いわゆる Silent Bladder Cancer について

千葉大学医学部泌尿器科学教室 長 山 忠 雄
(指導: 百瀬剛一教授) 片 海 七 郎

SO-CALLED SILENT BLADDER CANCER

Tadao Nagayama and Shichiro Kataumi

Department of Urology, School of Medicine, Chiba University

(Chairman: Prof. G. Momose)

Cystoscopy is the most important method in the diagnosis of bladder cancers. However, some cases can not be diagnosed by cystoscopy. We had six cases of the so-called silent bladder cancer, in which the surface of the bladder was nearly normal or with appearance of chronic inflammation, and the sign of tumours could not be detected by the cystoscopic examination. Therefore, we report our experience and give some considerations on the diagnosis and treatment of such cases.

Of all six cases, five cases had received the medical treatment in a certain hospital from 3 months to 3 years under diagnosis of chronic cystitis, cystitis tuberculosa or prostate hypertrophy. In those six cases, no marked abnormality was observed by IVP, cystogram, and arteriogram. And no tumour was found even by bimanual palpation under lumbar anesthesia. The cystoscopic diagnosis was not available for these cases. The highly malignant cancer cells were detected by the cytological examination of pumping method and then biopsy gave the correct diagnosis of the high grade transitional cell cancer. Any tumour was not found macroscopically on the surface of the bladder after radical cystectomy. But the histological study on the preparations of whole area of the cystectomized bladders revealed that considerable part of the mucosa was invaded by cancer and tumour embolisms occurred in the blood and lymph vessels. Cancer cells infiltrated not so far, the stage being mostly stage 0 or stage A. On the other hand, the lymph node metastases were often observed around the bladder. We studied its chromosomal patterns in four cases and found abnormal chromosomes in all cases.

Usually, the diagnosis of bladder cancer is relied on the cystoscope, and the therapeutic indication is decided on the basis of the infiltration. However, as the matter of fact, this criteria does not apply to some cases of bladder cancer; for these cases, cytological examination and biopsy are indispensable.

For these cases, even if they are low stage cancers, the palliative operations are improper, and the radical cystectomy combined with strong chemotherapy or radiotherapy are required.

緒 言

膀胱癌の診断は内視鏡検査に存するところが多く、又、膀胱鏡検査が最も重要なものであることには相違ないが、膀胱鏡的に診断が不可能に近い腫瘍のあることも事実である。我々は膀胱粘膜がほとんど正常か、又は急性あるいは慢性膀胱炎の所見しか示さず、膀胱鏡的にはとうてい膀胱腫瘍と診断できない、いわゆるsilent bladder carcinoma と考えられる6例を経験したので、その症例について報告するとともに、その診断法、組織学的所見、治療法について若干の考察を加える。

臨床症例

症例1.

N.T. 56才. 男子. 昭和43年の初めより自転車にのつた後などに排尿後の不快感、会陰部の疼痛などがあり、某医を受診。膀胱炎の診断の下に抗生剤などの投与を受けたが治癒しなかつた。同年6月頃より尿意切迫感が強度となり当科を受診した。初診時、肉眼的血尿はなく、尿は白色混濁、酸性で、尿沈渣には多数の白血球および小数の赤血球を認め、結核菌培養は陰性であつた。膀胱鏡検査では、右側壁から右尿管口上方にかけ炎症所見を

認めるのみで、はつきりした腫瘍は認められなかった。剝離細胞診にて腫瘍細胞(図1)を検出したため、8月21日生検を施行し移行上皮癌の診断を得た(図2)。腎盂像、膀胱像、骨盤部動脈像等には異常なく、双手診でも腫瘍は触知できなかつた。以上の結果より、low stageの腫瘍と考え、11月13日および11月25日にTUR-BT施行。その後MMCの膀胱内注入療法(20mg×10回)を施行し、膀胱鏡的には正常となつて44年1月21日退院した。退院後1カ月目の膀胱鏡検査ではほぼ正常であつたが、剝離細胞診では依然として腫瘍細胞が検出されたため膀胱の数カ所に生検を実施したが、いづれにも炎症所見のみで腫瘍は認められなかった。しかし、44年4月15日の生検で、膀胱鏡的には慢性炎症を思わせる部分の1カ所に移行上皮癌を認め、更に剝離細胞による染色体検索の結果、その染色体数は40~226、モードはHyper-3nで異常染色体が認められた。しかし、患者は手術を拒否したため、やむなく放射線照射を施行した。5月6日よりCo 3門照射を開始。照射開始後まもなく血小板数および白血球数の減少をみ、次第に著しくなり、照射線量5000rad頃より膀胱鏡的には腫瘍が認められないにもかかわらず、膀胱粘膜よりの静脈性出血が著しく、しばしば膀胱タンポナードを来すようになったため、総量5200radにて照射を中止した。その後も出血は対症療法によつても軽快せず、血清尿素窒素値の上昇を認めるようになった。やむなく11月5日に両側尿管皮フ移植術を施行した。しかし、膀胱からの出血は止らず、悪液質が徐々に増強し、昭和45年1月5日死亡した。

