

## 腎盂尿管癌の予後規定因子の検討

—平均核容積の有用性について—

静岡市立静岡病院泌尿器科 (科長: 佐々木美晴)

青山 輝義, 藤川 慶太, 佐々木美晴

PROGNOSTIC CRITERIA IN PATIENTS WITH RENAL PELVIC  
AND URETERAL CANCERS

—CLINICAL VALUE OF VOLUME WEIGHTED MEAN NUCLEAR VOLUME—

Teruyoshi AOYAMA, Keita FUJIKAWA and Miharu SASAKI

From the Department of Urology, Shizuoka City Hospital,

A retrospective, prognostic study was performed on 22 patients with transitional cell carcinoma of the upper urinary tract seen between Dec. 1982 and Jun. 1995. Unbiased estimates of volume weighted mean nuclear volume (MNV) were compared with age at the time of diagnosis, muscle invasion, and histological grading according to World Health Organization (WHO) classification on the prognostic value.

Estimates of MNV were significantly correlated ( $p=0.0135$ ) only with disease-specific survival of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract, contrary to age at the time of diagnosis ( $p=0.4865$ ), and muscle invasiveness ( $p=0.1756$ ). The analysis was not conclusive with regard to the WHO classification as the prognostic factor in this study. Estimates of MNV also were significantly correlated ( $p=0.0325$ ) with disease-specific survival in patients diagnosed histologically as grade 2. These findings indicate that estimates of MNV are useful for determining the prognosis of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract.

(Acta Urol. Jpn. 42 : 841-845, 1996)

**Key words :** Mean nuclear volume, Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract, Prognostic factor

## 緒 言

腎盂尿管癌の予後規定因子としては, grade, stage, 脈管侵襲, 腫瘍細胞の浸潤形式, 同時性の CIS や膀胱癌の存在の有無などの病理組織学的診断が有用とされている。しかし病理学的診断は主観的要素が強く<sup>1)</sup>より客観的な診断が必要である。Gundersen らによって確立された volume-weighted mean nuclear volume (MNV) の評価は, 再現性, 客観性の高い方法であり, 膀胱癌<sup>2)</sup>および前立腺癌<sup>3)</sup>の重要な予後規定因子であると報告されている。今回われわれはまだ検討されていない腎盂尿管癌患者の予後に関して MNV の有用性を検討した。

## 対象および方法

1982年12月より1995年6月までの間に, 当院にて加療した腎盂尿管癌32例の内, 膀胱癌を先行する3例, 手術不能例5例は除いた。さらに扁平上皮癌と診断された2例を除いて, 摘出標本より移行上皮癌と判明している22例を対象とし, 手術時年齢, stage, grade,

MNV との生存率の関係を検討した。

平均年齢68.0歳 (45~85), 男性15例, 女性7例, 患側は右側7例, 左側15例であった。手術内容は, 膀胱部分摘除術を伴う腎盂尿管全摘除術18例, 尿管部分摘除術2例, 腎摘除術2例であった。平均観察期間40.3月 (4月~147月) である。

