

琉球大学における膀胱腫瘍の治療法とその臨床効果について

—86症例の治療経験—

琉球大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 大澤 炯教授)

佐藤 健, 秦野 直, 宮里 朝矩, 斉藤 史郎, 柏原 昇
五十嵐正道, 小山 雄三, 早川 正道, 大澤 炯CLINICAL STUDIES ON THE TREATMENT OF BLADDER
TUMOR AND ITS EFFECTS —EXPERIENCE IN 86 CASES—Ken SATO, Tadashi HATANO, Tomonori MIYAZATO, Shiro SAITO, Noboru KASHIWABARA,
Masamichi IGARASHI, Yuzo KOYAMA, Masamichi HAYAKAWA and Akira OSAWA*From the Department of Urology, School of Medicine, University of the Ryukyus
(Director: Prof. A. Osawa)*

Prognosis on evaluable 86 patients with primary bladder tumor seen during the 10 years up to 1985 was evaluated in relation to treatment mode and tumor stage. The majority of patients underwent multimodal therapies including surgery, chemotherapy and immunotherapy with picibanil (OK432).

Transurethral resection of the tumor was performed as an initial surgical treatment in 49 patients, 9 of whom ultimately underwent total cystectomy. After leaving hospital, these patients were kept on immunotherapy with OK432 and topical chemotherapy with bladder instillation of mitomycin C or adriamycin (ADM) with or without systemic administration of Tegefur as long as possible. The overall actual 5-year survival rate for the patients treated by initial transurethral resection was 80%. Recurrence rate for these 49 patients was 35%.

Total cystectomy with urinary diversion was performed in 37 patients who had been placed postoperatively on systemic administration of Tegafer and immunotherapy with OK 432 as long as possible. The overall actual 5-year survival rate for the patients treated with total cystectomy was 54%. The patients with pT2 and lower stage tumor had an actual 5 year survival rate of 72 %, while the patients with pT3 and higher stage tumors had a survival of 10%.

The high recurrence rate in the patients with superficial tumor and the low actual survival rate of the patients with pT3 and higher stage remain a problem in the treatment of bladder tumor. In recent trials, bacillus Calmette-Guérin instillation therapy has been initiated to lower the recurrence rate in superficial tumor and we have had a satisfactory 4-year result. We have also begun a multimodal chemotherapy (MVAC) using methotrexate, vinblastin, ADM and cis-dichlorodiamine platinum for patients with advanced bladder tumor and expect longer survival of these patients.

(Acta Urol. Jpn. 34: 1589-1592, 1988)

Key words: Bladder tumor. Statistical Study, Immunochemotherapy, Multimodal therapy

結 言

膀胱腫瘍は進行度または組織学的に、いくつかのタイプに分類され、それぞれの進行度、悪性度に応じた治療法がなされており、その治療法は、ほぼ確立したものとなってきている。しかし、再発性であったり、進行性で悪性度の高い腫瘍では、その成績は、必ずしも満足の行くものとは言い難い。われわれは、過去10

年間に琉球大学医学部において経験した評価可能な86症例の臨床統計を行い、その問題点について検討した。

対象および方法

琉球大学医学部泌尿器科では、1985年12月までの約10年間に104例の原発性膀胱腫瘍を経験したが、このうち他院で第1回目の手術を施行した症例や治療拒否などの18例を除いた86例を検討の対象とした。外科的

療法として、経尿道的電気切除術（以下 TUR-BT）と膀胱全摘出術が主に行われている。内視鏡検査および画像診断にて表在性腫瘍との術前診断が得られた症例に対しては TUR-BT を施行している。また TUR-BT あるいは cold punch biopsy による組織診断と画像診断にて high grade and/or high stage の症例には引き続き膀胱全摘出術が行われている。

腫瘍の悪性度、浸潤度は膀胱癌取扱い規約に従い、当大学病理学教室の判定によった。

患者は術後定期的に外来通院させ、尿細胞診、膀胱鏡、IVP など経過観察を続け、補助療法として免疫化学療法を行っている。

生存率の計算は1963年 International Symposium on End Result of Cancer Therapy において採用された方法を用いた。

