表在性乳頭状膀胱腫瘍の予後因子としての 腫瘍数に関する統計的解析

東京医科歯科大学泌尿器科 (主任: 大島博幸教授)

寿美 周平 福井 巖 関根 英明 山田 拓己
木原 和徳 野呂 彰 大島 博幸

RELATION OF TUMOR NUMBER TO CLINICAL COURSE OF SUPERFICIAL PAPILLARY BLADDER TUMORS

Shuhei Sumi, Iwao Fukui, Hideaki Sekine, Takumi Yamada, Kazunori Kihara,
Akira Noro and Hiroyuki Oshima

Department of Urology, Tokyo Medical and Dental University School of Medicine

Clinical courses of 293 patients with superficial papillary bladder tumors were analysed on the basis of tumor number at the first presentation. The follow-up period ranged from 6 to 266 months with a median of 59 months. 171 patients (58%) had a single tumor, while 122 (42%) had multiple tumors. Those older than 60 years occupied 68% in the latter group and 51% in the former ($p<0.01$). High grade tumors were more frequent in the latter than the former ($p<0.05$). The five-year recurrence rate was 68% for the latter and 39% for the former single tumor group ($p<0.01$). Malignant progression was observed in 3.6% of patients with a single tumor and 13.4% of those with multiple tumors ($p<0.01$). The results would offer a theoretical background to the finding of a poor ten-year actuarial survival rate of 54% for multiple tumor group compared with 76% for the single tumor group ($p<0.05$). However, the rate of primary cancer death was similar in both groups.

Key words: superficial papillary bladder tumors, tumor number, clinical course

要旨: 表在性乳頭状膀胱腫瘍293例の臨床経過を初回治療時の腫瘍数別に分析した。初回治療法は、TUR 179例、膀胱高位切開による腫瘍切除もしくは膀胱部分切除術100例、膀胱全摘術8例、放射線治療4例、膀胱内注入療法2例であった。経過観察期間は、6ヵ月~22年2ヵ月(中央値4年11ヵ月)であった。全症例中171例(58%)が単発性、122例(42%)が多発性の腫瘍を有していた。単発例と多発例の臨床病理所見についてみると、60歳以上の高齢者の割合およびG2以上の腫瘍の頻度が、多発例の方に高率であった($p<0.01$ および $p<0.05$)。初回治療として膀胱保存手術を施行した279例中、膀胱内再発は128例(46%)に認めたが、5年累積再発率は単発例では39%、多発例では68%と、多発例の方が高率であった($p<0.01$)。悪性進展は21例(上記279例中の8%、再発例の16%)にみられたが、多発例の方が単発例より高率であった($p<0.01$)。10年実測生存率も単発例の76%に比し多発例は54%と不良であった。一方、癌死率は多発例に高かったが有意差はなかった。

以上より表在性乳頭状膀胱腫瘍における多発例の予後が単発例より不良である背景には、多発例の方にG2以上の high grade の腫瘍の頻度が高く、再発率、悪性進展率も高いという腫瘍側因子に加え、高齢者が多いという患者側因子も関与していると考えられた。

キーワード: 表在性乳頭状膀胱腫瘍, 腫瘍数, 臨床経過

緒 言

表在性乳頭状膀胱腫瘍の臨床経過に関しては、再発率、悪性進展率、生存率などの観点から少なからず分

析がなされ、その予後因子もかなりの程度まで明らかになりつつある。しかし、予後因子の1つと考えられる初回治療時の腫瘍数について、その後の患者の臨床

表 1 表在性乳頭状膀胱腫瘍：腫瘍数別の臨床病理所見

腫瘍数	年齢(n=293)		性(n=293)		pT(n=219)		Grade(n=285)			腫瘍径(n=291)		
	≤59歳	≥60歳	男	女	pTa	pT1	0-1	2	3	≤1cm	1-3cm	3cm<
1	84 (49.1)	87 (50.9)	147 (86.0)	24 (14.0)	71 (59.7)	48 (40.3)	86 (51.5)	62 (37.1)	19 (11.4)	50 (29.4)	110 (64.7)	10 (5.9)
2-4	30 (31.6)	65 (68.4)	72 (75.8)	23 (24.2)	42 (56.0)	33 (44.0)	36 (39.6)	50 (54.9)	5 (5.5)	37 (39.4)	51 (54.2)	6 (6.4)
5≤	9 (33.3)	18 (66.7)	22 (81.5)	5 (18.5)	9 (36.0)	16 (64.0)	9 (33.3)	12 (44.5)	6 (22.2)	11 (40.7)	12 (44.5)	4 (14.8)
p 値	<0.05 [#]		N.S.		N.S.		<0.05 [*]			N.S.		

