膀胱腫瘍の臨床統計的観察

第3報 予後と性差

	山	田	拓	己
	横	川	正	之
東京医科歯科大学泌尿器科教室	福	井		巖
	関	根	英	明
	野	呂		彰
	大	島	博	幸
春日部市立病院泌尿器科	根	岸	壮	治
東京都立大久保病院泌尿器科	細	田	和	成
癌研究会附属病院泌尿器科	河	合	恒	雄
	鷲	塚		誠
土浦協同病院泌尿器科	酒	井	邦	彦
	斉	藤		隆
大宮赤十字病院泌尿器科	大	和	田	文雄
埼玉県立がんセンター病院泌尿器科	田	利	清	信
公立昭和病院泌尿器科	石	渡	大	介
関東中央病院泌尿器科	岡			薫
中野総合病院泌尿器科	皿	田	敏	明

STATISTICAL OBSERVATION ON OUR BLADDER TUMOR REGISTRY

3. Sex and Prognosis

Takumi Yamada, Masayuki Yokokawa, Iwao Fukui, Hideaki Sekine Akira Noro,
 Hiroyuki Ohshima, Takeharu Negishi¹⁾, Kazushige Hosoda²⁾, Tsuneo Kawai,
 Makoto Washizuka³⁾, Kunihiko Sakai⁴⁾, Takashi Saitoh, Fumio Ohwada⁵⁾,
 Kiyonobu Tari⁶⁾, Daisuke Ishiwata⁷⁾, Kaoru Oka⁸⁾ and Toshiaki Sarada⁹⁾

Department of Urology, Tokyo Medical and Dental University, School of Medicine, Kasukabe City Hospital¹⁾,
 Tokyo Metropolitan Ohkubo Hospital²⁾, Cancer Institute Hospital³⁾, Tsuchiura Kyodo Hospital⁴⁾,
 Red Cross Ohmiya Hospital⁵⁾, Saitama Prefectural Cancer Center Hospital⁶⁾,
 Showa County Hospital⁷⁾, Kanto Chuo Hospital⁸⁾ and Nakano General Hospital⁹⁾

Relations of sex to various clinicopathologic findings of bladder carcinoma in 1120 patients treated at university hospital of Tokyo Medical and Dental University and its related hospitals, were statistically investigated. The overall ratio of male to female was found 3:1; the ratio significantly decreased in patients over 60 years old ($p<0.025$); and the prognosis of women was significantly poorer than that of men. To explore insight to factors affecting the different prognosis by sex, histologic grade, stage, number and size of the tumors, and treatment modalities were statistically analysed in the present study. Since it has been recognized by statistical analysis of the same patient group in our previous report that patients over the age of 60 years had significantly poorer prognosis than those under 60 years of age, patients of each sex were divided into two groups by ages over and under 60 years. In the younger

group, the difference of the survival rate between male and female was not significant, while in the older group, five years relative survival rate was significantly low in female (56.4%) than male (71.9%) ($p<0.05$). In patients under 60 years of age, the above factors except for tumor stage revealed no significant difference between male and female; the incidence of invasive tumors ($>T_2$) was significantly higher in female (43%) than male (28%) ($p<0.05$). In patients older than 60 years, incidences of high grade tumors (grade 3), invasive tumors ($>T_2$) and multiple tumors was found higher in female (42%, 44% and 45%, respectively) than male (35%, 34% and 35%, respectively) ($p<0.05$). When compared to men, the incidence of the treatment with transurethral resection was low and that of palliative therapy was higher in female patients older than 60 years ($p<0.005$). Those factors may integrate together and result in poor prognosis of aged women with bladder carcinoma.

要旨：1,120例の膀胱腫瘍患者について、臨床病理所見の性差を検討した。全症例の腫瘍発生率の性比は、約3：1であり、60歳以上ではその比率が有意に減少した($p<0.025$)。そして女子は男子に較べ有意に予後不良であった。そこで今回は予後における性差に影響を与える因子を探るために、組織学的悪性度、深達度、腫瘍の数、腫瘍の大きさ、治療法について統計学的解析を行なった。同一患者群における前回の報告では、60歳以上の患者群の予後が若い群より有意に悪いことを認めているので、男女とも60歳未満と以上の2群に分けて検討した。60歳未満の群では男女間の生存率に有意差が認められなかったが、60歳以上の群では女子の5年生存率(56.4%)は男子(71.9%)に較べて有意に低かった($p<0.05$)。60歳未満の群では、浸潤癌の頻度が男子(28%)に較べ女子(43%)に有意に高い($p<0.05$)以外は有意差を認めなかったが、60歳以上の群では、high grade (grade 3)の腫瘍、浸潤癌($>T_2$)、多発性腫瘍の頻度が、男子(各々35%, 34%, 及び35%)に較べ女子(各々42%, 44%, 及び45%)に有意に高かった($p<0.05$)。又、男子に比較して、60歳以上の女子ではTURを受けた患者の頻度は低く、姑息的な治療の頻度が有意に高くなっていた($p<0.005$)。これらの因子が集約して60歳以上の女子膀胱腫瘍患者の予後を悪くしているものと思われた。

