近年の腎盂，尿管癌臨床像の検討
—単一施設の最近10年間99例の検討から—

東京慈恵会医科大学付属病院泌尿器科（主任：大石幸彦教授）
池本　庸，下村　達也，山田　裕紀，木村　高弘
長谷川太郎，阿部　和弘，大石　幸彦

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF UROEPITHELIAL MALIGNANCIES DETECTED IN THE RENAL PELVIS AND URETER OVER THE PAST DECADE AT THE JIKEI UNIVERSITY HOSPITAL

Isao Ikemoto, Tatsuya Shimomura, Hiroki Yamada, Takahiro Kimura,
Taro Hasegawa, Kazuhiro Abe and Yukihiko Oishi
From the Department of Urology, Jikei University School of Medicine

The aim of this study was to investigate recent characteristics and alterations of upper urinary tract cancer based on experience at a single institution over the past decade.

Ninety-nine patients with renal pelvic and ureteral cancer resected at the Jikei University Hospital from January 1991 through December 2000 were retrospectively analyzed. Cancer-specific survival by pathologic stage, grade, and various clinical parameters were calculated by the Kaplan-Meier method. Prognostic factors for survival were examined with univariate and multivariate analysis. Cox regression analysis was used for multivariate analysis.

Twenty-eight percent of cancers had been detected incidentally without having caused any symptoms. The overall 3-year and 5-year cancer-specific survival rates were 78% and 70%, respectively. The 5-year survival rate was 100% in patients with G1 cancer and 38% in those with G3 cancer. The 5-year survival rate was significantly higher in patients with cancers of lower grade ($p=0.0089$), and was also higher in patients with cancers of stage pT1 or lower than in patients with cancers of stage pT2 and higher ($p=0.0038$). The survival of patients with recurrence in the bladder was significantly longer than that of patients with recurrence in other organs. Multivariate analysis indicated that patient age and pT were the most important prognostic factors, followed by the presence of symptoms at diagnosis.

The incidence of asymptomatic upper urinary tract cancer is increasing at institutions in Japan. We conclude that the cancer grade and stage still have classical predictive value, but that the presence of symptoms at the time of diagnosis is also an important prognostic factor.

(Acta Urol. Jpn. **49**: 451–456, 2003)

Key words: Upper urinary tract, Transitional cell carcinoma, Nephroureterectomy

緒　　言

腎盂尿管癌はほぼ同じ組織型を示す膀胱癌に比較し，浸潤，転移しやすく，したがって予後はより不良とされている．しかし，近年本腫瘍に対する一般的認識の高まりや，さらに尿路上皮腫瘍に対する有効な化学療法の開発導入により，本腫瘍の臨床像や治療成績も大きく変わってきている事が推察される．われわれの施設では過去10年間に99例と短期間に多数の腎盂尿管癌を経験したので，われわれの経験した本腫瘍の臨床像，病理像を単変量，多変量解析により分析し，近年における本腫瘍の臨床的特徴と変貌を中心に検証した．

対象および方法

1990年1月から1999年12月までの10年間に東京慈恵会医科大学付属病院本院泌尿器科を受診し，腎盂または尿管の癌として原発巣の摘出手術を施行し，病理診断の確定している99例を対象とした．臨床上のあるいは病理学上の癌取扱いは本邦腎盂尿管癌取扱い規約[1]に従った．99例の年度別頻度は1990年4例，1991年11例，1992年8例，1993年6例，1994年8例，1995年10例，1996年7例，1997年10例，1998年15例，1999年20例であった．99例の平均年齢は64歳（中央値65歳），男女比は5.2：1であった．主訴は肉眼的血尿が最も多く60例で，原疾患に関連した主訴は肉眼的血尿を含

め68例で，膀胱癌術後の経過観察中に発見された3例を加えた71例を除くと，残り28例は腎盂尿管癌に関連した自覚症状は認められない例であった．したがってこれら28例は広義の偶発発見例として解析した．このように本検討においては対象例に偶発癌例も多く含まれ，近年における本腫瘍の臨床的特徴と変貌を焦点に検討を行った．単変量解析として生存率の計算はKaplan-Meier 法を用い，Log-Rank 検定を使用，多変量解析は Cox の比例ハザード法を用い，有意水準は $p<0.05$ とした．なお起算日は手術日とし，99例の平均経過観察期間は3年4カ月であった．