剖検所見。

膀胱は放射線照射のためか、周囲との癒着および纖維化が著しく、頸部近くの右側壁には浸潤せる腫瘍の存在が認められた。更に骨盤内、後腹膜リンパ節、肺、肝にも転移が認められた。

症例2。

O,S. 55才。男子。昭和41年7月と42年4月および42年6月に頻尿、排尿痛などの膀胱炎様症状があり、そのつど某医にて薬物療法を受け治癒していた。この間肉眼的血尿は認められなかった。昭和42年10月同様の症状にて某病院泌尿器科に入院。膀胱腫瘍の診断にて電気焼却術およびMMCの膀胱内注入療法を受けた。膀胱腫瘍は膀胱鏡的に頸部に存在し乳頭状腫瘍であつたと云う。更に昭和43年から44年にかけて、4回の電気焼却術およびMMCの膀胱内注入療法を受けている。昭和44年4月、可成り強い膀胱炎様症状を主訴として当科を受診した。

入院時、尿意切迫感が強く、膀胱容量はほぼ60ml。膀胱内景は頸部、3時から6時の部分に黄白色苔を少量附着した浮腫状隆起はあるが、はつきりした腫瘍は認められなかった。IVP、膀胱撮影、動脈撮影などでは腫瘍を思わせる所見は認められなかった。尿所見は黄褐色、酸性。沈渣には白血球多数、赤血球は1視野に10~20個であつた。剝離細胞診で腫瘍細胞を検出し、5月8日に生検を施行した。組織検査では粘膜の大部分が剝落しており、粘膜下は浮腫状で、炎症性細胞の浸潤を認めるのみで腫瘍細胞は認められなかった。ここで再度の生検を施行した所、移行上皮癌の診断を得た。5月21日、膀胱全剝除術および両側尿管皮フ移植術を施行した。剝除膀胱については後述する。術後Co照射を総量5600rad施行し退院。退院後4カ月頃より骨転移を認め、再度放射線療法を実施したが、8カ月後悪液質状態となり死亡した。

症例3。

T,K. 67才。男子。昭和42年9月膀胱炎様症状があり薬物療法を受け軽快した。同年11月血尿を認めたため当科を受診した。入院時、膀胱鏡的に左尿管口上方に広基性乳頭状腫瘍があつた。IVP、膀胱撮影、骨盤部動脈撮影では正常であつたが、腹部大動脈瘤を認めた。昭和43年2月、TUR-BTを施行し、以後MMCの膀胱内注入療法を実施し、膀胱鏡的には全く正常となつて退院した。退院後は特別な症状がなく経過していたが、昭和45年2月のfollow-up時の剝離細胞診にて腫瘍細胞を検出した。以後も膀胱鏡的にはほぼ正常で粘膜の限局性混濁を認めるのみであるが、細胞診は依然として陽性であつたため7月に生検を施行した。3カ所の生検部の1カ所にcarcinoma in situ(図3)および移行上皮性の浸潤癌(図4)を発見した。しかし、大動脈瘤および心筋障害のため手術が不能であり、MMCの局所および全身投与を行ない退院した。退院後は特別な自覚症状なく経過したが、昭和46年3月頃より腰痛が増強し、膀胱鏡的にも浮腫状広基性腫瘍を認めるようになり、同年9月悪液質状態となり死亡した。

