Grade 3 表在性膀胱移行上皮癌の臨床的検討

北里大学泌尿器科教室

及能 久隆	内田 豊昭	小林 聖二
斎藤 毅	佐藤 威文	村本 将俊
志村 哲	柴田 雄二	小柴 健

CLINICAL STUDY OF GRADE 3, SUPERFICIAL TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF THE URINARY BLADDER

Hisataka Kyuno, Toyoaki Uchida, Seiji Kobayashi, Takeshi Saito, Takehumi Sato,
Masatoshi Muramoto, Satoru Shimura, Yuji Shibata and Ken Koshiba
Department of Urology, Kitasato University School of Medicine

(Purpose) To evaluate the treatment of grade 3 superficial (stage pTa and pT 1) transitional cell carcinoma (T.C.C.) of the urinary bladder, retrospective analysis was performed with special reference to tumor prognostic factors.

(Materials and Methods) From July 1971 to september 1995, 51 cases with grade 3 superficial T.C.C. of the urinary bladder were treated. The survival rates and prognostic factors of these patient were analyzed.

(Results) Five year survival rate of grade 3, superficial tumors was 92.3% and showed significantly better prognosis compared to patients with pT 2 and pT 3 tumors of grade 3 ($p<0.001$). As a initial treatments, transurethral resection (TUR) was conducted in 45 patients (88%). Intravesical recurrence was observed in 20 of 45 patients (44%) and 12 of 20 patients (60%) were recurred within 1 year. Non-recurrent rates of the patients treated with TUR were 69.6% at 1 year, 58.8% at 3 year, 49.7% at 5 year, respectively. No significant differences were noted regarding factors of tumor size, figures and a number of tumor. Of the 51 patients, 10 (19.6%) progressed beyond stage T 2 and 6 died with the disease. Survival rates at 10 years follow up in patients with non-papillary and papillary tumor were 57.1% and 97.8%, respectively.

(Conclusion) These results suggested that TUR should be performed as a initial treatment for the patients with grade 3 superficial T.C.C. of the urinary bladder. However, non-papillary tumors should be considered of more intensive treatment like as radical cystectomy, adjuvant chemotherapy or irradiation.

Key words: transitional cell carcinoma, urinary bladder, grade 3, superficial tumor

要旨: (目的) Grade 3 (G3), 表在性膀胱癌移行上皮癌 (pTa および pT 1) の予後因子について検討した。

(対象と方法) 症例は 1971 年 7 月から 1995 年 9 月までの 25 年間に当科を初診した 51 例の G3, 表在性移行上皮癌における生存率および予後因子について検討した。

(結果) G3, 表在性移行上皮癌の 5 年生存率は 92.3% で, G3, pT 2 群 (49%) および G3, pT 3 群 (23%) と比較して有意に良好であった ($p<0.001$)。初回治療法としては 45 例 (88%) に経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TUR-Bt) が施行された。TUR-Bt が施行された 45 例における膀胱内再発は 20 例 (44%) に認められた。術後 1 年以内の再発が 20 例中 12 例 (60%) と最も多く認められたが, 2 例 (10%) は術後 9 年目に再発した。TUR-Bt を施行した患者の累積非再発率は 1 年 69.6%, 3 年 58.8%, 5 年 49.7% と低

下したが、腫瘍の大きさおよび腫瘍数は再発因子として有意差は認められなかった。

51 例中 10 例 (19.6%) に病期進展が認められ、うち 6 例 (11.7%) が癌死した。腫瘍発育形態別の 10 年生存率は、非乳頭状群が 57.1% に対し乳頭状有茎性群は 93.8% と低下傾向が認められた ($p=0.140$)。

(結論) G3 の表在性移行上皮癌は長期の経過観察が必要と思われる。特に、非乳頭状発育形態を呈する症例は、注意深い経過観察とともに、再発や病期進展が認められた場合には根治的膀胱全摘出術、補助化学療法あるいは放射線療法などの治療を考慮するべきである。

キーワード：膀胱移行上皮癌, Grade 3, 表在性腫瘍

緒 言

表在性膀胱移行上皮癌 (stage pTa および pT1) の予後は一般に良好と言われているが、膀胱内再発の頻度が高く、かつ膀胱内再発を繰り返すうちに grade あるいは stage の進展がみられることが治療上の問題点となっている。特に grade 3 (以下 G3) の表在性膀胱癌は grade 1 (以下 G1) あるいは grade 2 (以下 G2) と比較して有意に再発率も高く、予後不良であるとされており、腫瘍の grade が最も重要な危険因子であると報告されている¹⁾。今回、われわれは G3, stage pT1 (以下 pT1) 以下の表在性膀胱移行上皮癌患者を対象として、臨床統計的および術後の補助療法を含めた種々の予後因子について検討をしたので文献的考察を加えて報告する。