はじめに

東京医科歯科大学およびその関連施設の泌尿器科において1960年から1982年の間に治療を受けた1,120例の膀胱腫瘍患者の生存率とそれに影響を与えられと考える諸因子を分析した前回の報告¹⁾で、腫瘍側の因子すなわち悪性度、深達度、大きさ、数のみならず、宿主側の因子すなわち年齢および性別も予後に影響を与える因子であることを示した。

性別については、この症例中男子849例、女子271例で、その実測5年生存率は男63%、女53%であり、女子の方が男子よりも有意に低い値を示した($p<0.05$)¹⁾。

この背景因子を知るために、年齢構成、腫瘍の悪性度、組織型、数および大きさ、治療法等についての男女間の差を検討した結果を報告する。

対象及び方法

対象は、東京医科歯科大学泌尿器科及び関連施設において、1960年から1982年までの間に治療を行なった膀胱腫瘍患者1,120例で、Table 1に示すような臨床病理所見の症例群である。各々の検討過程での少数不明

例は除いて統計処理を行なった。

統計処理にはマイクロコンピューターを使用し、 X^2 検定を行なった。生存率については生命表法にて実測生存率を求め、更に各症例の期待生存率から相対生存率を求めた。検定は各々Mantel-Haenszel法及び95%信頼区間の比較で行なった。

結 果

1. 初発時年齢

まず、男女別の初診時年齢は、男子が63歳、女子が65歳で、男女間にほとんど差がなかった。しかし、初診時の年齢構成を男女比(M/F)でみると、Table 2に示すように60歳を境にして女子の比率が有意に高くなっていた($p<0.025$, Table 2)。

我々の前回の報告¹⁾では同一患者群で60歳以上と60歳未満の間では前者の予後が有意に悪いことを認めているので、以下の検討は年齢的背景を同じくするため、男女とも60歳未満の群と60歳以上の群に分けて行なった。

2. 生存率

全体としての5年相対生存率は男76%、女61%で

Table 1 Clinicopathological profile of patients with bladder carcinoma

Sex	Male : Female = 849(76%) : 271(24%)
Age	18-89 (Mean 63)
Histological type	TCC : SCC : AC = 1074(97.0%) : 25(2.3%) : 8(0.7%)
Histological grade	G1 : G2 : G3 = 302(28%) : 398(37%) : 369(35%)
Stage	Superficial(Ta,T1,Tis) : Invasive(T2-4) = 731(65%) : 389(35%)
Therapy	TUR : PR or TR : TC : Other = 492(44%) : 331(30%) : 153(14%) : 144(13%)

TCC : transitional cell carcinoma, SCC : squamous cell carcinoma, AC : adenocarcinoma (exclude urachal tumor), TUR : transurethral resection, PR : partial cystectomy, TR : tumor resection, TC : total cystectomy, and Other : irradiation, urinary diversion, or no treatment.

Fig. 1 Actual and relative survival rate of female and male patients aged over and under 60 years.

あった($p < 0.05$). 60歳未満の群は男298例, 女68例であり, Fig. 1に示すようにその5年実測生存率は男女各75.1%ならびに67.7% ($p = 0.26$), 5年相対生存率は男女各々78.2%および69.1% ($p > 0.05$)であり有意の差を認めなかった. 60歳以上の群は男女各々551例および203例よりなる. 男女の5年実測生存率は各々55.5%, 47.5% ($p = 0.07$), 5年相対生存率は男女各々

Table 2 Patient distribution by sex and age

	≤ 49	50-59	60-69	70 ≤	Total
Male	133(16%)	165(19%)	269(32%)	282(33%)	849(100%)
Female	30(11%)	38(14%)	94(35%)	109(40%)	271(100%)
Total	163(15%)	203(18%)	363(32%)	391(35%)	1120(100%)
M/F	4.4	4.3	2.9	2.6	3.1