症例4。

S,S. 40才。男子。昭和44年6月に排尿痛、排尿終末血尿および尿混濁があり、膀胱炎の診断の下に某医にて抗生剤の投与を受けたが軽快せず、同年7月某病院泌尿器科を受診。諸検査の結果、結核性膀胱炎および腎結核症の診断を得、三者併用療法を受けて症状はやや軽快した。しかし、頻尿、排尿痛は消失せず、夜間排尿回数も

3～4回であつたと云う。なお結核菌培養は陰性であつた。この間、昭和45年12月と46年1月には尿閉のため導尿を受けている。昭和46年1月に当科を受診入院した。入院時、腰麻下で膀胱容量は約300ml、膀胱内に約200mlの蒸留水を注入すると疼痛を訴え、これを数回くり返すと粘膜面より出血が認められた。膀胱鏡的には後壁、右側壁に境界割合鮮明な限局性充血と浮腫を認め、一部に出血を併う潰瘍様部分があるが、腫瘍は認められなかつた。剝離細胞診で多数の白血球に混つて癌細胞(図5)を検出したため、膀胱鏡的に炎症所見のある部位の数カ所を生検し、図6の如き悪性度の高い移行上皮癌の診断を得た。IVP(図7)、膀胱撮影、骨盤部動脈撮影などには異常なく、腰麻下双手診でも腫瘍は触知できなかつた。ただ胸部レ線検査では右肺野に転移を思わせる小指頭大陰影を認めた。更に生検材料による染色体検索の結果、そのモードはHypo-5nで、異常染色体を認めたため、膀胱全剔除術および両側尿管皮フ移植術を施行した。剔除膀胱については後述する。内腸骨リンパ節の組織検査で転移が認められたため、放射線療法を実施した。術後10カ月の現在、健在であるが、術前に認められた肺野陰影は増大しているようである。

症例5.

O,N. 58才。女子。昭和45年7月に軽度の膀胱炎様症状および血尿があり、薬物療法を受けやや軽快した。その後も時々、排尿終末時血尿を認めたため、同年8月当科を受診した。初診時、膀胱鏡的に膀胱粘膜のほぼ全体に炎症所見があり、尿沈渣には多数の白血球および赤血球が認められた。急性膀胱炎の診断で抗生剤および消炎剤を2週間投与し、再度膀胱鏡検査をした所、膀胱前壁に凝血および苔被を附着した炎症部分を認めるのみで、他の粘膜は正常となつており、腫瘍は認められなかつた。尿結核菌培養は陰性であつた。剝離細胞診を施行した所、多数の白血球、赤血球に混つて腫瘍細胞を検出したため生検を施行した。組織診断は炎症であつた。その後も薬物療法を続けたが、膀胱鏡的にはあまり変化を示さず、しかも依然として剝離細胞診は陽性であつたため、再度生検を施行した。その結果、間質に円形細胞の浸潤が著しく、その中に癌細胞の集団が認められた。昭和45年10月手術施行。膀胱頸部に近い腫瘍を疑わせた部分は肉眼的にも触診的にも限局しており、その大きさは示指頭大であつた。その他の粘膜は肉眼的に正常と思われたため、膀胱部分剔除術を施行した。組織は移行上皮癌3度。術後経過は良好で同年12月退院した。退院後も

経過良好であり、膀胱鏡検査では前壁に異物(絹糸)を中心とする炎症所見およびその週辺部には口腔性膀胱炎が認められたが、腫瘍は確認し得なかつた。しかし剝離細胞診は依然陽性であつたため、生検を数カ所に行なつた。その結果は粘膜下にリンパ細胞様形成が著しく、その中に移行上皮癌を思わせる細胞集団(図8)を散在性に認めたため再入院した。再び粘膜の混濁充血している部分に4カ所の生検をおこなつた。その結果は前回と同様で、粘膜は広汎に剝離し、粘膜下の炎症所見は著しく、その中に退行変性像がつよい移行上皮癌の小集団が認められた。更に染色体検査の結果、そのモードはHypo-4nにあり、異常染色体が認められた。昭和46年3月、膀胱全剔除術および両側尿管皮フ移植術を施行した。なおIVP、膀胱撮影、骨盤部動脈撮影などは著変が認められなかつた。剔除膀胱については後述する。この際、骨盤内リンパ節に転移を認めたため放射線療法を実施したが、術後9カ月の現在、健在である。

症例6.

