膀胱癌のリンパ節転移

*千葉大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 島崎 淳教授)

**千葉県がんセンター臨床病理部

富岡 進* 井坂 茂夫* 岡野 達弥*

島崎 淳* 松崎 理**

LYMPH NODE METASTASIS IN BLADDER CANCER

Susumu Tomioka, Shigeo Isaka, Tatsuya Okano, Jun Shimazaki and Osamu Matsuzaki*

Department of Urology, School of Medicine, Chiba University

*Department of Clinical Pathology, Chiba Cancer Center

Forty patients who had transitional cell carcinoma of the bladder with positive pelvic lymph node metastasis, treated at Chiba University Hospital between April 1975 and March 1991 were investigated to evaluate the significance of pelvic lymph node dissection.

The frequency of the patients with positive lymph node was 9.1% in all patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder, 4.0% in the clinical T1, 3.4% in T2, 35.7% in T3a, 32.1% in T3b, 46.2% in T4, and none in Tis and Ta. Of the 40 patients, 16 underwent cystectomy with pelvic lymph node dissection, 19 had biopsy of suspicious lymph nodes which turned out to be positive for metastasis, and 5 were defined by computed tomography. Pelvic lymph node dissection was performed at the common iliac, presacral, external iliac, internal iliac, and obturator nodes.

In the 16 patients who underwent cystectomy with pelvic lymph node dissection, the frequency of metastasis in each nodal group was 38% in common iliac, 31% in external iliac and obturator, and 25% in presacral and internal iliac. Out of the 16 patients, eight had regional lymphatic metastasis, three had only extra regional lymph node metastasis, and five had both regional and extra regional metastasis. Three of nine patients who had single positive node had common iliac or presacral positive node without regional lymph node metastasis.

Key words: bladder cancer, lymph node metastasis, lymph node dissection

要旨: 1975年4月より1991年3月までの16年間に千葉大学泌尿器科に於て治療を行った439例の膀胱移行上皮癌のうちリンパ節転移陽性の40例について臨床的検討を加えた。40例のリンパ節転移の診断は膀胱全摘除術リンパ節郭清によるもの16例, リンパ節試験切除によるもの19例 (そのうち膀胱全摘術を施行したものは10例), CTによるもの5例であった。一方同期間内のリンパ節転移陰性の399例(内訳は膀胱全摘除術リンパ節郭清施行例95例, 臨床的にリンパ節転移陰性と診断したTURによる治療例304例)を比較対照とした。

全膀胱移行上皮癌に占めるリンパ節転移陽性例の割合は9.1%であった。異型度別の転移陽性率はG1 0%, G2 1.7%, G3 18.6%であった。T分類での転移陽性率はTis Ta 0%, T1 4.0%, T2 3.4%, T3a 35.7%, T3b 32.1%, T4 46.2%であり, pT別ではpTis, pTa, 0%, pT1 1.9%, pT2 4.5%, pT3a 11.0%, pT3b 31.8%, pT4 37.5%であった。なおpT1のリンパ節転移陽性例2例のうち, 1例は所属外リンパ節転移例であった。膀胱全摘除術リンパ節郭清を施行しリンパ節転移陽性であった16例の転移リンパ節は, 所属リンパ節にとどまるもの8例(50%), 所属リンパ節は陰性で所属外リンパ節へのいわゆるスキップ型転移を示したもの3例(19%), 所属外リンパ節まで進展したもの5例(31%)であった。個別のリンパ節では閉鎖, 外, 内腸骨, 正中仙骨, 総腸骨とも30%前後の転移陽性率であった。

キーワード: 膀胱癌, リンパ節転移, リンパ節郭清

結 言

膀胱腫瘍全体の手術療法に占める根治的膀胱全摘除術の割合は、本邦集計¹⁾で1982年の10.6%から1987年の17.1%に増加している。しかしその際のリンパ節郭清については治療的意義及び郭清範囲について、いまだ一定の見解は得られてはいない。1975年より膀胱全摘除術に際して閉鎖、内腸骨、外腸骨の所属リンパ節に加え、総腸骨、正中仙骨を含む大動脈分岐部以下の骨盤内リンパ節郭清を施行して来た²⁾ので、これらの症例にリンパ節転移陽性の非郭清群を加えて、転移部位及び予後について検討した。

