

腎盂尿管腫瘍の予後因子に関する臨床病理学的検討

総合病院国保旭中央病院泌尿器科 (部長: 村上信乃)

及川 剛宏, 野村 博之, 金水 英俊, 浜野 聡

鈴木 規之, 田中 方士, 村上 信乃

総合病院国保旭中央病院臨床病理科 (部長: 鈴木良夫)

野首 光弘, 鈴木 良夫

A CLINICOPATHOLOGICAL EVALUATION OF PROGNOSTIC
FACTORS OF UROTHELIAL TUMORS OF
THE RENAL PELVIS AND URETER

Takehiro OIKAWA, Hiroyuki NOMURA, Hidetoshi KINSUI, Satoshi HAMANO,

Noriyuki SUZUKI, Masashi TANAKA and Shino MURAKAMI

From the Department of Urology, Asahi General Hospital

Mitsuhiro NOKUBI and Yoshio SUZUKI

From the Department of Clinical Pathology, Asahi General Hospital

We investigated the clinicopathological features of 109 patients with urothelial tumors of the renal pelvis and ureter who underwent surgery at our institute from April, 1975 to September, 1997. The patients consisted of 71 males and 38 females, and the mean age was 66.8 years, ranging from 41 to 92 years. Mean followup period was 43 months. The prognostic significance of the pathological factors; pT, Grade, INF, tumor size, pL, pV and pN were evaluated. All these factors affected the survival rates significantly in univariate analysis. Multivariate analysis showed the most influential prognostic factors to be pT and pN.

(Acta Urol. Jpn. 47: 237-240, 2001)

Key words: Renal pelvic and ureteral tumor, Prognostic factor

緒 言

腎盂尿管腫瘍は比較的頻度が低いが、局所浸潤、膀胱再発、遠隔転移など多彩な進展様式を示し、膀胱腫瘍に比して予後不良とされている。最近是多施設からの腫瘍登録による集計報告がなされ検討されている。今回われわれは旭中央病院で過去22年間に経験した腎盂尿管腫瘍109例について、病理学的所見を詳細に再検討し、その予後因子につき臨床的検討を加えたので報告する。

対 象 と 方 法

1975年4月から1997年9月までの22年間に、旭中央病院泌尿器科において入院加療し、手術を施行した腎盂尿管腫瘍109例を対象とした。生存率と、異型度、深達度、腫瘍長径、尿管浸潤、腫瘍浸潤様式、リンパ節転移の有無および膀胱腫瘍合併の有無について分析を行った。なお病理学的所見は腎盂尿管癌取り扱い規約(第1版, 1990年)にしたがった。生命予後はKaplan-Meier法で算出した疾患特異的生存率を用い、有意差の検定はLog-rank testにより行った。また、各因

子の予後に対する影響の強さにつき、Coxの比例ハザードモデルを用いた多変量解析を行った。なお、起算日は手術日とした。平均観察期間は3年7カ月であった。

結 果

症例のおもな内訳をTable 1に示した。

1) 性別、年齢と主訴

男性71例、女性38例、男女比1.9対1であった。年齢は41歳から92歳、平均66.8歳であった。主訴は血尿がもっとも多く74例、側腹部痛22例、その他排尿困難や全身倦怠感などが認められた。

2) 腫瘍発生の部位と組織型

腫瘍発生は左55例、右54例で左右同時発生はなかった。腫瘍が腎盂のみにみられたものは42例(38.5%)、尿管のみ60例(55.0%)、腎盂尿管の両方6例(5.5%)、不明1例(1.0%)であった。腎盂尿管と同時に、または再発も含め異時性に膀胱腫瘍の合併を認めたものは33例(37%)であった。組織型は移行上皮癌97例(89.0%)、扁平上皮癌3例(2.8%)、不明9例(8.2%)であった。

Table 1. Patients characteristics

症例数	男	71例
	女	38例
年齢	41～92歳 (平均66.8歳)	
左右	左	55例
	右	54例
腫瘍部位	腎盂のみ	42例
	尿管のみ	60例
	腎盂尿管の両方	6例
	膀胱腫瘍合併あり	33例
	膀胱腫瘍合併なし	55例
術式	腎尿管全摘・膀胱部分切除	77例
	腎尿管全摘・膀胱全摘	7例
	腎尿管全摘	5例
	腎摘	12例
	尿管部分切除	3例
	内視鏡的腫瘍切除	2例
	生検及びレーザー焼灼	1例
	生検及び試験開腹	2例
	根治手術群	70例
	非根治手術群	39例
補助療法	放射線療法	18例
	化学療法	15例
	(M-VAC療法13例, CAP療法2例)	

