

腎盂尿管癌の臨床検討

吉川 慎一^{*1}, 野田賢治郎¹, 細田 悟¹, 大鶴 礼彦¹
松本 太郎¹, 山本 豊¹, 松本 哲夫¹, 伊藤 貴章²

¹東京医科大学八王子医療センター泌尿器科

²東京医科大学霞ヶ浦病院泌尿器科

A CLINICAL STUDY OF RENAL PELVIC AND URETERAL CANCER

Shin-ichi KITSUKAWA¹, Kenjiro NODA¹, Satoru HOSODA¹, Norihiko OTSURU¹,
Taro MATSUMOTO¹, Yutaka YAMAMOTO¹, Tetsuo MATSUMOTO¹ and Takaaki ITO²

¹The Department of Urology, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center

²The Department of Urology, Tokyo Medical University Kasumigaura Hospital

We investigated the clinicopathological features of 52 patients with transitional cell carcinoma of renal pelvic and/or ureter who underwent surgical treatment at Tokyo Medical University Hachioji Medical Center from April, 1992 to June, 2005. The patients consisted of 38 males and 14 females, ranging from 29 to 86 years old with a median age of 68 years old. The mean follow-up period was 39 months. Pathologically, 32 cases were less than pT2 and 20 cases were pT3. Findings of lymphatic and venous invasion were present in 10 and 8 cases, respectively. The infiltration pattern (INF) of γ was observed in 9 cases. The overall cause-specific survival rate was 95.8% at 1 year, 87.7% at 3 years and 80.6% at 5 years, respectively. According to univariate analysis, the high stage of tumor, the presence of lymphatic and/or venous invasion, the inclusion of infiltration pattern of γ and positive regional lymph nodes indicated a significantly poor prognosis. On the other hand, multivariate analysis using Cox proportional hazards regression revealed the presence of infiltration pattern of γ as the most significant predictor of survival.

(Hinyokika Kiyo 52 : 829-834, 2006)

Key words : Renal pelvis and ureteral cancer, Clinical study, Prognostic factor

緒 言

腎盂尿管癌は膀胱癌に比較的低頻度の低い疾患であるが、診断時に浸潤癌の比率が高く浸潤例、転移例の予後は不良である。今回われわれは東京医科大学八王子医療センター泌尿器科において過去14年間に手術療法を施行し、病理組織学的に腎盂尿管癌と診断・治療した52例について、臨床病理学的所見および予後について検討したので報告する。

対 象 と 方 法

1992年4月から2005年6月までの14年間に東京医科大学八王子医療センターにおいて手術療法を施行し、病理組織学的に移行上皮癌と診断された腎盂尿管癌52例を対象とした。病理組織学的所見は腎盂・尿管癌取り扱い規約（第2版，2002年）¹⁾に従った。

術式は全例開放手術で施行され腎尿管全摘術¹⁾が48例と最も多く、このうち1例で膀胱全摘術を同時に行った。その他、経尿道的尿管引き抜き術²⁾が3例、

他疾患に対する骨盤内手術後の1例に膀胱壁の切除を伴わない腎尿管摘除術を施行した。また、リンパ節郭清は画像診断にてリンパ節の腫大あるいは疑われた15例に限局郭清¹⁾を施行した。術後追加療法として術後全身化学療法を9例に施行し、5例に放射線療法を施行した。

生存率は起算日を手術日とし算出し、観察期間は2.1～143カ月（中央値39カ月）であった。疾患特異的生存率はKaplan-Meier法で算出し、有意差検定にはlog-rank testを用いた。独立性の検定に χ^2 検定を用い、予後因子の多変量解析にはCoxの比例ハザードモデルを用いた。なお、統計プログラムはStat Mate III (ATMS Co, Ltd) および Stat View 5.0 (SAS Institute Inc) を用い、 $p < 0.05$ で有意差ありと判断した。