結 果

対象患者86名のうち、男性57名、女性29名で男女比は約2:1であった。年齢別構成をみると患者全体では70歳代が32名（37%）と最も多く、男性では60歳代、女性では70歳代がそれぞれ最も多かった。初診時の平均年齢は67.1歳であった。経過観察期間は最短6ヵ月最長10年間であった。

膀胱腫瘍の病理組織型としては移行上皮癌（以下 TCC）が78例（91%）と多く、ついで扁平上皮癌（以下 SCC）が7例（8%）であった。他に1例のみ27歳の男性に発症した腺癌を経験した。

初回治療として TUR-BT が49例（60%）、ついで膀胱全摘出術症例が26例（30%）であった（Table 1）。なお診断目的の TUR-BT が行われ、その結果で引き続き入院中に膀胱全摘出術を受けた例では、初回治療として膀胱全摘出術を採用した。また、原発巣を摘除せずに尿路変更術のみ施行した症例は保存的治療に含めた。以下に初回治療別の成績を報告する。

（Ⅰ）TUR-BT 症例：TUR-BT を施行した症例の摘出腫瘍の悪性度を Table 2 に示したが、83%の症例が G2 以下であった。術後は、Table 3 に示すような免疫化学療法を全例に施行した。TCC 48例中、再発を17例（35%）に認め、うち4例（8.3%）に悪性度の上昇がみられた。また2年以内の再発が15例（31%）5年以内の再発が2例（4.2%）であった。再発した17例中、14例が TUR-BT 後膀胱内注入療法（MMC or ADM）を施行されていた症例であった。その後の膀胱全摘出術の適応となった症例は、悪性度 G2 のもの3例、G3 が5例、SCC が1例で合計9症例であった。この9例を除いた40例の5年実測

Table 1. 初回治療法

	TUR-BT	49	
手術的治療	膀胱部分切除術	7	82
	膀胱全摘出術	26	
保存的治療			4
合 計			86

Table 2. 病理組織診断

	悪性度	浸潤度
TUR-BT	TCC	
	G0	1
	G1	6
	G2	33
	G3	8
	SCC	1
合計		49
膀胱部分切除術	TCC	
	G1	1 ≤ p T2 3
	G2	2
	G3	3
	SCC	1 ≥ p T3 4
	合計	7 合計 7
膀胱全摘出術	TCC	
	G1	0
	G2	10 ≤ p T2 26
	G3	19
	tumorなし	1 ≥ p T3 11
	SCC	7
合計		37 合計 37

Table 3. TUR-BT・膀胱部分切除症例の術後治療

①化学療法	A. 全身投与	F T207, 5-FU, UFT
	B. 膀胱内注入	MMC, ADM
②免疫療法	OK-432	皮下注、皮下注、筋注
	化学療法（AあるいはB）と免疫療法の併用を外来にて可及的長期間継続することを原則とする。	

生存率は80%であった。

（Ⅱ）膀胱部分切除術症例：初回治療として膀胱部分切除術を施行した7例のうち、5例は1978年以前の症例である。現在では TUR-BT あるいは膀胱全摘出術が代わりに行われている。Table 2 に組織診断を示した。その後に膀胱全摘出術を施行した2例（SCC と G2）を除く5例中、死亡1例（G3）、追跡不能1例（G3）生存3例（G1, G2, G3）であった。

（Ⅲ）膀胱全摘出術症例：TUR-BT 後に施行した9例と膀胱部分切除術後に施行した2例に加え初回治療として膀胱全摘出術を施行した26例、計37例について検討した。Table 4 に示すような術後治療を施行し