対象及び方法

1975年4月より1991年3月までの16年間に千葉大学泌尿器科において439例の膀胱移行上皮癌を治療した。そのうちリンパ節転移陽性例は40例であった。内訳は膀胱全摘除術リンパ節郭清を施行し病理学的に転移陽性と診断された症例16例と、膀胱全摘除術に際し郭清を施行しなかった症例や手術中に郭清不可能と判断した症例で、腫大リンパ節を試験切除し転移陽性であった症例19例（そのうち膀胱全摘除術を施行した症例は10例）、および原発巣は生検のみにて組織学的に診断し、リンパ節はCTにより転移陽性と診断した症例が5例であった。一方、リンパ節転移陰性群として膀胱全摘除術リンパ節郭清にて転移を認めなかった95例、臨床的にN0と診断したTUR群304例、計399例を比較対照とした。

術前深達度診断は膀胱鏡検査、経尿道的膀胱生検、経尿道的超音波断層法、CT、核磁気共鳴画像（以下MRIと略す）、双手診の各検査法により行った。膀胱全摘除術に伴うリンパ節郭清の範囲は大動脈分岐部以下とし、所属リンパ節の外腸骨、内腸骨、閉鎖、所属外リンパ節の総腸骨、正中仙骨を郭清した。なお外腸骨リンパ節は末梢側が外腸骨動脈から腸骨回施設動静脈が分岐する部分まで、外縁は陰部大腿神経まで、正中仙骨リンパ節は左右の総腸骨動脈と内腸骨動脈に挟まれた部分とした。

リンパ節は中央で長軸方向に2分割し、その1断面について検索した。

病理組織学的検索は泌尿器科・病理膀胱癌取扱い規約(第2版)³⁾に従った。生存率は累積生存率で算定し、その有意差検定はGeneralized-Wilcoxon検定を用いた。

結 果

1) 宿主側及び腫瘍側因子とリンパ節転移

全膀胱移行上皮癌439例に占めるリンパ節転移陽性例の割合は40例（9.1%）であった。

転移陽性群と陰性群との間で背景因子を比較した。男女比、平均年齢、主腫瘍径、腫瘍数に有意差を認めなかった。しかし腫瘍の形態は転移陽性例において非乳頭状広基性のものの頻度が有意に高かった（表1）。

転移陽性例の95%をG3が占め、またG3全体の中で18.6%に転移を認めた（表2）。

術前の深達度とリンパ節転移との関係では、転移陽性率はTisとTaは0%であったが、T1から転移を認め深達度の進行とともに増加し、T4では46.2%が陽性となった（表3）。

表1 症例の背景因子

	N(+)群 40例(%)	N(-)群 399例(%)	
性 別			
男	29例(72.5)	333例(83.5)	
女	11例(27.5)	66例(16.5)	NS
年 齢 (M±SD) (歳)	65.9±9.3 (49~86)	63.7±12.5 (22~89)	NS
主腫瘍径 (cm)			
< 3	19 (47.5)	261 (65.4)	
3 ~ 5	18 (45.0)	115 (28.8)	
5 <	1 (2.5)	10 (2.5)	
測定不能	2 (5.0)	13 (3.3)	NS
形 態			
乳頭有茎	3 (7.5)	229 (57.4)	
非乳頭有茎	0 (0.0)	6 (1.5)	
乳頭広基	13 (32.5)	67 (16.8)	
非乳頭広基	20 (50.0)	79 (19.8)	
分類不能・その他	4 (10.0)	18 (4.5)	p<0.01
腫瘍数			
単発	21 (52.5)	210 (52.6)	
2 ~ 4	14 (35.0)	161 (40.4)	
5 ≤	2 (5.0)	10 (2.5)	
不明	3 (7.5)	18 (4.5)	NS

