早期膀胱癌の浸潤に関する臨床的および実験的研究

岡山大学医学部泌尿器科教室 松 元 鉄 二*
(主任: 新島端夫教授)

CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES ON INFILTRATION OF EARLY URINARY BLADDER CARCINOMA

Tetsuji Matsumoto

Department of Urology, University of Okayama, School of Medicine, Okayama

(Director: Prof. T. Nijima)

Results of treatment were studied in cases of early stage cancer of the urinary bladder, and some experimental studies were performed in which Brown-Pearce tumors were inoculated into vesical walls of rabbits to produce experimental tumors for clinical evaluation of early bladder cancer on the basis of types of growth and tumor cell.

1) During the 20-year period, 152 cases of early stage cancer of the urinary bladder were treated with fulguration and partial cystectomy in our hospital and fulguration group was better than the other on a 5-year survival rate.

2) Types of growth and tumor cell seem to be important for overall clinical evaluation on early stage cancer of urinary bladder.

3) Growth of early stage cancer of the urinary bladder are classified into 4 types; P (papillary type), S (surround type), W (wide type) and I (infiltrate type).

P and S types represented true low grade and low stage, while W and I type indicated poor prognosis in spite of early stage.

4) Brown-Pearce tumor was transplanted experimentally into the vesical wall (vertex and trigonum) for the production of the protruding tumor in the vesical cavity.

5) Implanted tumors resembling early clinical cancer of the bladder were obtained one or two weeks after the submucosal inoculation in the vesical wall.

These tumors had a low stage frequently due to the resistance of muscle layer in spite of high grade in the cell type.

In the group inoculated into deep muscle layer, a rapid progress to the infiltrative type was indicated.

6) Cystoscopic growth form of tumor and grading of the tumor cell by biopsy are important for the selection of therapeutic method in early bladder cancer.

I 緒 言

膀胱癌の治療法は、過去幾多の研究が根強く続けられて来たにもかかわらず、その治療成績は、今日においても必ずしも良好とは云えない。ことに当然根治性を期待しうる筈の早期癌においてすら、他の臓器癌のそれに比して決して満足すべき成績ではない。それは膀胱癌が他臓器癌とまったく趣を異にして、しばしば不可抗力的な再発を招来する特異性があるからである。したがって膀胱癌の臨床的研究は、早期に発見し、如何にして再発を

防止するかが、ひとつの大きな山と考えられる。すなわち現状での膀胱癌の研究は、この再発の問題を中心に、いまや足踏まないし再発の段階にあると思われる。今日、内外におけるこの分野での研究は、この再発、さらにはより根本的な発癌機構の検討にまでさかのぼり種々な観点からの興味ある報告があい次いでいる。すなわち発癌物質の解明およびその抑制、癌細胞の組織培養ないし電子顕微鏡的研究、癌細胞に陰べいされた造腫瘍因子の求明。あるいは腫瘍免疫学的研究など多角的な研究手段が新しく開拓されつつあり、輝かしい成果が期待され

* 助手

るところであるが、ここにおいてわれわれが今一度反省し、留意すべきことは、かかる研究を推進する場合、ややもすれば、癌の基盤となる増殖形態像の違つた病巣を単一化して、単なる癌の概念の中に一括総合し研究資料の対象とせんとする危険性のあることである。すなわち膀胱癌組織を構成する腫瘍細胞自体の立場にかえてその正確な基本的増殖体系を明瞭にしておくことが、多角的研究の基盤として不可欠である。かくて統一された病理組織学的基本形態像の奠定の上に、種々綿密に立案計画された立体的な研究が積みあげられてこそ、誤りのない発展の道が開かれるものとする。

当教室においては、さきに大村ら¹¹⁾ (1962, 1964) がこの点に着目して、初期の膀胱粘膜の増殖によつて累積した上皮細胞層内に見られる前癌状態の存在、ひいてはその臨床経過につれての癌化過程を追跡し、報告した。また松村⁴⁾ (1967) は、³H-Thymidine によつて、かかる早期癌の癌化過程における腫瘍細胞核 D.N.A. の変動を検討し、初期病像と予後との関係を追求報告した。また大北^{5) 6) 7)} は第55回日本泌尿器科学会総会および第18回西日本連合地方会の膀胱癌シンポジウムで、早期癌の病像と治療成績から今後の治療方法の選択のあり方を論述した。以上のごとき一連の研究からみて一見いかにも単純で等閑視されがちな (Willis⁹⁾ 1967) 膀胱癌の病理形態像も、詳細に観察追求するとき意外に検討に値する興味ある事実のあることが逐次明らかとなつた。

膀胱癌の病像については、最近臨床的予後との関係において、grade と stage, 特に stage が重視される傾向は強いが、以上の観点から私は早期癌を対象に今一度特に grade に重点を置いてその臨床的意義を検討せんと企てた。すなわち教室の早期癌の治療成績に検討を加え、また早期癌の初期病像をあらたに腫瘍発育形式の面で分析を行なつて、従来単に腫瘍細胞型のみに立脚した grade と stage の関係に検討を加えてみた。また同時に可移植性の Brown-Pearce 腫瘍を家兎膀胱壁に移植して、実験的膀胱腫瘍を作り、人膀胱癌の low grade に近似した実験を試み、検索を行なつたところ、早期癌における grade が、stage の判定の上で重要な意義を有することを裏付ける成績を得たので、ここに報告する。

II 早期膀胱癌の術後成績と初期病像の臨床

a) 研究対象および研究方法

教室における1947年より1966月末までの過去20年間の原発性膀胱癌入院患者数は 617例で、この内手術患者数は、電気焼灼術 193例、膀胱部分切除術 135例、膀胱全別

除術+尿管皮膚瘻62例、総計 390例であるが、前述したごとく、私の研究主題は、早期癌（膀胱の早期癌の解釈は区々であるが、この場合腫瘍の大きさが母指頭大までで、数は単発ないし3ヶ以内の初発限局性病巣で、病理組織学的には grade II, stage B₁ までに限定する）の再検討を目的とするので、その対象はおのづから全切除術施行例を除外した電気焼灼術および部分切除術施行症例の中から選択されるわけで、結局術後経過および予後の明らかな電気焼灼術80例と部分切除術72例計 152例である。また治療成績の検討は5年生存率で求めた。5年生存率は、すべて術後満5カ年を完全に経過した追跡可能な1961月末までの症例のみを対象とし、それを実数で調査した上での実測生存率（以下生存率と記す）で示すことにした。5年生存率については、1963年9月の International symposium on end results of cancer therapy^{9) 10) 11)} で公示された相対生存率 (relative survival rate) によることも考えられるが、生存率の算定において、しばしば問題のある、1) 追跡不能例、2) 観察期間中で統計期間に満たない場合、3) 死因が本来の疾患以外の場合などの取扱いについて種々難点のあることなどから、これらを除外する意味で今回は実測生存率を求めたのである。

研究方法は各症例について、初診時の膀胱鏡所見を重視確認した上で、それを基に術前の生検材料あるいは剔出材料について、綿密な臨床病理組織学的所見を組み合わせ検討した。grade は American bladder tumor registry¹²⁾ の規定により、また一方 stage は Jewett^{13) 14)} の分類とは別に、最近重視されつつある。U.I.C.C^{15) 16) 17)} の T.N.M 分類法に準拠して分類した。なお TNM 分類では、stage における Jewett の O が T₁ に含まれることになつて、幾分主題の事項について緻密さを欠くおそれがあるので、良性乳頭腫およびそれに随伴する上皮内癌 (Carcinoma in situ) を一括して、I.S. として T₁ と区分することにした。そしてそれぞれの分類のもとに grade および stage 別に、また電気焼灼術、部分切除術の術式別に治療成績を検討した。

