

初回 TUR 後に再発した表在性膀胱癌の予後因子

中田 誠司¹, 中野 勝也¹, 高橋 溥朋¹, 清水 和彦²¹足利赤十字病院泌尿器科, ²足利赤十字病院臨床検査部PROGNOSTIC FACTORS OF SUPERFICIAL BLADDER CANCER
RECURRING AFTER INITIAL TRANSURETHRAL RESECTIONSeiji NAKATA¹, Katsuya NAKANO¹, Hirotomo TAKAHASHI¹ and Kazuhiko SHIMIZU²¹The Department of Urology, Ashikaga Red Cross Hospital²The Department of Clinical Laboratories, Ashikaga Red Cross Hospital

About 70% of bladder cancers are superficial at the initial state. If diagnosed at an early stage, the tumor may be resected completely and easily. However, recurrence is seen in many cases. Prognostic factors of recurrence were investigated in 55 cases of bladder cancer newly diagnosed (excluding carcinoma in situ) between 1995 and 2003, and in which complete resection by transurethral resection (TUR) was possible at first recurrence after initial TUR. One- and three-year post-operative non-recurrence rates were 51.9% and 36.3%, respectively. None of the factors studied, i.e., stage, grade, tumor multiplicity (at initial and at first recurrence), change of stage and grade at first recurrence compared with that of initial TUR, duration to recurrence and adjuvant therapy after TUR, were found to influence the prognosis after recurrence. Similar results were obtained for third TUR. Recurred pTa, grade 1 or solitary cancer at initial or at recurrence had the same prognosis as pT1, grade 2-3 or multiple cancers, and careful follow-up is needed.

(Hinyokika Kyo 51: 229-233, 2005)

Key words: Superficial bladder cancer, Recurrence, Prognostic factors

緒

言

対象と方法

膀胱癌は、尿路性器癌の中では前立腺癌に次いで多く¹⁾、重要な位置を占める癌である。男女比は約3:1で、前立腺癌と同様に年齢とともにその罹患率、死亡率は急激に増加する年齢依存性の癌である²⁾。一般的に西欧諸国に多く、アジアでは少ない³⁾。日本でも、罹患率は男では9位、女では10位以下で、消化器癌、肺癌、乳癌および子宮癌などに比べるとそれほど多いものではない¹⁾が、人口の高齢化に伴ってその数は増加しつつある⁴⁾。

膀胱癌は、その約7割が初発時には表在性の癌である⁵⁾。早期に発見すれば経尿道的切除術(transurethral resection, TUR)で容易に治癒切除が可能であるが、その後多くの例で再発するために術後も注意深い経過観察が必須である。初回TUR後の再発の予後因子としては、深達度、異型度、腫瘍数、腫瘍の大きさなどが指摘されているが⁵⁾、一度再発した腫瘍におけるその後の再発についての予後因子を検討した報告は比較的少ない。今回われわれは、初回のTUR後に再発した膀胱癌で、2回目および3回目のTURを行った膀胱癌における再発後の予後因子について検討した。

1995年1月から2003年12月の間に、当院で新たに診断された表在性膀胱癌は159例であった。膀胱全摘および部分切除例(9例)、初発時あるいは再発時がCIS例(6例)、初回TUR後にしばらく来院せずそ

Table 1. Clinical features at first TUR in 55 patients

年 齢	34-86歳, 平均68.9±9.9 (SD) 歳, 中央値70歳
深達度	
pTa	9例 (16.4%)
pT1	46例 (83.6%)
異型度	
Grade 1	6例 (10.9%)
2	42例 (76.4%)
3	7例 (12.7%)
腫瘍数	
単 発	16例 (29.1%)
多 発	39例 (70.9%)
手術(TUR)後補助療法	
な し	34例 (61.8%)
抗癌剤膀胱内注入	17例 (30.9%)
BCG 膀胱内注入	2例 (3.6%)
抗癌剤動脈内注入	1例 (1.8%)
局所照射+抗癌剤動脈内注入	1例 (1.8%)

