表在性膀胱癌における再発因子の統計学的解析

—表在性膀胱癌の自然史について—

岡山大学泌尿器科学教室 (主任: 大森弘之教授)

小 橋 賢 二

STATISTICAL ANALYSIS OF RECURRENT FACTORS IN SUPERFICIAL BLADDER CANCER

Natural History of Superficial Bladder Cancer

Kenji Kobashi

The Department of Urology, Okayama University Medical School

(Director: Prof. H. Ohmori)

Three hundred thirty-six patients with superficial bladder cancers underwent their initial surgery at the Department of Urology of Okayama University School of Medicine from 1961 to 1985.

They have been followed-up until December 1988. (the median: 68 months) Among the 336 cases, excluding 9 cases which were treated initially with total cystectomy or incomplete resection, the remaining 327 cases were reviewed in order to study the pattern of their local recurrences in the bladder.

Major factors affecting recurrences of superficial bladder cancer were evaluated by the multivariate analysis using Cox's proportional hazard model. The examined factors included age on admission, sex, tumor's number, size, stage, histological grade and shape, operative method, intravesical chemotherapy, systemic chemotherapy, radiotherapy, frequency of recurrences and the date of operation.

During the follow-up period, 179 cases out of the 327 cases did not show any recurrences. The remaining 148 cases recurred from once to 11 times, therefore, a total number of recurrences was counted to be 406. In the 406 recurrences, 338 recurrences were treated by TUR, SVR, or SR. The remaining 68 recurrences were treated with total cystectomy or untreated. Fifty-seven cases out of the 148 cases demonstrated recurrences more than 3 times. Only 4 cases were free from recurrences more than 24 months following the surgery for their last recurrences.

The analysis in the 327 primary cases showed that the number of tumors was the most important factor. On the other hand the analysis in 338 recurrences showed that the second most important factor was the frequency of recurrences, following the number of tumors. This result suggested that tumor multiplicity and time interval of recurrence were important factors to determine the prognosis of recurrent superficial bladder cancer.

Key words: superficial bladder cancer, recurrence, multivariate analysis

要旨: 1961年から1985年までの間に岡山大学泌尿器科において初回治療がなされ、臨床記録の整備されている表在性膀胱癌336例を、1988年12月まで経過観察し(中央値68カ月)、初回到膀胱全摘や不完全治療が施行された9例を除いた327例に関して、再発に関する検討を行うとともに、Coxの比例ハザードモデルを用いた多変量解析により再発関連因子を評価した。検討因子として採用したのは、年齢、性別、腫瘍数、腫瘍の大きさ、深達度、異型度、形態、再発回数、手術方法、再発予防注入療法、再発予防全身化学療法、放射線療法、手術年月日の計13因子である。

経過観察期間中、327例中179例は再発を認めなかったが、残りの148例は1回から11回のべ406回の再発を認め、特に、3回以上の再発を認めた57例では、最終治療後24カ月以上のdisease freeを確認し得た症例はわずか4例にすぎなかった。

また多変量解析の結果、初発時では、腫瘍数が最も重要な再発危険因子であると示された。一方、再発406回の内、不完全治療や膀胱全摘が施行された68例を除いた338回を338例の再発症例として、解析すると、再発回数が、腫瘍数に次いで重要な再発危険因子となった。このことより、腫瘍の多発性とともに再発間隔が、再発性表在性膀胱癌の予後にとって重要な因子であることが示唆された。

キーワード：表在性膀胱癌，再発，多変量解析

緒 言

表在性膀胱癌の治療上の問題は、従来から言われているように膀胱保存療法施行後の膀胱腔内再発をいかに防止し、10%前後¹⁾²⁾に認められる進行癌へ進展する症例をいかに早期に鑑別して根治的治療を行うかの二点に集約される。このうち、進行癌への進展予測に関しては血液型 isoantigen³⁾、染色体分析⁴⁾、フローサイトメトリーによる DNA 分析⁵⁾等によりかなりの成果が挙げられている。しかし再発抑制に関しては、膀胱腔内注入療法により若干の抑止効果が得られているにすぎない⁶⁾⁷⁾表在性膀胱癌は膀胱保存療法のみで、“治癒”(この場合、将来にわたる recurrent free を指す)させることが可能なのか、また可能とすればどの程度の頻度なのか、この問題に関する明快な回答を示した報告は、調べ得た限り存在しない。そこで本論文では、当科において過去25年間に初回治療がなされた表在性膀胱癌を可能な限り追跡調査し、膀胱保存療法のみで治癒し得たと考えられる症例の頻度を推察し、表在性膀胱癌の自然史に迫ってみた。

また初発症例の再発危険因子を評価した報告は多いが、再発を認めた症例の次回再発に対する再発危険因子の詳細な評価は少ない。これは再発例の場合、その治療歴に大きな違いがあることも原因として考えられる。そこで表在性膀胱癌の内視鏡所見、病理組織学的所見および再発予防膀胱内注入療法をも含めた治療内容を、初発時だけでなく再発時においても調査し、多変量解析の手法を用いて初発時および再発時における再発危険因子を評価した。