術前の臨床病期の診断は超音波, 尿細胞診, 排泄性腎盂造影, 膀胱鏡, 逆行性腎盂造影, CTscan にて行った。

各症例の臨床病期, 日本泌尿器科学会腎盂尿管癌取扱い規約<sup>4)</sup>に準じた組織学的分類は Table 1 に示す

## 方 法

病理標本は20%ホルマリンにて固定し, ヘマトキシリン-エオジンにて染色した。組織診断は臨床経過を知らない一人の病理医が腎盂尿管癌取扱い規約にしたがって行った。

MNV の計測方法は次の通りである。まず, 病理組織診断に用いたのと同じスライドをプロジェクター

Table 1. Characteristics of 22 patients

Patient No.	Age	Sex	Side	Location	Grade	pTNM	MNV ( $\mu\text{m}^3$ )
1	68	M	L	pelvis	2	pT2N0M0	350.0
2	69	M	L	pelvis	2	pT1N0M0	364.4
3	64	M	L	pelvis	2	pT3N0M0	391.0
4	68	F	L	pelvis	2	pT3N0M0	307.0
5	65	M	L	pelvis	1	pT1N0M0	326.6
6	79	M	L	pelvis	2	pT1N0M0	474.1
7	45	M	L	pelvis	2	pT1N0M0	431.1
8	70	F	L	pelvis	2	pT2N0M0	263.9
9	74	M	L	pelvis	2	pT3N0M0	896.1
10	74	F	L	pelvis	2	pT3N0M0	458.8
11	67	M	L	pelvis	2	pT3N0M0	625.4
12	58	F	R	pelvis	2	pT3N1M1	595.4
13	58	F	R	pelvis	3	pT4N0M0	761.8
14	64	M	R	pelvis	3	pT3N0M0	724.9
15	71	M	L	ureter	2	pT1N0M0	170.0
16	73	M	L	ureter	2	pT4N0M0	373.8
17	85	F	L	ureter	2	pT3N0M0	394.7
18	48	M	L	ureter	3	pT3N1M0	450.4
19	73	M	R	ureter	2	pT1N0M0	150.6
20	71	M	R	ureter	1	pT1N0M0	246.7
21	78	M	R	ureter	2	pTisN0M0	326.8
22	74	F	R	ureter	2	pT2N0M0	803.2
average	68.0						449.4

付きの顕微鏡にて正確に1,600倍に拡大し, ポイントをうったテストシステム上に投影する. ここで Gundersen らによる point-sampling 法<sup>5,6)</sup>により計測する核を選び, ルーラーを用いて弦 (intercept) の長さを計測した. 上皮内癌 (CIS) 以外の移行上皮癌は, 核は特定の方向性がないとみなし, 任意の一定方向のみについて計測したが, CIS については任意に配列されているとはいえないため, vertical section として計測の方向を決定した. これらの方法の詳細については Baddeley らが報告<sup>7,8)</sup>している.

1 症例につき任意に4~8視野 (平均4.8視野), 62~113個 (平均88個) の核について intercept の長さを計測した. MNV は計測された各 intercept の3乗の平均に  $\pi/3$  をかけることによってえられる.

stage については各 stage の症例数が少ないこともあり, pT2 以上を muscle invasion 有りとし pT1 以下を muscle invasion なしとして検討した. また grade については grade 1~3 の3群間で検討を行ったが, grade 1 は2例, grade 3 は3例といずれも症例が少ないため結論するのは困難であると思われる.

2 群間の平均値の検定には Student t 検定を行い. 3 群間の平均値の検定には one way analysis of variance を行った. 生存率は各因子の cause specific survival を Kaplan-Meier 法によって算出し, 有意差の検定には Logrank 検定を行った. いずれの検定も  $p < 0.05$  以下を有意差ありとした.

## 結 果

1) MNV と grade および muscle invasion との関係

a. 各 grade 内における MNV の分布を検討したところ, 3 群間における one way analysis of variance では有意差を認めなかった ( $p=0.1236$ ).

b. Muscle invasion の有無と MNV の分布を検討したところ, Student t 検定にて両群間に有意差を認めた ( $p=0.0124$ ) (Fig. 1).

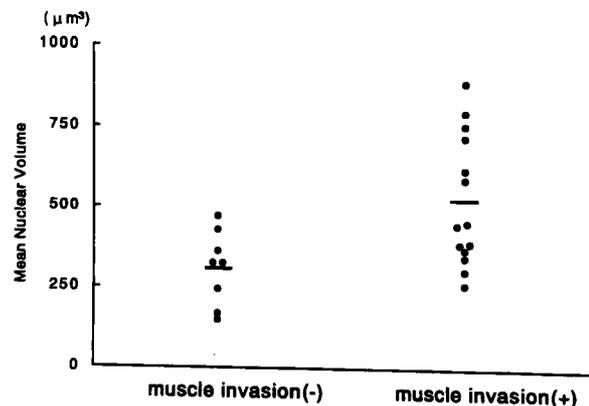


Fig. 1. Relationship between the mean nuclear volume and muscle invasion in patients with renal pelvic and ureteral cancers. The bar indicates the average of each group.