対象および方法

1971 年 7 月から 1995 年 9 月までの 25 年間に、北里大学病院泌尿器科で初診した 559 例の初発膀胱腫瘍のうち、G3, pT1 以下 (pTa あるいは pT1) の表在性膀胱移行上皮癌 51 例について検討した。病理組織学的検

索は経時的に 3 名の病理医が最終的に診断した。また、2 つの異なった異型度を示す腫瘍組織が混在する場合は優位な異型度を、同等な場合は高度異型度を採用した。対象症例の年齢は 36 歳から 84 歳 (平均 62.4 歳)、性別は男性 38 例、女性 13 例 (男女比 2.9:1)、観察期間は 1 カ月から 288 カ月間 (平均 65.3 カ月) であった。初回治療法としては、51 例中 45 例 (88%) が経尿道的

Table 1 Grade 3, stage pT1 以下症例の内訳 (n = 51)

・男女比	男 38 : 女 13 例 = 2.9 : 1
・年齢	36 ~ 84 歳 (平均 62.4 歳)
・観察期間	1 ~ 288 カ月 (平均 65.3 カ月)
・腫瘍の大きさ	< 1cm 14 例 (27.5%) 1 ~ 3cm 24 例 (47.0%) 3cm < 13 例 (24.5%)
・腫瘍の数	単発 34 例 多発 15 例
・腫瘍の形態	乳頭状有茎性 36 例 (70.1%) 乳頭状広基性 6 例 (11.8%) 非乳頭状有茎性 3 例 (6.0%) 非乳頭状広基性 6 例 (11.8%)

Fig. 1 Stage pT1 以下群における grade 別累積生存率

Fig. 2 Grade 3 群における病期別累積生存率

Fig. 3 Grade 3, stage pT 1 以下群における TUR-BT 後の非再発率

膀胱腫瘍切除術（以下 TUR-Bt），2 例に膀胱部分切除術（4%），4 例（8%）に膀胱全摘出術が施行された。病理組織学的には，pTa が 3 例，pT 1 が 48 例であった。腫瘍の大きさは 1～3 cm が 51 例中 24 例（47.1%）と最も多く，腫瘍の形態では乳頭状有茎性が 51 例中 36 例（70.6%）と最も多かった（Table 1）。

なお grade 別および病期別累積生存率，TUR-Bt 後の非再発率は Kaplan-Meier 法により算出し，両群の有意差は log-rank 法にて検定した。

結 果

G 3, pT 1 以下群（51 例）の累積生存率は 1 年 95.7%，5 年 92.3% に対し，同期間に治療した G 1, pT 1 以下群（64 例）は 1 年 100%，5 年 95.5%，G 2, pT 1

以下群（143 例）は 1 年 99.3%，5 年 93.1% であった。G 3, pT 1 以下群と G 1, pT 1 以下群間には G 3, pT 1 以下群に低下傾向が認められたが，有意差は認められなかった（ $p=0.1796$ ）（Fig. 1）。一方，病期別累積生存率では G 3, pT 1 以下群は 5 年 92%，10 年 88% に対し，G 3, pT 2 群は 5 年 49%，10 年 38%，G 3, pT 3 群は 5 年 23%，10 年 23% と G 3, pT 1 以下群は pT 2 および pT 3 群に比較して有意に予後良好であった（ $p<0.001$, Fig. 2）。

初回治療法としては，51 例中 45 例（88%）が TUR-Bt，2 例に膀胱部分切除術（4%），4 例（8%）に膀胱全摘出術が施行された。TUR-Bt が施行された 45 例の累積生存率は 5 年 96.4%，10 年 87.2%，15 年 69.8% で

Fig. 4 TUR-Bt 症例における初回膀胱内再発までの期間

あった。また、術後補助療法を計 34 例に施行した。その内訳は膀胱内注入療法 19 例、放射線療法 7 例、経口化学療法 7 例、全身化学療法 1 例であった。なお膀胱内注入薬剤として、16 例に bacillus Calmette Guerin (以下 BCG と略)、3 例に adriamycin を使用した。

初回 TUR-Bt 後の膀胱内再発は 45 例中 20 例 (44.4%) に認められた。TUR-Bt 後の非再発率は 1 年 69.6

%, 3 年 58.8%, 5 年 49.7% であった (Fig. 3)。初回 TUR-Bt 後より膀胱内再発までの期間は 1 カ月から 100 カ月 (平均 22.2 カ月) で、20 例中 12 例 (60%) が 1 年以内に再発した (Fig. 4)。また、2 例が術後 9 年目に再発した。初回 TUR-Bt 後の再発例に対する治療法として膀胱全摘出術が 3 例、膀胱部分切除術 1 例、放射線療法が 1 例に施行された (Table 2)。