対 象

1961年から1985年までの25年間に岡山大学泌尿器科にて表在性移行上皮癌(Ta, T1)と診断されて初回治療がなされ、臨床記録の整備されている336例(平均 follow up 期間76.3ヵ月、中央値68ヵ月)を対象とした(Table 1)。さらにその後の追跡の過程で再発を認めた症例の再発1回を1独立症例として集計し、のべ406例の再発症例として検討の対象とした。その内視鏡所見、病理組織学的所見は、膀胱癌取扱い規約⁸⁾に従った。

Table 1 Summary of 336 Cases

Age		Growth Pattern	
≤60	132	PNT	254
≥61	204	PIT	38
		NNT	14
Sex(m/f)	280/46	NIT	13
Blood Type (A/B/O/AB)	148/61/86/38	Operation	
		TUR	225
		SVR	63
		SR	41
		TC	7
Tumor Number		Intra Vesical Chemotherapy	
single	196	Therapeutic	65
2 - 4	88	Prophylactic	130
≥5	51		
Largest Tumor Size		Systemic Chemotherapy	
<1cm	88	Therapeutic	37
1cm - 3cm	182	Prophylactic	39
≥3cm or Unmeasurable	64		
Tumor Shape		Radiotherapy	30
Papillary with Stalk	244		
Papillary Broadbased	57		
Nonpap.	35		
Grade		Date of Operation	
1	100	- 1974	176
2	170	1975-	160
3	35		
Stage		Follow-up period(mean ,month)	
Ta	214	Date of Operation -1974	1975-
T1	113	Recurrence(-)	86.3 48.9
		Recurrence(+)	119.0 60.4

方 法

症例の追跡を初発時、再発時毎に、入院、外来カルテから、内視鏡所見、病理組織学的所見、治療内容、再発までの期間を調査し、再発を重ねる毎の内視鏡所見、病理組織学的所見、治療内容の推移を検討した。そして今回の集計時点で膀胱保存療法により再発なしとなった症例数を集計するとともに、初発時および各再発時での Kaplan-Meier 法による5年非再発率を考慮して治癒率を推定することにより表在性膀胱癌の自然史を検討した。またこの追跡調査から得られた情報を再発に関与する因子として抽出し、以下の解析に使用した。なお再発時の内視鏡所見については外来 follow-up 中に最初に再発を認めた時点での所見を選択した。また注入療法は3回以上施行された症例を注入ありと規定した。さらに retrospective study の場合、再発に関して検討する際に問題となる follow-up の質の相違、具体的には follow-up 間隔や膀胱鏡の光学的性能の相違によって生じる再発までの期間の違いを考慮して手術年月日(1974年以前：1975年以後)も検討因子に追加した。

初発時に於ける検討：検討因子として選択したのは、宿主因子としては年齢(60歳以下：61歳以上)、性別、血液型の3因子、腫瘍因子として腫瘍数、最大腫瘍の大きさ、腫瘍の形態、異型度、深達度、腫瘍発育様式の6因子、治療因子としては手術方法、予防注入の有無、予防を目的とした全身化学療法の有無(ほぼ全例が、抗癌剤の内服)、放射線療法の有無の4因子、さらにこれら13因子に前述の手術年月日を加えた計14因子である。

まずこれら14因子について2～4群のカテゴリーに分類し、Kaplan-Meier法を用いて非再発率曲線を描き、一般化Wilcoxon検定およびlogrank検定により有意差検定をおこなった。そして単因子解析の結果を参考にして、上記14因子の内、腫瘍発育様式、血液型の2因子を除いた12因子について各因子を2群に群別し、Coxの比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行い、リスク比を算出した。また、最も重要な再発危険因子と予想される腫瘍数については、単発：多発群だけでなく、腫瘍数4個以下：5個以上の2群に分けて別個に解析した。ただし336例中初回到膀胱全摘を施行した7例と、合併症その他の理由で不完全な治療を施行したと考えられる2例は除外した。

再発時の検討：再発症例に関しては、再発後、膀胱保存手術により完全治療が施行されたと考えられるのべ338例を対象症例として、初発時の検討結果を参考にして、腫瘍数、最大腫瘍の大きさ、深達度、予防注入の有無、予防を目的とした全身化学療法の有無、手術年月日の6因子に加え、その再発が何回目の再発かによって、次回再発の危険性が増すかどうかを検討するために、再発回数も、腫瘍因子として検討因子に加え、計7因子について同様に単因子解析および多変量解析を行った。ただし再発回数は、多変量解析では、再発1～2回：再発3回以上に群別して解析した。

また治療注入が、初発時65例、再発時のべ92例、治療を目的とした全身化学療法が、初発時39例、再発時のべ72例に施行されているが今回の検討からは除外した。

なお再発までの期間は手術日を起算日として、術後膀胱鏡検査にて再発を確認した日までとした。また経過観察の最終日は1988年12月31日とし、統計解析ソフトにはSAS[®]を使用した。

