

## 膀胱腫瘍症例の経過観察中に尿管腫瘍を併発した4例の病理組織学的検討

三品泌尿器科医院 (院長: 三品輝男)

三 品 輝 男

### HISTOPATHOLOGICAL STUDY OF SECONDARY URETERAL TUMORS OCCURRING IN 4 CASES OF BLADDER TUMORS

Teruo MISHINA

*Mishina Urological Office*

(Chief: Dr. T. Mishina)

Ureteral tumors were found in 4 out of 88 patients with bladder tumors who had been followed up at our clinic between July 4, 1984 and June 30, 1986. Radical nephroureterectomy and partial cystectomy were performed in 3 of them, and transurethral resection in the remaining one. The pathogenesis of the secondary ureteral tumors was discussed from the standpoints of implantation by vesicoureteral reflux, multicentricity, lymphatic or vascular spread and direct extension along the mucosa in these 4 cases. The ureteral tumor might have occurred in cases with multiple, recurrent or high grade bladder tumors and in cases with bladder tumors suffering from vesicoureteral reflux. This study suggests that urine cytology, cystoscopy, retrograde cystography and excretory urography might be necessary in the cases of bladder tumors that had been treated with surgery with bladder preserved.

**Key words:** Bladder tumor, Secondary ureteral tumor, Multicentricity of bladder tumor, Vesicoureteral reflux

#### はじめに

膀胱腫瘍は泌尿器悪性腫瘍中でも、最も頻度の高いものである。本疾患に対する膀胱保存手術後の膀胱腫瘍再発率は諸家により40~80% (Green ら<sup>1)</sup> 1973, Althausen ら<sup>2)</sup> 1976)といわれている。一方膀胱腫瘍症例の術後経過観察中にみられる尿管腫瘍の再発率は Michali & Correa<sup>3)</sup> (1982)によれば0.26%, Walzer & Soloway<sup>4)</sup> (1983)によれば0.3% (337例中1例), Linker & Whitmore<sup>5)</sup> (1975)によれば0.96% (312例中3例)および England ら<sup>6)</sup> (1981)によれば1.5% (332例中5例)および Lindell & Lehtonen<sup>7)</sup> (1975)によれば6.4% (110例中7例)となっている。

著者<sup>8)</sup>も最近88例の膀胱腫瘍の経過観察中に4例の尿管腫瘍症例を経験したので、これら4例を詳述し、併せて膀胱腫瘍に対する膀胱保存手術後の経過観察における注意すべき点を明らかにしようと思う。

#### 症 例

症例1 F.S., 62歳, 男, 会社員

初診: 1984年7月6日, 1973年10月肉眼的血尿を訴え京都府立医大附属病院泌尿器科受診, 内視鏡上尿管口後方に小指頭大とクルミ大の乳頭状有茎腫瘍を認めた (Fig. 1-A)。同年10月17日膀胱部分切除術兼左尿管膀胱新吻合術を施行。病理組織学的検索にて transitional cell carcinoma G2, pT1NOMO (Fig. 1-B)と判明した。以後3回再発のため TUR-Bt を受けていた。そこで5-Fu 1,000 mgによる間歇的再発予防注入療法 (PPI)を行なった。同療法を1984年7月以後も三品泌尿器科医院にて引き続き施行していた。尿細胞診にて Papanicolaou class IV~V を頻回に認め、1985年1月12日内視鏡下に random cold cup biopsy を行ない carcinoma in situ が発見された (Fig. 1-C)。本人の希望もあり、治療を目的とした Mitomycin C (以下 MMC と略す) 膀胱内注

