膀胱上皮内癌の臨床

第II報 膀胱内注入療法例

板 谷 宏 彬
 宇 都 宮 正 登
 住友病院泌尿器科 (部長: 板谷宏彬) 伊 東 博
 吉 岡 俊 昭
 並 木 幹 夫*

CLINICAL MANAGEMENT OF CARCINOMA IN SITU OF THE BLADDER:

II. Cases of Bladder Instillation

Hiroaki Itatani, Masato Utsunomiya, Hiroshi Itho,
 Toshiaki Yoshioka and Mikio Namiki*

Department of Urology, Sumitomo Hospital (Chief: Hiroaki Itatani)

*Department of Urology, Osaka University School of Medicine (Chief: Takao Sonoda)

In 28 cases of carcinoma in situ diagnosed histopathologically by TUR biopsy, 10 cases were followed up and treated by bladder instillation method of Bleomycin, Mitomycin and Adriamycin. Two cases of them had to undergo total cystectomy and 4 cases were performed 2nd TUR biopsy and fulguration which showed carcinoma in situ in 3 cases and atypia in one case even after instillation therapy. The urine cytology showed 6 cases returned to positive within 3 months and 3 cases returned to positive in 6 to 12 months. Only one case continued to be negative after 12 months. These results indicate that bladder instillation therapy can not cure carcinoma in situ. Electron microscopic examination of carcinoma in situ showed findings resembling Grade III in the invasive papillary transitional cell carcinoma. Therefore carcinoma in situ will have the same aggressive characteristics as Grade III transitional cell carcinoma even in the state of in situ.

要旨: TUR-biopsy によつて病理組織学的に CIS と診断された28例のうち, 10例に対して Bleomycin, Mitomycin, Adriamycin の混剤を用いた膀胱内注入療法を施行した。しかしながら注入療法にもかかわらず, 2例は膀胱全摘となり, 4例は再度の TUR-biopsy + fulguration をせざるを得なかつた。またその結果は3例に CIS を1例に atypism を認めた。尿細胞診上では6例が注入終了後の3カ月以内に陽性となり, 3例が6カ月~12カ月間に陽性に転じた。12カ月以上陰性が続いているのは1例のみであつた。さらに CIS の電顕像や, 臨床的な経験から CIS にみられる癌細胞が Grade IIIあるいは invasive papillary tumor と同等の malignant potential を有する状態であることについて考察した。

以上の結果から CIS に対する膀胱内注入療法は無効であると考えた。

はじめに

膀胱上皮内癌(以下 CIS と略す)の臨床上の問題点, なかでも膀胱全摘の点について14例の症例を基に第 I 報で報告した。その中で CIS の特徴が, 早期に移行上

皮粘膜内で広範に進展すること, solid mass formation をみることなく down growth しやすいこと, また個々の異形移行上皮細胞間の結合が弱くしたがつて細胞が剥離しやすいことなどを述べた。そしてこれらの特徴から考えて, 第 I 報では尿細胞診は CIS の場合, 膀胱灌流液で行なえばすべて陽性であること, TUR-biopsy によつて診断されること, CIS の診断が

* 現 大阪大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 園田孝夫教授)

なされた場合に膀胱全摘するか否かの基準について、我々の実施している経験などを主として述べた。したがって膀胱全摘をせず、conservative に follow-up している CIS 症例がある。すなわち28例の CIS に対して14例は膀胱全摘しているので、残り14例がそうである。この第II報ではこれらの症例のうちで、特に10例に対して抗癌剤の膀胱内注入療法を試み、CIS の conservative 治療に有効な手段となりうるか否かについて検討したので、その経験と結果について報告する。

対象症例と方法

第I報で報告したように、TUR-biopsy によつて病理組織学的に CIS と診断された28例の症例のうち、我々の膀胱全摘基準によつて膀胱全摘を施行した14例を除いた14例が conservative に follow up 中である。このうち非職業性の症例は2例のみである。また14例中4例は単なる定期的な follow up のみで、10例が今回の膀胱内注入療法を試みた症例である。非職業性の2例は、この10例中に含まれている。

