腎盂尿管癌の臨床的検討

倉敷成人病センター泌尿器科（部長：高本　均）
佐藤　英一，石井亜矢乃，國富　公人
石戸　則孝，高本　　均

あらき腎・泌尿器科クリニック
荒　木　　徹

A CLINICAL STUDY ON RENAL PELVIC AND URETERAL CANCER

Eiichi SATO, Ayano ISHII, Kimito KUNITOMI,
Noritaka ISHITO and Hitosli TAKAMOTO
From the Department of Urology, Kurashiki Medical Center
Tohru ARAKI
From Araki Urological Clinic

We investigated the clinicopathological features of 62 patients with transitional cell carcinoma of the renal pelvis and/or ureter who underwent total nephroureterectomy at our department from April, 1987 to October, 2000. The patients consisted of 48 males and 14 females, with a mean age of 67 years, ranging from 46 to 86 years. The mean follow-up period was 40 months.

The 1-, 3- and 5-year cause-specific survival rates (Kaplan-Meier's method) for all of the patients were 90.8, 82.9%, and 68.6%, respectively. The prognostic significance of the 5 pathological factors (grade, pT, pV, pL and pN) were evaluated. All these factors affected the survival rates significantly in univariate analysis using the generalized Wilcoxon test. According to multivariate analysis by the Cox proportional hazard model, the most influential prognostic factor was grade.

(Acta Urol. Jpn. **48**: 735–739, 2002)

Key words: Renal pelvis and ureteral cancer, Clinical study, Prognostic factors

緒　　言

腎盂尿管癌は比較的頻度が低い疾患ではあるが，多彩な進展様式を示し，特に浸潤例，転移例および再発例の予後は不良である．今回われわれは腎尿管全摘除術を施行した腎盂尿管癌62例について臨床的，病理学的所見を詳細に再検討し，予後因子に関する検討を行ったので報告する．

対象と方法

1987年4月から2000年10月までの14年間に倉敷成人病センター泌尿器科において腎尿管全摘除術を施行し，移行上皮癌と診断された腎盂尿管癌62例を対象とした．病理組織学的所見は腎盂　尿管癌取扱い規約（第1版，1990年）[1] にしたがった．生命予後は Kaplan-Meier 法により算出した疾患特異的生存率を用い，有意差の検定は一般化 Wilcoxon 法を用いた．独立性の検定には χ^2 検定を用い，また予後因子の多変量解析は Cox の比例ハザードモデルを用いて検討した．起算日は手術日とし，最終判定日は2001年10月31日とした．術後観察期間は3カ月から10年3カ月で中央値3年4カ月であった．また併用療法として，全身化学療法が術前2例，術後18例に，放射線療法が術後2例に施行された．

患者背景：性別は男性48例，女性14例，年齢は46～86歳，中央値67歳であった．患側は右28例，左34例，発生部位は腎盂27例，尿管24例，腎盂尿管11例であった．腫瘍数は単発42例，多発20例であった．

結　　果

1．主　訴

肉眼的血尿が35例（56.5%）と最も多く，腰痛，側腹部痛などの疼痛が10例，検診や他の疾患を治療中に偶然発見された症例が11例であった．他に発熱，腹部腫瘤がそれぞれ3例ずつあった．

2．尿細胞診

術前自然尿細胞診所見が明らかな症例は57例であった．このうち1回以上 Papanicolaou class IV あるいは class V を示した症例を陽性例とすると，陽性例は36例（58.1%）であった．また陽性例と疑陽性（class III：1例）の症例では，陰性（class I，II：20例）症例に比較して有意に組織学的異型度 G3 の症例が多く

認められた（37例中26例：p=0.01）.

3．DIP 所見

DIP は慢性腎不全の1例を除き，61例に行われた．術前の上部尿路機能形態を癌発生部位別に検討した．評価は DIP で正常，陰影欠損のみを認める微小変化群，高度水腎症，無機能腎の4群に分類した．所見は正常：2例，陰影欠損のみを認める微小変化群：26例，高度水腎症：17例，無機能腎：16例であった．腎盂癌では高度水腎症，無機能腎を呈した症例で有意に G3 の症例が多くみられた（9例中7例：p<0.05）.