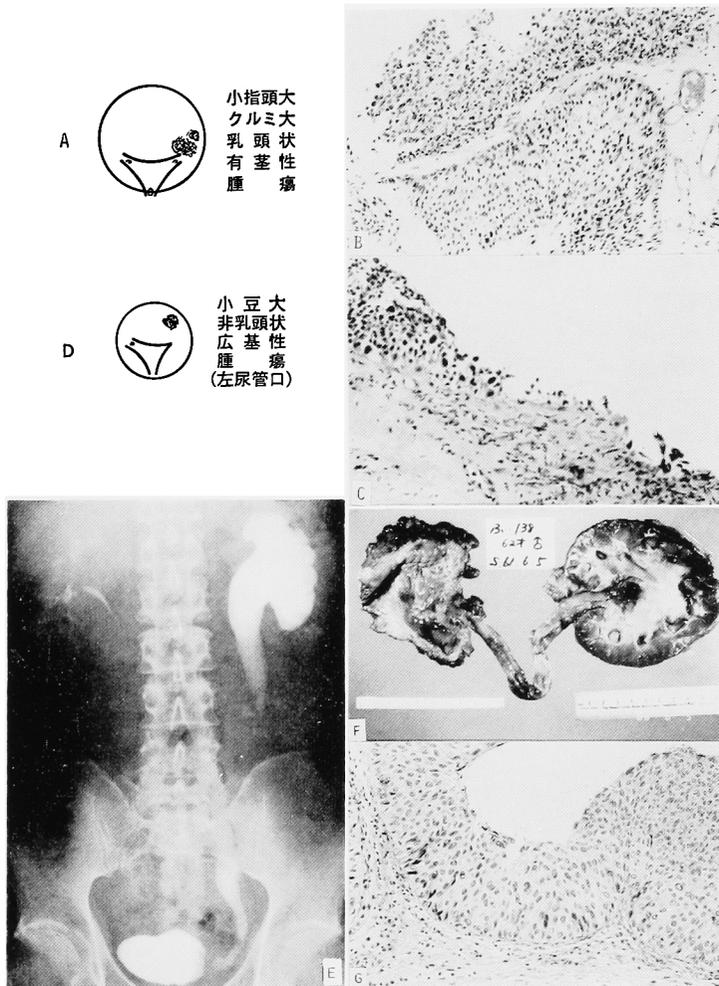


Fig. 1. A: Case 1 F.S., 62-year-old male. Cystoscopic findings (October, 1973). B: Transitional cell carcinoma, G2, pT1. Partial cystectomy with 1-ureterovesicostomy (October 10., 1973). C: Carcinoma in situ. Cold cup biopsy (January 12, 1985). D: Cystoscopic findings (February 17, 1986). E: DIP (left non-functioning kidney)+Left translumbar pyelography (March 15, 1986). F: Extirpated kidney (left), ureter (left) and bladder Left nephroureterectomy+radical cystectomy+lymphadenectomy+ileal conduit (June 5, 1986). G: Transitional cell carcinoma of left-ureter, G2, pT1.

入療法 (POI) と Tegafur 坐剤およびビンパニール投与による免疫化学療法を施行した。1985年7月1日には膀胱粘膜の random biopsy により病理組織学的には CIS は消失し, cystitis を残すのみとなり, 治療を MMC による PPI に変更した。同年11月19日より再び尿細胞診が class IV となり, 再度 MMC による POI, Tegafur 坐剤およびビンパニール投与による免疫化学療法を施行した。1986年2月17日内視鏡にて左尿管口 (移植された尿管口) に pea-sized, solid tumor を認め (Fig. 1-D), 生検にて TCC, G3

と判明した。同年3月17日 DIP にて左無機能腎を認め, 引き続き trans-lumbar pyelography (TLP) を行なったところ, 左尿管腫瘍の併発が証明された (Fig. 1-E)。そこで術前に 4,000 rads の  $Co^{60}$  照射を行ない, 1986年6月5日に根治的左腎尿管および膀胱全摘出術+リンパ節郭清術+回腸導管形成術を行なった。術後の病理組織学的検討により, 尿管腫瘍は TCC, G2, pT1NOMO で (Fig. 1-F), 膀胱腫瘍は TCC, G0, pTaNOMO であった。術後経過は順調で半年後の現在再発の徴なく, DIP にも右上部尿路

