

根治的膀胱全摘除術を施行した膀胱癌症例の臨床的検討

滋賀医科大学泌尿器科学教室 (主任: 友吉唯夫教授)

影山 進*, 吉貴 達寛, 濱口 晃一, 小西 平,
岡田 裕作**, 朴 勺, 友吉 唯夫CLINICAL ANALYSIS OF BLADDER CANCER PATIENTS
TREATED BY RADICAL CYSTECTOMY

Susumu KAGEYAMA, Tatsuhiro YOSHIKI, Akikazu HAMAGUCHI, Taira KONISHI,

Yusaku OKADA, Kyun Il PARK and Tadao TOMOYOSHI

From the Department of Urology, Shiga University of Medical Science

We assessed the treatment outcome of 105 patients with transitional cell carcinoma of the bladder treated by total cystectomy at our university hospital, between 1979 and 1993.

The patients consisted of 84 men and 21 women (male to female ratio: 4:1), between 45 and 82 years old (mean, 65.5 years old). The overall cancer-specific survival rate at 3 and 5 years was 76.3% and 68.9%, respectively. The 5-year survival rate was 85.2% for grade 2 and 59.9% for grade 3 tumors with a significant difference in the survival curves between the two groups ($p < 0.05$). The 5-year survival rate according to pathological stage was 100% for pTa, 75.6% for pT1, 78.4% for pT2, 54.0% for pT3 and 39.8% for pT4. A significant difference was observed between pTa and pT3 ($p < 0.05$), and between pTa-2 and pT4 ($p < 0.05$). The 5-year survival rate was 72.3% for patients without lymph node involvement and 11.9% for those with lymph node involvement, the difference being significant ($p < 0.01$). Nineteen patients who received pre- and/or post-operative chemotherapy did not show a higher 5-year survival rate than those who did not.

(Acta Urol. Jpn. 43 : 1-6, 1997)

Key words: Bladder cancer, Cystectomy, Clinical analysis

緒 言

根治的膀胱全摘除術の治療成績は手術術式の発達とともに、かつての成績と比べて明らかに向上してきた^{1,2)}。さらには近年、患者の生活の質 (QOL) が重視され、浸潤性膀胱癌においても膀胱温存を目指し、化学療法、放射線療法等の集学的治療にまで発展し、各施設でさかんに試みられている³⁻⁵⁾。しかしながら、すべての症例で保存的治療が可能なわけではなく、今なお膀胱全摘除術が膀胱癌治療に果たす役割は大きい。

滋賀医科大学泌尿器科では1978年の開設以来これまでに約120例の膀胱癌症例に対し根治的膀胱全摘除術を行ってきた。それらのうち、今回、過去15年間に治療した膀胱移行上皮癌105例について臨床的検討を行ったので報告する。

対象および方法

滋賀医科大学泌尿器科において1979年1月から1993年12月までの15年間に、根治的膀胱全摘除術を施行した膀胱癌症例は110例であった。組織型では移行上皮癌のみが105例、移行上皮癌と腺癌の混合が1例、移行上皮癌と腺癌と扁平上皮癌の混合が1例、腺癌のみが2例、扁平上皮癌のみが1例であった。今回の検討では移行上皮癌単独の組織型をもつ105症例につき評価した。手術時年齢は45から82歳 (平均65.5歳)、性別は男性84例、女性21例 (男:女=4:1) であった。術後観察期間は1から169カ月 (中央値32カ月) であった。

手術適応は胸部単純X線写真、腹部CTスキャンあるいはMRI、腹部超音波、骨シンチグラフィーなどで転移病巣を認めず、transurethral resection of the bladder tumor (以下 TUR-Bt) または生検にて筋層に癌を認めた浸潤性膀胱癌、あるいは表在性であっても再発を繰り返す、TUR-Bt や膀胱内注入療法などの治療に抵抗性となったものである。骨盤リンパ節郭清は原則として総腸骨・内腸骨・外腸骨および閉鎖リンパ節としているが、初期の症例では生検にと

* 現: 公立甲賀病院泌尿器科

** 現: 京都大学医学部泌尿器科学教室

どめたものも含まれている。

補助化学療法については当科では1985年以後、原則として摘出標本で深達度が pT3a 以上あるいは pT2 であっても脈管侵襲の見られた症例に cisplatin を中心とした regimen による術後補助化学療法を、また1992年以後、術前画像診断において深達度 T3b 以上と判断された症例に術前補助化学療法を行っている。なお、使用した抗癌剤の種類については後述する。