一方これらの早期癌の観察過程中に、初期病像として確認出来た早期の病巣について、単に従来の腫瘍細胞型のみではなく、将来進展しうる腫瘍発育形式を予測加味して、grade を判定し得る分類法を検討し、その所見にもとづいて新たな分類を試み、同時にその早期癌の分類に従つて、施行された電気焼灼術の術後成績に検討を加えた。而して膀胱粘膜上皮細胞に最初にあらわれた変化に

についても、従来のごとく単に Hyperplasia として、簡単に一律に考えることが妥当であるか否か追求することとした。

b) 研究成績

1) 電気焼灼術の治療成績

総数80例の術後5月生存率は、grade と生存率では（第1表）、良性乳頭腫（pap）およびⅠ度乳頭状癌で

第1表 電気焼灼術、分化度と生存率（80例）

分化度	年数	例数	1年	2年	3年	4年	5年
Pap + I		26	26	24	23	22	21
				92.3%	88.4%	84.6%	80.7%
Ⅱ		25	24	22	22	21	19
			96%	88	88	84	76
小 計		51	50	46	45	43	40
			98	90.1	88.2	84.3	78.4
Ⅲ + U		18	17	15	11	10	9
			94.4	83.3	66.6	55.5	50.0
Ⅳ		11	10	7	5	4	2
			90.9	63.6	45.4	36.5	18.7
計		80	76	68	62	57	51
			95	85	77.5	71.2	63.7

（岡山大学）

21/26（80.7%）、Ⅱ度は19/25（76.0%）となり、本研究の目標である早期癌の小計は40/51（78.4%）である。一方浸潤癌はもちろん電気焼灼術の適応ではないが、全身状態、合併症などの兼ねい上、止むなく施行した症例（この内生検で grade が不明な例は unknown（U）としてⅢ度に加えて分類した。）Ⅲ度+Uについてみると9/18（50.0%）で、さらにⅣ度ともなると2/11（18.7%）の生存率を示しており、結局電気焼灼術全例80例の grade による5年生存率は51/80（63.7%）となる。

stage と生存率では（第2表）、I.S. + T₁では30/36（83.3%）、T₂では17/25（68.0%）で早期癌の小計は

第2表 電気焼灼術、浸潤度と生存率

浸潤度	年数	例数	1年	2年	3年	4年	5年
I.S + T ₁		36	36	33	32	31	30
				91.6%	88.8	86.1	83.3
T ₂		25	24	23	20	19	17
			96.0%	92.0	80.0	76.0	68.0
小 計		61	60	56	52	50	47
			98.3	91.6	85.2	81.9	77.0
T ₃		13	11	8	8	7	4
			84.6	61.5	61.5	53.8	30.7
T ₄		6	5	4	2	0	0
			83.3	66.6	33.3		
計		80	76	68	62	57	51
			95.0	85.0	77.5	71.2	63.7

（岡山大学）

47/61（77.0%）となり、浸潤癌の T₃では4/13（30.7%）、T₄では5年生存例はない。

2) 膀胱部分切除術の治療成績

総数72例の生存率は、grade 別にみると（第3表）、良

第3表 部分切除術、分化度と生存率（7例）

分化度	年数	例数	1年	2年	3年	4年	5年
Pap + I		15	15	14	12	10	10
				93.3%	80%	66.6%	66.6%
Ⅱ		18	15	13	11	9	8
			83.3%	72.2	61.1	50	44.4
小 計		33	30	27	23	19	18
			90.9	82.4	69.6	57.6	54.5
Ⅲ		27	23	19	13	9	8
			85.2	70.4	48.1	33.3	29.6
Ⅳ		12	9	7	5	3	3
			75	58.3	41.6	25	25
計		72	62	53	41	31	29
			86.1	73.6	56.9	43	40.2

（岡山大学）

性乳頭腫およびⅠ度乳頭状癌で、10/15（66.6%）、Ⅱ度では8/18（44.4%）、早期癌の小計は18/33（54.5%）となる。一方浸潤癌はⅢ度で8/27（29.6%）、Ⅳ度で3/12（25.0%）、結局部分切除術全例72例の5年生存率は29/72（40.2%）である。

stage と生存率の関係をみると（第4表）、I.S. + T₁

第4表 部分切除術、浸潤度と生存率

浸潤度	年数	例数	1年	2年	3年	4年	5年
I.S + T ₁		17	17	15	13	11	10
				88.2%	76.4	64.7	58.8
T ₂		23	21	19	15	12	12
			91.3%	82.6	65.2	52.1	52.1
小 計		40	38	34	28	23	22
			95.0	85.0	70.0	57.5	55.0
T ₃		20	15	13	9	6	5
			75.0	65.0	45.0	30.0	25.0
T ₄		12	9	6	4	2	2
			75.0	49.8	23.2	16.6	16.6
計		72	62	53	41	31	29
			86.1	73.6	56.9	43.0	40.2

（岡山大学）

は10/17（58.8%）、T₂では12/23（52.1%）となりしたが、つて早期癌の小計は22/40（55.0%）である。一方浸潤癌では T₃で5/20（25.0%）、T₄では2/12（16.6%）であつた。

3) 治療成績の小括

以上の成績から早期癌の電気焼灼術と部分切除術の5年生存率を比較すれば、grade では電気焼灼術が78.4

%, 部分切除術では54.5%となり, stage 別では, 電気焼灼術で77.0%, 部分切除術では55.0%となる. この浅表浸潤例の両術式の治療成績の差は, それぞれの適応によつて, 自ら異つた成績を示すもので, 相対比すること自体, 大いに矛盾がある. しかし教室における1955年以降は, 当時の積極的切除術の趨勢に従つて, たとえ早期の癌においても, “広汎な部分切除術は最良の治療なり”の基本方針に基き積極的な部分切除術を選択した時代であつて, あわよくば早期膀胱癌の完全な根治性を確立し得るとの期待をかけた時代でもあり, この頃両術式の例数がほぼ同数に見られた所以である. したがつて, 今回の両術式の比較は, かかる意味でははなはだ意義のある貴重な資料とみることが出来よう. 而して早期癌での両術式の比較において, 部分切除術が低率を示したことは, 早期癌における部分切除術の根治性に対する期待が破れた成績とも云えるのである. すなわち膀胱癌の治療に際してなお未解決ないわゆる不可抗力とも云われる再発の問題も考慮するとき, 少くとも早期癌の段階においては, 最初の治療法として先ず患者に最も手術侵襲の少い術式を選ぶのが良策であることを示唆する成績であつた.

