

上部尿路移行上皮癌手術症例の生存率に 関する臨床的検討

湯村 寧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, 野口 純男², 大古 美治²
小林 一樹², 仙賀 裕³, 藤浪 潔³, 山下 雄三³
岡島 和登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 CONCERNING SURVIVAL OF OPERATIVE CASES FOR THE TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF THE UPPER URINARY TRACT

Yasushi YUMURA¹, Atushi FUJIKAWA¹, Takehiro TAJIRI¹, Masaki KAWAI¹,
Yumiko YOKOMIZO¹, Masatoshi MORIYAMA¹, Sumio NOGUCHI², Yoshiharu OGO²,
Kazuki KOBAYASHI², Yutaka SENGA³, Kiyoshi FUJINAMI³, Yuzo YAMASHITA³
and Kazuto OKAJIMA³

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

²The Department of Urology, Yokosuka Kyouzai Hospital

³The Department of Urology, Chigasaki City Hospital

To identify prognostic factors influencing survival in transitional cell carcinoma (TCC) of the upper urinary tract, we retrospectively studied 189 (median age 70, 130 males and 59 females) patients who underwent surgical resection at our 3 hospitals from August 1980 to September 2006. After a median follow up of 47.8 months, 45 cases (23.8%) died of cancer and the 5-year and 10-year disease-specific survival rate (Kaplan-Meier method) was 70.5 and 67.1%. Because lymphatic and vascular involvements, pattern of infiltration and location of tumor had loss of data, only the univariate analysis was done. They were observed to be significantly different by the univariate analysis. The significant prognostic factors for survival using Cox-proportional hazard models were tumor stage, tumor grade, lymph node metastasis, and surgical margin status. Adjuvant chemotherapy was not the prognostic factor in our multivariate analysis. (Hinyokika Kyo 55 : 65-70, 2009)

Key words : Upper urinary tract TCC, Prognostic factor, Survival rate

緒 言

腎盂尿管癌は膀胱癌よりも頻度は少ないが膀胱再発, 局所の浸潤, 遠隔転移など様々な進展様式を呈する。われわれは過去26年間に神奈川県内3施設で治療を行った腎盂尿管癌189例を集計調査し, 生存率と予後規定因子について 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腎盂尿管癌により手術を行った208例のうち, 移行上皮癌以外のもの, 進達度, 分化度が不明なもの, 同時に膀胱を全摘したもの, 治療開始時に, 他臓器に転移を有していたもの, かつ追跡期間が3カ月に満たな

いものを除外した患者189例を対象とした。リンパ節郭清は原則として画像上や, 術中所見でリンパ節転移が疑われた場合に施行した。その場合, 腫大したリンパ節を中心に, 腎盂癌, 上部尿管癌については腎門部のリンパ節を, 中部尿管癌は腎門部から傍大動脈周囲, 総腸骨動脈周囲, 下部尿管癌については総腸骨動脈から骨盤内のリンパ節の郭清を行ったが, 全例に行ったものではない。

術後抗癌剤の投与については患者の performance status を考慮しつつ high stage, リンパ節転移を有する症例, 脈管浸潤のある症例に, 原則として施行され, 多くは MVAC または MEC 療法を施行した。治療後の follow up は, 胸腹部 CT, 膀胱鏡を3~6カ月ごとに行い, 転移, 尿路外再発, 膀胱内再発の有無を確認した。観察期間は手術日から起算し癌特異的生存率を評価した。病理学的事項は腎盂尿管腫瘍取り扱ひ規約

(第2版2002年10月)に準じた¹⁾。これら189例の患者に対し、予後規定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を用いた。なお、尿管(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、単変量のみ解析とした。腫瘍発生部位についてはデータの欠損のほか、多発症例のように複数の部位から発生している症例もあり、その場合には除外して同様に単変量のみ解析とした。統計解析にはSPSS Ver 12を用いた。

結 果

患者の年齢は30~87歳で平均値は68.2歳、中央値は70歳であった。観察期間の中央値は47.8カ月であった(3.0~319.9)。性別は男性130例、女性59例であった。189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、転帰の内訳をFig. 1に示す。施設別の症例数は、横須賀共済病院が96例、横浜市立市民病院が57例、茅ヶ崎市立病院36例であった。発生部位では両側発生症例はなく、腎盂81例、尿管86例で腎