病理学的診断は『膀胱癌取り扱い規約』（第2版、1993年）⁶⁾ によった。

癌死例のみを死亡例と扱い、生存率を Kaplan-Meier 法により算出した。有意差検定には χ^2 検定、generalized Wilcoxon 検定を用いた。

結 果

1. 異型度、深達度 (Table 1)

移行上皮癌の異型度は G1 が3例、G2 が35例、G3 が67例であった。なお、異型度が混在している場合には異型度の高いほうを選択した。深達度は pT0 が2例、pTis が4例、pTa が11例、pT1 が27例、pT2 が21例、pT3 が25例（うち pT3a が12例、pT3b が11例、pT3 とのみ記載されていたものが2例）、pT4

Table 1. Pathological diagnosis, stage and grade

深 達 度	異 型 度			total
	G1	G2	G3	
pT0	0	2	0	2
pTis	1	2	1	4
pTa	2	8	1	11
pT1	0	8	19	27
pT2	0	10	11	21
pT3a	0	2	10	12
pT3b	0	2	9	11
pT3	0	1	1	2
pT4	0	0	15	15
total	3	35	67	105

が15例（うち前立腺浸潤が11例、腔壁浸潤が1例、骨盤浸潤が3例）であった。異型度が高くなるほど深達度も高くなる傾向があった ($p<0.01$)。

2. 全症例の生存率

全症例の3年生存率は76.3%、5年生存率は68.9%であった。

3. 異型度別の生存率 (Fig. 1).

異型度別では G2 が85.2%、G3 が59.9%の5年生存率で、G3 群が有意に低かった ($p<0.05$)。G1 は3例と少数であるため他群と比較できなかった。

4. 深達度別の生存率 (Fig. 2).

深達度別の5年生存率は pTa が100%、pT1 が75.6%、pT2 が78.4%、pT3 が54.0%、pT4 が39.8%であった。pT0、pTis は少数であるため生存率は算出しなかったが、全例癌なし生存していた（観察期間（中央値）pT0: 22~64カ月（43）、pTis: 6~42カ月（17））。pT3 症例は pTa 症例に比べ ($p<0.05$)、また pT4 症例は pTa、pT1、pT2 症例に比べ ($p<0.01$, $p<0.05$, $p<0.05$) それぞれ有意に不良な転帰を示した。

5. リンパ節転移の有無による生存率 (Fig. 3)

リンパ節転移は pN0 が76例、pN1 が9例、pN2 が4例であった（pNx は16例）。pN0 症例の5年生存率は72.3%、pN(+) 症例は11.9%で pN(+) 症例のほうに有意に不良な転帰を認めた ($p<0.01$)。

6. 深達度、脈管侵襲とリンパ節転移 (Table 2~4)

壁内リンパ管侵襲についての記載が明らかな66例につきリンパ節転移の有無につき検討すると、pL 因子が大となるにしたがい有意にリンパ節転移が多かった ($p<0.001$)。一方、壁内静脈侵襲では pV0 に比べ pV1 のほうがリンパ節転移が多い傾向にあったが有意ではなかった ($p=0.1257$)。

7. 所属リンパ節転移の部位

pN(+) の13例の転移リンパ節数は計19個で、内訳

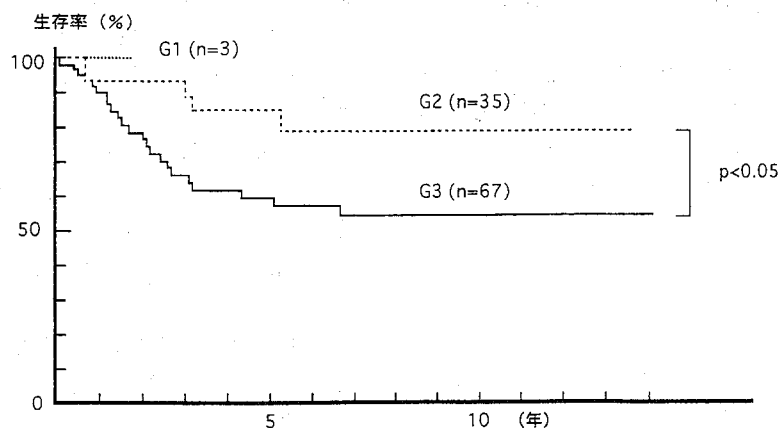


Fig. 1. Cause-specific survival according to tumor grade.