$p < 0.025$

Table 3 Relationship between sex and histologic grade

< 60 years old				
	Grade 0-1	Grade 2	Grade 3	Total
Male	87(32%)	103(37%)	86(31%)	276(100%)
Female	21(35%)	15(25%)	24(40%)	60(100%)
Total	108(32%)	118(35%)	110(33%)	336(100%)
differences : n.s.				
≥ 60 years old				
	Grade 0-1	Grade 2	Grade 3	Total
Male	132(26%)	202(39%)	181(35%)	515(100%)
Female	30(16%)	78(42%)	78(42%)	186(100%)
Total	162(23%)	280(40%)	259(37%)	701(100%)

$p < 0.05$

71.9%および56.4% ($p < 0.05$)であり, 相対生存率からみると女性の方が有意に予後不良であった.

3. 組織学的悪性度

Table 3, に示すように60歳未満の群では男女差を認めないが, 60歳以上の群では女子の方に悪性度の高い腫瘍の頻度が高かった ($p < 0.05$).

4. 深達度

60歳未満, 60歳以上両群とも女子の方に浸潤癌の頻度が高かった ($p < 0.05$, $p < 0.025$, Table 4).

5. 組織型

組織型では, 扁平上皮癌の頻度が, 年齢に関係なく女子に高かった ($p < 0.01$, Table 5).

6. 腫瘍の数

60歳未満の群では男女差を認めなかったが, 60歳以上の群では女子に多発例の頻度が高かった ($C < 0.025$,

Table 4 Relationship between sex and tumor stage

< 60 years old			
	Superficial	Invasive	Total
Male	214(72%)	84(28%)	298(100%)
Female	39(57%)	29(43%)	68(100%)
Total	253(69%)	113(31%)	366(100%)
p < 0.05			
≥ 60 years old			
	Superficial	Invasive	Total
Male	364(66%)	187(34%)	551(100%)
Female	114(56%)	89(44%)	203(100%)
Total	478(63%)	276(37%)	754(100%)
p < 0.025			

Table 5 Relationship between sex and histologic type of tumor

< 60 years old				
	TCC	SCC	AC	Total
Male	289(98.0%)	5(1.7%)*	1(0.3%)	295(100%)
Female	60(88.2%)	6(8.8%)*	2(2.9%)	68(100%)
Total	349(96.1%)	11(3.0%)	3(0.8%)	363(100%)
* p < 0.01				
≥ 60 years old				
	TCC	SCC	AC	Total
Male	534(98.9%)	6(1.1%)*	0(0.0%)	540(100%)
Female	191(95.5%)	8(4.0%)*	1(0.5%)	200(100%)
Total	725(98.0%)	14(1.9%)	1(0.1%)	740(100%)
* p < 0.01				

Table 6 Relationship between sex and number of tumor

< 60 years old			
	Single	Multiple	Total
Male	183(67%)	89(33%)	272(100%)
Female	44(70%)	19(30%)	63(100%)
Total	227(68%)	108(32%)	335(100%)
differences : n.s.			
≥ 60 years old			
	Single	Multiple	Total
Male	320(65%)	173(35%)	493(100%)
Female	95(55%)	78(45%)	173(100%)
Total	415(62%)	251(38%)	666(100%)
p < 0.025			

Table 6).

7. 腫瘍の大きさ

どの年齢層においても女子の方に腫瘍が大きい傾向はあるものの有意な男女差を認めなかった (Table 7).

8. 治療法

Table 7 Relationship between sex and size of tumor

< 60 years old				
	Small	Middle	Large	Total
Male	90(32%)	143(50%)	51(18%)	284(100%)
Female	21(32%)	26(39%)	19(29%)	66(100%)
Total	111(32%)	169(48%)	70(20%)	350(100%)
≥ 60 years old				
	Small	Middle	Large	Total
Male	147(29%)	278(54%)	90(17%)	515(100%)
Female	44(24%)	96(52%)	44(24%)	184(100%)
Total	191(27%)	374(54%)	134(19%)	699(100%)
Small : < 1cm , Middle : 1-3 cm, and Large : > 3cm				

Table 8 Relationship between sex and mode of therapy

< 60 years old					
	TUR	PC or TR	TC	Others	Total
Male	137(46%)	86(29%)	52(17%)	23(8%)	298(100%)
Female	29(43%)	21(31%)	12(18%)	6(9%)	68(100%)
Total	166(45%)	107(29%)	64(17%)	29(8%)	366(100%)
differences : n.s.					
≥ 60 years old					
	TUR	PC or TR	TC	Others	Total
Male	250(45%)*	169(31%)*	63(11%)	69(13%)*	551(100%)
Female	76(37%)*	55(27%)*	26(13%)	46(23%)*	203(100%)
Total	326(43%)*	224(30%)*	89(12%)*	115(15%)*	754(100%)
* p < 0.005					

TUR : Transurethral resection, PC : Partial cystectomy, TR : Tumor resection, TC : Total cystectomy, and Others : either irradiation, urinary diversion or no treatment.

