宮崎泌尿器癌データベース（MUCD）を用いた尿路上皮癌患者の予後に関する後ろ向きコホート研究

木村　翔一[1]，寺田　直樹[1]，大塚　　武[1]，木村　友哉[1]
藤崎友基也[1]，岡部　　洸[1]，秋岡　貴弘[1]，藤井　将人[1]
鬼塚　千衣[2]，山崎　丈嗣[3]，黒岩顕太郎[4]，向井尚一郎[1]
賀本　敏行[1]
[1]宮崎大学医学部発達泌尿生殖医学講座泌尿器科学分野，[2]宮崎県立日南病院泌尿器科
[3]都城医療センター泌尿器科，[4]宮崎県立宮崎病院泌尿器科

A COHORT STUDY ON THE PROGNOSIS OF PATIENTS WITH UROTHELIAL CARCINOMA USING THE MIYAZAKI UROLOGICAL CANCER DATABASE (MUCD)

Shoichi Kimura[1], Naoki Terada[1], Isamu Otsuka[1], Tomoya Kimura[1], Yukiya Fujisaki[1], Ko Okabe[1], Takahiro Akioka[1], Masato Fujii[1], Chie Onizuka[2], Takeshi Yamazaki[3], Kentaro Kuroiwa[4], Shoichiro Mukai[1] and Toshiyuki Kamoto[1]
[1]*The Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Miyazaki*
[2]*The Department of Urology, Miyazaki Prefectural Nichinan Hospital*
[3]*The Department of Urology, Miyakonojo Medical Center*
[4]*The Department of Urology, Miyazaki Prefectural Miyazaki Hospital*

Miyazaki Urological Cancer Database (MUCD) is a web-based database containing background, treatment, and prognosis of patients with prostate, renal, and urothelial cancers diagnosed in Miyazaki. We entered information on patients diagnosed with urothelial carcinoma from 2014 to 2018 at 4 of the 17 facilities that diagnose urothelial carcinoma in Miyazaki Prefecture. We analyzed the overall survival for bladder cancer and upper urinary tract cancer, and examined its correlation with the presence of symptoms, urine cytology, and clinical TNM classification. There were 487 patients with urothelial carcinoma, comprising 372 (76%) with bladder cancer and 115 (24%) with upper tract urinary cancer. In the bladder cancer group, 301 (81%) patients had symptomatic disease and 119 (32%) had positive urine cytology. The stage according to the TNM classification was Ta-1N0, T2-4N0, N1-2M0 and M1 in 248 (67%), 94 (26%), 19 (5%) and 11 (3%) patients, respectively. In the upper urinary tract cancers group, 89 (76%) had symptomatic disease and 41 (36%) had positive urine cytology. The stage according to the TNM classification was Ta-1N0, T2-4N0, N1-2M0 and M1 in 45 (39%), 37 (32%), 11 (10%) and 22 (19%) patients, respectively. The 3-year survival rates for bladder and upper urinary tract cancer were 83.4% and 67.8%, respectively. TNM classification (≤T1 vs ≥T2≥) was significantly associated with overall survival (bladder cancer : HR = 7.07, 95% CI = 3.13-16.0, p＜0.0001 ; upper tract urinary cancer : HR = 6.33, 95% CI = 2.13-18.8, p = 0.0009). The prognosis of patients with urothelial carcinoma diagnosed in multiple institutions could be evaluated using MUCD. The clinical T stage was significantly associated with overall survival in patients with bladder cancer and patients with upper urinary tract cancer.

(Hinyokika Kiyo **67** : 407-412, 2021　DOI : 10.14989/ActaUrolJap_67_9_407)

Key words : Urothelial carcinoma, Database, Bladder cancer, Upper urinary tract cancer, Gross hematuria