n：評価可能症例数 ()：％
p 値：多試料 χ^2 検定(＃：多発例は60歳以上の高齢者が多い。＊：多発例はG0-1の頻度が少ない。)

経過，特に悪性進展，生存率および死因などとの関係を検討した報告はいまだ少ない。今回，著者らはこれらの点について，中央値で4年11ヵ月経過観察を行った293例の表在性乳頭状膀胱腫瘍を対象として検討し，若干の知見を得たので報告する。

対象と方法

1960年から1982年までの23年間に東京医科歯科大学泌尿器科において治療した表在性膀胱腫瘍のうち，原発性上皮内癌と非乳頭状微小浸潤癌症例を除く293例のTa，T1乳頭状腫瘍症例を対象とした。随伴性上皮内癌については1975年以前の症例では粘膜の多所生検を施行していないので今回は検討しなかった。これら293例中2例では病理学的T分類(pT)が明らかでないためclinical Tを基準に分類した。組織型は293例全例が移行上皮癌であった。男女比は4.6対1，初診時年齢は18歳から81歳で平均60歳，初回治療法の内訳はTUR179例，膀胱高位切開による腫瘍切除もしくは膀胱部分切除術100例，膀胱全摘術8例，放射線照射4例，膀胱内注入療法2例であった。経過観察期間は6ヵ月～22年2ヵ月(中央値4年11ヵ月)であった。これらの症例を初回治療時の腫瘍数により，単発，2～4個，5個以上の3群に分類し，臨床病理所見の比較を行った。次いで，初回治療法が膀胱保存手術の279症例に限定して腫瘍数別に再発率，悪性進展率，実測生存率を算出し比較すると共に，死亡症例の死因についても検討した。統計処理は多試料 χ^2 検定により行い，再発率および生存率はactuarial法にて算出し，その有意差検定はMantel-Haenszel法に従った。

結 果

1. 腫瘍数別にみた臨床病理所見

初回治療時の腫瘍数別の対象症例数は，単発171例(59%)，2～4個95例(32%)，5個以上27例(9%)

表 2 腫瘍数別の初回治療法

腫瘍数	TUR	部分切除 [#]	全 摘	放射線	注入療法
1 (n=171)	95 (55.5)	72 (42.1)	2 (1.2)	2 (1.2)	0
2-4 (n= 95)	66 (69.4)	25 (26.3)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.1)
5≤ (n= 27)	18 (66.7)	3 (11.1)	5 (18.5)	1 (3.7)	0

＃：膀胱高位切開腫瘍切除術を含む。
p<0.01 (多試料 χ^2 検定)：多発例ではTURの施行頻度が高く，部分切除の頻度が少ない。

であった。
59歳以下と60歳以上の2群に分けると，多発例では単発例に比し高齢者の比率が有意に高かった(表1)。性別では，多発例に女性の比率が高い傾向がみられたが有意差ではなかった。
腫瘍の深達度(pT)は多発例にpT1の頻度が高い傾向であるがやはり有意差ではなかった。
組織学的異型度については，多発例にG2以上の症例が有意に高率であった。
腫瘍の大きさ(多発の場合は最大腫瘍の径)を3段階に分類し，腫瘍数との関係を検討したが，有意差を認めなかった。

2. 腫瘍数と治療法

初回治療法の比較では，TURの頻度が多発例に高く，部分切除術(高位切開による腫瘍切除を含む)は逆に単発例に多かった(表2)。
なお以下に述べる再発率，悪性進展率，生存率および死因の検討では，初回治療が膀胱保存手術であった279症例に限定して分析した。