男子、女子群を各々60歳未満、60歳以上に分けて、その治療内容を Table 8 に示す。表中に Others とあるのは進行癌のために原発巣には外科的治療を加えなかったが、放射線治療ないし尿流変更を行なった例で、患者が拒否したために無治療の症例も含まれる。TUR が行なわれている症例はほとんど全て悪性度、深達度共に低い症例であり、PC あるいは TR の症例の中には悪性度、深達度共に高い症例も含まれるが、その頻度に男女差はない。60歳未満の症例では治療内容に男女差はないが、この年齢層においては腫瘍の悪性度に男女差がないことと一致している。60歳以上の症例では女子群に悪性度、深達度共に高い腫瘍の症例が多いことを反映して、男子に比べ TUR が少なく、姑息的治療が主体をなす others の頻度が高い。

考 察

ここに報告した1,120例の膀胱腫瘍患者の男女比は 849 : 271 で約 3 : 1 であった。現在までの多くの統計

でも男女比は2～4：1と報告されている^{2)~6)}。男子には一般に腫瘍発生頻度が高いことはよく知られている。その原因として喫煙や労働条件を含む生活環境の差も大きな因子と考えられているが、発情ホルモンが関係していることが、60歳をこえると女子患者の割合が増加すること (Table 2) から想定される。発情ホルモンが細網内皮系の免疫能を亢進することもそのひとつの機構と考えられる⁷⁾⁸⁾。実際、発情ホルモンのこの作用に関連しているか否かは明らかではないが、N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine による動物の発癌実験でも膀胱の発癌頻度は雌より雄に高く⁹⁾、発情ホルモンは発癌頻度を低下させ、男性ホルモンは発癌頻度を増加させる傾向を示す⁹⁾¹⁰⁾。しかし、N-nitrosodibutylamine を用いた実験ではその膀胱の発癌頻度に雌雄差は認められなかった¹¹⁾。In vitro の系でも黄体ホルモン、発情ホルモンの殺細胞効果が認められている¹²⁾が、生理濃度よりはるかに高い濃度によるものであり、むしろひとつの薬理効果を見ているものと考えられ、臨床で認められる上記の男女差を説明するものではないであろう。

男子と女子の患者についての予後をみると我々の症例の集計では女子群の5年生存率が男子に較べて有意に低いことが解った。全症例をみると60歳以上と60歳未満では5年生存率に大きな違いがあることをすでに認めているので、男子群、女子群を各々60歳以上と未満の群に分け、その各々について男女差を検討した。60歳未満の群では実測生存率、相対生存率ともに有意差を認めなかったが、60歳を超えると女子群の相対生存率が男子群のそれに較べて有意に低いことが示された。膀胱癌患者468例の分析で同様に女子の方が予後が悪いと指摘されている¹³⁾一方で、進行性膀胱癌 (T₃ & T₄) に対し、放射線治療を行なった報告では女子群の予後が良いという報告¹⁴⁾や、146例の集計では、予後調査の年数は示されていないが、女子膀胱癌患者の方が癌死が少ないという報告¹⁵⁾もある。

臨床病理所見について男女を比較してみると、60歳以上では女子群において深達度の高い腫瘍の比率が男子群より有意に高いことが認められ、以前の2,678例の集計⁶⁾の結果と一致している。さらに我々の集計では腫瘍の深達度のみならず、60歳以上の女子群で、悪性度の高い腫瘍並びに多発性腫瘍の頻度も男子群のそれに比して高いことが解った。これらの予後に悪影響を与える因子が集約して60歳以上の女子膀胱腫瘍患者の予後を悪くしているものと想定される。

この他にも、一般臨床的な問題として、女子の膀胱腫瘍の初発症状が膀胱炎として見過ごされ、発見が遅れる可能性も考えられる。しかし今回の集計では初診までの経過は調査しなかったので検討できなかった。

