

多変量解析による腎盂尿管癌の予後因子の検討

岩手医科大学泌尿器科学教室 (主任: 藤岡知昭教授)

松下 靖, 大内 淳, 尾張 幸久, 工藤 茂高
野澤 立, 尾形 昌哉, 鈴木 泰, 藤岡 知昭PROGNOSTIC FACTORS OF RENAL PELVIC AND URETERAL
CANCER: A MULTIVARIATE ANALYSISYasushi MATSUSHITA, Atsushi OHUCHI, Yukihiisa OWARI, Shigetaka KUDOH,
Tatsuru NOZAWA, Masaya OGATA, Yasushi SUZUKI and Tomoaki FUJIOKA
From the Department of Urology, Iwate Medical University School of Medicine

We clinicopathologically reviewed 54 cases (40 males and 14 females) of renal pelvic and ureteral cancer examined between 1983 and 1998, in order to determine the impact of prognostic factors. Follow-up ranged from 2 to 173 months (mean, 45.6 months). The age of the patients ranged from 39 to 88 years (mean, 68.9 years). The 1, 3 and 5-year cause-specific survival rates (Kaplan-Meier's method) for all of the patients were 74.6%, 58.4% and 54.5%, respectively. According to univariate analysis, a high grade and high stage of tumor, the presence of lymphatic invasion 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 lymphatic invasion as the most significant predictor of survival. Therefore, patients with lymphatic invasion have a poor prognosis, and the development of effective adjuvant therapy is needed to improve the outcome in these patients.

(Acta Urol. Jpn. 47 : 543-546, 2001)

Key words: Renal pelvic and ureteral cancer, Prognostic factor, Multivariate analysis

緒 言

従来から腎盂尿管癌の予後を規定する因子について検討されてきたが、多変量解析による報告は少なく¹⁻⁴⁾、独立した予後因子についての一致した見解はない。そこで、われわれは当施設で経験した腎盂尿管癌症例を対象に、病理学的因子と予後との関連を多変量解析により検討した。

対象および方法

対象は1983年から1998年までに、岩手医科大学泌尿器科において手術を行い病理組織学的に腎盂尿管癌と診断された57例のうち、経過、予後の判明している54例である。

年齢は39~88歳、平均68.9歳、性別は男性40例、女性14例で、男女比は約3:1であった。患側は右側27例、左側27例で、左右差を認めなかった。腫瘍発生部位は腎盂のみが25例、尿管のみが23例、腎盂および尿管の両方に発生した症例は6例であった。

手術は腎尿管全摘除術が48例で、壁内尿管の処理法は膀胱部分切除術30例、経尿道尿管引き抜き術14例、膀胱全摘除術4例であった。その他の術式として腎摘除術、腎部分切除術、尿管部分切除術、内視鏡による腫瘍切除術がそれぞれ行われた。また、リンパ節郭清

は23例に行った。

観察期間は手術日から起算し、最短2カ月、最長173カ月で平均45.6カ月であった。

病理組織学的事項は腎盂尿管癌取扱い規約に準じた。生存率は cause-specific survival を Kaplan-Meier 法で算出し、有意差の検定には log-rank test を用いた。さらに、Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析により、各因子の予後に与える影響について比較検討した。なお、統計プログラムは JMP 3.1 (SAS Institute Inc.) および Stat View 4.5 (ABACUS Concept) を使用した。

結 果

1 全症例の生存率

1, 3, 5年生存率はそれぞれ74.6%, 58.4%, 55.4%であった (Fig. 1)。

2. 病理組織学的所見 (Table 1)

組織型は移行上皮癌が49例 (90.7%), 扁平上皮癌が4例 (7.4%), 両者の混在型が1例 (1.9%) であった。

異型度では G1 は3例 (5.6%) だけで、G2 が26例 (48.1%), G3 が25例 (46.3%) であった。

深達度では pTa が6例 (11.1%), pT1 が12例 (22.2%), pT2 が9例 (16.7%), pT3 が24例

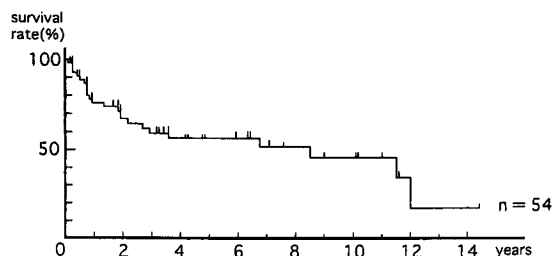


Fig. 1. The overall cause-specific survival rates at 1, 3 and 5 years were 74.6%, 58.4% and 55.4%, respectively.

