腎盂尿管腫瘍における膀胱粘膜多部位生検の意義

大阪警察病院泌尿器科 (副院長: 藤岡秀樹)

辻本 裕一 波多野浩士 佐藤 元孝 高田 剛
本多 正人 松宮 清美 藤岡 秀樹

SIGNIFICANCE OF MULTIPLE BIOPSIES OBTAINED FROM BLADDER MUCOSA IN RENAL PELVIC AND URETERAL CARCINOMA

Yuichi Tsujimoto, Kohji Hatano, Mototaka Satoh, Tsuyoshi Takada,
Masahito Honda, Kiyomi Matsumiya and Hideki Fujioka
From the Department of Urology, Osaka Police Hospital

(Purpose) We reviewed significance of multiple biopsies obtained from bladder mucosa in 59 patients of renal pelvic and ureteral carcinoma treated at Osaka Police Hospital between 1990 and 2003.

(Materials & Methods) The patients consisted of 41 males and 18 females. The median age was 68 years, ranging from 42 to 91 years. Multiple biopsies were carried out in principle to examine the following 5 cystoscopically normal-appearing bladder mucosal sites: (1) trigone, (2) posterior wall, (3) left lateral wall, (4) right lateral wall and (5) dome. Positive case of multiple biopsies was defined as patients having abnormalities in at least one biopsy specimen such as bladder tumor (BT) or dysplasia. Median follow-up period was 54 months.

(Results & conclusions) Of the 59 patients, 6 had positive multiple biopsies. Among them 3 had carcinoma *n situ* (CIS), and others had dysplasia. 4 patients with positive multiple biopsies had past or concurrent history of BT and received adjuvant intravesical instillation therapy. Positive rate of multiple biopsies significantly differed between patients with and without past and/or concurrent BT (4/15: 27% vs 2/44: 5% $p=0.03$), indicating that multiple biopsies were useful to detect abnormal lesion accompanied with past and/or concurrent BT. 3-year bladder recurrence free rate was 61%. Postoperative bladder recurrence rate did not significantly differ between positive (1/6: 17%) and negative (20/53: 38%) cases of multiple biopsies. Univariate analysis indicated stage ($p=0.03$) and venous involvement ($p=0.02$) to be significant prognostic factors for bladder recurrence free rate, but not multiple biopsies, although multivariate analysis with Cox's proportional hazard model revealed no independent prognosticators. Low recurrence rate of patients with positive multiple biopsies was possibly due to adjuvant intravesical instillation therapy to prevent bladder recurrence.

Key words: Renal pelvic and ureteral tumor, multiple biopsies, bladder recurrence

要旨: (目的) 1990年~2003年に大阪警察病院で手術を施行した腎盂尿管腫瘍59例における膀胱生検の意義について検討した。

(対象と方法) 年齢は42~91歳(中央値68歳), 男性41例, 女性18例であった。膀胱生検は膀胱鏡で肉眼的に正常な原則5カ所(三角部, 後壁, 左側壁, 右側壁, 頂部)について施行した。そのうち1カ所でも癌または異形成を認めた場合を生検陽性とし, それ以外は陰性と判定した。観察期間の中央値は54カ月であった。

(結果) 膀胱生検陽性例は6例(10%)で, G3の上皮内癌3例と異形成3例であった。上皮内癌3例のうち1例は膀胱癌の既往があり, 残りの2例は手術時に膀胱癌を合併していた。異形成3例のうち1例は手術時に膀胱癌を合併していて, 残りの2例は膀胱癌を合併していなかった。膀胱生検陽性6例のう

ち4例(上皮内癌;3,異形成;1)に追加の膀胱内注入療法が施行されていた。膀胱生検陽性は膀胱癌の合併歴のない症例(2/44:5%)よりもある症例(4/15:27%)のほうが有意($p=0.03$)に多かった。術後膀胱内再発は膀胱生検陽性では1例(1/6:17%),陰性では20例(20/53:38%)で有意差を認めなかった。3年膀胱内非再発率は61%であった。単変量解析では膀胱生検ではなく、病期($p=0.03$)と尿管侵襲($p=0.02$)が膀胱内非再発率に対する有意な予後因子であったが、Coxの比例ハザードモデルによる多変量解析では有意な予後因子ではなかった。