結 語

1,120例の膀胱腫瘍患者について臨床病理所見の性差を検討し、以下の結論を得た。

1. 全症例の腫瘍発生率の性比は約3：1であった。初診時年齢別に発生率の性比をみると、60歳を境にして女性の比率が高くなっていた ($p < 0.025$)。
2. 60歳以上の群では男女の相対生存率は各々71.9%、56.4%と女性が有意に予後不良であった ($p < 0.05$)。
3. 60歳以上の群で、組織学的悪性度の高い腫瘍の頻度は、女子の方が高かった。 ($p < 0.05$)。
4. 深達度をみると、60歳未満、以上両群とも女子の方に浸潤癌の頻度が高かった ($p < 0.05$, $p < 0.025$)。
5. 組織型では、扁平上皮癌の頻度が年齢に関係なく女子に高かった ($p < 0.01$)。
6. 腫瘍の数では、60歳以上の群で、女子に多発例の頻度が高かった ($p < 0.025$)。
7. 腫瘍の大きさでは、両群とも有意の差を認めなかった。
8. 治療法は、60歳未満の症例では治療内容に男女差はないが、60歳以上の症例では女子群に悪性度、深達度の高い腫瘍の症例が多いことを反映して、男子に較べTURが少なく、姑息的治療を主体とするOthersが行なわれている例が多かった。

文 献

- 1) 横川正之、福井 巖、関根英明、山田拓己、野呂彰、根岸壮治、細田和成、河合恒雄、鷲塚 誠、酒井邦彦、齊藤 隆、大和田文夫、田利清信、石渡大介、岡 薫、血田敏明：膀胱腫瘍の臨床統計的観察。第1報。1120例の生存率。日泌尿会誌，76，569—574，1985。
- 2) 市川篤二：膀胱腫瘍の遠隔成績調査。日泌尿会誌，49，602—610，1958。
- 3) 加藤篤二、石部知行、田辺泰民、竹中生昌、福重満、白石恒雄、平川十春、数田 稔、藤本洋治、溝口 勝、島田孝宏、田中広見、小川昌彦、梶男克彦、伊藤順勉：膀胱腫瘍の手術成績。泌尿紀要，12，333—340，1966。
- 4) 吉田 修：膀胱癌に関する研究。第1編。日本人膀胱癌の統計的および疫学的研究。泌尿紀要，12，1040—1064，1966。
- 5) Melicow, M.M.: Tumors of the urinary blad-

- der : A clinicopathological analysis of over 2500 specimens and biopsies. *J. Urol.*, 74, 498—521, 1955.
- 6) Mostofi, F.K. ; A study of 2678 patients with initial carcinoma of the bladder : 1. Survival rate. *J. Urol.*, 75, 480—491, 1956.
- 7) Nicol, T., Vernon-Roberts, B. and Quantock, D. C. : The influence of various hormones on the reticulo-endothelial system : Endocrine control of body defence. *J. Endocrin.*, 33, 365—383, 1965.
- 8) Magarey, C.J. and Baum, M. : Oestrogen as a reticuloendothelial stimulant in patients with cancer. *Brit. Med. Journ.*, 15, 367—370, 1971.
- 9) 入矢一之 : N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine によるラット膀胱腫瘍の発癌, 発育に対する性ホルモンの影響について. *奈医誌*, 30, 69—82, 1979.
- 10) 河野南雄, 佐々木則子, 棚橋豊子, 村岡祝子, 東ちえ子 : ラットの実験的膀胱腫瘍発生に及ぼす性ホルモンの影響. *日泌尿会誌*, 66, 409—417, 1975.
- 11) 平松 侃 : N-Nitrosodibutylamine (DBN) によるダイコクネズミの膀胱腫瘍ならびに肝腫瘍発生に対する DL-Tryptophan の影響. *奈医誌*, 25, 101—112, 1974.
- 12) 吉本 純 : 人膀胱癌培養細胞株の性ホルモン感受性に関する研究—T24細胞及び253J細胞に対する性ホルモンの殺細胞効果について—. *日泌尿会誌*, 72, 192—199, 1981.
- 13) Narayana, A.S., Loening, S.A., Slymen, D.J. and Culp, D.A. : Bladder cancer : Factors affecting survival. *J. Urol.*, 130, 56—60, 1983.
- 14) Shipley, W.U. : Full-dose irradiation for invasive bladder cancer : Prognostic factors and techniques. *Urology*, 23, 95—100, 1984.
- 15) Laor, E., Tolia, B.M., Schiffman, Z., Freed S.Z. and Reid, R.E. : Sex-dependent variations in natural history of transitional cell carcinoma of bladder. *Urology*, 23, 237—240, 1984.

(1985年7月11日受付)