T,S. 66才。男子。昭和44年7月に無症候性血尿のため某病院泌尿器科を受診し諸検査を受けたが、異常なく正常であると云われた。昭和45年5月頃より排尿困難、頻尿、腰痛および時々排尿終末時血尿が生じ、同年8月某病院泌尿器科を受診。諸検査の結果、前立腺肥大症、慢性膀胱炎の診断を受け、以後、当科を受診するまで薬物療法を受けていた。昭和46年3月当科受診。初診時、膀胱鏡的に中等度の前立腺の肥大および膀胱後壁に割合限局した急性炎症所見が認められた。尿は酸性であり、沈渣には多数の白血球が認められたが、結核菌培養は陰性であつた。抗生剤投与によつても炎症所見は消退しないため、剝離細胞診を施行し、癌細胞(図9)を検出した。次いで生検を行なつた所、膀胱粘膜上皮の剥落および粘膜下の炎症所見が著しく、一部には癌細胞集団(図10)が認められ単純癌と診断された。なおIVP、膀胱撮影などは正常であり、腰麻下双手診でも腫瘍は触知できなかつた。染色体検索の結果、そのモードはHyper-3nにあり、異常染色体を認めたため、昭和46年4月、膀胱全剔除術および両側尿管皮フ移植術を施行した。剔除膀胱については後述する。骨盤内リンパ節転移が認められたため、術後MMCとUrokinaseとの併用療法を施行した。術後8カ月の現在、健在である。

剔除膀胱の組織学的所見

膀胱全剔除術を施行した4例、即ち症例2, 4, 5, 6について詳細な組織学的検索を行なつた。剔除膀胱の

粘膜面は全体に浮腫状、一部に粘膜下出血を呈している部分もあるが、いずれもほぼ平滑であり、肉眼的にはいわゆる腫瘍の存在は認められない。症例2は触診的に膀胱頸部前立腺に接して、拇指頭大の硬結が触れたが、他の3例は何れも腫瘍は触知できなかった。これら剔除膀胱に対して、図11の如く短冊状に30～60のブロックを作り、各々の組織標本を作成し組織学的に検索した。その結果、症例2の腫瘍は膀胱筋層をつらぬいて漿膜面に至っており、いわゆる Stage C であり、他の部分にはいわゆる carcinoma in situ の存在が認められた。症例4、5、6はいずれもほとんどが粘膜内癌（図12）であり、その範囲は膀胱粘膜の広範囲に亘っており、その一部には下層に浸潤している部分も認められた（図13）。しかし、その浸潤はやつと筋層に達する程度の浅いものであり、Jewettの浸潤度分類に従えば Stage A の low stage のものばかりである。更に臨床症状、膀胱鏡所見、尿所見などと一致する如く、一部にはリンパ胞様の所見も多数出現していた（図14）。又、症例6などは、膀胱炎が高度のためか、組織学的に粘膜上皮はほとんど剥落しており、いわゆる壊死性膀胱炎の状態であつた（図15）。又、これらにはリンパ管内腫瘍侵入も可成り認められた。図16、17、18、19は全域標本にもとづいて腫瘍分布域を検査した結果であり、黒い部分は浸潤部位、点は carcinoma in situ を示しており、腫瘍が可成り広範に分布していることがわかる。これら4例の骨盤内リンパ節には組織学的に転移が認められたが、これらの転移リンパ節は肉眼的には必ずしも大きいものばかりでなく、直径3mm程度のものにも転移が認められている（図20）。更にこれら4例に対し、尿管下端部の組織学的検査を行なつたが、いずれの症例にも癌性変化は認められなかつた。

染色体検索結果

6症例のうち、腫瘍細胞の染色体検索¹⁾のできたものは症例1、4、5、6の4例であつた（表1）。症例1は剥離細胞の空気乾燥法により、他は生検組織の水処理、おしつぶし法により標本を作成した。症例1の染色体数は40～226で、そのモードは Hyper-3n であり、症例4の染色体数は96～230で、そのモードは Hyper-5n、症例5は54～168で、モードは Hypo-4n であり、症例6は58～120でモードは Hyper-3n であり、いずれにも marker, ring, minute chromosome などの異常染色体が認められた。図21は症例1、図22は症例4の核板の1つである。

