

上部尿路移行上皮癌手術症例の 膀胱内再発に関する検討

湯村 寧¹, 太田 純一¹, 藤川 敦¹, 田尻 雄大¹
河合 正記¹, 横溝由美子¹, 森山 正敏¹, 小林 一樹²
野口 純男², 藤浪 潔³, 仙賀 裕³

¹横浜市立市民病院泌尿器科, ²横須賀共済病院泌尿器科

³茅ヶ崎市立病院泌尿器科

A CLINICAL STUDY FOR INTRAVESICAL RECURRENCE AFTER SURGICAL THERAPY OF UROTHELIAL CARCINOMA OF THE UPPER URINARY TRACT

Yasushi YUMURA¹, Jun-ichi OOTA¹, Atushi FUJIKAWA¹, Takehiro TAJIRI¹,
Masaki KAWAI¹, Yumiko YOKOMIZO¹, Masatoshi MORIYAMA¹, Kazuki KOBAYASHI²,
Sumio NOGUCHI², Kiyoshi FUJINAMI³ and Yutaka SENGA³

¹The Department of Urology, Yokohama Municipal Citizen's Hospital

²The Department of Urology, Yokosuka Kyousai Hospital

³The Department of Urology, Chigasaki Municipal Hospital

To identify the risk factors for developing subsequent bladder carcinoma in patients undergoing surgical management of urothelial carcinoma (UC) of the upper urinary tract, we retrospectively studied 119 (median age 69, 81 males and 38 females) patients who underwent surgical resection at Yokohama Municipal Citizen's Hospital, Yokosuka Kyousai Hospital and Chigasaki Municipal Hospital from August 1980 to September 2006. After a median follow up of 37.7 months, 42 cases (35.3%) developed recurrent bladder cancer and the intravesical recurrence-free survival rate at 5 years (Kaplan-Meier method) was 57.7%. Bladder cancer was significantly more common in patients who had smaller primary tumors (less than 3 cm : $p = 0.0444$) by univariate analysis. This factor was also identified as independent predictor for the intravesical recurrence by multivariate analysis ($p = 0.0495$, Hazard ratio 2.099). In 42 intravesical recurrence cases, invasive recurrence was seen in 9 cases (21.4%). Invasive recurrence appeared to occur in the patients who were older and had longer interval by intravesical recurrence.

(Hinyokika Kyo 56 : 355-359, 2010)

Key words : Upper urinary tract cancer, Urothelial carcinoma, Intravesical recurrence

緒 言

上部尿路の尿路上皮癌は局所の浸潤, 遠隔転移などの他, 30~40%の症例で術後膀胱内再発という進展様式も呈する。

われわれは過去26年に神奈川県内3施設で経験した腎盂尿管癌手術症例119例を集計調査し, 膀胱内再発に関与すると思われる因子について retrospective な検討を行った。結果に若干の考察を加え報告する。

対象および方法

1980年8月から2006年9月までに横浜市立市民病院, 横須賀共済病院, 茅ヶ崎市立病院泌尿器科において上部尿路上皮癌により手術を行った208例のうち, 病理所見が尿路上皮癌以外のもの, 発生部位, 進達度, 分化度が不明なもの, 膀胱癌が同時に発生してい

た, または過去に膀胱癌の既往のあるもの, 治療開始時に他臓器転移, リンパ節転移を有していたもの, かつ追跡期間が3カ月にみえないものを除外した患者119例を対象とした。

術後抗癌剤の投与については患者の performance status を考慮しつつ, 多くは MVAC または MEC 療法を施行した。治療後の follow up は, 胸腹骨盤部 CT を3~6カ月ごとに行い, 転移再発の有無を確認した。膀胱鏡検査は手術終了時より3カ月ごとに施行し膀胱再発の有無を確認した。観察期間は手術日から起算した。病理学的事項は腎盂尿管腫瘍取り扱い規約(第2版2002年11月)に準じた¹⁾。これら119例の患者に対し, 膀胱内再発率に関与すると思われる因子について統計的な解析を行った。単変量解析は Kaplan-Meier 法を用い, Logrank 法にて有意差検定を行った。多変量解析は Cox-proportional hazard model を用いて

