

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2編：膀胱粘膜多部位生検の所見と臨床経過

広島大学医学部泌尿器科学教室（主任：仁平寛巳教授）

井 川 幹 夫

STUDIES ON THE MULTIPLE MUCOSAL BIOPSY IN
PATIENTS WITH BLADDER CANCER2. EVALUATION ON THE RELATIONSHIP BETWEEN RESULT OF
MULTIPLE MUCOSAL BIOPSY AND RECURRENCE, AND CLINICAL
COURSE OF CASES WITH CARCINOMA IN SITU AND MICRO-
INVASION OF CARCINOMA IN SITU

Mikio IGAWA

*From the Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine
(Director: Prof. H. Nihira)*

The predictive value of grade, number of tumor and histology of mucosal biopsy for tumor recurrence, the course of carcinoma in situ and microinvasion of carcinoma in situ were examined. The Kaplan-Meier's method was used for the estimation of the recurrence-free rate in the patients who had undergone transurethral resection (TUR) and the logrank test for testing the significance of difference in recurrence-free rate.

The 5-year recurrence-free rate was 32.2%. The recurrence-free rate was 51.0 % after 40 months postoperatively in patients with a single tumor, 12.8% after 42 months postoperatively in those with multiple tumors. The patients with a single tumor had a significantly higher recurrence-free rate than those with multiple tumors ($P<0.001$). The recurrence-free rate was analyzed according to the grade of main tumor, but significant difference was not present.

The recurrence-free rate was 44.4 % after 42 months postoperatively in patients with normal histology of mucosal biopsy and 9.5% after 34 months postoperatively in those with abnormal histology. The patients showing normal histology in mucosal biopsy had a significantly higher recurrence-free rate than those with abnormal findings ($P<0.001$).

The recurrence-free rate at the same area of biopsy site was analyzed according to the histologies of 537 mucosal biopsies. The recurrence-free rate was 76.7% after 42 months post operatively in areas with a normal biopsy, 44.3% after 35 months postoperatively in those with abnormal histology and the difference was statistically significant ($P<0.001$).

Of the 15 patients found to have carcinoma in situ, 4 were primary carcinoma in situ, 6 were associated with superficial papillary tumors and 5 were associated with invasive tumors. Thirteen of the 15 patients were alive and free of disease 18 to 42 months later. Two patients associated with invasive tumor died 5 and 18 months after transcatheter embolization of internal iliac arteries. Of the 13 patients who were found to have microinvasion of carcinoma in situ, 4 were not associated with visible tumor, 6 were associated with superficial papillary

tumor and 3 were associated with invasive tumors. Nine of the 13 patients are alive and free of disease 7 to 53 months later. A patient without any visible tumor who was treated with TUR and intravesical chemotherapy died and three patients with invasive tumor died irrespective of the mode of treatment.

As a result of these observations the recurrence of bladder cancer is a manifestation of a field change in urothelium remaining after the removal of visible lesions. The information obtained by multiple mucosal biopsy is valuable in determining the forms of management in patients with bladder cancer and may have predictive value. We have regarded the presence of widespread carcinoma in situ and microinvasion of carcinoma in situ as indicating a poor prognosis and feel that the treatment of choice is a radical cystectomy for patients with these lesions as much as possible.

Key words : Multiple mucosal biopsy, carcinoma in situ, clinical course

緒 言

膀胱癌症例に対する腫瘍部以外の膀胱粘膜多部位生検法（以下に粘膜生検法と略記）により移行上皮癌、上皮内癌、上皮内癌の微小浸潤、上皮異形成、上皮過形成などの組織学的異常が、可視的腫瘍の近接部位のみならず腫瘍から離れた膀胱粘膜にも存在することが明らかとなった¹⁾。組織学的異常のうちで上皮内癌およびその微小浸潤の頻度は高くはないが、原発性上皮内癌は浸潤癌となる危険性を有するという考え方が大多数を占めている²⁻⁶⁾。したがって粘膜生検法において上皮内癌あるいはその微小浸潤が認められた症例に対しては、治療および経過観察に特別の配慮が必要と考えられる。また膀胱癌の再発に影響を与える因子として腫瘍の大きさ、多発性（腫瘍発生数）、腫瘍の組織学的異型度および浸潤度などが論じられているが⁷⁻¹²⁾、膀胱癌の再発の機序として field change 説をとるならば、可視的腫瘍のみでなく粘膜生検法で得られた所見を重視する必要があると考えられる。本論文では粘膜生検法で認められた各組織学的所見の臨床的意義を明らかにすることを目的として、生検粘膜の組織学的所見と治療、再発との関係、さらに上皮内癌および上皮内癌の微小浸潤症例の臨床経過について検討した成績を報告する。

対象および方法

対象は第1編¹⁾と同一の膀胱癌患者111名である。膀胱癌に対する治療として経尿道的腫瘍切除術（TUR）を行ない、術後の経過観察が可能であった75例について再発腫瘍の組織学的異型度、Kaplan-Meier 法に準じて算出した累積非再発率と生検粘膜所見、可視的腫瘍の多発性および組織学的異型度などとの関連、さ

らに上皮内癌15症例、上皮内癌の微小浸潤13症例に対する治療および臨床経過について検討した。

結 果

1. 治療 (Table 1)

主腫瘍の組織学的異型度、および粘膜生検法の組織学的所見と治療との関連について検討した。Table 1では生検粘膜の組織学的所見を便宜上から上皮異形成、上皮過形成、扁平上皮化生および増殖性膀胱炎を一括して proliferative として呈示した。1回の粘膜生検法において proliferative に該当する組織所見と移行上皮癌、上皮内癌、上皮内癌の微小浸潤などが併存する場合は、Table 1では proliferative の表現を省略した。原発性上皮内癌、および主腫瘍として切除した組織が移行上皮癌以外のものの両者を除いた総計151回の粘膜生検法について検討した。

主腫瘍の組織学的異型度がG1の症例の治療は、膀胱のほぼ全域にわたる多発性腫瘍の1例に膀胱全摘除術を行なった他は、すべてTURである。

主腫瘍の組織学的異型度がG2の症例においても治療の多くがTURで、TUR後に放射線療法を併用した2例は、主腫瘍が浸潤性でTUR後に筋層に腫瘍の残存が疑われた1例と、リンパ系造影で骨盤リンパ節転移が疑われた1例である。膀胱全摘除術施行の4例は、術前診断で浸潤性と判定された症例である。粘膜生検法で上皮内癌の微小浸潤が認められた1例は進行癌症例で、治療は放射線療法のみを行なった。

主腫瘍の組織学的異型度がG3の症例は浸潤性のものが多く、また粘膜生検法で組織学的異常、特に上皮内癌および上皮内癌の微小浸潤が認められる頻度が高く、治療の多くを膀胱全摘除術が占めている。可視

Table 1. Correlation between grade of main tumor, histology of mucosal biopsy and treatment for main tumor

Grade of main tumor	Histology of mucosal biopsy	Treatment for main tumor			
		TUR	(+IcI)	TUR+XRT	Total cystectomy Others
1	Normal	33	(12)		
	Proliferative	14	(3)		
	TCC	6	(1)		1
2	Normal	25	(8)	1	2
	Proliferative	20	(7)		
	TCC	12	(4)		2
	CIS	5	(2)	1	
	CIS + TCC	2			
	Microinvasion(CIS)	1			1
3	Normal			1	
	Proliferative	2	(1)		1
	TCC				1
	CIS			1	3
	CIS + TCC	1			
	Microinvasion(CIS)	4	(2)		8
	Microinvasion(CIS)+TCC				1
Total		125	(40)	4	19 3