早期癌の範囲内に限定して, それぞれのgradeとstageが如何に関係するかをみると, grade で分類した治療と, stage で分類した治療成績と, stage で分類した成績とでは, 両術式の間で大差がない. この結果は初期癌に関する限り, 従来膀胱癌の予後に関係して強調されて来た stage を grade より重視すべきであるとする考え方に再考をうながす資料となろう. 事実 stage の重要性は周知のことでもあり, 正確に把握された stage に立脚することは理想的なことではあるが, さてわれわれの日常臨床面でいざ早期癌に直面した場合, 決して stage がそれ程簡単に決定しうるものではない. 一方綿密な膀胱鏡所見をもとにして生検をすれば, ほとんどの症例で腫瘍の組織所見を得ることが出来るし, 実際にはこの生検資料について, grade を求め, 早急に治療対策をたてられる症例が大部分である. しかし生検資料による grade の判定法も必ずしも簡単ではなく, 従来の腫瘍細胞型のみでは, 誤診の多いことも指摘されている. そこでこれを改善するために, 膀胱鏡所見と共に, これから類推される腫瘍発育型式をも加味し, 純臨床病理学的な立場に基いて新たな基準を設け, それがより正確な判定法となるか否か検討せんと試みた.

4) 早期膀胱癌の初期病像に対する臨床病理学的分類法私案

上述のごとき治療成績から, 早期癌の治療対策として保存的な電気焼灼術か, 積極的な切除を施すべきか(全切除術までを含めて), 適応の決定がまず問題となる. これを生検で得た初期腫瘍像で決め得ればまことに好都合である. さきに大村ら¹¹⁾ (1962, 1964) は, 膀胱乳頭腫と前癌状態との関係, 上皮内癌の癌化過程, さらに初期病像からの将来への予後推測について報告したが, 私は今回, Melicow (1955¹⁹⁾) の模式図に改良を加え, それにさきの大村らの研究を組み合わせ, 同時に従来膀胱粘膜に現れるとされた, 乳頭状増殖, 陰窩状増殖, 嚢胞形成, 白斑化などの病変を初期病巣の変貌過程に組み込んで, 第1, 2図のように系統づけてみた. すなわち何

第2図 Type of Tumor

らかの発症機序によつて膀胱粘膜上皮細胞が異常に自律性の増殖を始めるとすれば, 単位面積内では自ら有茎性および無茎性の2方向に発育することになり, それらがそれぞれの周囲環境と組織発生の基盤の上で, ある場合には移行上皮癌, 腺癌, 扁平上皮癌あるいは未分化癌にと, 所謂癌化増殖して行く可能性があるわけである. したがつて詳細な内視鏡所見と生検像とを組み合わせかつその経過をも組入れて検討すれば, 初期病像として出現するであろう粘膜の肥厚, 増殖傾向などの癌化過程へ腫瘍の発育形式と腫瘍細胞型の組合せによる判断がある程度可能となる. かくして早期膀胱癌を大別分類したのが第

2 図のごとき 4 型である。

(1) P 型 (papillary type) : 膀胱腔内に向つて、乳頭状に増殖し、膀胱鏡では孤立有茎性、周囲粘膜とは関連性のない型で、病理組織学的には樹枝状の細い間質の表面を数層の紡錘型ないし楕円型の胞体、円形はと同等の核をもつた細胞が重積発育した像を示す所謂有茎性乳頭状発育型であり、腫瘍細胞型としては、grade I 度、時に II 度で比較的均一な細胞の集簇であることが多く、stage にすれば IS 程度である。

(2) S 型 (surround type) : 無茎性で膀胱鏡的には小嚢胞の集簇あるいは嚢胞状浮腫状の限局病巣で、病理組織学的には、円型あるいは類円型の胞体で境界の明かな細胞が 3 ないし 4 層に重積した移行上皮が増殖しつつ陰窩状に陥凹発育するか、または腺腫状に嚢胞壁を形成しつつ上皮下に下降埋没されるいわゆる嚢胞状増殖あるいは陰窩状増殖の像を示す初期病像である。grade は I 度ではあるが、stage は大体 I.S. および T₁ までで、時の経過によつてはあるものは腺癌にまで進展する可能性を含む。

(3) W 型 (wide type) : 膀胱鏡的に P 型とは異り乳頭状発育を示さず、周囲粘膜との境界やや不鮮明に僅かに隆起し、比較的平坦な横軸に増殖を示す限局性の初期発育病巣である。易出血性、表面微細顆粒状ないしはビロード状 (数の子状) の所見を呈し、病理組織学的には類円型やや大型の胞体とクロマチンに富む核をもつた細胞集団が、基底細胞層を主軸に比較的正しく数層に累積増殖する傾向をみる初期像である。無茎性広基性であり、間質での血管は比較的少い。grade は概して II 度程度のものであるが、時には当初より定型的な上皮内癌として大型異型性の細胞の出現、大小不同、核分裂像があり、III 度の所見を示すことも少ない。したがつてさらに grade の進展状態によつては stage は T₂ までに進展している可能性も予測出来る。またこの発育型は本来の移行上皮細胞から逸脱して扁平上皮化生ないし白斑化を呈することも多く、これを基盤として扁平上皮癌にまで Anaplasia を示す可能性がある。かかる変化はどちらかと云えば膀胱壁の随所に潜在的に存在し、異所再発、局所再燃の原因となりやすく、一種独特な発育型と云える。

(4) I 型 (infiltrate type) : 前述の P 型とは対照的な性格で無茎性むしろ広基性、境界不明瞭な半球状ないし塊状の初めから浸潤増殖傾向を示す発育型で、表面顆粒状、所によつては乳嘴状、早期より出血性、壊死性で

ある。病理組織学的には胞体は境界不明瞭な大型類円型ないし紡錘型で、核は大小不同、クロマチンに濃淡があり、配列も不規則、処々に明かな核分裂像が散見され grade では III 度ないし IV 度、最初から未分化細胞型の発育傾向をとり、早期に基底膜の破壊像がうかがわれ経過もすみやかである。stage では T₂ の範疇にまで進展することが多い。すなわち最も抵抗性が少く、容易に発育可能と考えられる膀胱腔内に向つては増殖しないで、むしろ当初から基底膜、筋層を破つて浸潤発育しようとする性質であり、これこそいわゆる癌独特の病像を早期に示す発育型とみることも出来る。

以上の P,S,W,I 型の 4 型の頻度を最初の病像から過去 5 年間観察し得た 48 例についてみると (第 5 表), 早期

第 5 表 腫瘍型別 (電気焼灼)

	例数	%	5 年生存率 %	
P 型	31	64.7	26	83.8
S 型	6	12.5	3	50.0
W 型	7	14.5	2	28.5
I 型	4	8.3	1	25.0
計	48	100.	32	66.4

