

治癒切除された腎盂尿管癌症例の予後に関する検討

聖隷三方原病院泌尿器科 (科長: 麦谷 荘一)

高山 達也, 永田 仁夫, 海野 智之, 麦谷 荘一

浜松医科大学泌尿器科学教室 (主任: 藤田 公生教授)

畑 昌宏, 鈴木 和雄, 藤田 公生

A CLINICAL STUDY OF PATIENTS UNDERGOING CURATIVE SURGERY FOR RENAL PELVIC AND URETERAL CANCERS

Tatsuya TAKAYAMA, Masao NAGATA, Toshiyuki UN-NO and Soichi MUGIYA

From the Department of Urology, Seirei Mikatahara General Hospital

Masahiro HATA, Kazuo SUZUKI and Kimio FUJITA

From the Department of Urology, Hamamatsu University School of Medicine

We retrospectively studied 30 patients who underwent curative surgery for renal pelvic and/or ureteral cancer between August 1987 and August 1998. Their clinicopathological features were classified by the criteria of the Japanese Urological Association. The 1-, 3-, and 5-year cause-specific survival rates were, respectively, 100, 95.5, and 85.1%, while the disease-free rates were 100, 78.9, and 78.9% by the Kaplan-Meier method. Prognostic factors were evaluated by the log-rank test. The significant prognostic factors were pT3 and pV1 for cause-specific survival ($p=0.0277$, $p=0.0025$), while pT2 (or higher), grade 3, and pV1 were significant for disease-free survival ($p=0.0271$, $p=0.0327$, and $p=0.0002$). Nine patients who received adjuvant chemotherapy are alive, but 3 patients have relapsed. Chemotherapy did not have a significant effect on the cause-specific survival or disease-free survival.

(Acta Urol. Jpn. 46: 155-159, 2000)

Key words: Renal pelvic and ureteral cancer, Prognostic factors, Chemotherapy

緒 言

腎盂尿管癌は比較的頻度が低いため、その予後因子は十分に検討されておらず、意見の一致を見ない部分も少なくない。また、多彩な進展様式を示し、膀胱癌に比し、予後不良な疾患である¹⁻³⁾。今回われわれは聖隷三方原病院で経験した治癒切除された腎盂尿管癌30例について臨床病理学的に解析し、予後因子、再発危険因子および化学療法の意義について検討したので報告する。

対 象 と 方 法

1987年8月から1998年8月までに聖隷三方原病院で手術を施行し、組織学的に腎盂尿管癌と診断された38例のうち、治癒切除された30例を対象として retrospective に予後因子と再発危険因子について検討した。3例に膀胱癌の既往があり、いずれも TUR を施行されていた。低深達度 (Ta; 2例, T1; 1例), 低異型度 (G1; 2例, G2; 1例) であり、既往の膀胱癌が予後に影響している可能性は低いと考えられ、今

回の検討に加えた。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。起算日は手術日とし、最終判定は1998年10月31日とした。疾患特異的生存率、非再発率は Kaplan-Meier 法を用い、有意差検定は Log-rank test を用いた。各因子別の関連について、有意差検定はカイ 2 乗検定を用いた。

結 果

1 患者背景因子

性別は男性22例、女性8例 (男女比2.8:1), 年齢は41~84歳 (平均63.7±10.8歳, 中央65歳) であった。主訴は無症候性肉眼的血尿が17例 (57%) と最も多く、他疾患精査中や検診の画像診断で偶然に発見された症例が6例、側腹部痛、腹痛が4例、顕微鏡的血尿が3例であった。

2. 肉眼のおよび病理組織学的所見

患側は左16例 (53.3%), 右13例 (43.3%), 両側1例 (3.4%) であった。発生部位は腎盂18例 (60.0%), 尿管9例 (30.0%), 腎盂および尿管3例 (10.0%) であった。腫瘍数は単発22例 (73.3%)。多発8

Table 1. Relationship between pT and other pathological factors

	G1	G2	G3	INF α	INF β	INF γ	pL0	pL1	pV0	pV1
pTis	0	2	1	0	3	0	3	0	3	0
pTa	2	3	0	5	0	0	5	0	5	0
pT1	1	5	4	3	6	1	9	1	10	0
pT2	0	0	3	0	2	1	2	1	1	2
pT3	0	5	4	2	6	1	6	3	4	5
Total	3	15	12	10	17	3	25	5	23	7

