

浸潤性膀胱扁平上皮がんに対して根治手術 単独治療を行った8症例についての検討

水沢弘哉 道面尚久 小泉孔二 小口智彦 菊池俊樹

IRYO Vol. 63 No. 6 (375-379) 2009

要旨

浸潤性膀胱扁平上皮がんの臨床像を明らかにする目的で、浸潤性膀胱がんの診断にて膀胱全摘除術を施行し病理学的に扁平上皮がん（尿路上皮がんを混在しない）と診断された8例に対して遡及的に検討を行った。性別は男性3例、女性5例。年齢は57歳から85歳。観察期間は34カ月から117カ月であった。摘出標本の病理診断で、深達度は全例でpT₃（膀胱周囲脂肪織に達する）以上であった。リンパ節転移は4例で認められた。遠隔転移を有する症例はなく、術前後に補助療法を施行した症例はなかった。8例中1例で術後14カ月の時点で肺転移が出現し、化学療法を行った。転帰はがん死4例、生存3例、他因死1例であった。自験例を含めて本邦での根治手術単独治療の症例を集計すると、25例中（10例のstageIVを含む）生存は12例（48%）であった。膀胱扁平上皮がんは診断時に浸潤がんとなっていることが多く、また予後も不良であるため補助療法として放射線照射や化学療法を施行する症例が多いと思われるが、比較的可まれな疾患でありその意義は確立されてはいない。今回、少数例での検討ではあるが、膀胱全摘除術単独治療と比較し補助療法の有効性を見出すことはできなかった。摘出可能な症例には膀胱全摘除術を施行し、明らかな残存腫瘍がなければ根治手術後に補助療法を行わずに観察する方針が妥当であり、根治術不能な症例または再発症例に対して化学療法併用放射線照射を検討すべきと思われた。

キーワード 浸潤性膀胱がん、扁平上皮がん、補助療法、膀胱全摘除術

はじめに

膀胱がんの中で扁平上皮がんは比較的可まれな疾患で、膀胱腫瘍の5%以下と報告されている¹⁾²⁾。そして、その多くは診断時に浸潤がんとなっており予後不良で、臨床的にはきわめて重要である²⁾⁴⁾。膀胱全摘除術が標準的治療と位置づけられているが、病期の進行した症例が多いためさまざまな補助療法が行われている。近年、根治手術の補助療法として放

射線療法や化学療法が有効であるとの報告がみられるが、症例が限られていることに加え、補助療法も多岐にわたり結論は出ていない。また、根治手術単独で治療を行った症例についての集計はほとんどされていない。

われわれは、浸潤性膀胱扁平上皮がんに対して根治的手術を行った自験例を臨床的に検討するとともに、主に補助療法の観点から文献的に考察を行ったので報告する。

国立病院機構長野病院 泌尿器科

別刷請求先：水沢弘哉 国立病院機構長野病院 泌尿器科 〒386-8610 長野県上田市緑が丘1-27-21

(平成20年12月20日受付、平成21年4月10日受理)

Clinical Analysis of Pure Squamous Cell Carcinoma of the Urinary Bladder

Hiroya Mizusawa, Takahisa Domen, Koji Koizumi, Tomohiko Oguchi and Toshiki Kikuchi, NHO Nagano Hospital

Key Words: invasive bladder tumor, squamous cell carcinoma, adjuvant therapy, radical cystectomy

表1 浸潤性膀胱扁平上皮がん8例

	年齢/性	主訴	細胞診	TNM分類	術後治療	転帰
症例1	65/男	血尿	Ⅲ	T3N1M0	なし	9年6カ月生存
症例2	85/男	血尿・排尿痛	—	T3N0M0	なし	4年8カ月 他因死
症例3	68/男	血尿・排尿痛	V	T3N0M0	なし	8年2カ月生存
症例4	63/女	血尿・排尿痛	V	T4N2M0	なし	リンパ節転移 2年がん死
症例5	70/女	頻尿	Ⅱ	T3N2M0	なし	がん性胸膜炎 6カ月がん死
症例6	74/女	排尿痛	Ⅲ	T4N0M0	なし	皮膚転移 3カ月がん死
症例7	77/女	血尿	V	T3N0M0	なし	3年3カ月生存
症例8	57/女	血尿・残尿感	V	T3N1M0	肺・脳転移 に対して化学療法	2年6カ月 がん死