結 果

1. 患者背景

患者背景をTable 1に示した。性別は男性に多く、年齢は29～86歳（中央値：68歳）であった。主訴は肉眼的血尿が34例（65.4%）と最も多く、顕微鏡的血尿

* 現：東京医科大学霞ヶ浦病院泌尿器科

Table 1. Patients' characteristics

		No. of Pts
Sex	Male	38
	Female	14
Age (years)	29-86 (median : 68)	
Symptom	Macroscopic hematuria	34
	Flank pain or abdominal pain	9
	Incidental	6
	Microscopic hematuria	2
	Follow-up for bladder cancer	1
Laterality	Right	29
	Left	23
Tumor site	Pelvis	22
	Ureter	23
	Superior	5
	Middle	3
	Inferior	12
	Middle to inferior	2
	Total	1
	Pelvis and Ureter	7

は2例のみであった。

2. 尿細胞診

術前尿細胞診所見が明らかであった51例のうち class IV またはVを陽性とする17例 (33.3%) が陽性であった。陽性例の異型度 (grade) および深達度 (pT) は G1 1例 (5.8%), G2 8例 (47.1%), G3 8例 (47.1%) で、pT2 以下9例 (52.9%), pT3 以上

8例 (47.1%) であったが異型度、深達度による有意差を認めなかった。

3. DIP 所見

DIP は術前51例に施行した。DIP 所見を正常、陰影欠損のみを認める微小変化群、水腎症、無機能腎の4群に別けると正常2例、微小変化群18例、水腎症19例、無機能腎12例であった。水腎症以上の変化を認めた症例は腎盂発生例で10例 (38.5%), 尿管発生を含む例は26例 (86.7%) で有意に多く認めた ($p < 0.001$)。組織学的異型度、深達度での有意差を認めなかった。

4. 病理組織学的所見

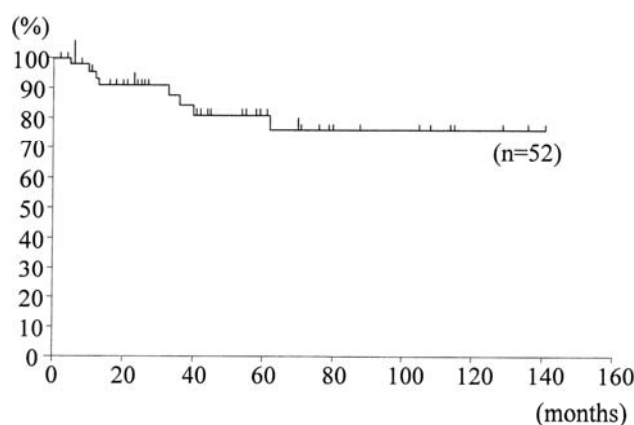
組織学的分類は全例が移行上皮癌であったが、1例は扁平上皮癌を一部に含んでいた。組織学的深達度と異型度、浸潤増殖様式 (INF), 壁内リンパ管浸襲 (pL), 壁内静脈浸襲 (pV) の関係を Table 2 に示した。pT2 以上の群では G3 症例が G1, G2 症例より有意に多かった ($p=0.02$)。また pT3 の群ではリンパ管浸襲を9例 (45%) に、脈管浸襲を7例 (35%) に認めた。リンパ節転移は術前画像診断で疑いのないものを pN0 に含めると pN0 47例 (90.3%), pN1 3例 (5.8%), pN2 1例 (2%), pN3 1例 (2%) であった。

5. 疾患特異別生存率

全体の生存率: 1, 3 および 5 年生存率はおのおの 95.8, 87.7, 80.6% であった (Fig. 1)。8例が観察期

Table 2. Relationship between pT and other pathological factors

	Pts No.	G1	G2	G3	INF α	INF β	INF γ	pL0	pL1	pV0	pV1
pTis	1	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0
pTa	11	4	6	1	10	1	0	11	0	11	0
pT1	9	1	5	3	5	4	0	9	0	9	0
pT2	11	1	4	6	3	5	3	10	1	10	1
pT3	20	1	9	10	4	10	6	11	9	13	7
pT4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	52	7	25	20	22	21	9	42	10	44	8

