

膀胱腫瘍の臨床統計的観察

——とくに、MMC 膀胱内注入療法の長期治療成績について——

久留米大学医学部泌尿器科学教室（主任：江藤耕作教授）

中 川 克 之
上 村 計 夫
山 口 和 彦
江 藤 耕 作

CLINICAL AND STATISTICAL OBSERVATION
ON BLADDER TUMORSESPECIALLY, LONG TERM FOLLOW-UP RESULTS OF
INTRAVESICAL INSTILLATION OF MITOMYCIN C

Katsuyuki NAKAGAWA, Kazuo UEMURA, Kazuhiko YAMAGUCHI and Kōsaku Etō

*From the Department of Urology, Kurume University School of Medicine**(Director: Prof. K. Etō, M. D.)*

Fifty-four bladder tumors were chosen for intravesical instillation of Mitomycin C after bladder-preservative surgery from the cases experienced during 3 years and 7 months; namely January 1969 to July 1972. They could be followed-up for at least more than one year and the clinical results were summarized. Clinical significance of this therapeutic method was discussed with emphasis on its inhibiting effect on recurrence of tumor.

緒 言

尿路悪性腫瘍における膀胱腫瘍の占める割合は年々増加の傾向にあることは諸家の報告にもみられる。

教室においては、従来おもに外科的療法後、制癌剤全身投与および放射線療法がなされてきたが、1969年以降、外科的に腫瘍切除後 MMC 10 mg 週1回、連続15週を1クールとする膀胱内注入療法を試みてきた。

今回、1969年1月より1972年8月までの3年8カ月間に入院加療した膀胱腫瘍患者のうち、膀胱保存的外科療法を施行、tumor free の状態にて、MMC 膀胱内注入療法をおこなった54例について、最低2年以上の追跡をおこない、その再発率を中心にして、当療法の臨床的効果につき検討したので報告する。

頻 度

本邦における膀胱腫瘍の発生頻度をみると、酒井¹⁾

は外来患者数の0.65%、黒沢ら²⁾は12年9カ月の臨床統計で外来患者数の2.1%また総入院患者数の7.5%であったと述べている。Table 1はわれわれの教室の総入院患者総数に対する膀胱腫瘍の頻度で、全入院患者数の6.5%の割合を示している。

Table 1. Years distribution of bladder tumors

YEARS	TOTAL INPATIENTS	BLADDER TUMORS (%)
1969	250	16 (6.4)
1970	224	15 (6.7)
1971	267	20 (7.5)
1972	248	14 (5.6)
TOTAL	989	65 (6.5)

性別および年齢

性別についてみると Francis³⁾は6:1で男子に多発すると報告し、Marsh ら⁴⁾は5:1、Dean ら⁵⁾、Kretschmer ら⁶⁾も3:1で男子に多く認められると述べている。本部では市川のおこなった日本全国の膀

膀胱腫瘍の遠隔成績調査では、男子 1,441 例に対し、女子は 465 例で 34:1 であると述べ、高安⁸⁾、藤井、岡本、黒沢らも男子に頻発することを認めている。

われわれの症例では男子 56 例 (86.1%) 女子 9 例 (13.9%) で、男子が圧倒的に多く諸家の報告と同様に多発していることがわかる。つぎに年齢についてみると、Francis⁹⁾ は 70 歳台に最も多く、ついで 50 歳台、40 歳台の順であると述べ、Marsh ら⁴⁾ は 60 歳台、50 歳台、70 歳台の順であると述べ、本邦でも浅井、市川⁷⁾、高安⁸⁾、黒沢ら²⁾ も 60 歳台に最も多いと述べている。われわれの症例でも Table 2 に示すごとく、最低年齢が 28 歳、最高年齢は 82 歳であり、男女ともに 60 歳台が最も多かった。

Table 2. Sex and age distribution in patients with bladder tumors

AGE	No. OF CASES		
	MALE	FEMALE	TOTAL
UNDER 29	1	0	1
30 - 39	1	0	1
40 - 49	6	2	8
50 - 59	12	2	14
60 - 69	21	4	25
70 - 79	14	1	15
OVER 80	1	0	1
TOTAL	56 (86.1%)	9 (13.9%)	65