結　　果

1　主訴（Table 1）

症候例71例の自覚症状としては肉眼的血尿が60例と最も多く，その他腹痛6例，排尿痛1例，腰痛1例であった．また膀胱癌術後経過観察中に発見された例が3例あった．自覚症状のなかった例では顕微鏡的血尿が12例，尿中異型細胞出現5例，健診（またはドック）超音波検査による異常6例（水腎症4例，腎盂陰影欠損1例，尿管結石1例），その他6例であった．

2．尿細胞診（Table 1）

複数回行われた例も多く，また分腎尿例も，膀胱尿例もあり，さらに自然尿での細胞診例も腎盂洗浄液での細胞診例もあったが，同一症例においては複数回の各種尿細胞診のうち最も高い所見を採用した．その結果 class I が1例，class II が21例，class III が29例，class IV が13例，class V が23例，不明13例であった．したがって細胞診施行例の74.7%が疑陽性または陽性であった．

Table 1.　Patient characteristics

主訴	自覚症状のあった群		自覚症状のなかった群	
	肉眼的血尿	60例	顕微鏡的血尿	12例
	腹痛	6例	尿中異型細胞出現	5例
	排尿痛	1例	ドック ECHO 異常	3例
	腰痛	1例	健診 ECHO 異常	3例
	膀胱癌経過観察	3例	その他	6例
細胞診	class III（疑陽性），IV 以上（陽性）65例 class II 以下 22例			
主腫瘍の部位	腎盂 48例　尿管 51例			
手術	腎尿管全摘除術 82例 尿管部分切除術 3例 腎摘除術 4例			
病理	TCC 89例　TCC+SCC 6例　SCC 2例 未分化癌 1例　TCC+adeno Ca 1例			
Adjuvant 療法	なし 57例　UFT 15例 MEC（または MVAC）27例			
再発	42例に再発が確認された． 膀胱再発 27例　膀胱外再発 15例			

3．腫瘍の部位（Table 1）

主腫瘍の存在部位で分類した．腎盂，腎杯が48例，尿管51例で内訳は上部12例，中部23例，下部16例（結石治療の評価基準の分類による[2]）であった．

4．手術（Table 1）

患側の腎尿管全摘除術が82例と全体の約83%を占めた．その他尿管部分切除術3例，腎摘除術4例であった．腎摘除術4例のうち3例は術前診断が腎細胞癌であった．

5．病理学的所見（Table 1）

移行上皮癌（TCC）89例，TCC および扁平上皮癌（SCC）が6例，SCC 2例，未分化癌1例，そしてTCC および腺癌1例であった．組織学的異型度はG1 6例，G2 52例，G3 39例，不明1例であった．組織学的深達度は pT1 以下が41例（pT1 18例，pTis 2例，pTa 15例），pT2 が15例，pT3 39例，pT4 4例であった．

6．Adjuvant 療法（Table 1）

Adjuvant 療法は入院の上行った抗癌剤の全身療法と外来通院で行った化学療法の2種がみられた．このうち入院の上27例にシスプラチン（CDDP）を中心とする化学療法を行った．内訳は MEC 療法（メソトレキセート，エピルビシン，CDDP）24例，MVAC（メソトレキセート，ビンブラスチン，アドリアマイシン，CDDP）療法3例であった．一方外来通院での化学療法としてテガフール（UFT®）を投与した例が15例，なしは57例であった．

7　再発（Table 1）

再発は99例中42例で認められた．初回再発部位としては膀胱が最も多く，27例であり，膀胱外の初回再発は15例で，内訳はリンパ節7例，骨4例，肺2例，肝と腎門部（腎摘死腔部）がそれぞれ1例であった．

8．生存率

Fig. 1 に99例全例の癌特異生存率を示す　図のように3年で78%，5年で70%であった．Fig. 1 では組織学的深達度による癌特異性生存も示す　pT1 以下では5年生存率80%以上であるのに対し，pT2 以上では5年生存率は53%であり，pT1 以下と pT2 以上では有意差（$p=0.0038$）を認め，組織学的深達度が上がると予後不良であった．Fig. 2 に組織学的異型度別の癌特異性生存率を示す　G1 では5年生存率が100%であったが，G3 のそれは56%であり，各異型度間で有意差（$p=0.0089$）を認め，異型度があがるほど予後不良であった．Fig. 3 に初診時自覚症状のあった71例となかった28例の生存率を示す　症状のなかった群の5年生存率83%は自覚症状のあった群のそれ（67%）をうわまわったものの，有意差はなかった．Fig. 4 に膀胱内再発と膀胱外の再発症例の生存率を示す　膀胱再発例の3年生存率は83%であったが，