**Fig. 1.** Cause-specific survival rate of all patients.

間5.7~63.4カ月（中央値：23.8カ月）で癌死していた。

1) 背景因子別生存率：性別では生存率に有意差を認めず、年齢は中央値68歳で分けて検討したが有意差を認めなかった。偶発例での死亡例はなく、患側による有意差を認めなかった。発生部位でも腎盂発生例と尿管発生を含む群では有意差を認めなかった。

2) 尿細胞診による生存率：尿細胞診陰性群（n=34）での5年生存率は92.5%であったのに対して陽性群（n=17）では59.9%と有意に低かった（p=0.01）。

3) DIP 所見別生存率：正常あるいは微小変化症例（n=20）の生存率は水腎症あるいは無機能腎症例（n=31）と比較して有意差を認めなかった。

4) 腫瘍因子別生存率：腫瘍数、腫瘍径および腫瘍形態では有意差を認めなかった（Table 3）。異型度、深達度、浸潤増殖様式、壁内リンパ管浸襲、壁内静脈浸襲、リンパ節転移（N）の病理学的因子を G1, G2 と G3, pT2 以下と pT3 以上、INF α , β と INF γ ,

pL0 と pL1, pV0 と pV1, リンパ節転移ありとなしに分けて検討すると pT, INF, pL, pV, N の因子で有意差を認めた（Table 3）。

6. 予後因子の多変量解析

病理学的所見で単変量解析の結果有意な予後因子であった pT, INF, pL, pV についての4因子について Cox の比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行った。なお、リンパ節転移については郭清を行っていない症例が37例と多いため除外した。pT, INF, pL, pV のそれぞれの risk ratio は 2.198, 7.506, 3.779, 3.257で浸潤増殖様式（INF）のみが有意な予後因子であった（p=0.016）（Table 4）。

7. 術後補助療法と再発転移

術後補助療法に関しては一定のプロトコールを設定していなかったが、pT2 以上で壁内リンパ管浸襲あるいは壁内静脈浸襲を認めた9例に対して術後全身化学療法（COMPACT 療法³⁾ 6例, MVAC 療法⁴⁾ 3例）を施行し、リンパ節転移をみとめた5例に対して所属

Table 3. Univariate analysis (log-rank test) of prognostic factors for survival

Prognostic factor	Category	No. of Pts	5-yr cause-specific survival rate	p value
Tumor site	Renal pelvis	22	90	0.101
	Ureter	30	74.5	
Tumor number	Single	36	82.4	0.445
	Multiple	16	76.7	
Tumor morphology	Papillary	43	85.4	0.080
	Non-papillary	9	53.3	
Tumor size	≤3 cm	27	80.8	0.957
	3 cm<	25	83.5	
Grade	G1-2	32	84.3	0.234
	G3	20	73.5	
Stage	Less than pT2	32	94.3	0.009*
	More than pT3	20	58.2	
Lymphatic invasion	pL0	42	91.1	<0.001*
	pL1	10	43.9	
Venous invasion	pV0	44	88.2	<0.001*
	pV1	8	44	
Infiltration pattern	INF α or β	43	88.6	<0.001*
	INF γ	9	43.8	
Lymph node metastasis	Absent	47	93.6	<0.001*
	Present	5	0	

* Statistically significant.

Table 4. Multivariate analysis (Cox proportional hazard model) of prognostic factors for survival

Prognostic factor	Category		Risk ratio	95% CI	p value
	Advantage	Disadvantage			
Stage	Less than pT2	More than pT3	2.198	0.31-15.54	0.4285
Lymphatic invasion	pL0	pV1	3.779	0.29-47.79	0.3045
Venous invasion	pV0	pV1	3.257	0.34-31.19	0.3057
Infiltration pattern	INF α or β	INF γ	7.506	1.46-38.67	0.0159*

* Statistically significant.