臨床症状

諸家の報告によれば、初発症状ならびに主訴として多いのは、血尿、頻尿、排尿痛、排尿困難などがあげられているが、Massey ら⁹⁾によれば、376 例のうち 261 例に肉眼的血尿を、16 例に顕微鏡的血尿を認めたと述べている。

さらに頻尿の多いことについては、Royce と Ackerman¹⁰⁾によれば悪性度の高い症例では膀胱壁内に向かって成長するよりも膀胱壁への浸潤傾向が強く、そのために膀胱壁の伸展性が失われて、拡張力の減退、容量の減少により頻尿が出現すると述べている。

われわれの症例でも Table 3 に示すごとく初発症

Table 3. Initial symptom and chief complaint

	INITIAL SYMPTOM	CHIEF COMPLAINT
HEMATURIA	48	53
POLAKIURIA	7	6
MICTION PAIN	4	6
DYSURIA	2	3
RETENTION OF URINE	1	1
OTHER	3	5

状では血尿が 48 例、頻尿が 7 例、排尿痛が 4 例を占め、また主訴でも、血尿が 53 例、頻尿が 6 例、排尿痛が 6 例で諸家の報告と同様であった。

2 年以上経過した症例 65 例のうち初発症状から来院までの明らかな 54 例について、その期間と再発率をみると Table 4 に示すごとくである。すなわち 3 カ月以内に来院した症例 27 例で、そのうち再発したもの 13 例 (48.1%)、3 カ月から 6 カ月以内では 10 例中 7 例 (70.0%)、6 カ月から 1 年以内では 12 例中 9 例 (75.0%)、1 年以上経過してから来院した場合は 5 例中 3 例 (60.0%) であった。この結果は平松ら¹¹⁾の報告と同様であり初発症状から来院までの期間が長くなれば再発率が高くなるという傾向がみられたが、症例数と追跡月数不足にて断定はしがたいと思われる。

他覚的所見

1. レ線所見

Kickham と Jaffe¹²⁾ は 96 例に静脈性腎盂撮影をおこなって 1 側に障害を認めたもの 57 例、両側に障害を認めたもの 19 例、合計 76 例 (79%) と報告し、Graves ら¹³⁾は 46 例のうち 24 例 (52%) に腎機能障害を認めている。本邦では辻らによれば 91 例中 41 例 (45%) に腎機能障害を認め、黒沢ら²⁾は 348 例について検索し 1 側に障害を認めたもの 115 例 (33%)、両側に障害を認められたもの 28 例 (8.3%) で合計 143 例 (41.3%) であったと述べている。

われわれの症例でも Table 5 に示すごとく 1 側に障害の認められたものが 17 例、両側に障害の認められたものが 8 例で合計 25 例 (45.3%) であった。この結

Table 4. Relationship between frequency of recurrences and period from initial symptom to diagnosis (1 year follow up)

PERIOD FROM INITIAL SYMPTOM	CASES WITHOUT RECURRENCES No. (%)	CASES WITH RECURRENCES No. (%)	TOTAL
WITHIN 3 MOS	14 (51.9)	13 (48.1)	27
3 MOS - 6 MOS	3 (30.0)	7 (70.0)	10
6 MOS - 1 YR	3 (25.0)	9 (75.0)	12
OVER - 1 YR	2 (40.0)	3 (60.0)	5
TOTAL	22 (40.7)	32 (59.3)	54

Table 5. IVP before the first operation

	NO. OF CASES	(%)
NORMAL (BILATERAL)	29	53.7
OBSTRUCTION (UNILATERAL)	17	31.5
OBSTRUCTION (BILATERAL)	8	14.8
TOTAL	54	100

果も諸家の報告とだいたい一致し、腎機能障害を惹起する症例の多いことがうかがえる。

2. 膀胱鏡所見

膀胱鏡的に腫瘍の数についてみると、Dean ら⁵⁾は1,400例のうち、1,022例(74%)が単発性で多発していたのは25%であったと述べ、浅井も114例のうち82例(72%)が単発性とし、黒沢ら²⁾は377例中単発231例(61.2%)、多発146例(38.8%)と報告している。