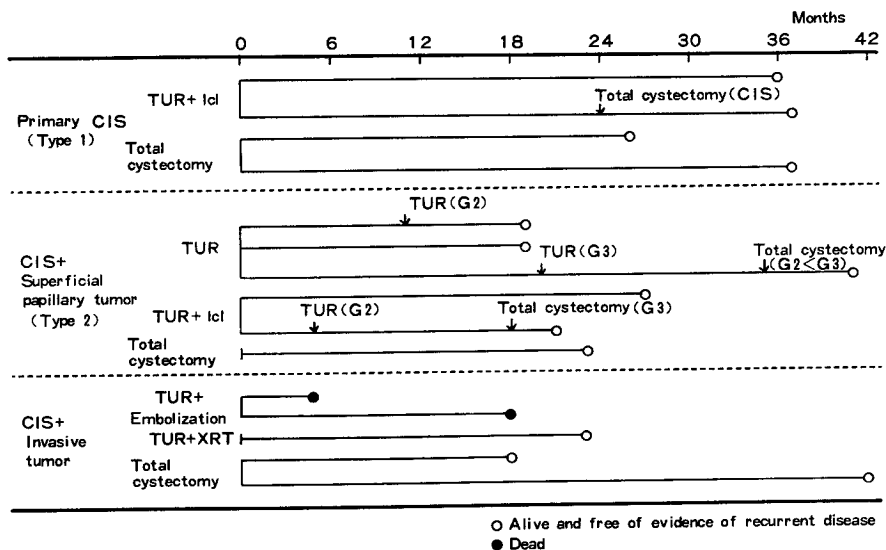


Fig. 1. Treatment and clinical course of CIS cases

的腫瘍に対する TUR を行ない、粘膜生検法で上皮内癌の微小浸潤が認められた 4 例のうち 1 例は後に膀胱全摘除術を施行したが、残り 3 例は全身状態不良などの理由で根治的手術を行ない得なかった症例である。

2. 上皮内癌に対する治療および臨床経過 (Fig.1)

粘膜生検法の結果、19例に上皮内癌が認められ、この19例のうち4例は他の生検粘膜に上皮内癌の微小浸潤がみられたため上皮内癌症例の検討から除外した。残りの15例について UICC の上皮内癌に関する基準¹³⁾に従って分類すると、原発性上皮内癌 (1型) が4例、表在性乳頭状腫瘍に伴った上皮内癌 (2型) が

6例、浸潤性腫瘍に伴った上皮内癌で UICC の基準に該当しないものが5例である。

原発性上皮内癌 (1型) に対する治療は膀胱全摘除術を原則としているが、実際には初回治療は4例中2例に膀胱全摘除術、残り2例にはTURと術後に抗癌剤の膀胱腔内注入を行なった。後者の2例のうち1例は尿細胞診陽性と膀胱刺激症状が持続するため、再度の粘膜生検法により上皮内癌の存在を確認して、初回治療の24ヵ月後に膀胱全摘除術を施行した。残りの1例はTUR後約2年経過しているが、尿細胞診は陰性で定期的な生検においても上皮内癌は証明されていない。初回治療として膀胱全摘除術を行なった2例

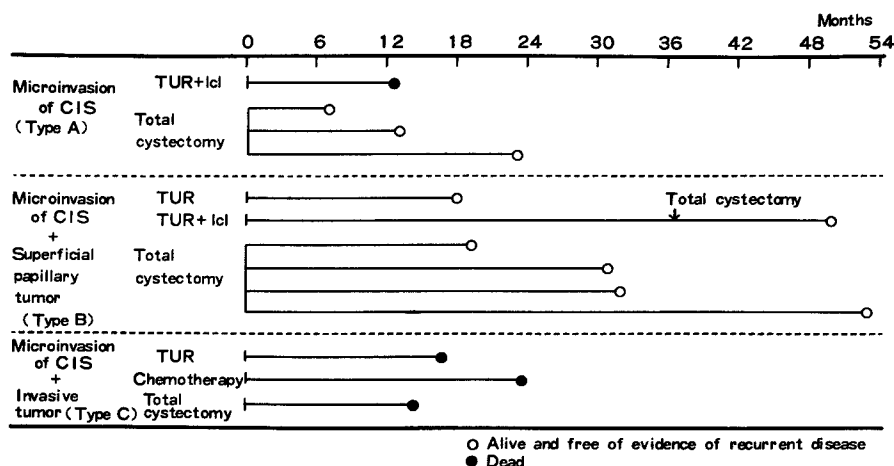


Fig. 2. Treatment and clinical course of cases with microinvasion of CIS

は再発の徴候はみられず、原発性上皮内癌（1型）は全例が治療開始後26～37カ月にわたって生存中である。

表在性乳頭状腫瘍に伴った上皮内癌（2型）6例に対する初回治療は、乳頭状腫瘍のみにTURを行なった症例が3例、TURに手術後の抗癌剤の膀胱腔内注入併用例が2例、膀胱全摘除術施行例が1例である。初回治療として膀胱全摘除術を行なった1例は、粘膜生検法で上皮内癌が多数の部位に認められた症例である。TUR施行5例中3例に可視的腫瘍の再発がみられ、いずれも再度TURを行なっているが、このうち2例は後に浸潤性腫瘍の再発が認められたため膀胱全摘除術を行なった。以上の2型の上皮内癌6例の最長観察期間は41カ月で、全例が生存中である。

浸潤性腫瘍に伴った上皮内癌5例のうち、根治的手術の適応とならずに内腸骨動脈の経カテーテル塞栓術とTURを行なった2例は死亡した。残りの3例、すなわちTURに放射線療法を併用した1例と膀胱全摘除術を行なった2例は、再発の徴候なく生存中である。

3. 上皮内癌の微小浸潤症例に対する治療および臨床経過 (Fig. 2)

粘膜生検法の結果から上皮内癌の微小浸潤が13例に認められたが、この病変に関する分類基準は見当たらないので、UICCの上皮内癌の分類法¹²⁾に準じて新たに規定した。すなわち第1は原発性上皮内癌（1型）がそのまま微小浸潤をきたしたと考えられるもので、自覚症状、内視鏡所見がともに上皮内癌よりも進行した形のものをA型とした。つぎは上皮内癌の2型に相当し、表在性乳頭状腫瘍例の粘膜生検法により上皮内癌の微小浸潤を認めたものをB型、第3は浸潤性

腫瘍例で同様に上皮内癌の微小浸潤を伴ったものをC型とした。13例をこの基準により分類するとA型4例、B型6例、C型3例となる。

各型別に治療および臨床経過をみると、A型の4例ではTURに術後抗癌剤の膀胱腔内注入を併用した1例は術後13カ月目に癌死し、膀胱全摘除術施行の3例は観察期間は短い再発の徴候なく生存している。B型の6例では表在性乳頭状腫瘍に対するTUR施行例が2例、このうち1例には抗癌剤の膀胱腔内注入を併用したが手術後約3年で浸潤性腫瘍の再発をきたして膀胱全摘除術を行なった。TURのみの1例は手術18カ月生存した最近に肉眼的血尿が出現し、腫瘍の再発が考えられたが患者が高齢のため受診できず確認されていない。膀胱全摘除術施行の4例はいずれも再発はみられず生存している。C型の3例はすべて癌死し、死亡の時期はTUR例は手術後17カ月目、抗癌剤の化学療法例は治療開始後24カ月目、膀胱全摘除術例は手術後15カ月目であった。

4. 再発

膀胱癌のTUR施行例で腫瘍残存例は除外し、手術後に認めた膀胱腔内の異所性ないし同所性の腫瘍発生を再発とした。対象はTUR施行の75例で、再発の頻度は生存率の算出法であるKaplan-Meier法を利用し、再発を死亡とみなして累積非再発率を計算し、主腫瘍の多発性、組織学的異型度、粘膜生検法における組織学的異常の有無などとの関連を検討した。さらに生検粘膜における組織学的異常の有無別に生検と同一領域への可視的腫瘍の累積非再発率についても検討を加えた。累積非再発率の有意差はlogrank testによって検定した。なお観察期間内に複数回の再発がみられた場合、その都度1例として数えたため、

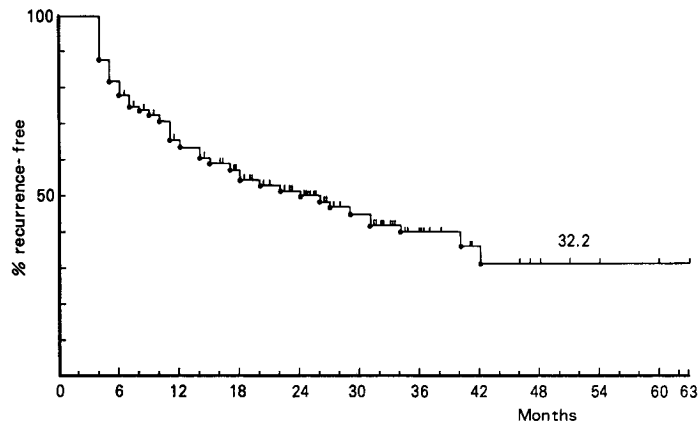


Fig. 3. Recurrence-free rate after TUR-Bt (n=112)

