またはプラズマ球群が圧倒的に多く20例中18例 (90%) であるに対し、不完全型61例では、43例 (70.5%) がリンパ球またはプラズマ球群で、好中球または好酸球群が19.5%あった。

完全包囲型と不完全型別に、その予後を観察すると、Table 17, Fig. 9 に示す如く完全包囲型20例で

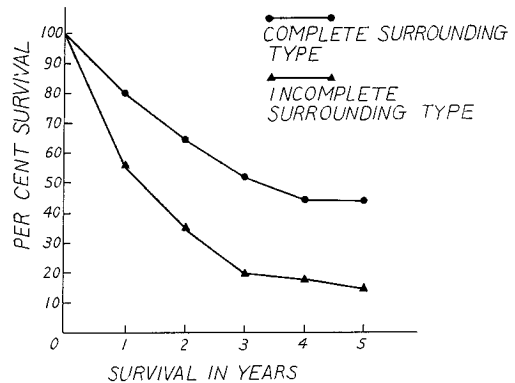


Fig. 9. Survival from treatment according to mode of cell infiltration in interstitial tissue.

Table 13. Relation of CPL classification* and stage.

	Stage A	Stage B ₁	Stage B ₂	Stage C	Total
C	17	3	3	1	24
FI, LI	7	1	5	3	16
PII, LII	1	4	2	5	12
PIII, LIII	2	3	5	19	29
Total	27	11	15	28	81

* T. Imai : The Growth of Human Carcinomas seen from the Morphological Point of View, Fukuoka Igaku Zasshi, 45 : 72, 1954.

C-form ; cirrhotic form, fibrosis of interstitial tissue.

P-form ; progressive form, no fibrosis of interstitial tissue.

L-form ; lymphatic and blood vessel permeation form, no fibrosis of interstitial tissue.

Table 14. Survival from treatment according to CPL classifications.

C-form							
Yr. of observation	l_x	d_x	w_x	l'_x	q_x	p_x	$P_x \times 100$ (%)
0 ~ 1	24	5	—	24	0.208	0.792	79.2
1 ~ 2	19	2	1	18.5	0.108	0.892	70.6
2 ~ 3	16	3	3	14.5	0.207	0.793	56.0
3 ~ 4	10	1	2	9	0.111	0.889	49.8
4 ~ 5	7	0	—	7	0	1	49.8
5 ~	7						
PI, LI-form							
Yr. of observation	l_x	d_x	w_x	l'_x	q_x	p_x	$P_x \times 100$ (%)
0 ~ 1	16	7	—	16	0.438	0.562	56.2
1 ~ 2	9	2	—	9	0.222	0.778	43.7
2 ~ 3	7	1	2	6	0.167	0.833	36.4
3 ~ 4	4	1	—	4	0.250	0.750	27.3
4 ~ 5	3	0	—	3	0	1	27.3
5 ~	3						
PII, LII-form							
Yr. of obseration	l_x	d_x	w_x	l'_x	q_x	p_x	$P_x \times 100$ (%)
0 ~ 1	12	6	—	12	0.500	0.500	50.0
1 ~ 2	6	4	1	5.5	0.727	0.273	13.7
2 ~ 3	1	0	—	1	0	1	13.7
3 ~ 4	1	0	—	1	0	1	13.7
4 ~ 5	1	0	—	1	0	1	13.7
5 ~	1						
PIII, LIII-form							
Yr. of observation	l_x	d_x	w_x	l'_x	q_x	p_x	$P_x \times 100$ (%)
0 ~ 1	29	14	—	29	0.483	0.517	51.7
1 ~ 2	15	5	1	14.5	0.345	0.655	33.9
2 ~ 3	9	5	1	8.5	0.588	0.412	14.0
3 ~ 4	3	1	1	2.5	0.400	0.600	8.4
4 ~ 5	1	1	—	1	1	0	0
5 ~	0						

Table 15. Relation of mode of cell infiltration in interstitial tissue and stage.

	Complete surrounding type	Incomplete surround- ing type	Total
Stage A	10	17	27
Stage B ₁	3	8	11
Stage B ₂	3	11	14
Stage C	4	25	29
Total	20	61	81

は、1年生存率は80.0%，3年生存率は52.2%，5年生存率は44.2%であるに対し、不完全型61例の1年生存率は55.7%，3年生存率は19.9%，5年生存率は15.2%という結果であった。

IV 総括と考按

膀胱癌の悪性度に関する病理組織学的検討を行ない、予後に影響をおよぼす組織像について分析し、あるいは抽出し、それらを具体的に述べたわけであるが、そのおのおのにつき、考察を加えてみたい。

まず腫瘍細胞型についてであるが、175例の中、移行上皮よりなる乳頭腫と見做すことの出来るものが5例あった。

膀胱腫瘍について組織学的に検討する場合乳頭腫をどう扱うかが大きな一つの問題となってくる。

古来、膀胱乳頭腫に対する考えは二通りある。つまり Ash(1940)⁷⁾、Dart et al.(1936)³⁰⁾、Dean et al. (1954)⁹⁾ 等によると乳頭腫は malignant である、あるいは potentially malignant であるとの考えより、乳頭腫という言葉を用いず、これを乳頭状癌に入れているものと、Marshall (1956)⁶⁾、Franksson (1950)³¹⁾、Dukes(1955)¹⁴⁾(1959)¹³⁾、Pugh(1957)¹⁵⁾(1959)¹⁶⁾、Mostofi (1961)²⁶⁾ 等の良性乳頭腫は確かに存在するとして、癌以外にこのカテゴリーをもうけているものとである。

この問題は、follow-up というもっとも生物学的な手段により解決する以外にないと考えるが、膀胱乳頭腫をそのまま follow-up することは、臨床の立場上困難である。乳頭腫の本質につき検討することは、ここでは本意ではないが、著者は、American Bladder Tumor

Table 16. Relation of type of infiltrative cells and mode of cell infiltration.