われわれの症例は、Table 6 に示すごとく54例中単発35例(64.8%)、多発19例(35.2%)で、その再発率は単発35例中20例(52.2%)、多発19例中12例(63.8%)と多発性のものにやや高い再発率をみた。

Table 6. Multiplicity and frequency of recurrences

	NO. OF CASES (%)	RECURRENCES (%)
SOLITARY	35 (64.8)	20 (57.2)
MULTIPLE	19 (35.2)	12 (63.1)
TOTAL	54	32

Table 7. Type and frequency of recurrences

	NO. OF CASES (%)	RECURRENCES (%)
PAPILLARY	38 (70.4)	21 (55.3)
NON-PAPILLARY	16 (29.6)	11 (68.8)
TOTAL	54	32

次に腫瘍の形態をみると Dean ら⁵⁾は61%の症例が乳頭状腫瘍であったと述べ、浅井⁴⁾は114例のうち54例(47%)が乳頭状腫瘍、黒沢ら²⁾は398例中70例(69.8%)と報告している。われわれの症例では Table 7 に示すごとく、54例中21例(55.3%)が乳頭状

腫瘍で、黒沢ら²⁾の報告よりやや低い成績を示した。再発率は非乳頭状が68.8%と乳頭状(55.3%)に比較し再発傾向が大であった。

手術方法と再発率

対象症例64例に施行した手術療法の年度別には Table 8 に示すごとくである。膀胱高位切開による腫瘍切除ないし電気凝固が25例(38.4%)、TUR ないし TUC が16例(24.6%)、膀胱部分切除術が13例(20.0%)、膀胱全摘5例(7.8%)、その他6例(9.2%)であった。再発率についてみると平松ら¹¹⁾は表在性膀胱腫瘍のうち膀胱保存の手術を施行し、再発防止の処置をおこなわなかった症例55を集計し、膀胱切除施行例では6カ月以内で25例中5例20.0%、1年以内で25例中8例32.0%、3年以内で22例中8例36.3%、5年では14例中5例35.7%、TUR ないし TUC 施行例では6カ月以内で16例中2例12.5%、1年以内で16例中3例18.7%、3年以内で11例中3例27.3%、5年では10例中3例30.0%、膀胱部分切除施行例では6カ月以内で14例中2例14.2%、1年以内では14例中3例21.4%、3年以内では11例中3例21.4%、3年以上では11例中6例54.5%、5年では7例中3例42.9%と報告している。

また九州泌尿器科共同研究会¹⁶⁾(以後共同研究会と略す)のマイトマイシンC膀胱内注入による膀胱腫瘍の再発防止効果によると、手術術式と術後MMC膀胱内注入をおこなった各観察期間内再発は、2年以上3年未満の観察では、経尿道的手術133例中再発率52.1%、単純腫瘍切除または膀胱粘膜剝離術54例中39.4%、部分切除60例44.0%、3年以上4年未満では、経尿道的手術の再発率55.9%、単純切除または粘膜剝離術50.4%、部分切除49.3%と述べている。

われわれの症例は Table 9 に示すごとく TUR ないし TUC、膀胱高位切開による腫瘍切除、電気凝固の再発率は56%台と低く、部分切除施行例のそれは69.6%と再発率の高い傾向がみられ、平松ら¹¹⁾の報告よりも高い再発率を示している。われわれの症例は平

Table 8. Method of the first operation

METHODS YEARS	T.U.R & T.U.C	OPEN RESECTION & COAGULATION	PARTIAL CYSTECTOMY	TOTAL CYSTECTOMY	OTHERS
1969	2	6	4	1	1
1970	4	7	3	2	2
1971	6	5	4	1	2
1972	4	7	2	1	1
TOTAL (%)	16 (24.6)	25 (38.4)	13 (20.0)	5 (7.8)	6 (9.2)