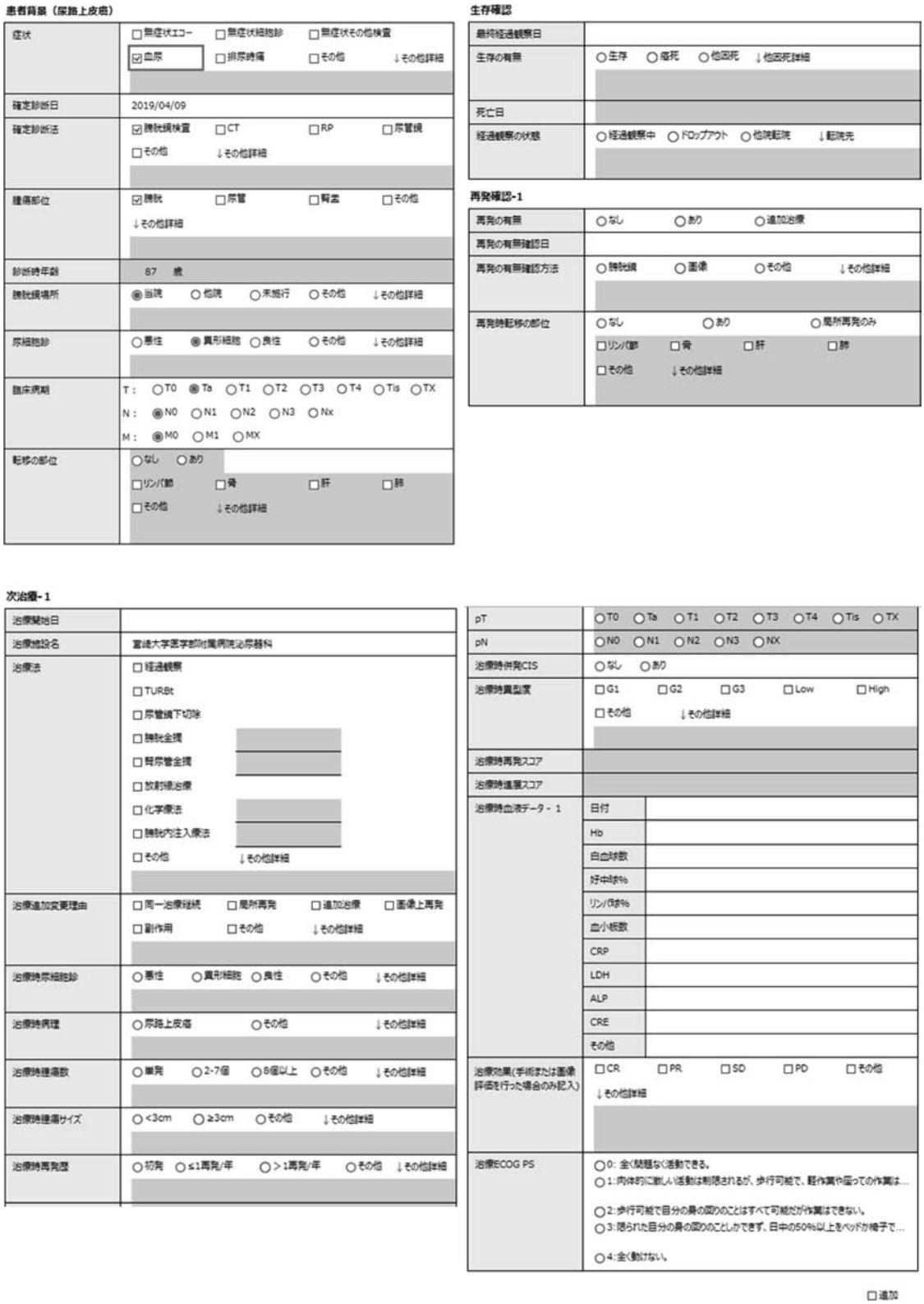
緒　　言

全国で行われている癌登録の情報を用いれば，地域ごとの各癌の罹患率や死亡率の集計は可能であるが，病期ごとの予後や，各治療の効果に関する情報を得ることはできない．宮崎県は人口約114万人であり，宮崎大学と関連のある総合病院と泌尿器科医院で，県内ほぼすべての泌尿器科癌患者の診断および治療を行っている．それらすべての施設が協力し，泌尿器癌登録システムを構築すれば，宮崎県全体の泌尿器癌の診断と治療の現状を把握することが可能である．われわれは，オンライン登録システムを用いたデータベースで

ある，Miyazaki urological cancer database（MUCD）を開発した．本システムは，宮崎県全体の前立腺癌，腎癌，尿路上皮癌と診断された患者を登録することで，様々な前向きコホート研究を行うためのものであるが，正確な予後解析が可能かどうかは不明である．今回われわれは，MUCD を用いて，多施設で診断された尿路上皮癌患者の臨床情報を後向きに入力し，尿路上皮癌患者の予後に関する後向きコホート研究を行うとともに，そのシステムの有用性を検討した．