	Lymphocytes or plasma cells	Neutrophils or eosinophils	Total
Complete surrounding type	18	2	20
Incomplete surrounding type	43	18	61
Total	61	20	81

Table 17. Survival from treatment according to mode of cell infiltration in interstitial tissue.

Complete surrounding type							
Yr. of observation	l_x	d_x	w_x	l'_x	q_x	p_x	$P_x \times 100$ (%)
0 ~ 1	20	4	—	20	0.200	0.800	80.0
1 ~ 2	16	3	1	15.5	0.194	0.806	64.5
2 ~ 3	12	2	3	10.5	0.190	0.810	52.2
3 ~ 4	7	1	1	6.5	0.154	0.846	44.2
4 ~ 5	5	0	—	5	0	1	44.2
5 ~	5						
Incomplete surrounding type							
Yr. of observation	l_x	d_x	w_x	l'_x	q_x	p_x	$P_x \times 100$ (%)
0 ~ 1	61	27	—	61	0.443	0.557	55.7
1 ~ 2	34	12	3	32.5	0.369	0.631	35.1
2 ~ 3	19	8	1	18.5	0.432	0.568	19.9
3 ~ 4	10	1	2	9	0.111	0.889	17.7
4 ~ 5	7	1	—	7	0.143	0.857	15.2
5 ~	6						

Registry の基準に従った。つまり、すでに述べたごとき基準に従い、極めて厳格に検索した結果は、175例中5例(2.9%)に乳頭腫を見出した。Mostofi (1961)²⁶⁾による American Bladder Tumor Registry の報告を見ても、全体の3%が乳頭腫であると述べている。また類似の criteria をもって組織学的検索を行なっている Institute of Urology(London) の Pugh(1959)¹⁶⁾も、全尿路腫瘍の3.2%に乳頭腫が認められたと報告しており、著者の成績と全く一致するものである。

この5例の乳頭腫は、全例とも5年以上生存例であったが、極めて厳格な criteria に従って組織学的に診断するならば、乳頭腫の存在を認めても良いと考える。

さて移行上皮癌は、129例(73.7%)であったが、扁平上皮化生を伴う移行上皮癌5例を加えると134例(76.6%)となる。欧米においては、A. F. I. P 内にある American Bladder Tumor Registry の報告、Institute of Urology(London) の報告、その他殆んどが、移行上皮癌(transitional cell carcinoma)という言葉を用いず、乳頭状癌(papillary carcinoma)と称しているが、扁平上皮癌や未分化癌はすべて非乳頭状であるので、乳頭状癌を移行上皮癌と等しく解釈しても良いものと考ええる。

全膀胱腫瘍中、移行上皮癌の占める割合は、アフリカにおける膀胱癌³²⁾³³⁾(Bilharziasis が関係していると云われる)以外には、大体において70~80%と最も多い。移行上皮癌129例の予後は、5年生存率54.2%という可成り良い率である。

扁平上皮癌は、全体の10%前後であるとの報告が多いが、著者の得た成績では、9.1%であった。その16例の5年生存率は、18.8%であり移行上皮癌に比すと、可成り不良である。

また未分化癌では、15例の5年生存率は、12.1%であった。

その他の腺癌や、移行上皮癌が扁平上皮化生を伴うものは、例数が少く、生存率を出すには至らなかったが、大体において、扁平上皮癌や未分化癌と同じく予後は不良である傾向がうか

がえた。

つまり、腫瘍細胞型から悪性度をみると、移行上皮癌が最も良く、他の扁平上皮癌や未分化癌、腺癌等は、いずれも不良であると云えるが、このことは、後に述べるごとく、移行上皮癌以外のものは、その殆んどすべてのものが膀胱壁へ浸潤発育する点よりも、容易にうなづけるものである。

腫瘍の組織学的悪性度は、すなわち腫瘍細胞の分化度であると見做す者が多いように、腫瘍細胞の分化度は、腫瘍の本質を示す、最も重要な要素であることは、von Hanseman, Broders 以来万人の認める所である。

移行上皮癌129例の分化度別割合は、grade I : 37.2%, grade II : 22.5%, grade III : 27.1%, grade IV : 13.2%であり、この成績は、同じ判定基準の American Bladder Tumor Registry²⁶⁾の成績と大体において一致した。ただ市川(1958)³⁴⁾の本邦全国統計とは、乳頭腫の占める割合に、相違があった。

分化度別に5年生存率を見ると、grade I : 87.4%, grade II : 52.3%, grade III : 22.2%, grade IV : 0%となっており、極めて明瞭に分化度と予後との関係を認めることが出来た。

この生存率は、市川(1958)³⁴⁾の本邦全国統計と比較すると、大体において一致していると云える。つまり、市川の報告では、乳頭腫+grade I : 71.6%, grade II : 38.5%, grade III + IV : 22.3%という5年生存率である。

扁平上皮癌の16例では、grade II : 5例、grade III : 6例、grade IV : 5例であり、5年以上生存例2例は、grade II であった。

このように、腫瘍細胞の分化度は、可成り正確に予後の公算を告げることが出来る点より、生検標本の価値も、ある程度は認められると云えよう。

膀胱癌の浸潤度が、予後に重大な影響をおよぼすことを明らかにしたのは、Johns Hopkins Hospital の Jewett 一門の功績である。

著者の成績より、細胞分化度と浸潤度との関係を見ると、移行上皮癌では、grade I で45例中1例が stage A で他は stage O, grade II で

は29例中13例が stage O であり, stage A が14例, B₁が2例であった。つまり, grade I では, その殆んどすべてが非浸潤性であり, grade II では, 浸潤性と非浸潤性が約半数づつあることになる。また, grade III では, 30例中 stage A : 8例, B₁ : 4例, B₂ : 5例, C : 13例であり, grade IV でもすべて浸潤性であり, 未分化癌, 扁平上皮癌でも同様の浸潤傾向が認められた。