の後再発した例（6例），初回あるいは再発時の TUR が不完全であった例（4例）を除いた134例のうち，初回の TUR（治療切除）後に再発して2回目の TUR で治療切除が可能であった55例を対象とした．55例の初発時の詳細は，Table 1 の通りである．初回再発時の年齢は35～87歳まで分布し，平均70.0±10.1（SD）歳，中央値71歳であった．これらについて，全体の初回再発手術後非再発率をもとめた．次いで，初発時と再発時における深達度，異型度および腫

瘍数，前回 TUR 時と比較した再発時における深達度および異型度の変化，再発までの期間，術後補助治療の有無について，TUR 後の非再発率との関係を検討した．再発術後観察期間は0.3～62.1カ月まで分布し，平均17.9±18.8（SD）カ月，中央値9.5カ月であった．非再発率は Kaplan-Meier 法にて算出し，有意差検定は logrank test にて行った．また，2回目の再発を起こして TUR を施行し，治療切除可能であったのは26例であり，これらについても同様の検討を行った．

結 果

1 術後非再発率

Fig. 1 に初回再発例全体における術後非再発率を示す．1年および3年非再発率はそれぞれ51.9，36.3%であった．また，2回目の再発後の術後非再発率はそれぞれ44.9，17.3%であった．

2 深達度

初回再発時の深達度は，pTa 25例（45.5%），pT1 28例（50.9%），不明2例（3.6%）であった．初発時および初回再発時における深達度別の再発後の予後を Fig. 2 に示す．ともに有意な予後の差はなかった．2

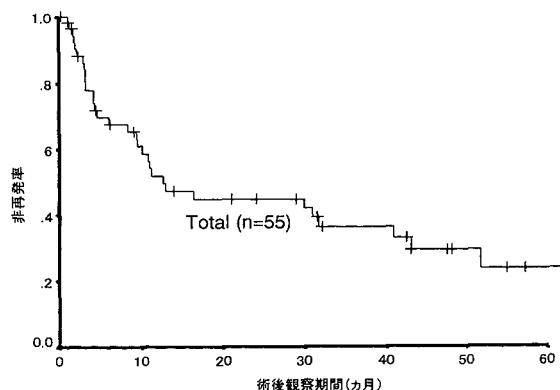
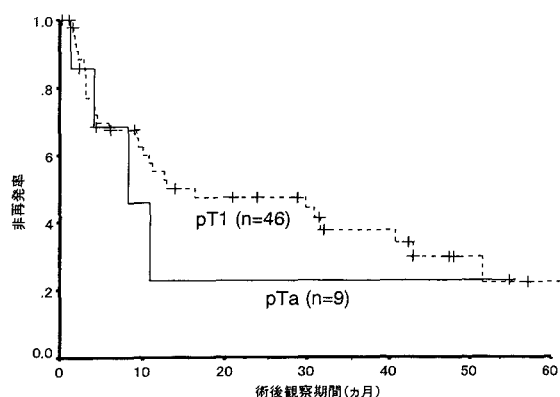
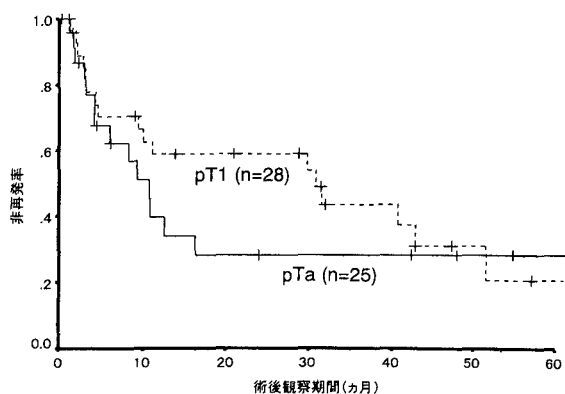


Fig. 1. Non-recurrence rate in cases with recurrent superficial bladder cancer.