に異常を認めない。

症例2：Y.T., 66歳, 男, 会社員

初診：1984年7月4日。1981年5月19日肉眼的血尿を訴え京都府立医大附属病院泌尿器科を受診。内視鏡にて左後壁に拇指頭大, 乳頭状, 有茎性の腫瘍が認められ (Fig. 2-A), MMCによるPOI療法後1981年9月14日TUR-Btを施行した。病理組織学的検索にてTCC, G3, pT1 (Fig. 2-B)であった。そ

の後1982年1月18日左後壁に多発性腫瘍の再発をみTUR-Bt (TCC, G2, pT1) 1983年10月19日右尿管口周囲の多発性腫瘍再発のためMMC+CAによるPOIとTegafur坐剤投与にて加療。1984年6月6日膀胱三角部に再発する腫瘍に対しTUR-Bt (TCC, G3, pT1)を施行した。1984年7月より三品泌尿器科医院にてfollowしていたが1984年7月18日再発のためMMC+5-FUによるPOI+Tegafur坐剤

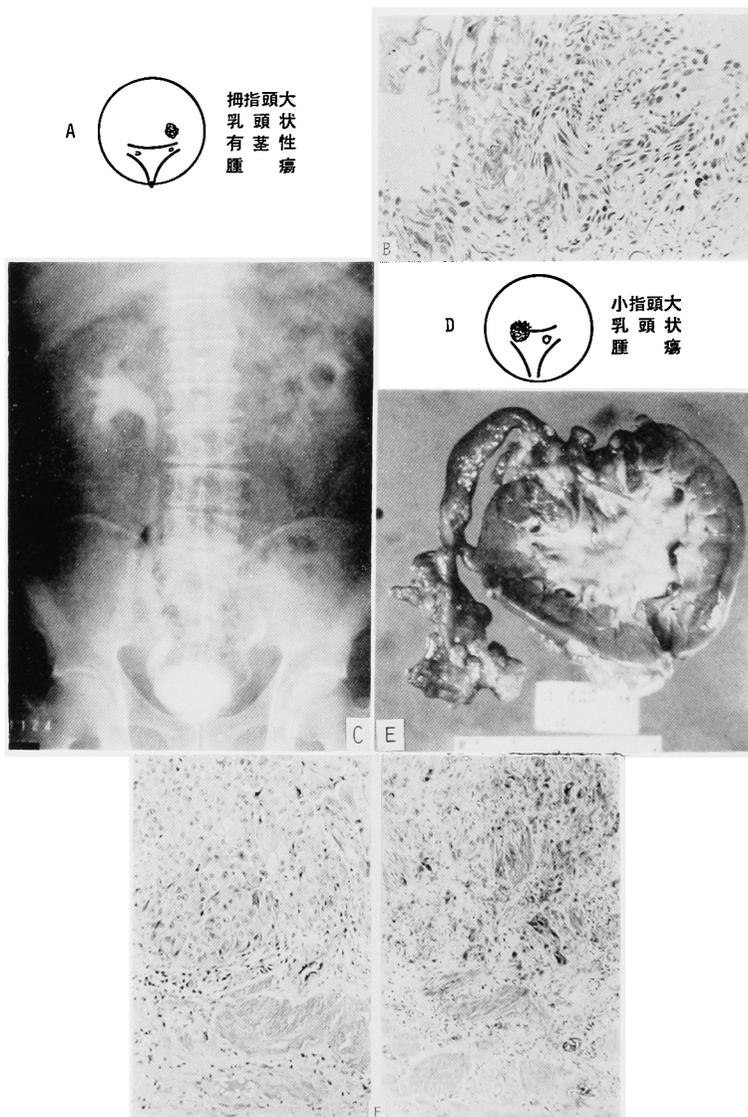


Fig. 2. A: Case 2 Y.T., 66-year-old male. Cystoscopic findings (September, 1981). B: Transitional cell carcinoma, G3, pT1. TUR-Bt (September 14, 1981). C: DIP (right hydroureter) (November 24, 1984). D: Cystoscopic findings (January 30, 1985). E: Extirpated kidney (right), ureter (right) and bladder Right nephroureterectomy+partial cystectomy+lymphadenectomy (March 8, 1985). F: Transitional cell carcinoma of right ureter, G3, pT2.