細胞分化度の低い膀胱癌に, 非浸潤性のものがあると云われているが, 基底膜を貫いているか否かを詳細に検討し, また, 全層標本を多く作製して検討したならば, 可成り少ないものであるといえよう。

浸潤度と予後との関係は, Fig. 3 より明らかなごとく, 三つのグループに分けられる。

つまり, stage O (non-infiltrative), stage A, B₁ および stage B₂, C である。stage O の予後は極めて良く, 5年生存率は87.6%であったが, stage A, B₁ は約40%, stage B₂, C は, 10%以下であった。Marshall (1952)^{61, 35)}等は, stage を軽度浸潤, 高度浸潤とに分け, A, B₁ を low stage, stage B₂, C を high stage としているが, この成績からも, その妥当性が裏付けられる。

膀胱壁脈管内腫瘍栓塞の意義は, 転移の存在または転移形成の可能性の有無を示すものとして, 潜在性転移 (incipient metastasis) と見做すことが出来る。

浸潤度と脈管内腫瘍栓塞との関係は, stage O : 0%, stage A : 22.2%, stage B₁ : 36.4%, stage B₂ : 46.7%, stage C : 89.7% と, 浸潤度の進むにつれて, 明らかに脈管内腫瘍栓塞の認められる率が高くなり, stage C においては, 約9割のものにこれを認めることが出来た。

Powell (1944)³⁶⁾の膀胱壁におけるリンパ管の解剖学的研究により明らかされたごとく, 膀胱壁におけるリンパ管は, 粘膜下組織より始まり, 壁内に深くなるにつれて, より密に, より太くなっている。著者の得た成績も, こうした解剖学的所見より考えても, 容易にうなづける

ものとする。脈管内腫瘍栓塞の認められたものと, 認められないものとの予後を見ると, 明確な差が認められ, stage A 以上の症例85例について脈管内腫瘍栓塞の認められないもの39例の5年生存率は37.6%であるに比して, 栓塞の認められた43例の5年生存率は11.4%となっておる。

つまり, 脈管内腫瘍栓塞の有無は, 転移の存在または転移形成の可能性を示唆する組織像と見做すことが出来, 従って予後に大きな影響を与えるものとして, 重視すべきであると云える。

腫瘍浸潤発育の形態を a) 塊状浸潤型, b) 触手状浸潤型, c) 脈管内蔓延型の三つのカテゴリーに分類して検討したが, Mostofi (1961)²⁸⁾ は, a) en bloc invasion, b) tentacular invasion, c) lymphatic spread とし, Jewett (1960)²³⁾ は, a) fairly compact mass, b) finger like projection, c) intramural lymphatic metastasis と呼んでいるが, いずれも著者の意図する所と同じである。しかしながら, Mostofi も Jewett も, その予後によらず影響については, 何等触れておらず, そこに腫瘍の有する悪性度の本態に迫っていない。

著者の成績では, 82例中 a) 52.4%, d) 25.1%, c) 22.2%であった。この成績を Jewett の報告と比較すると, Jewett は, a) 70%, b) 27%, c) 3%であり, 塊状浸潤が多く, 脈管内蔓延は著しく少くなっている。これは, 恐らく, 脈管内蔓延の解釈の相違によるものと思うが, 著者は, 塊状浸潤のある程度認められるものでも, 先進部周囲に多くの脈管内栓塞を認めたものは, この分類に入れたためであろうし, また脈管内浸潤が先行し, しかる後に塊状浸潤となる可能性はあるわけで, 著者はこの見解をとった。

浸潤度と浸潤形態との関係を見ると, 浸潤の浅いものは塊状浸潤をとるものが多く, 深いものは触手状浸潤や脈管内蔓延の形態をとるものが多い傾向がうかがえた。浸潤が速かなものは触手状浸潤, または脈管内蔓延の形態をとり, 遅いものは塊状浸潤の形態をとる, 換言するな

らば、悪性度の高いものは触手状浸潤か、尿管内浸潤をとり、悪性度の低いものは、塊状浸潤の形態をとるということは、これらの成績より云えることが出来ると考える。

また、第Ⅱ編において、初発症状発現時より治療までの期間と、浸潤度との関係は必ずしも平行しないことを明らかにし、膀胱癌には、i) 当初より浸潤するもの、ii) 浸潤が遅いが、ある期間経過後浸潤するもの、iii) 浸潤傾向を有しないもの、と云った三種類が考えられると述べたが、i) は、尿管内蔓延型か触手状浸潤型をとり、ii) は塊状浸潤型をとるものが多いであろうことが推察出来る。

浸潤形態と予後との関係も興味のある所である。塊状浸潤型43例の5年生存率は37.9%であるに対し、触手状浸潤型21例では7.6%、尿管内蔓延型の18例では9%と、非常に低い率であった。

以上の知見を総合して考えると、膀胱癌浸潤形態は、その予後に影響をおよぼす所大なるものがあり、悪性度を判定する一つの尺度とすべき組織像であると云える。

最後に間質反応であるが、一般に癌の線維性ならびに細胞性間質反応の意義については、これを担癌生体の抗腫瘍的反応の現われである、防禦反応であるとみなすものと、これに反対の立場をとるものがある。

しかしながら、間質結合組織反応については、今井(1952)²⁷⁾(1954)²⁸⁾(1956)²⁹⁾、遠城寺(1955)³⁷⁾の特に胃癌、子宮癌における業績以来、一般にその防禦的意義が認められたと云えよう。

膀胱癌組織の間質結合組織性反応の意義については、麻生(1957)³⁸⁾がCPL分類を用いて、そこに抗腫瘍的意義を認めている。

著者の得た成績からも、まず癌の発育先進部に間質結合組織が増生包囲するものは、浸潤の浅いものに多く、深いものには少い点、次いで浸潤形態と間質結合組織反応との関係では、間質結合組織反応の認められたものは、塊状浸潤型に圧倒的に多く、触手状浸潤型、尿管内浸潤型には非常に少ない点、第三にCPL分類で、C型の