4．病理組織学的所見

組織学的分類は全例が移行上皮癌であるが，3例に扁平上皮癌が，2例に腺癌が一部に含まれていた．

病理学的所見を深達度別に grade，リンパ管浸潤，脈管浸潤の割合で示した（Table 1）．pTa，pT1 の群では G2 が70%を占めたが，pT2 以上の群では G3 の占める割合が64.3%と多くみられた．pL，pV については pT3 以上の群でそれぞれ52%，44%にリンパ管浸潤，脈管浸潤を認めた．

所属リンパ節郭清術は46例（74.2%）に施行されていたが，pN0：36例（78.3%），pN1：2例（4.3%），pN2：7例（15.2%），pN3：1例（2.2%）であった．

Table 1. Relationship between pT and other pathological factors

	G1	G2	G3	pL0	pL1	pV0	pV1
pTis	0	1	4	5	0	5	0
pTa	2	5	0	7	0	6	1
pT1	0	9	4	12	1	12	1
pT2	1	4	7	8	4	10	2
pT3	0	5	16	9	12	11	10
pT4	0	0	4	3	1	3	1
Total	3	24	35	44	18	47	15

5．疾患特異的生存率

1）全体の1年生存率90.8%，3年生存率82.9%，5年生存率68.6%であった（Fig. 1）．性別，患側，発生部位，腫瘍数，主訴および自然尿細胞診所見（陽性，疑陽性症例と陰性症例）に有意差はみられなかった．

2）DIP 所見：腎盂癌では高度水腎症，無機能腎の症例において，微小変化群症例に比して有意に生存率の低下がみられた（p<0.05）．5年生存率は微小変化群症例：100%，高度水腎症，無機能腎症例：58.3%であった（Fig. 2）．尿管癌，腎盂尿管癌においては有意差を認めなかった．

3）病理組織学的所見：grade についての生存曲線を Fig. 3 に示した．grade を含め stage（pT），venous invasion（pV），lymphatic invasion（pL），lymph node metastasis（pN）いずれの因子も予後と統計学的有意差が認められた（Table 2）．

6．予後因子の多変量解析

病理学的所見の中で一般化 Wilcoxon 法の結果有意な予後因子であった grade，pT，pV，pL の4因子について Cox の比例ハザードモデルによる多変量解析を行った．なお所属リンパ節転移については pNx 症例が16例あり除外した．結果は grade がハザード比3.976，（p=0.04）で有意な変量であることが示された（Table 3）．

7　化学療法

術後補助化学療法をA群：浸潤例または G3 症例，B群：リンパ節転移症例に対して行われた．全例が M-VAC 療法またはその変法（以下 M-VAC 療法）であった．

A群：症例数は12例で，pT2 以上：9例，G3：9例（重複有り）であった．その中で6例に再発転移をきたし4例が癌死した．再発転移部位は後腹膜リンパ

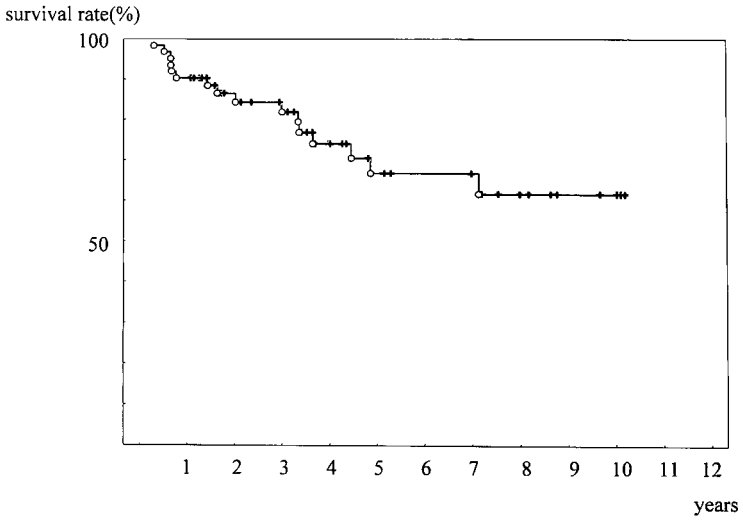

Fig. 1. Cause-specific survival rate.

