

膀胱癌が先行したのちに発生した上部尿路上皮腫瘍の検討

和歌山県立医科大学泌尿器科学教室（主任：大川順正教授）
 新家 俊明・森本 鎮義・上門 康成・吉田 利彦
 桑田 耕資・平野 敦之・小村 隆洋・渡辺 俊幸
 大川 順正

UROEPITHELIAL TUMORS OF UPPER URINARY
TRACT FOLLOWING BLADDER CANCER

Toshiaki SHINKA, Shigeyoshi MORIMOTO, Yasunari UEKADO,
 Toshihiko YOSHIDA, Kosuke KUMEDA, Atsuyuki HIRANO,
 Takahiro KOMURA, Toshiyuki WATANABE and Tadashi OHKAWA
From the Department of Urology, Wakayama Medical College
(Director: Prof. T. Ohkawa)

Five hundred and nineteen patients with primary bladder cancer were treated between January, 1969 and December, 1984, 12 of whom had developed upper urothelial tumors. These patients had received various transurethral treatment for the primary bladder lesions, except for one patient who had undergone total cystectomy and ileal conduit diversion. Overall incidence of patients with upper urinary tract tumors following bladder cancer was 2.3%. The incidence of patients with treated bladder tumors (13.2%) for dye workers was higher than that for the general population (1.1%). The interval between initial treatment of the bladder tumor and diagnosis of the upper tract tumor ranged from 7 to 170 months (mean 70 months). The incidence of upper tract tumors increased with the passage of time. We conclude that the occurrence of upper urinary tract tumors following primary bladder cancers is promoted by nonspecific chemical irritants against the urothelium already made unstable by certain urinary chemical carcinogens.

Key words: Urothelial tumor, Tumor recurrence, Dye workers

緒 言

尿路上皮腫瘍の再発は、尿流に沿って下降性に生ずるというのが、泌尿器科学での通説となっており¹⁾、尿流に逆らって膀胱癌が先行したのちに続発する上部尿路上皮腫瘍は稀な病態とみなされ²⁾、尿路上皮腫瘍の再発性、あるいは多発性の成因を解く一つのカギとして興味深く注目されてきた^{1,3-5)}。

近年、この尿路上皮腫瘍の多発性の主成因としては、生化学的尿中発癌物質の関与による尿路上皮の多発性独立病巣説、つまり、多中心性発生説が強く支持されているが^{1,6,7)}、歴史的にみた場合、腫瘍細胞の正常粘膜への細胞移植説が、主流を占める時期があった^{8,9)}。しかし、現在もなお、日常の膀胱癌治療の中で経尿道的膀胱内操作が、細胞移植を惹起したとも考えられるような、術後短期日における多発性再発をと

きに経験するところである。こうした経尿道的膀胱癌治療後の再発が、泌尿器科医の一大関心事となっており¹⁰⁾、術後再発に対して、細胞移植によることを前提とした再発予防法の報告も散見される^{11,12)}。

本論文では、原発性膀胱癌治療後に発生した上部尿路上皮腫瘍症例について、職業性膀胱癌群、および自然発生膀胱癌群別に比較検討し、こうした様式で発生する上部尿路上皮腫瘍の成因、ひいては、尿路上皮腫瘍の多発性の成因の一端を明らかにしたい。

対 象 と 方 法

1969年1月から、1984年12月までの16年間に、和歌山県立医科大学泌尿器科学教室において、519例の原発性膀胱癌患者を取り扱い、このうちその治療後に上部尿路上皮腫瘍の発生をみた12症例が対象とされた。膀胱癌患者519例のうち、53例は職業性膀胱癌患者、

すなわち、過去に染料中間物 (benzidine, β -naphthylamine) の製造取り扱いに従事した経歴のあるものであった。残る 466 例は、自然発生膀胱癌患者であった。

膀胱癌に対する初回治療は、膀胱全摘除術、経尿道的腫瘍切除術 (TUR)、および、電気凝固 (TUC)、その他の治療として、温熱療法、水圧療法、および膀胱内注入化学療法などが含まれる。

膀胱癌の病理組織学的細胞分化度は、Union Internationale Contre le Cancer (UICC) の TNM 分類、G 類により、腫瘍浸達度は、同分類 T 類に従い再分類した。また、上部尿路腫瘍浸達度は Batata ら¹³⁾の分類に従った。なお、最終観察年月日は、1985 年 9 月 30 日とした。