予後が、P型、L型の予後と比較すると明らかに良い点より、膀胱癌の間質結合組織反応にも、そこに担癌生体の防禦的反応の現われとしての意義を見出すことが出来ると云えよう。

一方、間質の細胞浸出性反応については、Salzman(1913)³⁹⁾、Unma 1913)⁴⁰⁾、McCarty(1922)⁴¹⁾⁴²⁾、Goforth & Snoke(1928)⁴³⁾、Ngai(1933)⁴⁴⁾、Sophian(1935)⁴⁵⁾、Black(1954)⁴⁶⁾等が、本邦においては、太田(重)(1930)⁴⁷⁾、佐伯(1938)⁴⁸⁾、小島(1959)⁴⁹⁾、福田他(1961)⁵⁰⁾、卜部他(1964)⁵¹⁾、脇坂他(1964)⁵²⁾、藤森他(1965)⁵³⁾が、胃癌、子宮癌、乳癌等において、間質の細胞性浸出反応に防禦的意義を認めたと述べている。

しかし、これに対し、その意義を認めない、Evans(1933)⁵⁴⁾、太田(邦)(1951)⁵⁵⁾、松本(1949)⁵⁶⁾等の報告もある。

膀胱癌に関しては、文献上、鈴木他(1965)⁵⁷⁾の報告を見るに過ぎないが、残念なことに、膀胱癌間質の細胞浸出性反応の意義を実証する資料に欠けていると云える。

著者は、膀胱癌間質の細胞浸出反応を検討するにあたって、卜部の報告にヒントを得て、腫瘍先進部を浸出細胞が完全に包囲する型：完全包囲型と、不完全型との、二つのカテゴリーをもうけて検討した。

まず浸潤度と間質の細胞浸出の形態を見るに、浅い浸潤(low stage)のものには、完全型をとるもの認められる傾向も否定出来ないが、厳密には、正の相関関係を有していない。

次いで浸潤形態と、間質細胞浸出形態との関係を見ると、極めて興味のある知見が得られた。つまり、完全包囲型20例では、塊状浸潤型に現われたものが15例であり、触手状浸潤型には5例にすぎず、尿管内浸潤型では、完全包囲型を認めることが出来なかったという成績である。

塊状浸潤型の予後の良いことは、すでに述べた所であるが、この型に間質細胞浸出の完全包囲型が多く見られるのは、そこに担癌生体の防禦的反応としての意義を見出すことが出来るわけであり、さらに完全包囲型の症例と、不完全型

の症例の予後をみると、完全包囲型20例の5年生存率は44.2%であるに対し、不完全型61例の5年生存率は15.2%であった事実も、これを実証するものと云えよう。

滲出細胞の種類では、他臓器癌に関しては従来より議論の多い所であるが、膀胱癌では、著者の成績をみると、リンパ球、プラズマ細胞が主体をなすが、不完全包囲型には、好中球、好酸球の滲出するものが、完全包囲型に比して多いと云える。

しかし、滲出細胞の種類は、第二義的なものであり、細胞滲出の形態こそ、第一義的なものであると考える。

Willis は、その著“Pathology of the Tumors”に、次のごとく述べている。「尿路腫瘍は、臨床家にとっては、診断および治療上重要であろうが、病理学者にとっては面白味が余りない (of less interest to the pathologists). 何故なら、尿路腫瘍は、同じ移行上皮より発生し、その形態も、恐らく原因も同じようなものであるからである。」と。

彼の Willis ですら、尿路腫瘍に対し、かくのごとき印象をもっているものであり、他臓器癌の病理組織学的研究に較べて、やや等閑視されている傾向は認めざるを得ない。

しかしながら、尿路癌の病理組織学は、Willis の印象のごとく、simple で、clear-cut のものではなく、今後さらに多くの研究が待たれるものであり、そこには究明さるべき広い分野が残されているものと考ええる。

V 結 語

膀胱癌の病理組織学的所見のうち、予後に影響をおよぼす組織像の分析および抽出を目的とし、京大泌尿器科における膀胱癌患者175例の組織学的研究を行ない、次に述べるごとき知見を得た。

1) 腫瘍細胞型別分類では、移行上皮癌73.7%、扁平上皮癌9.1%、未分化癌8.6%、腺癌2.9%、扁平上皮化生を伴う移行上皮癌2.9%であり、乳頭腫は2.9%であった。

腫瘍細胞型別予後は、5年生存率では、移行

上皮癌54.2%、扁平上皮癌18.8%、未分化癌12.1%であった。

2) 移行上皮癌129例は、grade I : 37.2%、grade II : 22.5%、grade III : 27.1%、grade IV : 13.2%より成り、5年生存率は grade I : 87.4%、grade II : 52.3%、grade III : 22.2%、grade IV : 0%であった。

3) 浸潤度と分化度との関係は、未分化なもののほど浸潤傾向が認められた。

浸潤度別予後は、stage O : 87.6%、stage A : 39.6%、stage B₁ : 43.6%、stage B₂ : 0%、stage C : 10.9%の5年生存率であった。

4) 膀胱壁脈管内腫瘍栓塞の有無は、予後に大きな影響を与える。即ち、腫瘍栓塞を認めた43例の5年生存率は11.4%であるに対し、腫瘍栓塞を認めない86例では66.1%であった。

5) 腫瘍浸潤形態を、塊状浸潤型、触手状浸潤型、脈管内蔓延型に分類し、その群別予後をみると、5年生存率において、塊状浸潤型は37.9%、触手状浸潤型は7.6%、脈管内蔓延型は9.0%と、塊状浸潤型の予後が他の二群に比し良いことが判明した。

