

尿路上皮癌の再発・進展に関する
臨床的研究

2014

筑波大学

高岡 栄一郎

第1章 研究の背景

I. はじめに

II. 尿路上皮癌の疫学

1. 膀胱癌と腎盂・尿管癌
2. 尿路上皮癌の多発性

III. 腎盂・尿管癌の診断と治療

1. 腎盂・尿管癌の診断
2. 腎盂・尿管癌の治療と予後

IV. 筋層非浸潤性膀胱癌の診断と治療

1. 筋層非浸潤性膀胱癌の診断
2. 筋層非浸潤性膀胱癌の治療

V. 尿路上皮癌に関する統計解析

1. エンドポイントの定義
2. 統計解析

VI. 本研究の目的

第2章 尿路上皮癌の多発性について検討した1例

I. 目的

II. 症例

III. 結果

1. 病理組織学的所見
2. 分子生物学的解析

IV. 考察

第3章 腎盂・尿管癌術後の膀胱内再発に関する研究

I. 目的

II. 方法

III. 結果

1. 腎盂・尿管癌術後膀胱内再発のリスク因子
2. 腎盂・尿管癌術後膀胱内再発のハザード曲線

IV. 考察

第4章 T1 high grade 筋層非浸潤性膀胱癌に対する second TUR 後の再発・進展に関する研究

I. 目的

II. 方法

Ⅲ. 結果

1. 患者背景

2. second TUR の病理組織学的所見、ならびに初回 TUR における腫瘍残存のリスク因子

3. second TUR で pT0, pTis/a であった症例の臨床経過

4. second TUR の病理組織学的所見が pT1 であった症例の臨床経過

Ⅳ. 考察

第 4 章 総括

付 謝辞、参考文献、図、表

第 1 章

研究の背景

I. はじめに

腎盂から尿道にいたる粘膜上皮は重層扁平上皮が特別に分化した尿路上皮 (Urothelium) によっておおわれている。尿路上皮の主な機能は尿中成分の再吸収を最小限にとどめて体外に排出できるように粘膜表面を保護することである。尿路上皮癌は、これら尿路上皮より発生する癌であり発生部位より腎盂・尿管癌と膀胱癌に、さらに膀胱癌は筋層浸潤の有無により筋層非浸潤性膀胱癌と筋層浸潤膀胱癌に大別される。腫瘍が局所に限局している場合、標準的治療として外科的切除が基本となるが、発生部位や筋層浸潤の有無により術式が変わってくる。腎盂・尿管癌では腎尿管全摘・膀胱部分切除術が、筋層浸潤膀胱癌では膀胱全摘・尿路変向術といった根治的摘除術が選択される一方、筋層非浸潤性膀胱癌は腫瘍の内視鏡的切除を中心とした膀胱温存治療が選択される。

尿路上皮癌に対する外科的治療の問題点として、術後の尿路内再発・進展が比較的高頻度に認められることが挙げられる。この尿路内再発・進展は患者の生活の質(Quality of life; QOL)に影響を与えるのみならず時に生命予後にも影響を与えている。このためこれらを予防、阻止することは重要であり、予測因子や予防方法に関する多くの研究が行われてきた。本章では尿路上皮癌の尿路内再発、進展に関する歴史的背景をまとめ、これまでの研究における問題点を明らかにしたうえで本研究の目的について述べる。