対 象 と 方 法

オンライン患者登録システムである MUCD の作成



患者背景（尿路上皮癌）

症状	□無症状エコー　□無症状細胞診　□無症状その他検査 ☑血尿　□排尿時痛　□その他　↓その他詳細
確定診断日	2019/04/09
確定診断法	☑膀胱鏡検査　□CT　□RP　□尿管鏡 □その他　↓その他詳細
腫瘍部位	☑膀胱　□尿管　□腎盂　□その他 ↓その他詳細
診断時年齢	87　歳
膀胱鏡場所	◉当院　○他院　○未施行　○その他　↓その他詳細
尿細胞診	○悪性　◉異形細胞　○良性　○その他　↓その他詳細
臨床病期	T：○T0 ◉Ta ○T1 ○T2 ○T3 ○T4 ○Tis ○TX N：◉N0 ○N1 ○N2 ○N3 ○Nx M：◉M0 ○M1 ○MX
転移の部位	○なし　○あり □リンパ節　□骨　□肝　□肺 □その他　↓その他詳細

生存確認

最終経過観察日	
生存の有無	○生存　○癌死　○他因死　↓他因死詳細
死亡日	
経過観察の状態	○経過観察中　○ドロップアウト　○他院転院　↓転院先

再発確認-1

再発の有無	○なし　○あり　○追加治療
再発の有無確認日	
再発の有無確認方法	○膀胱鏡　○画像　○その他　↓その他詳細
再発時転移の部位	○なし　○あり　○局所再発のみ □リンパ節　□骨　□肝　□肺 □その他　↓その他詳細

次治療-1

治療開始日	
治療施設名	宮崎大学医学部附属病院泌尿器科
治療法	□経過観察 □TURBt □尿管鏡下切除 □膀胱全摘 □腎尿管全摘 □放射線治療 □化学療法 □膀胱内注入療法 □その他　↓その他詳細
治療追加変更理由	□同一治療継続　□局所再発　□追加治療　□画像上再発 □副作用　□その他　↓その他詳細
治療時尿細胞診	○悪性　○異形細胞　○良性　○その他　↓その他詳細
治療時病理	○尿路上皮癌　○その他　↓その他詳細
治療時腫瘍数	○単発　○2-7個　○8個以上　○その他　↓その他詳細
治療時腫瘍サイズ	○<3cm　○≥3cm　○その他　↓その他詳細
治療時再発歴	○初発　○≤1再発/年　○>1再発/年　○その他　↓その他詳細

pT	○T0 ○Ta ○T1 ○T2 ○T3 ○T4 ○Tis ○TX
pN	○N0 ○N1 ○N2 ○N3 ○NX
治療時併発CIS	○なし　○あり
治療時異型度	□G1　□G2　□G3　□Low　□High □その他　↓その他詳細
治療時再発スコア	
治療時進展スコア	
治療時血液データ-1	日付
	Hb
	白血球数
	好中球%
	リンパ球%
	血小板数
	CRP
	LDH
	ALP
	CRE
	その他
治療効果(手術または画像評価を行った場合のみ記入)	□CR　□PR　□SD　□PD　□その他 ↓その他詳細
治療ECOG PS	○0: 全く問題なく活動できる。 ○1:肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は… ○2:歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。 ○3:限られた自分の身の回りのことしかできず、日中の50%以上をベッドか椅子で… ○4:全く動けない。

□追加

Fig. 1.　Input form for screening information for urothelial cancer patients.