6) 間質反応を結合織性間質反応、細胞滲出性間質反応に別け検討した所、結合織性間質反応については、CPL 分類別予後において、細胞滲出性間質反応については、滲出細胞完全包囲型において、防禦的意義を見出すことが出来た。

以上の知見より、膀胱癌の組織像で予後に影響をおよぼすものは、a) 腫瘍細胞型、b) 細胞分化度、c) 浸潤度、d) 膀胱壁脈管内腫瘍栓塞像、e) 腫瘍浸潤形態、f) 結合織性間質反応および完全包囲型をとる細胞滲出性間質反応を数えることが出来る。

膀胱癌の悪性度に関する病理組織学的検索に際しては、これらの組織像の詳細な検討が必要であることを強調したい。

擧筆するにあたり、終始変らぬ御指導と、御校閲を賜った恩師稲田務教授に衷心より感謝の意を表す。また、多大の御教示、御援助を受けた酒徳治三郎助教授に深謝する。

附記) 本論文の要旨は第24回日本癌学会総会の席上発表した。また、1966年10月、国際病理アカデミーに

出席のため、来日中の、American Bladder Tumor Registry の Dr. Mostofi に批評を受け、彼の提唱する悪性度判定法と同一見解に達していることを確かめたのは幸せであった。ここに記して、心からなる感謝の意をおくりたい。

文 献

- 1) Geraghty, J. T. : J. Urol., **7** : 33, 1922.
- 2) Broders, A. G. : Ann. Surg., **75** : 574, 1922.
- 3) Mc Donald, J. R. & Thompson, G. J. : J. Urol., **60** : 435, 1948.
- 4) Melicow, M. M. : J. Urol., **68** : 261, 1952.
- 5) Brice, M., II, et al. : Cancer, **9** : 576, 1956.
- 6) Marshall, V. F. : Bladder Tumor. A symposium. J. B. Lippincott Co. 1956.
- 7) Ash, J. E. : J. Urol., **44** : 135, 1940.
- 8) Dean, A. L. & Ash, J. E. : J. Urol., **63** : 618, 1950.
- 9) Dean, A. L. et al. : J. Urol., **71** : 571, 1954.
- 10) Friedman, N. B. & Ash, J. E. : Tumours of the urinary bladder ; in : Atlas of tumour pathology, Sect. VIII, Fasc. 31a A. F. I. P. Washington, 1959.
- 11) Mostofi, F. K. : J. Urol., **71** : 705, 1954.
- 12) Mostofi, F. K. : J. Urol., **75** : 480, 1956.
- 13) Dukes, C. E. : Wallace, D. M., Ed. : Tumors of the bladder. E. & S. Livingstone Ltd., London, 1959.
- 14) Dukes, C. E. : The classification of tumours of the bladders. I. O. U., University of London ; Broad-sheet No. 1 1955.
- 15) Pugh, R. C. B. : Brit. J. Urol., **29** : 222, 1957.
- 16) Pugh, R. C. B. : Wallace, D. M., Ed. : Tumors of the bladder. E. & S. Livingstone Ltd., London, 1959.
- 17) Payne, P. : Wallace, D. M., Ed. : Tumors of the bladder. E. & S. Livingstone Ltd., London, 1959.
- 18) Jewett, H. J. & Strong, G. H. : J. Urol., **55** : 366, 1946.
- 19) Jewett, H. J. : J. A. M. A., **134** : 496, 1947.
- 20) Jewett, H. J. & Cason, J. : South. Med. J., **41** : 158, 1948.
- 21) Jewett, H. J. & Lewis, E. L. : J. Urol., **60** : 107, 1948.
- 22) Jewett, H. J. : J. Urol., **67** : 672, 1952.
- 23) Jewett, H. J. & Eversole, S. L., Jr., : J. Urol., **83** : 383, 1960.
- 24) Jewett, H. J. : J. Urol., **70** : 620, 1953.
- 25) Jewett, H. J. et al. : J. Urol., **92** : 668, 1964.
- 26) Mostofi, F. K. : Symposium on cancer of the urinary bladder, S. Karger, New York, 1961.
- 27) 今井 環・田中健蔵 : 福岡医誌, **43** : 676, 1952.
- 28) 今井 環・福岡医誌, **45** : 72, 1954.
- 29) 今井 環・大塚 久 : 最新医学, **11** : 1808, 1956.
- 30) Dart, R. O. et al. : J. Urol., **36** : 651, 1936.
- 31) Franksson, C. : Acta. chir. scand., Suppl. : 151, 1960.
- 32) Dodge, O. G. : Symposium on cancer of the urinary bladder, S. Karger, New York, 1961.
- 33) Gillman, J. & Pretes, M. D. : Symposium on cancer of the urinary bladder. S. Karger, New York, 1961.
- 34) 市川篤二 : 日泌尿会誌, **49** : 602, 1958.
- 35) Marshall, V. F. : Cancer, **9** : 543, 1956.
- 36) Powell, T. O. : Surg. Gynec. & Obst., **78** : 605, 1944.
- 37) 遠城寺宗知 : 福岡医誌, **46** : 492, 1955.
- 38) 麻生 孝 : 日泌尿会誌, **48** : 581, 1957.
- 39) Salzman, F. : Zbl. Ch., **40** : 1797, 1913.
- 40) Unma, P. G. : Virchows Arch., **214** : 320, 1913.
- 41) MacCarty, W. C. & Black, J. M. : Ann. Surg., **76** : 9, 1922.
- 42) MacCarty, W. C. et al. : J. Laborat. Clin. Med., **6** : 473, 1921.
- 43) Goforth, J. L. & Snoke, P. O. : Am. J. Med. Sci., **175** : 504, 1928.
- 44) Ngai, S. K. : Am. J. Cancer, **19** : 259, 1933.
- 45) Sophian, L. : Ann. Surg., **102** : 224, 1935.
- 46) Black, M. M. et al. : Surg. Gynec. & Obst., **98** : 725, 1954.
- 47) 太田重治 : 慶応医学, **10** : 327, 1930.
- 48) 佐伯重治 : 東医会誌, **52** : 191, 1938.
- 49) 小島国次 : 日病会誌, **48** : 473, 1959.
- 50) 福田保他 : 日医事新報, **1929** : 14 : 1961.
- 51) 卜部美代志他 : 癌の臨床, **10** : 791, 1964.
- 52) 脇坂順一他 : 外科治療, **11** : 505, 1964.
- 53) 藤森正雄他 : 第24回日本癌学会総会記事.
- 54) Evans, W. A. : Amer. J. Cancer, **19** : 328, 1933.
- 55) 太田邦夫・田中 良 : 癌, **42** : 168, 1951.
- 56) 松本猛 : 医学研究, **19** : 147, 1949.
- 57) 鈴木騏一他 : 日泌尿会誌, **56** : 289, 1965.