Table 1. Patient characteristics (clinical profile)

年 齢	中央値	70
	平均	68.2±10.5 (30-87)
性 別	男性/女性	130/59
左 右	左/右	93/96
施 設	横浜市立病院	57
	横須賀共済病院	96
	茅ヶ崎市立病院	36
部 位	腎 盂	81
	上部尿管	16
	中部尿管	26
	下部尿管	44
	複数部位・部位不明	22
腫瘍個数	単 発	141
	多 発	48
腫瘍径	3 cm 未満	119
	3 cm 以上	70
術 式	腎尿管全摘	169
	鏡視下腎尿管全摘	10
	腎摘のみ	6
	尿管切除	4
膀胱癌	な し	141
	先 行	25
術前化学療法	同 時	23
	施 行	3
術後化学療法	未施行	186
	施 行	57
	未施行	132

Table 2. Patient characteristics (pathological profile)

pT	Tis/Ta/T1/T2/T3/T4	9/35/39/23/71/12
Grade (max)	1/2/3	10/65/114
v	Positive/negative/unknown	45/101/43
ly	Positive/negative/unknown	54/86/49
Inf (max)	$\alpha/\beta/\gamma$ /unknown	25/38/6/120
Surgical margin	Positive/negative	13/176
	ew/p/u	10/2/8
pN	Positive/negative	23/166
Stage	0/1/2/3/4	33/79/15/42/20

盂と尿管への多発発生例、発生部位不明症例は22例であった。なお、尿管の上部、中部、下部の区分は尿路結石の区分に準じ、腎盂尿管移行部から腸骨稜上縁までを上部、中部は腸骨に重なる部位の尿管、下部は腸骨に重ならない遠位尿管で尿管膀胱移行部までとした。腫瘍は多くは単発性であり(141例)、3 cm 未満の症例であった(119例)。術前、手術時に膀胱腫瘍があったものを合併ありとすると、48例に膀胱癌の合併が認められた。病理所見では、pT2以上の浸潤癌は106例と半数以上をしめ、114例(60.1%)がgrade 3症例であった。尿管浸潤は不明な症例もあったが静脈浸潤は45例(30.8%)リンパ管浸潤54例(38.6%)であった。浸潤様式も120例には記載がなく、残る69例ではinf α 25例、 β 38例、 γ 6例であった。切除断端の陽性例は13例で、重複もあるが、剥離面10例、腎盂2例、尿管8例であった。リンパ節を切除し、そこに転移を認めた症例は23例(12.2%)であった。治療法については189例中169例が開腹による腎尿管全摘術を施行しており、ほか、鏡視下腎尿管全摘が10例に施行されていた。患者のperformance statusから腎尿管全摘を行わなかった症例は10例であり、うち6例は腎摘出術のみ、4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MVACを38例、MVACのday 15, 22を行わないmodified MVAC²⁾を7例、MEC療法を10例に、その他の抗癌剤治療を2例の併せて57例に施行した。術前化学療法は、MVACを施行されたものが1例、MECを施行されたものが2例の合計3例であったが2例が癌死していた。

転帰として転移、膀胱外再発が59例に認められ抗癌剤治療を35例、放射線治療を6例、手術療法を4例に施行したが45例(23.8%)が癌死した(Fig. 1)。全体の疾患特異生存率(disease specific survival)は5年で70.5%、10年で67.1%であった(Fig. 2A)。Stage別で見るとstageが上昇するにつれ、予後は有意に悪化した(Fig. 2B)。膀胱内再発症例は71例であった。膀胱内再発症例の内訳をFig. 3に示す。表在性の腫瘍の再発は58例と再発例の8割を占めたが13例は最初の再発時にすでに浸潤性の膀胱癌であった。表在性の膀胱癌