と管理については，EP テクノ株式会社に依頼した．作成した登録フォームを用いて，各施設で診断された泌尿器癌（前立腺癌，尿路上皮癌，腎癌）の，初発症状，診断日，診断方法，血液検査データ，悪性度，ステージ，転移の部位，performance status を入力し登録する．その後，治療法（初回，2 次治療など），最終経過観察日，生存の有無に関して，1 年ごとに入力するシステムとなっている（Fig. 1）．本研究は，そのシステムを用いた尿路上皮癌患者に関する後向き研究であり，宮崎大学医学部附属病院の倫理委員会にて承認されている（承認番号：O-0470-1）．MUCD には，宮崎県内で泌尿器癌を診断している17施設が参加し，新規に診断された泌尿器癌患者の前向き登録を開始している．そのうち，宮崎大学医学部附属病院，都城医療センター，県立宮崎病院，県立日南病院の 4 施設において，2014～2018年に初めて膀胱癌または腎盂尿管癌と診断された患者の情報を MUCD に後向きに入力し，集まったデータベースから患者背景と生存に関するデータを抽出した．膀胱癌と腎盂尿管癌それぞれにおいて，診断時の症状（血尿，痛み，その他，なし），尿細胞診（陽性，異形細胞，陰性），TNM 分類ごとの頻度を調査した．膀胱癌，腎盂尿管癌それぞれの全生存期間を Kaplan-Meier 曲線を用いて解析し，全生存期間と相関する因子について，Cox 比例ハザードモデルによる解析を行った．膀胱癌，腎盂尿管癌それぞれの T1 以下，T2 以上における 3 年生存割合も算出した．統計学的解析にはRおよびRコマンダーの機能を拡張した統計ソフトウェアである EZR を使用した．P＜0.05 を統計学的有意差有と判定した．

結　　果

尿路上皮癌として487例が登録され，そのうち膀胱癌が372 例（76%），腎盂尿管癌が115 例（24%）であった．診断年齢中央値は73歳で，男女比は男性374人（77%），女性113人（23%）であった．膀胱癌では有症状：301 人（81%），尿細胞診悪性：119 人

Table 1. Characteristics of patients with bladder and upper urinary tract cancers

	Bladder cancer (N = 372)	Upper urinary tract cancer (N = 115)
TNM classification		
Ta-1N0M0	248 (67%)	45 (39%)
T2-4N0M0	94 (25%)	37 (32%)
TanyN1-2M0	19 (5%)	11 (10%)
TanyNanyM1	11 (3%)	22 (19%)
Symptom	301 (81%)	89 (77%)
Gross hematuria	265 (71%)	73 (63%)
Painful urination	10 (3%)	1 (1%)
Others	26 (7%)	15 (13%)
Asymptomatic	71 (19%)	26 (23%)
Cytology		
Malignancy	119 (32%)	41 (36%)
Atypical cell	70 (19%)	29 (25%)
Others	183 (49%)	45 (39%)

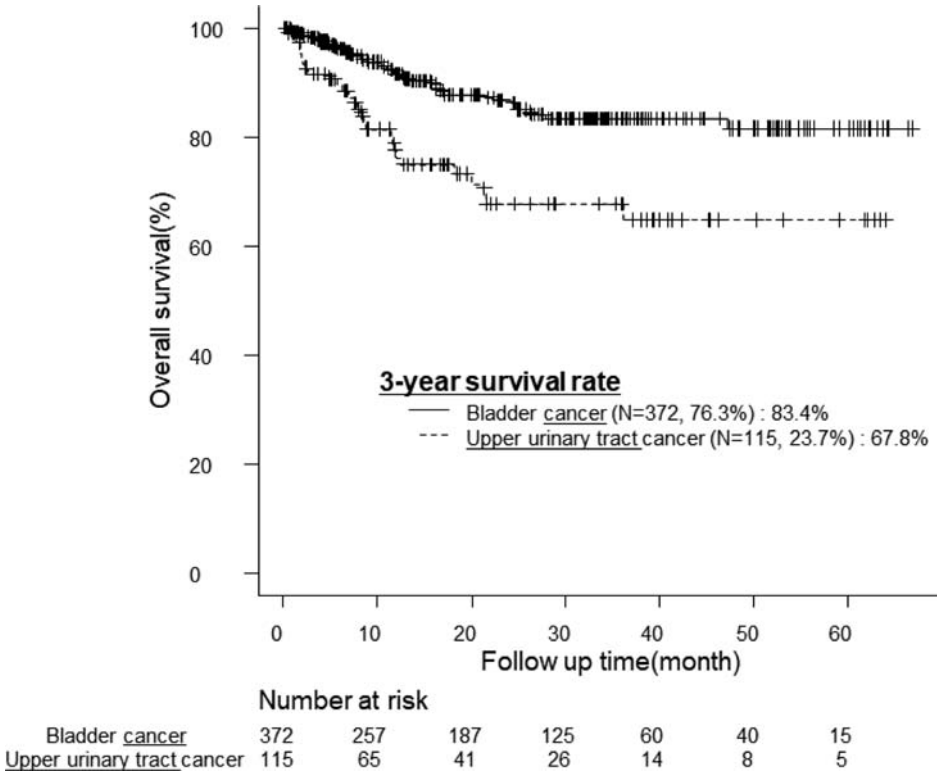


Fig. 2. Overall survival and 3-year survival rates for patients with urothelial cancers.