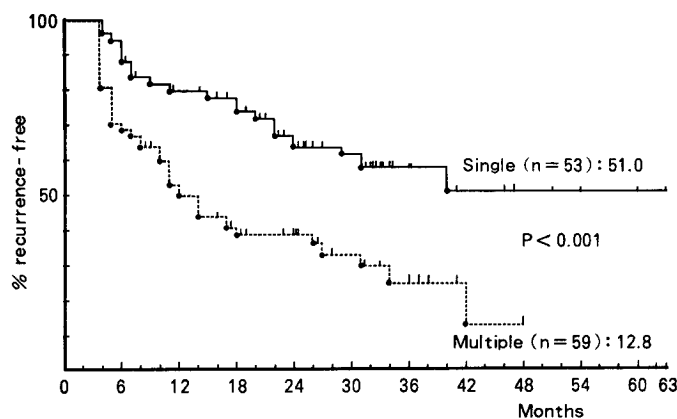


Fig. 4. Recurrence-free rate after TUR-Bt, single versus multiple tumors

延べ症例数は112例である。

a. TUR 施行実数75例，延べ112例の累積非再発率 (Fig. 3)

TUR 施行75例，延べ112例の観察期間は最短4カ月，最長63カ月である。再発は手術後12カ月以内が多く，この期間における累積非再発率の低下が顕著で術後12カ月は約65%であった。累積非再発率は手術後12カ月から42カ月の期間は緩徐に低下し，それ以降63カ月までは32.2%と持続して再発はみられなかった。

b. 可視的腫瘍の多発性と累積非再発率 (Fig. 4)

TUR 施行延べ112例のうち可視的腫瘍の単発症例は53例，多発症例は59例である。TUR 後4カ月以降は，いずれの期間をみても累積非再発率は単発症例が多発症例よりも高い。すなわち累積非再発率は単発症例でTUR 後40カ月から63カ月の期間は51.0%，多発症例では42カ月から48カ月までの期間は12.8%であり，両群間で統計学的な有意差が認められた ($P < 0.001$)。

c. 主腫瘍の組織学的異型度と累積非再発率 (Fig. 5)

主腫瘍の組織学的異型度別の症例数は G1 が44例，G2 が57例，G3 が11例で，それぞれの累積非再発率を算出したが，組織学的異型度により統計学的な有意差は認められなかった。

d. 生検粘膜組織における組織学的異常の有無と累積非再発率 (Fig. 6)

粘膜生検法で移行上皮癌，上皮内癌，上皮内癌の微小浸潤，上皮異形成および上皮過形成などの組織学的異常が生検粘膜の1カ所以上に認められた症例と，組織学的異常を有しない症例との間の累積非再発率を比較検討した。なお増殖性膀胱炎および扁平上皮化生については臨床的意義が不明確な為，これらが主要な組織学的所見の症例は検討より除外した。主腫瘍のTURの際には周囲粘膜は広範囲に凝固を加えるので，粘膜生検法で主腫瘍の近接部位のみに組織学的異常が認められた症例は，病変は除去されたものと考え

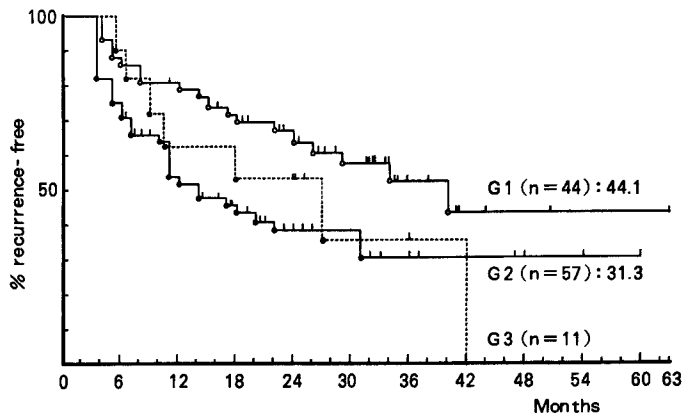


Fig. 5. Recurrence-free rate after TUR-Bt, by grade of main tumor

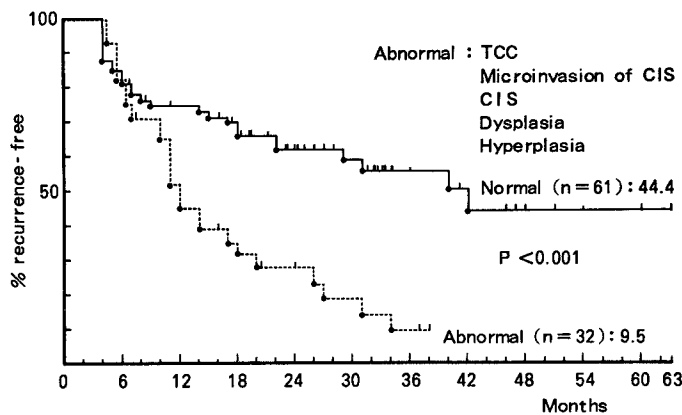


Fig. 6. Recurrence-free rate after TUR-Bt according to findings of mucosal biopsy

て組織学的異常を有しない群に入れて検討した。累積非再発率は手術後5ヵ月以降になると異常群で下降の程度が強く、正常群でTUR後42ヵ月以降は44.4%、異常群でTUR後34ヵ月以降は9.5%であった。このように粘膜生検法において組織学的異常が認められなかった症例に累積非再発率が高い傾向がみられ、異常群との間に統計学的に有意の差が認められた ($P < 0.001$)。

c. 主腫瘍の組織学的異型度、および粘膜生検法の組織学的所見と再発との関係 (Fig. 7)

TUR 施行延べ112例のうち、60例に再発が認められた。手術から再発に至るまでの期間の平均は、主腫瘍の組織学的異型度がG1の19例では15.5ヵ月、G2の34例では9.9ヵ月、G3の7例では12.8ヵ月であった。生検粘膜における組織学的異常の有無別に手術後、再発に至るまでの平均期間をみると、主腫瘍がG1の症例では粘膜生検正常群が14.3ヵ月、異常群が18.2ヵ月、主腫瘍がG2の症例では粘膜生検正常群が

9.8ヵ月、異常群が11.5ヵ月といずれも粘膜生検異常群が正常群よりも再発までの期間がやや長い傾向がみられた。一方、主腫瘍がG3の症例では粘膜生検正常群が23ヵ月、異常群が12ヵ月と粘膜生検正常群が異常群よりも再発までの期間が長かった。

再発腫瘍の組織学的異型度は、主腫瘍がG1であった19例ではG1が11例、G2が8例であった。主腫瘍がG1で生検粘膜の組織学的所見が正常の12例では再発腫瘍はG1が6例、G2が6例と同数、粘膜生検異常の5例では再発腫瘍はG1が4例、G2が1例であった。主腫瘍がG2の34例では再発腫瘍はG1が6例、G2が21例、G3が7例であった。主腫瘍がG2で生検粘膜の組織学的所見が正常の11例では再発腫瘍はG1が2例、G2が8例、G3が1例、粘膜生検が異常の17例では再発腫瘍はG1が2例、G2が10例、G3が5例であった。主腫瘍がG3の7例では再発腫瘍はG1が1例、G2が3例、G3が3例であり、また生検粘膜の組織学的所見が正常の3例では再発腫瘍はG1、G2、