(結論)腎盂尿管腫瘍に対する膀胱生検は膀胱癌合併歴のある症例の上皮内癌や異形成といった随伴病変の発見に有用であった。膀胱生検の結果は術後膀胱内再発の予測因子とはならなかった。これは再発予防の膀胱内追加治療により生検陽性例での再発率が低下した可能性も考えられた。

キーワード:腎盂尿管腫瘍,膀胱粘膜多部位生検,膀胱内再発

緒 言

膀胱腫瘍症例では肉眼的に正常な膀胱粘膜の生検によって約10%の症例で随伴する上皮内癌が偶然発見され、予後不良因子の同定に有用であると報告されている¹⁾。一方で尿細胞診は高悪性度の膀胱腫瘍や上皮内癌で陽性になる頻度が高く、これらの腫瘍は随伴病変を伴うことが多いことも知られている²⁾³⁾。このような背景から、現在のところ膀胱粘膜多部位生検(以下、膀胱生検)は尿細胞診陽性である膀胱腫瘍症例に適用があるとされている²⁾³⁾。

腎盂尿管腫瘍は比較的予後不良な疾患で尿細胞診陽性率が41~79%、また術前から術後を通じて膀胱腫瘍を40~51%と比較的高率に合併することが知られている⁴⁾。特に術後23~34%にみられる膀胱内再発は腫瘍細胞の播種が一つの原因と考えられていて、腎盂尿管腫瘍の異型度、病期や多発性などとの関連が報告されている⁵⁾⁶⁾。また腎盂・尿管腫瘍症例の詳細なマッピング標本での検討によると、肉眼的には異常を認めない膀胱に上皮内癌や異型粘膜の存在することが顕微鏡的に確認できると報告されている⁷⁾。

以上から、腎盂尿管腫瘍症例(特に尿細胞診陽性例)においても膀胱内に肉眼的病変がなくても膀胱生検による随伴病変の評価は意義があると考えられるが、われわれが調べ得たかぎりこれを検討した報告はない。今回、当科で経験した腎盂尿管腫瘍症例における膀胱内随伴病変や術後膀胱内再発に対する膀胱生検の有用性・意義について検討したので報告する。

対象および方法

症例は1990年~2003年に当科で手術を施行した59例を対象とした。年齢は42~91歳(中央値68歳)、男性41例、女性18例であった。手術方法は腎尿管全摘除術55例、尿管部分切除・尿管膀胱新吻合術2例、尿

管鏡下切除術2例であった。当科では腎尿管全摘除術の前に経尿道的に尿管口、壁内尿管を切除しており、膀胱生検はそれと同時に施行した。壁内尿管の処理として尿管引き抜き法ではなく、high grade 症例や下部尿管腫瘍に対しても経尿道的切除後に膀胱外からの操作で腎・尿管を一塊にして摘出している。生検部位は肉眼的に異常のない粘膜をランダムに原則5カ所(三角部、後壁、左・右側壁、頂部)について行った。そのうち少なくとも1カ所以上に癌または異形成を認めた場合を生検陽性とし、それ以外は陰性と判定した。病理学的所見は、腎盂・尿管癌取り扱い規約(第2版, 2002年)、膀胱癌取り扱い規約(第3版, 2001年)に従った。膀胱腫瘍を合併した症例は30例で、その内訳は腎盂尿管腫瘍手術時に先行9例(そのうち5例が後発)、同時7例(そのうち2例が後発)、後発のみ14例であった。起算日は手術日とし、最終判定日は2004年12月31日とした。術後膀胱内非再発率の算定には、Kaplan-Meier法を用い、有意差の検定はLog-rank testにて行った。また膀胱生検陽・陰性例に関する各因子についての2群間の独立性の検定は χ^2 (またはFisherの直接確率法)検定により行った。観察期間は4~143カ月(中央値54カ月)であった。統計解析ソフトはStat view 5.0を使用した。

結 果

腎盂尿管腫瘍59例の各臨床・病理学的因子についてはTable 1の如くである。

膀胱生検陽性例は6例(10.2%)で、その内訳は上皮内癌が3例と異形成が3例であった(Table 2)。上皮内癌3例のうち1例は膀胱癌の既往があり、BCGを膀胱内注入しても31カ月間に再発を3回繰り返した。残りの2例は手術時に膀胱癌を合併していて、再発予防として希望によりBCGではなく副作用の比較的小さいビ