結 果

原発性膀胱癌患者 519 例の治療後に、12 例 (2.3%) に、続発性上部尿路腫瘍の発生がみられた (Table 1)。この 12 例のうち、職業性膀胱癌症例は 7 例、および、自然発生膀胱癌症例は 5 例であり、すべてが男性患者であった。12 例の原発性膀胱癌診断時年齢は、46 歳から、73 歳まで、平均 59.6 歳であり、このうち、職業性膀胱癌 7 例の平均年齢は 54.9 歳で、自然発生膀胱癌 5 例のそれは 66.2 歳であった。膀胱癌治療時の腫瘍浸達度は、12 例すべてが浅在癌であった。12 例中 5 例

は、多発性膀胱癌で carcinoma in situ の存在が確認されていたのは 1 例のみであったが、古い症例の中には carcinoma in situ に対する検索が行なわれていないものも存在した。原発性膀胱癌に対する治療は、10 例で TUR、あるいは、TUC が行なわれた。

carcinoma in situ の 1 例 (症例 7) は、膀胱全摘除術を拒否し、他院にて、膀胱内化学療法をうけた。残る 1 例 (症例 10) は、初回到膀胱内温熱療法を行なったのち、9 カ月後に膀胱全摘除術が行なわれた。なお上部尿路腫瘍発生までに、膀胱全摘除術が行なわれていたのは、12 症例中この 1 例のみであった。

上部尿路腫瘍の発生部位は、尿管 8 例、腎盂 2 例、腎盂および尿管が 2 例であった。また、このとき同時に膀胱腫瘍再発がみられたのは 7 例であった。上部尿路腫瘍の細胞分化度は、職業性膀胱癌症例群では、組織学的検査が行なわれた 6 例すべてが原発性膀胱癌の分化度より上昇していたのに対し、自然発生癌患者では上昇していたものは 1 例もなかった。上部尿路腫瘍の浸潤度では、12 例中 4 例が深部浸潤癌であった。上部尿路腫瘍診断の手がかりとなったのは、経過観察時の排泄性尿路造影における異常陰影によるものが 6 例で、尿細胞診陽性によるものが 4 例であった。また、自覚症状として肉眼的血尿をもとに診断されたものは 2 例であった。上部尿路腫瘍の診断は、逆行性尿路造

Table 1. Details on 12 patients in whom upper urinary tract cancer developed after initial treatment for bladder cancer.

Case No.	Age	Sex	Bladder cancer				Upper urinary tract cancer				
			Grade	Stage	Multifocal	Treatment	Site	Grade	Stage	Treatment	Clue to diagnosis
										upper tract/bladder	
Chemical workers											
1	46	M	2	T ₁	no	TUC (1969)	ureter *	3	C	l-nephroureterectomy/ TUC (1977)	screening cytology
2	55	M	2	T ₁	yes	TUC (1970)	ureter *	?	C	radiation/instillation (1971)	screening cytology
3	52	M	0	Ta	yes	TUC (1970)	pelvis	2	A	l-nephroureterectomy (1984)	followup urogram
4	59	M	1	T ₁	no	TUC (1970)	ureter *	2	B	r-nephroureterectomy/ TUR (1981)	macrohematuria
5	60	M	0	Ta	no	TUC (1974)	ureter	2	A	l-nephroureterectomy (1978)	followup urogram
6	61	M	2	T ₁	no	TUC (1976)	ureter	3	A	l-nephroureterectomy (1980)	followup urogram
7	51	M	2	Ta	yes*	Instillation (1982)	pelvis, ureter *	3	C	r-nephroureterectomy/ cystectomy (1985)	screening cytology
General population											
8	67	M	1	Ta	no	TUC (1971)	ureter *	1	A	l-nephroureterectomy/ cystectomy (1982)	macrohematuria
9	71	M	1	T ₁	no	TUR (1977)	pelvis *	1	A	l-nephroureterectomy/ TUR (1984)	followup urogram
10	73	M	3	T ₂	yes	hyperthermia → cystectomy (1980)	ureter	?	D	chemotherapy (1985)	followup urogram
11	65	M	3	T ₁	no	TUR (1982)	ureter	1	A	r-nephroureterectomy (1983)	followup cytology
12	55	M	1	T ₂	yes	TUR (1982)	pelvis, ureter *	1	A	l-nephroureterectomy/ EC (1985)	followup urogram