(32%)，Ta-1N0 ： 248 人（67%）/T2-4N0 ： 94 人（25%）/N1-2M0：19人（5%）/M1：11人（3%）であった．腎盂尿管癌では有症状：89人（76%），尿細胞診悪性：41人（36%），Ta-1N0：45人（39%）/T2-4N0：37人（32%）/N1-2M0：11人（10%）/M1：22人（19%）であった（Table 1）．経過観察期間中央値は17カ月であった．尿路上皮癌全体，膀胱癌，腎盂尿管癌それぞれの3年生存割合は尿路上皮癌全体：80%，膀胱癌：83%，腎盂尿管癌：68%であった（Fig. 2）．それぞれのTNM分類別の3年生存割合は，膀胱癌でTa-1N0：93.3%/T2-4N0：65.7%/N1-2M0：67.2%/M1：20.5%，腎盂尿管癌でTa-1N0：93.2%/T2-4N0：77.3%/N1-2M0：46.2%/M1：9.1%であった．膀胱癌，腎盂尿管癌それぞれにおいて，症状（あり vs なし），尿細胞診（悪性 vs 悪性なし），TNM分類（≦T1 vs ≧T2）に関するCox比例ハザード解析を行ったところ，TNM分類のみが全生存期間と有意に相関した（膀胱癌：HR＝7.07，95% CI＝3.13～16，p＜0.0001；腎盂尿管癌：HR＝6.33，95% CI＝2.13～18.8，p＝0.0009）（Table 2）．膀胱癌におけるT分類ごとの3年生存割合はT1以下：93.9%，T2以上：61.2%であった（Fig. 3）．腎盂尿管癌におけるT分類ごとの3年生存割合はT1以下：91.2%，T2以上：49.7%であった（Fig. 4）．

考　　察

本邦における全国規模の癌登録は行われており，各癌患者の罹患者数および死亡者数の全国統計は公開されている．一方で，各癌の病期，治療法，予後などの情報は登録されておらず，実臨床に直接生かされているとは言えない．宮崎県は，他県との人の移動が少なく，県内のほとんどすべての泌尿器癌患者は，県内の病院で診断され，治療を受けている現状である．それらの限られた病院において，WEBベースでの患者登

Table 2.　Risk factors for bladder and upper urinary tract cancers

Bladder cancer Factors	Univaritate		Multivaritate	
	Hazard ratio (95% CI)	P value	Hazard ratio (95% CI)	P value
Cytology : Malignancy vs Others	1.88 (0.93–3.82)	0.080	1.14 (0.54–2.37)	0.736
Symptoms : With vs Without	1.05 (0.49–2.26)	0.898	0.74 (0.30–1.82)	0.511
Clinical T classification : ≦T1 vs ≧T2	7.44 (3.81–14.5)	＜0.0001	7.07 (3.13–16)	＜0.0001

Upper urinary tract cancer Factors	Univaritate		Multivaritate	
	Hazard ratio (95% CI)	P value	Hazard ratio (95% CI)	P value
Cytology : Malignancy vs Others	1.17 (0.54–2.55)	0.695	0.97 (0.44–2.11)	0.931
Symptoms : With vs Without	0.85 (0.36–2.01)	0.710	1.38 (0.55–3.47)	0.499
Clinical T classification : ≦T1 vs ≧T2	5.60 (1.93–16.2)	0.0015	6.33 (2.13–18.8)	0.0009