表1 Chromosome number

Case	Age	Sex	Variation in the chrom. number	Chrom. number of stem colls	Ploid range
1	56	M	40— 226	78	Hyper-3n
4	40	M	96— 230	108	Hypo-5n
5	59	F	54— 168	86	Hypo-4n
6	66	M	58— 120	72	Hyper-3n

考 案

膀胱鏡は1804年、Bozzini²⁾ によつて初めて試作されて以来、いろいろな工夫、改良が加えられている。膀胱鏡は他の領域の内視鏡に比べると可成り古くから臨床応用がなされており、それによる診断技術はほぼ完成されているものと云える。膀胱腫瘍の診断には膀胱鏡検査が最も重要な、しかも確実な方法であることは云うまでもないが、自験6例の症例に示した如く、膀胱鏡的にその腫瘍診断がはなはだ困難な症例のあることも事実である。ここに報告した6例は、症例2を除きいずれも他病院において、長い間膀胱炎、結核性膀胱炎又は前立腺肥大症などの診断のもとに薬物療法を受けていたものであり、我々の膀胱鏡検査においても、やはり同様の所見しか得られず、膀胱鏡検査のみでは、はなはだ診断の困難なものであつた。これら症例の症状をみても、やはり頻尿、排尿痛、排尿困難、会陰部疼痛、尿混濁などの膀胱炎を思わせるものが多く、肉眼的血尿を主訴としたものは少ない。又、尿は酸性であり、沈渣には白血球が多数認められたが、尿結核培養を施行した症例1、4、5、6はいずれも陰性であつた。Smith³⁾ らは症状および膀胱鏡的には急性又は慢性膀胱炎所見を呈する膀胱癌を12例報告しているが、それらの尿所見も無菌性酸性膿尿であり、尿結核菌培養をしたものは全て陰性であつたと云う。

膀胱の carcinoma in situ の症状は無症状か又は頻尿、排尿困難ぐらいであり、膀胱鏡的には特徴はなく、たとえ所見があつたとしても小肉芽状又は膀胱炎のそれとされている。自験例の症状および膀胱鏡所見は carcinoma in situ のそれにほぼ一致しているように思われる。carcinoma in situ の診断には一般の泌尿器科的検査法は殆んど役に立たず、細胞診のみが唯一の診断法であると思われる^{4) 5) 6) 7) 8)}。自験例の診断はいずれも pumping による剥離細胞診⁹⁾ によつてなされたものである。即

图 1

图 2

图 3

图 4

图 5

图 6

图 7

图 8

图 9

图 10

图 11

图 12

图 13

图 14

图 15

图16 症例 2

O S 2630 M

图17 症例 4

S S 2964 M

图18 症例 5

O N 2976 F

图19 症例 6

图 20

图 21

图 22

ち、それらの尿沈渣には多数の白血球に混つて悪性度の高い癌細胞が見出され、更に生検により確定診断がつけられた。Allegra⁹⁾ によれば膀胱鏡的に診断のできる可成り以前から細胞診は陽性であり、carcinoma in situ および癌の早期診断には細胞診は不可欠のものであるとのべている。更に Whitmore¹⁰⁾ は ultraviolet cystoscopy が carcinoma in situ の診断に有効であるとのべている。従つて、難治性膀胱炎、特に抗生剤などに反応しない経過の長いものは腫瘍である可能性も十分考えられ、細胞診を行なう必要があり、もしも細胞診によつて腫瘍が疑われる場合は、更に積極的に生検を行なう必要がある。膀胱鏡的には異常所見の少ないこれら症例に対する生検部位の決定には多くの問題があるが、我々は少しでも異常のあると思われる部分は何カ所でも生検を行ない、本症の確診に努力すべきであると考えている。