* Carcinoma in situ

* coexistent tumor in the bladder

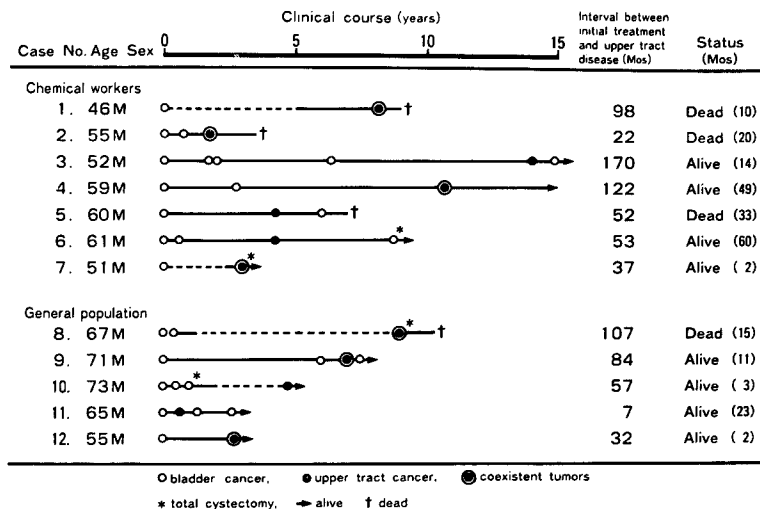


Fig. 1. Clinical course of 12 patients.

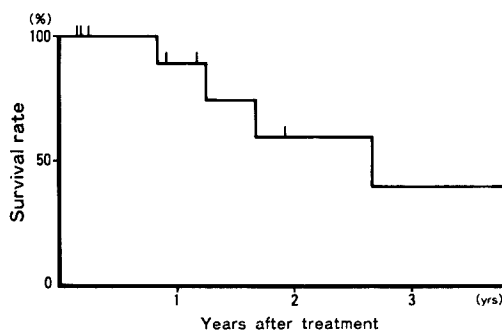


Fig. 2. Clinical course after treatment of the upper urinary tract cancer.

影および、順行性尿路造影などにより行なわれ、手術時摘出標本の組織学的検査により確定された。

Fig. 1 に 12 症例の膀胱癌初回治療後の臨床経過を示す。上部尿路腫瘍診断までに、1 回以上の膀胱癌の再発がみられたものは 10 例で、このうち 7 例では、上部尿路腫瘍診断時に同時に膀胱癌も存在した。原発性膀胱癌治療から上部尿路腫瘍診断までの期間は、7 カ月から 170 カ月、平均 70 カ月であった。2 例では、10 年以上を経て上部尿路腫瘍の発生をみとめている。

12 症例の上部尿路腫瘍治療後の生存率は、Kaplan-Meier 法にて、3 年生存率が 39.5% であった (Fig. 2)。

症例 1—46—M: 1969 年、膀胱癌初回治療として TUC が行なわれ、そののち、職業性膀胱癌検診として尿細胞診による定期検査が行なわれていた。1975 年より、細胞診陽性となり、膀胱鏡検査および IVP が行なわれたが異常が発見されなかったため、引き続き

行なわれた尿細胞診が陽性であったにもかかわらず、膀胱鏡検査で異常所見がないまま、1977 年に膀胱癌再発がみとめられるまで、次の IVP が行なわれなかった。このときの IVP では、左上部尿路の造影なく、左逆行性尿路造影で陰影欠損をみとめ、手術により進行性尿管癌が確認された。

この症例は、膀胱癌治療後の経過観察における、尿細胞診と上部尿路撮影の重要性を痛感させた初期の苦い経験例であった。

症例 3—52—M: 1970 年以来、膀胱癌の再発を繰り返し、これに対し 4 回の TUC あるいは TUR が施行されていた。1982 年 6 月の膀胱鏡検査および IVP で異常所見なく、1984 年 6 月の定期検査では、膀胱鏡検査で異常をみとめなかったが、IVP で、左腎盂内に不鮮明な陰影欠損像をみとめ、逆行性尿路造影にて左腎盂腫瘍と診断された (Fig. 3)。1984 年 8 月、左腎尿管全摘除術が行なわれ、摘出腫瘍は、移行上皮癌 (grade 2, stage A) であった。