Table 4. 膀胱全摘出術の術後治療

①化学療法	F T207, 5-FU, UFT
②免疫療法	OK-432, 皮内注, 皮下注, 筋注
①と②の併用を可及的長期間継続することを原則とする。	

たが, 根治的な手術が施行し得なかった症例に対しては多剤併用化学療法や放射線療法を追加した。膀胱全摘出術を施行した症例の組織診断を Table 2 に示した。pT2 以下の症例26例中, G2 が11例, G3 が12例, SCC が3例で, 1例のみ G2・pTis を認めた。pT3 以上の症例11例はすべて G3 あるいは SCC であり, このうち4例が1年以内に死亡し, その後3例が2年以内に, 1例が3年以内にそして2年が5年以内にそれぞれ死亡し, 1例のみ5年以上生存した。また, G3 の症例19例中 pT2 以下の症例は12例あり, このうち2例が1年以内に死亡したが, 2例が5年以上生存しており, 他に1例が4年間, 2例が3年間4例が2年間生存中である。膀胱全摘出術症例全体では死亡は14例に認められ, このうち2例は pTis G2 と pT1 SCC であった。5年以上生存した症例は8例であり, その組織診断は pT1 G2 が3例, pT1 G3 が1例, pT1 G2 が1例, pT2 G3 が1例, pT4a G3 が1例, pT2 SCC が1例であった。以上の成績より算出した5年実測生存率は pT2 以下の症例で72%, pT3 以上の症例で10%, 膀胱全摘出術症例全体では54%であった。

(Ⅳ) 保存的治療症例: 3例が TCC (G2 が1例, G3 が2例) で他の1例が腺癌であった。動注療法, 放射線療法を施行したが全て1年半以内に死亡した。

考 察

TUR-BT 症例について検討すると, この方法を初回治療として受けた患者のうち9例(18.4%)がのちに膀胱全摘出術を受けたが, 他の40例は TUR-BT のみでその後も治療を続けている。しかも全体として80%の5年生存率を得ていることより術後の免疫化学療法を含む現在の治療法に大きな問題はないと考えている。松浦ら¹⁾は TUR-BT 施行後の再発率を47~80%と報告しており, 既存の抗癌剤である Thiotepa や Mitomycin-C による膀胱内注入療法を併用しても20~40%の再発が報告されている^{2,3)}。当教室では TCC 48例中17例(35%)に再発を認めたが, 5年実測生存率は80%と良好であった。TUR-BT 後可能な限り OK432 を中心とした免疫化学療法を長期間続けることは, 副作用も少なく, 患者の経過観察も容易となり, 有効な方法と考えている。しかし, 無治療

群の対照がないため断言できない現状である。最近では再発率をより低下させる目的で BCG 膀胱内注入療法も採用している。この方法は1976年, Morales ら⁴⁾により最初に行われたもので, その後 Lamm⁵⁾, Brossman³⁾, 小島⁶⁾, 内田⁷⁾らの報告がある。われわれは, BCG (日本 BCG (株) 東京) 80 mg を生食水 30 ml に溶解して膀胱内に注入し, 2時間滞留する方法をとっている。この方法は, 既存の化学療法剤膀胱内注入療法に比較して表在性膀胱腫瘍に対する優れた再発防止効果を示すとされている³⁻⁵⁾。当教室でも今回報告の TUR-BT 症例中昭和60年12月以降に再発のみられた10例に, 新たに TUR-BT を施行し, その後再発防止を目的として, BCG 膀胱内注入を行ったところ, 現在まで1例に再発が認められたのみであった。まだ症例数は少なく観察期間も短いので, 決定的なことは言えないが, 再発防止という点において, BCG 療法は従来の方法よりも効果があると考えられる。今後さらに症例を重ね検討していく予定である。