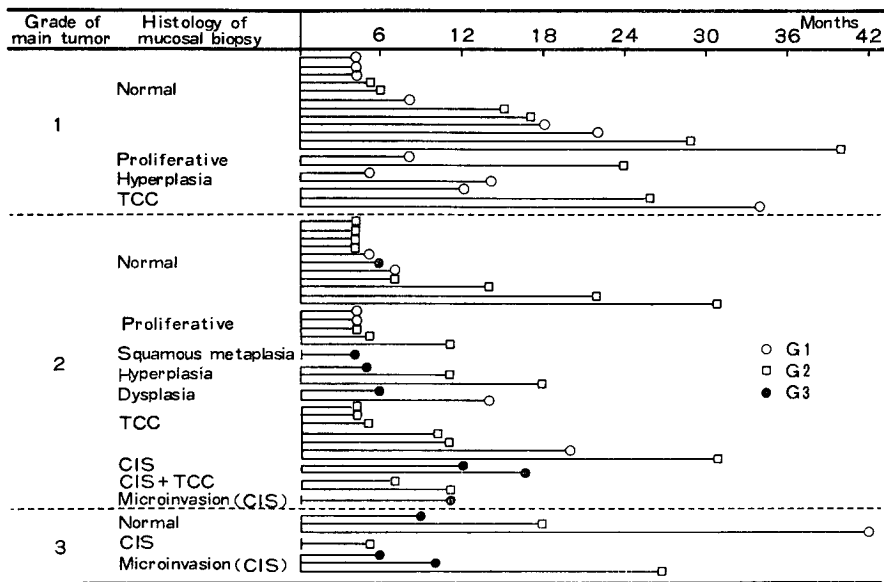


Fig. 7. Summary of recurrent cases after TUR-Bt

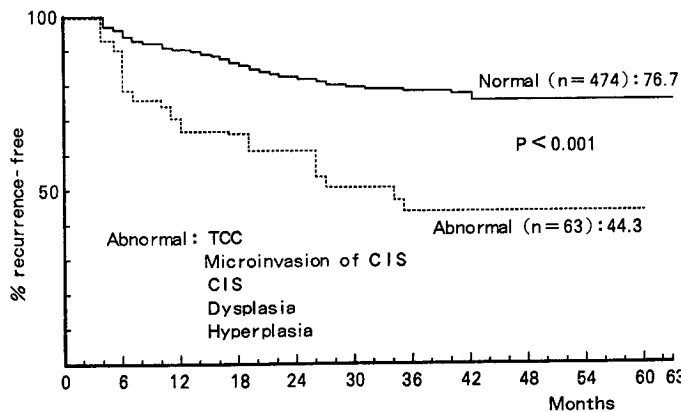


Fig. 8. Recurrence-free rate at the area of biopsy site according to the findings of mucosal biopsy

G3 各 1 例，粘膜生検が異常の 4 例では再発腫瘍は G2 が 2 例，G3 が 2 例であった。生検粘膜の組織学的所見異常群に，再発腫瘍の組織学的異型度が G3 に上昇した頻度が高い傾向が認められた。また生検粘膜の組織学的異常のなかでも上皮内癌 4 例中 2 例，上皮内癌の微小浸潤 1 例は再発腫瘍が G3 であった。

f 生検粘膜における組織学的異常の有無と同一領域への累積非再発率 (Fig. 8)

TUR を施行して経過観察可能な症例で，粘膜生検法によって得られた生検粘膜 537 検体の領域を対象として組織学的異常の有無と生検部位と同一領域への可視的腫瘍の再発との関係について検討した。なお生検

部位が腫瘍近接部，および組織学的所見が増殖性膀胱炎，扁平上皮化生などのものは除外した。累積非再発率は生検粘膜の組織学的所見正常の 474 領域では主腫瘍の TUR 後 42 カ月以降 63 カ月までは 76.7%，生検粘膜の組織学的所見異常の 63 領域では主腫瘍の TUR 後 35 カ月以降 60 カ月までは 44.3% であり，生検粘膜の組織学的異常の有無別に有意の差が認められた ($P < 0.001$)。

考 察

腫瘍近接部位の粘膜には組織学的異常が存在する頻度が高く，特に主腫瘍の組織学的異型度が G3 の症例

では、組織学的異常のなかでも上皮内癌および上皮内癌の微小浸潤が占める割合が高いことより¹⁾、上皮内癌が微小浸潤より異型度 G3 の腫瘍へと進行する潜在的能力を有していることは容易に推測される。また粘膜生検法で明らかとなった移行上皮癌の頻度は腫瘍の多発症例、再発時の生検において頻度が高く¹⁾、この結果は腫瘍の異所性再発が「時差をもつての多発」であるとの考え¹⁴⁾を支持するものと思われる。このように粘膜生検法で認識される粘膜病変は、膀胱癌の発生が多中心性であることを示唆するものである。したがって膀胱癌に対する治療の選択、予後の予測などに関して生検粘膜の組織学的所見を認識することは重要であり、各組織学的所見と臨床経過との関連を検討することは意義があることと考えられる。

粘膜生検法によって明らかとなった各組織学的所見の臨床的意義についてみると、まず移行上皮癌は全生検粘膜955検体のうち45検体、4.7%を占め、この病変は再発時の生検粘膜、および可視的腫瘍の多発症例なに頻度が高い結果が得られた¹⁾。この成績は再発を頻繁に繰り返すか腫瘍の組織学的異型度は変化しない症例の再発機序の根拠となり得るものであると考えられる。

上皮内癌の分類については、原発性上皮内癌と可視的腫瘍を伴った上皮内癌とに分けたもの^{15,16)}、これらに前立腺部尿道の上皮内癌を分類に加えたもの¹⁷⁾、あるいは臨床経過を考慮して初発時の乳頭状腫瘍切除後の追跡における生検で上皮内癌がみられた場合を続発性上皮内癌としたもの¹⁸⁾、治療法を考慮に入れて分類したもの¹⁹⁾など多様であるが、著者は既述したごとく UICC の定義¹³⁾に準じて分類し、さらに浸潤性腫瘍に付随した上皮内癌も分類に加えた。自験例における上皮内癌の各型の頻度をみると、原発性上皮内癌(1型)は全症例111例中4例(3.6%)、表在性乳頭状腫瘍を伴った上皮内癌(2型)は6例(5.4%)、浸潤性腫瘍に付随した上皮内癌は5例(4.5%)であった。原発性上皮内癌が全膀胱癌のなかに占める割合は報告によると2.7%であり⁵⁾、いずれにしても頻度は高くない。上皮内癌の内視鏡所見は浮腫状、苔状、発赤などであるが^{17,20)}、自験例ではこのような異常が観察された生検粘膜に上皮内癌が認められる頻度は24.4%であり、正常と観察された生検粘膜の3.1%に比較して明らかに高い¹⁾。報告例¹⁷⁾においても、上皮内癌の頻度は内視鏡的に異常が観察された生検粘膜では38%、正常の生検粘膜では9%と明らかな差が認められている。

Melicow²¹⁾ が“Bowen's disease of the urinary

systems”として30例の尿路上皮内癌症例を報告し、保存的治療、不十分な切除では悲惨な結末となることを述べて以来、尿路上皮内癌に対する治療は根治的手術が一般的には妥当とされている。上皮内癌の型別に治療法をみると、原発性上皮内癌(1型)に対して根治的手術^{17,18)}、抗癌剤の膀胱腔内注入²²⁻²⁴⁾、抗癌剤の全身投与²⁵⁾、病変が局所的であればTURまたはTUF^{21,24,26)}などが行なわれている。しかしながら抗癌剤の膀胱腔内注入療法、あるいは全身投与のいずれの報告も観察期間が短く、また抗癌剤の投与を中止した後の効果についても不明であり、その有効性の評価についてはさらに長期の経過観察が必要と考えられる。当教室においても原発性上皮内癌に対しては膀胱全摘除術を原則としているが、1例のみ患者の同意が得られず異常粘膜のTUR後に抗癌剤の膀胱腔内注入療法を行なっている。なお原発性上皮内癌で前立腺部尿道にも上皮内癌が存在する場合には、治療として膀胱全摘除術を施行することでは諸家の意見の一致をみている^{17,24,27,28)}。つぎに表在性乳頭状腫瘍に伴った上皮内癌(2型)に対する治療は膀胱全摘除術が選択されていることが多く^{4,9,17,24)}、この型の上皮内癌では粘膜に広範な前癌病変が存在することが選択理由にあげられている²⁴⁾。自験例の上皮内癌(2型)6例に対する初回治療はTURが5例、膀胱全摘除術施行が1例であるが、TUR施行の5例中2例が後に浸潤性腫瘍を生じたため膀胱全摘除術を行なった。TUR後に浸潤性腫瘍の発生がみられた2例は、粘膜生検法で3カ所以上の部位に上皮内癌が認められた症例である。粘膜生検法において上皮内癌が複数の生検粘膜にみられた場合は膀胱には広範囲に上皮内癌が存在するものと推定され、自験例の臨床経過からみてもこのような症例は膀胱全摘除術が適応と考えられる。上皮内癌が1カ所の生検部位にのみ認められた症例では病変は局所的なものと考えられ、TURのみで経過観察を行なうことも可能と思われる。浸潤性腫瘍に伴った上皮内癌症例に対する治療は主腫瘍の組織学的異型度、深達度などによって決定されるが、浸潤性腫瘍の組織学的異型度はその多くがG3であり、可能な限り根治的手術を行なう必要があると考えられる。