症例 6—61—M: 1976 年 5 月および 12 月に、膀胱癌に対し、それぞれ TUC が行なわれた。1980 年 4 月の定期検査で、膀胱鏡検査、および IVP では異常なしと判定されたが、同年 9 月 IVP で、左尿管と外腸骨動脈との交叉部付近に疑わしい陰影欠損像および、上部尿管の一部の拡張をみとめ、逆行性腎盂造影にて尿管腫瘍と診断された (Fig. 4)。左腎尿管全摘除術を施行し、移行上皮癌 (grade 3, stage A) を確認した。その後、1985 年 3 月、膀胱左側壁に瀰漫性のベルベット様変化をみとめ、生検にて移行上皮癌 (grade 3, Tis) が確認され、膀胱全摘除術、および右尿管皮



Fig. 3. Case 3: (left) Normal intravenous pyelogram in June, 1982. (right, above) Two years later abnormality in the left pelvis was noted. (right, below) Retrograde pyelogram showed obvious filling defect in the same lesion.

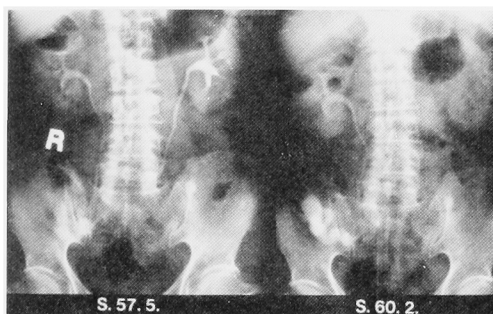


Fig. 5. Case 10: (left) Intravenous pyelogram in the first year after total cystectomy and ileal conduit urinary diversion was normal. (right) In the fifth year non-visualizing left kidney appeared in the follow-up intravenous pyelogram.

膚瘻術が施行された。

症例10—73—M：1980年4月，広基乳頭状膀胱腫瘍に対し，患者希望により膀胱保存治療として，温熱療法を施行し，同年9月に残存腫瘍に対し，TURを行なった。しかし，尿細胞診陽性が持続し同年12月に行なった膀胱鏡検査で，膀胱粘膜全域にわたるベルベット様変化をみとめ，その生検にて，移行上皮癌 grade 3 が確認された。1981年1月，膀胱全摘除術，および，回腸導管設置術が施行された。1982年5月のIVPでは異常みとめず (Fig. 5 左)，以後，1985年1月，身体障害者申請手続に来院するまで，観察がとどえていたが，このとき行なったIVPで，左上部尿路の造影がみられなかった (Fig. 5右)。左側経皮的順行性

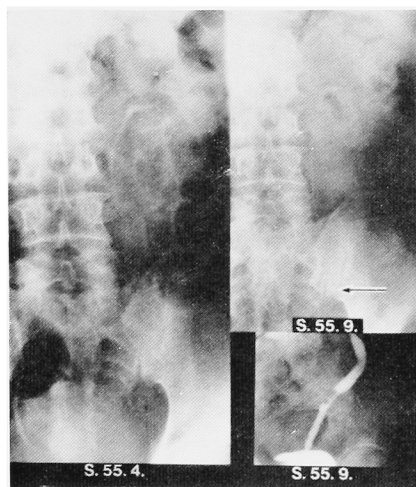


Fig. 4. Case 6: (left) Intravenous pyelogram was judged to be normal in April, 1980. (right, above) Five months later intravenous pyelogram demonstrated a filling defect in the left ureter (←). (right, below) Retrograde ureteropyelogram showed two tumors.



Fig. 6. Case 10: (left) The left antegrade pyelogram showed hydrouretero-nephrosis, irregular middle ureter and dilated ureter as far as the portion of the ureteroileal anastomosis. (right) Antegrade urogram with loopogram showed the filling defect in the left ureteroileal junction.