3) 手術術式と補助療法

手術は腎尿管全摘除術・膀胱部分切除術が最も多く82例 (75.2%)、腎尿管全摘除術・膀胱全摘除術7例 (6.4%)、腎摘除術12例 (11.0%)、尿管部分切除術3例 (2.8%)、内視鏡的腫瘍切除術2例 (1.8%)、生検およびレーザー焼灼1例 (0.9%)、生検および試験開腹2例 (1.8%)であった。なお、リンパ節郭清は術前の画像診断でリンパ節腫大が明らかでない例では郭清なしで pN- とし、術前または術中所見で転移が疑わしい例では可及的に郭清した。pT3 以上か pN+, または切断断端癌陽性の症例を非根治手術群とすると、39例 (35.8%) がこれに該当した。非根治手術群のうち18例に放射線療法が、15例に化学療法 (M-VAC療法13例, CAP療法2例) が補助療法としてそれぞれ行われた。なお、放射線療法と化学療法を併用した症例はなかった。

4) 転移 再発部位 (膀胱再発を除く)

術後、局所再発6例、尿道再発1例、肺転移2例、リンパ節転移2例、肝転移1例がそれぞれ認められた。尿道再発の1例を除いて、再発はすべて非根治手術群に認められた。

5) 病理学的所見

組織の深達度 pT, リンパ節転移 pN と、異型度 G, 脈管浸潤 pL, pV, 腫瘍浸潤様式 INF との関係 Table 2 に示す。pT3 以上はほとんどが G3 で、リンパ節転移を認めたのも1例を除いて G3 であっ

Table 2. Relationship between pT, pN and the other pathological factors

	G1	G2	G3	pL0, pV0	pL1, pV1	INF α	INF β	INF γ
pTis-1	10	18	11	33	1	17	17	0
pT2	0	6	13	7	6	1	5	9
pT3	1	1	26	14	11	1	6	18
pT4	0	0	4	2	0	0	0	4
pN+	1	0	11	5	5	0	3	9

た。腫瘍浸潤様式については、INF γ が進行病期でリンパ節転移をきたしやすい傾向にあった。

6) 疾患特異的生存率

各因子における生存曲線を示す (Fig. 1)。

5年生存率はそれぞれ以下の通りであった。深達度は pT1 以下と pT2 以上に分けると、pT1 以下86%, pT2 以上42% ($p < 0.001$)。異型度は G1, G2 と G3 に分けると、G1, G2 87%, G3 48% ($p < 0.003$)。また、リンパ節転移なし (pN-) 69%, リンパ節転移あり (pN+) 23% ($p < 0.0001$)、腫瘍長径 3 cm 以下80%, 腫瘍長径 3 cm 以上51% ($p < 0.05$)であった。さらに脈管浸潤なし (pL0, pV0) 72%, 脈管浸潤あり (pL1, pV1) 24% ($p < 0.001$)、浸潤様式 INF α , β 80%, INF γ 27% ($p < 0.002$)であり、いずれも統計学的有意な差を認めた。

根治手術群と非根治手術群では、非根治手術群が有意に予後不良であった ($p < 0.001$)。また、膀胱腫瘍の合併の有無では合併を認めた33例 (37%)において、補助療法の有無では補助療法を施行した群に、それぞれ統計学的有意な差はないものの予後不良の傾向が認められた。

7) 予後因子の多変量解析

予後因子の多変量解析の結果を Table 3 に示す。pT, G, pN, 腫瘍長径の4つの因子からなるモデルでは、pT と pN がそれぞれ p value 0.02, 0.03, ハザード比2.10, 1.80と、予後に影響を与えている因子であることが分かった。なお、脈管浸潤、浸潤様式を加えた解析では有意な結果は得られなかった。また、根治手術群のみで同様の解析を行ったが、有意な因子は認められなかった。

考 察

腎盂尿管腫瘍は比較的頻度が低いが、症状の発現が遅いことや、腎盂尿管壁は薄く、また尿管からの lymphatic drainage も豊富なことから、局所浸潤やリンパ節転移、遠隔転移を生じやすく、診断時にすでに浸潤例である頻度が高いとされている¹⁻⁴⁾。また、膀胱腫瘍の同時性あるいは続発性の合併や、左右同時発生、多発性など多彩な臨床像を呈する。その予後因子については特に最近では多施設からの腫瘍登録