膀胱内注入療法については多数の臨床例の報告がみられる^{1)~4)}。また使用する抗癌剤にも MMC, Thiotepa, Bleomycin, Adriamycin, etc 多数であり、単剤、混合などとして用いられている。しかしそのほとんどが肉眼的に visible tumor である症例に対するもので、CIS のごとく non-visible tumor に対しては調べ得た範囲では Farrow⁵⁾らの報告のみである。我々は今回 Bleomycin 30mg, Mitomycin 10mg, Adriamycin 10mg, predonine 10mg を NaCl 20mg に溶解して用いた。注入の開始時期は TUR-biopsy & fulgulation 後2~3週間以降とした。注入回数は1回/week とし、

10回おこなうことにした。注入後は出来るだけ長時間排尿をしない様に努めさせ、約2~3時間持続させている。

結 果

10例の CIS 症例に対して、多剤の膀胱内注入療法を施行した結果とその経過は図1に示すごとくであった。No. 1 と No. 10 の症例が非職業性の症例である。No. 1 は約6ヵ月間の膀胱刺激症状があり、初診時以降の尿細胞診にて陽性が2回連続して認められた。内視鏡にて膀胱三角部を中心としてビロード状の粘膜を認めたため、入院の上 TUR-biopsy と fulgulation を施行した。その TUR 部位は第I報に示した通りである。結果は7ヵ所のうち膀胱内の3ヵ所に CIS を認めたが、invasion の所見は認めなかつた。本人の希望が強く膀胱全摘は延期し、外来で膀胱内注入療法を施行した。しかし2ヵ月後余りにわたつて、尿細胞診はすべて陽性であつたため、膀胱全摘を施行した。その step section 標本では multi-focus の CIS を認めた。前立腺や尿管には CIS を認めず、また invasion は認めなかつた。No. 4 は職業性膀胱腫瘍の症例である。ベンチデン製造の職歴があり、当科受診の約2ヵ月前に定期的な尿細胞診が陽性となつていた。当科初診時の内視鏡で、左尿管口周辺から膀胱三角部にかけて、ビロード状の粘膜を認めた。早速 TUR-biopsy と fulgulation を尿管口を含めて施行した。結果は三角部の1ヵ所に CIS を認め、その部位には invasion を疑わせる所見はなかつた。広範な fulgulation を十分施行したあと、外来にて膀胱内注入療法を開始した。その終了後約1ヵ月間は頻回の尿細胞診はすべて陰性化していた。しか

図1 10 CIS Cases of Bladder Instillation

図 2

- ① almost normal
- ② low grade atypism
- ③ CIS 及び invasive growth
- ④ no malignancy
- ⑤ CIS, invasion (→)
- ⑥ } low grade atypism
- ⑦ }

図 3

図 4 No. 4 の膀胱全摘標本のステップセクションにみられた CIS を示す。(×400)

し約3ヵ月後には再び陽性となり、以降連続して陽性が続くようになった。初回の CIS の診断から約7ヵ月後に再度 TUR-biopsy と fulgulation を施行した。その結果は図2のごとくで、左膀胱三角部に CIS と down growth を、左膀胱頸部に CIS を認めたため、膀胱全摘の施行にふみきつたものである。これらの結果は図3に示すごとくで、step section 標本で広範な CIS (図4) と、high grade の atypism を認めている。しかし他の部位での invasion は認めていない。以上の2例が conservative な加療中膀胱全摘になった症例で、他の8例は現在も経過観察中である。No.6 は TUR-biopsy & Fulgulation で CIS の診断のあと、尿細胞診は2回共に陰性化し、その後膀胱内注入療法を施行した症例である。約2ヵ月と3ヵ月後の2回共尿細胞診が class IV と陽性であつたため、再度 TUR-biopsy と広範囲の fulgulation をおこなつた。結果は2カ所に atypism を認めるのみであつたため、その後定期的 follow up にかえつているが、現在のところ再発は認めていない。

以上のごとく、10例の CIS に対しておこなつた膀胱内注入療法の結果は図1に示した。10例中2例は膀胱全摘を施行し、その全摘標本では広範な CIS を認めた。他の残り8例は conservative に follow-up 中であるが、1例を除いて尿細胞診は結局のところ陽性となっている。3ヵ月以内に6例が、6ヵ月～12ヵ月の間に3例が陽性となつている。4例は再度の TUR-biop-

sy と fulgulation を施行し3例は CIS を、1例は atypim を認めた。現在8例の conservative follow-up 例があるが、その5例は、現時点で尿細胞は陽性であり、今後の細心の follow up が必要である。