尿路造影および回腸導管造影にて，左尿管導管吻合部および左尿管中央に陰影欠損がみとめられた (Fig. 6)。さらに，左側腎盂尿の細胞診で陽性を確認し，胸部レ線像でも，肺転移巣がみとめられた。

教室における，原発性膀胱癌治療後の上部尿路上皮腫瘍の全発生頻度は2.3%となる (Fig. 7)。このうち，自然発生癌群では，1.1%で，職業性癌群で13.2%と，後者での高頻度発生が確認された。こうした悪性腫瘍治療後の経過中に発生する腫瘍の頻度を検討するとき，全発生頻度は，必ずしも真の頻度を示していない¹⁰⁾。そこで，両群の膀胱癌初回治療後経過年数ごとの上部尿路腫瘍発生リスク患者を実測生存率算出法

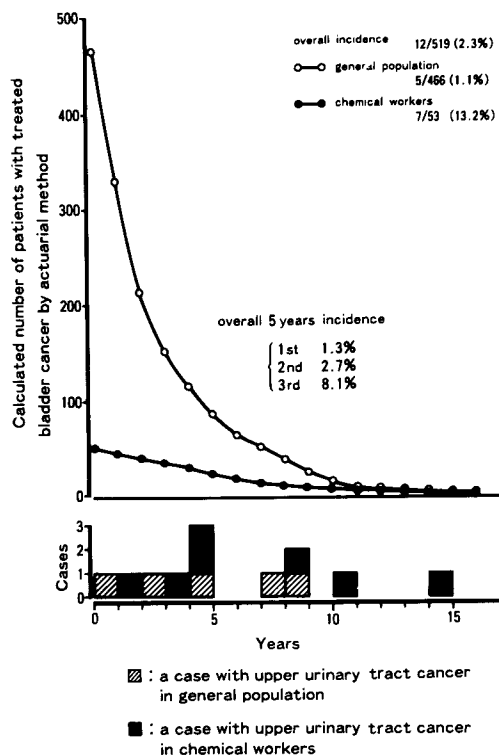


Fig. 7. Incidence of upper urinary tract cancer after initial treatment for bladder cancer.

で計算し、グラフに表示した (Fig. 7). これをもとに、5年ごとの続発性上部尿路腫瘍発生頻度を計算すると、最初の5年間は、1.3%、次の5年間は2.7%、10年目から15年目までの発生頻度は、8.1%となり、膀胱癌治療後年月を経るごとに発生頻度は増加する傾向がみとめられた。

次に、519例の原発性膀胱癌患者を自然発生癌患者群および職業性癌患者群に分け、それぞれについて、膀胱癌治療法ならびに組織検査結果別に分類し、続発性上部尿路腫瘍症例数を括弧内に示した (Table 2). TUR または TUC 群に、続発性上部尿路腫瘍の発生が多く、しかも、low grade および low stage 群に集中する傾向がみとめられた。また、多数発生のみられた TUR または TUC 群の中でも、自然発生群では185例中4例 (2.2%) であるのに対し、職業性群では、32例中6例 (18.8%) と高頻度に発生している。一方、膀胱癌の初回治療として膀胱全摘除術が選ばれた177例には1例も上部尿路腫瘍の発生がみられなかった。しかし、原発性膀胱癌に対し、初回に膀胱保存治療を行なったのちに、膀胱内再発あるいは治療不十分のために膀胱全摘除術が行なわれた患者は32例あり、このうち1例に、上部尿路腫瘍の発生をみとめた。したがって、著者の症例中、膀胱全摘除術後の上部尿路腫瘍発生率は209例中1例で0.47%となる。

考 察

膀胱癌が先行した後に発生する上部尿路腫瘍は、稀な病態とされているが、その発生頻度を正確に示した論文は少ない。最近、膀胱全摘除後の上部尿路腫瘍の発生頻度について、0.3~3.3%と報告されているが^{5,15,16)}、膀胱癌に対する治療後の上部尿路腫瘍の発生率を正確な数値で示した文献は意外に少ない^{13,17)}。他方、上部尿路上皮腫瘍の検討から、以前に膀胱癌の治療を受けたことのある症例については、多くの記載があり、こうした様式で発生する上部尿路腫瘍が、すべての上部尿路腫瘍の25%の多きを数えるという報告

Table 2. Incidence of upper urinary tract cancer according to initial treatment of bladder cancer and histological findings.