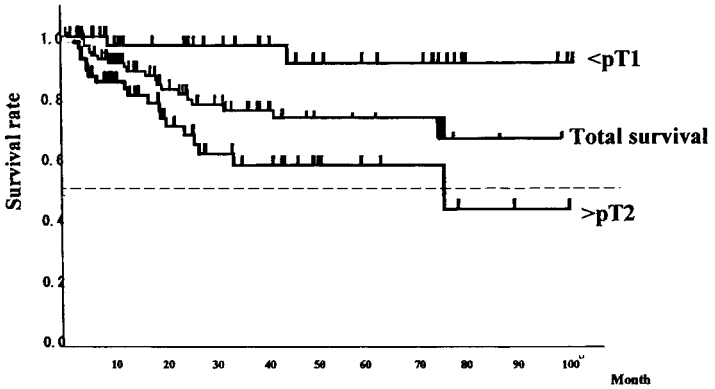

Fig. 1. Cause-specific survival in all patients and according to T stage.

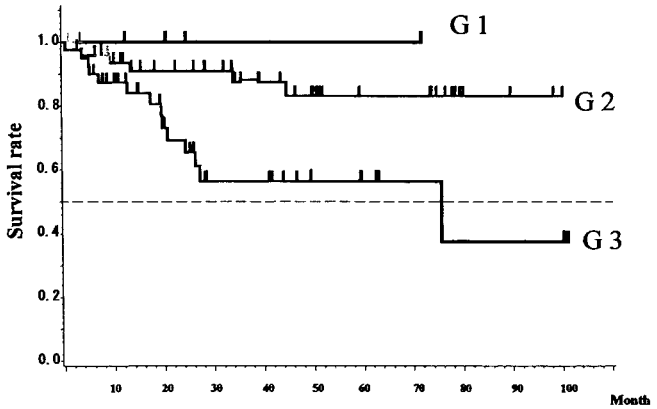

Fig. 2. Cause-specific survival according to cancer cell grade.

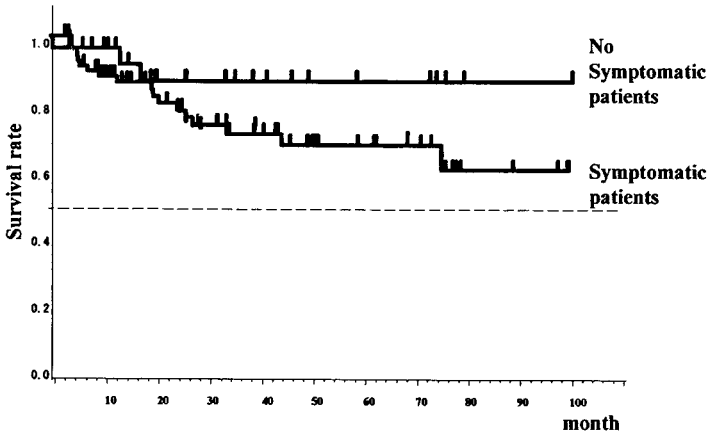

Fig. 3. Cause-specific survival according to symptom induced by primary disease.

膀胱外に再発した例で5年生存した例はなく，3年生存率18%で，有意に（p<0.001）膀胱再発例の予後はよかった．CDDP に中心とする補助化学療法の上部尿路腫瘍に対する有効性を探る試みとして，今回 CDDP を中心とした術後化学療法施行27例の生存率を示した（Fig. 5）．MEC または MVAC を施行したのは組織学的異型度，深達度が G2 以上，pT2 以上の症例であったので，対象として G2 以上，pT2 以上でいっさい adjuvant 療法を施行しなかった群をとりあげ，Table 2 に両群の患者背景を示したが，明らかな背景因子の偏りはないものと考えられた．その結果 Fig. 5 に示したように，化学療法群で5年癌特異性生存率が62%，非化学療法群のそれが50%で，両群間で有意差はなかった．

9．生存率に寄与する因子の多変量解析結果

Table 3 に Cox の比例ハザードモデルによる多変量解析を用いて生存率に寄与する因子を検討した結果を示した．すべての観察項目がそろった84例の解析症例のうち年齢（64歳以下と65歳以上）および組織学的深達度（pT1 以下と pT2 以上）で有意差（それぞれ