N(+): リンパ節転移陽性

N(-): リンパ節転移陰性

表2 異型度とリンパ節転移

	転移陽性群	転移陰性群
G1	0	115
G2	2	118
G3	38	166
計	40	399

表 3 臨床的深達度とリンパ節転移陽性率

	転移陽性群(%)	転移陰性群(%)
Tis	0(0.0)	14(100.0)
Ta	0(0.0)	175(100.0)
T1	4(4.0)	95(96.0)
T2	2(3.4)	56(96.6)
T3a	5(35.7)	9(64.3)
T3b	17(32.1)	36(67.9)
T4	12(46.2)	14(53.8)
計	40(9.1)	399(90.9)

表 4 病理学的深達度とリンパ節転移陽性率

pT	転移陽性群(%)	転移陰性群(%)
pTis	0(0.0)	11(100.0)
pTa	0(0.0)	188(100.0)
pT1	2(1.9)	102(98.1)
pT2	2(4.5)	42(95.5)
pT3a	2(11.0)	16(89.0)
pT3b	14(31.8)	30(68.2)
pT4	6(37.5)	10(62.5)
計	26(6.1)	399(93.9)

病理学的に深達度を診断し得た26例についてみると、T分類同様 pT1から転移を認めた。また、転移陰性群を含めた各深達度別の転移陽性率は深達度の進行とともに増加した（表4）。

膀胱全摘除術リンパ節郭清においてリンパ節転移陽性であった16例（以下膀胱全摘除術リンパ節郭清 pN（+）群と略す）の病理学的深達度（pT）と転移リンパ節（pN）について検討した。pT と pN に正の相関はなく pT1でも所属外リンパ節まで転移を示し、pT3bでは転移は pN1から pM1LYM まで分散していた。pT1症例のうち pM1LYM の症例は、Grade 3腫瘍の多発例に膀胱全摘除術リンパ節郭清を行ったものであり、pN1の症例は単発の Grade 3腫瘍に TUR 施行後10カ月後の再発に対して膀胱全摘除術リンパ節郭清を施行したものであった（表5）。

2) リンパ節転移の病像

膀胱全摘除術リンパ節郭清 pN（+）群16例の転移リンパ節について検討した。所属リンパ節のみの転移例は8例、所属外リンパ節のみの転移例は3例、両者に転移を認めたものは5例であり、結局16例中8例（50%）に所属外リンパ節まで転移が見られた。総腸骨リンパ節が最も高率であったが、正中仙骨リンパ節も転移陽性率は25%であり、所属リンパ節と同程度の頻

表 5 膀胱全摘除術リンパ節郭清にて病理学的に転移陽性と診断された16例の pT と pN

	pN1	pN2	pN3	pM1LYM	計
pT1	1			1	2
pT2				1	1
pT3a				1	1
pT3b	3	2	1	4	10
pT4			1	1	2
計	4	2	2	8	16

表 6 膀胱全摘除術リンパ節郭清にて病理学的に転移陽性と診断された16例の転移リンパ節

リンパ節	転移陽性例(%)		
外腸骨	5(31)	所属リンパ節のみの転移 8例	所属リンパ節と所属外の転移 5例
内腸骨	4(25)		
閉鎖	5(31)		
正中仙骨	4(25)	所属外のみの転移 3例	
総腸骨	6(38)		

度で所属外リンパ節に転移が認められた（表6）。

これら16例の転移部位、転移個数を図1に示す。転移個数1個のみの9例中、所属外リンパ節である総腸骨に2例、正中仙骨に1例の転移を認めた。また2個の転移を認めた2例中1例も右総腸骨まで転移しており、他の1例は所属リンパ節にとどまっていたものの患側とは反対側の内腸骨に転移していた。4個、5個の転移例はなく、6個以上の転移を認めた3例は総て所属外リンパ節にまで転移していた。2年以上の生存例は6例あり、そのうち4例は所属外リンパ節転移陽性例で、転移個数2個が1例、3個が1例、4個以上が2例であった。原発巣の深達度は pT1 1例、pT2 1例、pT3b 2例、組織学的異型度は総て Grade 3であった。このことから所属外リンパ節の郭清に治療的意義を認めた。