リンパ節に対する放射線療法を施行した。化学療法を施行した症例では膀胱内再発を除く転移再発を認めなかったが、放射線療法を施行した5例は2.5~30.6カ月（中央値5.5カ月）で再発転移を認めた。再発転移部位は後腹膜リンパ節3例、鼠径リンパ節1例、肝転移1例で、観察期間10~41カ月（中央値13.3カ月）で全例が癌死していた。また経過観察中に見られた肺転移1例、骨転移1例に化学療法を施行したが、それぞれ治療開始後34.2、63.4カ月で癌死した。

8. 膀胱腫瘍の合併

膀胱腫瘍の合併は18例（34.6%）で認めた。膀胱腫瘍の発生時期は先行型1例、同時型6例、続発型11例であった。続発型の2例は患側尿管口周囲の再発で1例は上部尿管、1例は尿管全体にわたる尿管腫瘍であった。膀胱腫瘍の合併例（ $n=18$ ）の5年生存率は67.6%で、合併なしの症例（ $n=34$ ）は87.5%より悪い傾向にあったが統計学的有意差を認めなかった（ $p=0.057$ ）。また、膀胱腫瘍合併例での腫瘍発生時期による予後に有意差を認めなかった。

考 察

腎盂尿管癌は膀胱癌と比較し発生頻度が低いが、症状の発現が遅いことや上部尿路は筋層が薄くリンパ管網が豊富であることから診断時にすでに浸潤例となっている頻度が高いとされる^{5,6)}。近年その臨床的検討の報告も散見されるようになったが、5年生存率は40~80%台と依然予後は不良である⁷⁻¹⁰⁾。

本検討では診断時の平均年齢66.9歳で男女比は2.7:1であり、諸家の報告⁷⁻¹¹⁾でも平均年齢60歳台で男女比2~4:1とするものがほとんどで同様の傾向であった。患側は1.3:1でやや左側に多いがほぼ同じと考えられた。発生部位は腎盂、尿管ほぼ同数の報告⁹⁻¹¹⁾が多く、本検討でも差を認めなかった。主訴は65.4%が肉眼的血尿と多くこれまでの報告⁷⁻¹⁰⁾と同様であった。

尿細胞診陽性率は33.3%と諸家の報告^{7,8)}より低かった。尿細胞診陽性例では異型度の高い症例の比率が高いとする報告^{7,8,12)}が多く、本検討でもG3、G2症例がおのおの47.1%でG1症例が5.8%と同様の傾向であったが、異型度別の陽性率は有意差を認めなかった。一方で陰性群は多発腫瘍例が7例（18.9%）であったのに対して、陽性群では8例（47.1%）で多発性腫瘍の占める割合が高い傾向にあった（ $p=0.05$ ）。

本検討では52症例の疾患特異的5年生存率は80.6%と比較的良好な成績であった。多くの報告^{7-9,11,13)}で腎盂尿管癌の予後規定因子としては組織学的深達度、異型度が重要視されている。pT2については筋層浸潤を認めるものの臨床的にはlow stageとして検討さ

れている報告^{7,10,12,14)}が多く、これらに従い検討を行った。本検討でのpT2症例11例の5年生存率は88.2%で、2例が37.3と67.3カ月で癌死しており1例はpN1であった。pT1以下の21例での癌死症例はなく5年生存率は100%と良好であったのに対し、pT3以上の20例の5年生存率は58.2%と予後不良であった。異型度別5年生存率はG1 100%、G2 78.4%、G3 73.4%と分化度の低い症例では予後不良である傾向を認めたが統計学的有意差は認めなかった。リンパ管侵襲、静脈侵襲といった脈管侵襲を予後因子として重要視する報告も多い。これらは深達度が高いほど高率に認められる¹³⁾が、独立した予後因子になりうるとの報告もなされている^{9,14,15)}。本検討でもいずれかの脈管侵襲を認めた症例での5年生存率は44.4%と有意に低く（ $p<0.001$ ）、予後規定因子として重要であると思われた。