結 果

1. 初発時、および再発時における各因子の経時的变化について。

Table 2 Clinical Factors in Each Recurrence

Recurrent Times No. Cases	Initial 336	1st 148	2nd 81	3rd 57	4th 37	5 - 11th 83
Tumor No.						
Single	196	56	33	24	15	22
2 - 4	88	52	27	14	12	26
≥5	51	30	19	18	10	34
Largest Tumor Size						
<1cm	88	98	60	42	24	64
1 - 3cm	182	31	17	10	10	16
≥3cm or Unmeasurable	64	10	3	2	1	1
Tumor Shape						
Papillary	301	124	74	51	35	79
Nonpapillary	35	16	7	5	2	4
Grade						
1	100	29	19	10	8	10
2	170	43	24	18	11	22
3	35	19	10	8	6	6
Stage						
Ta	211	87	53	34	20	48
T1	113	24	15	12	8	11
≥T2 or Metastasis(+)	0	10	2	2	3	8
Operation						
TUR or SVR	288	121	72	45	31	63
SR	41	2	1	2	1	0
TC	7	4	2	2	0	3
Intra Vesical Chemotherapy						
Therapeutic	65	22	13	16	10	31
Prophylactic	131	39	21	17	9	17
Systemic Chemotherapy						
Therapeutic	37	23	10	13	5	21
Prophylactic	39	21	11	6	4	10
Date of Operation						
- 1974	176	60	24	17	9	17
- 1975 -	160	88	57	39	28	66
Interval until Recurrence (median, months)		11	9	6	6	4

Table 2に症例の初発時、および再発時における各因子ごとの症例数を示した。336例の表在性膀胱癌のうち膀胱全摘例、および不完全治療例を除外した327例では、148例(45.3%)が最短1カ月から最高169カ月で再発した。腫瘍数については、初発時に5個以上の多発腫瘍を有する症例の占める割合は、51例(15%)に過ぎないが、1回目の再発では148例中30例(20%)、2回目では81例中19例(23%)、3回目では57例中18例(32%)と増加していた。また逆に3回以上再発した頻回再発例57例の初回治療時の腫瘍数を検討すると単発21例(37%)、2～4個(24%)14例、5個以上22例(39%)であった。

腫瘍の大きさは、当然ながら再発例では、1cm以下の小さい腫瘍が多くなり、そのため腫瘍の形態では、乳頭状有茎性か広基性かの区別が判然としなくなり、乳頭状か、非乳頭状かに分類したが、頻回再発例では、やや非乳頭状腫瘍は少なくなっていた。異型度ではややG3の頻度が高くなる一方、stageでは、Taに対しT1以上は、ほぼ2分の1弱であった。

一方、再発までの期間については、再発を重ねるに従って短くなる傾向にあった。すなわち1回目の再発までの期間の中央値は11カ月であるのに対し2回目のそれは9カ月、3回目以降では6カ月以下となってい

た。また4回以上の頻回再発例37例の1, 2, 3回目までの再発間隔の中央値はそれぞれ8, 8, 6カ月となっており、頻回再発例では再発の1回目から、再発までの期間が短い傾向が認められた。

なお、stageの進行や転移を認めた progression 症例は、臨床的に確認されたもののみで25例あり、全症例の7.6%であった。再発を認めた148例で計算すると16.9%であった。また3回以上再発を認めた57例では3回目の再発時の2例を加え計13例22.8%、5回以上の30例では8例26.7%であった。

なお膀胱腫瘍の発生後に腎盂尿管腫瘍の発生を認めた症例は、わずか10例であった。内4例は3回以上の頻回再発の後に発症し、その内2例は両側性の発生であった。

2. 表在性膀胱癌の自然史 (Table 3)

336例の転帰(平均 follow up 期間76.3カ月)をみると膀胱保存療法のみによる再発なしは259例、残り77例の内訳は、不完全治療43例、progression 25例、progression なしの膀胱全摘9例であった。また43例を不完全治療と判定したが、12例は1988年12月現在、再発を確認後の経過観察中、17例は全身状態悪化による明らかな治療適応外で、その内15例に他因死が確認された(ただし尿管腫瘍死1例、腎盂腫瘍死1例を含めた)。残り14例は再発確認後の治療拒否(10例)等による転帰不明例であった。

膀胱保存療法による治癒率:膀胱保存療法のみによる再発無しは、今回の集計時点においては259例(77.1%)であった。しかし、再発回数の増加につれて再発率が高くなり (Fig. 1)、特に再発3回以上の57例に関してみると、最終治療後24カ月以上、再発なしを確認し得た症例は4例にすぎず、実際には、観察期間の長期化とともに治癒率は低下するはずである。そこで仮に、不完全治療症例が完全に治療できたと仮定して、初回から再発1, 2, 3, 4, 5~11回までの膀胱保存手術症例数に、不完全治療となった症例数を加算し、それに各時点の5年非再発率を乗じた値を各再発時毎の推定治癒症例数として、それを合計した結果、244例72.6%となった。