Table 1 Patient's characteristics according to result of random bladder biopsy

Factor		Number (%)	Random biopsy		p value
			Positive (%)	Negative (%)	
Cytology	Negative (I II III)	13 (22.0)	1 (16.7)	12 (22.6)	> 0.999
	Positive (IV V)	46 (78.0)	5 (83.3)	41 (77.4)	
Tumor location	Intramural ureter	13 (22.0)	3 (50.0)	10 (18.9)	0.114
	Others	46 (78.0)	3 (50.0)	43 (81.1)	
Tumor number	Single	47 (79.7)	3 (50.0)	44 (83.0)	0.092
	Multiple	12 (20.3)	3 (50.0)	9 (17.0)	
Tumor shape	Papillary	36 (61.0)	4 (66.7)	32 (60.4)	> 0.999
	Non-papillary	23 (39.0)	2 (33.3)	21 (39.6)	
Grade	G1 & G2	42 (71.2)	4 (66.7)	38 (71.7)	> 0.999
	G3	17 (28.8)	2 (33.3)	15 (28.3)	
Stage	pTa & 1	27 (45.8)	2 (33.3)	25 (47.2)	0.678
	pT2 & 3 & 4	32 (54.2)	4 (66.7)	28 (52.8)	
INF	α & β	48 (81.4)	5 (83.3)	43 (81.1)	> 0.999
	γ	11 (18.6)	1 (16.7)	10 (18.9)	
ly	0	39 (66.1)	3 (50.0)	36 (67.9)	0.398
	1	20 (33.9)	3 (50.0)	17 (32.1)	
v	0	46 (78.0)	4 (66.7)	42 (79.2)	0.605
	1	13 (22.0)	2 (33.3)	11 (20.8)	
Rec. of postop. BT	Absent	38 (64.4)	5 (83.3)	33 (62.3)	0.407
	Present	21 (35.6)	1 (16.7)	20 (37.7)	
Past & concur. his. of BT	Absent	44 (74.6)	2 (33.3)	42 (79.2)	0.032
	Present	15 (25.4)	4 (66.7)	11 (20.8)	

Rec. of postop. BT : Recurrence of postoperative bladder tumor

Past & concur. his. of BT : Past and concurrent history of bladder tumor

ラルピシンを膀胱内注入され、それぞれ 22, 28 カ月再発を認めなかった。異形成 3 例のうち 1 例は手術時に膀胱癌を合併し、多発していたので再発予防として BCG が膀胱内注入され、68 カ月再発を認めなかった。残りの 2 例は膀胱癌の既往がなく、膀胱内注入せずに、それぞれ 16, 22 カ月再発を認めなかった。

各臨床・病理組織学的因子に関して膀胱生検陽/陰性例について比較すると (Table 1), 尿細胞診 (陽/陰性), 腫瘍の部位 (膀胱壁内尿管/それ以外), 数 (単/多発), 形態 (乳頭状/非乳頭状), 異型度 (G1・2/G3), 病期 (pT1 以下/pT2 以上), ly (0/1), v (0/1), 術後膀胱内再発の有無では膀胱生検陽/陰性例の頻度に有意差を認めなかった。膀胱癌合併歴例 (術前および同時合併例。術後膀胱内再発は含まない, 以下同様) では膀胱生検陽性例の頻度が陰性例より有意に多かった ($p=0.032$)。

腎盂尿管腫瘍術後膀胱内に再発した症例 (観察期間中央値 54 カ月) は 59 例中 21 例 (35.6%) で、非再発率では 1 年 69%, 2 年 64%, 3 年 61% となり、いずれ

の症例も 3 年以内に再発していた (Fig. 1)。膀胱生検陽性例 (観察期間中央値 28 カ月) では 6 例中 1 例 (16.7%) が術後膀胱内再発し、陰性例 (観察期間中央値 55 カ月) は 53 例中 20 例 (37.7%) であり有意差を認めなかった ($p=0.407$)。生検結果別での 3 年膀胱内非再発率は陽性例で 83%, 陰性例で 59% と有意差はなく ($p=0.297$)、むしろ陽性例のほうが再発率は低かった (Fig. 1)。