※TNM分類 (→379pを参照)

対 象

1997年10月から2006年9月までの9年間に、長野病院で浸潤性膀胱がんの診断にて膀胱全摘除術を施行し、病理学的に扁平上皮がん(尿路上皮がんを混在しない)と診断され、2年以上の経過観察を行った8例。全例に骨盤内リンパ節郭清術も行った。尿路変更術は回腸導管6例、回腸新膀胱1例、回腸を利用した代用膀胱1例であった。

結 果

性別は男性3例、女性5例(表1)。年齢は57歳から85歳(中央値69歳)。観察期間は34カ月から117カ月(中央値79.5カ月)であった。

主訴は血尿が6例、うち3例で排尿痛をともなっていた。尿検査では6例で膿尿が認められた。尿細胞診検査では7例中4例が陽性であった。基礎疾患として、住血吸虫症や脊髄損傷の合併および尿道カテーテル留置の症例はなかった。術前に遠隔転移を有する症例はなかった。摘出標本の病理診断で、深達度は全例でpT3(膀胱周囲脂肪織に達する)以上であった。リンパ節転移は4例で認められた。術前、術後の補助療法を施行した症例はなかった。8例中1例で術後14カ月の時点で肺転移が出現し、化学療法を行った。この症例はその後、脳転移も出現

し死亡した。転帰はがん死4例、生存3例、他因死1例であった。

今回検討を行った9年間において、経尿道的膀胱腫瘍切除術を施行し浸潤性扁平上皮がんと診断された症例が他に5例でみられた。うち3例はその後の膀胱全摘除術の標本では尿路上皮がんとして診断された。1例では扁平上皮がんと尿路上皮がんが混在し扁平上皮がんが優勢であった。さらに1例は全身状態が不良のため、根治手術は行わず尿路変更術のみを施行した。これらの5例は今回の検討からは除外した。また、経尿道的膀胱腫瘍切除術を施行し病理学的に表在性扁平上皮がんとして診断された症例は1例のみであり、以後再発はしていない。経尿道的膀胱腫瘍切除術を行わず、膀胱扁平上皮がんに対して膀胱部分切除術や放射線療法を行った症例はなかった。

考 察

膀胱扁平上皮がんはビルハルツ住血吸虫症を原因とする症例があるため、罹患率は地域により大きな違いを認める。本邦および米国などでは比較的まれな疾患で膀胱腫瘍全体の5%以下と報告されている¹⁾²⁾。

初発症状は、自験例と同様に血尿が多く、尿路感染を併発していることも少なくない。ビルハルツ住血吸虫症を合併しない膀胱扁平上皮がんは尿路結石、

神経因性膀胱などの基礎疾患を有する慢性炎症刺激が背景にあると考えられている¹²⁾。また、脊髄損傷患者で10年以上カテーテル留置を行っている症例では膀胱扁平上皮がんの発症率が高いとの報告もある⁵⁾。しかし、そうした原因の明らかでない症例もあり⁴⁾、自験例のうち2例では膿尿を認めず、すべての症例で神経因性膀胱などの基礎疾患はなかった。

扁平上皮がんは診断時にすでに病期が進行していることが多く、90%以上の症例で深達度はT2以上である²⁾³⁾。自験例の8例もすべてT3以上であった。放射線照射単独による治療の成績はきわめて悪く、膀胱全摘除術が標準的治療と位置づけられている¹⁾²⁾⁴⁾。われわれも全例で膀胱全摘除術、尿路変更術を施行した。転帰はstageⅢの3例はすべて生存（1例は老衰死）、stageⅣの5例は1例が生存、4例ががん死であった。