膀胱全摘出術症例について検討すると, 生検や TUR-BT による組織診に加えて, 膀胱鏡所見や各種画像診断で浸潤性が示唆される症例には積極的に膀胱全摘出術を施行してきた結果, 膀胱全摘出術の患者群中 low grade 症例の占める割合が高くなったことがわれわれの症例の特徴と考えられる。このことがひいては膀胱全摘出術群中の pT2 以下の症例の割合が高くなる結果ともなっている。このような積極的な外科的療法と可能な限り長期に続ける術後免疫化学療法とにより pT2 以下の症例の5年生存率が72%ときわめて良好な結果となったとわれわれは推測している。さらに G3 でも pT2 以下の症例12例中死亡したのは2例のみであった。しかし一方, pT3 以上の TCC 症例はすべて G3 であり, 5年以上生存した症例は1例のみであった。このことは予後決定する因子としては grade よりも stage の方がより重要であることを示唆しているが, pT3 以上の症例中には G2 以下の症例が1例もないので現時点では厳密な比較はできない。内外の報告^{8,9)}によれば膀胱全摘出術の5年生存率は T1+T2 群で50~65%, T3 群で20~30%, T4 群で0~15%である。また, 進行性の膀胱癌に対して免疫療法あるいは免疫化学療法が有効であるという報告もある^{10,11)}。しかし, 当教室の治療結果をみる限り, G3, pT3 以上の悪性度, 浸潤度を有する進行性膀胱腫瘍に対しわれわれの用いた術後免疫化学療法では実測5年生存率が10%程度であり, この方法が明らかに延命効果を有しているとは言い難い。high stage

high grade の膀胱腫瘍の治療が今後の問題であり、特に膀胱全摘出術後の新しい補充療法の発展に期待したい。この意味で1986年以降は M-VAC 療法¹²⁾を採用しており、今後、この療法の成績を報告する予定である。

結 語

琉球大学医学部泌尿器科における膀胱腫瘍症例を対象として、臨床統計的観察を行い、以下の知見を得た。

1) TUR-BT 症例において、再発率は、49 例中17 例 (35%)、うち9 例が (18.4%) が膀胱全摘出術となった。他の40 例は TUR-BT のみでその後も膀胱全摘出術せず、免疫化学療法を継続することができた。

2) これら40例の実測生存率は80%であった。

3) 膀胱全摘出術の症例数は37例で、pT2 以下の5 年実測生存率は72%、pT3 以上では10%、全体では54%であった。

4) 膀胱腫瘍の治療上の問題点は、TUR-BT 症例においては術後再発率が高いこと、また膀胱全摘出術症例では pT3 以上の生存率が低いことと考えられ、今後これらの問題点を解決すべき新しい補助療法の開発が期待される。

文 献

- 1) 松浦 健, 杉山高秀, 辻橋宏典, はか: 膀胱腫瘍の臨床的検討. 泌尿紀要 29: 23-30, 1983
- 2) Soloway MS: Rationale for intensive intravesical chemotherapy for superficial bladder

cancer. J Urol 123: 461-466, 1980

- 3) Brosman SA: Experience with Bacillus Calmette-Guérin in patients with superficial bladder carcinoma. J Urol 128: 27-30, 1982
- 4) Morales A, Eidiger DE and Bruce AW: Intracavitary Bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder tumors. J Urol 116: 180-183, 1976
- 5) Lamm DL, Thor DE, Harris SC et al.: Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy of superficial bladder cancer. J Urol 124: 38-42, 1980
- 6) 小島 敬: 表在性膀胱癌の BCG 膀胱内注入による治療. BCG 免疫療法研究会誌 7: 55-60, 1983
- 8) 内田豊昭, 小林健一, 本田直康, はか: 膀胱腫瘍に対する BCG 注入療法. 泌尿紀要 31: 1701-1707, 1985
- 8) Whitmore WF, Batata MA, Ghoneim MA et al: Radical cystectomy with or without prior irradiation in the treatment of bladder cancer. J Urol 118: 184-187, 1977
- 9) 園田孝夫, はか: 膀胱癌治療一進歩, 手術療法. 癌の臨床 26: 752-758, 1980
- 10) 辻村俊策, 加藤次朗, 上田公介, はか: いわゆる細胞性免疫能賦活剤を投与した膀胱腫瘍症例の検討. 泌尿紀要 9~15, 1983
- 11) Teruo M, Hiroki W, Terufumi F et al.: Immunotherapy for advanced bladder cancer using FT-207, adriamycin and OK-432. Tohoku J Exp Med 138: 161-165, 1982
- 12) Sternberg GN, Yagoda A, Scher HI et al: Preliminary results of M-VAC (Methotrexate, Vinblastin, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. J Urol 133: 403-407, 1985

(1987年10月7日受付)