以上より表在性膀胱癌全体を考えた場合、その膀胱保存療法による治癒率は約70%と推測された。すなわち表在性膀胱癌の約30%は、再発を繰り返してそのうち他因死するか、膀胱全摘を余儀なくされるか、あるいは、progressionに至るかいずれかであろうと思われる。

また治癒と推定された、244例の内、初回治療後、再発なしが174例、71.3%と推定され、その約7割を占める一方、3回以上再発57例では推定治癒症例は10例であり、224例中の4%を占めるに過ぎない。

さらに表在性膀胱癌の自然史を考える場合、早期に膀胱全摘すれば当然再発率は低下するが、今回の集計では、膀胱全摘が施行された症例は18例に過ぎず、しかも再発が頻発して uncontrollable の状態になったために膀胱全摘を余儀なくされた症例は2例(内1例はその後に転移が認められた)のみであった。他の16例は、術前の stage 診断では T2以上と判定された症例であった。このことは当科における表在性膀胱癌の治療方針が、極力膀胱を保存することを目的としてきたことの表れであり、逆に最も自然にちかい自然史かとも思われる。

さらに表在性膀胱癌の自然史を考える場合、早期に膀胱全摘すれば当然再発率は低下するが、今回の集計では、膀胱全摘が施行された症例は18例に過ぎず、しかも再発が頻発して uncontrollable の状態になったために膀胱全摘を余儀なくされた症例は2例(内1例はその後に転移が認められた)のみであった。他の16例は、術前の stage 診断では T2以上と判定された症例であった。このことは当科における表在性膀胱癌の治療方針が、極力膀胱を保存することを目的としてきたことの表れであり、逆に最も自然にちかい自然史かとも思われる。

3. 初発時における再発危険因子

1) 単因子解析:一般化 Wilcoxon 検定, logrank 検定ともに有意差 ($p<0.01$) を認めた因子は、検討対象14因子の内、腫瘍数(単発: 1~4個: 5個以上)(Fig. 2)、最大腫瘍の大きさ ($>1\text{cm}: 1\sim3\text{cm}: \geq 3\text{cm}$ または測定不能)、深達度 (Ta: T1)、手術年月日 (Fig. 3) の4因子であった。

また腫瘍の形態(乳頭状有茎: 乳頭状広基, 乳頭状有茎: 非乳頭状)は、 $p<0.05$ で有意差を認めたが、血

Table 3 Clinical Courses of 336 Cases

Recurrent Times	Initial	1st	2nd	3rd	4th	5 - 11th	Total
All Cases	336	148	81	57	37	83	742
TUR, SVR or SR	327(53%)	123(32%)	73(18%)	47(6%)	32(8%)	63(5%)	665
Rec. (-) without TC	179	42	16	10	2	10	259
Rec. (+)	148	81	57	37	30	53	406
Incomplete Treatment	2	14	6	7	2	12	43
TC without Progression	7	1	0	1	0	0	9
Progression	0	10	2	2	3	8	25

(): 5Year Rec. Free Rate

Fig. 2 Number of Tumors (Initial Treatment Cases)

Fig. 3 Date of Operation (Initial Treatment Cases)

液型，性別，年齢，異型度，発育様式，手術方法，予防注治療の有無，予防を目的とした全身化学療法の有無，放射線治療の有無は有意差を認めなかった。

2) 多変量解析：腫瘍数を単発と多発あるいは4個以下と5個以上の何れの群別を行っても有意な因子となったのは，腫瘍数，深達度，最大腫瘍の大きさ，手術年月日の4因子であり，単変量解析の結果とほぼ同様であった (Table 4)。

これを逐次法により寄与度の大きな因子を順次選択して行くと，腫瘍因子としては，腫瘍数を単発：多発に群別した解析では，腫瘍数，最大腫瘍の大きさ，深達度の順でリスク比が高かった。また腫瘍数を4個以下，5個以上に群別した解析では腫瘍数，深達度，最大腫瘍の大きさの順でリスク比が高かった。また手術年月日は，有意な因子となったが，治療因子で，有意な因子となるものはなかった (Table 5)。

なお Cox の比例ハザードモデルの性格上，1因子でも不明な症例は除外されるため，327例中287例が12因

Table 4 Cox Analysis of Factors in Initial 287 Cases

Factors	Category	Chi- Square	P Value	Risk Ratio
Age	- 60 / 61-	0.58630	0.4439	0.865
Sex	Male / Female	1.18223	0.2769	0.715
Tumor Number	Simple / Multiple	17.28301	0.0001	2.195
Tumor Size	<1cm / ≥1cm or Unmeasurable	4.82984	0.0280	1.699
Stage	Ta / T1	5.92153	0.0150	1.626
Tumor Shape	Pap. with stalk / Broadbased	0.17490	0.6758	0.912
Grade	1 - 2 / 3	0.20513	0.6506	0.867
Operation	TUR or SVR / SR	0.05234	0.8190	0.932
Prophylactic IVC	(-) / (+)	0.04244	0.8368	0.960
Prophylactic S.C	(-) / (+)	1.87999	0.1703	1.470
Radiation Therapy	(-) / (+)	0.78216	0.3765	0.697
Date of Operation	- 1974 / 1975 -	13.17273	0.0003	2.117