初回 TUR-Bt 後の膀胱内注入療法における注入薬剤と膀胱内再発の関係についてみると、BCG 膀胱内注入療法群は 16 例中 7 例 (43.8%)、非施行例では 17 例中 8 例 (47.1%) に膀胱内再発が認められた。BCG 注入群が軽度良好な非再発率を示したが、両群間に有意差は認められなかった ($p=0.7820$, Fig. 3)。

初回治療後、stage pT 2 以上として再発した病期進展例は 51 例中 10 例 (19.6%) で、うち 4 例は膀胱全摘出術が施行された (Table 3)。

癌死症例は 51 例中 6 例 (11.7%) 認められた (Table 3)。癌死した全 6 例の死亡時平均年齢は 58.0 歳であった。術後早期に癌死した 2 例は手術時すでにリンパ節転移および遠隔転移を有していたが、他 4 例は、平均 93.5 カ月 (51~173 カ月) にて癌死した。腫瘍の大きさ、腫瘍数は予後因子として有意差は認められなかったが、腫瘍形態における乳頭状有茎性群 36 例と非

Table 2 初回 TUR-Bt 後の再発例 20 例の内訳

症例	年齢	性	発育型	再発までの期間	TUR 回数	後療法	病期進展	転機
1	36	M	乳有	5	3	—	—	生存
2	56	F	乳有	12	2	MMC 膀注	+	癌死
3	53	M	乳有	17	2	MMC 膀注	—	生存
4	74	F	乳有	7	2	—	—	生存
5	65	M	乳有	6	3	Total Cx	+	生存
6	75	F	乳有	3	2	BCG 膀注	—	生存
7	61	M	乳有	3	2	Total Cx	+	生存
8	73	M	乳広	25	3	—	+	癌死
9	73	F	乳有	1	2	MMC 膀注	—	不明
10	64	M	乳有	14	2	BCG 膀注	—	生存
11	63	F	乳有	43	3	—	+	癌死
12	63	F	乳有	7	2	—	—	生存
13	48	M	乳広	14	2	Partial Cx	+	癌死
14	66	M	乳有	7	2	MMC 膀注	—	生存
15	77	M	乳有	5	4	BCG 膀注	—	生存
16	54	M	乳有	9	7	—	—	不明
17	68	M	乳有	59	2	—	—	他因死
18	73	M	乳有	8	3	—	—	他因死
19	61	M	乳広	9	2	放射線	+	他因死
20	51	F	乳有	100	4	Total Cx	+	生存

乳有：乳頭状有茎性

乳広：非乳頭状広基性

Table 3 病期進展例 10 例の内訳

症例	年齢	性	腫瘍の 大きさ	数	腫瘍の 発育型	初回治療	補助療法	stage	生存期間	転機
1	56	F	1—3cm	単	乳有	TUR-Bt	MMC 膀胱注	TaNxMx	173 カ月	癌死
2	65	M	> 3cm	単	乳有	TUR-Bt	Total Cx	T ₁ N ₀ M ₀	76 カ月	生存
3	61	M	< 1cm	多	乳有	TUR-Bt	Total Cx	T ₁ NxM ₀	19 カ月	生存
4	73	M	1—3cm	単	乳広	TUR-Bt	—	T ₁ NxMx	51 カ月	癌死
5	63	F	< 1cm	不明	乳有	TUR-Bt	—	T ₁ NxMx	75 カ月	癌死
6	48	M	1—3cm	多	乳広	TUR-Bt	partial Cx	T ₁ NxMx	75 カ月	癌死
7	61	M	1—3cm	多	乳広	TUR-Bt	放射線	T ₁ NxMx	176 カ月	他因死
8	51	F	1—3cm	多	乳有	TUR-Bt	Total Cx	T ₁ NxMx	288 カ月	生存
9	62	M	1—3cm	単	非広	Total Cx	—	T ₁ N ₁ Mx	1 カ月	癌死
10	46	M	> 3cm	単	非有	Partial Cx	—	T ₁ NxM ₁	2 カ月	癌死

乳有：乳頭状有茎性
乳広：乳頭状広基性

非有：非乳頭状有茎性
非広：非乳頭状広基性

Fig. 5 Grade 3, stage pT 1 以下群における発育形態別累積生存率

乳頭状群 15 例では、非乳頭状群に生存率が低下する傾向が認められた (p=0.140, Fig. 5).