	Total cystectomy (177)		Partial cystectomy (33)		TUR or TUC (217)		Others (92)	
	General population	Chemical workers	General population	Chemical workers	General population	Chemical workers	General population	Chemical workers
Grade								
0	2	0	2	0	16	3 (2)	1	0
1	29	0	11	0	97 (3)	6 (1)	14	0
2	66	4	9	2	53	11 (3)	19	1 (1)
3	64	10	5	1	11 (1)	8	35 (1)*	1
X	2	0	2	1	8	4	20	1
Stage								
Ta	10	0	4	0	48	11 (2)	5	2 (1)
T ₁	58	3	9	2	58 (3)	13 (4)	5	0
T ₂	29	4	8	0	17 (1)	1	4 (1)*	0
T ₃	53	5	3	0	1	0	3	0
T ₄	10	1	1	0	4	0	20	0
T _x	3	1	4	2	56	7	51	1
Total	163	14	29	4	185 (4)	32 (6)	89 (1)*	3 (1)

* Total cystectomy following hyperthermia

もみられる^{2,4,13)}。これを根拠に Affre⁴⁾ らはこうした続発性上部尿路腫瘍が文献に述べられているより高頻度に発生するものかも知れないと述べている。しかし、今回著者の示した成績では、膀胱癌治療後に発生する上部尿路腫瘍の全発生頻度は2.3%であり、このうち、膀胱全摘除後の発生頻度は0.47%であった。この数字は既に報告されている他施設からのものとほぼ一致しており^{16,17)}、やはり稀な病態といえよう。しかし、こうした悪性腫瘍治療後の経過中に発生する腫瘍の頻度を検討するとき、全発生頻度は必ずしも真の頻度を表わしているとはいえない¹⁴⁾。そこで、著者は5年ごとの発生頻度を求めこうした様式で発生する上部尿路腫瘍が年の経過とともに増加する傾向を確認した。同時に、膀胱癌治療後上部尿路腫瘍診断までの期間は、平均70カ月であり、かなり長期間を経て発生することも確認された。さらに、著者の症例のほとんどが膀胱癌に対してTURやTUCなどの経尿道的治療の施行された患者群であり、中でもlow gradeおよび、low stage群に多発している。こうした患者の予後は一般に良好であることから、膀胱癌治療後に発生する上部尿路腫瘍が長い経過ののちに発生するという事実とも矛盾しない。この傾向は、文献的に指摘されているところであり^{2,4,18)}、なかには20年以上の経過ののちに発生した症例も報告されている²⁾。言い換えれば、Sherwood¹⁾ が指摘したように良く管理された膀胱癌患者の長期経過観察によって始めて、尿路上皮癌の自然史を垣間みることもできるとも言える。また、こうした続発性上部尿路腫瘍の発生に関して、その患者に膀胱癌がどれくらい長期に存在していたかにかかっているとも言われており²⁾、著者の12例のうち10例が上部尿路腫瘍発生までの経過中に一度以上の膀胱内再発をみとめたこと、一方、初回治療として膀胱全摘除術をうけた患者には1例の上部尿路腫瘍の発生もみられなかったことはこの考え方を裏付けるものかも知れない。

次に、こうした様式で発生した上部尿路腫瘍の頻度を原発性膀胱癌の臨床的特徴との関係から検討してみる。自然発生膀胱癌患者群における上部尿路腫瘍の発生頻度が1.1%であるのに対し、職業性膀胱癌患者群では、13.2%と高頻度に発生した。なおちなみに、著者の施設における同じ時期に発見された原発性上部尿路腫瘍の頻度は、自然発生全尿路上皮腫瘍560例中81例(14.5%)であり、他方、職業性尿路上皮腫瘍では、60例中6例(10.0%)であった。このことから、決して化学物質曝露者に上部尿路腫瘍が発生しやすいとは言えず、本論文に示した職業性膀胱癌患者群での

続発性上部尿路腫瘍の多発は、他の何らかの原因によって考えられる。著者の12症例の膀胱癌診断時平均年齢は、職業性癌群では、自然発生癌群と比較して10歳以上若いという結果を得た。これは、Ohkawa¹⁹⁾によって行なわれた和歌山市における職業性尿路上皮癌患者の診断時年齢についての検討結果と一致するものであった。この両群間における膀胱癌診断時年齢の10歳以上の差は、前述のごとく、こうした上部尿路腫瘍が膀胱癌治療後長期間を経て発生するものであるとすれば、当然、両群における続発性上部尿路腫瘍の発生率を左右する因子となりうるものと考えられる。しかし、自然発生癌群と職業性癌群における上部尿路腫瘍発生率の極めて大きな差は、こうした両群間の患者背景の偏りをはるかに凌駕するほどの差であり、他にまだ原因があるように思われる。両群における膀胱癌診断時年齢の差あるいは続発性上部尿路腫瘍発生率の差を、両群膀胱癌の性格の相違によると見ることもできる。同じ意味で、続発性上部尿路癌の細胞分化度に関する検討でも、職業性癌群ではほとんどすべて先行した膀胱癌の分化度より上昇していたのに対し、自然発生癌群では分化度の上昇はみられなかった。これらの結果は、自然発生癌と職業性癌との間に、それぞれの自然史に差が存在する可能性を伺わせるものであり、特に職業性膀胱癌患者が過去に明らかな化学発癌物質に、それも多量に曝露された可能性のある集団であることを考えれば、こうした様式で発生する上部尿路腫瘍の成因に関して示唆に富んだ結果であると思われる。