上皮内癌の予後であるが、原発性上皮内癌については浸潤癌となる危険性を有しているとの考え方が大多数を占めている^{2,3,5,9,17)}。膀胱全摘標準本のmappingで浸潤癌の周辺の粘膜に多発性の上皮内癌が認められたことも¹⁹⁾この考え方の根拠となり、上皮内癌は正常粘膜から浸潤癌へ転換する時の粘膜の癌性変化の初期像を表現していると考えられている²⁰⁾。原発性上皮内

癌に対して保存的治療で経過を見たところ、極く短期間のうちに進行して浸潤癌に進展し、患者はすべて1年以内に死亡した報告¹⁸⁾があるが、一般的には上皮内癌から浸潤癌への進展には長い期間を必要とする報告が多い^{21,28,30)}。通常は上皮内癌が認識されれば治療の対象となるので自然史について実際には十分な情報が無いこと、上皮内癌より浸潤癌へ進行したとされる症例のなかには同時に可視的腫瘍合併例が多く含まれていること¹⁸⁾などの点で、上皮内癌のすべてが浸潤癌となるか否かは不明である。また一方では上皮内癌が浸潤癌となる頻度はむしろ低いとの報告もある^{3,31)}。上皮内癌が必ずしも浸潤癌とはならない可能性を説明する仮説として carcinoma paradoxicum の存在が唱えられている³²⁾。この病変は形態的には anaplastic な上皮の新生物で上皮内癌とは区別はできないが、機能的には良性で潜在的悪性度が低い粘膜病変であるとされている³²⁾。しかし上皮内癌から浸潤癌となるまでに6年9カ月を要した症例の報告³⁰⁾もあり、上皮内癌の中に carcinoma paradoxicum と称される病変が存在するか否かについては今後の検討を要する課題である。

表在性乳頭状腫瘍に伴った上皮内癌（2型）の予後については、基本的には原発性上皮内癌と同様との意見がある¹⁵⁾。そして上皮内癌は正常粘膜から浸潤癌へ進む尿路上皮の初期変化であり、合併した表在性腫瘍はこの進行の途中の段階であって、いずれは浸潤傾向を示してくるとの考え方もある²⁰⁾。著者の検討成績では可視的腫瘍の組織学的異型度が G1 の症例では粘膜生検法で上皮内癌は認められず、可視的腫瘍が G2 の症例においても上皮内癌の頻度が低いこと、また G3 の異型度を有する上皮内癌が G1、G2 などの乳頭状腫瘍へ進展という増殖形態は考え難いなどの点から、G1 または G2 の表在性乳頭状腫瘍と上皮内癌の共存は単に偶発的なものと推測される。したがって表在性乳頭状腫瘍の組織学的異型度が G3 であるものは別として、G1 または G2 である場合に限れば、2型の上皮内癌が原発性上皮内癌（1型）よりも浸潤傾向が強いとは言えない様である。自験例におけるこの型の上皮内癌のうち、初回治療として TUR を行ない、後に浸潤性腫瘍の発生がみられた2症例は、いずれも粘膜生検法で上皮内癌が3カ所以上の生検粘膜に認められた症例である。この成績は上皮内癌の分布の拡がり浸潤傾向との相関を示唆するものであり、上皮内癌の微小浸潤は膀胱粘膜に上皮内癌が広範に分布した後に生じるとの考え方²⁰⁾を支持するものと思われる。自験例の上皮内癌15症例の経過は、浸潤性腫瘍に伴い

ながら合併症のために根治的手術の適応とならなかった2例は死亡し、残り13例は再発の徴候なく生存中である。しかし経過観察期間は最長でも42カ月であるから、今後の長期追跡が必要と考えられる。

上皮内癌の微小浸潤は、病理学的には異型度 G3 の腫瘍組織が粘膜層および粘膜下組織に存在した状態であり、上皮内癌が基底膜を越えて浸潤を開始したと解釈される初期の浸潤癌と見なし得る。この病変の分類については記載が見当たらないので、UICC の上皮内癌の分類¹³⁾に準じて前述のごとく新たに3型（A, B, C）分類した（Fig. 2）。上皮内癌の微小浸潤の症状および内視鏡所見は上皮内癌とほぼ同様であるが、粘膜下組織の腫瘍浸潤に対する間質反応は上皮内癌よりも程度が強いようである。治療はでき得る限り速やかに膀胱全摘除術を施行する必要があると考えられる。自験例のA型の1例は合併症のためやむを得ず TUR と抗癌剤の膀胱腔内注入療法を施行したが、膀胱刺激症状が軽快せず約1年後に急速に浸潤性腫瘍を生じて死亡した。上皮内癌の微小浸潤のA型およびB型のうち膀胱全摘除術施行例は、観察期間は最短7カ月、最長53カ月で全例が再発の徴候はみられずに生存中である。これに対してC型の3例は、保存的あるいは根治的と治療法にかかわらず全例が死亡した。

上皮異形成は、膀胱の病変に関しては長期間の追究がないため生物学的性質は完全には解明されていないようである。子宮頸部の病変に関しては、上皮異形成は放置すれば浸潤癌に進展する embryonic form の悪性新生物との説³³⁾と、環境因子に異常に反応した上皮の単なる marker であるとの説³⁴⁾がある。自験例の粘膜生検法における上皮異形成の頻度は2.8%と高くはないが、再発時の生検においては頻度が有意に高い結果が得られていること¹⁾、理論的にも移行上皮癌または上皮内癌に移行しうる可能性が示唆されている³²⁾などの点から、膀胱の上皮異形成は前癌病変として扱うのが妥当であろう。

上皮過形成は urothelial hyperplasia without nuclear abnormalities として前癌病変の一つに分類した報告¹⁵⁾があり、膀胱においても他臓器と同様に癌へ進行すると述べられている³⁵⁾。自験例の粘膜生検法の成績では上皮過形成の頻度は1.5%で、その臨床的意義を論じるには頻度が低い。そして統計的には有意の差はないが主腫瘍の組織学的異型度が G1 の症例に上皮過形成の頻度が高い結果が得られ、主腫瘍が G3 の症例に上皮内癌の頻度が高い結果と対照的であった。したがって上皮過形成から癌への転換があったとしても G1 程度の組織学的異型度が低い癌に止まる

と推測されるので、生検粘膜に上皮過形成が認められた場合に特に治療は必要とせず、通常の経過観察を行えば充分であろう。

扁平上皮化生は、自験例の粘膜生検法における頻度が最も低い変化であった¹⁾。そして生検粘膜に扁平上皮化生が認められた症例はすべて女性であり、しかも変化は尿管口近傍、膀胱頸部などに限局していた。扁平上皮化生の発生頻度に性差が存在することについては、泌尿器科領域以外の疾患で死亡した症例の膀胱において扁平上皮化生の頻度が男27.8%、女82.2%と女性に多いことで示されている³⁶⁾。また扁平上皮化生の発生頻度は部位的には膀胱頸部、三角部などに高く^{36,37)}、これらの部位に認められる vaginal type の非角化性の扁平上皮化生は膀胱上皮の normal variants で、前癌状態ではないと述べられている³⁷⁾。一方では扁平上皮化生のなかでも著明な角化を伴う白斑症はむしろ男性に多く、またこの病変が認められた症例の15.5%に後に癌の発生がみられたという。このことから白斑症そのものは前癌病変と考えないまでも、この変化が認められた膀胱は癌が存在する膀胱と同様に考えて治療および経過観察を行なうべきと述べられている³⁸⁾。