IVC : Intra Vesical Chemotherapy
S.C : Systemic Chemotherapy

Table 5 Cox Analysis of Factors in Initial 287 Cases (Stepwise Procedure)

Factors	Category	Chi- Square	P Value	Risk Ratio
Tumor Number	Simple / Multiple	17.13164	0.0001	2.137
Tumor Size	<1cm / ≥1cm or Unmeasurable	4.29571	0.0382	1.646
Stage	Ta / T1	6.92727	0.0085	1.645
Date of Operation	- 1974 / 1975 -	15.22374	0.0001	2.107
Tumor Number	1 - 4 / ≥5	28.16478	0.0001	3.131
Tumor Size	<1cm / ≥1cm or Unmeasurable	5.16236	0.0231	1.731
Stage	Ta / T1	9.49073	0.0021	1.789
Date of Operation	- 1974 / 1975 -	10.48023	0.0012	1.911

Fig. 4 Prophylactic IVC (Recurrent Cases)

子すべてそろった完全例となり，40例 (12.2%) が脱落症例となった。

4. 再発時における再発危険因子

1) 単因子解析：一般化 Wilcoxon 検定，logrank 検定ともに有意差 ($p < 0.01$) を認めた因子は，腫瘍数 (単発：2～4個：5個以上)，再発回数 (1回：2回，2回：3回以上) (Fig. 1)，手術年月日の3因子であった。他に再発予防注は，一般化 Wilcoxon 検定でのみ有意差を認めたが ($p < 0.01$)，logrank 検定では有意差を認めなかった ($p < 0.1$) (Fig. 4)。また初発時の解析で有意な因子となった最大腫瘍の大きさ，深達度は，

Table 6 Cox Analysis of Factors in Recurrent 284 Cases (Stepwise Procedure)

Factors	Category	Chi-Square	P Value	Risk Ratio
Tumor Number Recurrent Times	Simple / Multiple 1 - 2 / ≥ 3	28.27388 11.82973	0.0001 0.0006	2.250 1.615
Prophylactic IVC	(+) / (-)	4.90562	0.0268	1.391
Date of Operation	- 1974 / 1975 -	4.36625	0.0367	1.456
Tumor Number Recurrent Times	1 - 4 / ≥ 5 1 - 2 / ≥ 3	18.51735 8.77113	0.0001 0.0031	1.965 1.516
Prophylactic IVC	(+) / (-)	5.35938	0.0206	1.420
Date of Operation	- 1974 / 1975 -	5.78478	0.0162	1.507

IVC : Intra Vesical Chemotherapy

有意な因子とならなかった。

2) 多変量解析：逐次法による選択後、腫瘍因子としては単発と多発あるいは1～4個：5個以上のいずれに群別しても腫瘍数、再発回数（再発1～2回：3回以上）のみが有意な因子となり、初発時の解析時に有意な因子となった最大腫瘍の大きさ、深達度は有意な因子とはならなかった。また治療因子として、初発例の解析では有意な因子とならなかった予防注入の有無が、有意な因子となった。さらに初発例と同様手術年月日が有意な因子となった（Table 6）。

なお、338例中54例（16.0%）が脱落例となり完全例は284例であった。

考 察

泌尿器科領域悪性腫瘍のなかで、最も発生頻度の高い疾患の1つである表在性膀胱癌患者の治療に際し、その再発率の高さは、大きな問題である。TURを繰り返していれば、そのうち再発しなくなるのだろうか。この疑問が、この研究を始めた動機であった。今回の解析結果から推察すれば、表在性膀胱癌は、再発を繰り返すとともに、その非再発率は低下し（Fig. 1）、また再発を繰り返すとともに、progressionに到る可能性も高くなることも勘案すれば、頻回再発例の大部分においては、再発必至として、膀胱全摘を含めた治療方針を考えるべきであろう。

また治癒率に関する検討では、5年非再発率を用いて治癒率を推定したが、これは再発の大部分が2～3年以内に起こるとの報告が多いことから、便宜上決定したに過ぎない。丸ら¹⁰⁾は5年以上経過した94例を集計し、再発例の20.6%は、5年以後の再発であったとしている。今回の集計でも、再発例148例のうち11例（7.4%）が初回治療後5年以後の再発であった。従って、治癒率は経過観察期間を長くすればさらに低下す