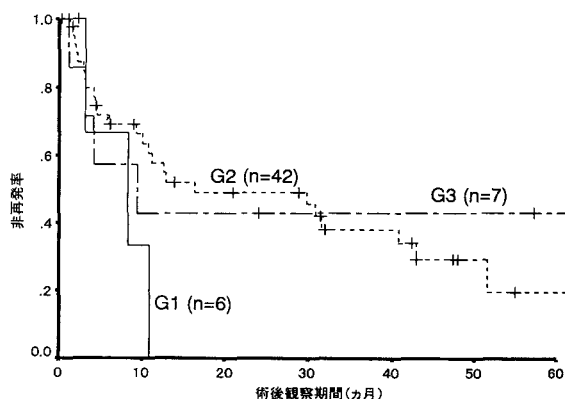


a

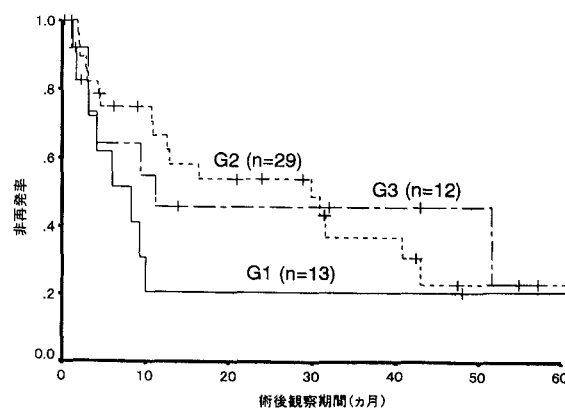


b

Fig. 2. Non-recurrence rate according to tumor stages in cases with recurrent superficial bladder cancer (a-pT at primary, b-pT at first recurrence).



a



b

Fig. 3. Non-recurrence rate according to tumor grade in cases with recurrent superficial bladder cancer (a-grade at primary, b-grade at first recurrence).

回目の再発後の予後についても、同様の結果であった。

3. 異型度

初回再発時の異型度は, grade 1 13例 (23.6%), grade 2 29例 (52.7%), grade 3 12例 (21.8%), 不明 1例 (1.8%) であった。初発時および初回再発時における異型度別の再発後の予後を Fig. 3 に示すとともに有意な予後の差はなかった。2 回目の再発後の予後についても、同様の結果であった。

4. 腫瘍数

初回再発時の腫瘍数は, 単発18例 (32.7%), 多発37例 (67.3%) であった。初発時および初回再発時における腫瘍数別の再発後の予後を Fig. 4 に示す。ともに有意な予後の差はなかった。2 回目の再発後の予後についても、同様の結果であった。

5. 深達度の変化

初発時と比べ、初回再発時の深達度が上がったものはなく、同じであったもの36例 (65.5%), 下がったもの17例 (30.9%), 不明2例 (3.6%) であった。深達度の変化別の初回再発後の予後を Fig. 5 に示す各群の間に有意差はなかった。2 回目の再発後の予後

