

膀胱癌術後に発生した上部尿路上皮癌の臨床的検討

北里研究所メディカルセンター病院泌尿器科 (部長: 青 輝昭)

車 英俊, 青 輝昭, 村山 雅一
溝口 秀之, 小柴 健SUBSEQUENT UPPER UROTHELIAL CANCER
FOLLOWING BLADDER TUMORHidetoshi KURUMA, Teruaki AO, Masakazu MURAYAMA,
Hideyuki MIZOGUCHI and Ken KOSHIBA*From the Department of Urology, Kitasato Institute Medical Center Hospital*

A total of 110 patients were treated with primary transitional cell carcinoma (TCC) of the urinary bladder from 1990 to 2000. During the follow-up period, which was for at least two years, four patients (3.6 percent) had subsequent upper urothelial cancer at an average of 61.5 months after initial treatment of the bladder tumor. Two of the four patients received transurethral resection several times, and the remaining two patients underwent radical cystectomy for the initial bladder tumor. The histopathological findings of subsequent upper urothelial cancer were almost the same as those for the initial bladder tumor. One patient had accompanying carcinoma in situ (CIS) and the other had adenocarcinoma with TCC. Since 1) high grade, 2) multiple, 3) recurrent and 4) occupational bladder tumors, 5) concomitant CIS, 6) vesicoureteral reflux and 7) tumor invasion of the intravesical ureters have been reported to be risk factors for developing subsequent upper urothelial cancer, patients with bladder tumors who have these risk factors should be followed-up closely.

(Acta Urol. Jpn. 48 : 199-202, 2002)

Key words: Bladder tumor, Transitional cell carcinoma, Subsequent upper urothelial cancer

緒 言

尿路移行上皮癌は、移行上皮におおわれた尿路全域に多中心性に発生することが知られている。上部尿路上皮癌と膀胱癌が併発する、または上部尿路上皮癌の術後に膀胱癌が発生することはしばしば経験するが、膀胱癌が先行した後に上部尿路上皮癌が発生することは少ない。そこで、膀胱癌術後に発生した上部尿路上皮癌についてわれわれが経験した症例を検討し、発生起源や危険因子などにつき文献的に考察した。

対 象

1990年4月から2000年3月までの10年間で北里研究所メディカルセンター病院で手術を行い、手術後2年以上経過観察しえた初発原発性膀胱移行上皮癌110例(15~88歳, 平均66.3歳)を対象とした。

結 果

110年中4例(3.6%)に上部尿路上皮癌が発生した。初回の膀胱癌治療から上部尿路上皮癌発生までの期間は30~87カ月, 平均61.5カ月であった。また、膀胱全摘除術を行った23例のうち2例(8.7%)に上部尿路上皮癌が発生した。各症例の経過は以下の通りで

ある (Fig. 1)。

症例1は53歳, 男性 (年齢は初診時)。製薬会社社員, 喫煙歴なし。左尿管口近傍の単発性乳頭状腫瘍に対し経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TUR-Bt) を施行した。術後 BCG 40 mg 膀胱内注入療法を行ったが, 膀胱刺激症状が強く2回で中止した。術後13カ月目に膀胱後壁に, 22カ月目に左側壁に単発性再発を認め, それぞれ TUR-Bt を施行した。それから26カ月後 (初回治療から48カ月目) に尿細胞診が class V になったことを契機に左下部尿管の腫瘍が発見され, 左腎尿管全摘, 膀胱部分切除術を行った。術後22カ月経過したが再発転移はみられていない。

症例2は57歳, 女性。主婦, 喫煙歴なし。膀胱後壁の3カ所の隆起性病変に対して TUR-BT を行った。一部に上皮内癌 (CIS) が随伴していたため, 術後 BCG 40 mg 膀胱内注入を計6回行った。術後87カ月目に尿細胞診が class V となり, 尿路造影上腫瘍陰影はなかったが右腎盂尿細胞診が陽性であったため右上部尿路上皮癌と診断し, 右腎尿管全摘, 膀胱部分切除術を施行した。術後19カ月経過したが再発転移はみられていない。

症例3は57歳, 男性。塗料製造業, 喫煙歴は1日15本を40年間。左尿管口近傍を含んで多発する膀胱癌

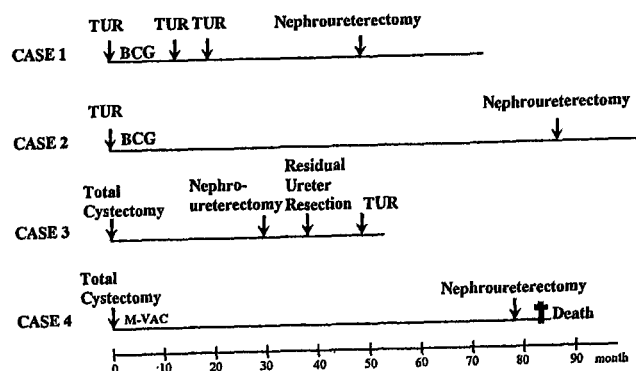


Fig. 1. Clinical course of patients with subsequent upper urothelial cancer.