膀胱癌が先行したのちに発生する上部尿路腫瘍の発生成因については、歴史的には、腫瘍細胞の正常粘膜への細胞移植により生ずるとする意見が主流を占める時期があった²⁾。こうした考え方の有力な根拠は、膀胱尿管逆流による膀胱癌細胞の上部尿路への播種説であり、こうした続発性上部尿路腫瘍患者に高頻度で逆流が存在することを示した論文もある^{3,4)}。著者の症例でも、はっきり逆流の存在を伺わせるものはなかったが、症例のすべてが膀胱癌の初回治療として、経尿道的手術あるいは膀胱内化学療法や膀胱内温熱療法などの経尿道的治療を行なった患者群に発生していること、そして、そのほとんどが膀胱内再発を生じ、何度か経尿道的手術操作をうけた患者であることから考え、膀胱癌治療前後の諸々の膀胱内操作の際に一過性に惹起された膀胱尿管逆流によって膀胱癌細胞の上部尿路への播種が生じ、細胞移植が成立した可能性は否定できない。また、少なくとも考えられることは、繰り返し行なわれた膀胱内操作に際して加えられた、機

械的刺激および膀胱滲液や注入薬剤などによる非特異的の化学的刺激が膀胱粘膜は言うに及ばず、惹起された一過性逆流によって、上部尿路上皮細胞を刺激し、癌化を助長した可能性も否定できない。事実、文献的には単に非特異的機械的あるいは化学的刺激のみで尿路上皮に腫瘍を発生させうることを示唆する臨床的根拠や実験成績も報告されているところである^{20,21,23)}。

しかしながら、今回示した著者の成績では、こうした続発性上部尿路腫瘍の多数発生がみられた経尿道的手術群のなかでも、特に職業性膀胱癌群で高頻度に発生した事実は、膀胱尿管逆流による上部尿路への細胞移植説や非特異的刺激説のみでは説明できない。さらにまた、症例3、症例5や症例6のように、膀胱癌の最終治療後、それぞれ7年9カ月、4年4カ月、3年7カ月といった長期間を経て発生した上部尿路腫瘍は少なくとも細胞移植説による可能性を否定する結果であろうと思われる。加えて、過去に明らかな、しかも多量の化学発癌物質に曝露された可能性のある職業性膀胱癌群で圧倒的多数発生している事実は、とりまおさず、こうした様式で発生する上部尿路腫瘍の成因に、尿中発癌物質が強く関与していることを示唆するものであろう。

以上より、膀胱癌が先行したのちに発生する上部尿路腫瘍が、明らかな化学発癌物質の関与の考えられる職業性膀胱癌患者群で高頻度に発生し、膀胱全摘除治療群にはほとんど発生しないという事実を説明するには、こうした続発性上部尿路腫瘍の発生様式を、一般的な発癌機構の two stage phenomenon^{7,23)} にあてはめるのが妥当と考えられる。すなわち、尿中発癌物質により initiation されて、既に腫瘍発生に関して不安定化した上部尿路上皮細胞に対し、次のステップとして経尿道的操作などによる非特異的機械的刺激あるいは化学的刺激が、promotor として加わり発癌が促進されるのであろう。こうした続発性上部尿路腫瘍の発生様式についての考え方は、今後、尿路上皮腫瘍にみられる多発性の機構の難解さを解明する上で非常に興味深いものと思われる。