Utz¹¹⁾ は62例の carcinoma in situ を報告しているが、その中の70%に膀胱鏡的に異常のない部分に多中心性に腫瘍を認めており、又、Austen¹²⁾ も腫瘍より可成り離れた一見正常と思われる部分にも腫瘍が認められると報告している。自験症例3は3カ所に生検したものの1カ所のみに癌を見出し、他はほぼ正常であつた。症例2、5は1回の生検では腫瘍を見出すことが出来なかつたものである。これらより1回のみの生検で非癌と診断することは早計であり、細胞診が陽性であれば生検を反復する必要があると考える。Melicow¹³⁾ も膀胱鏡的に限局性の慢性又は急性炎症、滲泡性膀胱炎、白斑などが長期にわたり認められる場合は、癌である可能性が多いため適切な生検の必要を強調しており、又、Schade¹⁴⁾ らも100例の移行上皮癌患者の膀胱粘膜が正常と思われる部分を生検し、その80%に異常所見を認め、30例に carcinoma in situ を認めている。更に Eisenberg¹⁵⁾ らも同様な報告をしている。我々の症例でも全域標本を作成した4例には、可成り広範囲に癌性変化を認めている。

これら6例のレ線学的検査、即ち IVP、膀胱撮影、骨盤部動脈撮影などは全例ともほぼ正常であり、腰麻下双手診も症例5を除いてはいずれも腫瘍は触知できず、high stage を思わせる所見は得られなかつた。Utz¹¹⁾ らは62例の carcinoma in situ のうち、3例に尿管の中等度の拡張を、又5例に膀胱撮影にて陰影欠損を認めたと言ふ。

ここで carcinoma in situ の定義をみると、その診断基準は Mostofi¹⁶⁾、Melamed¹⁷⁾、Kulatilake¹⁸⁾ などによつて提示された如く、変化が粘膜内に限局されてい

ること、細胞核の hyperchromasia、細胞配列の混乱、細胞の未分化、細胞および核形の不一致、分裂細胞の存在などがあげられている。しかし、いずれにしても基底膜を破つていないことがその条件である。自験例は先述の如く臨床症状および膀胱鏡所見などの結果からすると、従来報告されている carcinoma in situ に類似しているものであるが、4例の手術例にリンパ節転移を認めたこと、又、症例1、3が広範な転移を来し死亡していること、症例4にはレ線的に胸部に転移を思わせる所見を得たことなどより考えると、厳密にはいわゆる carcinoma in situ とはその性質を異にするものとも云えよう。しかし、Melamed¹⁷⁾ らは1964年25例の carcinoma in situ を報告しているが、その中の2例に転移を認めており、Yates-Bell¹⁹⁾ も5例の carcinoma in situ のうちの2例に浸潤癌を認めている。更に Smith²⁰⁾ らも12例の膀胱炎に類似した膀胱癌の大部分が長い経過の後に浸潤を来したことを報告している。これら Melamed、Yates-Bell、Smith²⁰⁾ らの報告にある浸潤のある症例は、やはり厳密な意味では carcinoma in situ の域外にあることになる。我々の症例の膀胱全域標本による詳細な検討では、すでに述べたように基底膜を破つている部分もあり、その点では carcinoma in situ の定義にあてはまらないが、その浸潤は浅いものばかりで、症例2を除いては筋層には達していないものであつた。

この carcinoma in situ がはたして浸潤癌になるか否かは疑問のある所である。Eisenberg¹⁵⁾ らは5年ないしそれ以上も不変であると報告しており、Schade¹⁴⁾ らも可成り長期間不変であつたと云つている。しかし、一方 Melicow¹³⁾ らは、これと反対に carcinoma in situ は早期より悪性であり浸潤能力が高いため、その治療は早期に膀胱全切除をすべきであると云つている。又、Melamed¹⁷⁾ らも25例の carcinoma in situ のうち自然消退したものは1例もなく、その中9例は8～68ヵ月後浸潤癌に進展したと報告している。更に Utz¹¹⁾ らは62例のうち37例が浸潤癌となり、24例が死亡したと報告している。これら報告や我々の経験からみて、当初 carcinoma in situ と診断されても、早期に遠隔転移をおこしたり、浸潤癌へ進展するものの存在は否定し得ないと思われる。又、このような症例と carcinoma in situ との間に本質的な相違のあるとの考えも否定できないが、現在のところその結論は下し得ず、ただ、その症状および病理学的所見を考慮すれば、我々の症例や carcinoma in situ と診断されながら浸潤を来したものは、carcinoma in situ