で、画像上膀胱壁への浸潤が疑われたために膀胱全摘、新膀胱造設術を行った。このときの両側尿管断端には癌はなかった。術後30カ月目に尿細胞診がclass IV となり、これを契機に左腎盂内の腫瘍が発見され、左腎尿管摘除術を施行した。左下部尿管は癒着により摘除できなかったが尿管断端は陰性であったため経過を観察していたところ、10カ月後に取り残した左尿管に再発したため、左残存尿管摘除、新膀胱部分切除を行った。さらにそれから8カ月後に今度は右の尿管口近傍に腫瘍が発生したため TUR-Bt を行った。その後2カ月を経過したが、嚴重に経過観察をしているところである。

症例4は64歳、男性。農業、喫煙歴は1日40本を40年間。膀胱内に充満する多発性腫瘍のため、膀胱全摘、回腸導管造設術を行った。この際、左閉鎖リンパ節にわずかに転移を認めたため、補助療法として化学療法 (M-VAC) を1コース行った。尿細胞診は終始陰性であったが、術後79カ月目のCT scan で左腎盂腫瘍を発見、左腎尿管全摘術を施行したが、術後4カ月で癌死した。

病理組織学的診断では、先行した膀胱癌と続発した上部尿路上皮癌ではいずれも移行上皮癌 (TCC) を主体としていて、症例2で上皮内癌 (CIS) が随伴していたことや、症例4で腺癌の成分を含んでいたことなど、先行した膀胱癌の特徴が上部尿路上皮癌にも表れていた。組織学的異型度は、症例1と症例4ではほぼ

一致していたが、症例2と症例3では上部尿路上皮癌の方が先行膀胱癌より高い傾向が見られた (Table 1)。

考 察

尿路移行上皮癌は多中心性に発生し、尿流に沿って下降性に再発することは臨床上しばしば経験する。実際、上部尿路上皮癌術後に膀胱癌が発生する頻度は13%前後と高率であるが、逆に膀胱癌術後に上部尿路上皮癌が発生する頻度は2~4%に過ぎない¹⁾。また、膀胱全摘除術後ではその頻度は若干上昇して、3.6~11.4%^{2,3)}と報告されていて、自験例もほぼ同様の結果であった。

上部尿路再発の機序は未だ議論が多いが、播種説 (implantation) と多中心性発生説 (multicentricity) の2つの説がおもなものである。implantation は癌細胞が尿を介して正常移行上皮に移植されるというもので、腫瘍は monoclonal origin であるとの説である。これを支持するものとして、Sidransky ら⁴⁾は、女性の多発性膀胱癌で各々の腫瘍で同一のX染色体が不活化していた一方、正常膀胱粘膜では不活化様式は一樣でなかったことから、多発する膀胱腫瘍は monoclonal origin であると述べている。さらに、Habuchi ら⁵⁾は、膀胱癌術後発生の上部尿路上皮癌患者で、p53 癌抑制遺伝子の変異がそれぞれの腫瘍で一致したと報告し、膀胱癌の上部尿路再発は im-

Table 1. Histopathological findings

Case	Bladder tumor			Upper urothelial cancer		
1	TCC	G1	pTa	TCC	G2>G1	pT2
	TCC	G2	pT1			
	TCC	G2	pTa			
2	TCC	G2	pTa	TCC	G3	pTis
	TCC	G2	pT1			
	TCC	G1	pTis			
3	TCC	G2>G1	pT1	TCC	G2>G3	pT1
4	TCC>AC>SCC	G3>G2	pT3b, pT4, pTis	TCC>AC	G3>G2	pT4

plantation によるものであると結論づけている。一方, multicentricity は尿中発癌物質の暴露により尿路上皮全体が前癌状態になっているという field defect の発想に基づいていて, 腫瘍は polyclonal origin であるとの説である。この説を支持する報告として, Zincke ら⁶⁾は膀胱全摘除術後の上部尿路再発例で摘出膀胱の57%に広範な CIS が存在したと報告した。これは, 尿路移行上皮全体が組織学的に不安定な状態になっていたため, multicentricity を裏付けるものであるとしている。さらに, Shinka ら⁷⁾は職業性膀胱癌の上部尿路再発率が時間の経過と共に増加していることに着目して, これは implantation では説明できないことから multicentricity を支持する根拠としている。その他, その双方が存在するとの説もあり, Goto ら⁸⁾は42名の多発性尿路上皮癌 (84癌) の p53 癌抑制遺伝子変異を調査したところ, 9名で一致, 11名で不一致であったと報告していて, implantation と multicentricity の双方が存在すると述べている。自験例では, 症例1は患側尿管口近傍の腫瘍を TUR-Bt で切除したあとに下部尿管に腫瘍が発生したため implantation が考えられた。一方, 症例2は CIS が随伴し, 症例3は職業的要因と喫煙歴があることから, これらは尿路上皮に field defect が生じていることを連想させる。さらに, これらに発生した上部尿路上皮癌の異型度が先行膀胱癌よりやや高い傾向にあることは, 経過観察中に腫瘍細胞が degeneration を起した可能性は否定できないものの, polyclonal origin を示唆しているとも考えられる。症例4は既に進行性膀胱癌であったため, ここでの検討対象としては妥当ではないと思われる。