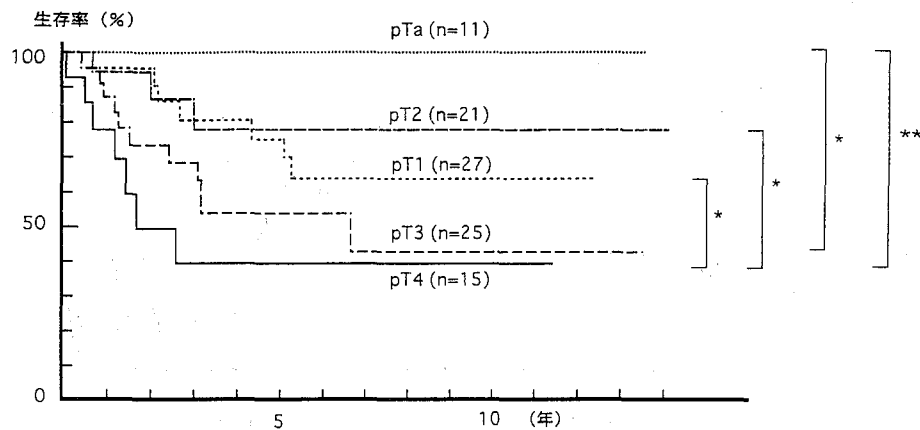


Fig. 2. Cause-specific survival according to pathological stage.

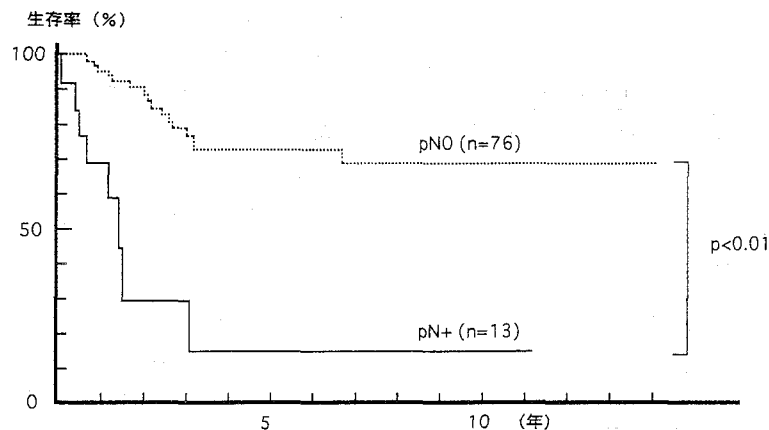


Fig. 3. Cause-specific survival according to lymph node status.

Table 2. Pathological stage and lymph node metastases

深達度	症例数*	pN0	pN1	pN2	陽性率(%)
pT0	2	2	0	0	0
pTis	4	4	0	0	0
pTa	11	11	0	0	0
pT1	20	20	0	0	0
pT2	17	16	1	0	5.9
pT3	21	14	5	2	33.3
pT4	14	9	3	2	35.7
total	89	76	9	4	14.6

*pNx 症例 (n=16) を除く。

Table 3. Lymphatic vessels invasion and lymph node metastases

	pN(+)/症例数	陽性率(%)
pL0	0/23	0
pL1	2/23	8.6
pL2	7/20	35.0

(p<0.001)

は内腸骨リンパ節 8 個, 外腸骨リンパ節 6 個, 総腸骨リンパ節 3 個および閉鎖リンパ節 2 個であった。

8. 補助化学療法の有無による生存率 (Fig. 4)

術前術後の補助化学療法を行った症例の内訳を

Table 4. Tumor microemboli and lymph node metastases

	pN(+)/症例数	陽性率(%)
pV0	5/51	9.8
pV1	5/23	21.7

(p=0.1257, N.S.)

