

膀胱全摘標本の Mapping でみられた尿管粘膜の検討

大阪府立成人病センター泌尿器科（部長：古武敏彦）

金 春坤・濱田 斉・高 栄哲・細木 茂

木内 利明・黒田 昌男・三木 恒治・清原 久和

宇佐美道之・中村麻瑛男・古武 敏彦

REVIEW OF URETERAL CARCINOMA AS SEEN IN MAPPING OF THE CYSTECTOMIZED BLADDER

Choon-Gon KIM, Hitoshi HAMADA, Eitetsu Koh,

Shigeru SAIKI, Toshiaki, KINOUCHI, Masao KURODA,

Tsuneharu MIKI, Hisakazu KIYOHARA, Michiyuki USAMI,

Masao NAKAMURA and Toshihiko KOTAKE

From the Department of Urology, the Center for Adult Diseases, Osaka, Japan

(Chief: Dr. T. Kotake)

The incidence of unexpected ureteral carcinoma on mapping and recurrence of upper urinary tract urothelial cancer was examined in 160 patients who had undergone total cystectomy for vesical cancer and complete mapping of the specimens between May, 1978 and June, 1986 at our Center. Unexpected carcinoma in the ureteral stump was found in 5 patients (3.1%) and recurrent cancer in the upper urinary tract developed in 2 (1.3%) of the 160 patients. The incidence was higher in the recurrent bladder cancer cases, and also higher in patients with non-visible, high grade and superficial tumors of the bladders.

Key words: Bladder cancer, Total cystectomy, Mapping, Ureteral lesion, Unexpected ureteral carcinoma

は じ め に

尿路上皮癌は、しばしば多中心性に発生することが知られており¹⁾、膀胱腫瘍に対する膀胱全摘除術時においては切除尿管断端の病理学的変化はきわめて重要な問題となる。摘除膀胱標本の連続平行断面での検討からは、切除尿管に悪性所見のみられる頻度は8.5%¹⁾～70%²⁾であると報告されている。

大阪府立成人病センター泌尿器科では膀胱全摘除術後の上部尿路への再発を2例にみている。さらに、膀胱全摘標本の連続平行断面では5例、6尿管に悪性所見を認めている。

今回われわれは膀胱全摘除術後の上部尿路再発に関する risk factor を調べる目的で連続平行断面作成例について検討したので報告する。

対象および方法

当科では1978年5月より膀胱全摘標本について連続平行断面を作成、検討しており、以後1986年6月までの160例を対象とした。

全摘標本は膀胱癌取扱い規約³⁾ののっとり切り開き、10%ホルマリン溶液に1週間浸漬した後、約7mm 間隔で連続平行断面を作成した。通常、尿管は尿管口より約4cm 近位側で切除されている。

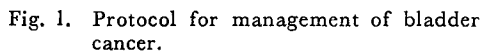
調査項目は初発および膀胱全摘除術当時の膀胱腫瘍の数、増殖様式、組織型、組織学的異型度、深達度で、それらを膀胱癌取扱い規約に準じて分類し、さらに再発とその治療内容などについて検討した。

結果ならびに考察

連続平行断面を作成した160例の膀胱全摘除術の摘除標本中5例、3.1%、6尿管断端に悪性所見がみられ

当科における膀胱全摘除術の適応決定については Fig. 1 で示すプロトコルを基本方針としている。Tis については根治療法としては現在のところ膀胱全摘しかなく手術の時期を失しないように注意せねばならないと考えている⁴⁾。このような考えで行なった160例の膀胱全摘時の手術内容を Table 1 に示す。膀胱全摘除術のみを行なった症例が110例で、このうち2例の膀胱側尿管断端（以下B端）が陽性であり、上部尿路再発の2例も膀胱全摘除術のみが施行された症例であった。近位側尿管をさらに切り足した症例が2例、腎盂や尿管にも腫瘍の存在が疑われたため、あるいは無機能腎のために片側の腎・尿管摘除術が合わせて施行された症例が5例あった。尿道摘除術が33例に、所属リンパ節廓清術が30例に行なわれている。B端陽性例（症例64, 145, 146, 151, 155）と上部尿路

B 端陽性の 5 例の患側についてみると、左側のみ 3 例、右側のみ 1 例で両側性が 1 例であった。両側とも陽性である率は諸家により異なり、0%⁵⁾から 40%⁶⁾、58%⁷⁾までが報告されている。腫瘍がびまん性にみられる場合に両側陽性の頻度が高くなるかどうかを検討してみると、原発巣の腫瘍の形態如何にかかわらず集計された文献では Koss らの 14.3%²⁾、40%⁶⁾、Sharma ら¹⁾の 18%となっているが、一方、原発巣が