3. 腫瘍数と再発率

再発率については初回再発のみを問題とし，まず累積非再発率をactuarial法によって求め，この値を1

表3 腫瘍数と累積再発率*

経過観察期間 (年)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1 (n=167)	14.3	29.4	34.1	35.7	38.5*	39.6	39.6	39.6	39.6	41.1
腫瘍数 2-4 (n= 91)	45.2	54.3	60.4	63.8	65.8*	68.2	68.2	68.2	68.2	68.2
5≤ (n= 21)	70.0	76.7	76.7	76.7	76.7*	76.7	76.7	76.7	76.7	76.7

*：初回治療が膀胱保存手術であった症例に限定 #：p<0.01, *：p<0.05 (Mantel-Haenszel 法)

表4 腫瘍数と悪性進展率*

腫瘍数	症例数	悪 性 進 展	
		深部浸潤または転移	表在全摘
1	167	6(3.6%)#	0
2-4	91	12(13.2%)#	2
5≤	21	3(14.3%)#	1

*：初回治療が膀胱保存手術の症例に限定

#：p<0.01, *：p>0.05 (多試料 χ^2 検定)

表5 腫瘍数別実測生存率*

腫瘍数	症例数	実測生存率(%)	
		5年	10年
1	167	82.8#	75.9*
2-4	91	75.9	54.4*
5≤	21	62.5#	62.5

*：初回治療が膀胱保存手術の症例に限定

#：p<0.025, *：p<0.05 (Mantel-Haenszel 法)

より減じて算出した。表3に示すごとく多発例の5年再発率は単発例のそれに比し有意に高率であった。しかし2～4個と5個以上の群の間には差を認めなかった。また初回再発は5個以上の症例ではすべて2年以内に起きているのに対し、単発および2～4個の場合は2年以上経過後も散見された。しかし5年を越えて再発した例は単発群の2例と2～4個群の1例のみであった。

4. 腫瘍数と悪性進展率

経過中に、①深達度がT2以上となるか、②遠隔転移が生じるか、③Gradeの上昇や頻回・多発の再発のために膀胱全摘を余儀なくされるかのいずれかに至ったものを悪性進展と定義し、その頻度を腫瘍数別に検討した(表4)。多発例の悪性進展率は単発例のそれより有意に高値であったが、悪性進展の定義から表在全摘を除外するとその差は有意でなかった。

5. 腫瘍数と実測生存率

図1 表在性乳頭状膀胱腫瘍の腫瘍数別実測生存率※

※ 初回治療が膀胱保存手術であった症例に限定

図2 死亡症例の死因の内訳(%) (初回治療が膀胱保存手術の症例に限定)

5年実測生存率では、単発例が腫瘍数5個以上の症例に比し有意に高値であった(図1, 表5)。10年生存率では単発例が2～4個の症例に比し有意に高かった。2～4個と5個以上の群の間には、5年、10年生存率共に有意差を認めなかった。

6. 腫瘍数と死因

経過観察中に死亡した症例は、単発群167例中40例(24.0%)、2～4個群91例中33例(36.3%)、5個以上群21例中6例(28.6%)であった(図2)。死亡例中、膀胱癌によるものは単発群では3例(7.5%)、2～4個群では7例(21.2%)、5個以上群では1例(16.7%)であり、多発群に高くなる傾向がみられたものの、有意差ではなかった。また、他の死因では他臓器悪性腫

瘍の頻度が最も高かった。

考 察

表在性乳頭状膀胱腫瘍の予後因子としては、腫瘍の組織学的異型度、深達度、大きさ、数などが挙げられているが^{1)~3)}、今回は初回治療時の腫瘍の数に焦点をあて、これが患者のその後の臨床経過にいかに関与するかを分析した。

今回、我々が対象とした293例は、年齢、男女比ならびに内視鏡的にみた腫瘍数の分布について、最近の全国統計⁴⁾と比較しても大差なく研究対象として特に問題ないと思われる。しかし施行した治療法としては膀胱部分切除術の頻度が明らかに高いのでその点を念頭に置いておく必要であろう。

臨床経過の背景因子を腫瘍数別に比較した結果では、多発例にG2以上のhigh gradeの腫瘍および高齢者の頻度が高いが、この点を指摘した報告は、著者らの調べ得た限りではこれまでになかった。