ると思われる。

従来から、表在性膀胱癌の再発危険因子としては、腫瘍数¹¹⁾¹²⁾、腫瘍の大きさ¹¹⁾¹²⁾、深達度¹³⁾¹⁴⁾、等に関してはすでに報告されており、今回の初発時の解析でもほぼ同様の結果であった。今回の解析結果で、特に興味深かったのは、再発時に限った解析で再発回数が、腫瘍数について重要な危険因子となったことである。dataは省略したが再発回数を1回：2回以上、1～3回：4回以上に群別しても、いずれも腫瘍数に次いで再発回数が有意な危険因子となった。この再発回数による次回再発率の違いは、再発例が、本来、初発例と比較して明らかに再発率が高い¹⁵⁾ことを考慮すれば、症例毎の再発間隔あるいは、再発速度の違いを示していると思われる。実際再発1回あるいは2回で以後、再発していない58例の再発間隔の中央値は1回目まで、19カ月（58例）、2回目まで17カ月（16例）であり全体の再発間隔の中央値11カ月、9カ月にくらべ明らかに長くなっている。すなわち再発1回あるいは2回で以後再発しない症例は、本来再発間隔の大きな症例が含まれ、再発回数が増すに従って、再発間隔の小さい症例の割合が増加してくることが、主な原因と考えられる。

Dalesioら¹¹⁾も308例のT1症例を多変量ロジスティックモデルを用いて解析し、腫瘍数、再発頻度（治療前の年間再発回数）、腫瘍の大きさが、有意な再発危険因子であったとしている。またParmarら¹⁶⁾も、初回治療後3カ月目の膀胱鏡検査で、再発を認めないものと単発の再発を認めるもの、あるいは多発の再発を認めるものの3群で、以後の再発率に大きな違いがあるとしている。この報告を参考に、再発性腫瘍の再発速度と多発性、さらに腫瘍の大きさを総合した予後予測の指標を考案した。それを仮に腫瘍増殖速度（tumor growth velocity：TGV）として以下の検討を行った。すなわち第1回目の再発時に認めた腫瘍の数と最大腫瘍の大きさを乗じ、それを再発までの期間で除した値（TGV＝第1回目の腫瘍数×最大腫瘍の大きさ/第1回目の再発までの期間）として、それ以後の予後の間に、なんらかの関係が見い出せるかどうか検討した。

Table 7に、TGVを3群に分け、第1回目の再発確認日を起点とした各観察期間における、それぞれの症例数と、各観察期間内に、第2回目の再発を認めた症例数、およびprogressionを認めた症例数を示した。ただし、腫瘍数5個未満はその実数を、5個以上は5を代入した。また腫瘍の大きさは1cm未満は1、1～3cm

Table 7 Tumor Growth Velocity (TGV) and Prognosis

TGV	N	N	N	N	Total
≤0.1	34 (8)	30 (4)[1]	28 (6)	23 (5)	(23)[1]
>0.1 - ≤0.4	39 (11)[3]	36 (11)	30 (1)	29 (3)[3]	(23)[3]
>0.4	44 (24)[3]	36 (5)[1]	31 (3)	26 (32)[11]	(32)[11]
Follow-up period	0	12	24	36	(Months)

TGV: Tumor Growth Velocity = Tumor No. (1st Recurrence) × Tumor Size (1st recurrence) / Interval until 1st Recurrence (months)
 (): 2nd Recurrence
 []: Progression of Stage

は2, 3cm以上は3, を代入した。しかし progression 症例25例に関しては、腫瘍の大きさが測定不能な症例を除いたため、第1回目の再発時に非乳頭状腫瘍で境界不明のもの7例と腫瘍数無数のために腫瘍の大きさ測定不能となった1例、および第1回目の再発までの期間不明の1例を除き、15例のみを対象とした。

検討可能症例117症例で、TGVの3群間でTGVが大きくなるにつれて、観察期間内の最終的な再発率の違いよりも、むしろ次回再発までの期間が短くなる傾向があった。すなわち $TGV \leq 0.1$ では第2回目の再発を認めた23例の内、12カ月以内に再発した症例は、8例34.8%に過ぎないが、 $TGV > 0.4$ では、32例中24例70.6%であった。また実際TGVをその中央値0.2で、2群に分けKaplan-Meier法により、その非再発率曲線を描くと(Fig. 5)、曲線の間部分の開きが大きく、再発間隔の差が大きいに思われる。

また単に再発だけでなくTGVの大きなもののほど progression を認める症例が多い傾向が認められた。すなわち $TGV \leq 0.1$ では34例中1例3%にすぎないが $TGV > 0.4$ では44例中11例25%に認めている。しかもこれら11例中5例は、初診時には単発性腫瘍であり、その際の膀胱鏡所見からは、再発リスクの低い腫瘍と判定される症例であった。この点、このTGVは、日常臨床的に使用しうる予後予測の有用な指標になり得るものと思われる。また、腫瘍の多発性とともな再発間隔が再発性表在性膀胱癌の予後にとって重要な因子であると推察される。