膀胱癌として最も普通の型とされる P 型が 31/48 (64.7%), 次いで W 型は 7/48 (14.5%), S 型は 6/48 (12.5%), I 型は 4/48 (8.3%) である。すなわち初期膀胱癌では、乳頭状有茎性腫瘍 P 型が最も多いことはここでも明かであるが、一方最初から未分化一浸潤像を示す病型の存在も認め得る。次にこの 48 例について無選択的に電気焼灼術を施した場合のそれぞれの 5 年生存率をみると、P 型は 26/31 (83.8%) で最も良好な成績を示し、S 型は 3/6 (50.0%), W 型は 2/7 (28.5%), I 型は 1/4 (25.0%) となる。P 型が意外と良好で、逆に I 型がはなはだ不良なこの成績は、たとへ早期病像で、腫瘍細胞型が単一であつたとしても、それぞれの発育型によつて予後を全く異にすることを示唆すると同時に、生検においては、たとへ表在性の細胞の集積から grade のみが読みとられるとしても、これに上述のごとき発育型の如何を加味すれば、来るべき浸潤の度合いをある程度予測し得る可能性があり、grade を臨床上可成り有力な資料とすることが期待できると考える。すなわち P 型で grade III の症例をみた場合、grade III として大きな手術侵襲を加えるより、P 型としてより保存的治療法が選択され、また I 型で

gradeⅡの場合は、徹底した術式を選択すると云う様な判定が可能となろう。

Ⅲ Brown-Pearce 腫瘍による実験的膀胱腫瘍

前述のごとく人の早期膀胱癌の治療成績および初期病像の解析から、早期膀胱癌の診断および治療法の選定の規準には、初期発育型を加味した grade の判読が役立つであろうことが示唆されたのであるが、その成績に基づき、さらに膀胱壁表層または深層で、low grade の腫瘍細胞が発育し始めた場合、それが stage として如何に進行するか、またこれらが増殖する場合、粘膜側（膀胱腔）に向つて発育するのか、それとも反対に筋層を通じて漿膜側に向つて進行する傾向が強いのか、すなわちその局所の増殖発育の potency はいずれにあるか、動物実験により追求し、grade と stage に関する考察の裏付けとすべく以下のごとく検討した。

すなわち可移植性の Brown-Pearce 腫瘍を家兎膀胱壁に直接移植し、接種直後の low grade の状態からその経日的な進展に伴う変貌を、腫瘍細胞自体の発育方向および腫瘍周囲組織（結合織あるいは筋層）の態度を中心として追求した。

a) 実験材料ならびに実験方法

実験には体重 2.0kg前後の健康な栄養可良な白色雄性家兎を使用した。移植に使用した Brown-Pearce 腫瘍は、すでに教室の東野³⁴⁾、白神³⁵⁾が報告した累代移植腫瘍である。その類代移植法の概略は、睾丸移植後、平均 2 週間を経過した頃、睾丸および精索に明かに腫瘍が触知され、るいそう著明となつた家兎を無菌的に開腹し、大網リンパ節転移の腫瘍塊より壊死部は除外して、淡紅色、鉛色の部位を切り出し、これを直径約 0.5cm の腫瘍片に細切して、同量の生理的食塩水を加え、“いぼ”なしの homogenizer に電動装置（高島製）を用いて（1,000 r.p.m）homogenize して、無菌的経皮的に左右睾丸実質内に 1.0cc づつ注入することによつて容易に累代接種を継続したものである。

私の試みた膀胱壁移植実験方法は、前述の累代移植と同様に homogenize された材料に、さらに同量の生理的食塩水で稀釈混和後、無菌ガーゼで濾過した Tumor Emulsion を接種材料とした。家兎膀胱壁内接種の要領は、Pentobarbital natrium 50mg（1 cc）の筋注麻酔により抑臥位で、無菌的に開腹、導尿にて排尿させた膀胱を創外に脱転した後、第 6 表のごとく注入部位を 4 カ所に分けて接種を試みた。すなわち総計 35 羽の対象において、接種部位を膀胱頂部と三角部の 2 カ所に分け、

第 6 表 接種家兎

屠殺 期間	接種 部位	項 部		三 角 部		計
		粘膜下	筋肉内	粘膜下	筋肉内	
1	週	3	4	3	4	14
2	週	2	3	3	3	11
3	週	2	3	2	3	10
計		7	10	8	10	35
		17		18		

その二つの部位でさらにそれぞれ、粘膜直下接種（浅表層発育）、および筋層内接種（深層発育）に分け、計 4 群に大別した。部位別、屠殺期間別の接種家兎数はそれぞれ表 6 のごとくである。粘膜直下接種はあらかじめ準備した 1/2 皮下針をつけたマントー注射器で、Tumor emulsion を 0.1cc 漿膜、筋層を貫いて粘膜下において境界明瞭な膨疹を作るとく刺入し、一方筋層内には同様に直径 0.5cm の小結節を作るように注入し、筋肉、皮膚縫合を施して創を閉じた。感染防止としては、Tetracyclin 30mg を術直後に筋注した。接種後は 1 週、2 週、3 週後にそれぞれ屠殺し、剖検により、膀胱粘膜および膀胱壁における病巣の逐日の変貌と同時に転移の有無を肉眼的に観察し、さらに移植腫瘍部位を、周囲の健常部位を含めて剔出した後、10%ホルマリン液に固定、パラフィン切片の Step section を作製、H.E 染色、Vangieson 染色、Asan-Mallory 染色、時に Pap 氏鍍銀染色を施して、Brown-Pearce 腫瘍の発育、周囲組織の関係について検討を加えた。

b) 実験成績

1) 頂部接種群所見

(i) 粘膜下接種群（浅表層発育群）

接種 1 週間後屠殺群（3 羽）は、頂部の接種部位に一致して直径 2.0×1.5cm までの境界明瞭な半球状に突出した。充実性弾力性の暗赤色表面微細顆粒状の移植陽性腫瘍を明らかに認める（第 3 図右）。周囲の粘膜は皺壁に富み、腫瘍の浸潤は肉眼的には全く見られない。またその部に一致する漿膜側を変化を認めない。またこの時期では、膀胱周囲、あるいは腸骨リンパ節などには、転移巣は認めない。病理組織学的には（第 4 図）、粘膜上皮は僅かに増殖し、その表層は空泡変性を見る。粘膜直下には浮腫を認め、結合織の中には、胞体の大型で多角形、核はクロマチンに乏しい境界の明かな腫瘍細胞集団が限

第3図 粘膜下接種，第1週後右（頂部）左（三角部）

第4図 項部粘膜下接種（IW）腫瘍細胞の限局性集簇像

第5図 項部粘膜下接種第2週後著明に半球状に突出

第6図 第5図の組織像筋層での浸潤阻止

第7図 項部粘膜下接種第3週後

第8図 項部筋層内接種第1週目

第9図 項部筋層内接種第2週目

第10図 項部筋層内接種第3週目漿膜側に到達

第11図 三角部粘膜下接種第1週後

第12図 三角部粘膜下接種第2週後

第13図 三角部粘膜下接種第2週後浸潤は筋層で阻止

第14図 三角部筋層内接種第1週後（漿膜側）

第15図 三角部筋層内接種第2週後

第16図 三角部筋層内接種第2週後筋層の断裂

第17図 三角部筋層内接種第3週後(完全に腫瘍化)

局性に見られるが、いまだ周囲には全く浸潤を示さない。

接種2週後屠殺群(第5図)は、腫瘍は逐次増大し、大きさは $2.0 \times 2.5\text{cm}$ 半球状に膀胱腔内に著しく突出し、表面光沢を有して、緊張性、暗赤色ではあるが、周囲粘膜との境界は明かである。この時期においても漿膜面は平滑で僅かに細血管の充盈をみるのみである。病理組織学的所見では、粘膜下にはやや小型の細胞間境界の不鮮明な腫瘍細胞が、粘膜直下に著しく増殖し、表層に向つて浸潤像を呈して来る。核は大小不同、核分裂像も散見する。しかし筋層では明らかな境界をもつて腫瘍細胞の浸潤は阻止されている(第6図)。