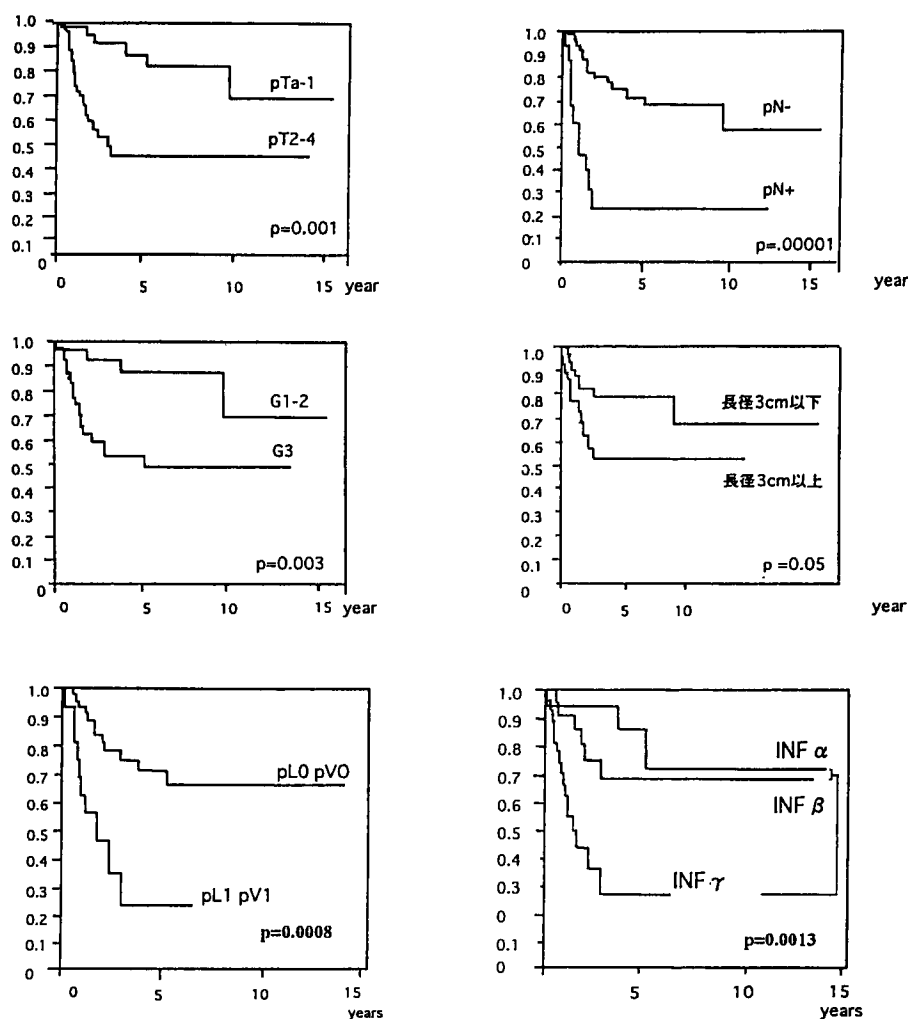


Fig. 1. Cause-specific survival according to each pathological factors.

Table 3. Analyses by Cox's proportional hazard model (multiple variables)

	p value	Hazard ratio
深達度	0.02	2.10
リンパ節転移	0.03	1.80
異型度	0.75	1.11
腫瘍長径	0.22	0.72

る集計報告がなされ検討されてきている。

腫瘍発生部位と予後の関係については、まず膀胱腫瘍の合併に関しては、最近の報告では一般に併発膀胱腫瘍は有意な予後規定因子とはならないとされている⁴⁻⁶⁾ 今回のわれわれの検討では、膀胱腫瘍の合併を同時群 続発群などには分類しなかったが、膀胱腫瘍の合併を認めた33例においては有意差はないものの予後不良の傾向がみられた。Akazaらは多数の症例(460例)を検討し、腫瘍部位に関するABC分類を提唱しているが、腎盂尿管の両方に腫瘍がみられるもの、あるいは膀胱腫瘍を合併するものでは、一臓器病変のものに比べて予後不良であると述べている⁷⁾ わ