行った。なお、脈管（静脈，リンパ管）浸潤，浸潤様式 (inf)，については記載のない症例もあり，データの欠損がみられるため，単変量のための解析とした。

次に，膀胱内再発を来たした症例で，筋層浸潤癌再発のリスクファクターについて検討を行った。筋層浸潤性膀胱癌再発に関与すると思われる因子と再発癌の進達度との関連を χ^2 検定・Mann-Whitney U test を用いて検討した。統計解析には SPSS Ver. 12 を用いた。

結 果

患者の年齢は32~86歳で平均値は67.6歳，中央値は69歳であった。観察期間の中央値は37.7カ月であった(3.0~319.9カ月)。性別は男性81例，女性38例であった。119症例の臨床所見の内訳を Table 1 に，病理所見の内訳を Table 2 に，膀胱内再発の経過を Fig. 1 にしめす。施設別の症例数は，横須賀共済病院が62例，横浜市立市民病院が34例，茅ヶ崎市立病院23例であった。発生部位では両側発生症例はなく，腎盂発生58例であり，尿管発生56例を尿路結石の部位区分に準じて尿管を上部，中部，下部に分類すると，上部尿管13例，中部尿管20例，下部尿管23例であり，多くの腫瘍はこれらの一区分内のみ存在し (single focus 114例)，尿管と腎盂の多発症例は (multifocal) 5例であった。大きさでは 3 cm 未満の症例が多くを占めていた (75例)。病理所見では，pT2 以上の浸潤癌は62例と約半数をしめ，64例 (53.8%) が grade 3 症例であった。術式であるが，119例中105例で開腹による腎尿管全摘術が施行された。鏡視下腎尿管全摘は 7例，

Table 1. Patient characteristics (clinical status)

年 齢	中央値	69
	平均	67.6 ± 10.5 (32-86)
性 別	男性/女性	81/38
左 右	左/右	55/64
施 設	横浜市立市民病院	34
	横須賀共済病院	62
	茅ヶ崎市立病院	23
発生部位	腎 盂	58
	上部尿管	13
	中部尿管	20
	下部尿管	23
	多発症例	5
最大腫瘍径	3 cm 未満	75
	3 cm 以上	44
術 式	腎尿管全摘	105
	鏡視下腎尿管全摘	7
	腎摘のみ	5
補助化学療法	尿管切除	2
	施行せず	93

Table 2. Patient characteristics (pathological status)

pT	Tis	4
	Ta	28
	T1	25
	T2	14
	T3	42
Grade (max)	T4	6
	1	8
	2	47
	3	64
v	Yes	24
	No	69
ly	X	26
	Yes	28
	No	63
inf (max)	X	28
	α	17
	β	21
	γ	3
	X	78

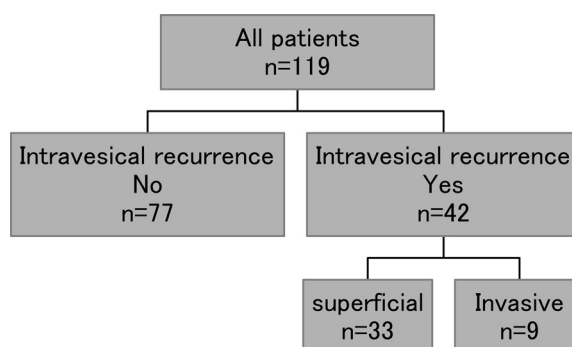


Fig. 1. Clinical courses of 119 cases for survival.

患者の performance status から腎尿管全摘を行わなかった症例は 7 例であり，うち 5 例は腎摘出術のみ，2 例が尿管部分切除を施行されていた。術後追加治療として多剤併用抗癌剤治療を 26 例に施行した。

術後の膀胱内再発は 42 例 (35.3%) に認められた。再発までの期間の平均は 20.1 カ月，中央値は 8.7 カ月

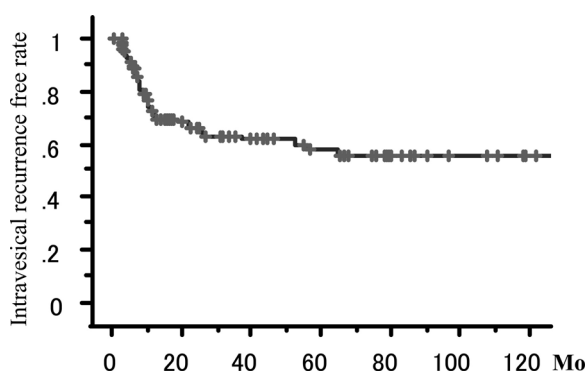


Fig. 2. Intravesical recurrence-free rate of all patients (n = 119): 5 year-intravesical recurrence free rate was 57.7%.