3) 累積生存率

リンパ節転移の有無、郭清の有無と累積生存率の関係について検討した。図では膀胱全摘除術リンパ節郭清にて病理学的にリンパ節転移陰性であった群を全摘除術郭清 pN0と示し、同じ術式でリンパ節転移陽性であった群を全摘除術郭清 pN（+）と示した。またリンパ節試験切除にて病理学的にリンパ節転移陽性であったもの19例と CT にてリンパ節転移陽性と診断された

図1 膀胱全摘除術リンパ節郭清にて病理学的に転移陽性と診断された16例の個別の転移リンパ節と転移個数

図2 リンパ節転移と累積生存率

図3 膀胱全摘除術リンパ節郭清にて病理学的に転移陽性と診断された16例の転移個数別生存曲線

もの5例を合わせた24例をN(+)非郭清と示した。これら3群間の累積生存率に有意差を認めた(図2)。

膀胱全摘除術リンパ節郭清pN(+)群16例を、リンパ節転移個数2個以下の11例と3個以上の5例とに分けて、転移リンパ節数と累積生存率について検討した。この2群間に有意差を認めなかったが、転移個数2個以下の群では、長期生存傾向を示した(図3)。

リンパ節転移の範囲と累積生存率について検討するために、膀胱全摘除術リンパ節郭清pN(+)群16例を、所属リンパ節転移群と所属外リンパ節までの転移群とに分けて累積生存率を比較したが両者の間には有意差はみられなかった(図4)。

図4 膀胱全摘除術リンパ節郭清にて病理学的に転移陽性と診断された16例の転移部位別生存曲線

考 案

表在性膀胱癌の多発症例や浸潤性膀胱癌に対して施行される根治的膀胱全摘除術は、Leadbetter⁴⁾の施行以来、根治的治療法として実施され、諸家によりその治療成績が報告されて来た。それらによると5年実測生存率は21～62%^{4)～10)}、またリンパ節転移を有する症例に限定するとその5年実測生存率は19%～35%^{12)～14)}である。転移リンパ節に関する検討では閉鎖節に最も多く次いで外腸骨節とするもの¹⁰⁾¹³⁾、内外腸骨節に多いとするもの¹⁵⁾などの報告がある。このような転移リンパ節の検討にもかかわらず、リンパ節郭清の適否や郭清範囲についてはまだ意見の一致を見えないようである。

Smithら¹⁰⁾は膀胱全摘除術リンパ節郭清を施行した662例中リンパ節転移陽性であった134例について集計し、T1の5%、pT1の1%にリンパ節転移を認めたと報告している。術前の深達度診断は膀胱鏡検査、経尿道の膀胱生検、経尿道の超音波断層法、CT、MRI、双手診により行ったが^{16)～18)}、術後病理学的にリンパ節転移が証明された35例中4例(11%)はT1であった。これを転移陰性群を含めたT1全体で見ると転移陽性率は4%であった。これらはGrade 3の1～3cm以下の非乳頭状広基性腫瘍の多発例3例と単発例1例で、3例は初回治療例、他の1例はBCG膀胱注療法施行後に非乳頭状広基性腫瘍が多発再発して来た症例であった。

一方pT1の2例1.9%が転移陽性であり1例はGrade 3非乳頭状腫瘍の多発例、他の1例はGrade 3非乳頭状腫瘍に対しTUR-BTを施行し10ヵ月後に再発を見たため膀胱全摘除術を施行した症例であった。2例とも術後4年以上再発転移なく生存中である。Grade 3、非乳頭状腫瘍の多発例や再発例ではT1でも膀胱全摘除術リンパ節郭清の適応があるものと考えられた。