今回、CIS に対する膀胱内注入療法を経験してみて、結局のところ尿細胞診上でも、病理組織学的にもほとんど有効性は望めないものと思われる。またその他の注入に伴う合併症のうち、TUR-biopsy の創部への結石付着が10例中5例の高頻度にみられ、これに伴う血尿、膀胱刺激症状が比較的長期に続く事がある。我々はこの結石付着は、定期内視鏡検査の時に cold punch 用の鉗子にて内視鏡的に除去したが、この合併症に伴う尿細胞診や尿沈査の所見の変化は充分に考慮する必要があることを忘れてはならない。

考 按

膀胱腫瘍に対しての膀胱内注入療法に関しては、抗腫瘍効果および再発予防効果の観点から多くの報告がみられ、それぞれかなり良好な臨床成績があげられている様である。注入薬剤としては Thiotepa, 5Fu, FT-207, Carboquone⁶⁾, Adriamycin⁷⁾, Neocarzinostatin⁸⁾, Mitomycin, Bleomycin など多数が用いられている。しかしこれらの多くが papillary type の腫瘍で勿論肉眼的に確認出来るものである。すなわち注入療法で効果的であると報告される腫瘍は papillary type で Grade が I もしくはせいぜい II までであると考えられ、non-papillary type で、しかも Grade が III である場合は、ほとんど無効であると思われる。また invasive である場合は現在のところ論外であり、表在性腫瘍にかぎられる。

CIS はすでに述べた様に個々の異形細胞間の結合が弱く剥離しやすい特徴がある。図 5 に示した電顕写真は、No. 1 の膀胱全摘症例の標本から通常の H.E 染色によって CIS を認めた部位とほぼ同一部位のものである。

その所見として、CIS を示す移行上皮異形細胞もしくは癌細胞は cytoplasmic organella は不整で、細胞質内のグリコーゲンがかなり多量に認められた。かなり特徴的な所見は発達が悪く、その数も少ない desmosome-like attachments で、細胞間隙も広がっていることである。これらの所見は正常移行上皮細胞でみられるコンパクトな、そしてよく発達した多数の desmosome の所見とは明らかに異なるものであり、Alroy⁹⁾らの報告したように、invasive papillary transitional cell carcinoma の desmosome の未発達とその数が減少しているという所見とよく類似している。またこの cell junction の数の減少は、tumor の aggressiveness すなわち down growth や転移の問題と関連して興味深いものと考ええる。H.E 染色標本でも CIS ではその核異形、polarity の消失など Grade III を示すことが多いが、これが電顕所見でも invasive type の papillary tumor と同様の所見を示したことから、CIS はたとえ mass formation がなくとも、また invasion を示さない段階でもあつても、早期に invasive となる可能性、すなわち malignant potential の非常に高い状態であると言える。

事実、我々は最近図 6 に示すごとく、膀胱内に visible tumor はなく、粘膜がベルベット状を示し、尿細胞診が IV~V を示した症例に対して 7 カ所で TUR-

図 5 症例 No. 1 の光顕像で CIS を示したとほぼ一部位の電顕像である。(a) は正常像と比較し、上皮細胞間隙が広いことを示す。(b) および (c) では、発達の悪い細胞間結合 (desmosome-like cell attachment) を示し、また核小体ははつきりしており、増加した euchromatin を示す。これらの所見、特に細胞間結合の未発達と広い intercellular space は CIS における剥離しやすい上皮細胞の特徴を裏づけるものと考えられる。

(a) ×480

(b) ×4,800

(c) ×8,000

図6 TUR-biopsy 標本である。上皮はわずかに残存しているが、細胞異型が著明で、さらに粘膜下への down growth を認める、invasion を併なつた CIS の像である。

biopsy を施行したが、5カ所に CIS を認め、一部では mass formation のない down growth を認めている。

我々はこの電顕所見ならびに細胞間の結合が弱いという事から、膀胱注入によつて薬剤が粘膜内で細胞間によく浸透し、良い結果が得られるのではないかという推測のもとに試みたのである。例えば Farrow⁵⁾らは 20例の CIS に Thio-tepa の膀胱内注入を施行し、13例に平均 27.9カ月の間 invasion はおこらなかつたと述べている。しかし 1例は metastasis を認め、またこれらの 4例に膀胱全摘をした結果 3例は CIS が残存しており、その 1例は前立腺への進展を認めている。1例のみが CIS を認めなかつたと報告している。ところが我々の経験した方法と症例では、その結果はまったくの不良で、10例中 9例までが治療効果はなく尿細胞診上でも、病理組織学的にも CIS が再発あるいは残存した。