Operation	No. of cases		
	total cystectomy	unexpected urethral cancer	recurrence in the UUT
Total cystectomy only	110	2	2
+ partial ureterectomy	2	1	0
+ nephroureterectomy	5	2	0
+ urethrectomy	33	2	0
+ lymph node dissection	30	2	0

Case No.	Characteristics of unexpected ureteral cancer on mapping.					Characteristics of vesical cancer of cystectomized specimen.				Characteristics of initial vesical cancer.				Treatment before total cystectomy	Forms of operation with total cystectomy	
	age	sex	laterality	growth pattern	stage	grade	cell type	growth pattern	stage	grade	age	growth pattern	stage			grade
145	73	M	lt.	non-visible	pTis	G2	TCC	non-visible	pTis	G2	72	non-visible	pTis	G2	TUR Vesical instillation	Urethrectomy LN. dissection
146	74	M	lt.	non-visible	pT2	G3	TCC multiple papillary	pT3	G2							Lt. nephro-ureterectomy LN. dissection
151	62	M	bil.	solid	pT1	G2	TCC non-visible	pT1	G2	62	multiple	pT1	G2	TUR TUR		LN. dissection
155	69	F	lt.	non-visible	pTis	G3	TCC non-visible	pT1	G3							Lt. nephro-ureterectomy
64	59	M	rt.	non-visible	pTis	G3	TCC non-visible	pT2	G3							T. cystectomy only
38	75	F					TCC non-visible	pTis	G2	74	single solid	pT2	G3	TUR TUR Partial cystectomy V. instillation TUR		T. cystectomy only

Table 3. Characteristics of recurrent tumors in the upper urinary tract after total cystectomy.

Case No.	treatment after total cystectomy	Interval between total cystectomy and diagnostic recurrence	site of recurrence	cell type	grade
38	—	39 months	rt. ureter	undifferentiated carcinoma	G3
64	chemotherapy	18 months	rt. renal pelvis rt. ureter	TCC	G3

上皮内癌のみである症例の集計では Kakizoe ら⁹⁾の0%から Farrow ら⁷⁾の58%までと原発巣の腫瘍の形態の異なりによる差はみられない。

尿管断端における増殖様式は、1例が非乳頭状腫瘍を肉眼で認めたものの残り4例はいずれも肉眼的には腫瘍を認めることができなかった。しかし連続平行剖面の病理学的検討の結果からは pTis 3例, pT1 1例, pT2 1例となっている。その組織学的異型度は pTis の3例では1例がG2, 2例がG3と高い異型度を示していた。pT1の1例はG2, pT2の1例はG3であった。

切除尿管断端において悪性所見が検出される頻度を文献的にみると, Sharma ら¹⁾は205例中17例, 8.5%, Kakizoe ら⁹⁾は17例中3例, 17.6%, Soto ら⁸⁾は45例中8例, 17.8%, Skinner ら⁵⁾は55例中13例, 23.6%, Schade ら¹⁰⁾は30例中11例, 36.7%, Koss ら⁶⁾は10例中5例, 50%および別の10例中7例, 70%²⁾, Farrow ら⁷⁾は21例中12例, 57.1%と一定していない。これは主腫瘍の増殖様式や異型度, 深達度あるいは前治療の有無などの背景因子の異なりによるものと考えられる。

次に膀胱全摘除後の上部尿路再発例2例を Table 3 に示す。症例38は75歳, 女性。連続平行剖面でB端は両側陰性, かつ腎臓側尿管断端(以下K端)も両側陰性であったが, 膀胱全摘除後39か月目に右尿管に再発し, 周囲組織に大きな浸潤を示した。剖検標本では未分化癌, G3の結果であった。症例64は59歳, 男性。B端は右側のみ陽性で, K端は両側とも陰性であった。膀胱全摘直後に cyclophosphamide 500 mg と adriamycin 50 mg を週1回, 2週投与した。しかし18カ月後に右腎盂および右尿管に再発し, 下大静脈を含めた腫瘍切除術を行なうも死亡。摘除腫瘍組織は移行上皮癌, G3であった。

膀胱全摘除後の上部尿路への再発については Zincke ら¹¹⁾は425例中14例, 3.3%, Schellhammer ら¹²⁾は461例中19例, 4.1%と比較的少ないものの, Skinner ら⁷⁾は膀胱全摘症例でB端が陽性であった13例中3

例, 23%に再発をみている。われわれの症例では155例のB端陰性例で1例, 5例のB端陽性例で1例の上部尿路再発をみているのみであるが, B端陽性であった残りの4例については尿細胞診をはじめとした泌尿器科学的検査を今後も厳重に行なっていく必要があると思われる。