+OK-432 による immunochemotherapy 施行後、1984年11月2日 TUR-Bt (TCC, G3, pT1) を施行した。1984年11月24日の DIP (Fig. 2-C) にて右尿管腫瘍の併発が疑われ1985年1月30日の内視鏡にて尿管口内よりの腫瘍を確認 (Fig. 2-D)。1985年2月22日右尿管口の TUR にて、TCC, G3 と判明した。immunochemotherapy 続行しつつ Co<sup>60</sup> 2,000 rads 照射後、1985年3月8日根治的右腎尿管全摘出術+膀胱部分切除術+リンパ節郭清術を施行した (Fig. 2-E)。病理組織学的検索により尿管の TCC, G3, pT2 (Fig. 2-F) と判明した。

症例3：A.S., 63歳, 女, 主婦

初診：1984年7月18日。1984年6月初旬無症候性血尿を訴え京都府立医大附属病院泌尿器科受診。内視鏡にて左尿管口後外方に示指頭大、乳頭状、広基性腫瘍とその娘腫瘍および膀胱三角部全体を占めるピロード

状腫瘍を認め (Fig. 3-A)。MMC による POI 療法後、1984年6月27日 TUR-Bt を施行した。病理組織学的検索により TCC, G3, pT1 であった (Fig. 3-B)。その後三品泌尿器科医院にて MMC による PPI を施行したが、膀胱刺激症状発生のため9月末にて中止した。1985年3月6日の DIP にて左尿管下部に造影剤の停滞があり (Fig. 3-C)、内視鏡検査により左尿管口部より腫瘍が突出しており (Fig. 3-D)、尿管口の TUR にて TCC, G3 と判明した。1985年3月30日根治的左腎尿管全摘出術+膀胱部分切除術を施行した (Fig. 3-E)。病理組織学的検索により尿管の TCC, G3, pT1 と判明した (Fig. 3-F)。