腫瘍の数と膀胱内再発率の関係については、既に多くの報告^{2)5)~13)}があるが、その大半^{2)5)~12)}は腫瘍の多発性を再発の危険因子として指摘している。我々の検討でも、5年累積再発率をみると単発群より多発群に有意に高率であり、この点に関してはほぼ異論のないものと考えられる。ただし多発を2~4個と5個以上に分けてみても両群間に有意差はなく、膀胱内再発については初回治療時の腫瘍数が多発であることが大きなリスクファクターと思われる。多発群に再発が多い理由としては、手術時に既に目に見えない異型上皮や上皮内癌の合併が多発例に多いため、および手術での取り残しの危険性が高いためと考えられる。また、再発を抑制する方法として近年膀胱内注入療法の有効性が認められているが、著者らは手術で取り残しが心配される例以外では原則として初回再発を認めるまでは本療法を行っていないので、今回の再発率に関しては注入療法の影響はほとんどないと考えてよい。

表在性膀胱腫瘍の臨床経過上、再発よりも重大な問題として悪性進展があるが、その危険因子として従来、腫瘍の組織学的異型度⁵⁾⁸⁾⁹⁾、深達度⁸⁾⁹⁾、数⁸⁾、再発頻度⁵⁾、尿細胞診(class III以上)⁵⁾などが指摘されている。このうち腫瘍の多発性を悪性進展の危険因子とした報告⁸⁾は意外に少ない。今回の検討では悪性進展の定義を「浸潤癌への進行か転移発生」に限ると単発群と多発群の悪性進展率には前回の報告同様⁴⁾、有意差を認めなかったが、Gradeの上昇や頻回・多発の再発のため膀胱全摘を余儀なくされた場合も悪性進展の定

義に含めるとその差は有意となった。腫瘍の多発性は悪性進展のリスクファクターの1つとして念頭におくべきであろう。

腫瘍の数と患者の生存率との関連についてはこれまで賛否両論²⁾³⁾があるが、今回の結果では明らかな関連が示された。これは多発例に再発率ならびに悪性進展率が高いことから当然の結果と思われる。

ただし、再発率と同様、多発群内の2群間(2~4個 vs 5個以上)には、悪性進展率および実測生存率のいずれにおいても差は認められなかった。すなわち、表在性膀胱腫瘍の予後を占う上で、腫瘍数は単発が多発かの2区分でよいと考えられる。

以上より、多発例の予後が単発例に比して不良である理由として、多発例にG2以上のhigh gradeの腫瘍の頻度が高く、再発率・悪性進展率が高いという、いわば腫瘍側の因子が強く関わっていることが明らかである。しかし、同時に高齢者の占める割合が多発例に高いという患者側因子の関与も重要であろう。このことは、今回の死因の検討結果からも確認される。すなわち、癌死の頻度は再発率や悪性進展率を反映して、単発群より多発群の方に高い傾向にあるが、死因全体からみれば意外なまでに少なく、表在性乳頭状膀胱腫瘍の予後は患者の合併疾患によって大きく影響されている¹⁶⁾。特に膀胱癌死(11例)よりも他臓器癌による死亡例(16例)の方が多いのは興味深く、表在性膀胱腫瘍の経過観察に際してはこの点に十分に注意すべきである。

結 語

1960年から1982年までの23年間に治療した初発の表在性乳頭状膀胱腫瘍293例を対象に、腫瘍数と臨床経過の関係を分析し次の結果を得た。

1. 初診時年齢をみると、60歳以上の高齢者の割合が、多発例で単発例より高率であった。
2. 腫瘍の組織学的異型度については、G2以上のhigh gradeの腫瘍の割合が、多発例の方が単発例より高かった。
3. 再発率および悪性進展率は、多発例において単発例より高率であった。多発例を2~4個と5個以上に分けても差はなかった。
4. 実測生存率は、多発例の方が単発例に比し不良であったが、癌死亡率に有意差はなかった。
5. 多発例の予後が単発例に比し不良である背景として、G2以上の腫瘍の頻度が高く、再発率・悪性進展率が高いという腫瘍側因子に加えて、高齢者が多いと