2) 各因子と生存率の関係

a. 年齢

中間値である70歳を境に2群にわけた生存率の検討の結果では、 $p=0.4865$ と2群間に予後の有意差を認めなかった。

b. Grade

組織学的異型度と予後との関係では、gradeの増加にともなって、生存率が低下する傾向が認められたものの、統計学的には有意差は認められなかったが ( $p=0.2504$ )、grade 1は2例、grade 3は3例といずれも症例が少ないため結論するのは困難である。

c. Muscle invasion

CISをのぞいた、muscle invasive 14例と non-invasive 7例において、生存率に関して2群間に有意差は認められなかった ( $p=0.1756$ ) (Fig. 2)。

d. 全症例における MNV

MNVの中間値  $390 \mu m^3$ によって2群に分けると、予後に関して、MNVが小さい群で有意に予後が良好であった ( $p=0.0135$ ) (Fig. 3)。

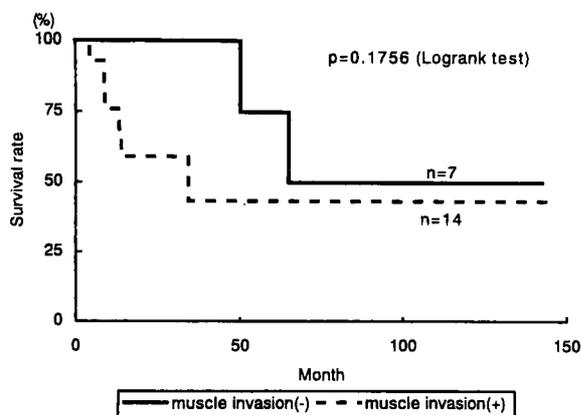


Fig. 2. Kaplan-Meier cause-specific survival functions in 21 patients except one patient with CIS according to muscle invasion.

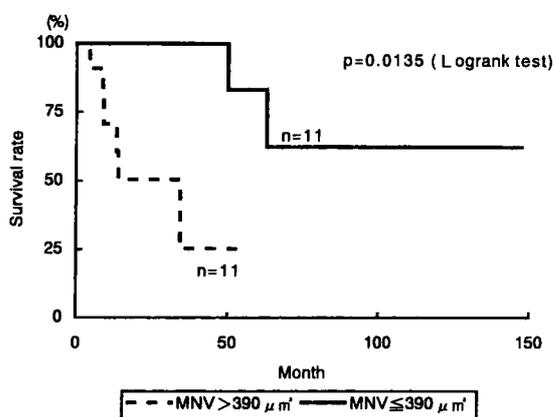


Fig. 3. Kaplan-Meier cause-specific survival functions according to estimates of mean nuclear volume.

e. grade 2 症例における MNV

Grade 1は2例とも  $MNV < 390 \mu m^3$ であり、grade 3の3例もすべて  $MNV > 390 \mu m^3$ であることから、比較的症例の多い grade 2において、やはり中間値の  $390 \mu m^3$ によって2群に分けると、予後に関して、MNVが小さい群で有意に予後が良好であった ( $p=0.0325$ ) (Fig. 4)。

考 察

腎盂尿管癌は膀胱癌に比較して予後不良とされており、全体の5年生存率で45%程度とされている<sup>9)</sup>。

腎盂尿管癌で予後を左右する因子として、発生部位や多発性は予後に関係ないとする報告<sup>10)</sup>と、多発性に腎盂および尿管に発生するときは予後不良であるとする報告<sup>11)</sup>がある。