増殖性膀胱炎のうちブルン細胞巣は膀胱上皮の結節状肥厚であり、膀胱上皮に隣接、あるいは直接連続した上皮の nest で粘膜固有層内に存在すると定義されている¹⁵⁾。ブルン細胞巣は上皮芽の形成を伴った表層細胞の下方増殖により発生し、この過程の初期には上皮芽は表層細胞と連続しているが、後に中断して粘膜固有層に移行上皮の nests であるブルン細胞巣を形成すると述べられている³⁹⁾。ブルン細胞巣の頻度は剖検例の集計によると男性の88.9%、女性の88.2%にみられ³⁶⁾、増殖性膀胱炎の中でも最も頻度が高い変化である。発生部位は三角部、あるいは頸部に頻度が高いとする報告¹⁵⁾もあるが、特に好発部位はないとも述べられている³⁷⁾。この病変の発生頻度などに性差が無いことではいずれの報告も一致している^{36,37)}。ブルン細胞巣は刺激を受けた粘膜、あるいは病的な粘膜の表現で悪性新生物へ進行するとの考え、あるいは前癌病変とみなす考え⁴⁰⁾もあるが、生検材料、剖検例などの検討によりこの考え方に否定的な意見もある^{15,41)}。腺性膀胱炎の定義は円柱上皮からなる腺管構造が認められる変化とされ⁴²⁾、その多くは腺管構造をなしている細胞の扁平上皮、または移行上皮型から円柱型への化生の表現と考えられている⁴³⁾。腺性膀胱炎は2型に分類され、(1) intestinal type は小腸の杯細胞の外観を呈し、粘液を満した一層の細胞よりなるもの、(2)

subtrigonal type は多層の扁平上皮または移行上皮よりなり、内腔に面した上皮のみが円柱形であるものとされ、これは Albarran により記述された腺上皮と類似したものと述べられている⁴⁴⁾。腺性膀胱炎と腺癌は膀胱に同時に存在することが多い点から両者の密接な関連が推定され、注意深い経過観察により腺性膀胱炎から腺癌への移行が証明された症例もあるが⁴⁵⁾、腺性膀胱炎が明らかな非担癌膀胱にも生じる可能性も示されている⁴³⁾。嚢胞性膀胱炎については、移行上皮からなる腺様構造が嚢胞状に拡張したものと定義されている⁴²⁾。嚢胞性膀胱炎が認められたほとんどの膀胱において、ブルン細胞巣の中心より始まる種々の段階の嚢胞形成がみられることより、ブルン細胞巣がその起源であることが示唆されている³⁷⁾。嚢胞性膀胱炎の発生頻度は、剖検例の肉眼的に正常な膀胱では60%である³⁷⁾。

以上に述べた膀胱粘膜における増殖性病変の意義に関しては、動物実験ではマウスの膀胱に対して異物挿入による長期間の刺激を与えると膀胱粘膜に増殖性病変から癌までの種々の変化がみられること、および癌は増殖性病変の頻度が高い群に最もよく認められたことなどから、増殖性病変は癌の形態的な前駆体であると結論されている⁴⁶⁾。しかし臨床的には泌尿器科領域以外の疾患で死亡した症例の膀胱では増殖性膀胱炎の頻度が高く^{36,37,41)}、膀胱癌に伴ってみられる増殖性病変は偶発的なものであることが示唆されている^{37,41)}。自験例の成績では、(1) 生検粘膜の組織学的所見と生検と同一領域への累積非再発率は増殖性膀胱炎と正常粘膜との間に差はみられなかったこと、(2) 増殖性病変より上皮内癌、可視的腫瘍などへの進行を確認した症例がなかったことなどの点を考慮すると、増殖性病変は純粹に前癌病変とは考え難く、炎症などの刺激に反応した膀胱粘膜の状態とみなすのが妥当と思われる。

一般的に癌の再発といえば局所の浸潤再発、リンパ節転移、遠隔臓器への転移巣の出現など予後不良を示すものであるが、膀胱癌に対する腫瘍切除術後の再発、すなわち膀胱腔内の異所性再発は周知のごとく通常の癌の再発とはかなり様相が異なる。膀胱癌の再発において、再発腫瘍の組織学的異型度および深達度が初発腫瘍よりも進行した場合に、その対応が重要な問題となる。自験例では最長6年3カ月の経過観察で、TUR 施行75症例、延べ112例のうち再発が60例に認められた。この60例の再発のうち、組織学的異型度が上昇したものが15例(25.0%)、不変のものが35例(58.3%)、下降したものが10例(16.7%)であった。報告によると再発腫瘍の組織学的異型度が上昇したも

の頻度は13.5%⁹⁾、19%¹²⁾であり、自験例ではこれらに比較すると若干頻度が高い。自験例では初発腫瘍の組織学的異型度がG1の症例では、再発腫瘍がG3まで上昇した症例が認められなかった点特徴的である。また再発腫瘍の組織学的異型度がG2からG3へと上昇した再発は7例認められ、7例中5例は初回治療時の粘膜生検法において上皮過形成、上皮異形成、上皮内癌、上皮内癌の微小浸潤などの組織学的異常が証明されていた症例である。

従来より膀胱癌は再発するにつれて悪性化すると述べられているが、これは再発腫瘍における多発性、組織学的異型度および深達度の上昇、遠隔転移などを示すものと解釈される。これらの要素のうち組織学的異型度のみをみると、自験例では組織学的異型度の上昇は15例にみられ、全再発の25%の頻度で悪性化が認められたことになる。頻度的には少ないが、このように再発腫瘍の組織学的異型度の上昇がみられた場合、保存的治療の継続で良いのかあるいは根治的手術を選択するかが問題となるが、特に再発腫瘍がG3に上昇した症例では可能な限り根治的手術を行なう必要があると考えられる。この根拠として自験例における粘膜生検法の成績では、主腫瘍がG3の症例においては上皮内癌、上皮内癌の微小浸潤の頻度が高いこと、さらにこれらの病変は膀胱の広い範囲に分布していることが多く保存的治療のみでは浸潤癌へ進行する危険性を有していることなどがあげられる。

膀胱癌の膀胱腔内異所性再発の機序としては、implantation 説⁴⁷⁻⁴⁹⁾とfield change 説⁵⁰⁻⁵³⁾がある。implantation 説の根拠は、実験的には膀胱癌細胞の動物膀胱への移植によって示され⁵⁴⁻⁵⁶⁾、臨床的にはTUR時に発生するhot gasによって熱傷を受けやすく、かつ腫瘍細胞の集塊が気泡に附着して表面張力で保持される頂部^{47,49)}、および膀胱鏡、切除鏡、カテーテルなどの先端で傷害を受けやすい後壁などに再発腫瘍の発生頻度が高いこと、さらにTUR-Btと同時にTUR-Pを施行した症例では前立腺部尿道に再発腫瘍の発生をみたことなどがあげられている^{57,58)}。このような考えに反対の見解としてTUR-BtとTUR-Pの同時施行により前立腺部尿道に再発腫瘍の発生をみた報告では適当なcontrolが無いこと、前立腺部尿道の再発腫瘍の発生頻度はTUR-BtとTUR-Pの同時施行群とTUR-Btのみの群との比較では統計的な有意差がみられなかったことなどから、前立腺部尿道における腫瘍再発は傷害された前立腺床への腫瘍細胞のimplantationの結果ではなく、むしろ前立腺上皮の悪性変化を生じる傾向の

表現と述べられている⁵⁹⁾。膀胱腫瘍の再発の原因としてimplantationを考えれば、TURの直前に行なう粘膜生検法は膀胱内に腫瘍細胞のimplantationに好適な部位を多数つくり出すことになる。この問題については、表在性膀胱癌症例の粘膜生検法施行群と非施行群との間には再発の頻度に差がなかったことより、粘膜生検法は腫瘍細胞のiatrogenic implantationの危険性を増加させるものではないと結論されている⁵⁹⁾。