の一重型とみなしては如何とも考える。これらの症例は、大北²⁰⁾、松元²¹⁾らの分類に従えば、W型ないしはI型に相当するものと思われるが、浸潤が浅い Stage O～A の時期にすでにリンパ節ないし遠隔転移の存在していることが特徴であると思われ、この場合には浸潤度と転移とは関係がない。

自験6例のうち4例に染色体検索が可能であつた。これらの染色体数は40～230と巾広く分布し、そのモードは3倍域にあるものが2例、4倍域が1例、5倍域が1例であつた。膀胱癌の染色体の研究は少く、Lamb²²⁾、重松²³⁾、嶺井²⁴⁾、Falor²⁵⁾らの報告をみるにすぎないが、これらの報告をみても染色体数と癌の悪性度は相関があるようである。更に Falor は染色体数にあまり変化がなくても、染色体構成に異常のあるものは必ず悪性化すると述べている。従つて染色体検索により、その癌細胞の悪性度を可成り正確に推測できるように思われる。事実、我々の症例も染色体数および形態には著しい異常が認められた。

最後に治療法であるが、我々の症例には、化学療法、放射線療法、膀胱部分切除、膀胱全切除が行なわれている。放射線療法および化学療法のみで症例1、3は癌転移による悪液質で死亡しており、膀胱部分切除を行なつた症例5は短期間のうちに再発を来しており、膀胱全切除を施行した4例中3例のみが生存している。Smith らの報告した膀胱炎類似の膀胱癌症例でも、放射線療法ないしは膀胱部分切除の全例が死亡又は再発をみ、後に膀胱全切除を余儀なくされている。carcinoma in situ の治療に関してはいろいろの意見がある。すでに述べたように、Melicow らは早期に膀胱全切除をすべきであると主張しているし、Melamed らも膀胱保存的療法の場合には、可成り高率に再発、浸潤を認めている。Utz らも62例中56例に経尿道的切除および焼灼を、2例に放射線照射、3例に膀胱全切除、1例に膀胱部分切除を行なっているが、82%に再発を認めており、これらは放射線照射の如何に無関係であると報告している。更に、これらのうち37例は浸潤癌に進展し、24例は死亡している。従つて経尿道的治療法には問題があるとしている。又、Yates-Bell も膀胱全切除が最も効果的な治療法であると述べている。一方 Whitmore ら²⁶⁾は術前照射をした carcinoma in situ の剔除膀胱3例を組織学的に検査した結果、病巣には好転が認められず放射線照射は無効であつたと報告している。更に浸潤度と carcinoma in situ の合併しているものに対し、放射線照射後に膀胱全切除を

行ない組織学的に検査したところ、浸潤癌巣は消失したにもかかわらず carcinoma in situ は不変であつたと云う。Melamed らも同様に浸潤癌と carcinoma in situ の合併症例6例に対し放射線療法と経尿道的切除術を実施したが、浸潤癌は消失したにもかかわらず carcinoma in situ は全例再発を認めたと報告している。更に Kulatilake らも放射線療法は全く期待ができないとのべている。

化学療法のみを施行した報告はほとんどないが、我々の症例では2例とも全く無効であつたようである。

術後の生存症例は Smith, Yates-Bell らの報告をみても、そのほとんどが膀胱全切除を実施したものであり、我々の経験でも同様であつた。

従来、膀胱癌の治療適応の決定は、種々の検査により Stage を決定し、主にこれに基づいてなされてきたが、以上のべてきた症例の如く、いわゆる早期癌と考えられる段階でも転移を来し、死亡率の非常に高いものもある。大北らもすでに指摘しているように、手術適応決定の際の Stage は、細胞の悪性度、即ち Grade が決定されてはじめて意味をなすものであり、細胞の悪性度が高ければ carcinoma in situ であつても、その治療法は化学療法、放射線療法、経尿道的療法、膀胱部分切除などの膀胱保存的療法は不適当であり、早期に膀胱全切除をすべきである。更にこれらの症例では転移のある可能性も十分あり、強力な化学療法ないしは放射線療法の併用が必要であらう。

細胞の悪性度は、従来、病理組織学的には決定されてきたが、この診断は細胞の形態、異形細胞の量的関係などによる所が多く、必ずしも細胞そのものの生物学的悪性度を表現しているものとは限らない。染色体により細胞の性質が伝達されているものとすれば、癌細胞の染色体もその性質を可成り反影しているものと云えよう。今後、悪性度決定の一方法として、この染色体検査は日常の臨床検査に導入されるべきものであらうと考える。