考 察

G 3, 表在性移行上皮癌の 5 年生存率は、野口らは 72 %, 本多らは 62% と報告し、G 1 および G 2 表在性移行上皮癌に比し予後不良であったと報告している^{1)~3)}。しかし、今回のわれわれの集計した 51 例の検討では、5 年生存率 92.3%, 10 年生存率 88.8% と、他の報告と比較し良好であった。その原因として、今回われわれの症例は、腫瘍発育形態として乳頭状有茎性が 51 例中 36 例 (70.6%) を占め、野口ら²⁾ (31.1%), 本多ら³⁾ (51.6%) と比較して予後良好といわれている乳頭状有茎性腫瘍の比率が高かったことが考えられた。また、術後の BCG 膀胱内注入療法や放射線療法などや腫瘍進展時の根治的膀胱全摘出術への移行など

も、比較的良好な生存率が得られた要因の 1 つと考えられる。

G 3, 表在性移行上皮癌に対して TUR-Bt 単独で治療した場合の膀胱内再発率が高いと報告されている^{4)~6)}。今回検討した初回 TUR-Bt が施行された 45 例の再発率は 44.4% であり往來の報告と同様の結果であった。自験例における術後補助療法の再発予防効果を検討したところ、BCG 膀胱内注入療法において軽度良好な結果が認められた。今日、BCG による膀胱内注入療法は、表在性膀胱癌や膀胱上皮内癌治療、さらに術後再発防止法として広く施行されている⁸⁾⁹⁾。本法は、G 3, 表在性膀胱癌、特に非乳頭状発育形態群に対して TUR-Bt が施行された場合は積極的に施行すべきであると思われる。また初回治療後 9 年目に再発を認めた例が 2 例あり、長期にわたる経過観察が必要と思われる。

一般に、TUR-Bt 後の病期進展例は予後不良と報告されている³⁾⁷⁾。その要因として、TUR-Bt による切除検体の場合、stage pT 2 以上にもかかわらず、stage pT 1 と understaging する可能性がある。今日、膀胱部 CT, MRI, 超音波法等の画像診断により、膀胱壁外浸潤に関する診断がより容易となったが、発育進展形式が飛び火状に発育する β 型や γ 型発育の場合は、現在の画像診断技術をもっても困難である。特に、乳頭状有茎性以外の発育形態を呈する症例では understaging に特に注意が必要である。

今回われわれの検討では G 3 表在性移行上皮癌は 5 年生存率 92.3% と比較的良好な成績が得られた。以上より G 3 であっても表在性の場合は可能な限り膀胱温存に努めるべきと考えている。しかし腫瘍発育形態が

非乳頭状を呈する症例は注意深い経過観察とともに、再発や病期進展が認められた場合には根治的膀胱全摘出術、補助化学療法あるいは放射線療法などの治療が必要と思われる。

結 語

1) G3, pT 1 以下群の累積生存率は1年95.7%, 5年92.3%と良好であった。

2) 表在性G3膀胱移行上皮癌に対する初回治療法としてTUR-Btを施行した45例の5, 10年累積生存率はそれぞれ96.4%, 87.2%であった。膀胱内再発は20例(44.4%)に認められ、うち2例は術後9年目に再発した。

3) 非乳頭状発育形態群は乳頭状有茎性群と比較して生存率が低い傾向が認められた。

4) Stage pT 2 以上への病期進展例では51例中10例(19.6%)に認められ、6例(11.7%)が癌死した。

文 献

- 1) Jakse, G., Loidle, W., Seeber, G. and Hofstadter, F.: Stage T 1, grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder: An unfavorable tumor? J. Urol., **137**, 39—43, 1987.
- 2) 野口純男, 窪田吉信, 高瀬和紀, ほか: Grade 3

表在性膀胱癌の治療法の選択に関する検討. 泌尿紀要, **42**, 635—638, 1996.

- 3) 本多靖明, 山田芳彰, 大下博史ほか: Stage pT 1, Grade 3 膀胱移行上皮癌の臨床的研究. 日泌尿会誌, **86**, 1328—1335, 1995.
- 4) 川島清隆, 今井強一: 表在性膀胱癌における再発危険因子, 進展危険因子の検討. 日泌尿会誌, **84**, 1103—1109, 1993.
- 5) 小橋賢二: 表在性膀胱癌における再発因子の統計学的解析, 一表在性膀胱癌の自然史について一. 日泌尿会誌, **84**, 1186—1196, 1193.
- 6) 田代和也, 中条 洋: 表在性膀胱癌のTUR後の再発因子の解析. 日泌尿会誌, **86**, 1272—1278, 1995.
- 7) Kaubisch, S., Lum, B.L., Reese, J., et al.: Stage T 1, bladder cancer: grade is the primary determinant for risk of muscle invasion. J. Urol., **146**, 28—31, 1991.
- 8) Herr, H.W., and Laudone, V.P.: Intravesical therapy for superficial bladder cancer. Cancer Princ. oncol., **2**, 1—8, 1988.
- 9) Eure, G.R., Cundiff, M.R. and Schellhammer, P.F.: Bacillus Calmette-Guerin therapy for high risk stage T 1 superficial bladder cancer. J. Urol., **147**, 376—379, 1992.

(1993年1月14日受付, 1999年1月25日受理)