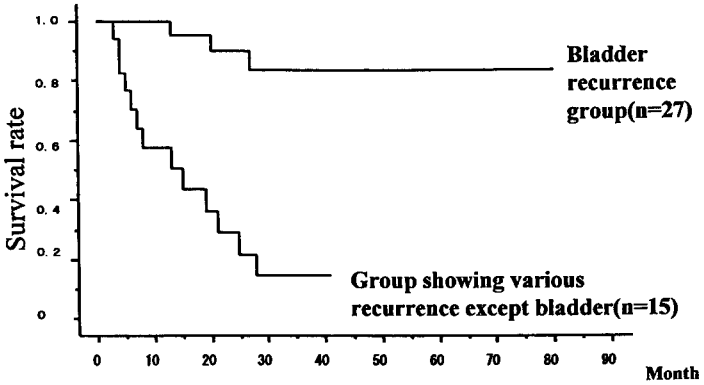

Fig. 4. Cause-specific survival in patients with or without bladder recurrence.

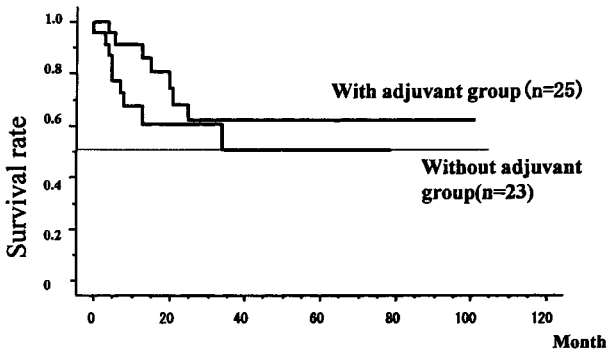

Fig. 5. Cause-specific survival in advanced patients (>G2, T2) with or without adjuvant chemotherapy composed by MEC (or M-VAC).

Table 2. Comparison of patient characteristics with or without adjuvant chemotherapy

	Case	Age	Sex		Chief complaint		Location		Side		Grade		Stage	
			Male	Female	Macro-hematuria	Others	Pelvis	Ureter	Lt	Rt	G3	G2	T3, T4	T2
Group with adjuvant	27	65±11	15	12	15	12	18	9	16	11	12	15	25	5
Group without adjuvant	25	61±12	17	6	12	11	10	13	15	8	16	7	14	9

Table 3. Analysis by Cox's proportional hazard model (multiple variables)

	Variable	Ratio	Risk 95% CI		p-value
			Lower	Upper	
年齢	-64/65-	2.777	1.026	7.515	0.0444
細胞診	class-2/3-	0.825	0.276	2.47	0.7316
組織型	TCC/other	0.989	0.283	3.449	0.9857
異型度	grade 1+2/3	2.462	0.781	7.758	0.1239
深達度	-pT1/pT2-	5.303	1.109	25.359	0.0367
所属リンパ節	pN0/pN1-	2.300	0.800	6.606	0.1219
主訴（症状）	無/有	3.246	0.933	12.434	0.0536
部位	pelvis/ureter	0.641	0.234	1.752	0.3857

(n=84)

p=0.0444 と p=0.0367) を認め，また初診時の自覚症状の有無も重要な予後因子 (p=0.0536) であった．

考　　察

われわれは最近10年間に1施設としては多数の腎盂尿管癌を経験し，一部の症例では経皮的内視鏡切除などの先進的試みを行ったものの，今回提示した99例では従来の標準的治療である開腹による腎尿管全摘術を中心とした外科療法と最近数年は進行例に対し積極的に術後の全身化学療法を行ってきた．そこでこれまで本邦で報告されている数多くの retrospective な臨床統計学的観察と今回の最近10年間のわれわれの結果を比較検討し，近年における本邦での腎盂尿管癌の特徴と変貌について考察したい．