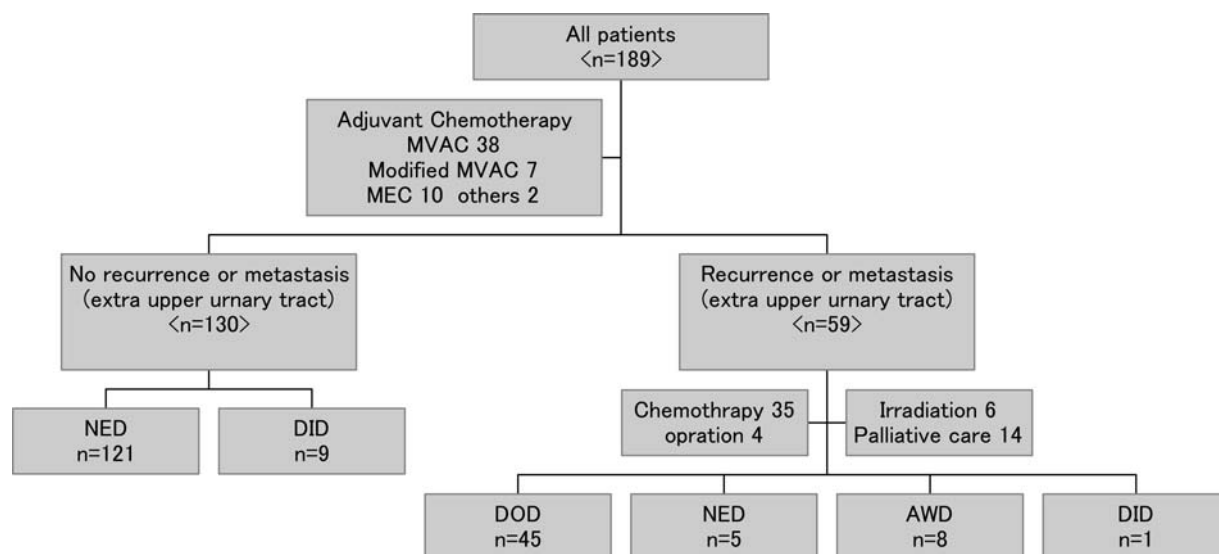


Fig. 1. Clinical courses of 189 cases.

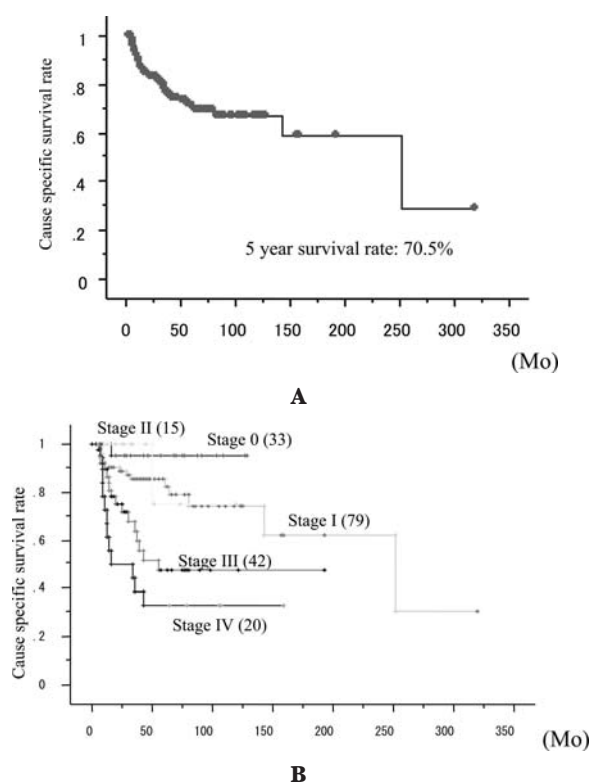


Fig. 2. A: Disease-specific survival (all patients). B: Disease-specific survival (according to clinical stage). NED: No evidence of disease. AWD: Alive with disease. DID: Died of intercurrent disease. DOD: Died of disease.