第3週後屠殺群では、腫瘍は著明に増大し大きさ直径 $2.5 \times 3.0\text{cm}$ 周囲粘膜に発赤浸潤を伴い、腫瘍の表面は暗赤色ところによつては壊死性であり黄白苔を附し、易出血性である。頂部漿膜面にも球状、腫瘍状に突出し、細血管の走行を認め、この時期では、腸骨リンパ節、あ

るいは後腫膜リンパ節に散在性に小豆大の転移巣を見るものもある。病理組織学的には、上皮は空胞変性、扁平上皮化生を伴つて著明に増殖し(第7図)、多角形ないし類円型の大型の腫瘍細胞は、粘膜下まで浸潤し、一部は粘膜上皮の剝離、脱落を招来している。また処によつては、小出血巣や壊死巣が見られる。この時期では筋層内にも腫瘍細胞の増殖が随所に見られるが、漿膜側までは完全に到達しておらない。

(ii) 筋層内接種群(深層増殖群)

筋層内移植1週間後の屠殺家兎では、膀胱壁移植部は境界明瞭に大きさ $2.0 \times 1.8\text{cm}$ と膀胱腔内に半球状に膨隆して、淡紅色、表面平滑で光沢を有し、充実性でやや硬い。膀胱壁は肥厚して漿膜面わずかに突出し、漿膜には浮腫および細血管の充盈が見られる。病理組織学的には(第8図)、浮腫性の筋層内において、胞体の不明瞭なクロマチンに富むやや大型の類円型の核をもつた腫瘍細胞が集簇して認められ、腫瘍細胞に近い筋層は、融解像が明らかにみられると同時に、隣接する細静脈の拡張うつ血が認められる。

第2週目の屠殺群では、腫瘍は直径 2.0cm 内外球状充実性に著しく増大して、頂部を大きく占め、表面皺襞に乏しく、膀胱壁は肥厚すると同時に漿膜側にも僅かながら充血性の膨隆突出を認める。早いものでは周囲リンパ節に転移像をみるものもある。病理組織像では、筋層の中に増殖した移植腫瘍細胞が疎開した筋層を圧排しつつ漿膜面に向つて浸潤する像が認められる。しかしこの時期でも腫瘍細胞は筋層を完全には貫通していない(第9図)。

第3週目屠殺群では、接種部位は著明に腫脹し、大きさ $3.0 \times 2.5\text{cm}$ 周囲粘膜への浸潤は強く、腫瘍の表面は暗

褐色，壊疽性で随所に黄苔を附し，硬度はやや硬く，漿膜面にも膨隆突出して暗赤色を呈し，膀胱周囲リンパ節に小豆大ないし小指頭大の転移を多数認め，また後腹膜腔にも球形小豆大の転移巣を多数認める．病理組織学的には(第10図)，多角形，胞体のやや不明瞭な大小種々の類円形の核をもつ腫瘍細胞が筋層を完全に貫通して漿膜直下に到達して緻密に集簇増殖する像を認め，筋線維はむしろ萎縮性断裂が癥瘕的にみられる．またその周囲の血管周囲リンパ管には，リンパ行性転移像が散見される．

2) 三角部接種群所見

(i) 粘膜下接種群(浅層発育群)

接種1週間後屠殺群では，接種腫瘍は直径2.0cm，半球状，境界明らかに移植陽性を示し，周囲粘膜は平滑，軽度浮腫性であるが，発赤浸潤ははまだ見られない．表面の性状は頂部接種群の1週目とは変りはないが(第3図左)，漿膜側は細血管の充盈と共に紅斑，浮腫を認めることもある．病理組織学的には(第11図)，粘膜上皮は一部空泡変化を見るのみであるが，粘膜下にはびまん性に浮腫が認められ，その直下にはクロマチンに富む類円形ないし多角形の腫瘍細胞が塊状をなして集簇しており，その細胞の一部は粘膜下に向つて進展する像が明かに見られる．

第2週目では(第12図)，腫瘍はさらに増大して，直径2.5cm以上となり三角部の大部分を占め，著明に半球状に突出するが，周囲との境界は明瞭で表面は暗黒色，壊死性で一部に白苔を附着する．硬度は硬く，僅かに弾力性易出血性である．漿膜側は中等度に膨隆して充血性，周囲組織との軽度な線維性癒着を認める．病理組織学的には，胞体の境界不明瞭な，核質に富んだ腫瘍細胞が著明に増殖して，粘膜直下にまで充実性に発育し，上皮は菲薄で全般に空泡変性が目立つて認められる．筋層は散在性に腫瘍細胞の浸潤をみるところもあるが，概して浅表筋層では浸潤は阻止された像を示している(第13図)．

第3週目屠殺群では，腫瘍は直径3.0cm程度に著しく増大し，周囲粘膜も発赤浸潤性で，腫瘍との境界は不明瞭となり，表面は凹凸不平で，うつ血性，一部には強い壊死部がある．膀胱壁は肥厚して，殊に三角部は腫瘍のために判然とせず，漿膜側も腫瘍の浸潤強く，浮腫性癒着を認め，黄白色の苔を附着する．膀胱周囲のリンパ節は，小豆大，数ヶ腫脹し，明らかに腫瘍細胞が筋層を貫いて漿膜側にあらわれた像が見られる．病理組織学的には，核質に富んだ大型腫瘍細胞が粘膜直下まで著しく充実性に増殖して粘膜上皮は高さを増し，空泡変性ないし

扁平上皮化生を認めるところすらある．筋層は増殖した腫瘍細胞のために疎となり，筋層間をやや小型の腫瘍細胞が浸潤して，筋層を貫通する像がみられる．一部では既に腫瘍細胞が漿膜側に到達するところもみられる．

(ii) 筋層内接種群(深層増殖群)

接種1週間目屠殺群では，腫瘍は小指頭大に膀胱腔内に突出増大して，表面は発赤，粘膜面の壊死白苔を認め，硬度は弾力性軟，一部易出血性である．周囲の膀胱粘膜は浮腫状，細血管充盈して境界はやや不明瞭となっている．膀胱壁ことに三角部は肥厚して漿膜側は発赤，漿膜下浮腫，細血管が充盈して一部明らかな限局病巣を認める(第14図)．病理組織学的には，粘膜下にはなお浮腫を認め，境界明瞭な胞体の少い核の濃染する腫瘍細胞が集簇性に認められるが，筋層ではすでに集簇腫瘍細胞は一部の筋束を疎に開大して，その筋層間に間質性浮腫を随所に認める．

第2週目屠殺群では，著明に膨隆する黒赤色，壊疽性球状の腫瘍は，直径3.0cm内外までになつて三角部を完全に腫瘍化し，周辺部は充盈性の平坦な膀胱粘膜に移行する．頂部は僅かに浮腫性であるが平滑で光沢を有するにすぎない(第15図)．膀胱底部，後壁は著明に胞厚して，漿膜面にも赤褐色やや凹凸ある腫瘍の突出が見られる．三角部のリンパ節は，米粒大より小豆大に腫脹し，漿膜の一部と連絡する．病理組織学的には，紡錘形ないし類円形の核をもつた細胞間境界の不明瞭な腫瘍細胞集団は，粘膜上皮下まで増殖し，上皮は平滑ではあるが，一部壊死に陥る像がみられる．筋層は疎になり，腫瘍先進部は筋層を貫通せんとする部位が多く，漿膜にも明かに到達した腫瘍細胞がみられる．筋層は浮腫断裂を認め筋線維の萎縮がみられる(第16図)．