また、主病巣以外の dysplasia や CIS の有無については、その予後との関係については結論がえられていない<sup>12,13)</sup>。

Stage に関しては、いわゆる非浸潤癌 (pTa, pT1) 浸潤癌 (pT2, pT3, pT4) という分類ではなく pTa, pT1 と pT2 と pT3, pT4 の3群間で予後に有意差がみられたとする報告がある<sup>13)</sup>が、今回の検討では筋層浸潤の有無による分類では有意差は認められなかった。

さらに、組織学的異型度については多くの報告で最も重要な予後規定因子であるとしている<sup>14,15)</sup>。ほかに脈管・壁内リンパ管侵襲も予後を左右する因子とする報告があるが、これらは組織学的異型度によく相関していると考えられている<sup>16)</sup>。

今回われわれの検討では、年齢、筋層浸潤の有無では、予後との相関は認められなかった。異型度のみが相関の傾向を示したが、grade 1, grade 3の症例が少なく、結論にはいたらなかった。

移行上皮癌の進行例でシスプラチンを含んだ化学療法が、生存率の向上に有効とする報告がある<sup>16)</sup>、術後化学療法を行うことに再発率の低下という形で患者のえる利益に対して、その副作用という不利益を考慮にいれての治療方針決定に予後を規定する因子はきわめて重要である。临床上、腎盂尿管癌について pT2 は進行例とみなされないことが多く、術後化学療法はほとんど pT3 以上か、遠隔転移のある症例に対して行われているのが実状といえる。しかし前述のように5年生存率が低いとされる現状では、従来進行例とされていない症例のなかで予後を規定する因子を検討し、必要と思われる症例に積極的に化学療法を試みることにより、さらに治療成績が向上する可能性があるのではないかと考えられる。既述のように、その予後を規定する因子として、組織学的異型度が重要視されている。しかしながら組織学的異型度は、主観的

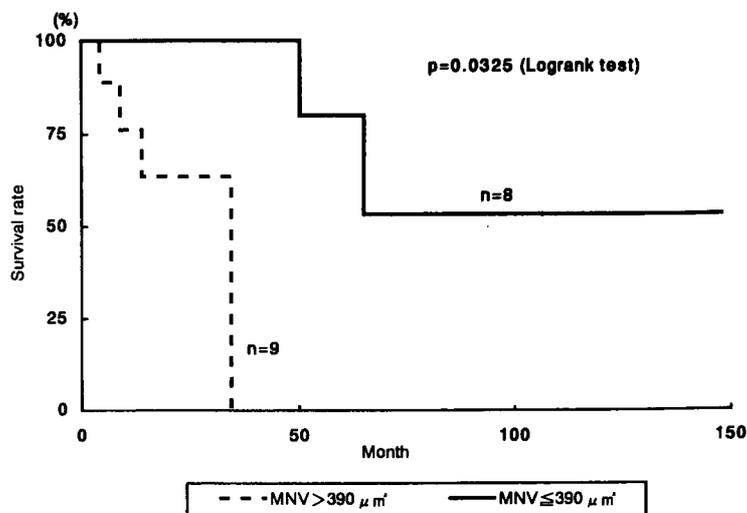


Fig. 4. Kaplan-Meier cause-specific survival functions according to estimates of mean nuclear volume in 17 patients diagnosed histologically as grade 2.

判断の要素からのがれがたく、何らかの客観的指標が望まれる。一方、Gundersen らによって確立された MNV の評価は、再現性、客観性の高い方法であり、すでに膀胱癌および前立腺癌の重要な予後規定因子であると報告されている。膀胱癌の検討では MNV の小さい群が生存率が高く、膀胱内再発率が低いことが示されている<sup>2)</sup> 腎盂尿管癌においても MNV が有力な予後規定因子となることが予想されていたが、今まで検討がなされていなかった。今回の検討では症例数は少ないものの、腎盂尿管癌でも、全症例のみならず、組織学的異型度のうち、grade 2 内でも予後規定因子として有用である可能性が示されたことは、腎盂尿管癌の術後で、従来進行例とされていない症例のなかで予後不良例を客観的指標により選択できる可能性も示唆されたのではないと思われる。しかしまだ少数例での検討であり、さらに多数例での検討が今後必要である。