結 語

1969年1月から1984年12月までの16年間に519例の原発性膀胱癌患者を治療し、その後に発生した上部尿路腫瘍12症例について検討し、以下の結果が得られた。

1. 全発生頻度は2.3%であった。そのうち、自然発生膀胱癌患者群における発生頻度1.1%であるのに対し、職業性膀胱癌患者群では13.2%と極めて高頻度

に発生した。

2. 原発性膀胱癌に対して TUR または TUG など経尿道的治療を行なった患者群に多発し、膀胱全摘除術後に発生したものは1例のみであった。

3. 原発性膀胱癌治療後、上部尿路腫瘍発生までの期間は平均70カ月であり、年数の経過とともに発生率の増加する傾向がみられた。

4. 膀胱癌治療後に発生する上部尿路上皮腫瘍の発生様式として、尿中発癌物質によって不安定化した尿路上皮細胞に、非特異的刺激が加わって腫瘍発生が促進される可能性が考えられた。

文 献

- 1) Sherwood T: Upper urinary tract tumours following on bladder carcinoma: natural history of urothelial neoplastic disease. *Br J Radiol* 44: 137~141, 1971
- 2) Smart JG: Renal and ureteric tumours in association with bladder tumours. *Br J Urol* 36: 380~390, 1964
- 3) Nlson AE: Implantation metastasis in renal pelvis from primary tumours of Bladder. *Acta Chir Scand* 116: 306~314, 1958/1959
- 4) Affre J, Michel JR, de Peyronnet R, Deltour F and Moreau JF: Secondary foci of primary tumors of the bladder in the upper urinary tract. *Urol Radiol* 3: 7~12, 1981
- 5) 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
- 6) Kaplan JH, McDonald JR and Thompson GJ: Multicentric origin of papillary tumors of the urinary tract. *J Urol* 66: 792~804, 1951
- 7) Kerr WK and Barkin M: Aetiology and biochemistry of cancer of the bladder. *Modern trends in Urology-3*, Ch. 11, Riches SE. pp. 163~179, Butterworths, London, 1970
- 8) Casper L: Die Recidive der Harnblasenpapillome. *Berl Klin Wochr* 45: 303~308, 1908
- 9) McDonald DF and Thorson T: Clinical implications of transplantability of induced bladder tumors to intact transitional epithelium in dogs. *J Urol* 75: 690~694, 1956
- 10) Hinman Jr F: The recurrence of bladder tumors. *J Urol* 83: 294~300, 1960
- 11) Hinman Jr F: Recurrence of bladder tumors by surgical implantation. *J Urol* 75: 695~696, 1956
- 12) Olsson CA and De Vere White RW: Cancer of the bladder. *Principles and management of urologic cancer*, Javadpour N, pp. 337~376, The Williams and Wilkins Co, Baltimore,

1979

- 13) Batata MA, Whitmore Jr WF, Hilaris BS, Tokita N and Grabstald H: Primary carcinoma of the ureter: A prognostic study. *Cancer* 35: 1626~1632, 1975
- 14) Clark PB: Urethral carcinoma after cystectomy: the case for routine urethrectomy. *Journal d' Urologie* 90: 173~179, 1984
- 15) Booth CM and Kellett MJ: Intravenous urography in the follow-up of carcinoma of the bladder. *Br J Urol* 53: 246~249, 1981
- 16) Walzer Y and Soloway MS: Should the followup of patients with bladder cancer include routine excretory urography? *J Urol* 130: 672~673, 1983
- 17) England HR, Paris AMI and Blandy JP: The correlation of T1 bladder tumour history with prognosis and follow-up requirements. *Br J Urol* 53: 593~597, 1981
- 18) Grabstald H, Whitmore WF and Melamed MR: Renal pelvic tumors. *JAMA* 218: 845~

854, 1971

- 19) Ohkawa T, Fujinaga T, Doi J, Ebisuno S, Takamatsu M, Nakamura J and Kido R: Clinical study on occupational urothelial cancer in Wakayama City. *J Urol* 128: 520~523, 1982
- 20) Wynder EL, Onderdonk J and Mantel N: An epidemiological investigation of cancer of the bladder. *Cancer N Y* 16: 1388~1407, 1963
- 21) Mobley TL, Coyle JK Al-Hussaini M and McDonald DF: The role of chronic mechanical irritation in experimental urothelial tumorigenesis. *Invest Urol* 3: 325~333, 1966
- 22) Akaza H, Murphy WM and Soloway MS: Bladder cancer induced by noncarcinogenic substances. *J Urol* 131: 152~155, 1984
- 23) Pitot HC: Chemicals and cancer: Initiation and promotion. *Hosp Pract* 18: 101~113, 1983

(1986年5月30日受付)