膀胱癌の再発に関するfield change 説は⁵⁰⁻⁵³⁾、膀胱粘膜における前癌病変が悪性化をきたす潜在的能力の反映の結果としてとして腫瘍発生となったものが再発という考え方である。自験例の粘膜生検法において組織学的異常が認められなかった症例が、認められた症例よりも累積非再発率が有意に高かったこと、さらに生検部位と同一領域における累積非再発率も生検粘膜に組織学的異常が認められなかった領域が、認められた領域よりも有意に高かった結果は、再発におけるfield change 説を裏付けるものであろう。

著者は膀胱癌切除術後の膀胱腔内再発について、初回治療時における腫瘍細胞のimplantationの可能性を全く否定するものではないが、粘膜生検法によって明らかとなる組織学的異常、すなわち膀胱粘膜のfield change が治療後の腫瘍再発を最も反映しているものと考える。

膀胱癌の再発について主腫瘍、および生検膀胱粘膜の組織学的所見との関連を検討してきたが、膀胱癌ならびに担癌膀胱粘膜の潜在的悪性度を形態学的に認識することには限界があると思われる。特に予後に関係するのは高異型度浸潤性腫瘍としての再発であるが、腫瘍切除後の再発ないしは浸潤傾向という潜在的悪性度を予測する方法として膀胱癌組織のDNA pattern²²⁾、LDH isozyme⁶⁰⁾、血液型抗原^{61,62)}などが検討されている。したがって粘膜生検法による膀胱粘膜の面としての組織学的検索に上述の検査を加えることができれば膀胱粘膜の潜在的悪性度に関して一層詳細な情報が得られるものと考えられる。

結 語

第1編と同一の111例の膀胱癌症例を対象とし腫瘍部以外の膀胱粘膜多部位生検（粘膜生検法と略記）で認めた所見の臨床的意義を追究する目的で、治療後の臨床経過について検討を行ない以下の成績を得た。

1. 治療は111例に対してTUR 129回、膀胱全摘除術19回、その他3回となるが、主腫瘍の組織学的異型度がG1, G2の症例ではTURの施行頻度が高く、G3の症例では膀胱全摘除術施行例が多かった。

2. 主腫瘍に対してTURを施行した75症例について4ヵ月～63ヵ月の観察期間における膀胱腔内の腫瘍再発を追求し、生存率の算出法であるKaplan-Meier法を利用して累積非再発率を計算した。

a. 全例の累積非再発率はTUR施行後12ヵ月で約65%と急速に低下し、術後12～42ヵ月の期間は比較的に緩徐な低下で42ヵ月以降63ヵ月まで32.2%であった。

b. 主腫瘍数と累積非再発率との関係は、単発症例ではTUR施行後40ヵ月から63ヵ月までの期間では51.0%、多発症例では42ヵ月から48ヵ月までの期間では12.8%であり、累積非再発率は腫瘍の単発症例が多発症例よりも有意に高かった($P<0.001$)。

c. 主腫瘍の組織学的異型度別に累積非再発率を比較したが、有意の差は認められなかった。

d. 粘膜生検法における組織学的異常の有無と累積非再発率との関係は、生検粘膜に組織学的異常が認められなかった症例ではTUR施行後42ヵ月以降の累積非再発率は44.4%、組織学的異常が認められた症例ではTUR施行後34ヵ月以降は9.5%で粘膜生検で異常を認めなかった群に累積非再発率が有意に高いことが示された($P<0.001$)。

3. 粘膜生検法で得られた生検粘膜537検体の組織学的異常の有無と、生検部位と同一領域における腫瘍再発との関係について累積非再発率を算出し比較検討した。累積非再発率は粘膜生検の組織学的所見が正常の領域では主腫瘍に対するTUR施行後42ヵ月以降76.7%、異常が認められた領域では35ヵ月以降44.3%で、粘膜生検で異常を認めなかった生検部位と同一領域の累積非再発率が有意に高いことが示された($P<0.001$)。

4. 粘膜生検法で上皮内癌を証明したのは15例で、このうち原発性上皮内癌(1型)4例、表在性乳頭状腫瘍に合併(2型)が6例、浸潤性腫瘍に合併(3型)が5例であった。この15例に対する最終的治療はTUR5例(抗癌剤膀胱内注入、放射線併用などを含む)膀胱全摘除術8例、対症療法的TURと内腸骨動脈塞栓術2例で、後者の2例が死亡したのを除くと13例は治療開始後18～42ヵ月にわたって腫瘍再発の徴候なく生存中である。

5. 粘膜生検法で上皮内癌の微小浸潤を証明したのは13例で、隆起性腫瘍を伴わないもの(A型)4例、表在性乳頭状腫瘍に合併(B型)6例、浸潤性腫瘍に合併(C型)3例であった。この13例に対する最終的治療はTUR3例、膀胱全摘除術9例、抗癌化学療法1例で、このうちA型でTURと抗癌剤の膀胱腔

内注入を行なった1例と、C型の3例(対症療法的TUR、膀胱全摘除術、抗癌化学療法の各1例)の合計4例が癌死に至った。

本論文の要旨は第72回日本泌尿器科学会総会(徳島)、第22回日本癌治療学会総会(東京)において発表した。

稿を終るにあたり、終始御指導、御校閲を賜った恩師仁平寛巳教授に深甚なる謝意を捧げます。

文 献

- 1) 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
- 2) Althausen AF, Prout GR and Daly JJ: Non-invasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. J Urol 116: 575～580, 1976
- 3) Farrow GM, Utz DC, Rife CC and Greene LF: Clinical observations on sixty-nine cases of in situ carcinoma of the urinary bladder. Cancer Res 37: 2794～2798, 1977
- 4) Koss LG, Nakanishi I and Freed SZ: Non-papillary carcinoma in situ and atypical hyperplasia in cancerous bladders. Urology 9: 442～455, 1977
- 5) Utz DC, Hanash KA and Farrow GM: The plight of the patient with carcinoma in situ of the bladder. J Urol 103: 160～164, 1970
- 6) Yates-Bell AJ: Carcinoma in situ of the bladder. Brit J Surg 58: 359～364, 1971
- 7) Loening S, Narayama A, Yoder L, Slymen D, Weinstein S, Penick G and Culp D: Factors influencing the recurrence rate of bladder cancer. J Urol 123: 29～31, 1980
- 8) National Bladder Cancer Collaborative Group A: Surveillance, initial assessment, and subsequent progress of patients with superficial bladder cancer in a prospective longitudinal study. Cancer Res 37: 2907～2910, 1977
- 9) Gilbert HA, Logan JL, Kagan AR, Friedman HA, Cove JK, Fox M, Muldoon TM, Lonni YW, Rowe JH, Cooper JF, Nussbaum H, Chan P, Rao A and Starr A: The natural history of papillary transitional cell