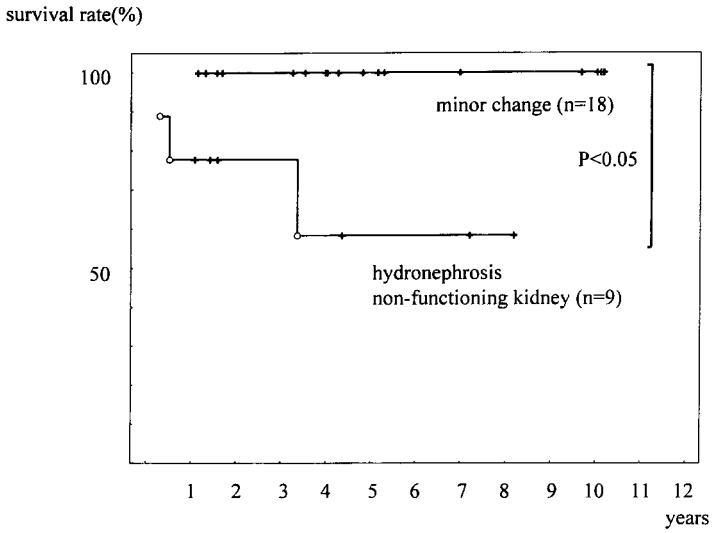

Fig. 2. Survival rate according to DIP findings.

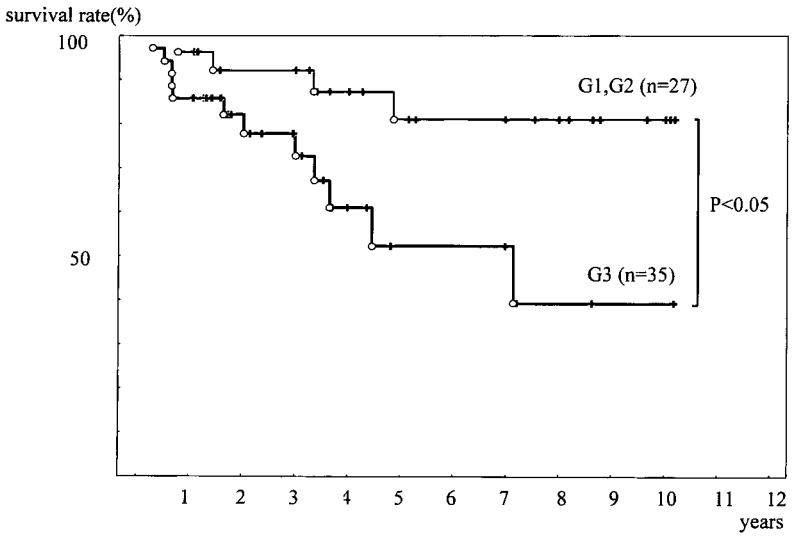

Fig. 3. Survival rate according to grade: G.

Table 2. Univariate analysis (generalized Wilcoxon test) of prognostic factors for survival

Prognostic factor	Category advantage/disadvantage	5-year cause-specific survival rate (%)	p value
Grade	Grade 1-2/grade 3	81.3/52.4	<0.05
Stage	pTis-pT1/pT2-pT4	86.4/54.7	<0.05
Venous invasion	pV0/pV1	70.8/55.8	<0.01
Lymphatic invasion	pL0/pL1	73.1/50.9	<0.05
Lymph node meta	pN0/pN1	78.0/35.0	<0.05

Table 3. Multivariate analysis (Cox proportional hazard model) of prognostic factors for survival