II. 尿路上皮癌の疫学

1. 膀胱癌と腎盂・尿管癌

膀胱癌ならびに腎盂・尿管癌は病理組織学的にその約 90%は尿路上皮癌であるが、まれに扁平上皮癌、腺癌、小細胞癌等がある[1]。また、尿路上皮癌のうち膀胱癌が 90%を占め、腎盂・尿管癌の発生頻度は 5-10%[2,3]とされる。両疾患とも好発年齢は 50-70 歳代であり、男女比は 4:1 と男性に多く認められる。厚生労働省人口動態統計によると、わが国の膀胱癌の死亡数は 2002 年 5138 人、2006 年 6126 人、2012 年 6804 人、腎盂・尿管癌の死亡数は 2002 年 1633 人、2006 年 2305 人、2010 年 3151 人と増加傾向にある。尿路上皮癌の発生要因として喫煙は最も重要であり、喫煙者は非喫煙者にくらべ 2~4 倍、膀胱癌の発症リスクが高いとされる[4,5]。喫煙関連の発癌物質として 60 種類以上の物質が指摘されているが、そのうち amino-bipheny などを含む arylamines や活性酸素が尿路上皮癌の発生に重要であると考えられている[6]。喫煙以外の重要な発癌因子として職業性発癌物質が挙げられており、芳香族アミン類を取り扱う染料合成工程に従事した労働者では膀胱癌発症のリスクが一般人口に比べ 2-40 倍[7]、石油、木炭、アスファルト、タールなどの産業従事者では腎盂・尿管癌発症のリスクが一般人口に比べ 4-5 倍高いとされている[8]。

2. 尿路上皮癌の多発性

尿路上皮癌は腎盂、尿管、膀胱、尿道を含めた尿路内腔全体に“時間的・空間的多発”する特徴を有する。腎盂・尿管内腔に異所性に多発する場合、先行性に膀胱癌の既往を有する場合、あるいは腎盂・尿管癌診断時に同時に膀胱癌を認める場合も少なくない。実際、腎盂・尿管癌に先行して膀胱癌の既往を有する割合は 10-20%、同時性膀胱癌を認める割合は 8.5-13%と報告されている[9-11]。

Ⅲ. 腎盂・尿管癌の診断と治療

1. 腎盂・尿管癌の診断

腎盂・尿管癌の TNM 分類を表 1 に示す。現在のところ腎盂尿管癌の検出には CT urography(CTU)が第一選択とされており、感度は 93.5-95.8%、特異度は 94.8-100%、正診率は 94.2-99.6%とされる[12,13]。また病期診断も CT が基本となる。その他、逆行性腎盂尿管造影検査や尿管鏡検査が補助診断として用いられることもある。さらに、腎盂・尿管癌診断時に同時に膀胱癌を認める場合も少なくないため同時性膀胱癌の検索目的の膀胱鏡検査が必要である。

2. 腎盂・尿管癌の治療と予後

腎盂・尿管癌は原則、深達度にかかわらず標準治療として腎・尿管と尿管口周囲の膀胱壁を一塊として切除する腎尿管全摘・膀胱部分切除術が選択されるが、これは腎盂・尿管癌に対して腎摘除術のみが行われていた時代に、極めて高率に残存尿管に再発が見

られた経験に基づいている。腎尿管全摘・膀胱部分切除術後の局所再発（膀胱内再発を除く）や転移の頻度は24~28%[14,15]と報告されており、病理組織学的深達度別の予後ではpTa-1、pT2、pT3、pT4それぞれの5年非再発生存率は88%、71.4%、48%、4.7%、5年疾患特異的生存率は92.1~97.8%、74.7~84.1%、54~56.3%、0~12.2%と報告されている[16-18]。一方、腎尿管全摘・膀胱部分切除術後の膀胱内再発は15-50%[10,19-24]と高頻度に認められる。これまでに膀胱内再発予測の候補因子はいくつか報告されているが、いずれも小規模な症例数からの報告であり、現時点で確立された膀胱内再発予測因子や再発リスク分類は存在せず、確立された予防法も存在していない。

IV. 筋層非浸潤性膀胱癌の診断と治療

1. 筋層非浸潤性膀胱癌の診断

筋層非浸潤性膀胱癌の初発症状として無症候性肉眼的血尿が有名であるが、筋層浸潤膀胱癌や上皮内癌(Carcinoma in situ: CIS)では肉眼的血尿に加えて、膀胱刺激症状を伴う場合がある。膀胱鏡検査や経腹的超音波検査により腫瘍を確認した後、CT スキャンやMRIなどの画像診断を行い、さらには経尿道的膀胱腫瘍切除術（Trans Urethral Resection of the Bladder Tumor: TURBT）や膀胱粘膜生検により採取した組織を病理組織学的に確認することで確定診断される。膀胱癌の診断において図1に示すような深達度診断(T stage)がなされるが、その中でもとくに重要なのは筋層浸潤の有無である。