第3週目屠殺群では，接種腫瘍は著しく増大して大きさ3.0×4.0cmで膀胱三角部はもちろん，膀胱腔の半ばを占居し，その表面は凹凸不平，所々に白色の壊死性苔を附着し，一部は暗赤色出血性であり，硬度は軟で腫瘍全体は脆弱となり，周囲粘膜との境界はやや不明瞭となっている．頂部は浮腫性粘膜下出血巣を認める．膀胱壁は著明に腫大肥厚し漿膜側にも腫瘍の膨隆があり，静脈の怒張が目立つ，この時期では，膀胱頸部，三角部，尿管附近のリンパ節は多数腫脹して認められる．また腸骨リンパ節や後腹膜にも点在性に小指頭大の腫瘍転移像がみられる．病理組織学的には，定型的な腫瘍細胞が明かに増殖発育を示し，粘膜直下にまで拡大進出して，上皮は剝離，一部は多層性を示すが，大部分の上皮は壊死

におちいつている。筋層はかかる腫瘍細胞の急速な発育によつて疎となり、腫瘍細胞は完全に筋層を集簇性のまま貫通して漿膜下にびまん性に浸潤増殖を示している(第17図)。

3) 実験的移植膀胱腫瘍小括

(i) 粘膜下(浅表)接種群と筋層(深層)接種群との比較

接種後7日目まででは、腫瘍細胞は両群共に接種部位に一致して、全例が移植陽性としと着床状態を示し、low gradeでの増殖を開始する以前の状態に止るが、この時期では粘膜面に向つてのみ膨隆、突出像を示す傾向にある。第2週目となると、Brown-Pearce腫瘍の特異性を発揮する。第2週目の浅表接種群では、頂部と三角部との部位別の差が多少出て来るが(後述)、増殖進展の方向は、共に発育の容易な抵抗の少い粘膜下層に向い増殖する傾向を示し、抵抗のある筋層では、浸潤を阻止する傾向がみられる。従がつて腫瘍は周囲粘膜とは境界明瞭な半球状に突出し、人膀胱癌のP型に類似する外観を呈する。一方深層内接種群では、第2週目で、周囲の筋組織を疎開しつつ、逐次筋層内に浸潤拡大する傾向が目立っている。第3週目では、両群共に腫瘍は著明に発育するが、浅表接種群では筋層は疎になり、腫瘍細胞の浸潤する部位もみられるようになるが、総じてなお浸潤を阻止せんとする状態である。しかし深層内接種群では、容易に筋層を貫通して漿膜面まで到達しており、さらに膀胱周囲のリンパ系にも転移巣をみる。

以上の所見から接種後2週目では、浅表接種実験で、臨床例の早期病像のP型、S型の発育型式に類似しており、たとへgradeがⅢ度を示して来ても、stageはT₁、T₂までの像ということになる。すなわち早期癌でgradeの進行した場合でも、stageが意外と浅表浸潤像に止ると云う結果は、膀胱において、腫瘍細胞がlow gradeの場合は、high stageに進行する可能性の少いこと、またおそいことを実証する形態学的な根拠となる。一方深層接種群では、早期より直ちに筋層内に向つて発育を始め、粘膜側へは比較的進展が少い傾向がある。gradeも悪く、stageもT₂、T₃となり易く、臨床例の早期病像のI型あるいはW型に相当するもので、早くから浸潤癌としての性格を帯びて来ることを示す。殊に3週目には、浅表、深層ともに臨床例のgradeⅢ、Ⅳ、stageでT₃の所見を示して来る。すなわちBrown-Pearce腫瘍の接種実験において、接種部位の深さでは、浅表接種群は早期癌のgrade、stageの臨床的意義につき示唆す

るものを得、深層接種群では、はじめから临床上の所謂浸潤癌の像を呈することを認めた。

(ii) 頂部接種群と三角部接種群との比較

接種後1週目では、両群は接種局所における腫瘍細胞の定着、増殖開始期に相当するので、部位別での格別の差は肉眼的にも病理組織学的にも見られない。2週目になると三角部接種群は、頂部接種群に比して、発育度(大きさ、浸潤度共に)はややまさり、三角部の大半を占め両側尿管口は判然としなくなる。漿膜側においても、血管充盈、漿膜下出血、腫瘍浸潤が認められ、この時期では頂部の場合はいまだ筋層を腫瘍細胞が貫通しておらないにもかかわらず、三角部接種腫瘍は、すでに浸潤を認め、人膀胱癌のT₃-T₄に一致する所見である。すなわち実験的移植膀胱腫瘍では、三角部での腫瘍の発育は胆癌宿主にとって甚だ不利な事態であることを示唆している。

3週目においては、両群共に増殖が著しいが、とくに三角部接種群は、粘膜下(浅表)接種と筋層内(深層)接種の区別もつかぬ程に病変が拡大し、多くの転移巣を認め、臨床例の浸潤癌に一致する所見である。すなわちこの所見も三角部接種群は腫瘍の拡大が急速容易であることを示すものである。

以上の諸成績の対比からB-P腫瘍の移植による実験的膀胱腫瘍では、粘膜下(浅表)接種の場合は、頂部でも、三角部でも2週目までが、人膀胱の早期癌に近似した所見を示し、筋層内(深層)接種群では、頂部1週目までが、早期癌に相当する成績で、その後の経過では、すべて実験的浸潤癌に進行することを知つた。

IV 総括ならびに考按

人癌の場合、その最初の病像から直ちに腫瘍のもつpotency、進展拡大の将来性ないし宿主の予後を判定できる手段が開拓される事が臨床医として最も望ましい。まして膀胱癌は内視鏡的に早期の病変が肉眼によつて確認出来るだけに、一層その期待が大きき、過去幾多の研究がすすめられて来たことは論を待たない。かくて現段階では、生検あるいは剔出材料の病理組織像から腫瘍構成細胞における未分化細胞の占める量的割合により分類するBroderのgrade判定法と、一方ではJewett-Marschal¹³⁾⁴³⁾らによる腫瘍細胞の膀胱壁浸潤度を中心とするstageによる分類法が重用され、特に最近ではstageが予後の面で重視さるべきであるとの意見が多く、本邦ではもつぱらこれが重視される傾向にある。事実腫瘍の発育進展の具体的判定資料はstageが主体であつて、stageを度外視しての予後判定はほとんど考えられていない。し

かし浸潤度を重視すべしとする考えの根拠となつた研究資料のほとんどは、主として進行癌により死亡した剖検材料によるものである。したがつてその成績は群別の統計的研究として予後の類推的公算を割り出すためには、甚だ有力な根拠とはなり得るだろうが、その結果は結局「浸潤度の高いものは、予後不良である。」と云う至極当然の結論を示すもので、膀胱癌におけるcase by caseの予後推測には直接関連しにくいことになる。以上述べてきたことからここで再び強調したいのは、本症では常に早期癌と浸潤癌の症例とを明らかに別なcategoryに区分して、その治療成績などを検討すべきであるということである。早期癌の電気焼灼術の成績では Nichols & Marshall²⁰⁾ (1956)は3年生存率89.5%, 5年生存率82.6%, 市川²¹⁾ (1958)の文部省科学研究班(膀胱癌)の総合成績では3年72.3%, 5年58.3%, Manzon & Samellas²²⁾ (1962)は5年87%, 吉田²³⁾ (1966)は3年生存83.5%, 5年73.6%で、当教室でも早期癌で3年85.2%, 5年生存77%となる。いずれの報告においても、ほぼ一律に良好な成績を示している。