例 (26.7%) であった。発育様式は乳頭状・非浸潤型 PNT 6 例 (20.0%), 乳頭状 浸潤型 PIT 16 例 (53.3%), 非乳頭状・非浸潤型 NNT 3 例 (10.0%), 非乳頭状・浸潤型 NIT 5 例 (16.7%) であった。組織学的分類は全例が移行上皮癌 (上皮内癌 3 例を含む) であったが, 3 例は一部に扁平上皮癌を含んでいた。組織学的深達度 pT と組織学的異型度 G, 浸潤様式 INF, 壁内静脈侵襲 pV, 壁内リンパ侵襲 pL の関係を Table 1 に示す。pV1* または pL1 の症例では有意に pT2 以上の浸潤例が多かった ($p < 0.05$, *: $p < 0.01$)。一方, pT と G, pT と INF に関連はなかった。

3. 手術療法

術式は29例に腎尿管全摘除術を施行した。また, 膀胱癌の同時発生 6 例, 後発発生 6 例に対しては TUR を施行した。いずれも低深達度 (Ta; 4 例, T1; 8 例), 低異型度 (G1; 8 例, G2; 4 例) であった。他に両側尿管および膀胱癌の症例には両側尿管摘除術, 膀胱尿道全摘除術, 両側腎瘻造設を施行した。1989年以前の 2 例は腎莖部および傍大動脈のリンパ節郭清を行い, 1990年以後の28例は腎盂 尿管癌取り扱い規約 (第1版) にしたがって, 所属リンパ郭清を施行した。

4. 化学療法

当院では排泄性腎盂造影で無機能腎や高度水腎症を呈する場合, CT あるいは MRI で浸潤癌が疑われる場合, 腫瘍が多発している場合は術前化学療法, また, 術後の組織所見で pT2 以上の深達度, あるいは G3 成分を有する場合は再発予防目的で術後補助化学療法について十分に説明し, 同意の得られた患者にはそれぞれの化学療法を施行している。術前化学療法は10例に行われた。全例 M-VAC 療法で1~3回, 平均1.3回施行された。画像による近接効果は PR 1 例, NC 9 例 (奏効率10.0%) であった。術後補助化学療法が9例に行われた。M-VAC 療法が7例, 1~3回, 平均1.4回, CAP 療法が2例, 1~4回, 平均2.5回に施行された。また, 遠隔転移と膀胱以外に再発した6例中5例に化学療法を施行した。そのうちの1例は外科的切除+化学療法 (皮膚転移切除後ネダプラチン1回), 4例は M-VAC 療法1~4回, 平均1.7回と MEC 療法1~3回, 平均1.2回を施行した。

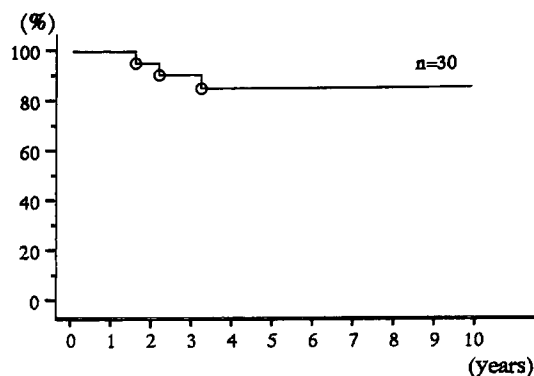


Fig. 1. Cause-specific survival rate.

5. 疾患特異的生存率

1) 全体の生存率: 30例中死亡例は3例であった。生存率は1, 3, 5年でそれぞれ100, 95.5, 85.1%であった (Fig. 1)。

2) 背景因子別生存率: 男性22例, 女性8例間で有意差はなかった。年齢を中央値の64歳で分けると64歳未満14例に死亡例はなかった。主訴では他疾患精査中や検診の画像診断で偶然に発見された偶発例6例に死亡例はなかった。

3) 肉眼的所見別生存率: 発生部位では腎盂発生18例, 尿管発生9例, 腎盂尿管3例でそれぞれ有意差はなかった。患側では左16例, 右13例で有意差はなかった (両側1例を除く)。腫瘍の数では多発8例と単発22例で有意差はなかった。発育様式では乳頭状22例と非乳頭状8例では有意差はなかったが, 浸潤21例と非浸潤9例において非浸潤例は全例生存中である。

4) 各病理学的因子別生存率: pT1 以下と pT2 以上, pT2 以下と pT3, G1, 2と G3, INF α , β と INF γ , pV0 と pV1, pL0 と pL1 で分けて予後について検討すると pT2 以下と pT3 ($p = 0.0277$, Fig. 2) と pV 因子で有意差を認めた ($p = 0.0025$, Fig. 3)。