Table 3. Univariate and multivariate analyses of association between various parameters and development of bladder cancer in 119 patients

No.	Variable	Categorries		Kaplan-Meier's methods	Cox's hazard model	
		Favorable	Unfavorable		Hazard ratio	p value
1	Age	<69	≥69	0.3202	NA	
2	Sex	Female	Male	0.1202	NA	
3	Focus	Single	Multiple	0.1091	NA	
4	Size	≥3 cm	<3 cm	0.0444	2.099	0.0495
5	pT	Tis, Ta, T1	T2, T3, T4	0.0976	NA	
6	Grade	1, 2	3	0.5261	NA	
7	op	Total	Partial	0.9422	NA	
8	Chemotherapy	None	Done	0.4612	NA	
9	v (n = 93)	Negative	Positive	0.5788	NA	
10	ly (n = 91)	Negative	Positive	0.1007	NA	
11	inf (n = 41)	α	β, γ	0.4474	NA	

で35例 (83.3%) が術後2年以内の再発であった。膀胱内再発例のうち36例 (78.3%) は筋層非浸潤性膀胱癌であった。Kaplan-Meier法により算出された膀胱内非再発率は5年で57.7%, 10年で55.6%であった (Fig. 2)。

Table 3 に統計学的解析のまとめを示す。膀胱内再発規定因子と考えられる11の因子について、それぞれ

Table 4. Frequency of clinical and pathologic variables by pattern of intravesical recurrence

Variable	Superficial recurrence	Invasive recurrence	p value
Age (Years)	66.5 ± 11.9	75.7 ± 5.8	0.012*
Sex			
Male	28	5	0.0576
Female	5	4	
Focus			
Single	30	9	0.3479
Multiple	3	0	
Size			
<3 cm	25	8	0.3948
≥3 cm	8	1	
pT			
Tis, Ta, T1	16	2	0.1582
T2, T3, T4	17	7	
Grade			
1, 2	16	3	0.6107
3	17	6	
op			
Total	31	9	0.4492
Partial	2	0	
Chemotherapy			
None	26	8	0.4939
Done	7	1	
v (n = 34)			
Negative	21	4	0.4343
Positive	7	2	
ly (n = 36)			
Negative	19	3	0.4226
Positive	10	4	
inf (n = 17)			
α	7	0	0.1362
β, γ	6	4	
Interval by initial recurrence (Months)	18.9 ± 46.9	24.7 ± 21.9	0.0358*

* Mann-Whitney U test.

favorable 群と unfavorable 群に分類し、単変量解析と多変量解析を行った。このうち腫瘍部位については、腎盂、尿管、腎盂尿管多発症例の3群を多部位発生症例と単区分発生症例 (尿管発生例、腎盂発生例) に分類し、2群での検討を行った。11の因子のうち、単変量解析で有意差を認められたのは、原発巣の大きさのみであり、直径3cm未満の癌は3cm以上の癌に比べ膀胱内再発率が有意に高く ($p=0.0444$)、多変量解析においても独立再発規定因子として考えられた ($p=0.0495$, Hazard 比2.099)。

次に、膀胱内再発を来した42例について筋層浸潤癌再発のリスクファクターについての検討を行った。膀胱内再発例42例で浸潤性膀胱癌の再発は9例 (21.4%) で認められた。膀胱内再発で調査した11の因子ならびに手術後より膀胱癌発見までの期間と、浸潤性膀胱癌発生との関連を調査した。調査した因子のなかで、有意差を認められたのは患者年齢と再発発見までの期間であった。浸潤性膀胱癌再発群において平均年齢は 75.7 ± 5.8 歳、発見までの期間は 24.7 ± 21.9 カ月に対し、非浸潤性膀胱癌再発群では平均年齢 66.5 ± 11.9 歳で発見までの期間は 18.9 ± 46.9 カ月であった (年齢: $p=0.012$, 発見までの期間: $p=0.0358$, Table 4)。