その理由として、粘膜下層までの浸潤にとどまる筋層非浸潤性膀胱癌(Tis, Ta, T1)と筋層以上まで進展した筋層浸潤膀胱癌(T2-4)では治療方針が大きく異なることが挙げられる。

① 膀胱鏡検査

膀胱鏡検査で腫瘍の肉眼的形態を確認することは膀胱癌の診断治療計画を決定する上で重要な情報をもたらす。膀胱鏡では膀胱癌は、腫瘍表面および基部の形態より乳頭状、非乳頭状、有茎性、広基性に分類される[25]。形態別の頻度は乳頭状腫瘍が約70%、非乳頭状腫瘍20%、平坦型4%と報告されている[26]が、これら肉眼的形態は腫瘍の生物学的特性を反映することが多いとされる。乳頭状有茎性腫瘍は粘膜内に限局した筋層非浸潤癌であることが多く、非乳頭状広基性腫瘍は筋層以上の深部に進展する筋層浸潤癌である頻度が高い[27]。なお粘膜面にそって進展し平坦型の形態をとる CIS では膀胱鏡上、非特異的な粘膜発赤を認めるのみであるため補助診断のために尿細胞診検査の追加が必須となる[28]。

② 画像診断

膀胱鏡検査により膀胱癌の存在が確認された場合、病期分類のために画像検査を行う。膀胱癌がある場合には0.3%から2.3%の頻度で腎盂・尿管癌を併発していることがあり[29,30]、これらは経腹的超音波検査や腹部造影CTにより水腎症や腎盂尿管における陰影欠損像の有無等で評価を行う。筋層非浸潤性膀胱癌ではリンパ節転移や他臓器転移を

認めることは稀であることから、膀胱鏡所見で筋層非浸潤癌が疑われる場合は画像診断を省略することもある[31]。筋層浸潤膀胱癌が疑われた場合は深達度診断(T stage)やリンパ節転移(N stage)、遠隔転移(M stage)の有無を検索するために CT や MRI が施行される。深達度診断のための CT や MRI 検査は膀胱壁外や隣接臓器浸潤の同定に有用であるが、Ta/T1/T2 間のような膀胱壁内深達度の診断には補助的有用性しかないとの報告もあり最終的な深達度診断は TURBT による腫瘍および腫瘍根部を含む膀胱壁の切除とその壁内進展の病理組織学的評価が必須である[32]。なお、膀胱癌の病期分類は我が国では腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約第 1 版[1]をもとに行われているが、これは UICC による TNM 分類第 7 版[31]に準拠している。

③ TURBT

膀胱癌の深達度診断 (T stage) は画像診断では限界があるため TURBT による病理組織学的診断によって最終的に決定される。より正確な病理組織学的診断を得るための工夫として欧州泌尿器科学会(European Association on Urology: EAU)のガイドラインでは TURBT の際に腫瘍を筋層に至るまで十分な深さに切除すること、腫瘍周囲を 1~2 切片分十分に広く切除すること、必要に応じて前立腺部尿道の切除生検を行うことが重要であり、さらには腫瘍が膀胱内に突出した部分の切除切片、腫瘍深部の切除切片、腫瘍周囲の切除切片としてそれぞれ別検体として提出することが推奨されている[33]。