Table 9. Frequency of recurrences after the first operation

OPE. METHODS	No. OF CASES	RECURRENCES (%)
T.U.R & T.U.C	16	9 (56.2)
OPEN RESECTION & COAGULATION	25	14 (56.0)
PARTIAL CYSTECTOMY	13	9 (69.6)
TOTAL	54	32

松ら¹¹⁾のように表在性腫瘍のみでなく、次に示すごとく浸潤度、悪性度の高い症例も含まれ、これにより MMC の再発予防効果についての比較は適当でないと思われる。また共同研究会¹⁶⁾の報告によると再発率は、単純切除がもっとも低く、ついで部分切除、経尿道的手術の順を示しているが、われわれは手術術式と再発率との関係についてやや異なる結果を得た。

腫瘍の細胞型

Table 10 に示すごとく、腫瘍の細胞型では、全層標本により細胞診断を明確にしえた症例は36例である。その内訳は移行上皮型がん9例と最も多く80.5%を占め、扁平上皮型4例(11.1%)、未分化細胞型2例(5.6%)、腺癌1例(2.8%)と移行上皮型のきわめて多い結果であった。

Table 10. Pathological classification of bladder tumors

	No. OF CASES	%
TRANSITIONAL CELL CA.	29	80.5
SQUAMOUS CELL CA.	4	11.1
ANAPLASTIC CA.	2	5.6
ADENOCARCINOMA	1	2.8
TOTAL	36	100

腫瘍の浸潤度と再発率

平松ら¹¹⁾は浸潤度の明らかな51例についてその浸潤度と再発率を検索、観察期間5年以内の再発率は Stage 0 が25.0%、Stage A が36.4%、Stage B₁ が75.0%と Stage 0 の再発率は低く、Stage B₁ では高い再発率を認め、推計学的にも3年以内で有意差を認めたと述べている。

共同研究会¹⁶⁾の浸潤度と再発率によると、Stage 0~B₁ 145例の各観察期間内再発は、2年以上3年未満では44.0%、3年以上4年未満で48.0%、Stage B₂ 以上では、2年以上3年未満観察内再発率は79.1%、3年以上4年未満も同様79.1%と報告している。われわれの対象症例54例中浸潤度の明らかなものは Table 11 に示すごとく34例で、Stage 0 3例中再発1例(33.3%)、Stage A 11例中5例(45.5%)、Stage B₁

Table 11. Stage and frequency of recurrences

STAGE	No. OF CASES	RECURRENCES (%)
0	3	1 (33.3)
A	11	5 (45.5)
B ₁	10	4 (40.0)
B ₂	7	5 (71.4)
C	3	2 (66.7)
TOTAL	34	17

10例中4例(40.0%)、Stage B₂ 7例中5例(71.4%)、Stage C が3例中2例(66.7%)と Stage B₂ に高い再発率を認め、平松ら¹¹⁾の報告と同様、MMC 膀胱内注入という再発予防をこころみても、low stage は再発率が低いが、浸潤性膀胱腫瘍は当然のことながら再発が高い結果を得、共同研究会¹⁶⁾のそれと比較しても Stage B₂ 以上の症例では MMC の膀胱内注入による再発予防効果にも限界があるように思われた。

腫瘍の悪性度と再発率

平松ら¹¹⁾は組織学的悪性度の明らかな51例中5年観察期間内再発率を乳頭腫20.0%、Grade I 30.8%、Grade II 45.5%、Grade III 50.0%と述べ、共同研究会¹⁶⁾の MMC 膀胱内注入による再発率と悪性度の関係について、Grade I~II 141例の2年以上3年未満観察期間内再発率は39.0%、3年以上4年未満43.7%、Grade III~IV 32例の2年以上3年未満観察の再発率72.2%、3年以上4年未満72.2%と報告している。