いう患者側因子も重要であると考えられた。

本論文の要旨は第25回癌治療学会総会において発表した。

文 献

- 1) 北原聡史, 福井 巖, 関根英明, 山田拓己, 野呂彰, 横川正之, 大島博幸, 根岸壮治, 細田和成, 河合恒雄, 鷺塚 誠, 酒井邦彦, 斉藤 隆, 大和田文雄, 田利清信, 石渡大介, 岡 薫, 皿田敏明: 表在性乳頭状膀胱腫瘍の予後因子としての臨床病理像の統計的解析. 日泌尿会誌, 78, 1965—1971, 1987.
- 2) Pocock, R.D., Ponder, B.A.J., O'Sullivan, J.P., Ibrahim, S.K., Eaton, D.F. and Shearer, R.J.: Prognostic factors in non-infiltrating carcinoma of the bladder: A preliminary report. Br. J. Urol., 54, 711—715, 1982.
- 3) Hellsten, S., Ljungerud, S. and Glifberg, I.: Bladder carcinoma. Longterm survival and late recurrence. Scand. J. Urol. Nephrol., 17, 57—61, 1983.
- 4) 全国膀胱癌患者登録調査報告, 第4号, 昭和60年症例: 日本泌尿器科学会発行, 1985.
- 5) 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, 鷺塚 誠, 酒井邦彦, 斉藤 隆, 大和田文雄, 田利清信, 石渡大介, 岡 薫, 皿田敏明: 表在性膀胱腫瘍の腔内再発と悪性進展. 日泌尿会誌, 76, 378—382, 1985.
- 6) 丸 彰夫, 辻 一郎, 斯波光生, 大橋伸生, 藤枝順一郎, 大室 博, 川倉宏一, 西田 享, 草階佑孝, 大塚 晃, 網野 勇, 阿部弥理, 佐藤昭策, 南 茂正, 鶴田 敦: 5年以上経過した表在性膀胱腫瘍症例の分析. 日泌尿会誌, 74, 798—807, 1983.
- 7) 垣添忠生, 松本恵一, 鷺巢賢一, 高井計弘: 乳頭状・表在性膀胱癌の発育, 進展に関する考察. 日泌尿会誌, 78, 1065—1070, 1987.
- 8) Lutzeier, W., Rübben, H. and Dahm, H.: Prognostic parameters in superficial bladder cancer: An analysis of 315 cases. J. Urol., 127, 250—252, 1982.
- 9) Heney, N.M., Ahmed, S., Flanagan, M.J., Fraible, W., Corder, M.P., Hafermann, M.D. and Hawkins, I.R., For National Bladder Cancer Collaborative Group A: Superficial bladder cancer: Progression and recurrence. J. Urol., 130, 1083—1086, 1983.
- 10) Dalesio, O., Schulman, C.C., Sylvester, R., De Pauw, M., Robinson, M., Denis, L., Smith, P., Viggiano, G. and Members of the European Organization for Research on Treatment of Cancer, Genitourinary tract Cancer Cooperative Group: 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) Greene, L.F., Hanash, K.A. and Farrow, G.M.: Benign papilloma or papillary carcinoma of the bladder? J. Urol., 110, 205—207, 1973.
- 12) 高士宗久, 村瀬達良, 三矢英輔, 水野正一, 浜島信之, 青木国男, 大野良之: 表在性膀胱癌における再発因子の統計学的解析—Cox の比例ハザードモデルによる再発因子の抽出と重みづけ. 日泌尿会誌, 78, 38—49, 1987.
- 13) 松岡 啓, 植田省吾, 大藪祐司, 藤井義隆, 野田進士, 江藤工作: 表在性膀胱腫瘍の再発率に関する検討. 日泌尿会誌, 76, 850—858, 1985.
- 14) 三浦 猛, 桜本敏夫, 野口純男, 執印太郎, 森山正敏, 窪田吉信: Low grade の表在性膀胱癌の治療成績. 泌尿紀要, 31, 265—271, 1985.
- 15) Melicow, M.M.: Tumors of the urinary bladder: A clinicopathological analysis of over 2500 specimens of biopsies. J. Urol., 74, 498—521, 1955.
- 16) 福井 巖, 横川正之, 大和田文雄, 和久井守, 鷺塚 誠, 五十嵐一真, 当真嗣裕, 関根英明, 山田拓己: 膀胱癌と重複癌. 癌の臨床, 29, 823—831, 1983.

(1990年5月2日受理)