が再発した58例も、その後14例に progression をきたした。

Table 3 に統計学的解析のまとめを示す。予後規定因子と考えられる17の因子について、それぞれ favorable 群と unfavorable 群に分類し、単変量解析と多変量解析を行った。単変量解析では腫瘍部位(腎盂, 上部尿管と中部・下部尿管), 抗癌剤使用の有無,

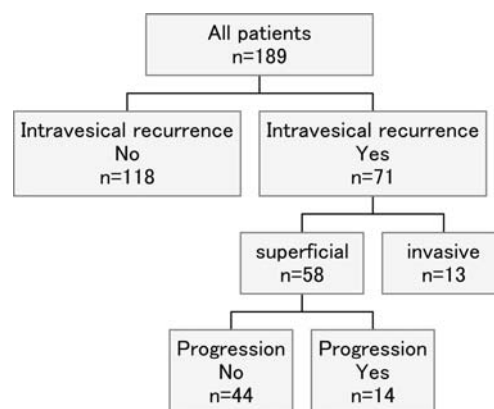


Fig. 3. Intravesical recurrence.

進達度 (T), 腫瘍 grade, リンパ節転移の有無, 切除断端 (surgical margin) の有無, リンパ管・静脈浸潤 (ly, v) の有無, 浸潤様式 (inf) の9因子で生存率に有意差を認めた。このうち、抗癌剤使用の有無を因子とした単変量解析では抗癌剤を使用しなかった症例の方が有意に長期生存している、という結果が示された。

以上、単変量解析において有意差が認められた9因子のうち、189例すべてのデータが揃っている、抗癌剤使用の有無、進達度 (T)、腫瘍 grade、リンパ節転移の有無 (pN)、切除断端 (surgical margin) の有無の5因子にたいし、多変量解析を行った。5因子のうち、抗癌剤使用の有無をのぞく4因子が有意な独立予後規定因子として考えられ、もっとも hazard 比が高かったのは腫瘍 grade ($p=0.0189$, hazard 比3.877) であり、次いで切除断端の有無 ($p=0.0059$, hazard 比3.783)、進達度 ($p=0.0173$, hazard 比3.58)、リンパ節転移の有無 ($p=0.0105$, hazard 比2.562) の順で重みがあった。

Table 3. Results of cause-specific survival by univariate and multivariate analysis ($n=189$)

Variable	Categories		Kaplan-Meier's method	Cox's hazard model	
	Favorable	Unfavorable		Hazard ratio	P-value
1 Age	<70	≥70	0.3242	NE	
2 Sex	Female	Male	0.517	NE	
3 Bladder tumor	Without	Synchro, prior	0.2088	NE	
4 Location ($n=167$)	Upper	Lower	0.0387	NE	
5 Number	Single	Multiple	0.0754	NE	
6 Size	<3 cm	≥3 cm	0.0559	NE	
7 pT	Tis, Ta, T1	T2, T3, T4	<0.0001	3.58	0.0173
8 Grade	1, 2	3	<0.0001	3.877	0.0189
9 cN	Negative	Positive	<0.0001	2.562	0.0105
10 Surgical margin	Negative	Positive	<0.0001	3.783	0.0059
11 op	Total	Partial	0.392	NE	
12 Adjuvant chemotherapy	None	Done	0.0048	1.464	0.2906
13 Neoadjuvant chemotrathy	None	Done	0.6796	NE	
14 Intravesical recurrence	No	Yes	0.8626	NE	
15 v ($n=146$)	Negative	Positive	0.0002	NE	
16 ly ($n=140$)	Negative	Positive	<0.001	NE	
17 inf ($n=69$)	α	β, γ	0.0006	NE	