最近報告されている多変量解析による検討では、異型度のみが有意な予後因子とする報告⁸⁾や、リンパ管侵襲が独立した予後因子であったとする報告⁹⁾などがある。橋本ら¹¹⁾は浸潤増殖様式（INF β 以上）、腫瘍発生部位を有意な予後因子とする報告をし、深達度や異型度などの因子はこれらの因子を補正すると有意な変量ではなく、組織破壊的浸潤、多部位への着床能、あるいはリンパ管への浸潤能といった腫瘍細胞の性質が最も予後に影響すると報告している。本検討でも異型度は有意な因子とならず浸潤増殖様式のみが独立した予後因子となり、橋本らの報告を支持する結果であった。

リンパ節転移を有する症例も一般に予後不良とされる。藤浪ら¹⁷⁾はリンパ節転移を有する症例の5年生存率は14.3%であると報告し、リンパ節転移の有無が予後の最大のrisk factorであると述べている。本検討ではリンパ節郭清を施行した症例が28.8%と少なくとも十分な検討ができないが、転移例5例での5年生存例はなく予後因子の1つとして重要であると考えられた。リンパ節郭清に関しては診断的意義に関しては異論のないところだが治療的意義については否定的な意見もあり^{18,19)}、その意義だけでなく適応、郭清範囲を含めた術式の標準化が望まれる。

腎盂尿管癌の治療成績向上を目的に補助化学療法も試みられている。秋野ら¹³⁾は化学療法の効果について、pT2以上の深達度、G3成分の存在、脈管侵襲陽性のいずれかが認められた症例に対し補助化学療法を施行し有意な生存率の改善を得たと報告し、篠原ら²⁰⁾はpT3以上の症例においてcisplatinを用いた術後化学療法を施行し有意に予後の改善を得たと報告している。一方で有効性に関して否定的な報告もなされている^{21,22)}。今回検討した症例については一定regimenでの治療でないため化学療法の効果について

結論づけることは困難であるが, 術後補助化学療法施行群 9 症例では観察期間 5.8~111.6 カ月 (中央値 46.4 カ月) 生存中であり予後の改善を期待しうることが示唆された。また遠隔転移に対して化学療法を施行した症例は 2 例で, 1 例は肺に多発性の転移を認めたものの転移巣の縮小を認め 34.2 カ月の生存期間を得た。骨転移を認めた 1 例も化学療法と放射線療法により 63.4 カ月の生存期間を得られた。このように進行症例に対しても化学療法を中心とした適切な集学的治療を行うことで治療効果の向上を期待しうると考えられるが, 腎摘出後の腎機能低下症例も見られ実際の診療では施行困難な場合が少なくない。近年, 新規抗癌剤を用いた尿路上皮癌に対する化学療法の報告²³⁾もなされ, 腎機能障害をを起こしにくい薬剤での randomized prospective study による術後補助化学療法の効果の検討が期待される。

膀胱癌の合併は全体の 18 例 (34.6%) であった。その初発時期は先行型 1 例, 同時型 6 例, 続発型 11 例であった。続発症例 11 例での腎盂尿管癌手術時から膀胱癌発生までの期間は 3~22.2 カ月 (中央値 5.6 カ月) であったが, 11 例中 9 例は 12 カ月以内に集中しており他の報告¹³⁾同様に腎盂尿管癌治療後 2 年以内はとくに嚴重に, それ以後も 3~5 年目までは定期的な観察が必要と考えられた。