まずこれまでの報告との大きな違いの1つは受診契機であった．われわれの対象集団では99例中28例（28.3%）が無症候例，すなわち原発腫瘍にもとづくと思われる自覚症状を認めなかった．このうち最も多い主訴は顕微鏡的血尿12例であった．従来，及川ら[3]は109例中13例が無症候癌例と報告し，また吉田ら[4]は35例中無症候例はわずか2例としており，さらに最近の報告である Morioka らの報告[5]でも93例中無症候癌は12例（12.9%）としている．したがって当院の無症候癌の比率はきわめて高いものと思われる．受診時期で検討すると，これら28例のうち前半5年の症例はわずか5例で，無症候癌のほとんどが後半5年間に認められている．したがって最近の一般医の尿路腫瘍に対する認識の高まりが影響したと考えられるとともに，おそらく当院が都市部の中心に位置し，自らの健康管理に積極的で，健康診断やかかりつけ医での健康管理の中で，たまたま尿の異常を指摘された患者が多く含まれたことによると思われる．しかし無症候癌28例の生存率は症候癌71例の生存率を上回っていたものの有意差は認められず，また異型度や深達度の分布に症候癌例との差を見いだしえなかった．よって現時点では無症候の腎盂尿管癌の発見が予後の改善に結びつくとはいいがたいが，腎細胞癌や膀胱癌では無症候癌や健診発見癌の予後が有意に良好とする報告[6,7]も散見されることから今後も注目していきたい．

次にわれわれの5年癌特異性生存率は70%であった．単変量解析で組織学的異型度，深達度と予後が強く関連することはわれわれの結果でも明らかであり，また今までの多くの報告[3,4,8]でも同様であった．全体の生存率では1990年前後の報告[9~12]がいずれも5年生存率37～52%の数字であるのに対し，2000年前後の報告[4,5,13,14]はいずれも64～74%とわれわれ同様高い数字が報告されている．施設間で背景因子や解析対象期間が異なることを考慮しても，この10年間の治療成績の改善は間違いないものと思われる．そこでその改善に寄与した因子を解析するべく近年の術後 adjuvant 療法に注目した．ただ腎盂尿管癌は1施設での経験症例が年間数例であるため，症例集積期間が時に20年にも達してしまい治療成績に影響する因子に統一化が図りにくい欠点があった．篠原ら[14]は術前，術後の化学療法についてシスプラチン主体の化学療法2クール以上施行した T3，T4 の腎盂尿管腫瘍例（集積期間17年間）では化学療法により予後が改善されるとして補助化学療法の意義を認めている．秋野ら[8]も症例数は少ないものの同様の比較（集積期間12年間）を行い，術後補助化学療法の優位性を報告している．しかしいずれも化学療法の統一化がなされていないか，あまりに症例数が少なすぎて信頼性に欠けるきらいがある．われわれは今回 MEC 療法を24例，MVAC 療法を3例に行った．MEC 療法も MVAC 療法も似かよった内容のレジメであるので一括して，かつ組織学的異型度および深達度をあわせた no-adjuvant 群を対象集団として retrospective に比較検討したが，有意差はえられなかった．ただ本検討でも CDDP 累積投与量や化学療法の回数は対象症例が片腎の高齢者であったことからばらつきが多かった．一方腎盂尿管癌全体の癌特異性生存率の向上は本検討も含め過去10年間の本邦報告[3~5,9~12]からも明らかなので，進行症例に対する標準化された化学療法を含めた集学的治療に関する randomized prospective study が是非必要であろう．

今回注目されたもうひとつの点は膀胱再発の意味であった．腎盂尿管癌の術後膀胱腫瘍の発現は今回は99例中27例（27.2%）であった．これら膀胱再発例はいずれも表在性で，27例中24例（85.2%）が術後1年以内に膀胱腫瘍が発生していた．全例で TUR が施行され，引き続き BCG などの膀胱注入を行ったものが3例みられた．しかし他部位への再発により死亡した例はあるものの，全例で膀胱温存は可能であった．同様の検討を行った Morioka ら[5]によると93例中40例（43.0%）と膀胱再発が高頻度にみられたとし，うち術後1年以内の膀胱腫瘍発現がわれわれ同様32例（80%）としている．ただかれらの検討ではこのうち10例，25%が浸潤性に発展したとし，われわれの検討とはその点で異なった．したがってわれわれの例では膀胱再発群の予後は良好で，膀胱外再発群との間で明らかな差が認められ（$p<0.001$），その曲線はおおむね全体の癌特異性生存率と重なるか，それをうわまわるものであった．したがって膀胱再発に関しては原発巣摘除後1年以内が注意が必要で，また膀胱再発が予後不良を直接示唆しないと考えた．