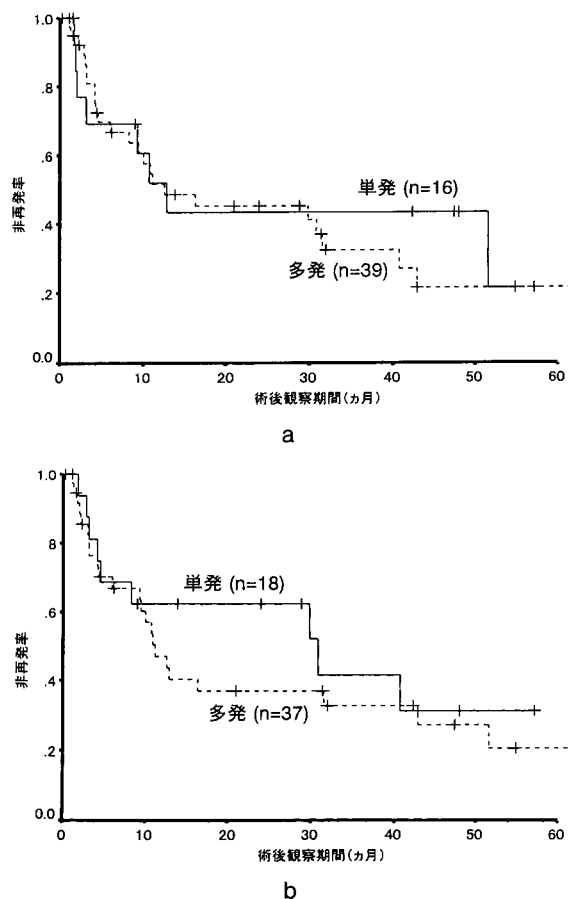


Fig. 4. Non-recurrence rate according to the number of tumors in cases with recurrent superficial bladder cancer (a-the number of tumors at primary, b-the number of tumors at first recurrence).

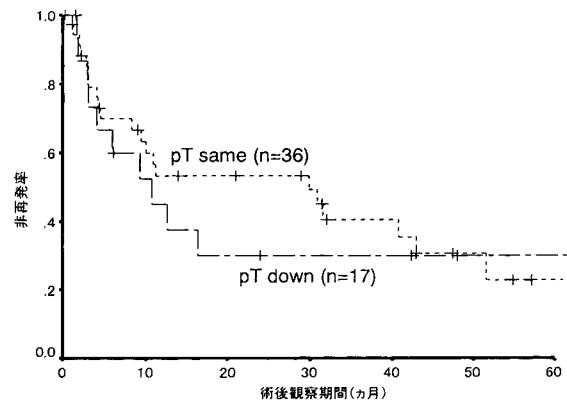


Fig. 5. Non-recurrence rate according to changes of tumor stages in cases with recurrent superficial bladder cancer.

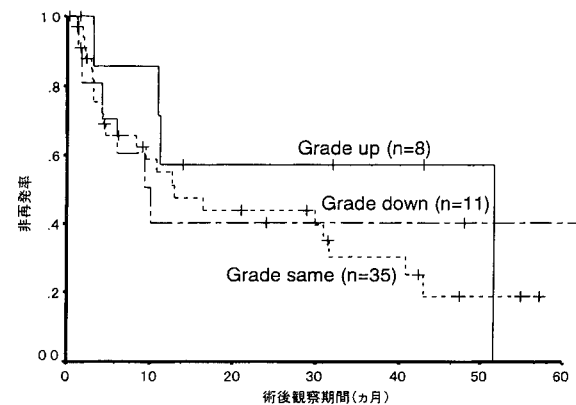


Fig. 6. Non-recurrence rate according to changes of tumor grades in cases with recurrent superficial bladder cancer.

についても、同様の結果であった。

6. 異型度の変化

初発時と比べ、初回再発時の異型度が上がったもの8例 (14.5%), 同じであったもの35例 (63.6%), 下がったもの11例 (20.0%), 不明1例 (1.8%) であった。異型度の変化別の初回再発後の予後を Fig. 6 に示す。各群の間に有意差はなかった。2 回目の再発後の予後についても、同様の結果であった。

7. 再発までの期間

初発時 TUR 後初回再発までの期間は, 0.7~44.8 カ月まで分布し, 平均 11.7 ± 9.6 (SD) カ月, 中央値 8.4 カ月であった。中央値で 2 群に分けて算出した初回再発後の予後を Fig. 7 に示す。各群の間に有意差はなかった。2 回目の再発後の予後についても、同様の結果であった。

8. 再発後の術後補助療法

初回再発時はすべての例にまず TUR を行い, その後の補助療法はなし22例 (40.0%), 抗癌剤膀胱内注入28例 (50.9%), BCG 膀胱内注入4例 (7.3%), 局所照射+抗癌剤動脈内注入1例 (1.8%) であった。術後補助療法の有無別にみた初回再発後の予後を