術後膀胱内再発に関して各臨床・病理組織学的因子について検討したところ (Table 3), 単変量解析では尿細胞診 (陽/陰性), 腫瘍の部位 (膀胱壁内尿管/それ以外), 数 (単/多発), 形態 (乳頭状/非乳頭状), 異型度 (G1・2/G3), ly (0/1), 膀胱生検 (陽/陰性), 膀胱癌合併歴の有無には有意差を認めなかったが, high stage ($p=0.031$), 尿管侵襲あり群 ($p=0.020$) のほうが有意に再発率が低い傾向を認めた。さらに, Table 3 のすべての因子を含めて多変量解析を行ったところ, 有意な因子は認めなかった。

Table 2 Six patients's characteristics with positive random bladder biopsy

Patients	Age	Gender	Operation	Cytology	Tumor location	Tumor number	Tumor shape	Grade	Stage	INF	ly	v	Past & concur his. of BT	Histology of biopsy	Intravesical chemotherapy	Follow up (months)	Rec. of postop. BT
1	62	male	Nux	II	lower ~ intramural	single	papillary	2	pTa	α	0	0	past	CIS	BCG	31	3 rec. (G1 ~ 2, pTa)
2	71	male	Nux	V	pelvis ~ intramural	multiple	non-papillary	3	pT3	α	1	1	concurrent	CIS	Pirarubicin	28	NED
3	75	male	Nux	V	upper ureter	multiple	papillary	2	pT1	β	0	0	concurrent	CIS	Pirarubicin	22	NED
4	73	male	Nux	IV	lower ~ intramural	single	papillary	2	pT2	α	0	0	concurrent	Dysplasia	BCG	68	NED
5	73	female	Nux	V	pelvis	multiple	non-papillary	3	pT4	γ	1	1	(-)	Dysplasia	(-)	22	NED
6	79	female	Nux (HALS)	V	middle ureter	single	papillary	2	pT2	α	1	0	(-)	Dysplasia	(-)	16	NED

Nux : Nephroureterectomy with cuff, HALS : Hand assisted laparoscopic surgery

CIS : carcinoma in situ

Rec. of postop. BT : Recurrence of postoperative bladder tumor

Past & concur. his. of BT : Past and concurrent history of bladder tumor

rec. : recurrence, NED : no evidence of disease

考 察

膀胱腫瘍に対する膀胱生検は約 20～25% の症例で異形成や上皮内癌といった膀胱内の随伴病変を発見することができる⁸⁾と報告されている。その適応は尿細胞診陽性例や非乳頭状腫瘍例とされ、特に膀胱鏡にても発見困難な上皮内癌や異形成の発見に有用とされている²⁾³⁾。一方、単発で乳頭状腫瘍例に対しては有益な情報が得られないことやむしろ播種の危険があるため適応とされていない²⁾³⁾。

今回、腎盂尿管腫瘍症例に対する膀胱生検の有用性を検討したところ、腎盂尿管腫瘍 59 例中 6 例 (10.2%) の症例に膀胱内の膀胱生検で異形成 (3 例) と上皮内癌 (3 例) が発見された。このうち膀胱癌合併歴のある症例では 15 例中 4 例 (26.7%) と従来の報告と同頻度であった⁸⁾。一方、膀胱癌合併歴のない症例では膀胱内の随伴病変は 44 例中異形成が 2 例 (4.5%) のみで、上皮内癌は認めなかった。膀胱生検の各臨床・病理学的因子を検討したところ (Table 1)、膀胱癌合併歴群だけが有意 ($p=0.032$) に膀胱生検陽性率の頻度が高かった。以上からは、膀胱内随伴病変の検出に有用な膀胱生検は、さらに多数例での検討が必要であるが、膀胱癌合併歴群に適応と考えられた。とくに細胞診陰性、膀胱癌合併歴なし、かつ単発の腎盂尿管腫瘍症例では不要と思われた。

腎盂・尿管腫瘍症例の膀胱内再発を予測する因子として従来から臨床・病理学的因子の検討がなされているが、異型度、病期や多発性との関連が報告されている⁵⁾⁶⁾。今回、各臨床・病理学的因子について検討したところ (Table 3)、単変量解析では異型度や多発性には有意差を認めなかったが、病期と脈管侵襲が有意な因子であった。しかし多変量解析では有意差を認めなかった。Low grade, low stage で膀胱内再発が高くなるとの報告もあるが⁵⁾⁶⁾、今回の検討は少数例であり、脈管侵襲についても多数例での検討が必要と考えられた。一方で今回の検討目的である膀胱生検については、膀胱内再発の予測因子として有意差を認めず、むしろ逆に陽性例のほうが陰性例よりも再発率が低下するという結果であった。この原因の一つの可能性として、陽性例に対しては 6 例中 4 例に再発予防のため膀胱内注入療法が施行されており (Table 2)、膀胱内注入療法の影響も否定できないものと考えられる。