膀胱癌術後に上部尿路に再発する危険因子については, 1) 高異型度, 2) 多発性癌, 3) 再発を繰り返すもの, 4) 職業性膀胱癌, 5) CIS の存在, 6) VUR の存在, 7) 膀胱壁内尿管への浸潤があげられる⁹⁻¹¹⁾。自験例では, 症例1は尿管口近傍の TUR-Bt により VUR が生じた可能性があるうえ, 膀胱内再発を繰り返していた。また, 症例2は CIS が存在し, 症例3は職業的要因があり, 症例4は高異型度で, いずれもこれらの危険因子に該当していた。

われわれは, 通常, TUR-BT の術後経過観察として, 術後2年間は1カ月毎の尿細胞診, 3カ月毎の膀胱鏡を行い, その後5年目まで3カ月毎の尿細胞診, 半年毎の膀胱鏡検査を行っている。5年間再発がなければ6年目以降は年1回の膀胱鏡検査で経過観察を行っている。排泄性尿路造影 (DIP) は, 尿管口近傍に発生した癌であれば年1回行っているが, そのほかの症例には尿検査や尿細胞診で異常がなければルーチンには行っていない。今回, 4例中3例で尿細胞診が上部尿路上皮癌発見の契機になったことから, 尿細胞

診を中心とした検査計画は有効であったと思われる。しかし, 斎藤ら¹²⁾は膀胱癌術後に発生した上部尿路上皮癌5例のうち尿細胞診が発見の契機になったのは1例にすぎなかったと報告していて, 尿細胞診偏重は注意を要する。上記の危険因子を有する症例に対しては, IVU などの画像検査を定期的に行うなど, 上部尿路上皮癌の発生を念頭に経過観察する必要があると考えられた。

結 語

1. 初発原発性膀胱移行上皮癌110例中4例 (3.6%) に上部尿路上皮癌が続発した。
2. 先行した膀胱癌と続発した上部尿路上皮癌では病理組織学的にはほぼ一致していた。
3. 従来, 1) 高異型度, 2) 多発性癌, 3) 再発を繰り返すもの, 4) 職業性膀胱癌, 5) CIS の存在, 6) VUR の存在, 7) 膀胱壁内尿管への浸潤は続発性上部尿路上皮癌の危険因子と考えられており, これらに該当する膀胱癌症例には上部尿路上皮癌の発生を念頭に経過観察をする必要がある。

なお, 本論文の要旨は第89回日本泌尿器科学会総会 (2001年, 神戸) で報告した。

文 献

- 1) Messing EM and Catalona WJ: Urothelial tumors of the urinary tract. In: Campbell's Urology. Edited by Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, et al., Seventh ed., pp. 2327-2410, WB Saunders, Philadelphia, 1998
- 2) 吉村一宏, 友岡義夫, 前田 修, ほか: 膀胱癌治療後に発生した上部尿路癌の検討. 日泌尿会誌 **81**: 1362-1366, 1990
- 3) 林祐太郎, 多和田俊保, 安藤 裕: 膀胱全摘除術後にみられた上部尿路移行上皮癌の検討. 泌尿紀要 **38**: 1015-1019, 1992
- 4) Sidransky D, Frost P, Eschenbach AV, et al.: Clonal origin of bladder cancer. N Engl J Med **326**: 737-740, 1992
- 5) Habuchi T, Takahashi R, Yamada H, et al.: Metachronous multifocal development of urothelial cancers by intraluminal seeding. Lancet **342**: 1087-1088, 1993
- 6) 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
- 7) Shinka T, Uekado Y, Aoshi K, et al.: Occurrence of uroepithelial tumor of the upper urinary tract after the initial disease of bladder cancer. J Urol **140**: 745-748, 1988
- 8) Goto K, Konomoto T, Hayashi K, et al.: p53 mutations in multiple urothelial carcinoma: a

- molecular analysis of the development of multiple carcinomas. *Mod Pathol* **10**: 428-437, 1997
- 9) Malkowicz SB and Skinner DG: Development of upper tract carcinoma after cystectomy for bladder carcinoma. *Urology* **36**: 20-22, 1990
- 10) 西尾恭規, 郭 俊逸, 飛田収一, ほか: 膀胱全摘除術後に上部尿路腫瘍の発生をみた膀胱移行上皮癌の4例. *泌尿紀要* **34**: 1593-1599, 1988
- 11) Oldbring J, Glifberg I, Mikulowski P, et al.: Carcinoma of the renal pelvis and ureter following bladder carcinoma: frequency, risk factors and clinicopathological findings. *J Urol* **141**: 1311-1313, 1989
- 12) 斎藤和男, 新井 学, 長本章裕, ほか: 膀胱癌の術後に発生した腎盂尿管癌の臨床的検討. *日泌尿会誌* **86**: 901-905, 1995
- (Received on September 17, 2001)
(Accepted on October 30, 2001)