症例4 O.S., 61歳, 女, 無職

初診：1984年7月26日。1984年6月初旬無症候性血尿を訴え、京都府立医大附属病院泌尿器科受診。内視鏡にて左尿管口後方に小指頭大、乳頭状、有茎性腫瘍

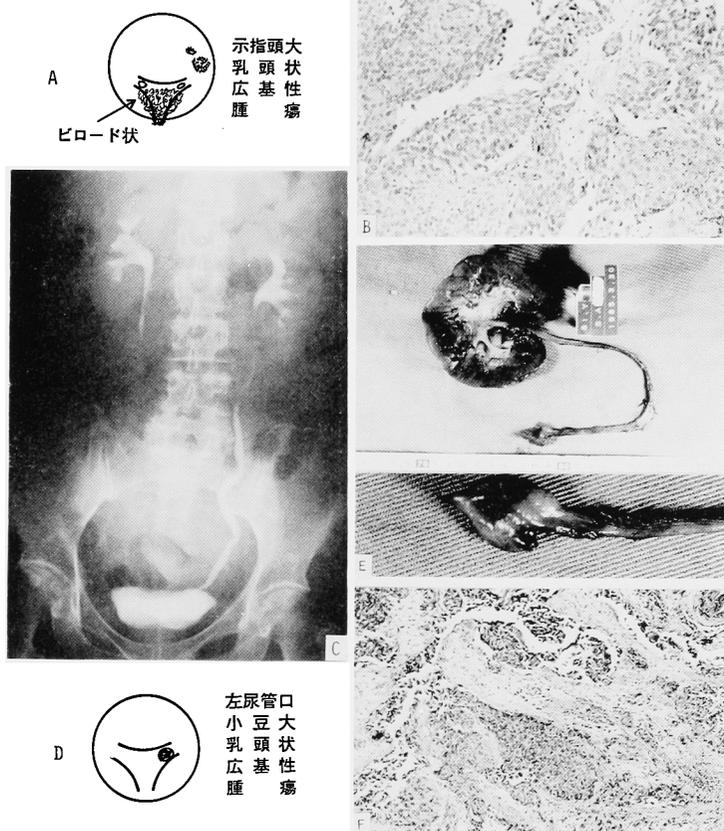


Fig. 3. A: Case 3 A.S., 63-year-old female. Cystoscopic findings (June, 1984). B: Transitional cell carcinoma, G3, pT1. TUR-Bt (June 27, 1984). C: DIP (left slight hydronephrosis) (March 6, 1985). D: Cystoscopic findings (March 12, 1985). E: Extirpated kidney (left) and bladder (left) Left nephroureterectomy+partial. cystectomy (March 30, 1985). F: Transitional cell carcinoma of left ureter, G3, pT1.

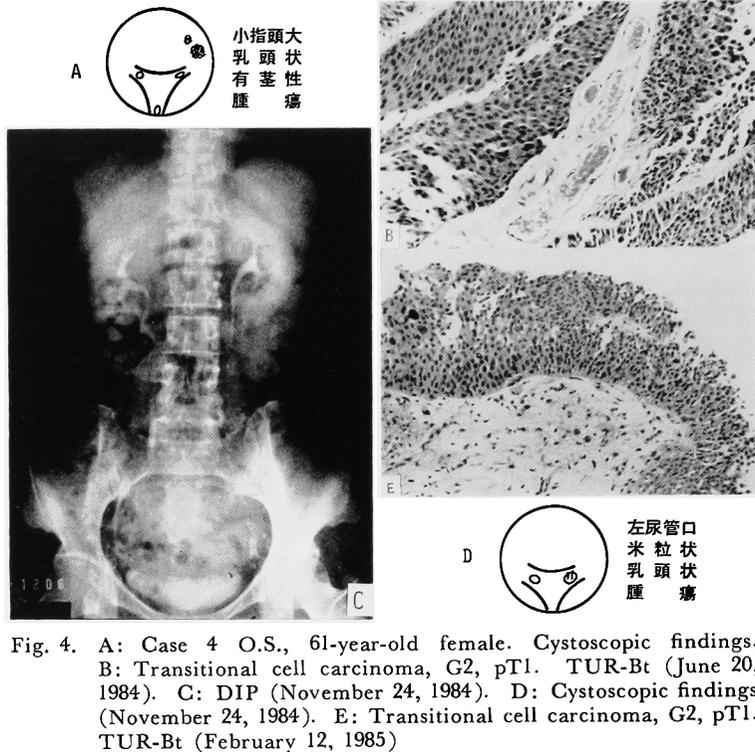


Fig. 4. A: Case 4 O.S., 61-year-old female. Cystoscopic findings. B: Transitional cell carcinoma, G2, pT1. TUR-Bt (June 20, 1984). C: DIP (November 24, 1984). D: Cystoscopic findings (November 24, 1984). E: Transitional cell carcinoma, G2, pT1. TUR-Bt (February 12, 1985)

とその娘腫瘍を認め (Fig. 4-A), MMC による POI を施行後, 1984年6月20日 TUR-Bt を施行した. 病理組織学的検索により TCC, G2, pT1 と判明した (Fig. 4-B). その後三品泌尿器科医院にて follow を行っていた. 1984年11月の DIP にて特に異常を認めなかったが (Fig. 4-C), 同年11月24日の内視鏡にて, 左尿管口内に米粒大乳頭状腫瘍を認め (Fig. 4-D), MMC による POI と Tegafur 坐剤による治療を行なった. 1985年2月12日左尿管口の TUR-Bt を施行し, 病理組織学的検索により TCC, G2, pT1 と判明した (Fig. 4-E).