いずれにしろ今回の検討では腎盂尿管腫瘍術後の膀胱内再発 35.6% の症例に認められ、いずれも 3 年以内の再発であることから、少なくともこの期間は膀胱鏡

Fig. 1 Bladder recurrence free rate of 59 patients with renal pelvic and ureteral tumor according to result of random bladder biopsy

Table 3 3 year bladder recurrence free rate and, Uni- and mutivariate analysis according to clinical and pathological factors

Factor		3 year recurrence free rate (%)	Univariate p value	Multivariate p value
Cytology	Negative (I II III)	36.9	0.066	0.117
	Positive (IV V)	69.3		
Tumor location	Intramural ureter	50.0	0.519	0.184
	Others	63.4		
Tumor number	Single	60.8	0.856	0.954
	Multiple	63.6		
Tumor shape	Papillary	53.9	0.189	0.760
	Non-papillary	72.2		
Grade	G1 & G2	56.2	0.240	0.968
	G3	74.5		
Stage	pTa & 1	44.4	<u>0.031</u>	0.584
	pT2 & 3 & 4	76.5		
INF	α & β	57.6	0.267	0.904
	γ	80.0		
ly	0	56.7	0.399	0.090
	1	72.2		
v	0	52.0	<u>0.020</u>	0.064
	1	92.3		
Random bladder biopsy	Negative	58.5	0.297	0.205
	Positive	83.3		
Past & concur. his. of BT	Absent	65.1	0.322	0.649
	Present	50.0		

Past & concur. his. of BT : Past and concurrent history of bladder tumor

による十分な経過観察が必要であることが示された。また、膀胱癌合併歴群に対する膀胱生検は随伴病変の発見に有意義と思われるが、膀胱内再発の予測因子としての意義は自験例では膀胱内注入療法の影響も否定出来ないことから、今後の検討が必要と考えられた。

結 語

腎盂尿管腫瘍に対する膀胱生検は

1. 膀胱癌合併歴のある症例の上皮内癌や異形成といった随伴病変の発見に有用であった。

2. 術後膀胱内再発の予測因子とはならなかったが、膀胱内注入療法の影響も否定出来ず、今後の検討が必要である。

本論文の要旨は第55回日本泌尿器科学会中部総会で発表した。

文 献

- 1) May F, Treiber U, Hartung R, Schwaibold H: Significance of random bladder biopsies in superficial bladder cancer. *Eur Urol.*, **44**, 47—50, 2003.
- 2) Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmstrom PU, Stockle M, Sternberg C: European Association of Urology (EAU) Working Group on Oncological Urology: Guidelines on bladder cancer. *Eur Urol.*, **41**, 105—12, 2002.
- 3) van der Meijden AP, Sylvester R, Oosterlinck W, Solsona E, Boehle A, Lobel B, Rintala E; for the EAU Working Party on Non Muscle Invasive Bladder Cancer: EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma in situ. *Eur Urol.*, **48**, 363—71, 2005.
- 4) 辻本裕一, 小森和彦, 佐藤元孝, 高田 剛, 本多正人, 松宮清美, 藤岡秀樹: 腎盂尿管腫瘍の臨床的検討. *日泌尿会誌*, **97**, 642—8, 2006.
- 5) Hisataki T, Miyao N, Masumori N, Takahashi A, Sasai M, Yanase M, Itoh N, Tsukamoto T: Risk factors for the development of bladder cancer after upper tract urothelial cancer. *Urology*, **55**, 663—7, 2000.
- 6) Bloom NA, Vidone RA, Lytton B: Primary carcinoma of the ureter: a report of 102 new cases. *J Urol.*, **103**, 590—8, 1970.
- 7) Kakizoe T, Fujita J, Murase T, Matsumoto K, Kishi K: Transitional cell carcinoma of the bladder in patients with renal pelvic and ureteral cancer. *J Urol.*, **124**, 17—9, 1980.
- 8) Althausen AF, Prout GR Jr, Daly JJ: Non-invasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. *J Urol.*, **116**, 575—80, 1976.

(2006年2月2日受付, 5月17日受理)