一方浸潤癌ともなると、いずれの報告も治療成績は格段と不良であり、これは他臓器の浸潤癌の場合と同様である。しかし膀胱癌の一つの特徴として、早期癌で良好な成績を一見示しておりながら、決して根治性を得られないものが少なくないという事実がある。そこで私は浸潤癌はしばらくおき、一応浸潤癌に比べれば根治性の得やすい早期癌の早期病像の予後に結びつく適確な把握が是非求められるべきであると考えた。

従来膀胱粘膜にあらわれる病変の研究は、多々あるが、それに記載されている病巣を総括すると、atypical hyperplasia, 乳頭状増殖, 陰窩状増殖 (Brunn 細胞巢), 嚢胞状増殖, 腺状増殖, 絨毛増殖, 白斑形成あるいは carcinoma in situなどを挙げる事が出来る。その中でも膀胱全切除術適用症例の膀胱粘膜の腫瘍周辺および遠隔部の病像の分析, 検討は癌化過程と関連のあ初期病像 (前癌状態) を追求する上できわめて興味ある資料となろう。Eisenberg et al²⁴⁾ (1960)は84例の材料において Brunn 細胞巢, 乳頭状増殖, atypical hyperplasia, carcinoma in situ の病像を認め、また Melicow²⁵⁾ (1952)は、腫瘍辺縁から1—3 cmの部に嚢胞あるいは腺形成, 扁平上皮化, 上皮細胞巢を認めること, Simon²⁶⁾ et al (1962)は、38例の全膀胱で atypical hyperplasia, Brunn 細胞巢, 嚢胞状膀胱炎, carcinoma in situ を89%に認めたと報告している。一

方本邦では市川²⁷⁾ (1952)が、近接部と遠隔部の比較において、腺性膀胱炎が近接部のみに認められたほか、他の病巣は、近接部、遠隔部で差をみないとしており、また長谷川²⁸⁾ (1955)も近接部と遠隔部では大差がないことを認め、結局膀胱腫瘍では早期に周囲粘膜の増殖性および化生性変化を来すのではないかと考えている。以上諸家の報告からみても膀胱癌症例の腫瘍部以外の膀胱粘膜には、確かにある程度の病変が認められることは解るが、ただし全膀胱の所見から得られた病変だからとしても、必ずしもそれがそのまま癌化に結びつく不可逆性の変化であるとは云えないし、また膀胱周辺の防禦的現象としての可逆的病変の可能性も多いと思われる。すなわちたとへ遠隔部の膀胱粘膜にある程度の病変があつても、それが癌化するとは断言出来ないし、無関係だとも云えず、膀胱癌治療面での再発の問題点ともからみあつて未解決の問題であると言える。結局これらの各病巣についての研究は、早期の病変を組織発生および發育形成をも合せて詳細に分別検討することなく、ただ組織学的所見のみについて、関連を求めんとしている処に限界を生じているとも考えることが出来よう。やはりここでも初期病変を腫瘍型と發育型を併せて観察し、将来の浸潤進展の可能性を推察する方式が検討されて然るべきものと考ええる。さきに Melicow¹⁸⁾¹⁹⁾ (1952, 1955)は、膀胱の上皮性腫瘍発生の段階を系列化して図示し、尿路粘膜上皮は、環境によつて容易に種々の増殖性変化や化生性変化を起し、遂には anaplasia によつて癌化を来すと述べた。ただこの schema で疑点と考えられるところは、上皮の増殖肥厚と化生の成立が全く別の系列におかれていることである。しかし移行上皮細胞を腫瘍の直接発生母地とする以上、先ず最初に認められる病変は、細胞巢の重積による増殖変化であるべきで、かかる病巣は正常人の膀胱粘膜でも、種々の原因によつて可成りの頻度にみられ、かつ加齢につれて多くなる傾向がある (Hexheimer³⁰⁾, Fagerstrom³¹⁾)のもので、この事実は増殖性変化が必ずしも不可逆性の anaplastic な癌化過程をとるとは限らぬことを示している。したがつて癌の発症経過で注意すべきは、増殖性変化の次に来るべき有茎性または無茎性広基性の2方向に大きく分れる進展である。この段階で始めて腫瘍としての性格が論じられることになろう。すなわちごく初期の病巣は、膀胱では移行上皮型ではあつても、それより以後の發育型式は、決して一型式ではない。そこで私は Melicow²⁹⁾ の Schema とは幾分観点をかえて、第1, 2図のごとく、膀胱腫瘍發育過程を試

案図示し、その腫瘍細胞型と発育型で P,S,W,I 型の 4 型に分類を試みた。I 型、W 型は発育、浸潤が速かであることはもちろんで、他臓器の浸潤癌同様の拡大進展の過程をとる悪性腫瘍だと云えるが、P 型、S 型は膀胱癌において特徴的とも云える組織発生であり、他の I,W 型と種々な点で共通に律し得ぬところが多い。早期癌の治療法の撰択の上でも充分考慮がはらわねばならぬものとする。殊に、この発育型式のそれぞれ異つた早期癌に、教室において無差別に施行した電気焼灼術の治療成績をみると、P 型は 83.8%、の成績を得るにかかわらず、W,I 型が 28.5%、25.0% の不良な成績を示した事実は、腫瘍発育型式でも、無茎性広基性で、grade の高い腫瘍はたとへ stage が判然としなくても、自ら T₁ T₂ の状態が類推され、grade と stage はほぼ比例するもので、high grade のものは自ら予後が不良であることをうかがわしめる。すなわち早期癌の診断に際しては、腫瘍細胞型と腫瘍発育型を考慮に入れて、膀胱鏡所見および生検像を基にすれば、その腫瘍が進展せんとする多能性を包蔵する性格ひいては stage もある程度看破することが出来、臨床上役立ち得ると考える。かかる観点に立ち、初期病像を分類し、さらにその病像の治療成績を時日の経過も含めて検討した報告は少い。

私は早期病像の各型における発育浸潤の態度を裏付けるために、Brown-Pearce 腫瘍を膀胱壁に移植する動物実験を試みた。

従来実験的膀胱腫瘍は、1) 発癌物質投与による動物自然発生癌の研究と 2) 動物腫瘍の移植腫瘍作製による研究の 2 者があるが、その中で前者は尿路系に腫瘍が出来るかどうかの発癌機序解明の研究方法として有力であり、後者はすでに腫瘍と認められた腫瘍細胞自体の移植の可能性、局所および転移巣の形成状態の観察の目的で有用である。さて膀胱の移植腫瘍の実験は、Wallace et al³⁷⁾ (1958) が経尿道的に腫瘍腹水を注入し、その可移植性を追求したのをはじめ、加藤³⁸⁾ (1966) は、吉田肉腫および腹水肝癌 AH 130 の経尿道的移植実験を試み、正常粘膜での可移植性および移植後の転移について報告している。また安濃^{39) 40)} (1964) は MH 134、吉田肉腫および AH 130 を腹水および組織片として、それぞれ経腹的に膀胱内に注入し、高率な可能移植を得、詳細に報告した。また力武 (1960)⁴¹⁾ は、B-P 腫瘍を膀胱壁に移植して、その移植可能性のあることを最初に実験し、その腫瘍型は髄様癌の性格で増殖することを報告した。しかしこれらの移植腫瘍の実験は、可移植性の有無と転