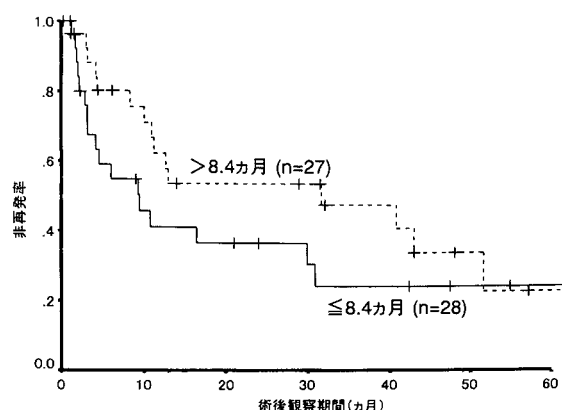


Fig. 7. Non-recurrence rate according to time to recurrence in cases with recurrent superficial bladder cancer.

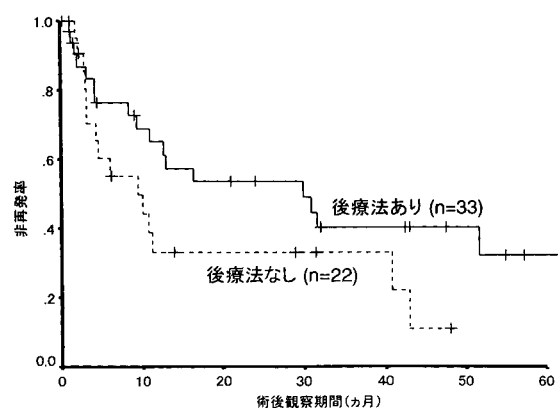


Fig. 8. Non-recurrence rate according to post-operative prophylactic treatment in cases with recurrent superficial bladder cancer.

Fig. 8 に示す 術後補助療法を施行した群の予後がやや良い傾向であったが、有意差はなかった。2 回目の再発後の予後についても、同様の結果であった。

考 察

膀胱癌は、その多くは初発時には表在癌であり、生命予後は比較的良好であるが多くの例で再発することが問題である。治療後の予後因子についての検討は多いが、一度再発した例に限った再発後の予後因子についての報告は少ない。どのような例において再発後も高い確率で再々発するのかがわかれば、経過観察をする上で有用である。

初発時の予後因子に関しては、深達度、異型度、腫瘍サイズ、腫瘍数、脈管浸潤の有無などが報告されている⁵⁾。しかし、結果は報告により必ずしも一致したものではない。Kondo ら⁶⁾は、再発に関して最も重要な予後因子は腫瘍形態で、次いで年齢、最大腫瘍径が重要であると述べている。また、Ozono ら⁷⁾、小橋⁸⁾は、腫瘍数が最も重要であるとしている。さらに、Haukaas ら⁹⁾は深達度、異型度、腫瘍数はとも

に初回再発までの予後因子であるが、腫瘍数が最も重要であったと述べている。

一方、再発例についてのその後の予後因子を検討した報告では、その他の予後因子として再発回数、再発までの期間などについて検討されている。Dalesio ら¹⁰⁾は、初発と再発の腫瘍について検討し、再発に関して最も重要な予後因子は腫瘍数で、次いで再発率、最大腫瘍径であったと述べている。また、Oosterlinck¹¹⁾は、腫瘍数、それまでの再発率あるいは3ヵ月以内の再発、腫瘍サイズ(3 cm 以上は予後不良)、anaplasia の程度が重要であるとしている。

TUR 後の再発や進展の抑制には、抗癌剤や BCG などの膀胱内注入療法が最も多く行われている。再発抑制に関しては、抗癌剤も BCG もほとんどの報告で有効性をみとめている。進展抑制については、BCG ではほとんどの報告で効果がみとめられているものの、抗癌剤では報告により結果はまちまちである¹²⁾。