前述のように、膀胱扁平上皮がんは初診時に浸潤がんとなっていることが多いため、多くの症例で根治術前後の補助療法を行っていると考えられる⁴⁾⁶⁾⁷⁾。しかし、住血吸虫症を合併しない膀胱扁平上皮がんはまれであるため、統計学的に補助療法の有用性について検討することは困難である。また、集計された単独治療の報告もほとんどないため、補助療法の有効性についての結論は出ていない。

今回の自験例では術前、術後の補助療法を行った症例はなかった。全身状態または腎機能に問題があったこと、あるいは患者と家族が消極的であったことなどが理由である。結果的に、自験例8例は根治手術単独で治療を行いその自然経過を観察したことになる。病状の進行は、リンパ節転移、皮膚転移、肺・胸膜転移などさまざまであった。リンパ節転移を有していても再発、転移のなかった症例もあった。

林ら⁸⁾は本邦54例の浸潤性膀胱扁平上皮がん（扁平上皮がんと尿路上皮がんが混在し扁平上皮がんが優勢である症例を含む）を検討した結果、補助療法なしの膀胱全摘除術単独症例は17例であり、8例（stageⅡ：2例、stageⅢ：6例）で2年以上無再発生存していた。一方、9例（stageⅢ：4例、stageⅣ：5例）はがん死であったと報告している。自験例を含めた25例（10例のstageⅣを含む）中、生存は12例（48%）となる。海外ではKassoufら⁹⁾が扁平上皮がん（尿路上皮がんを混在しない）27例を検討し、うち17例（T2：10例、T3：7例）が膀胱全摘除術単独で治療を行い、9例が無再発生存、2例ががん生存、6例ががん死であったと報告して

いる（生存者の経過観察期間は中央値で15.3カ月）。膀胱全摘除術が標準的治療として考えられているものの、今回検索しえた限りでは、Kassoufら以外に浸潤性膀胱扁平上皮がんに対して膀胱全摘除術単独治療の成績に言及した報告はみられなかった。

補助療法を施行した症例に関しても集計されているのは、術前照射に関するわずかな報告のみである。Swansonら¹⁰⁾がStage T2とT3の25例に対して術前照射後に膀胱全摘除術を行い実質5年生存率が50%であったとしている。また、Richieら¹¹⁾は膀胱全摘除術後5年間経過観察しえた25例（うち3分の1の症例で術前照射を施行）中、生存は12例（48%）であったと報告している。これらの成績は本邦の手術療法単独とほぼ同等である。

放射線療法と化学療法を併用した集学的治療の有効性を指摘する症例報告も散見される。乾ら¹²⁾はリンパ節転移を有する膀胱扁平上皮がんに対して、放射線外照射と化学療法を行った結果腫瘍は縮小し、その後の膀胱全摘除術では病理学的完全寛解（pathological CR）が得られたことを報告している。同様に放射線照射とシスプラチンを中心とする化学療法を行い、pathological CRを得たとの報告もある¹³⁾¹⁴⁾。また、化学療法単独治療に関して、Shigeura¹⁵⁾らは新しいプラチナ製剤のネダプラチンを含む化学療法で画像診断上また内視鏡検査上、腫瘍が消失したと報告した。しかし、これらの化学療法に関連するものは有効性が認められた症例報告のみである。

林ら⁸⁾が本邦の少数例を集計して補助療法について検討を行ったところ、2年以上の無再発生存は、化学療法で10例（stageⅡ 1例、stageⅢ 3例、stageⅣ 2例）中に6例、化学療法併用放射線療法は4例（stageⅡ 2例、stageⅢ 1例、stageⅣ 1例）中に4例であったと報告している。そして、膀胱全摘除後の補助療法として、シスプラチン主体とした化学療法併用放射線療法が有効性の点から最も妥当であると結論した。しかし、化学療法併用放射線療法は有効性のみられた症例報告であり、この補助療法の有用性に関して検討することは困難と思われる。根治手術単独でもリンパ節転移を有する症例やstageⅣの症例の中で長期生存している症例もみられ、補助療法が必要とされるか否かについては今後も検討を要する課題である。