Table 1. Patient characteristics

	No. of cases
Tumor site	
renal pelvis	25
ureter	23
both	6
Pathological features	
TCC	49
SCC	4
TCC>SCC	1
Grade	
G1	3
G2	26
G3	25
Stage	
pTa	6
pT1	12
pT2	9
pT3	24
pT4	3
Lymphatic invasion	
PL0	30
pL1	22
pLx	2
Venous invasion	
pV0	36
pV1	16
pVx	2
Lymph node metastasis	
pN0	16
pN1	3
pN2	4
pNx	31

(44.4%), pT4 が3例 (5.6%) で筋層を越える浸潤例が半数を占めた。

壁内リンパ管侵襲では pL0 が30例 (55.6%), pL1 が22例 (40.7%), pLx が2例 (3.7%) であった。

壁内静脈侵襲では pV0 が36例 (66.7%), pV1 が16例 (29.6%), pVx が2例 (3.7%) であった。

またリンパ節郭清を施行した23例 (42.6%) のうち, pN0 は16例, pN1 が3例, pN2 が4例であった。

3. Log-rank test による解析

Table 2 に各病理学的因子と予後との関係を示した。異型度, 深達度, 壁内リンパ管侵襲, 所属リンパ節転移はいずれも有意な予後因子であった。

4. Cox 比例ハザードモデルによる解析

Log-rank test の結果, 有意な予後因子であった異型度, 深達度, リンパ管侵襲の3因子について検討した。なお, 所属リンパ節転移については, 郭清を行っていない症例 (pNx) が31例あり, 統計学的に欠損値が多いため除外した。各因子は log-rank test での p 値が最も小さくなるように二分し, Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析を行った。異型度, 深達度, リンパ管侵襲の risk ratio はそれぞれ0.931, 1.949, 5.076で, リンパ管侵襲のみが有意な変量であることが示された (Table 3)。

Fig. 2 に独立した予後因子とされたリンパ管浸潤の有無に基づく生存曲線を示す。

考 察

これまでに腎盂尿管癌の予後に関連する因子として, おもに病理組織学的見地からの検討が行われてきた。一般に異型度と stage が予後因子として重要視されてきた。しかし, 腎盂尿管癌では high grade および high stage 症例が大半を占めており, 予後因子としての意義を有しているのか疑問である。また両者は互いに相関関係にあるので, それぞれの影響を取り除いて検討する必要性から多変量解析を行った報告が散見されるようになった。Hall ら¹⁾は grade と年齢が長井ら²⁾や Hasui ら³⁾は脈管侵襲が, 橋本ら⁴⁾は浸潤

Table 2. Univariate analysis (log-rank test) of prognostic factors for survival

Prognostic factor	Category	5-year cause-specific survival rate (%)	p value
	Advantage/Disadvantage		
Tumor site	Renal pelvis/Ureter	62.0/57.0	0.2182
Grade	Grade 1-2/Grade 3	70.3/41.0	0.0426*
Stage	pTa-pT2/pT3-pT4	80.2/34.9	0.0013*
Venous invasion	Absent/Present	63.5/34.1	0.1127
Lymphatic invasion	Absent/Present	86.1/18.2	<0.001 *
Lymph node meta.	Absent/Present	65.8/ 0	0.0064*

* Statistically significant.

Table 3. Multivariate analysis (Cox proportional hazard model) of prognostic factors for survival

Prognostic factor	Category	Risk ratio	p value
	Advantage/Disadvantage		
Grade	Grade 1-2/Grade 3	0.931 (0.363- 2.383)	0.8809
Stage	pTa-pT2/pT3-pT4	1.949 (0.705- 5.387)	0.1981
Lymphatic invasion	Absent/Present	5.076 (1.749-14.734)	0.0028*

* Statistically significant.

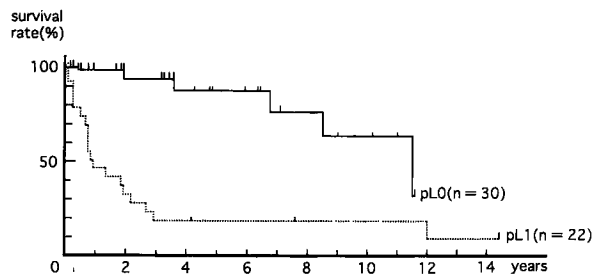


Fig. 2. Cause-specific survival rate according to the lymphatic invasion.