N.E: Not Evaluated

考 察

同じ移行上皮癌でありながら腎盂尿管癌は膀胱癌と異なり、進達度、悪性度が高いものが多い。われわれの189例の集計でも grade 3 は114例と60%以上であり、T2以上の症例は106例と半数以上を占めている。これについては尿管や腎盂の壁は膀胱よりも薄く、容易に浸潤しやすいこと³⁾、内腔の狭い管腔臓器であり画像診断が比較的困難で、診断までに時間がかかること、などが理由であると思われる。近年腎盂尿管癌の予後規定因子について多変量解析を行い検討している報告が増加している。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における腎盂尿管腫瘍の予後因子の集計を行っているが、それによれば生存率は5年で60.9±11.5%であり、予後因子としては尿管侵襲、浸潤増殖様式、異形度、進達度やリンパ節転移の有無があげられている⁴⁾。われわれの症例も5年生存率は70.5%とやや高めではあるが、70%を越える報告はいくつかあり⁵⁻⁷⁾、決して高くはないと思われる。また、われわれの症例においてあげられた予後因子も、単変量では腫瘍部位、抗癌剤使用の有無、進達度、腫瘍 grade、リンパ節転移の有無、切除断端の有無、リンパ管・静脈浸潤の有無、浸潤様式の9因子で、多変量では進達度、腫瘍 grade、リンパ節転移の有無、切除断端の有無が考えられ、諸家の報告で示唆された因子と概ね一致しており、矛盾しない結果であると考えている。腫瘍の部位は不明なものもあり、われわれは部位が明らかに判明している167例において、単変量のみでの解析を行った。腫瘍の部位については橋

本らが独立予後因子としてあげているがこれは腎盂、尿管合併症例において予後が悪い、と述べているものであり⁸⁾、われわれのように腎盂、上部尿管と中部、下部尿管で予後に有意差がみられたものは本邦の報告ではなかった。

Parkらは尿管の移行上皮癌では腎盂のそれに比べ、予後が有意に悪く、腎盂癌と同じ移行上皮癌として扱うことは危険であると述べている⁹⁾。われわれも腎盂発生例と尿管発生例で予後を検討したところ、尿管発生例の方が予後は悪い傾向にあったが有意差はなかった。そこで腎盂と上部尿管、中部、下部尿管に分けて解析を行った。結果として単変量解析のみであるが腎盂と上部尿管、中部下部尿管で有意差を認めた。部位により生存率に差が生じる原因として、Parkらは尿管腫瘍の方が high stage, high grade 症例、リンパ節転移が多かった結果であり、その原因は、尿管は血管、リンパ管に富む外膜 (adventitia) が薄く、腎盂と異なり周囲組織も少なく、浸潤しやすいためではないか、と述べている。ただし彼らの意見には反論もある。Cattoらは尿路上皮癌の部位別の生存率を調査し、腎盂、尿管、膀胱では予後に有意な差を認めなかったと報告し、Parkの報告は腫瘍の stage を match させていないために生じた見かけの差であろうと述べている¹⁰⁾。われわれの結果は仙腸関節付近を境として予後に差が出たが、これは尿管結石の分類に準じて便宜的に分けたものであり、また予後に有意差を認めたとと言っても単変量解析のみの結果であるのでこの結果のみをもって結論づけることは到底できない。しかし血流やリンパの流れ、壁の厚さなどが尿管の高さに

よって異なるのであれば原発部位の高さと予後を調査することで何らかの関連がある可能性もあると思われる。

術後の膀胱内再発についてであるが, 一般的には再発率は25%程度(7~48.9%)であるとされる⁴⁾。自験例の集計では再発率は37.5%であり諸家の報告とほぼ一致している。今回のわれわれの解析では, 膀胱腫瘍の発生は予後には影響していないと考えられたが, 再発例のうち13例は最初の再発時にすでに浸潤性の膀胱癌であり, 表在性再発であった58例も, その後14例に progression をきたしたことを考えると予後に影響していないとは言い切れないようにも思われた。今後さらに検討をしていきたいと考えている。