Prognostic factor	Category advantage/disadvantage	Risk ratio (95% Cl)	p value
Grade	Grade 1-2/grade 3	3.976 (1.014-15.587)	0.04
Stage	pTis-pT1/pT2-pT4	1.550 (0.452- 5.318)	0.48
Venous invasion	pV0/pV1	3.468 (0.899-13.371)	0.07
Lymphatic invasion	pL0/pL1	0.456 (0.099- 2.085)	0.31

節：3例，単径リンパ節：1例，肺：2例，肝：1例（重複有り）であった．

B群：症例数は6例，全例が pT2 以上，G3 症例であった．3例に再発転移が起こり1例で癌死した．再発転移部位は後腹膜リンパ節：2例，肺：1例であった．

8．併発膀胱癌

膀胱癌の併発は42例（67.7%）に認められた（先行群：3例，同時群：11例，続発群：28例）．併発群と非併発群との生存率の比較では有意差はみられず，膀胱癌の併発は生存率に影響は与えないと考えられた．また続発性膀胱癌の発生までの期間は術後8カ月から4年3カ月で平均1年であった．

考　　察

腎腫瘍全体のわずか7%である腎盂移行上皮癌と上部尿路腫瘍の1/4をしめる尿管移行上皮癌は，表在性で腎盂または尿管に限局している場合は90%以上の患者で治癒可能である[2]　しかし一方で症状の発現が遅いことや，腎盂尿管壁は薄く，また尿管からのlymphatic drainageも豊富なことから，局所浸潤やリンパ節転移，遠隔転移を生じやすく，診断時にすでに浸潤例である頻度が高いとされている[3]　近年臨床的検討の報告が増加しているが，5年生存率は37.0～69.4%とする報告が多く依然予後は不良である[4]　本検討でも62例中37例（59.8%）がpT2以上の浸潤例であり，全体の5年生存率は68.6%であった．なかでも治癒切除を行えなかったT4症例は4例にみられたが，いずれも肺転移をきたし，3例が癌死していた．

病理学的因子と予後との関係について，本検討ではgrade，stage，pV，pL，pNについて検討したが，いずれも単変量解析で有意な因子であると考えられた．しかし近年では脈管侵襲の有無や浸潤様式などについて多変量解析を行い，より独立した予後因子を決定する検討がなされている．長井ら[5]やHasuiら[6]は脈管侵襲が，またHallら[7]はgradeと年齢が，橋本ら[8]は浸潤増殖様式と癌発生部位，松下ら[9]はリンパ管浸潤，宮川ら[10]は深達度がそれぞれ独立した予後因子であると報告している．今回われわれは一般化Wilcoxon法により有意の予後因子と判定されたgrade，stage，pV，pL，についてCox比例ハザードモデルによる多変量解析を行い，各因子の予後への関与の程度を比較した．結果はgradeのみが有意差をもって予後に寄与しており（risk ratio：3.976 p=0.04）gradeが多変量解析で有意な予後危険因子と考えられた．

治療前の検査所見から予後に関連する因子として，術前DIP所見と尿細胞診について検討した．特に腎盂腫瘍では高度水腎症，無機能腎を呈した症例において有意に生存率の低下がみられ（$p<0.05$），さらにG3症例が有意に存在していた（$p<0.05$）．

また自然尿細胞診所見では陽性例は陰性例に比して生存率に関して有意差がみられなかったものの，gradeとの関係では陽性例に有意にG3症例が多くみられた（$p=0.01$）．

このように最も予後に関連した因子と考えたG3症例は術前検査所見とも関係がみられている．すなわち今後，特に腎盂癌においてはDIPによる水腎症の有無と自然尿細胞診所見，また画像診断などによりlow grade，low stageが考えられる場合には従来の根治手術だけでなく，内視鏡的切除，レーザー照射のような低侵襲治療の選択も症例によっては考慮されてもよいのではないかと思われる．

一方で予後不良群とされるG3症例，浸潤例，リンパ節転移症例では，予後改善のために術後補助化学療法を行うことが必要である．秋野ら[4]はpT2以上の深達度，G3成分の存在，脈管侵襲陽性のいずれかを認めた場合に術後補助化学療法を施行した症例の予後が有意に優れていたと報告している．また宮川ら[10]は術後M-VAC療法の意義について近接効果が72.7%と良好であったとしている．