移の状態についての研究であり、臨床の早期癌に類似した形式という立場でその発育増殖を、移植直後の時期で詳細に追求せんとした私の研究とは幾分趣きを異にしている。私の成績では、粘膜下浅層接種群の接種後 1~2 週目においては、腫瘍は膀胱腔内（粘膜側）に突出増殖する性格のあることを認めた。これは臨床例における早期癌の発育型を追求するのに重要な一所見と思われる。なお逆に筋層内深層接種群では、当初から浸潤癌に類似する発育を示し、結局臨床例では、早期癌とを当初から明らかに区別して検討する要のあることを実験的にも裏付けることが出来たと考える。もちろん移行上皮より発生した乳頭状移行上皮癌と B-P 腫瘍では、組織発生も形態像も全く異なるもので、この両者を全く同一視して考えることは出来ないが、元来、Brown-Pearce 腫瘍は比較的容易に移植され、急激に増大し、かつ転移もすみやかである性格をもちながら、膀胱壁に移植した場合は、壁内でもその部位により増殖発育型式は、他の臓器に移植した場合と可成り趣きを異にしている。また、さきの力武⁴¹⁾の実験成績でも、移植可能ではあるが、累代移植株の保在臓器としては、膀胱は適当でないとして述べていることから、逆に膀胱壁では、腫瘍が比較的限局性に逐次発育する性格があるわけで、人膀胱癌の grade と stage の関連性を観察する上では、Brown-Pearce 腫瘍は適当な腫瘍であり、この点からも本実験の成績は十分参考資料になり得るものと信ずる。

V 結 論

膀胱癌の早期例につき治療成績を検討し、また家兎膀胱壁内に Brown-Pearce 腫瘍を接種して、実験的膀胱腫瘍を作製する動物実験を行ない、主として早期膀胱癌の腫瘍細胞型の臨床上の評価の方法につき検討を加えた。

1) 教室における早期膀胱癌は、電気焼灼術および膀胱部分切除術を通じて、その治療成績は良好である。

2) 早期膀胱癌の根治性を高めるためには、当初の診断において早期癌を、同一増殖形式に一括包含することなく、腫瘍細胞型と発育型式を合せて判定することが必要である。

3) 早期癌の発育型式を、P,S,W,I 型の 4 型に分けて、その頻度、治療成績の分析を試みた。その結果 P,S 型は、真の low grade, low stage であり、W,I 型は早期であつても、low grade, low stage とは云えない。

4) Brown-Pearce 腫瘍を膀胱壁内に移植実験し、接種部位によって、膀胱内に突出する限局性の実験的膀胱

腫瘍を作り得た。

5) 上記実験的研究で、粘膜下浅層接種群では、1～2週目では、臨床例の早期癌に類似した病像が得られ、この場合、gradeが高くてもstageが筋層の抵抗により意外と低い。しかし筋層内接種群では、直に浸潤癌の経過をとることが実証された。

6) 早期癌では、腫瘍発育型式と腫瘍細胞のgradeがまず重視され、その対策が選択さるべきものと考えらる。

本研究には、文部省科学研究助成金の補助を受けた。

本論文の要旨は、第55回日本泌尿器科学会総会、日本泌尿器科学会第19回西日本連合地方会において発表した。尚日本泌尿器科学会第20回西日本連合地方会において新島教授が膀胱癌の基礎的研究でその一部を報告した。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲戴いた新島端夫教授に深謝するとともに、御援助下さった大北健逸助教授に感謝する。

文 献

- 1) 大村順一、大北健逸、田坂純雄：日本癌学会記事，21回，179，昭37.
- 2) 大村順一、大北健逸、大森弘之、藤田幸利：日本癌学会記事，23回，256，昭39.
- 3) 大村順一：日泌尿会誌，56，938，昭40.
- 4) 松村陽右：泌尿紀要，13，185，昭42.
- 5) 大北健逸：日泌尿会誌，58，938，昭42.
- 6) 大北健逸：臨泌，21，765，昭42.
- 7) 大北健逸：皮と泌，29，291，昭42.
- 8) Willis, R.A.: Pathology of tumors 4th ed 467, 1967 Butter worths.
- 9) 栗原登、高野昭：癌の臨床，11，628，昭40.
- 10) U.S. Public Health Service: National Cancer Institute Monograph, 15, Washington, 1964.
- 11) U.S. Public Health Service: National Cancer Institute Monograph, 6, 101, Washington, 1961.
- 12) Mostofi, F.K.: Symposium on cancer of the urinary bladder, S. Karger, N.Y. 1961.
- 13) Jewett, H.J. and Strong, G.H. J. Urol., 55, 366, 1946.
- 14) Jewett, H.J.: J.A.M.A., 134, 496, 1947.
- 15) 今井環：癌の臨床，13，296，昭42.
- 16) U.I.C.C.: Malignant tumors of the urinary bladder. 1963—1967.
- 17) 高安久雄、大田黒和生、河辺香月：癌の臨床，13，316，昭42.
- 18) Melicow, M.M. and Hollowell, J.M.: J. Urol., 68, 763, 1952.
- 19) Melicow, M.M.: J. Urol., 74, 498, 1955.
- 20) Nichols, J.A. and Marschall, V.F.: Cancer, 9, 559, 1956.
- 21) 市川篤二：日泌尿会誌，49，602，昭33.
- 22) Manzon S. and Sammelas W.: J. Urol., 88, 402, 1962.
- 23) 吉田修：泌尿紀要，12，1261，昭41.
- 24) 吉田修：泌尿紀要，12，1375，昭41.
- 25) 長谷川泰：日泌尿会誌，46，296，昭30.
- 26) 楠隆光、伊藤泰二、長谷川泰：臨床皮泌，8，509，昭29.
- 27) 市川篤二、辻一郎、石井澄子：日泌尿会誌，43，19，昭27.
- 28) Eisenberg, R.B., Roth, R.B. and Schweinsberg, M.H.: J. Urol., 84, 544, 1960.
- 29) Mellicow, M.M.: J. Urol., 68, 261, 1952.
- 30) Herxheimer, G.: Virchow. Arch, 185, 91, 1906.
- 31) Fagerstrom, D.P.: J. Urol., 59, 333, 1948.
- 32) Simon, W., Cordonnier, J.J. and Snodgrass, W.T.: J. Urol., 88, 797, 1962.
- 33) Masina, F.: Brit. J. Surg., 41, 494, 1954.
- 34) 東野秀雄：泌尿紀要，11，549，昭40.
- 35) 白神健志：日泌尿会誌，58，1010，昭42.
- 36) 新島端夫：西日泌，31，154，昭44.
- 37) Wallace, A.C. and Hershfield, E.S.: Brit. J. Cancer, 12, 622, 1958.
- 38) 加藤正和：日泌尿会誌，57，360，昭41.
- 39) 安濃栄一：日泌尿会誌，56，363，昭40.
- 40) 安濃栄一：日泌尿会誌，55，797，昭39.
- 41) 力武貞之：久留米医学会雑誌，23，2611，昭39.
- 42) 三浦忠雄：日泌尿会誌，57，1122，昭41.
- 43) Marschall, V.F.: J. Urol., 68, 714, 1952.

(昭和44年8月11日受付)