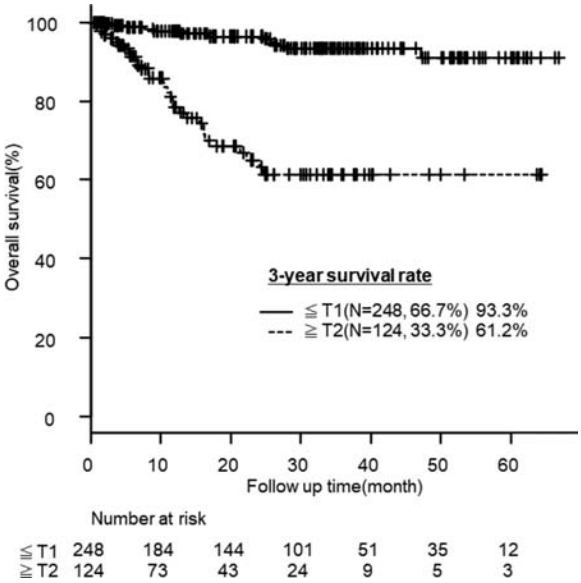


Fig. 3.　Overall survival and 3-year survival rates by T classification in patients with bladder cancer (≦T1 vs ≧T2).

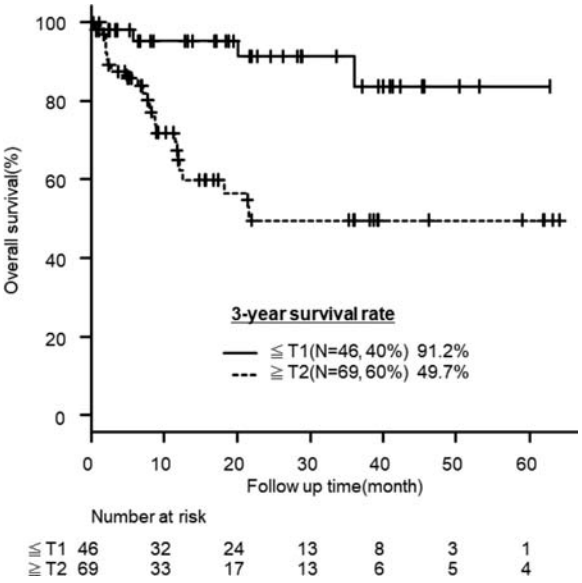


Fig. 4.　Overall survival and 3-year survival rates by T classification in patients with upper urinary tract cancer (≦T1 vs ≧T2).

録システムを構築することにより，宮崎県全体の泌尿器癌患者の数だけでなく，治療成績や予後の評価が可能であると考えられる．われわれが構築した MUCD では，各施設において，インターネット上で患者情報が入力できる．各患者において，患者背景を入力し，その後 1 年ごとに治療の状況と生存の有無を入力していくシステムである．前立腺癌，腎癌，尿路上皮癌それぞれに合わせた患者背景，治療法などの項目を，リストから選択して入力するような形になっているため，入力が容易であり，医療事務員でも入力が可能である（Fig. 1）．

近年，尿路上皮癌に対して，免疫チェックポイント阻害剤であるペムブロリズマブが，現在の標準治療であるプラチナ系抗癌剤に対して抵抗性となった患者に対して適応となった[1]．今後，本薬剤が臨床で使用されるようになる中で，その治療効果を評価するためには，現状の治療による成績や予後を評価しておく必要がある．そこで，今回，前向き登録のために作成した MUCD を用いて，過去 5 年間に診断された尿路上皮癌患者について，参加予定の17施設のうち，各地域の基幹病院である 4 施設において，その患者情報を後向きに入力し，本システムによる解析が可能であるかどうかを確認した．