増殖様式と腫瘍発生部位が、それぞれ独立した予後因子であると報告している。多変量解析の手法として、一般的には risk ratio (hazard ratio) も判定できることなどから、Cox 比例ハザードモデルが最も優れているといわれている。今回われわれは log-rank test で有意の予後因子と判定された異型度、深達度、リンパ管侵襲について Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析を行い、各因子の予後への関与の程度を比較した。最も risk ratio の高かった因子はリンパ管侵襲であり、最も予後に関連している因子と考えられた。一方、異型度、深達度はリンパ管侵襲との相関関係が強かったため、独立した予後因子とはならなかったと思われる。また、最近では分子生物学的アプローチによる予後因子の検討も行われており、p53⁵⁾ や bcl-2 遺伝子⁶⁾ の発現の有無と予後との関連性が報告された。今後、この分野における研究の進展により、さらに有用な biological factor の出現が期待される。

腎盂尿管癌における治療上の debate としてリンパ節郭清の必要性の有無が挙げられる。郭清の意義については、正確な病期診断ができるという診断的意義ではコンセンサスが得られているが、郭清することにより予後を改善できるかという治療的意義については否定的な意見が多い^{7,8)}。自験例では郭清を行った群と行わなかった群で患者背景について詳細な検討をしていないので単純には比較できないが、両群間の生存率に有意差を認めなかった。リンパ節郭清に関しては、その意義だけでなく、適応、範囲などさらなる検討が必要であり、標準的な手術法の確立が期待される。

腎盂尿管癌の予後に関して、諸家の報告によるとその 5 年生存率は概ね 50~60% とされており^{1,2,9-11)}、自験例も 55.4% と同様の結果であった。いうまでもな

く、予後改善のためには予後不良群を的確に選別し術後補助治療を行うことが必要である。しかし、現時点では手術以外に有効性が実証されている治療法は存在しない。本邦では補助療法として、Cisplatin を含んだ化学療法の有効性を示す報告^{12,13)}が見られるが、prospective に検討されたものは少ない。したがって、既存もしくは新たな化学療法の開発と共に prospective randomized study による有効性の評価が必要である。一方、補助療法の適応に関して、統一された基準はないのが現状と思われる。われわれは自験例の結果を踏まえ、今後はリンパ管侵襲陽性症例を術後補助治療の適応にしたいと考えている。リンパ管侵襲はリンパ節転移への最初のステップで転移形成のための不可欠な過程である。よって、転移が微小のうちに制癌効果を期待して補助治療を行うことは意義のあることと思われる。さらに予後改善のためには、M-VAC 療法や CISCA 療法以外の新たな化学療法の開発や cisplatin を凌駕するような画期的な抗癌剤の出現が待たれるところである。

結 語

1983年から1998年までに岩手医科大学泌尿器科において手術を施行した腎盂尿管癌54例について、病理学的因子と予後との関連を多変量解析により検討した。

1. 全症例の5年生存率は55.4%で、log-rank test による検討では異型度、深達度、壁内リンパ管侵襲、所属リンパ節転移が予後と有意に関連していた。
2. Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析の結果、リンパ管侵襲のみが独立した予後因子であることが示された。
3. リンパ管侵襲陽性例の予後はきわめて不良であり、これらの症例に対する新たな治療法の開発が強く望まれる。

文 献

- 1) Hall MC, Womac S, Sagalowsky AL, et al.: Prognostic factors, recurrence, and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients. *Urology* **52**: 594-601, 1998
- 2) 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
- 3) Hasui 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
- 4) 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
- 5) Suzuki Y and Tamura G : Mutation of the p53 gene in carcinoma of the urinary tract. *Acta Pathol Jpn* **43** : 745-750, 1993
- 6) Masuda M, Takano Y, Iki M, et al. : Apoptosis in transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter : association with proliferative activity, bcl-2 expression and prognosis. *J Urol* **158** : 750-753, 1997
- 7) Catalona WJ : Surgical staging of genitourinary tumors. *Cancer* **60** : 459-463, 1987
- 8) 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
- 9) 後藤章暢, 郷司和男, 武中 篤, ほか : 腎盂尿管腫瘍47例の臨床的検討. 日泌尿会誌 **81** : 1002-1009, 1990
- 10) 奥村昌央, 横山豊明, 村石康博, ほか : 腎盂尿管腫瘍の臨床的検討. 泌尿紀要 **40** : 777-780, 1994
- 11) 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
- 12) 篠原 充, 岡沢敦彦, 鈴木 誠, ほか : 腎盂尿管腫瘍の臨床的検討—特に予後因子と化学療法の意味について—. 日泌尿会誌 **86** : 1375-1382, 1995
- 13) 宮川 康, 岡 聖次, 世古宗仁, ほか : 腎盂尿管腫瘍の臨床的検討—特に予後因子と化学療法の意味について—. 日泌尿会誌 **89** : 766-773, 1998

(Received on January 12, 2001)

(Accepted on March 26, 2001)