Table 5 に示した。当科における補助化学療法施行症例は少数であるため、術前と術後を分けず一括して周術期に補助化学療法を行った群 (n=19) とした。3 年生存率は 80.5%, 5 年生存率は 64.4% であった。これと比較するため深達度 pT3a 以上または脈管侵襲のある pT2 症例を historical control とし化学療法非施行群 (n=40) とした。

1 ~ 3 年までは化学療法施行群のほうが非施行群に比べ生存率が高い傾向にあるものの、両者の間に有意差は認めなかった (p=0.749)。

9. 癌死例の検討 (Table 6)

膀胱癌の進行による死亡が確認された 28 例のうち癌死に至る経過を調べた 13 例についてまとめた。膀胱全摘除術から再発までの期間は中央値 12 カ月 (1 ~ 43 カ月), 膀胱全摘除術から癌死に至る期間は中央値 17 カ月 (6 ~ 61 カ月) であった。転移部位は肺・肝 (各

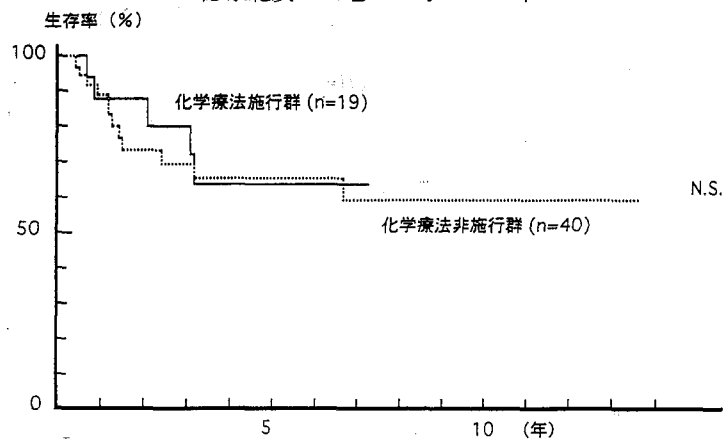


Fig. 4. Cause-specific survival according to perioperative chemotherapy.

Table 5. Regimen of perioperative chemotherapy, courses and number of patients

施行時期	regimen	施行回数	症例数
術後のみ	M-VAC	2	2
	CISCA	1~2	3
	VPM-CisA	2~3	9
術前のみ	M-VAC	2	1
	CISCA	2	1
術前+術後	M-VAC(1)+CISCA(2)*		1
	M-VAC(2)+M-VAC(1)*		2
total			19

* ()内は施行回数

M-VAC: MTX, VBL, ADM, CDDP

CISCA: CDDP, CPM, ADM

VPM-CisA: VCR, PEP, MTX, CDDP, ADM

53.8%)に多く、ついで骨・リンパ節・骨盤腔内局所再発(各30.8%)であった。

10. 選択された尿路変向術 (Table 7)

失禁型尿路変向(尿管皮膚瘻, 回腸導管)が82例, 非失禁型代用膀胱が16例, neo-bladder が6例, 直腸膀胱が1例であった。

考 察

膀胱癌に対する根治的膀胱全摘除術の治療成績は1980年代に入り, それ以前のものとは比べて明らかに向上しており, 近年の報告では5年生存率でおよそ50%から60%と報告されている^{1,2)}。当科開設以来15年間に膀胱全摘除術を施行した膀胱移行上皮癌全症例を集計すると68.9%の5年生存率で, 他施設に比べるとやや良い成績であった。これは対象症例の約40%が

Table 6. Characteristics of the patients died of cancer progression

Total No. men/No. women	8/5
No. pathological stage	
pT1	3
pT2	2
pT3	5
pT4	3
No. pathological grade	
G2	1
G3	12
Duration to recurrence from cystectomy (mos.)	1-43 (median 12)
Duration to death from cystectomy (mos.)	6-61 (median 17)
Organs of metastases	
lung	7
liver	7
bone	4
lymph node	4
local recurrence	4
urethra	1
ureter	1

Table 7. Methods of urinary diversion

Year	UC/IC	CUR	Neo-bladder	Others
1979-1983	35	0	0	1*
1984-1988	28	7	0	0
1989-1993	19	9	6	0
total	82	16	6	1*