結 語

6例の臨床的には診断の困難な silent bladder carcinoma と云える膀胱癌症例を報告し、その診断法、組織学的所見、治療法について述べた。これらの症例は膀胱鏡的には慢性又は急性、結核性膀胱炎様の所見を呈し、尿沈渣にも多数の白血球が認められたが、尿結核菌培養は陰性であつた。これらの診断はいずれも剝離細胞診によつてなされ、更に生検により確定診断をつけた。これら症例の剔除膀胱の粘膜面はほぼ平滑であり、肉眼的に

は腫瘍は認められなかった。組織学的には carcinoma in situ が広範囲に認められ、一部には浸潤も認められた。この浸潤はせいぜい Stage A 程度の浅いものであつたが、リンパ節転移および遠隔転移が認められた。これらの腫瘍細胞の染色体数は巾広く分布しており、そのモードは $3n \sim 5n$ にあり、異常染色体が認められた。

その治療法としては、放射線療法、化学療法、膀胱部分切除などの膀胱保存的療法は無効であり、膀胱全切除と強力な化学療法又は放射線療法の併用が必要である。

御指導、御校閲下さった恩師百瀬剛一教授に深く感謝いたします。

本論文の要旨は第9回日本癌治療学会総会において発表した。

文 献

- 1) 長山忠雄：医学のあゆみ，75，488, 1970。
- 2) Nitze, M.: Lehrbuch der Kystoskopie, Wiesbaden, 1889.
- 3) Smith, J.C. and Badenoch, A.W.: Brit. J. Urol., **37**, 93, 1965.
- 4) Papanicolaou, G.N.: J. Urol., **57**, 375, 1947.
- 5) Crabbe, J.G.C.: Acta Cytol., **5**, 233, 1961.
- 6) Melamed, M.R., Leopold, G.K., Ricci, A. and Whitmore, W.F.: Cancer, Phil., **13**, 67, 1960.
- 7) Vousta, N.G. and Melamed, M.R.: Cancer, Phil., **16**, 1307, 1963.
- 8) Allegra, S.R., Fanning, J.P., Streker, J.F. and

- Corvese, N.M.: Acta Cytol., **10**, 340, 1966.
- 9) 長山忠雄：片海七郎：泌尿紀要，18，5，1972.
- 10) Whitmore, W.F. and Bush, I.M.: J. Urol., **95**, 201, 1966.
- 11) Utz, D.C., Hanash, K.A. and Farrow, G.M.: J. Urol., **103**, 160, 1970.
- 12) Austen, G. and Friedell, G.H.: J. Urol., **93**, 224, 1965.
- 13) Melicow, M.M.: J. Urol., **68**, 261, 1952.
- 14) Schade, R.O.K. and Swinney, J.: Lancet, **2**, 943, 1968.
- 15) Eisenberg, R.B., Roth, R.B. and Schweinsberg, M.H.: J. Urol., **84**, 544, 1960.
- 16) Mostofi, F.K.: Un. Int. Conf. Cancr. Acta, **18**, 611, 1962.
- 17) Melamed, M.R., Vousta, N.G. and Grabstald, H.: Cancer, Phil., **17**, 1533, 1964.
- 18) Kulatilake, A.E., Chisholm, G.D. and Olsen, E.G.: Proc. R. Soc. Me., **63**, 95, 1970.
- 19) Yates-Bell, A.J.: Brit. J. Surg., **58**, 359, 1971.
- 20) 大北健逸：日泌尿会誌，58，938, 1967.
- 21) 松元鉄二：日泌尿会誌，61，333, 1970.
- 22) David Lamb.: Brit. Med. J., **1**, 273, 1967.
- 23) 重松 俊：日泌尿会誌，55，734, 1964.
- 24) 嶺井定一：泌尿紀要，11，1085, 1965.
- 25) Falor, W.H.: JAMA., **216**, 791, 1971.
- 26) Whitmore, W.F. and Hustu, O.: Am. J. Roentg., **90**, 1016, 1963.

(1972年1月7日受付)