考 察

上部尿路上皮癌は、転移再発以外に膀胱内再発を来す。われわれ泌尿器科医は、上部尿路上皮癌の follow up を行う際に、膀胱内再発にも気をくばり、定期的に膀胱鏡を施行してゆく必要がある。

本邦における上部尿路腫瘍の膀胱内再発の頻度は、2006年の日本泌尿器科学会卒後教育テキストで井上が本邦の腎盂尿管癌膀胱内再発の報告をまとめ、2,355例を集計し、検討を行っているが、それによれば再発率は 25.5 ± 10.2 (7~48.9)% であり、発生までの期間の中央値は 15.0 ± 13.1 (6~53.0) カ月とされている。

る。われわれの症例において、膀胱内再発率は35.3%、発生までの平均期間は20カ月であり、本邦の報告と矛盾しない結果と考えている。再発因子について多変量解析まで行って検討した報告は、本邦においてはまだ少ないが、進捗度や術式、化学療法の有無があげられている²⁾。一方、海外では近年、腎盂尿管癌の膀胱内再発に関する多変量解析を用いて再発因子を検討した報告がいくつか見られている³⁻¹⁰⁾。そのなかで、再発に寄与する因子は認められなかったという報告もあるが^{8,9)}、原発巣の腫瘍径^{6,10)}、stage^{3,5,10)}、grade⁷⁾や腫瘍多発症例^{6,7,10)}、尿管発生例⁷⁾が再発因子として挙げられている。膀胱癌の既往・合併も因子として挙げている報告もみられる^{4,6)}が、われわれの検討では先行する膀胱癌や膀胱癌の同時発生については、上部尿路上皮癌の影響というよりも、先行または共存する膀胱癌が、術後の膀胱内癌再発に対して影響を及ぼしているのではないかと考え、これを除外した。

多くの因子の中で腫瘍多発症例や部位が再発因子となりうると報告が最近多くみられる^{6,7,10)}。膀胱癌においては腫瘍の個数が再発因子となることが知られており、膀胱癌の特徴として同時性、あるいは異時性の多中心性発生が挙げられ、その根拠として「field-defect」と「腔内播種」という考え方が存在する¹¹⁾。上部尿路も尿路上皮であり、膀胱癌と同じく尿路上皮癌という範疇で考えれば、腫瘍の存在する範囲が広ければ、残された尿路上皮への癌発生頻度が高くなりうると思われる。そのため、今回の検討において上部尿路を腎盂、上部、中部、下部尿管の4区分に分割し、単区分発生例 (single focus) と多区分発生例 (multi-focal) に分類し両群での膀胱内再発率を検討した。

われわれの調査での膀胱内再発因子は腫瘍径のみであった。諸家の報告でも腫瘍径が再発規定因子となりうると報告はある^{6,10)}。しかし、腫瘍径が大きな症例で膀胱内再発率が高いとするもの⁶⁾、われわれの報告と同様、腫瘍径の小さな症例が高いとするもの、いずれも報告がある¹⁰⁾。腫瘍径が小さい症例の膀胱内再発率が高くなる原因として、Hisatakiらは、high stage, high grade の腫瘍を持つ患者は膀胱内再発が生じる前に亡くなってしまうことが多く、よって low stage, low grade の症例で膀胱内再発率が高くなるのでは、と述べている⁵⁾。この反論として Matsuiらは予後不良の患者が多く含まれた報告では bias がかかると述べ、リンパ節転移症例を除外して検討している¹⁰⁾。しかし、それでも彼らの調査では腫瘍径の小さな症例の方が膀胱内再発率は高かったという結果であり、われわれも Matsuiらの報告に準じてリンパ節転移症例を除外し検討を行ったが、同様の結果となった。この原因について、彼らは特には言及していな