6. 非再発率

30例中6例に膀胱以外の再発を認めた。非再発率は1, 3, 5年でそれぞれ100, 78.9, 78.9%であった。背景因子, 肉眼的所見, および病理学的因子の再発危険因子について検討すると pT2 以上, G3 因子, pV1 が有意な因子であった (Table 2)。

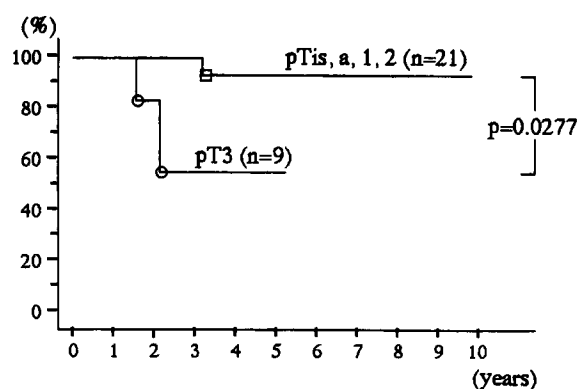


Fig. 2. Survival rate according to tumor stage (pT).

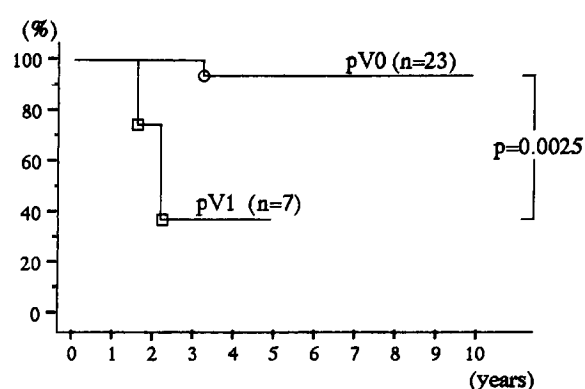


Fig. 3. Survival rate according to vascular involvement (pV).

Table 2. Statistical analyses of recurrent factors by Kaplan-Meier method and Log-rank test

Recurrent factor	Category		p value
	Advantage	Disadvantage	
Tumor stage	pTis, a, 1	pT2, 3	0.0271
Grade	G1, G2	G3	0.0327
Vascular involvement	pV0	pV1	0.0002

Table 3. The relation between chemotherapy and recurrence or cancer death

	n (%)	Recurrence (%)	Cancer death (%)
Neoadjuvant	8 (26.7)	1 (12.5)	1 (12.5)
Adjuvant	7 (23.3)	2 (28.6)	0 (0.0)
Neoadjuvant+Adjuvant	2 (6.7)	1 (50.0)	0 (0.0)
None	13 (43.3)	2 (15.4)	2 (15.4)
Total	30 (100)	6 (20.0)	3 (10.0)

7 化学療法施行例の再発（遠隔転移と膀胱以外の再発）と癌死の関係

化学療法を施行した17例と施行しなかった13例で生存率と非再発率に有意差はなかった。術後化学療法を施行した9例は全例生存中であるがそのうち3例で再

発を認め、PD である (Table 3)。

8. 遠隔転移, 再発例 (膀胱以外) とその治療

膀胱以外の術後再発例は6例で肺3例, リンパ節2例, 皮膚1例であった。また, 対側腎盂再発を1例に認めた。再発発見時期は術後13~120カ月であった。

Table 4. Summary of the 6 patients who had recurrent lesions in organs other than urinary bladder

Case	Sex	Age	Neoadjuvant	OPE	pT	G	INF	pL	pV	Adjuvant	Recurrence and treatment	Outcome
1	F	68	M-VAC×1 (PR)	NUx	1	3	γ	0	0	—	→LN (13 Mo)/M-VAC×4 (PR)→LN Liver (25 Mo)/MEC×1 §	Cancer death (43 Mo)
2	F	78	—	NUx	3	2>3	β	1	1	—	→Lung (18 Mo)/Radiation (37 Gy)	Cancer death (21 Mo)
3	M	53	M-VAC×1 (NC)	NUx	3	3	β	1	1	M-VAC×3	→Lung (24 Mo)/MEC×3 (PR)→Lung (2 Mo)	ED (28 Mo)
4	F	51	—	NUx	2	2>3	β	0	1	M-VAC×1	→Lung (14 Mo)/M-VAC×1 + MEC×1 (PR)→Lung (2 Mo)	ED (28 Mo)
5	M	65	Embolization	NUx	3	2	β	0	1	Radiation (50 Gy)	→LN (15 Mo)/M-VAC×2 + MEC×1 (NC)→Lung (24 Mo)	Cancer death (30 Mo)
6	M	41	—	NUx	1	1	α	0	0	CAP×4	→* (120 Mo)→Skin (10 Mo)/Resection + ネダブラチン×1 (CR)	NED (134 Mo)