UC: ureterocutaneostomy

IC: ilial conduit

*: rectal bladder

pT1b 以下の表在癌であること、予後がきわめて悪いはずの pT4 症例の生存率が当科においては比較的高かったことによるとと思われる。pT4 症例の病理所見について検討したところ15例のうち12例が原発巣において治癒的切除と考えられる症例であり（前立腺浸潤11例、腔壁浸潤1例）、そのため生存率が高くなったと考えられる。深達度別・異型度別では従来の報告と同じく high stage・high grade であるほど不良な転帰を示した。筋層浸潤の浅深によって予後が明らかに異なる⁷⁾との意見もあるが、今回のわれわれの集計では pT2 と pT3 とは有意差を認めず、筋層浸潤の深さによる生存率の差は明らかではなかった。この理由として筋層半ばまで癌が浸潤し pT2 と pT3 との判別が困難な症例では、摘出標本における筋層浸潤の深さの区別が正確にできていない可能性もあると思われる。

リンパ節転移の有無では明らかに pN (+) 症例の転帰が不良であった。リンパ節転移の陽性率を腫瘍深達度・リンパ管侵襲・静脈侵襲の因子から算出した (Table 2-4)。深達度では pT1 以下の表在癌ではまったくリンパ節転移を認めなかったが、pT2 以上の浸潤癌、とくに pT3・pT4 の症例ではそれぞれ 33.3%, 35.7% と高率にリンパ節転移を認めた。井坂らによれば pL2, pV1 で高率にリンパ節転移を認めた⁸⁾と報告されているが、当科においても同様に、リンパ管侵襲の程度によってリンパ節転移が有意に多かった。ただし、静脈侵襲の有無では有意差は見られなかった。

転移リンパ節の局在は手術時の郭清範囲を決めるうえでも非常に重要な因子である。今回の集計では13例の転移リンパ節の局在が記載されていたが、何らかの傾向を見いだすにはまだ少数であり、今後さらに症例を増やして検討していく必要があると思われる。

膀胱全摘除術後の尿路変向術は最近飛躍的に進歩し、われわれもそれらを積極的に取り入れている。今回対象とした105例に選択された尿路変向術を5年ごとの期間で区切って見てみると、術式の多様化に伴いより患者の生活の質 (QOL) を重視した尿路変向術が選択される傾向にあった (Table 7)。

現在の転移巣の術前診断能力にも左右されるが、手

術術式も成熟期にはいり、手術単独の治療成績に限界が見え始めた。Thrasher らは膀胱全摘除術を受けた膀胱癌患者の再発形式の50%が遠隔転移であるのに対し、局所再発は5~10%に認められるのみと報告し⁹⁾、手術時すでに存在していたであろう微小転移の可能性を示唆している。またリンパ節転移の多くが術前の画像診断では捉えられず、膀胱全摘除術時のリンパ節郭清で初めてその転移が明らかになることが多いこと、富岡らが報告しているように所属リンパ節のみへの転移だけでなく、所属外リンパ節にも転移が見られるもの、あるいは所属リンパ節には転移がないが所属外リンパ節のみに転移が認められる症例もかなり見られること¹⁰⁾も systemic disease としての治療の重要性の裏付けといえる。これらに対し術前・術後の補助化学療法が各施設で積極的に行われている。当科においても神波らの VPM-CisA (VCR, PEP, MTX, CDDP, ADM)¹¹⁾ を始めとして CisCA¹²⁾, M-VAC¹³⁾ などの regimen を行ってきた。福井らによる多施設共同研究では CDDP を中心とした regimen を3コース以上施行された群は、2コース以下の群に比べ3年生存率が有意に良好であったとの、ある程度かぎられた条件内での有効性を報告している¹⁴⁾が、多くの施設では明らかな生存率の差は現われていない。Skinner らの randomized prospective study の結果でも、5年以上の長期成績では生存率に有意差を認めなかった¹⁵⁾。当科においても補助化学療法の有用性は認めなかった。しかしながら、現存する治療手段として systemic に使用しうるものはやはり抗癌剤においてほかにない。移行上皮癌に対する強力な regimen の開発も待たれるが、今後、副作用軽減の試みを追究するとともに、まずは dose intensity を考慮した規定どおりの抗癌剤の投与を行うことが肝要であると思われる。