西尾ら¹³⁾は136例の膀胱全摘除術リンパ節郭清例のうち29例(21%)にリンパ節転移を認め、閉鎖が72.4%と最も頻度が高く、以下外腸骨、内腸骨、総腸骨の順であったと報告している。また原田ら¹⁹⁾は膀胱全摘除術リンパ節郭清例45例中11例にリンパ節転移を認め、外腸骨が72% (8/11)で特に多く次いで閉鎖、内腸骨の順であったと述べている。Wishnowら²⁰⁾は術前N0と診断して膀胱全摘除術リンパ節郭清を施行しながら術後リンパ節転移が陽性であった18例について検討し、転移リンパ節数は1～2個であり所属外リンパ節への転移は見られなかったと報告しているが、郭清範

囲については総腸骨動脈分岐部までの郭清は最小範囲であるとも述べている。今回の集計では各リンパ節とも転移陽性率は30%前後であり差は見られなかった。つまり所属外リンパ節として扱われる総腸骨、正中仙骨の領域にも所属リンパ節と同頻度のリンパ節転移が見られたため、郭清は大動脈分岐部以下の各リンパ節に対して行う必要性があると考えた。

スキップ型転移については閉鎖節や内腸骨節を飛び越えてまず最初に総腸骨節などの所属外リンパ節に転移することは稀とする意見が一般的であり²¹⁾、解剖学的にも²²⁾総腸骨節などへの単独の転移は起こり難いと考えられる。しかし膀胱全摘除術リンパ節郭清pN(+)群のうち、転移個数1個の9例中3例(33%)に所属外リンパ節へのスキップ型転移が見られた。その理由として、側副路の存在や今回の検索方法では見出し得なかったmicro metastasisの存在などが考えられた。

膀胱全摘除術リンパ節郭清pN(+)群16例の5年生存率は28%であり、同様の症例についてSkinner¹⁴⁾は36例を集計し、5年生存率は35%で術後33ヵ月以上生存した症例ではそれ以降死亡例を見ていないと報告し、リンパ節郭清の治療的意義を強調している。リンパ節転移陽性例の再発部位について西尾ら¹³⁾は転移個数3個以下と4個以上に分け3個以下では骨盤内再発は7例中2例にしか見られなかったのに対し4個以上では10例7例に見られ、転移リンパ節数が少数個の症例ではリンパ節郭清が根治的意義を持つとしているが、一方転移リンパ節が少数であっても必ずしも予後がよいとはいえないという報告もある²³⁾。今回転移個数2個以下の11例中4年以上の長期生存例を3例に認め、うち1例は所属外リンパ節転移陽性例であった。こうした症例では、リンパ節郭清に治療的意義があったものと思われた。

結 語

骨盤内リンパ節転移陽性の膀胱移行上皮癌40例について検討を加え以下の結論を得た。

1. 全膀胱移行上皮癌439例に占めるリンパ節転移陽性例の比率は40例(9.1%)であった。
2. T1の4.0%、pT1の1.9%にリンパ節転移を認めた。
3. 大動脈分岐部以下の範囲でリンパ節郭清を施行したところ、リンパ節転移個数1個の9例の中に所属外リンパ節のみ転移陽性のスキップ型転移を3例に認めた。

4. 膀胱全摘除術リンパ節郭清を施行し病理学的にリンパ節転移陽性であった16例の各リンパ節転移頻度は所属リンパ節も所属外リンパ節も25～38%で差を認めなかった。また所属リンパ節転移群と所属外リンパ節転移群との間で累積生存率に有意差を認めなかった。