膀胱扁平上皮がんは局所浸潤傾向が強く、それに比較して遠隔転移が少ない。諸家の報告では10%以

下とされている²⁾³⁾。局所のコントロールが重要であり、そのために膀胱全摘除術およびリンパ節郭清術が標準的治療とされている。現時点では、化学療法併用放射線療法は根治術不能な症例、または再発症例に対して行うのが望ましいと思われる。

少数例ではあるが自験例を含めて集計し、文献的に検討した限りでは、積極的に根治手術前後に補助療法を行うべきエビデンスは見いだせなかった。浸潤性膀胱扁平上皮がんについては、摘出可能な症例に対しては膀胱全摘除術を行い、明らかな残存腫瘍がなければ術後の補助療法を行わず経過観察する方針が妥当であると思われた。

[文献]

- 1) Abol-Enein H, Kava BR, Carmack AJK. Non-urothelial cancer of the bladder. *Urology* 2007; 69: 93-103.
- 2) Shokeir AA. Squamous cell carcinoma of the bladder: Pathology, diagnosis and treatment. *BJU Int* 2004; 93: 216-20.
- 3) Rundle JSH, Hart AJL, McGeorge A et al. Squamous cell carcinoma of bladder. A review of 114 patients. *Brit J Urol* 1982; 54: 522-4.
- 4) Serretta S, Pomara G, Piazza F et al. Pure Squamous cell carcinoma of the bladder in Western countries. *Eur Urol* 2000; 37: 85-9.
- 5) Locke JR, Hill DE, Walzer Y. Incidence of squamous cell carcinoma in patients with long-term catheter drainage. *J Urol* 1985; 133: 1034-5.
- 6) 田代和也, 大石幸彦, 町田豊平. 膀胱扁平上皮がん22例の臨床統計的観察. *臨泌* 1980; 34: 1069-72.
- 7) 真鍋文雄, 阿弥良浩, 岩崎明郎ほか. 膀胱扁平上皮がんの臨床統計. *泌尿器外科* 1989; 2: 845-8.
- 8) 林 典宏, 浅野晃司, 古田 昭ほか. 浸潤性膀胱扁平上皮がん18例の臨床的検討. *日泌尿会誌* 2004; 95: 711-7.
- 9) Kassouf W, Spiess PH, Siefker-Radtke A et al. Outcome and patterns of recurrence of nonbilharzial pure squamous cell carcinoma of the bladder. *Cancer* 2007; 110: 764-9.
- 10) Swanson DA, Liles A and Zagars GK. Preoperative irradiation and radical cystectomy for stages T2 and T3 squamous cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1990; 143: 37-40.
- 11) Richie JP, Waisman J, Skinner DG et al. Squamous carcinoma of the bladder: Treatment by radical cystectomy. *J Urol* 1976; 115: 670-2.
- 12) 乾 政志, 藤田 潔, 上田修史ほか. 集学的治療が有効であったリンパ節転移を有する膀胱扁平上皮がんの1例. *泌尿紀要* 2002; 48: 33-5.
- 13) 杉浦啓介, 宮内勇貴, 宇田晶子ほか. 放射線併用動注化学療法後, 膀胱全摘除術を施行した膀胱扁平上皮がん. *臨泌* 2000; 54: 63-5.
- 14) 松本成史, 西岡 伯, 秋山隆弘ほか. 放射線療法, 化学療法後根治術を施行できた膀胱扁平上皮がんの1例. *泌尿紀要* 2001; 47: 43-6.
- 15) Shigehara K, Kitagawa Y, Nakashima T et al. Squamous cell carcinoma of the bladder: a patient treated successfully with a new combined chemotherapy regimen, intraarterial nedaplatin and pirarubicin plus intravenous methotrexate and vincristine. *Int J Clin Oncol* 2006; 11: 329-31.