近年、いくつかの施設で抗癌剤の動脈内注入療法単独あるいは放射線治療との併用による浸潤性膀胱癌の治療がさかんに試みられ、比較的良好な成績が報告されており、症例によっては膀胱温存が可能となっているものもある³⁻⁵⁾。動注療法の長期成績についてその結果をえるには、かなりの時間を要するものと思われるが、今後この方法が浸潤性膀胱癌の治療の一部を担うことになれば、膀胱全摘除術の手術適応も様変わりすることが十分予測され、その治療成績に大きな変化をきたすと思われる。当科においては現時点で術前動注化学療法を導入していないが、浸潤性膀胱癌の治療を考慮するうえで今後検討を要する課題のひとつと考えている。

結 語

1. 1979年から1993年までの15年間に滋賀医科大学

泌尿器科において膀胱全摘除術を行った105例の膀胱移行上皮癌症例につき臨床的に検討した。

2. 全症例の5年生存率は68.9%であった。

3. 異型度では G2, G3 症例間の生存率に有意差を認めた。

4. 深達度では pT3 症例が pTa 症例に, pT4 症例が pTa, pT1, pT2 症例に比べそれぞれ有意に不良な転帰を示した。

5. pN(+) 症例は pN0 症例に比べ有意に不良な転帰を示した。

本論文の要旨は第44回日本泌尿器科学会中部総会 (大阪) において発表した。

文 献

- 1) 辻橋宏典, 中西 淳, 松田久雄, ほか: 膀胱尿道全摘除術152症例の臨床的検討. 日泌尿会誌 **80**: 1632-1637, 1989
- 2) 金丸洋史, 白波瀬敏明, 諸井誠司, ほか: 膀胱全摘除術をおこなった膀胱癌症例の治療成績. 泌尿紀要 **39**: 433-438, 1993
- 3) 辻野 進, 山内民男, 國保昌紀, ほか: 浸潤性膀胱癌の亜選択的 COMPA 動脈内注入療法. 日泌尿会誌 **83**: 1640-1646, 1992
- 4) Sumiyoshi Y, Yokota K, Akiyama M, et al.: Neoadjuvant intra-arterial doxorubicin chemotherapy in combination with low dose radiotherapy for the treatment of locally advanced transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol **152**: 362-366, 1994
- 5) Naito S, Kuroiwa T, Ueda T, et al.: Combination chemotherapy with intra-arterial cisplatin and doxorubicin plus intravenous methotrexate and vincristine for locally advanced bladder cancer. J Urol **154**: 1704-1709, 1995
- 6) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 泌尿器科・病理, 膀胱癌取扱い規約, 第2版, 金原出版, 東京, 1993
- 7) 山下修史, 谷口啓輔, 鈴 博司, ほか: 膀胱癌に対する膀胱全摘症例の臨床病理学的検討. 泌尿紀要 **36**: 1149-1154, 1990
- 8) 井坂茂夫, 岡野達弥, 佐藤信夫, ほか: 浸潤性膀胱癌に対する骨盤内リンパ節郭清の検討. 日泌尿会誌 **80**: 402-406, 1989
- 9) Thrasher JB and Crawford ED: Current management of invasive and metastatic transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol **149**: 957-972, 1993
- 10) 富岡 進, 井坂茂夫, 岡野達弥, ほか: 膀胱癌のリンパ節転移. 日泌尿会誌 **85**: 489-494, 1994
- 11) 神波照夫, 若林賢彦, 金 哲将, ほか: 尿路上皮癌に対する Vincristine, Peplomycin, Methotrexate, cis-Diamminedichloroplatinum (II), Adriamycin 併用療法 (VPM-CisA 療法). 泌尿紀要 **35**: 231-237, 1989
- 12) Logothetis CJ, Samuels ML, Ogden S, et al.: Cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin chemotherapy for patients with locally advanced urothelial tumors with or without nodal metastasis. J Urol **134**: 460-464, 1985
- 13) Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al.: Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of urothelium. J Urol **133**: 403-407, 1985
- 14) 福井 巖, 後藤修一, 木原和徳, ほか: 浸潤性膀胱癌に対する術後補助化学療法—多施設共同研究による治療成績の検討—. 日泌尿会誌 **83**: 1633-1639, 1992
- 15) Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, et al.: The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. J Urol **145**: 459-467, 1991

(Received on May 1, 1996)

(Accepted on August 30, 1996)