次にこれら6例(B端陽性例5例, 再発例2例)について, 膀胱全摘時の膀胱における腫瘍の性状について検討した(Table 2)。組織型は全例移行上皮癌であった。膀胱腫瘍の増殖様式は肉眼的に認めうる腫瘍は症例146の多発性乳頭状腫瘍1例のみで, 他に5例は肉眼的には腫瘍が認められなかった。組織学的深達度は pTis 2例, pT1 2例, pT2 1例, pT3 1例と深達度の偏りはみられなかった。組織学的異型度はG2 4例, G3, 2例とG1の症例は1例もみられなかった。B端陽性例における膀胱腫瘍とそれぞれの尿管腫瘍と比較してみると, 深達度については同じ深達度であったものが2例(pTis→pTis, pT1→pT1), 膀胱より尿管の方が浅い浸潤であったものが3例(pT1, pT2→pTis, pT3→pT2)である。異型度に関しては5例中4例が同じ異型度を有しており(G2:2例, G3 2例), 1例, G2の膀胱腫瘍がG3の尿管腫瘍を伴っていた。さらにこれら6例の膀胱における腫瘍の性格を160例全例の性格と比較してみた。

Table 4. The relationship between growth pattern of vesical cancer and unexpected ureteral cancer and recurrence in the upper urinary tract after total cystectomy.

Multiplicity of vesical cancer	No. of cases		
	total cystectomy	unexpected ureteral cancer	recurrence in the UUT
Single	60	0	0
Multiple	58	1 1.7%	0
Non-visible	42	4 9.5%	2 4.8%

まず腫瘍の増殖様式について Table 4 で示す。160例中単発腫瘍60例, 多発性58例, 不詳(non-visible tumor)42例であった。一方, B端陽性例の5例では単発性腫瘍であった症例は1例もなく, また多発性腫瘍であった症例も1例, 1.7%のみで他はすべて non-visible tumor であり4例, 9.5%となっていた。さらに上部尿路再発例の2例についても共に膀胱全摘時の腫瘍は non-visible tumor type であった。Scharma ら¹³⁾はB端陽性例の17例について単発性腫瘍が3例, 4.5%であるのに比べ多発性腫瘍では9例, 19.6%の高率にみられると報告している。さらに上皮内癌

における頻度は前述したように18%⁹⁾、57%⁷⁾と高い値となっている。

Table 5. The association between stage of vesical cancer and unexpected ureteral cancer and recurrence in the upper urinary tract after total cystectomy.

Stage	No. of cases		
	total cystectomy	unexpected ureteral cancer	recurrence in the UUT
pTis	14	1 5.8%	1 5.8%
pT1	56	2 3.6%	1 1.8%
pT2	32	1 3.1%	0
pT3	40	1 2.5%	0
pT4	18	0	0

Table 5 は組織学的深達度についてみたものである。160例中 pTis 14例, pT1 56例, pT2 32例, pT3 40例, pT4 18例であった。B 端陽性例では pTis 1例, pT1 2例, pT2 1例, pT3 1例であり, 再発例では pTis 1例, pT1 1例と B 端陽性例, 再発例ともに深部浸潤癌よりむしろ表在性腫瘍に多い傾向がみられている。Koss ら⁹⁾も同様の結果を述べているが, 逆に Scharma ら¹⁾の報告では B₁ までの症例が7%に比べ B₂ 以上の深部浸潤癌では10.6%とやや多くなっている。再発例については Zincke ら¹¹⁾や Shellhammer ら¹²⁾も high stage 群の約3%に比べ low stage 群では5.4%から6%と約2倍の頻度となっている。

Table 6. The relationship between grade of vesical cancer and unexpected ureteral cancer and recurrence in the upper urinary tract after total cystectomy.

Grade	No. of cases		
	total cystectomy	unexpected ureteral cancer	recurrence in the UUT
G1	20	0	0
G2	80	3 3.8%	1 1.3%
G3	60	2 3.3%	1 1.7%

組織学的異型度については Table 6 でみられるように, G1 20例, G2 80例, G3 60例の分布であったが, B 端陽性例, 再発例ともに原発膀胱腫瘍が G1 であった症例は1例もなかった。G2 はそれぞれ3例, 1例で G3 は2例, 1例となっており, G2 群と G3 群との間に差はみられなかった。Koss ら⁹⁾, Soto ら⁸⁾および Zincke ら¹¹⁾もわれわれと同様 G1 では1例も B 端陽性例を認めていない。