れわれの検討でも、腎盂尿管の両方に腫瘍がみられた6例において予後不良の傾向がみられた。

病理学的因子と予後の関係については、今回の検討では、深達度、異型度、腫瘍長径、脈管浸潤の有無、浸潤様式、リンパ節転移の有無のいずれも単変量解析では有意な因子であると考えられた。これは過去の報告もほぼ同様の結果であり、各因子ごとの疾患特異的5年生存率に関してもほぼ同等の結果であったといえる。また最近では深達度、異型度に加えて脈管浸潤の有無、浸潤様式についても多変量解析を行い、より独立した予後因子を決定する検討がなされている。今回の109例の検討では、深達度、異型度、リンパ節転移の有無、腫瘍長径の4つの因子からなるモデルでは、深達度とリンパ節転移の有無が有意な予後因子であるという結果であった。これまでの報告をみても、深達度が最も重要な予後規定因子であることに異論はないものと考えられる。リンパ節転移に関しては、手術の際、生検程度しか行われていない場合が多く、検討から除外されていることがほとんどである。われわれの検討では脈管浸潤、浸潤様式を加えた解析では有意な

結果は得られなかったが、これは G, pL, pV, INF のいずれも pT との間に相関関係がみられ、互いに干渉しあってしまうことが原因の1つと考えられた。また、変量のカテゴリー化の問題や、用いる変数の数や種類の問題も結論が一致しない理由の1つといえる。

しかし一方で、今回、根治手術群のみで同様の多変量解析を行った結果、有意な因子は得られなかった。根治的手術ができなかった症例の予後が不良であることは当然であり、補助療法を行っても予後に大きな差はないともいえる。深達度やリンパ節転移が有意な予後因子であったという結果は、単に非根治手術群を反映しているのに過ぎないとも考えられる。その点、患者背景が均一でないところに今回の検討が問題を含んでいるといわざるを得ない面がある。今後さらに症例を重ねて、根治手術群での再検討を行いたい。

腎盂尿管腫瘍の治療成績を向上させるためには、予後不良と思われる症例に対してより積極的に補助療法を行う必要がある。また転移・再発例に対する化学療法、特に化学療法後の再発癌に対する second line chemotherapy の開発も期待されるところである。今回の検討では再発例の治療成績については検討できなかったため、今後の課題としていきたい。

結 語

- 1) 腎盂尿管腫瘍109例について、予後因子に関する臨床病理学的検討を行った。
- 2) 深達度、異型度、腫瘍長径、脈管浸潤の有無、

浸潤様式、リンパ節転移の有無のいずれも有意な予後因子であると考えられたが、多変量解析では深達度およびリンパ節転移の有無が最も予後に影響を与える因子であった。

文 献

- 1) 栗山 学, 小幡浩司, 林 秀治, ほか: 腎盂尿管腫瘍の臨床的検討—東海地方会腫瘍登録611例の解析と治療成績の変遷に関して—. 日泌尿会誌 **84**: 1839-1844, 1993
- 2) 山下拓郎, 松岡 啓, 末松茂高, ほか: 腎盂尿管腫瘍の治療上の問題点—西日本551例の腎盂尿管腫瘍の統計学的全体像—. 西日泌尿 **56**: 610-615, 1994
- 3) 蓮井良浩, 長田幸夫, 杉田篤生, ほか: 腎盂尿管腫瘍475例の臨床的検討—九州泌尿器科共同研究—. 西日泌尿 **58**: 925-931, 1996
- 4) 宮川 康, 岡 聖次, 世古宗仁, ほか: 腎盂尿管癌の臨床的検討—特に予後因子と化学療法の意義について—. 日泌尿会誌 **89**: 766-773, 1998
- 5) 坂上和弘, 垣本健一, 小田昌良, ほか: 膀胱腫瘍を併発した腎盂尿管腫瘍の臨床的検討. 泌尿紀要 **42**: 91-94, 1996
- 6) 橋本 博, 佐賀祐司, 徳光正行, ほか: 腎盂尿管癌の臨床病理学的検討. 泌尿紀要 **43**: 707-712, 1996
- 7) Akaza H, Koiso K and Nijima T: Clinical evaluation of urothelial tumors of the renal pelvis and ureter based on a new classification system. Cancer **59**: 1369-1375, 1987

(Received on August 2, 2000)

(Accepted on October 23, 2000)