## 結 語

1) 腎盂尿管癌において、MNV のみが生存率と有意に相関し、年齢、筋層浸潤とは有意な関係は認められなかった。grade に関しては結論にいたらなかった。

2) 腎盂尿管癌においても MNV は予後規定の重要な因子であると示唆された。

## 文 献

- 1) Sørensen FB: Biology of disease: Quantitative analysis of nuclear size for objective malignancy grading: a review with emphasis on new, unbiased stereologic methods. *Lab Invest* **66-1**: 4-23, 1992
- 2) Sasaki M, Sørensen FB, Fukuzawa S, et al.:

Quantitative histopathology in the prognostic evaluation of patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* **72-8**: 2470-2483, 1993

- 3) Fujikawa K, Sasaki M, Aoyama T, et al.: Prognostic criteria in patients with prostate cancer: correlation with volume weighted mean nuclear volume. *J Urol* **154**: 2123-2127, 1995
- 4) 日本泌尿器科学会・日本病理学会編: 腎盂尿管癌取り扱い規約, 第1版, 金原出版, 東京, 1990
- 5) Gundersen HJG and Jensen EB: Stereological estimation of the volume-weighted mean volume of arbitrary particles observed on random sections. *J Microsc* **138**: 127-142, 1985
- 6) Gundersen HJG and Jensen EB: Particle sizes and their distributions estimated from line- and point-sampled intercepts: including graphical unfolding. *J Microsc* **131-3**: 291-310, 1983
- 7) Baddeley AJ, Gundersen HJG and CruzOrive LM: Estimation of surface area from vertical sections. *J Microsc* **142**: 259-276, 1986
- 8) 佐々木美晴, 中村英二郎, 金子嘉志: Stereologyによる非腫瘍部分膀胱粘膜の平均核容積の測定—Vertical sectionによる計測—. *泌尿紀要* **37**: 679-684, 1991
- 9) Robert PH, Assaad MM and Gerald PM: Tumor grade and stage as prognostic variables in upper tract urothelial tumors. *Cancer* **62**: 2016-2020, 1988
- 10) 田代和也, 中條 洋, 岩室紳也, ほか: 腎盂尿管癌の腫瘍発生部位と予後の検討. *日泌尿会誌* **86-2**: 279-282, 1995
- 11) Booth CM, Cameron KM and Pugh RCB: Urothelial carcinoma of the kidney and ureter. *Br J Urol* **52**: 430-435, 1980
- 12) 三宅範明, 米田文男, 田尾 茂: 腎盂尿管粘膜上皮の病理組織学的研究. 第2報: 特に腎盂尿管腫

- 瘍における非腫瘍性病変について. 日泌尿会誌  
**78-5**: 893-898, 1987
- 13) 井上善雄, 秋山昌範, 住吉義光: 腎盂尿管腫瘍に  
 における病理組織学的因子と予後. 西日泌尿 **57**:  
 150-153, 1995
- 14) Kirkali Z, Moffat LEF, Deane RF, et al.: Urothelial  
 tumors of the upper urinary tract. Br J Urol **64**:  
 18-24, 1989
- 15) Krogh J, Kvist E and Rye B: Transitional cell  
 carcinoma of the upper urinary tract: prognostic  
 variables and post-operative recurrences. Br J  
 Urol **67**: 32-36, 1991
- 16) 篠原 充, 岡沢敦彦, 鈴木 誠, ほか: 腎盂尿管  
 腫瘍の臨床的検討—特に補助的化學療法の意義に  
 ついて. 日泌尿会誌 **86-8**: 1375-1382, 1995  
 (Received on April 1, 1996)  
 (Accepted on July 2, 1996)