術後の多剤併用抗癌剤治療の適応として, 自験例・他家の結果を参考にすれば high stage, high grade 症例, 尿管浸潤例, リンパ節転移例, 断端陽性例に対して行ってゆくべきだと思われる。われわれもその適応に準じて治療を行ったが, 逆に化学療法施行群の方が予後不良という結果となった。蓮井らは腎盂尿管癌の尿管浸潤例では抗癌剤多剤併用療法を行っても予後は行わなかった群と差はないと述べている¹¹⁾。それ以外にも術後化学療法だけで予後は改善できなかったとする論文は散見される¹²⁾。一方で, 篠原らは T3 以上の浸潤癌では CDDP を中心とする術後抗癌剤投与により生存率が向上すると述べている¹³⁾。自験例では, 術後化学療法施行 group と, 施行しなかった group との生存率の差はみられなかった。しかし, 術後化学療法の効果を評価するためには施行例, 未施行例の背景因子をそろえなければならず, この結果だけで抗癌剤治療に効果がないとはいえない。今後自験例から症例を絞り込み, 再度検討を行ってゆきたい。また術前化学療法は, 症例が3例であり, 解析は行ったものの今の時点では有効なのかは解らない。しかし浸潤性膀胱癌については, 近年生存期間の延長に寄与する¹⁴⁾, という報告も幾つかある。また Igawa らは15例の上部尿路癌患者に術前化学療法を行い, 奏功率は53%で, 病理学的治療効果と予後との間に相関を認めたと報告している¹⁵⁾。しかしまだ, その他の検討などは少なく, 術前化学療法の有用性について今後調査してゆく余地があると思われる。今後症例を追加検討して改めて報告したいと考えている。

結 語

1. 上部尿路移行上皮癌手術症例189例(年齢, 中央値70歳 男性130人 女性59人)の患者を retrospective に調査した。

2. 追跡期間の中央値は47.8カ月でこの間45例が癌死しており5年生存率は70.5%, 10年生存率は67.1%であった。

3. 予後規定因子として考えられたのは, 単変量解析では腫瘍部位, 抗癌剤使用の有無, 進達度, 腫瘍 grade, リンパ節転移の有無, 切除断端, リンパ管・静脈浸潤の有無, 浸潤様式の9因子で, 多変量解析では進達度, 腫瘍 grade, リンパ節転移の有無, 切除断端の有無の4因子であった。

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) 中西真一, 松寄理登, 森川弘史, ほか: 進行性尿路上皮癌に対する Modified M-VAC 療法(21日周期)の治療成績. 泌尿紀要 **50**: 667-671, 2004
- 3) Bloom NA, Vidone RA and Lytton B: Primary carcinoma of the ureter; a report of 102 cases. *J Urol* **103**: 590-598, 1970
- 4) 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
- 5) 吉田 徹, 梶田洋一郎, 岩城秀出, ほか: 腎盂尿管癌の臨床的検討. 泌尿紀要 **46**: 77-81, 2000
- 6) 高山達也, 永田仁夫, 海野智之, ほか: 治癒切除された腎盂尿管癌症例の予後に関する検討. 泌尿紀要 **46**: 155-159, 2000
- 7) Kikuchi E, Horiguchi Y, Nakashima J, et al.: Lymphovascular invasion independently predicts increased disease specific survival in patients with transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol* **174**: 2120-2123, 2005
- 8) 橋本 博, 佐賀祐司, 徳光正行, ほか: 腎盂尿管癌の臨床的検討. 泌尿紀要 **42**: 91-94, 1997
- 9) Park S, Hong B, Kim CS, et al.: The impact of tumor location on prognosis of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol* **171**: 621-625, 2004
- 10) Catto JFW, Yates DR, Rehman I, et al.: Behavior of urothelial carcinoma with respect to anatomical location. *J Urol* **177**: 1715-1720, 2007
- 11) 蓮井良浩, 小林隆彦, 山下康洋, ほか: 腎盂尿管癌における尿管侵襲に関する検討. 日泌尿会誌 **83**: 1436-1441, 1992
- 12) Lee SE, Byun SS, Park YH, et al.: Adjuvant chemotherapy in the management of pT3N0M0 transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urol Int* **77**: 22-26, 2006
- 13) 篠原 充, 岡沢敦彦, 鈴木 誠, ほか: 腎盂尿管腫瘍の臨床的検討 特に補助的化学療法の意義について. 日泌尿会誌 **86**: 1375-1382, 1995
- 14) Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al.: Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* **349**: 859-866, 2003
- 15) Igawa M, Urakami S, Shiina H, et al.: Neoadjuvant

chemotherapy for locally advanced urothelial cancer of
the upper urinary tract. Urol Int **55**: 74-77, 1995

(Received on May 7, 2008)
(Accepted on October 14, 2008)