## 考 察

腎盂尿管腫瘍に対する単純腎摘出術後残存尿管に腫瘍が発生する率は20~80% (Strong ら<sup>9)</sup> 1976), 腎盂尿管腫瘍に対する根治的腎尿管全摘出術+膀胱部分切除術後, 膀胱腫瘍が発生する率は20~50% (Murphy ら<sup>10)</sup> 1980, Kakizoe ら<sup>11)</sup> 1980), 膀胱腫瘍に対する膀胱全摘後に尿道に腫瘍が発生する率は4~12% (Cordonnier & Spjut<sup>12)</sup> 1962, Schellhammer & Whitmore<sup>13)</sup> 1976), 膀胱腫瘍に対する膀胱保存手術後に膀胱に腫瘍が再発する率は40~80%といわれている. これらの腫瘍発生率と比較すると, 膀胱腫瘍の術

後経過観察中における尿管腫瘍発生率はすでに述べたごとく, 0.3~6.4%と1桁低い値である.

一般に尿路腫瘍が異所性に発生する原因としては 1) implantation, 2) multicentricity, 3) lymphatic or vascular spread, 4) direct extension, 5) independent tumors などが考えられるが<sup>14)</sup>, 膀胱腫瘍の経過観察中に発生する上部尿路腫瘍としては, 1) VUR による implantation, 2) multicentricity, 3) lymphatic or vascular spread, 4) direct extension along the mucosa の4つが理論的に考えられる<sup>15)</sup>. implantation の方式には下行性と上行性 (VUR) の2つがあり, 膀胱腫瘍より尿管腫瘍が続発する場合には上行性 (VUR) しかありえない. このことより考えると, 腎盂尿管腫瘍術後に膀胱腫瘍が, また膀胱腫瘍の術後に尿道腫瘍が発生する率が膀胱腫瘍の術後に上部尿路腫瘍の発生する率より高い原因として, この下行性 implantation の果たす役割が大変重要であるように思える.

さて, 第1の要因である VUR による implantation についてであるが, 動物実験においては McDonald ら<sup>16)</sup> (1954) により証明されており, 臨床的には古くは Hellstrom<sup>17)</sup> (1950), Nilson<sup>18)</sup> (1958) により観察されている. 最近においては Affre ら<sup>15)</sup>

(1981)によれば、膀胱腫瘍に対するTUR-Bt後のVURの発生した症例の15%にVUR発生側に腎盂あるいは尿管腫瘍の発生をみている。一方、膀胱腫瘍に対する初診後2～16年後に上部尿路腫瘍の発生を16例にみており、これら16例はVURが証明されたか臨床的にVURの存在が十分考えられた。したがって著者は剝離された腫瘍細胞が膀胱から上部尿路にVURによりimplantationをきたすことにより膀胱腫瘍症例に上部尿路腫瘍が合併すると示唆している。一方Mukamelら<sup>19)</sup>(1985)は再発性のlow stage, low gradeの膀胱移行上皮癌症例で、一側もしくは両側VURを伴う27例の膀胱腫瘍に対しTUR-Btを行ない、術後1～2日目より7～10日間thio-TEPA注入を併用した。術後18年間経過観察するも上部

尿路腫瘍の再発は認められなかったことより、thio-TEPAの術直後の膀胱内注入が腫瘍細胞の上部尿路へのimplantationを阻止したのであろうと説明している。

次に第2の要因であるmulticentricityについてであるが、この説はおもにSharmaら<sup>20)</sup>(1970)およびShadeら<sup>21)</sup>(1971)により提唱され、膀胱全摘後の尿管の病理組織学的検討を系統的に行ない、carcinoma in situの存在をそれぞれ8.5%および15%の症例に発見している。さらにShadeはmicroscopic epithelial tumorも6%に発見している。