(1966年7月9日受付)

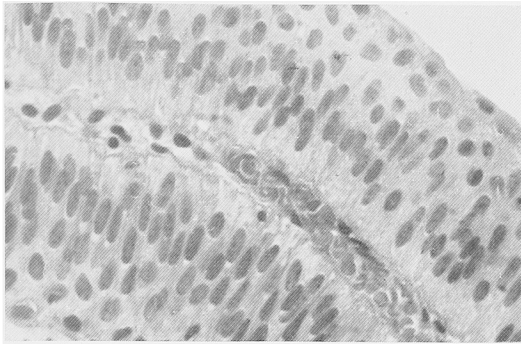


Fig. 10. Benign papilloma.

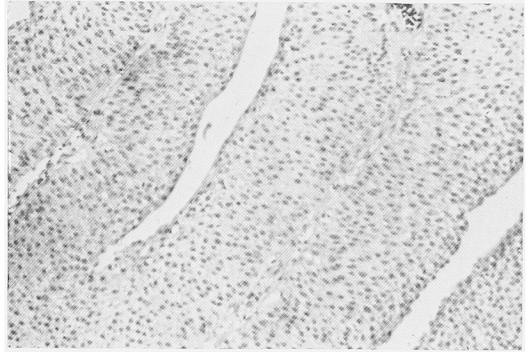


Fig. 11. Transitional cell carcinoma. Grade I.

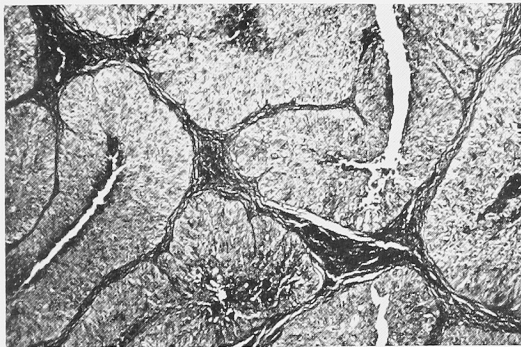


Fig. 12. Transitional cell carcinoma. Grade II.

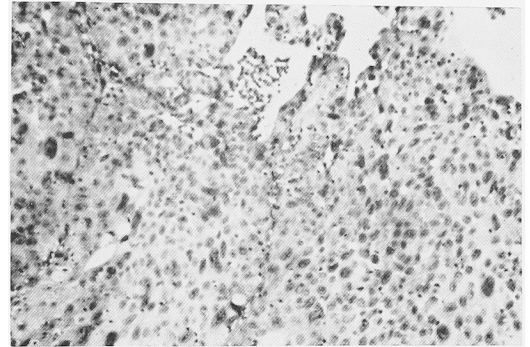


Fig. 13. Transitional cell carcinoma. Grade III.

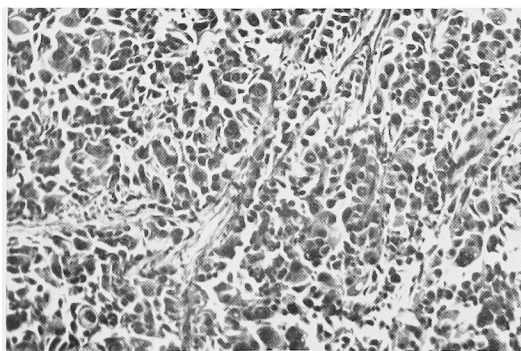


Fig. 14. Transitional cell carcinoma. Grade IV.

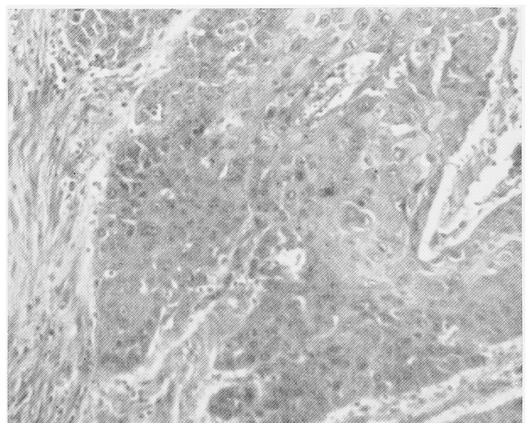


Fig. 15. Squamous cell carcinoma showing en bloc invasion and fibrosis in interstitial tissue. Grade II.

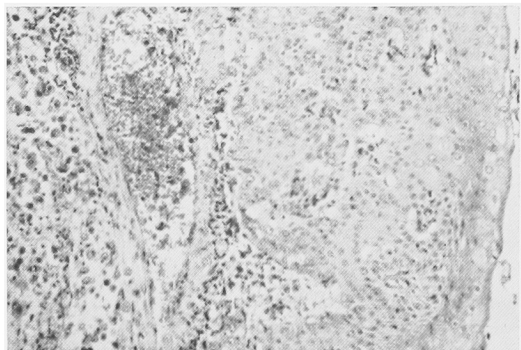


Fig. 16. Squamous cell carcinoma. Grade III.