また、表在性膀胱癌に対して膀胱保存手術を施行した場合、腔内再発の原因に関しては、1) 不完全切除¹⁷⁾、あるいは腫瘍の見落とし、2) implantation¹⁸⁾¹⁹⁾、3) 不可視粘膜病変の顕在化²⁰⁾²¹⁾、4) 未知の発癌物質²²⁾や、発癌遺伝子の活性化あるいは、癌抑制遺伝子の不活化²³⁾等による腫瘍の新生、の4説が挙げられる。腔内再発に関しては、これらの原因がいずれも関与しているものと思われるが、今回の解析で、初発例の場合、腫

Fig. 5 TGV: Tumor Growth Velocity = Tumor No. (1st Recurrence) × Tumor Size (1st recurrence) / Interval until 1st Recurrence (months)

瘍数単発：多発のリスク比は、2.137に対し、1～4個：5個以上ではリスク比3.131であり、5個以上のリスク比が著明に大きくなっているが、再発例では、むしろ単発、多発に群別したほうがリスク比が大きく、多発例に限れば、可視腫瘍数の多寡による再発率の差は小さくなると考えられる。この点、不可視粘膜病変の顕在化説が有利に思われる。また今回の解析で示された再発回数による次回再発率の違いも、本質的には、不可視粘膜病変の広がり差に由来するとも考えられる。

次に、治療因子のなかでは、予防注入の有無のみが、再発例の解析で有意な因子となり、再発予防の効果が、retrospectiveに検討しても確認された。ただ初発例の解析では、有意な因子とならなかった。

また年代差の影響を考慮してあえて検討因子に加えた手術年月日が、重要な危険因子となった。この原因として、1975年以後の方が多発例(特に5個以上)が多いこと、さらに follow-up の質の相違が考えられる。すなわち1975年以前に手術が施行された症例の内、再発例の follow-up 期間は平均119.0カ月で、follow-up 期間内の外来膀胱鏡施行回数は平均16.8回であり、年間平均膀胱鏡施行回数は1.69回に過ぎない。他方、1975年以後ではそれぞれ60.4カ月、15.1回で年間平均膀胱鏡施行回数は3.0回と年間平均1.7倍も多く施行されている。したがって、早期に再発を発見して治療すれば、再発までの期間は、見かけ上、短縮し、当然再発率は高くなる。また最近の膀胱鏡の光学的性能の向上による再発の見落としの減少も影響しているものと思われる。しかし単に、follow-up の質のみの違いならば、経

過観察を続けていれば、いずれ再発を発見できるはずであるが、腫瘍数を単発例に限って、その5年非再発率を検討しても明らかに1974年以前のほうが非再発率が高く、この点、明らかな原因は不明であり、統計的に表出されない原因があるのかも知れない。

今回の解析を通じて得られた結果から、非再発例と頻回再発例には、何か基本的な違いがあるとの印象を受けた。本論文では省略したが、初発時、再発時全体で多変量解析を行うと、初発か再発かは、腫瘍数よりさらに重要な因子となった。そして、この点を明らかにすることが、今後の検討課題と思われる。

結 語

1. 初発表在性膀胱腫瘍336例を集計し、長期 follow-up により表在性膀胱癌の自然史に迫るとともに、初回治療時および再発時の腫瘍因子、治療因子等の種々の因子と、再発との関連を単変量、多変量解析を用いて検討した。

2. 今回の集計時点における表在性膀胱癌336例の膀胱保存療法のみによる“再発無し”症例数は259例77.1%となったが、各再発時毎の5年非再発率を考慮した結果、保存療法のみによる治癒率は、約70%と推測された。また3回以上の再発を認めた57例のうち最終治療から24カ月以上再発なしを確認し得た症例は4例にすぎなかった。

3. 多変量解析の結果、腫瘍因子として、初発時では、腫瘍数が最も重要な再発危険因子となり、他に腫瘍の大きさ、深達度が有意な因子となった。

4. 再発時の解析では、再発回数が、腫瘍数について有意な因子となったが、これは症例による再発間隔あるいは再発速度の違いであると考えられた。そして、腫瘍の多発性と再発間隔が再発性表在性膀胱癌の予後にとって重要な因子となると考えられた。

5. 治療因子としては、再発予防注入のみが再発時の解析で有意な因子となり、再発予防効果が、retrospectively に比較しても確認された。

6. 初発時、再発時のいずれの解析でも、手術年月日が有意な因子となり、再発率の解析に関して年代差の影響が大きいことが示された。

稿を終えるにあたり、ご指導、ご校閲を賜った恩師大森弘之教授に深く感謝の意を表します。また症例追跡カードの作成ならびに病理組織標本の再検等、本研究に御教示、御指導を頂いた松村陽右助教授（現神戸西市民病院副院長）に深謝致します。また統計処理にご協力頂いた東京大学医学部保健学科疫学教室大橋靖雄教授に深謝致します。なお本論