第3の要因であるlymphatic or vascular spreadおよび第4の要因であるdirect extension along the mucosaも十分理論的に考えられる。

Table 1. Primary bladder tumors in 4 cases

No.	症例番号	年齢	性別	発生部位	腫瘍形状	腫瘍数	病理組織所見	Grade	Stage	治療法
1	F.S.	62	男	左尿管口近傍	小指頭大ククルミ大乳頭状有茎性	2	TCC	G2	pT1	膀胱部分切除術 左尿管膀胱新吻合術
2	Y.T.	66	男	左後壁	小指頭大乳頭状有茎性	1	TCC	G3	pT1	TUR-Bt
3	A.S.	63	女	三角部全部左側壁	示指頭大乳頭状三角部ピロード状	3	TCC	G3	pT1	TUR-Bt
4	O.S.	61	女	左側壁	小指頭大乳頭状有茎性	2	TCC	G2	pT1	TUR-Bt

全例にMMC注入療法施行

Table 2. Secondary ureteral tumors occurred in 4 cases of bladder tumor

症例番号	BC再発回数	BC-UC発生間隔	発生部位	病理組織	Grade	Stage	DIP	治療
1	5	13年	左壁内尿管	TCC	G2	pT1	無機能腎	左腎尿管膀胱全摘出術 リンパ節郭清術 回腸導管形成術
2	4	4年	右壁内尿管	TCC	G3	pT2	水尿管	右腎尿管全摘出術 膀胱部分切除術 リンパ節郭清術
3	0	9ヶ月	左壁内尿管	TCC	G3	pT1	水尿管	左腎尿管全摘出術 膀胱部分切除術
4	0	5ヶ月	左尿管口	TCC	G2	pT1	正常	TUR-Ut

さて今回著者の経験した4症例の尿管腫瘍発生因を考察する前に臨床経過をまとめる目的で Table 1 および 2 を作製した。まず症例 1 についてであるが、初発腫瘍は 2 個で初発より 5 回再発を繰り返し、特に尿管腫瘍再発前の 1 年間には膀胱粘膜全面に CIS の発生をみている。おそらくは multicentricity によりその時すでに左尿管内にも CIS が存在しており、成長して肉眼的腫瘍となったと考えられる。また direct extension along the mucosa も否定はできない。

症例 2 については、初発膀胱腫瘍は 1 個で初発後 4 回の再発を繰り返し尿管腫瘍の発生をみており、臨床的にも VUR の存在が十分疑われているので、尿管腫瘍の発生因としては VUR による implantation が考えられる。

症例 3 については、初発腫瘍は 3 個で初発後 9 カ月を経て尿管腫瘍の発生をみている。本症例には左 VUR も証明されており、尿管腫瘍の発生因としては VUR による implantation および、multicentricity の 2 つが考えられる。

症例 4 については、初発腫瘍は 2 個で初発より 5 カ月後に左尿管口部に腫瘍の発生をみている。尿管腫瘍の発生因としては multicentricity が考えられる。