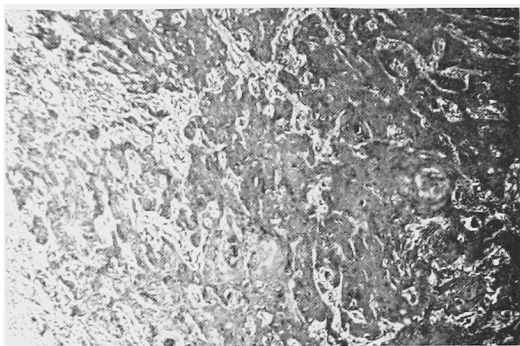


Fig. 17. Squamous cell carcinoma showing progressive form. Grade IV.

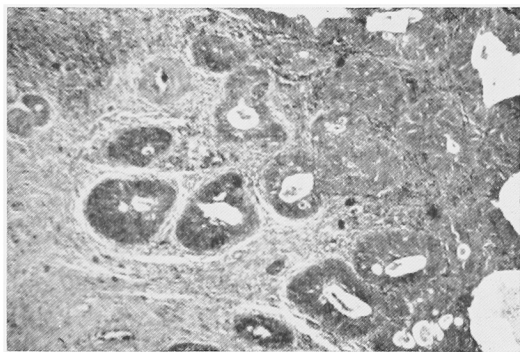


Fig. 18. Adenocarcinoma.

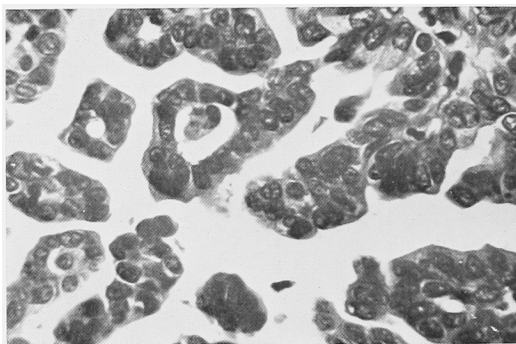


Fig. 19. Adenomatous cell tendency.

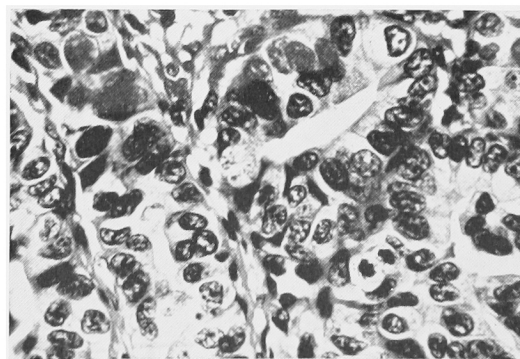


Fig. 20. Adenomatous cell tendency.

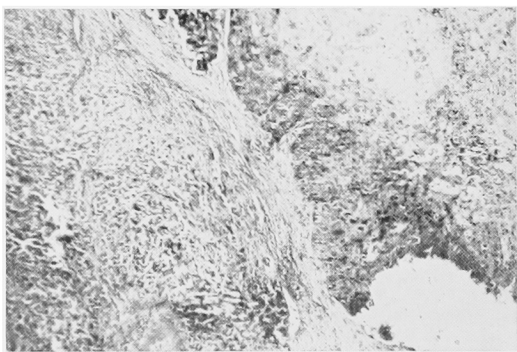


Fig. 21. Transitional cell carcinoma with squamous area.

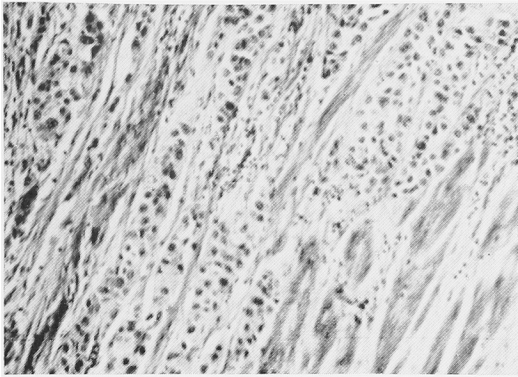


Fig. 22. Tentacular invasion.

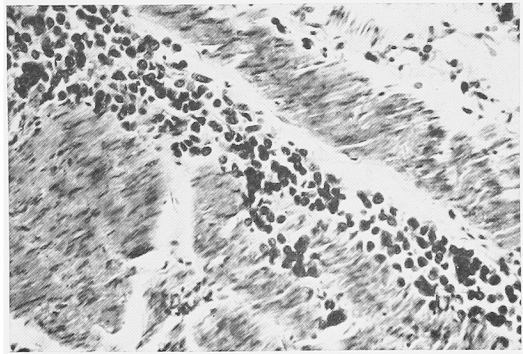


Fig. 23. Tentacular invasion.

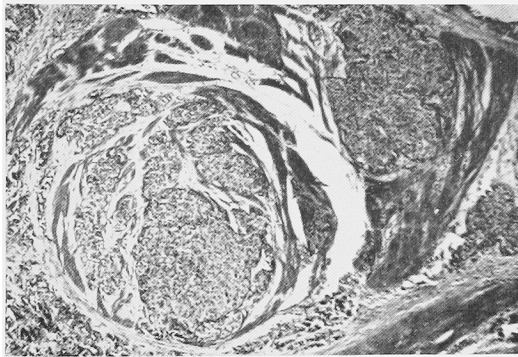


Fig. 24. Tentacular invasion.

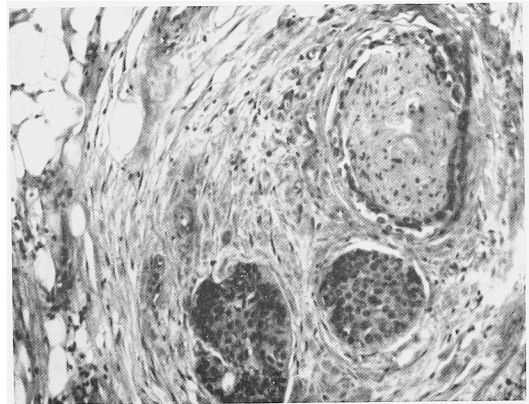


Fig. 25. Permeation of lymphatics and perineural lymphatics.