本検討では，TNM 分類が，Cox 比例ハザード解析で有意に予後と相関したため，TNM 分類ごとの 3 年生存割合を検討した．膀胱癌の 3 年生存率は Ta-1N0 症例（約60％）で95％程度であり，T2-4N0 症例（約20％）では65％であった．NMIBC と MIBC では予後が異なるが，膀胱全摘（補助化学療法を含む）の治療成績を 5 年癌特異生存率でみると Stage II で75～80％，Stage III で50～65％と報告されており[2~4]，治療背景は異なるものの本データベースと同様の結果であった．また N1-2 症例（約 5 ％）の 3 年生存率は約65％，M1 症例（約 5 ％）となると約20％であった．405例の局所進行性または転移性の膀胱癌に対して GC 療法．MVAC 療法を施行した臨床試験では内臓転移がある場合の 5 年生存率は 7 ％，ない場合は21％，さらに転移性膀胱癌の 3 年生存率は20％と述べられており[5]，リンパ節転移のみ着目した報告は少ないものの，こちらも本データベースと同様の結果であった．腎盂尿管癌の 3 年生存率に関して Ta-1N0 症例（約40％）は95％程度で，T2-4N0 症例（約30％）では75％であった．諸家の報告では腎尿管全摘・膀胱部分切除術後の病理組織学的深達度別の予後では pTa-1，pT2，pT3，pT4 それぞれの 5 年疾患特異的生存率は92～98％，75～84％，54～56％，0 ～12％と報告されており[6~8]，本データベースと同様に T3 以上の患者の予後は有意に悪かった．さらに N1-2 症例（約10％）は約45％，M1 症例（約20％）では約 9 ％と有転移症例の予後は不良であった．250人の有転移上部尿路癌患者の予後に関して検討した報告で初診時に Stage IV の場合の OS 中央値は13カ月，有肝転移症例は11カ月，有骨転移症例は13カ月，有リンパ節転移症例は14カ月，有肺転移症例は16.5カ月であった．この報告では初診時に Stage IV，転移臓器数は有転移上部尿路上皮癌患者の予後規定因子と述べられており，リンパ節転移を含む遠隔転移は予後不良となる可能性が高いと考える[9]．また腎盂尿管癌に関しては初診時ですでに転移を認める割合が多く，膀胱癌と比較し，予後不良であった．

今回の検討では観察期間が短く，欠落データによる選択バイアスがあるものの，MUCD を用いて入力したデータを用いて，尿路上皮癌の予後の解析と，その背景因子との相関の解析が可能であることが示された．今後，MUCD を用いた前向き調査を進め，宮崎県における泌尿器科癌のデータベースを作成し，様々な解析を行っていく予定である．

結　　語

宮崎泌尿器癌データベース（MUCD）を用いて，多施設で診断された各病期の尿路上皮癌患者の頻度と予後の評価することが可能であった．

謝　　辞

宮崎県泌尿器科医療連携施設におきまして本研究に症例登録していただきました先生方（県立延岡病院：藤田直子先生，山下康洋先生，おがわクリニック：前田幸志郎先生，竹原俊幸先生，済生会日向病院：下村貴宏先生，千代田病院：分田裕順先生，小林市立病院：森　勝久先生，古賀総合病院：南口尚紀先生，野崎東病院：岩本秀安先生，小林隆彦先生，ふくだ泌尿器科：福田聡一郎先生，潤和会記念病院：上別府豊治先生，月野浩昌先生，村岡泌尿器科内科：村岡敬介先生，池井病院：高橋尚也先生，藤元総合病院：長野正史先生，串間市民病院：永田豊春先生）に心より御礼を申し上げます．またデータ入力の補助を行っていただいた宮崎大学附属病院：秋野みゆき氏，都城医療センター：上杉生恵氏に感謝致します．

この研究は，アストラゼネカ社より研究費提供頂き，遂行されたものです．

文　　献

1）Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al.: Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma.　N Engl J Med **376**: 1015-1026, 2017

2）Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al.: Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients.　J Clin

Oncol **19**: 666-675, 2001
3) Hautmann RE, de Petriconi RC, Pfeiffer C, et al.: Radical cystectomy for urothelial carPalapattu GScinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. Eur Urol **61**: 1039-1047, 2012
4) Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, et al.: Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. J Urol **176**: 2414-2422, 2006
5) von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al.: Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. J Clin Oncol **23**: 4602-4608, 2005
6) Margulis V, Shariat SF, Matin SF, et al.: Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. Cancer **115**: 1224-1233, 2009
7) Li CC, Chang TH, Wu WJ, et al.: Significant predictive factors for prognosis of primary upper urinary tract cancer after radical nephroureterectomy in Taiwanese patients. Eur Urol **54**: 1127-1134, 2008
8) Novara G, De Marco V, Gottardo F, et al.: Independent predictors of cancer specific survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: multi-institutional dataset from 3 European centers. Cancer **110**: 1715-1722, 2007
9) Li X, Li S, Chi Z, et al.: Clinicopathological characteristics, prognosis, and chemosensitivity in patients with metastatic upper tract urothelial carcinoma. Urol Oncol **39**: 75.e1-75.e8, 2020

(Received on March 11, 2021
Accepted on May 27, 2021)