これら 4 例より尿管腫瘍を併発しやすい膀胱腫瘍として、多発性、再発性および high grade 腫瘍と VUR の併存が考えられる。

## 結 語

88 例の膀胱腫瘍症例の経過観察中に 4 例の尿管腫瘍の合併をみた。これら症例の臨床的文献的検討により、次の結論を得た。

1) 多発性、再発性および high grade 膀胱腫瘍症例には尿管腫瘍の発生をきたしやすい。

2) VUR を合併する膀胱腫瘍例には腫瘍細胞の implantation による尿管腫瘍の発生をきたしやすい。

3) したがって、膀胱腫瘍に対する膀胱保存手術後の経過観察には、尿細胞診、内視鏡検査、CG および DIP が是非必要であろう。

本論文の要旨は、第 24 回日本癌治療学会総会 (1986 年 10 月 9 日、於：松江) にて発表した。

## 文 献

- 1) Green LF, Hanash KA and Farrow GM: Benign papilloma or papillary carcinoma of the bladder? J Urol 110: 205~207, 1973
- 2) Althausen AF, Prout GR Jr and Daiy JJ: Non-invasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. J Urol 116: 575~580, 1976
- 3) Michali P and Correa RJ: The risk of upper urinary tract tumor in patients with bladder carcinoma. Read at annual meeting of American Urological Association, abstract 515, Kansas City, Missouri, May 16~20, 1982
- 4) Walzer Y and Soloway MS: Should the follow up of patients with bladder cancer include routine excretory urography? J Urol 130: 672~673, 1983
- 5) Linker DG and Whitmore WF: Ureteral carcinoma in situ. J Urol 113: 777~780, 1975
- 6) England HR, Paris AMI and Blandy JP: The correlation of T1 bladder tumor history with prognosis and follow-up requirements. Br J Urol 53: 593~597, 1981
- 7) Lindell O and Lehtonen T: Upper urinary tract transitional cell carcinoma after total cystectomy for bladder cancer. Annales Chirurgiae et Gynaecologiae 74: 288~293, 1985
- 8) 三品輝男: 三品泌尿器科医院開設後 2 年間における外来および入院統計。泌尿紀要, 投稿中 1987.
- 9) Strong DW, Pearse HD, Tank ES Jr and Hodger CV: The ureteral stump after nephroureterectomy. J Urol 115: 654~655, 1976
- 10) Murphy DM, Zincke H and Furlow WL: Primary grade 1 transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. J Urol 123: 629~631, 1980
- 11) Kakizoe T, Fujita J, Murase T, Matsumoto K and Kishi K: Transitional cell carcinoma of the bladder in patients with renal pelvic and ureteral cancer. J Urol 124: 17~19, 1980
- 12) Gordonnier JJ and Spjut HJ: Urethral occurrence of bladder carcinoma following cystectomy. J Urol 87: 398~403, 1962
- 13) Schellhammer PF and Whitmore WF Jr: Transitional cell carcinoma of the urethra in men having cystectomy for bladder cancer. J Urol 115: 56~60, 1976
- 14) 辻本幸夫・中野悦次・石橋道男・有馬正明・長船匡男・佐川史郎: 両側非同時発生腎盂腫瘍の 1 例。西日泌尿 43: 555~559, 1981
- 15) Affre J, Michel JR, dePeyronmet R, Deltour F and Moreau JF: Secondary foci of primary tumors of the bladder in the upper urinary tract. Urol Radiol 3: 7~12, 1981
- 16) McDonald DF, Land RR: The role of urine in vesical neoplasm. I. Experimental confirmation of the urogenous theory pathogenesis. J Urol 71: 560~570, 1954
- 17) Franksson C: Tumors of the urinary bladder. Acta Chir Scand (Suppl) 151: 664~667, 1950
- 18) Nilson AE (1958/1959): Implantation metas-

- tasis in renal pelvis from primary tumors of the bladder. *Acta Chir Scand* **116**: 306~314, 1958/1959
- 19) Mukamel E, Nissenkorn I, Ghanz I, Vilcovsky E and Seruadio C: Upper tract tumors in patients with vesico-ureteral reflux and recurrent bladder tumors. *Eicr Urol* **11**: 6~8, 1985
- 20) Sharma TC, Melamed MR and Whitmore Jr WF: Carcinoma in situ of the ureter in patients with bladder carcinoma treated by cystectomy. *Cancer* **26**: 583~587, 1970
- 21) Shade ROK, Serck-Hansen A and Swinney J: Morphological changes in the ureter in cases of bladder carcinoma. *Cancer* **27**: 1267~1272, 1971

(1987年2月2日迅速掲載受付)