一方、TURBT 時に一見正常に見える粘膜部位から生検を行う、いわゆる膀胱粘膜ランダム生検も CIS の随伴が疑われる場合に勧められている[33]。

④ second TUR

近年、初回 TURBT で不完全な切除であった症例や、初回 TURBT で筋層が採取されていない症例、T1 の診断となった症例に対し、正確な診断ならびに治療効果を得る目的で、初回 TURBT から 2-6 週間以内に初回切除部位の底部の瘢痕組織、さらにはその周囲の浮腫状変化の部位を含む、より広範囲でより深い深度で再切除を行う second TUR が推奨されている[33]。

⑤ 異型度分類

膀胱癌の診断では TURBT で得られた組織から、深達度診断に加え異型度分類を行っている。異型度分類は International Society of Urological Pathology (以下 ISUP)[34]ならびに WHO[35]により策定された ISUP/WHO 分類が全世界で用いられており、筋層非浸潤性膀胱癌の異型度を非浸潤性尿路上皮癌低悪性度(low grade)ならびに非浸潤性尿路上皮癌高悪性度(high grade)の 2 つに分類している。なお浸潤病変はすべて高悪性度であるため筋層浸潤膀胱癌に対してはこのような 2 段階の異型度分類は行われていない。

2. 筋層非浸潤性膀胱癌の治療

筋層非浸潤性膀胱癌は、初期治療として TURBT による膀胱温存を目指した治療方針がとられる。しかしながら TURBT 後 1 年以内の膀胱内再発(recurrence)は 15-61%、筋層浸潤膀胱癌や上部尿路癌への進展(progression)0.2-17%と高率である[36]ことが問題である。現在ではそれら再発、進展を予防するために腫瘍の臨床的ならびに病理組織学的因子から再発と進展を予想し術後の治療戦略が立てられており、最近の大規模データベースの解析結果をもとに筋層非浸潤性膀胱癌の再発、進展に関する臨床的ならびに病理組織学的予測因子はある程度明らかになっている。そしてこれら予測因子を組み合わせることでリスク分類(表 2)を行い、そのリスク分類をもとに様々な補助療法が推奨されている(表 3)。現在のところ TURBT 後の補助療法として、抗癌剤膀胱内注入療法、ならびに BCG 膀胱内注入療法が施行されているが、表 3 のようにそれらはリスク分類に応じて推奨されている。具体的には low risk 群は抗癌剤即時膀胱内単回注入療法が共通して推奨されており、high risk 群には BCG 膀胱内注入療法が標準的な追加治療として推奨されている。なお近年、世界的にも普及しつつある second TUR は診断的意義のみならず high risk 群に対し無再発期間延長させるといった治療的意義も報告されている[37,38]が、second TUR 後の補助療法はエビデンスも少なく確立されていない。

V. 尿路上皮癌に関する統計解析

1. エンドポイントの定義

尿路上皮癌の臨床研究において一般的に用いられているエンドポイントの定義を以下に示す。

① 無再発生存期間(Recurrence-free survival)

治療開始日を起算日とし、再発と判定された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間と定義される。再発とは膀胱内再発を意味しており、フォローアップ期間における膀胱鏡検査、尿細胞診等にて再発の有無を判定する。膀胱鏡等で明らかな癌の発生を認めた場合や尿細胞診で陽性(class IV、V)になった場合、もしくはTURBT または生検で組織学的に癌が証明された場合を再発と判定する。膀胱内 CIS の出現も再発と定義される。膀胱内に腫瘍の再発が認められず、上部尿路癌による尿細胞診陽性は再発と定義されない。

② 無進展生存期間(Progression-free survival)

治療開始日を起算日とし、進展と判定された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間をさす。進展とは病理組織診断もしくは画像診断にて浸潤性膀胱癌もしくは転移が確認されることと定義される。なお、筋層非浸潤性膀胱癌治療後の上部尿路再発（腎盂・尿管癌）は一般的に進展と定義されている。

③ 生存期間(Overall survival)

治療開始日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間をさす。生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとされる。