多変量解析を用いた予後規定因子の検討は最近多くの報告がみられる．上述のごとく組織学的深達度や細胞組織学的異型度は単変量としては予後と強く関連するものの，その他の背景因子を標準化して予後因子の重みを評価する必要があるためであろう．松下ら[16]は組織学的異型度，深達度，リンパ管侵襲，静脈侵襲，リンパ節転移などにつき多変量解析を行いリンパ管侵襲が最も有意な予後因子であったとし，堀口ら[17]は臨床的あるいは病理学的多種の因子をすべて解析し，予後因子としての深達度を重視している．また及川ら[3]は組織学的異型度，深達度，リンパ節転移，腫瘍長径の4つの因子の多変量解析モデルで深達度とリンパ節転移の有無が有意な因子としている．われわれは99例全症例のうち観察項目がすべて明らかな84例について8項目の観察事項を設けて多変量解析で検討したが，これは84例の対象集団（イベント数）では検討項目（変数）は8因子がほぼ適当と考えた[18]からで

ある．その結果，年齢（64歳以下と65歳以上）および深達度（pT1 以下と pT2 以上）で有意差（それぞれ p=0.0444 と p=0.0367）を認め，また初診時の自覚症状の有無も有意性はなかったが重要な予後因子（p=0.0590）であった．このことは従来の多変量解析の結果を覆すものではないが，あらたに年齢と診断の契機も重要性が高いと考え，今後無症候例の発見に積極的に努めるべきと考えた．

結　　語

1. 最近10年間の腎盂尿管癌99例の臨床的解析を行った．

2. 全例の癌特異性生存率は3年78%，5年70%であった．

3. 無症状の症例は28例におよび，かつ多変量解析では予後因子として無視できないものと思われた．

4. 従来からいわれている組織学的異型度，深達度は依然として重要な予後因子であった．

5. 膀胱内再発は予後不良とはいえず，他部位の再発とは異なる機序と思われた．

6. 今回の多数例の検討でも術後（CDDP を中心とする）全身化学療法の有用性は証明できなかったが，引き続き検討が必要である．

本論文の要旨は第89回日本泌尿器科学会総会（2001年4月16日，神戸）で発表した．

文　　献

1) 日本泌尿器科学会　日本病理学会編：泌尿器科・病理腎盂・尿管癌取扱い規約，第1版，金原出版，東京，1990
2) 園田孝夫，大島伸一，大森弘之，ほか（ESWL 検討委員会）：Endourology，ESWL による結石治療の評価基準．日泌尿会誌 **80**：505-506，1989
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) 吉田　徹，梶田洋一郎，岩城秀出洙，ほか：腎盂尿管癌の臨床的検討．泌尿紀要 **46**：77-81，2000
5) Morioka M, Jo Y, Furukawa Y, et al.: Prognostic factors for survival and bladder recurrence in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. Int J Urol **8**: 366-373, 2001
6) 新宅一郎，鈴木康義，内啓一郎，ほか：検診超音波検査により発見された腎癌の特徴．日泌尿会誌 **91**：43-48，2000
7) 池本　庸，波多野孝史，簗田周一，ほか：健診腹部超音波検査で発見される泌尿器科悪性腫瘍例の検討．日泌尿会誌 **90**：833-837，1999
8) 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
9) 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
10) 阿曽佳郎，牛山知己，田島　惇，ほか：腎盂尿管腫瘍46例の治療成績．日泌尿会誌 **80**：69-73，1989
11) 西村和郎，今津哲史，坂上和弘，ほか：腎盂尿管腫瘍の臨床的観察．泌尿紀要 **38**：1009-1013，1992
12) 後藤章暢，郷司和男，武中　篤，ほか：腎盂尿管腫瘍47例の臨床的検討．日泌尿会誌 **81**：1002-1009，1990
13) 佐藤俊和，森川弘史，伊藤庸二，ほか：腎盂尿管癌の治療成績．日泌尿会誌 **91**：397，2000
14) 前田信之，梶尾圭介，丸山啄雄，ほか：腎盂尿管腫瘍の臨床的検討．日泌尿会誌 **92**：253，2001
15) 篠原　充，岡沢敦彦，鈴木　誠，ほか：腎盂尿管腫瘍の臨床的検討―特に補助化学療法の意義について―　日泌尿会誌 **86**：1375-1382，1995
16) 松下　靖，石動一将，小池博之，ほか：腎盂尿管腫瘍における予後因子の検討．日泌尿会誌 **91**：397，2000
17) 堀口　裕，西山　徹，橘　政昭，ほか：上部尿路腫瘍の再発予後因子についての検討．泌尿器外科 **14**：503，2001
18) 大橋靖雄，浜田知久馬：コックス回帰とその応用（PHREG プロシジャ）．生存時間解析 SAS による生物統計．p 105-113，東京大学出版会，東京，1995

(Received on November 26, 2002
Accepted on May 11, 2003)