文 献

- 1) 全国膀胱癌患者登録調査報告：昭和57年一昭和62年。症例のまとめ，日本泌尿器科学会。
- 2) 井坂茂夫，岡野達弥，佐藤信夫，島崎 淳，松寄理：浸潤性膀胱癌に対する骨盤内リンパ節郭清の検討。日泌尿会誌，80，402—406，1989。
- 3) 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2版，金原出版，東京，1993。
- 4) Leadbetter, W.F. and Cooper, J.F.: Regional gland dissection for carcinoma of the bladder: A technique for one-stage cystectomy, gland dissection, and bilateral ureteroenterostomy. J. Urol., 63, 242—260, 1950.
- 5) Whitmore, W.F. Jr. and Marshall, V.F., Radical total cystectomy for cancer of the bladder: 230 consecutive cases five years later. J. Urol., 87, 853—868, 1962.
- 6) Stone, J.H. and Hodges, C.V.: Radical cystectomy for invasive bladder cancer. J. Urol., 96, 207—209, 1966.
- 7) Reid, E.C., Oliver, J.A. and Fishman, I.J.: Preoperative irradiation and cystectomy in 135 cases of bladder cancer. Urology, 8, 247—250, 1976.
- 8) Pearse, H.D., Reed, R.R. and Hodges, C.V.: Radical cystectomy for bladder cancer. J. Urol., 119, 216—218, 1978.
- 9) Clark, P.B.: Radical cystectomy for carcinoma of the bladder. Br. J. Urol., 50, 492—495, 1978.
- 10) Smith, J.A. Jr., Batata, M., Grabstald, H., Sogani, P.C., Herr, H. and Whitmore, W.F. Jr.: Preoperative irradiation and cystectomy for bladder cancer. Cancer, 49, 869—873, 1982.
- 11) 高士宗久，村瀬達良，傍島 健，下地敏雄，三宅弘治，三矢英輔，坪根幹夫，加藤範夫，笥 英雄，荻須文一，相馬駿量：根治的膀胱全摘術を施行した膀胱癌症例の検討。日泌尿会誌，77，19—30，1986。
- 12) Roehrborn, C.G., Sagalowsky, A.I. and Peters, P.C.: Long-term patient survival after cystectomy for regional metastatic transitional cell carcinoma of the bladder. J. Urol., 146, 36—39, 1991.
- 13) 西尾恭規，松本恵一，大谷幹伸，垣添忠生：膀胱移行上皮癌に対する根治的膀胱全摘術の治療成績。日泌尿会誌，77，79—86，1986。
- 14) Skinner, D.G.: Management of invasive bladder cancer: A meticulous pelvic node dissection can make a difference. J. Urol., 128, 34—36, 1982.
- 15) 松本恵一：膀胱癌根治術。臨泌，26，853—860，1972。
- 16) 井坂茂夫，佐藤信夫，赤倉功一郎，市川智彦，坂井誠一，富岡 進，島崎 淳，尾崎正時，有水 昇，守田文範，植松貞夫：核磁気共鳴画像による膀胱腫瘍の深達度診断。日泌尿会誌，77，1603—1608，1986。
- 17) 岡野達弥，井坂茂夫，藤原恭一郎，赤倉功一郎，島崎 淳：膀胱腫瘍に対する総合深達度診断。西日泌尿，52，25—28，1990。
- 18) 阿部功一，富岡 進，五十嵐辰男，村上信乃，七條祐治，松寄 理：CTによる膀胱腫瘍深達度判定の有用性と限界。西日泌尿，52，25—28，1990。
- 19) 原田 浩，坂下茂夫，永森 聡，榊原尚行，丸 彰夫，小柳知彦：膀胱腫瘍における骨盤リンパ節転移の術前診断。泌尿器外科，2，1017—1021，1989。
- 20) Wishnow, K.I., Johnson, D.E., Ro, J.Y., Swanson, D.A., Babaian, J.R. and von Eschenbach, A. C.: Incidence, extent and location of unsuspected pelvic lymph node metastasis in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. J. Urol., 137, 408—410, 1987.
- 21) 松田久雄，中西 淳，上島成也，辻橋宏典，栗田孝：膀胱腫瘍におけるリンパ造影の評価。日泌尿会誌，81，988—992，1990。
- 22) 佐藤達夫，佐藤健治：骨盤のリンパ管系。臨泌，43，477—487，1989。
- 23) 薦巢賢一：骨盤外科におけるリンパ節郭清の諸問題。日外科系連会誌，22，45—46，1990。

(1993年6月28日受付，11月15日受理)