今回のわれわれの検討では、初回再発後の有意な予後因子であったものはなかった。術後補助療法を施行した群は、しなかった群に比べて予後が良い傾向で、もう少し症例が増えれば有意差が出る可能性がある。術後補助療法を行った TUR のうち、その約8割は抗癌剤の膀胱内注入であり、これが再発抑制にやや有効であったものと思われる。しかし、抗癌剤は高価な薬剤で、初発例を含めたすべての表在性膀胱癌症例に用いると、多くの初回のみで再発しない症例には無駄な治療を行うことになる。初発例の中でも予後が悪いと思われる例や、再発をくりかえす例を中心に使用していきたいと考えている。

深達度、異型度は、再発についての予後因子という報告もあるが、今回のわれわれの検討では有意差はなかった。再発例では pTa, grade 1 あるいは単発でも、予後良好で再発はあまりしないということはなく、他と同様の注意深い経過観察が必要である。

結 語

1. 初回 TUR 後に再発した55例の表在性膀胱癌において、再発後の予後因子について検討した。
2. 55例の初回再発後の予後は、1年および3年非再発率はそれぞれ51.9, 36.3%であった。
3. 検討したすべての因子において、再発後の予後に有意に影響を与えるものはなかった。
4. 初発時および再発時に pTa, grade 1 あるいは単発の腫瘍でも、再発した例の予後は pT1, grade 2~3 あるいは多発の腫瘍と同様であり、注意深い経過観察が必要である。

文 献

- 1) The Research Group for Population-based Cancer

- registration in Japan: Cancer incidence and incidence rates in Japan in 1998: estimates based on data from 12 population-based cancer registries. *Jpn J Clin Oncol* **33**: 241-245, 2003
- 2) 中田誠司, 大竹伸明, 山中英壽: 日本における膀胱癌死亡の疫学的検討. *腎泌予防医誌* **12**: 78-80, 2004
 - 3) Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al.: Age-standardized (world) incidence (per 100,000) and cumulative (0-74) incidence (percent) rates and standard errors, Bladder (C67). In: *Cancer Incidence in Five Continents Vol. VIII*. Edited by Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al., pp 652-653, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2002
 - 4) 厚生省がん助成金「地域がん登録」研究班: 日本のがん罹患率と推移. *がん 統計白書—罹患/死亡/予後—1999*. 富永祐民, 大島 明, 黒石哲生, ほか編. pp 85-148, 篠原出版新社, 東京, 1999
 - 5) Malkowicz SB: Management of superficial bladder cancer. In: *Campbell's urology*. Edited by Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, et al. 8th ed, pp 2785-2802, Saunders, Philadelphia, 2002
 - 6) Kondo T, Onitsuka S, Ryoji O, et al.: Analysis of prognostic factors related to primary superficial bladder cancer tumor recurrence in prophylactic intravesical epirubicin therapy. *Int J Urol* **6**: 178-183, 1999
 - 7) Ozono S, Hinotsu S, Tabata S, et al.: Treated natural history of superficial bladder cancer. *Jpn J Clin Oncol* **31**: 536-540, 2001
 - 8) 小橋賢二: 表在性膀胱癌における再発因子の統計学的解析. *日泌尿会誌* **84**: 1188-1196, 1993
 - 9) Haukaas S, Dahlin L, Maartmann-Moe H, et al.: The long-term outcome in patients with superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a single-institutional experience. *BJU Int* **83**: 957-963, 1999
 - 10) Dalesio O, Schulman CC, Sylvester R, et al.: Prognostic factors in superficial bladder tumors: a study of the European Organization for Research on Treatment of Cancer: Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J Urol* **129**: 730-733, 1983
 - 11) Oosterlinck: The management of superficial bladder cancer. *BJU Int* **87**: 135-140, 2001
 - 12) Lee C and Park MS: Prophylactic treatment of superficial bladder tumor. *Int J Urol* **5**: 511-520, 1998
- (Received on June 21, 2004)
(Accepted on December 10, 2004)