*膀胱内再発に対して TUR-Bt を10回, Adjuvant Chemotherapy は M-VAC 3 回施行。その後, 対側腎盂癌, 膀胱癌を併発し, 尿路全摘後血液透析中。NUx: 腎尿管全摘, ED: evidence of disease, NED: no evidence of disease, ‡: No evaluable lesion, §: 血液濾過を併用。

なお、術後120カ月で再発したのは対側腎盂再発の症例で膀胱浸潤癌も認め、尿路全摘後血液透析中である。本症例以外の5例では再発発見時期は術後13～24カ月であった。治療法の内訳は外科的切除+化学療法が1例（皮膚転移切除後ネダプラチン1回）、化学療法のみが4例（M-VAC 4回、M-VAC 1回+MEC 1回、M-VAC 2回+MEC 1回、MEC 3回）、放射線治療が1例であった。化学療法のみ4例の画像による近接効果はPR 3例、NC 1例（奏効率は75%、効果持続期間2～24カ月、平均9カ月）であった（Table 4）。

考 察

腎盂尿管癌の予後因子について背景因子では性別、年齢、術式などが報告され^{4,5)}。病理学的因子では、異型度、深達度、あるいは腫瘍形態の重要性を述べているものが多く、浸潤増殖様式、血管侵襲、リンパ管侵襲については近年その報告が散見される^{6,7)}。今回の検討では背景因子では有意な予後因子はなかったが、他疾患精査中や検診の画像診断で偶然に発見された症例と、肉眼的所見において発育様式が非浸潤性であった症例に死亡例はなかった。早期発見の重要性が改めて確認された。病理学的因子ではpT3とpV1が有意な予後因子であり、再発危険因子はpT2以上、G3、pV1が有意な因子であった。pV1は7例あり、そのうち3例で肺転移、1例で後腹膜リンパ節転移、後に肺転移が認められた。近年、pLやpVの脈管侵襲を多変量解析により独立した予後因子とする報告がなされている^{8,9)}が、今回の検討においてもpV1が重要な予後因子であり、再発危険因子でもあった。腎盂尿管癌における術前、術後化学療法の意義については現在のところ、一定の見解は得られていない。当院では患者の希望を配慮し、十分なインフォームドコンセントのもと術前、術後化学療法を施行している。今回の検討では術前化学療法は10例に対して、全例M-VAC療法が1～3回、平均1.3回施行された。画像による近接効果はPR 1例、NC 9例で奏効率10.0%と低かった。われわれが調べ得たかぎりではSternbergらが進行尿路上皮癌に対するM-VAC療法を報告しているがその中で効果の認められた腎盂癌1例に根治術がなされ、病理学的にCRが得られ、結果的に術前化学療法となった報告¹⁰⁾があるのみで、その後は文献上も術前化学療法について検討した報告がなく、積極的に勧める根拠は得られていない。

これまで報告されたretrospective studyによる術後補助化学療法の長期予後は無効とするもの^{11,12)}、有効とするものがある^{13,14)}。また、治癒切除症例に対する予防的化学療法についてpT2以上、grade 3成分の存在、脈管侵襲陽性のいずれかを認めた場合を

その適応とし、有意な生存率の改善を得たとの報告がある¹⁵⁾。今回の検討で術後化学療法を施行した9例は全例生存中であるがそのうち3例で再発を認め、PDである。また、自験例30例中、pT2以上、grade 3成分の存在、脈管侵襲陽性のいずれかを認めた場合は18例あり、化学療法を施行したのは14例（術前化学療法；6例、術後化学療法；6例、術前術後化学療法；2例）であった。症例数が少なく、術後化学療法のための効果については統計学的に検討できなかった。自験例30例中で化学療法を施行した17例と施行しなかった13例で生存率と非再発率について検討したが、有意差は認めなかった。