結 語

1992 年から 2005 年までの 14 年間に東京医科大学八王子医療センターにおいて手術療法を施行した腎盂尿管癌 52 例についての臨床検討を行った。

1. 全体の 1, 3 年および 5 年生存率は 95.8, 87.7 および 80.6% であった。
2. 深達度, 脈管侵襲, 浸潤増殖様式, リンパ節転移は重要な予後因子であった。
3. Cox の比例ハザードモデルによる多変量解析では浸潤増殖様式は独立した予後因子であることが示唆された。
4. 脈管侵襲・リンパ節転移例の予後は不良で, これらに対する新たな治療法の確立が望まれる。

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 腎盂・尿管癌取扱規程, 第 2 版, 金原出版, 東京, 2002
- 2) 松下 靖, 尾張幸久, 野澤 立, ほか: 腎盂尿管腫瘍における経尿道的尿管引き抜き術の検討. 泌尿紀要 **46**: 241-245, 2000
- 3) 辻野 進, 大野芳正, 山本真也, ほか: 尿路上皮癌に対する IV-COMPA 療法の治療成績 (cisplatin, vincristine, methotrexate, peplomycin, adriamycin 5 者併用). 日泌尿会誌 **86**: 1164-1171, 1995
- 4) Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al.: Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastin, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. J Urol **133**: 403-407, 1985
- 5) 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
- 6) 戎井浩二, 中川修一, 高田 仁, ほか: 腎盂尿管腫瘍の臨床統計的検討. 泌尿紀要 **40**: 201-208, 1994
- 7) 吉田 徹, 梶田洋一郎, 岩城秀出, ほか: 腎盂尿管癌の臨床検討. 泌尿紀要 **46**: 77-81, 2000
- 8) 佐藤英一, 石井重矢乃, 國富公人, ほか: 腎盂尿管癌の臨床的検討. 泌尿紀要 **48**: 735-739, 2002
- 9) 松下 靖, 大内 淳, 尾張幸久, ほか: 多変量解析による腎盂尿管癌の予後因子の検討. 泌尿紀要 **47**: 543-546, 2001
- 10) 高山達也, 永田仁夫, 海野智之, ほか: 治癒切除された腎盂尿管癌症例の予後に関する検討. 泌尿紀要 **46**: 155-159, 2000
- 11) 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
- 12) 西村和郎, 今津哲央, 坂上和弘, ほか: 腎盂尿管腫瘍の臨床的観察. 泌尿紀要 **38**: 1009-1013, 1992
- 13) 秋野裕信, 石田泰一, 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) Hasai Y, Nishi S, Kitada S, et al.: The prognostic significance of vascular invasion in upper urinary tract transitional cell carcinoma. J Urol **148**: 1783-1785, 1992
- 17) 藤浪 潔, 大古美治, 池田伊知郎, ほか: 腎盂尿管腫瘍のリンパ節転移に関する検討. 泌尿紀要 **40**: 97-100, 1994
- 18) Catalina WJ: Surgical staging of genitourinary tumors. Cancer **60**: 459-463, 1987
- 19) 横山正夫, 河合弘二, 東海林文夫, ほか: 腎盂尿管腫瘍 50 例の遠隔成績. 日泌尿会誌 **81**: 1031-1038, 1990
- 20) 篠原 充, 岡沢敦彦, 鈴木 誠, ほか: 腎盂尿管腫瘍の臨床的検討—とくに補助的化学療法の意義について—. 日泌尿会誌 **86**: 1375-1382, 1995
- 21) 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
- 22) 松下和弘, 谷本修二, 奈路田拓史, ほか: 腎盂尿

- 管癌の治療成績—とくに補助化学療法の有用性について—, 西日泌尿 **58** : 1078-1084, 1996
- 23) Hoshi S, Ohyama C, Ono K, et al. : Gemcitabine plus carboplatin; gemcitabine, docetaxel, and carboplatin combined chemotherapy regimens in patients with metastatic urothelial carcinoma previously treated with a platinum-based regimen: preliminary report. Int J Clin Oncol **9** : 125-129, 2004
- (Received on December 15, 2005)
(Accepted on May 31, 2006)