文の要旨は第79回日本泌尿器科学会総会および第15回国際癌学会において報告した。

文 献

- Williams, J.L., Hammonds, J.C. and Saunders, N.: T1 bladder tumours. *Brit. J. Urol.*, 49, 663—668, 1977.
- 垣添忠生, 松本恵一, 薦巢賢一, 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.
- 公文裕巳, 那須保友, 松村陽右, 大森弘之: 膀胱腫瘍の Malignant potential の指標としての ABH isoantigen. その 2. 長期 followup の成績と検出法. *日泌尿会誌*, 75, 731—738, 1984.
- Sandberg, A.A.: Chromosome markers and progression in bladder cancer¹. *Cancer Res.*, 37, 2950—2956, 1977.
- Tribukait, B., Gustafson, H. and Esposti, P.L.: The significance of ploidy and proliferation in the clinical and biological evaluation of bladder tumors: A study of 100 untreated cases. *Brit. J. Urol.*, 54, 130—135, 1982.
- 尾崎雄治郎, 津島知靖, 那須保友, 赤木隆文, 小浜常昭, 松村陽右, 大森弘之: 表在性膀胱腫瘍に対する制癌剤再発予防注入療法. *日泌尿会誌*, 77, 1493—1500, 1986.
- 新島端夫, 小磯謙吉, 赤座英之: 表在性膀胱腫瘍術後再発予防に関する研究—協同研究による randomized study の成績を中心に. 表在性膀胱腫瘍に対する注入療法—泌尿器がん化学療法シリーズ (I), pp. 135—147, 1985.
- 日本泌尿器科学会・日本病理学会編: 泌尿器科・病理膀胱癌取扱い規約, 第1版, 金原出版, 東京, 1980.
- Therneau, T.M.: The COXREG procedure. in *SUGI supplemental Library User's Guide*, pp. 23—29, SAS Institute Inc., North Carolina, 1983.
- 丸 彰夫, 辻 一郎, 欺波光生, 大橋伸生, 藤枝順一郎, 大室 博, 川倉宏一, 西田 享, 草階佑幸, 大塚 晃, 網野 勇, 阿部弥理, 佐藤昭策, 南 茂正, 鶴田 敬: 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.
- 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.

- 12) 高志宗久, 村瀬達良, 三矢英輔, 水野正一, 浜島信之, 青木国雄, 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, 39—49, 1987.
- 13) Lutzeyer, W., Rubben, H. and Dahm, H.: Prognostic parameters in superficial bladder cancer: An analysis of 315 cases. *J. Urol.*, 127, 250—252, 1982.
- 14) 平松 侃, 岡島英五郎, 本宮善恢, 入矢一之, 伊集院真澄, 近藤徳也, 平尾佳彦, 松島 進: 膀胱腫瘍に関する臨床的研究. 第II報. 表在性膀胱腫瘍の再発に関する臨床統計的観察. 日泌尿会誌, 64, 287—294, 1973.
- 15) Loening, S., Slymen, D., Narayana, A., Penick, G., Yoder, L. and Culp, D.: Analysis of bladder tumor recurrence in 178 patients. *Urology*, 16, 137—141, 1980.
- 16) Parmar, M.K.B., Freedman, L.S., Hargreave, T. B. and Tolley, D.A.: Prognostic factors for recurrence and followup policies in the treatment of superficial bladder cancer: Report from the British medical research council subgroup on superficial bladder cancer (Urological Cancer Working Party). *J. Urol.*, 142, 284—288, 1989.
- 17) NBCCGA (Natal Bladder Cancer Collaborative Group A): Surveillance, initial assessment, and subsequent progress of patients with superficial bladder cancer in a prospective longitudinal study. *Cancer Res.*, 37, 2907—2910, 1977.
- 18) Soloway, M.S. and Masters, S.: Urothelial susceptibility to tumor cell implantation. Influence of cauterization. *Cancer*, 46, 1158—1163, 1980.
- 19) Heney, N.M., Nocks, B.N., Daly, J.J., Prout, G. R. Jr., Newall, J.B., Griffin, P.P., Perrone, T.L. and Szyfelbein, W.A.: Ta and T1 bladder cancer: Location, recurrence and progression. *Brit. J. Urol.*, 54, 152—157, 1982.
- 20) Schade, R.O.K. and Swinney, J.: Precancerous changes in bladder epithelium. *Lancet*, 2, 943—946, 1968.
- 21) Wolf, H. and Højgaard, K.: Urothelial dysplasia concomitant with bladder tumours as a determinant factor for future new occurrences. *Lancet*, 2, 134—146, 1983.
- 22) Hinman, F.: The recurrence of bladder tumors. *J. Urol.*, 83, 294—300, 1960.
- 23) Olumi, A.F., Tsai, Y.C., Nichols, P.W., Skinner, D.G., Cain, D.R., Bender, L.I. and Jones, P.A.: Allelic loss of chromosome 17p distinguishes high grade from low grade transitional cell carcinomas of the bladder. *Cancer Res.*, 50, 7081—7083, 1990.

(1993年3月23受理, 特別掲載)