- carcinoma of the bladder and its treatment in an unselected population on the basis of histologic grading. *J Urol* **119** : 488~492, 1978
- 10) Greene LF, Hanash KA and Farrow GM : Benign papilloma or papillary carcinoma of the bladder? *J Urol* **110** : 205~207, 1973
- 11) Pocock RD, Ponder BAJ, O'sullivan JP, Ibrahim SK, Easton DF and Shearer RJ : Prognostic factors in non-infiltrating carcinoma of the bladder : A preliminary report. *Brit J Urol* **54** : 711~715, 1982
- 12) Barnes R, Hadley H, Dick A, Johnston O and Dexter J : Changes in grade and stage of recurrent bladder tumors. *J Urol* **118** : 177~178, 1977
- 13) Skrabanek P and Walsch A : Carcinoma in-situ, in bladder cancer, UICC workshops on the biology of human cancer No. 13, pp.31~36, UICC, 1981
- 14) 横川正之 : I 膀胱癌の臨床, 泌尿器疾患一主に腫瘍の臨床と病理一, pp. 14~33, 文光堂, 東京, 1980
- 15) Koss LG : Tumors of the urinary bladder, Atlas of Tumor Pathology, 2nd, p.67, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C., 1975
- 16) Herr HW : Carcinoma in situ of the bladder. *Seminars in Urology* **1** : 15~22, 1983
- 17) Chisholm GD and Wallace DM : In situ carcinoma of the bladder, *Bladder Tumors and Other Topics in Urological Oncology*, Pavone-Macaluso M, Smith PH, Edsmyr F, pp.83~86, Plenum Press, New York, 1980
- 18) Voogt HJ : Primary and secondary carcinoma-in-situ, *Bladder Tumors and Other Topics in Urological Oncology*, Pavone-Macaluso M, Smith PH, Edsmyr, F, pp. 87~89, Plenum Press, New York, 1980
- 19) Prout GR Jr, Griffin PP, Daly JJ and Heney NM : Carcinoma in situ of the urinary bladder with and without associated vesical neoplasms. *Cancer* **52** : 524~532, 1983
- 20) Babayan RK and Krane RJ : Carcinoma in situ of the bladder. *World J Urol* **1** : 70~73, 1983
- 21) Melicow MM : Intra-urothelial cancer : Carcinoma in situ, Bowen's disease of the urinary system : Discussion of thirty cases. *J Urol* **68** : 763~772, 1952
- 22) Gustafson H, Tribukait B and Esposti PL : The prognostic value of DNA analysis in primary carcinoma in situ of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol* **16** : 141~146, 1982
- 23) Jakse G and Hofstadter F : Adriamycin therapy in carcinoma in situ A preliminary report. *Bladder Tumors and Other Topics in Urological Oncology*, Pavone-Macaluso M, Smith PH, Edsmyr F, pp. 327~328, Plenum Press, New York, 1980
- 24) Thelmo WL, Seemayer TA, Madarnas P, Mount BMM and Mackinnon KJ : Carcinoma in situ of the bladder with associated prostatic involvement. *J Urol* **111** : 491~494, 1974
- 25) England HR, Molland EA, Oliver RTD and Blandy JP : Flat carcinoma in-situ of the bladder treated by systemic cyclophosphamide — A preliminary report, *Bladder Tumors and Other Topics in Urological Oncology*, Pavone-Macaluso M, Smith PH, Edsmyr F, pp. 371~376, Plenum Press, New York, 1980
- 26) 板谷宏彬・宇都宮正登・伊東 博・吉岡俊昭・並木幹夫 : 膀胱上皮内癌の臨床. 第Ⅱ報 膀胱内注入療法例. *日泌尿会誌* **74** : 1412~1417, 1983
- 27) 板谷宏彬・宇都宮正登・伊東 博・吉岡俊昭・並木幹夫 : 膀胱上皮内癌の臨床. 第Ⅰ報膀胱全摘症例. *日泌尿会誌* **74** : 1405~1411, 1983
- 28) Seemayer TA, Knaack J, Thelmo WL, Wang N and Ahmed MN : Further observations on carcinoma in situ of the urinary bladder : Silent but extensive intraprostatic involvement. *Cancer* **36** : 514~520, 1975
- 29) Farrow GM, Utz DC and Rife CC : Morphological and clinical observations of patients with early bladder cancer treated with total cystectomy. *Cancer Res* **36** : 2495~2501, 1976
- 30) Melamed MR, Vousta NG and Grabstald H : Natural history and clinical behavior of

- in situ carcinoma of the human urinary bladder. *Cancer* 17: 1533~1545, 1964
- 31) Friedell GH : Carcinoma, carcinoma in situ, and "early lesions" of the uterine cervix and the urinary bladder : Introduction and definitions. *Cancer Res* 36 : 2482~2484, 1976
 - 32) Weinstein RS, Miller III AW and Pauli BU : Carcinoma in situ : Comments on the pathobiology of a paradox. *Urol Clin North Am* 7: 523~531, 1980
 - 33) Barron BA and Richart RM : A statistical model of the natural history of cervical carcinoma based on a prospective study of 557 cases. *J Nat Cancer Inst* 41 1343~1353, 1968
 - 34) Christopherson WM and Broghamer WL : A study of the reversibility of dysplasia of the uterine cervix, *Proceedings of the First International Congress of Exfoliative Cytology*, p.269, J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1961
 - 35) Salm R : Neoplasia of the bladder and cystitis cystica. *Brit J Urol* 39: 67~72, 1967
 - 36) Schubert GE, Pavović M and Kirchhoff L : Metaplastische und proliferative Prozesse der Blasenschleimhaut im höheren Lebensalter. *Urologe A* 20: 196~203, 1981
 - 37) Wiener DP, Koss LG, Sablay B and Freed SZ : The prevalence and significance of Brunn's nests, cystitis cystica and squamous metaplasia in normal bladders. *J Urol* 122: 317~321, 1979
 - 38) Connery DB : Leukoplakia of the urinary bladder and its association with carcinoma. *J Urol* 69: 121~127, 1953
 - 39) Mostofi FK : Potentialities of bladder epithelium. *J Urol* 71: 705~714, 1954
 - 40) Mostofi FK : 41)より引用.
 - 41) Andersen JA and Hansen BF : The incidence of cell nests, cystitis cystica and cystitis glandularis in the lower urinary tract revealed by autopsies. *J Urol* 108: 421~424, 1972
 - 42) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編 : 膀胱癌取扱い規約, 第一版, p. 68, 金原出版, 東京, 1980
 - 43) Kittredge WE and Brannan W : Cystitis glandularis. *J Urol* 81: 419~430, 1959
 - 44) Emmett JL and McDonald JR : Proliferation of glands of the urinary bladder simulating malignant neoplasm. *J Urol* 48 : 257~263, 1942
 - 45) Shaw JL, Gislason GJ and Imbriglia JE : Transition of cystitis glandularis to primary adenocarcinoma of the bladder. *J Urol* 79 : 815~822, 1958
 - 46) Ball JK, Fried WEH, Roe FJC and Walters M : The carcinogenic and co-carcinogenic effects of paraffin wax pellets and glass beads in the mouse bladder. *Brit J Urol* 36: 225~237, 1964
 - 47) Boyd PTR and Burnand KG : Site of bladder-tumour recurrence. *Lancet* 2: 1290~1292, 1974
 - 48) Heney NM, Nocks BN, Daly JJ, Prout GR Jr, Newall JB, Griffin PP, Perrone TL and Szyfelbein WA : Ta and T1 bladder cancer: Location, recurrence and progression. *Brit J Urol* 54: 152~157, 1982
 - 49) Schade ROK and Swinney J : Pre-cancerous changes in bladder epithelium. *Lancet* 2 : 943~946, 1968
 - 50) Greene LF and Yalowitz PA : The advisability of concomitant transurethral excision of vesical neoplasm and prostatic hyperplasia. *J Urol* 107: 445~447, 1972
 - 51) Wolf H and Højgaard K : Prognostic factors in local surgical treatment of invasive bladder cancer, with special reference to the presence of urothelial dysplasia. *Cancer* 51 : 1710~1715, 1983
 - 52) Melicow MM : Histological study of vesical urothelium intervening between gross neoplasms in total cystectomy. *J Urol* 68 : 261~279, 1952
 - 53) Melicow MM : Tumors of the urinary bladder : A clinicopathological analysis of over 2500 specimens and biopsies. *J Urol* 74: 498~521, 1955
 - 54) Soloway MS and Masters S : Urothelial susceptibility to tumor cell implantation. *Cancer* 46: 1158~1163, 1980
 - 55) McDonald DF and Thorson T : Clinical

- implications of transplantability of induced bladder tumors to intact transitional epithelium in dogs. *J Urol* **75**: 690~694, 1956
- 56) Weldon TE and Soloway MS: Susceptibility of urothelium to neoplastic cellular implantation. *Urology* **5**: 824~827, 1975
- 57) Hinman F Jr : Recurrence of bladder tumors by surgical implantation. *J Urol* **75** : 695~696, 1956
- 58) Kiefer JH : Bladder tumor recurrence in the urethra: A warning. *J Urol* **69** : 652~656, 1953
- 59) Jakse G und Hofstadter F : Das Risiko der Tumorzellimplantation bei der systematischen Blasenschleimhautbiopsie. *Urologe A* **21**: 182~184, 1982
- 60) Bredin HC, Daly JJ and Prout GR Jr : Lactic dehydrogenase isozymes in human bladder cancer. *J Urol* **113**: 487~490, 1975
- 61) Limas C, Lange P, Fraley EE and Vessella RL: A, B, H antigens in transitional cell tumors of the urinary bladder. Correlation with the clinical course. *Cancer* **44** : 2099~2107, 1979
- 62) Lange PH, Limas C and Fraley EE Tissue blood-group antigens and prognosis in low stage transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* **119**: 52~55, 1978

(1986年7月17日迅速掲載受付)