膀胱以外の術後再発は6例に見られ、術後120カ月で他側腎盂、膀胱再発のため尿路全摘した1例を除けば、再発発見時期は術後13～24カ月と比較的早期であり、初回治療時すでに画像で診断できない微小転移巣が存在していたと推察される。再発症例に対する化学療法が5例に施行された。原則として、術後補助化学療法を施行していない症例にはM-VAC療法を施行し、術後補助化学療法を施行した症例にはMEC¹⁶⁾療法を施行した。再発巣に対して外科的切除を施行した例（Table 4; case 6）と放射線照射のみの例（Table 4; case 2）を除く4例に化学療法のみを施行した。再発前の化学療法回数が少ない例、リンパ節に再発した例（Table 4; case 1, 5）では再発後にM-VAC、MEC療法など多回数の化学療法を行い、次の再発までの期間は約2年であった。また、再発前の化学療法回数が多い例、肺に再発した例（Table 4; case 3, 4）では、画像上近接効果は得られるものの、次の再発までの期間は約2カ月と短かった。

以上から、術前術後化学療法は生存率と非再発率に影響を与えなかったが、再発症例ではM-VAC、MEC療法を多回数行えば、一時的な近接効果は得られる。しかし、化学療法は入院期間も長く、かつ、MEC療法では顆粒球減少、血小板減少は著しく、さらにシスプラチンによると思われる末梢神経障害（3例中2例）などの副作用がみられ、生活の質の点からは有効とはいえない。したがって、腎盂尿管癌に対する化学療法は十分なインフォームドコンセントに基づいて施行されるべきである。

結 語

聖隷三方原病院で経験した治癒的切除された腎盂尿管癌30例について検討し、以下の結果を得た。

1. pT3とpV1が有意な予後因子であった。
2. pT2以上、grade 3成分、pV1が有意な再発危険因子であった。
3. 治癒的切除された腎盂尿管癌に対して化学療法の有効性は認められなかった。

文 献

- 1) Batata M and Grabstald H: Upper urinary tract urothelial tumors. *Urol Clin North Am* **3**: 79-86, 1976
- 2) 多田安温, 中野悦次, 藤岡秀樹, ほか: 腎盂尿管腫瘍102例の臨床的検討. *日泌尿会誌* **77**: 507-516, 1986
- 3) 阿曾佳郎, 牛山知己, 田島 惇, ほか: 腎盂尿管腫瘍46例の治療成績. *日泌尿会誌* **80**: 1205-1217, 1989
- 4) Mazeman E: Tumours of the upper urinary tract calyces, renal pelvis and ureter. *Eur Urol* **2**: 120-126, 1976
- 5) Wallace DMA, Wallace DM, Whitfield HN, et al.: The late results of conservative surgery for upper tract urothelial carcinomas. *Br J Urol* **53**: 537-541, 1981
- 6) 上条利幸, 佐藤俊和, 柳沢良三, ほか: 原発性腎盂尿管癌における尿管侵襲の意義について. *西日泌尿* **55**: 1698-1701, 1993
- 7) Miyake H, Hara I, Fujisawa M, et al.: Prognostic variables in patients with upper tract cancers. *Int J Clin Oncol* **1**: 135-138, 1996
- 8) 長井辰哉, 高士宗久, 坂田孝雄, ほか: 腎盂尿管腫瘍における予後因子の検討. *泌尿紀要* **37**: 475-480, 1991
- 9) 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, 1997
- 10) Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al.: M-VAC (Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urethelium. *J Urol* **139**: 461-469, 1988
- 11) 植村天受, 大園誠一郎, 林 美樹, ほか: 上部尿路移行上皮癌に対する術後補助化学療法の検討. *日泌尿会誌* **82**: 1273-1280, 1991
- 12) 魚住二郎, 井川幹夫, 岡村知彦, ほか: 腎盂尿管腫瘍における化学療法の意義. *西日泌尿* **56**: 616-621, 1994
- 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) 横山正夫, 狩野宗英, 酒井真人, ほか: 腎盂尿管腫瘍の手術成績と再発危険因子の分析. *泌尿紀要* **41**: 761-766, 1995
- 15) 秋野裕信, 石田 泰, 伊藤靖彦, ほか: 腎盂尿管癌の臨床的検討. *泌尿紀要* **43**: 257-262, 1997
- 16) 森山正敏, 村井哲夫, 近藤猪一郎: 進行性尿路上皮癌に対する CEM (Cisplatin, Etoposide, Methotrexate) 療法. *癌と化療* **17**: 297-299, 1990

(Received on June 23, 1999)

(Accepted on January 10, 2000)