最後に B 端陽性例は前治療の有無, すなわち膀胱腫

瘍再発症例に多いのかそれとも膀胱全摘術が初回治療として行なわれた症例でもみられるのかを調べてみた。160例中初回全摘例122例, 76.2%で, うち B 端陽性例は3例, 2.5% (3/122) であった。一方 TUR, 部分切除術や膀胱内注入療法などの既往がある症例は38例, 23.8%で, うち B 端陽性例は2例, 5.3% (2/38) と膀胱腫瘍再発症例に B 端陽性例が多い傾向がみられる。上部尿路再発の2例については新鮮例, 既治療例各1例ずつであった。これら3例の既治療例における初発腫瘍の性状と膀胱全摘時までの治療内容および膀胱全摘除時の腫瘍の性状は Table 2 に示している。症例145は初発腫瘍も全摘時腫瘍と同様 non-visible tumor で異型度, 深達度もやはり G2, pTis と同じ性格でさらに B 端の所見も同じであった。TUR とその後 mitomycin C による膀胱内注入療法がとられていた。症例151例の初発腫瘍は多発性乳頭状腫瘍であったが全摘時には non-visible となっており, B 端では非乳頭状の腫瘍に変化していた。しかし異型度, 深達度は3者で変化していなかった。TUR を5か月間に2回行ない全摘除術に移行した。上部尿路再発例の症例38は, 初発腫瘍は非乳頭状単発腫瘍, G3, pT2 であったが, 全摘時腫瘍は non-visible tumor で G2, pTis となっていた。初回 TUR 後 mitomycin C, bleomycin 膀胱内注入, 3か月後 TUR, 部分切除術, 7か月後 adriamycin, bleomycin 膀胱内注入, 8か月後 TUR, その後1年目に全摘除術を施行している。このように既治療例かつ B 端陽性例の2例においては初発腫瘍, 全摘時腫瘍および尿管の腫瘍が異型度, 深達度ともにすべて同じ性格を有していたのは興味あるところである。

おわりに

1978年5月から1986年6月までに160例の膀胱全摘除術を施行し, 2例に上部尿路への再発を認めた。摘除標本の連続平行断面の検討からは膀胱側尿管に悪性所見を認めた症例が5例あり, これらの症例を検討したところ, 尿管陽性例は,

- 1) 再発性膀胱腫瘍でやや多く, 膀胱における腫瘍の性状に関しては,
- 2) 増殖様式では non-visible tumor type でもっとも陽性率が高く,
- 3) 異型度については G1 では陽性例は1例もなく G2 と G3 で同じ頻度となっていた。
- 4) 深達度では深部浸潤癌よりむしろ表在性腫瘍で多い傾向がみられた。

以上の結果を文献的考察を加え報告した。

なお本研究は厚生省がん研究助成金（課題番号61—23）の補助を受けた。

文 献

- 1) Sharma TC, Melamed MR and Whitmore WF: Carcinoma in-situ of the ureter in patients with bladder carcinoma treated by cystectomy. *Cancer* 26: 583~587, 1970
- 2) Koss LG, Tiamson EM and Robbins MA: Mapping cancerous and precancerous bladder changes. *JAMA* 227: 281~286, 1974
- 3) 日本泌尿器科学会・日本病理学会編：検索材料の取扱いおよび検索方法。泌尿器科・病理膀胱癌取扱い規約，第1版，pp.63~65，金原出版株式会社，東京，1980
- 4) 黒田昌男・細木 茂・木内利明・三木恒治・清原久和・宇佐美道之・古武敏彦：膀胱上皮内癌の臨床的観察。日泌尿会誌 77: 260~267, 1986
- 5) Kakizoe T, Matsumoto K, Nishio Y and Kishi K: Treatment of carcinoma in situ by total cystectomy. *World J Urol* 1: 106~111, 1983
- 6) Koss LG, Nakanishi I and Freed SZ: Non-papillary carcinoma in situ and atypical hyperplasia in cancerous bladders. *Urology* 9: 442~455, 1977
- 7) Farrow GW, Utz DC and Rife CC: Morphological and clinical observations of patients with early bladder cancer treated with total cystectomy. *Cancer Res* 36: 2495~2501, 1976
- 8) Soto EA, Friedell GH and Tiltman AJ: Bladder cancer as seen in giant histologic sections. *Cancer* 39: 447~455, 1977
- 9) Skinner DG, Richie JP, Cooper PH, Waisman J and Kaufman JJ: The clinical significance of carcinoma in situ of the bladder and its association with overt carcinoma. *J Urol* 112: 68~71, 1974
- 10) Shade ROK, Tubingen, Durh, FRC PATH, FIAC, Serck-Hanssen A, Swinney J, Durh MS and FRCS: Morphological changes in the ureter in cases of bladder carcinoma. *Cancer* 27: 1267~1272, 1971
- 11) Zincke H, Garbeff PJ and Beahrs JR: Upper urinary tract transitional cell cancer after radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol* 131: 50~52, 1984
- 12) Schellhammer PF and Whitmore WF: Transitional cell carcinoma of the urethra in men having cystectomy for bladder cancer. *J Urol* 115: 56~60, 1976

(1986年12月1日迅速掲載受付)