い。われわれも色々原因を考えたが原因を見いだすことはできなかった。いずれにせよ、今回の結果や諸家の報告を踏まえて、今後、上部尿路腫瘍術後患者に対し、腫瘍径が3 cm未満の症例や腫瘍の発生範囲が広範なものに対しては術後早期より抗癌剤の膀胱注入など、予防対策を行い、かつ術後2年以内は膀胱鏡検査や尿細胞診検査を厳重に行ってゆくことが必要と考えられた⁷⁾。

上部尿路上皮癌手術後の膀胱内再発の多くは筋層非浸潤性であるといった印象がある。再発した膀胱癌の調査まで行っている報告は少ないが、筋層浸潤癌の再発率は再発した膀胱癌の0~15.6%とされる^{4,9,12)}。筋層浸潤癌発生のリスクファクターに関する報告はあまりないが、Moriokaらは膀胱内に筋層浸潤癌が発生することを予測する因子として、原発腫瘍の grade が唯一のリスクファクターであったと報告している⁹⁾。また Shikanovらは high grade の上部尿路上皮癌での膀胱再発は半数が high grade であり、一方 low grade の上部尿路上皮癌での膀胱再発は全例 low grade であったと報告している⁸⁾。われわれの調査では膀胱内再発症例のうち筋層浸潤癌再発例は21.4%であり、諸家の報告とほぼ同等と思われる。必ずしも筋層非浸潤性膀胱癌のみが再発するわけではないということを再認識する必要があると思われた。リスクファクターと考えられる因子の中で有意差を認めたのは患者の年齢と再発見までの期間であった。これらのデータから高齢者の膀胱内再発のフォローを行う場合、膀胱鏡や細胞診などの検査は省略せず、定期的に行うこと、手術から2年が経過して膀胱内再発のピークは過ぎても、筋層浸潤癌が再発する可能性はあることを念頭に置くべきであると思われた。

文 献

- 1) 腎盂・尿管癌取り扱い規約. 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編 (第2版). 金原出版, 東京, 2002
- 2) 井上啓史:「泌尿器科腫瘍」腎盂尿管腫瘍の診断と治療 II. 腎盂尿管腫瘍の診断, 治療, 予後因子. 日本泌尿器科学会2006年卒後・生涯教育テキスト **11**: 163~171, 2006
- 3) Terakawa T, Miyake H, Murakami M, et al.: Risk factor for intravesical recurrence after surgical management of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urology* **71**: 123-127, 2008
- 4) Novara G, De Marco V, Dalpiaz O, et al.: Independent predictors of metachronous bladder transitional cell carcinoma (TCC) after nephroureterectomy for TCC of the upper urinary tract. *BJU Int* **101**: 1368-1374, 2008
- 5) Hisataki T, Miyao N, Matsumori N, et al.: Risk factors for the development of bladder cancer after upper tract

- urothelial cancer. *Urology* **55** : 663-667, 2000
- 6) Raman JD, Ng CK, Boorjian SA, et al. : Bladder cancer after managing upper urinary tract transitional cell carcinoma : predictive factors and pathology. *BJU Int* **96** : 1031-1035, 2005
 - 7) Zigeuner RE, Hutterer G, Chromecki T, et al. : Bladder tumour development after urothelial carcinoma of the upper urinary tract is related to primary tumour location. *BJU Int* **98** : 1181-1186, 2006
 - 8) Shikanov S, Shapiro A, Baer L, et al. : Vesical vs. extra-vesical patterns of recurrence after the treatment of urothelial upper tract tumors. *Urol Oncol : Seminars and original investigations* **26** : 266-270, 2008
 - 9) Morioka M, Jo Y, Fujiwara 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
 - 10) Matsui Y, Utsunomiya N, Ichioka K, et al. : Risk factors for subsequent development of bladder cancer after primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urology* **65** : 279-283, 2005
 - 11) 内藤誠二編 : 膀胱癌のすべて 第1版, 34-35, メジカルビュー社, 2002
 - 12) 池本 庸, 下村達也, 山田裕紀, ほか : 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—, *泌尿紀要* **49** : 451-456, 2003

(Received on December 15, 2009)
(Accepted on March 7, 2010)