他方高山ら[11]は治癒切除された腎盂尿管癌に対して化学療法の有効性は認められなかったとしており，術後補助化学療法の効果については意見が分かれているのが現状である．本検討では術後補助化学療法をA群：pT2以上の浸潤例またはG3症例：12例，B群：リンパ節転移症例：6例に対してM-VAC療法を施行していた．症例数が少なく統計学的には検討ができなかったが，A群に関しては5年生存率が66.8%であり本検討全体の5年生存率68.6%に近く，G3症例の5年生存率52.2%を上回る結果が得られた．一概には判断できないが，本検討では術後補助化学療法は必ずしも無効とは言えないと考えられた．

今後は予後不良と思われる症例，特にG3症例に対しては術後補助化学療法を行う必要性があると考えられた．また化学療法後の再発，転移例に対するsecond line chemotherapyの開発が望まれる．Lorussoら[12]は進行性尿路上皮癌に対してcisplatinとgemcitabineの併用化学療法が，54症例の検討において15%のCRを含む48%でresponseがみられたと報告しており，今後，多数の症例での効果の検討が期待される．

結　　語

1）腎盂尿管癌62手術症例の臨床的検討を行った．

2）62例全体の疾患特異的1年生存率：90.8%，5年生存率：68.6%であった．腎盂癌においては術前DIP所見と予後との相関が認められた．予後因子をもとに単変量解析にて検討した結果，G3，pT2以上，pV1，pL1の症例において有意に生存率の低下が認められた．

3）予後因子のうちCox比例ハザードモデルによる多変量解析を行った結果，gradeが予後に対する最重要因子であった．

この論文の要旨は第53回日本泌尿器科学会西日本総会において発表した.

文　　献

1) 日本泌尿器科学会，日本病理学会編：腎盂　尿管癌取扱い規約，第1版，金原出版，東京，1990
2) 松下　靖，藤岡知昭：腎盂尿管腫瘍．泌尿器外科 **13**：1273-1277，2000
3) 及川剛宏，野村博之，金水英俊，ほか：腎盂尿管腫瘍の予後因子に関する臨床病理学的検討．泌尿紀要 **47**：237-240，2001
4) 秋野裕信，石田泰一，伊藤靖彦，ほか：腎盂尿管癌の臨床的検討．泌尿紀要 **43**：257-262，1997
5) 長井辰哉，高士宗久，坂田孝雄，ほか：腎盂尿管腫瘍における予後因子の検討．泌尿紀要 **37**：475-480，1991
6) Hasui Y, Nishi S, Kitada S, et al.: The prognostic significance of vascular invasion in upper urinary tract transitional cell carcinoma. J Urol **148**: 1783-1785, 1992
7) Hall MC, Womac S, Sagalowsky AL, et al.: Prognostic factors, recurrence, and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients. Urology **52**: 594-601, 1998
8) 橋本　博，佐賀祐司，徳光正行，ほか：腎盂尿管癌の臨床病理学的検討．泌尿紀要 **43**：707-712，1997
9) 松下　靖，大内　淳，尾張幸久，ほか：多変量解析による腎盂尿管癌の予後因子の検討．泌尿紀要 **47**：543-546，2001
10) 宮川　康，岡　聖次，世古宗仁，ほか：腎盂尿管癌の臨床的検討—特に予後因子と化学療法の意義について—．日泌尿会誌 **89**：766-773，1998
11) 高山達也，永田仁夫，海野智之，ほか：治癒切除された腎盂尿管癌症例の予後に関する検討．泌尿紀要 **46**：155-159，2000
12) Lorusso V, Manzione L, De Vita F, et al.: Gemcitabine plus cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract: a phase II multicenter trial. J Urol **164**: 53-56, 2000

(Received on April 2, 2002)
(Accepted on July 24, 2002)