われわれの対象症例54例中悪性度の明らかなものは34例で、そのうちわけは乳頭腫5例中再発1例(20.0%)、Grade I 15例中再発7例(46.7%)、Grade II 10例中再発6例(60.0%)、Grade III 4例中再発3例(75.2%)であり、平松ら¹¹⁾、共同研究会¹⁶⁾と同様、再発予防処置の有無によらず乳頭腫や low grade に再発率が低く、Grade III 以上の症例に対する膀胱内注入による再発予防効果は有意なる結果を見いだしえなかった。

Table 12. Grade and frequency of recurrences

GRADE	No. OF CASES	RECURRENCES (%)
P	5	1 (20.0)
I	15	7 (46.7)
II	10	6 (60.0)
III	4	3 (75.0)
TOTAL	34	17

考 察

膀胱腫瘍に対する外科的腫瘍切除後 MMC の局所的

化学療法は、膀胱の解剖学的特異性によって大量の薬剤も高濃度で直接作用させようとするとともに全身的副作用の少ない利点がある。反面、術後あるいは膀胱炎併発や注入に伴う膀胱刺激症状などにより薬剤の膀胱内貯留時間の減少、さらに膀胱内面と注入薬剤との接触不良といった困難なる問題点があり、これに対しわれわれは注入前できるだけ水分制限をおこなわせ、少なくとも1時間以上排尿をがまんさせ、一定の時間ごとに適当な体位変換を指導している。

また MMC の1回注入量と期間については、蔡らは1回注入量 4 mg~6 mg と比較的少なく、西浦ら¹⁷⁾は 20 mg~40 mg、志田ら¹⁸⁾は 40 mg を主とし、症例により 10 mg 程度に減量ほとんど連日注入、20回あるいはそれ以上を目標としている。われわれらは1回注入量を 10 mg とし1週1回合計15回を目標としている。

再発予防効果を中心としたわれわれの結果は、先述したごとく諸家の報告と有意の差はなく、向後症例と追跡日数をふやし、また手術術式、化学療法剤の種類、1回注入量、注入法、膀胱内貯留時間、注入期間などが今後に残された検討事項であると考える。

江藤教授のご校閲深謝いたします。本論文の要旨は第11回日本癌治療学会において発表した。

文 献

- 1) 酒井俊司：日泌尿会誌，**31**：187，1941.
- 2) 黒沢昌也・ほか：日泌尿会誌，**63**：1001，1972.

- 3) Francis, R. R.: J. Urol., **85**: 552, 1961.
- 4) Marsh, R. J. and Ceccarelli, F. E.: J. Urol., **91**: 530, 1964.
- 5) Dean, A. L., Mostofi, F. K., Thomson, R. V. and Clark, M. L.: J. Urol., **71**: 571, 1974.
- 6) Kretschmer, H. L., Barringer, B. S., Braasch, W. F. and Dean, A. L., Ferguson, R. S., Keyes, E. L. and Smith, G. G.: J. Urol., **31**: 423, 1934.
- 7) 市川篤二：日泌尿会誌，**49**：602，1958.
- 8) 高安久雄：日癌治，**5**：185，1970.
- 9) Massey, B. D., Nation, E. F., Gallup, C. A. and Hendricks, E. D.: J. Urol., **93**: 212, 1965.
- 10) Royce, R. K. and Ackerman, L. V.: J. Urol., **65**: 66, 1951.
- 11) 平松 侃・ほか：日泌尿会誌，**64**：287，1973.
- 12) Kickham, C. J. E. and Jaffe, H. L.: J. Urol., **42**: 131, 1939.
- 13) Graves, R. C., Buddington, W. T. and Thomson, R. S.: J. Urol., **63**: 821, 1950.
- 14) 浅井 明：臨床皮泌，**13**：1309，1941.
- 15) 富山哲郎：日泌尿会誌，**63**：497，1972.
- 16) 九州泌尿器科共同研究会：西日泌尿，**36**：535，1974.
- 17) 西浦常雄・ほか：医学のあゆみ，**65**：637，1968.
- 18) 志田圭三・ほか：臨泌，**21**：1057，1967.

(1975年6月10日受付)