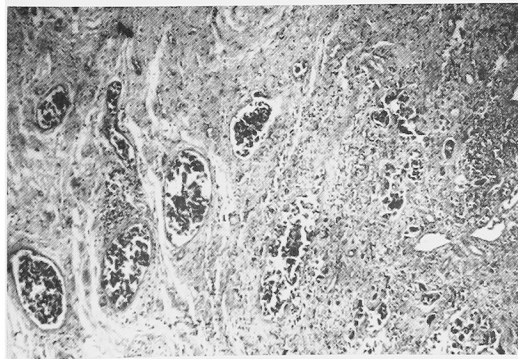


Fig. 26. Permeation of lymphatics.

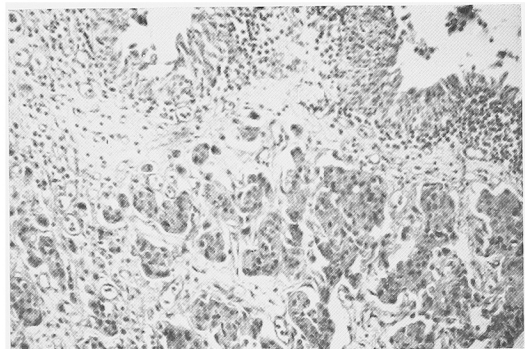


Fig. 27. Submucosal lymphatic permeation.

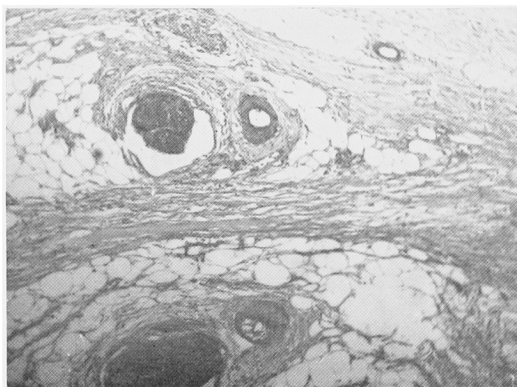


Fig. 28. Invasion of veins.

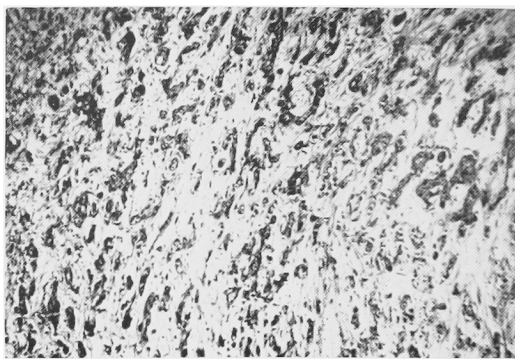


Fig. 29. Progressive form.

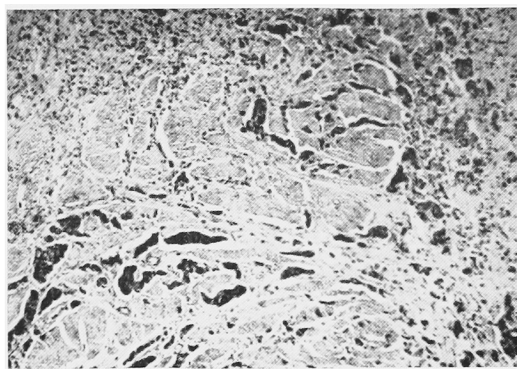


Fig. 30. Progressive form.

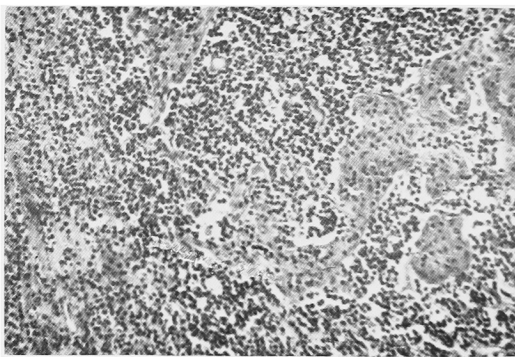


Fig. 31. Complete surrounding type of cell infiltration in interstitial tissue.

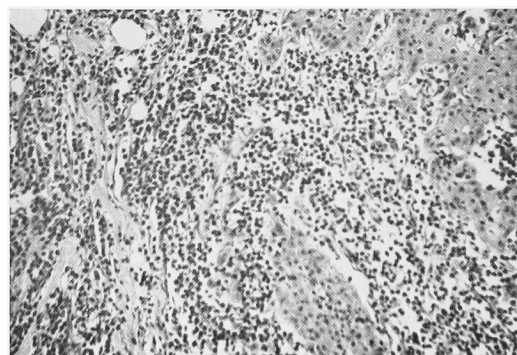


Fig. 32. Complete surrounding type of cell infiltration in interstitial tissue.

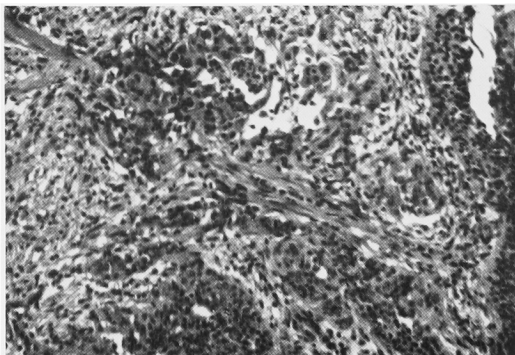


Fig. 33. Incomplete surrounding type of cell infiltration in interstitial tissue.