Clinical Analysis of Pure Squamous Cell Carcinoma of the Urinary Bladder

Hiroya Mizusawa, Takahisa Domen, Koji Koizumi, Tomohiko Oguchi and Toshiki Kikuchi

Abstract We present a retrospective clinical analysis of 8 patients with pure squamous cell carcinoma of the bladder treated by radical cystectomy only. Eight patients included 3 men and 5 women ranging from 57 to 85 years of age (median 69). The follow-up period ranged from 34 to 117 months (median 79.5). Tumor depth was over pT₃ in all cases. Lymph node metastasis was present in 4 cases, but there was no distant metastasis in any case. No neoadjuvant/adjuvant therapy was administered to any patient. The final outcome was 4 cancer deaths, 3 survivors and 1 non-cancer death. We reviewed previous reported cases of squamous cell carcinoma treated by radical cystectomy alone. Twelve of 25 cases (included 10 in stage IV) including our cases survived over 2 years without recurrence or metastasis. There was no validity of neoadjuvant/adjuvant therapy found in this review. In cases without residual tumor, close observation may be the best choice after radical surgery only for patients with invasive squamous cell bladder cancer.

今月の 用語

隣に伝えたい 新たな言葉と概念

【TNM 分類】 英 Classification of Malignant Tumours

〈解説〉 TNM分類は国際対がん連合 (UICC) が提唱する、固型悪性腫瘍の進展度ないし病期の分類方法のことを指す。ここで T は tumour (腫瘍) の頭文字であり T に続いて 0 から 4 の数字を付することによって原発巣の拡がりを表す。同様に N は node (リンパ節) であり 0 から 3 の数字を続けることによって所属リンパ節転移の有無と拡がりの程度を表す。そして M は metastasis (転移) の略であり 0 か 1 によって遠隔転移の有無を示す。原発臓器によって数字の定義は異なるが 0 は腫瘍が無い、数字が大きいほど腫瘍の進展が広いことは共通である。なお、数字の代わりに X と記した場合は評価不能を意味する。T, N, M の前に cT, cN などと記した場合の c は clinical の c であり治療前の臨床分類, pT, pN とした場合は pathological つまり病理学的分類を示す。さらに臓器によっては T0 と T1 の間に Tis を設けたり、T2 を T2a, T2b に細分化している。そしてこれらの指標の組み合わせに従って病期を第 I 期から第 IV 期までに分ける。

一方、本邦ではがんの拡がりを表現するために臓器別に作成された癌取扱い規約が臨床医に浸透して前記以上に細かく定義されている。たとえば胃癌取扱い規約第 1 版は 1962 年に当時の「胃癌研究会」によって提唱され、その後改訂を重ねて現在 13 版であるが肝転移を H, 腹膜転移を P, 腹腔細胞診を CY と表記している。T3N1H1P0CY1M0 のごとくである。

ここで注意しておきたいのは癌取扱い規約と TNM (国際) 分類における N に付する数字の意味が異なることである。胃癌取扱い規約における N1 は一群のみのリンパ節転移であるが TNM 分類における N1 は 6 個以内の所属リンパ節転移を指す。このような不整合についてはそれぞれの学会で整合性を保つ努力がなされているが、まだ充分とはいえない。

しかし共に治療計画の立案、治療効果判定、治療施設相互の情報交換とがんの継続的研究に有用であるのでどの分類方法に準拠しているかを明記しておくのがよい。

関連団体：TNM 分類：UICC 癌取扱い規約：それぞれの関連学会

(国立国際医療センター 戸山病院 副院長 清水 利夫) 本文 376p に記載