これら 10例の他、我々は無処置のままで 4例の CIS を follow up している。これらのうち 3例は 12カ月以上も尿細胞診は陰性のままであり、1例が現在 Class IV である。この事実と第 I 報で述べた膀胱全摘症例の検討などを考えると、CIS が focal (局所的) に発生した段階で診断や治療を受けたもの (例えば職業性の場合、3カ月毎の尿細胞診と内視鏡検査をおこなっている) で、局所的な CIS の時期で診断や治療が可能である) と、CIS がすでに extensive (広範囲) な状態で診断や治療を受けたもの (例えば、非職業性のものに多いが、頻尿や排尿時痛をすでに訴えて受診する場合には、CIS の病変は広範囲であり、invasion が存在するものが多い) とにわけられるものと考えられる。

focal な CIS は invasive でなければ TUR-biopsy & fulgulation で充分治療が可能であり、第 I 報で報告した 7カ所の biopsy とその結果による膀胱全摘のは是非の基準は、CIS が focal であるか extensive であるかの診断方法であることに相当すると我々は考えている。

いずれにせよ我々の今回の経験からみて、CIS に対する膀胱内注入療法は、効果的な療法とはなり得ないし、またいたずらに extensive な CIS に対して膀胱内注入をくり返すことは、biopsy の時期やさらには膀胱全摘の時期を失する危険を併なうことになるう。

ま と め

今回我々は病理組織学的に CIS と診断された 28例のうち、conservative に follow-up している 14例中、10例に対して膀胱内注入療法を試みた。その結果は不良で、2例が結果的に膀胱全摘となり、3カ月以内に 6例が尿細胞診陽性となつた。また 6カ月～12カ月間に 3例が陽性となつた。12カ月以上も陰性化しているのは 1例のみであつた。また再度の TUR-biopsy をおこなつたものは 4例で、1例が atypism を示し、3例は再び CIS を認めた。

文 献

- 1) Mishina, T., Oda, K., Murata, S., Ooe, H., Mori, Y. and Takahashi, T.: Mitomycin C bladder instillation therapy for bladder tumors. *J. Urol.*, 114, 217—219, 1975.
- 2) Jones, H.C. and Swinney, J.: Thiotepa in the treatment of tumors of the bladder. *Lancet*, 2, 615—618, 1961.
- 3) Sadoughi, N., Johnson, R.A., Ezdinli, E.Z., Bush, I.M. and Guinan, P.: Intravesical bleomycin in treatment of carcinoma of the bladder. *J.A.M.A.*, 226, 465, 1973.
- 4) 三品輝男, 都田慶一, 渡辺康介, 荒木博孝, 渡辺 決: 膀胱癌に関する研究. FT-207 の膀胱内注入療法. *日泌尿会誌*, 67, 911—917, 1976.
- 5) Farrow, G.M., Utz, D.C., Rife, C.C. and Greene, L.F.: Clinical observations on sixty nine cases of in situ carcinoma of the urinary bladder. *Cancer Res.*, 7, 2794—2798, 1977.
- 6) 小野 浩, 広本宣彦, 中津 博, 碓井 亜, 藤井元広, 相模浩二, 平山多秋, 鵜飼麟三, 仁平寛己, 福重 満, 畑地康助, 松木 暁, 梶尾克彦, 白石恒雄, 林 睦雄: 膀胱腫瘍に対する Carboquone 膀胱腔内注入療法の基礎的臨床的検討. *泌尿紀要*, 26, 619—627, 1980.
- 7) 尾崎雄治郎: 膀胱腫瘍に対する Adriamycin の膀胱腔内注入療法. その 1. 主として臨床成績の検

- 討. 日泌尿会誌, 68, 934—944, 1977.
- 8) 朝日俊彦, 池 紀征, 高木 均, 棚橋豊子, 陶山文三, 藤田幸利, 大森弘之, 松村陽右, 西 光雄: Neocarzinostatin による膀胱癌の治療. 西日泌尿, 41, 91—94, 1979.
- 9) Alroy, J., Pauli, B. and Weinstein, R.S.: Cor-

relation between numbers of desmosomes and the aggressiveness of transitional cell carcinoma in human urinary bladder. *Cancer*, 47, 104—112, 1981.

(1982年12月16日受付)