2. 統計解析

生存期間、生存期間中央値および年次生存率は **Kaplan-Meier** 法にて算出され、予測因子の解析としてログランク検定による単変量解析や **Cox** の比例ハザードモデルによる多変量解析が用いられる。また、ハザード曲線によってあるフォローアップ期間全体から見た、ある期間内における再発、進展の発生確率を相対的に判断する方法も用いられている。

VI. 本研究の目的

以上、尿路上皮癌の背景、診断、治療についてまとめた。尿路上皮癌を考えるうえで重要な特徴は“時間的・空間的多発”であり、それは本疾患が再発や進展をおこしやすいということに反映される。従って“時間的・空間的多発”を理解することは尿路上皮癌の治療戦略を考えるうえで重要であり、これに対し歴史的に様々な研究が行われてきた。特に、尿路上皮癌の大部分を占める筋層非浸潤性膀胱癌ではそのようなエビデンスが多数集積されており、再発や進展に対する治療戦略も確立されつつある。しかし頻度の低い、腎盂・尿管癌や **T1high grade** 筋層非浸潤性膀胱癌の“時間的・空間的多発”に関するエビデンスは少なく、これら疾患の再発、進展に対する治療戦略は現時点で明らかでない。本研究ではまず自験例を紹介し、尿路上皮癌多発性の機序について検討した。次に臨床的研究によって腎盂・尿管癌や **T1 high grade** 筋層非浸潤性膀胱癌の“時

間的・空間的多発“の特徴や予測因子を明らかにし、その結果からこれら疾患の再発や
進展に対する治療戦略について考察した。

第 2 章

尿路上皮癌の多発性について検討した 1 例

I. 目的

父親より腎移植を受けた中年女性に同時発症した移植腎腎盂癌ならびにレシピエント膀胱癌に対し、分子生物学的手法を用いて尿路上皮癌の多発性について検討した。

II. 症例

44歳女性、肉眼的血尿にて紹介受診。既往歴として、IgA腎症に伴う末期腎不全のため28歳時に父親から腎移植を受けたが慢性拒絶反応により42歳時に腹膜透析に移行している。免疫抑制療法は来院時まで継続されていた。なお、父親には過去の喫煙以外に特記すべき既往歴、職業歴は認めなかった。膀胱鏡では膀胱後壁に多発性乳頭状腫瘍を認め、造影CTでは図2に示すように腎盂尿管移行部に周囲脂肪組織への浸潤を伴うT3相当の腎盂癌を認めた。明らかなリンパ節転移や他臓器転移は認めなかった。入院後、膀胱腫瘍に対しTURBTを施行したところinvasive urothelial carcinoma with squamous differentiation、pT1 high gradeの結果であった。以上より移植腎腎盂癌cT3N0M0、レシピエント膀胱の筋層非浸潤性膀胱癌T1 high gradeと診断し、移植腎尿管全摘術ならびにレシピエント膀胱全摘術を施行した。術後補助全身化学療法は施行せず、免疫抑制療法も術後終了とした。現在までに再発、転移は認めていない。

III. 結果

1. 病理組織学的所見

摘出検体の肉眼的所見では移植腎腎盂尿管移行部に 35 mmの潰瘍形成型腫瘍を認めた。

Hematoxylin and eosin 染色では腫瘍は *invasive urothelial carcinoma with squamous differentiation* の所見であり、筋層を超え周囲脂肪織への浸潤を認めた (pT3) (図 3-A)。膀胱摘出検体には腫瘍の残存は認めなかった。また摘出検体にリンパ節転移を認めず切除断端は陰性であった。

2. 分子生物学的解析

本症例は移植腎が男性由来、レシピエントは女性であるため腎盂癌、膀胱癌それぞれの性別を解析することで本症例における尿路上皮癌多発性の機序が明らかになるのではないかと考えた。そこで *fluorescent in situ hybridization (FISH)* の手法を用いて各腫瘍細胞の X 染色体、Y 染色体発現解析を行った(図 3B-D)。その結果、移植腎腎盂癌 (図 3-B)、レシピエント膀胱癌(図 3-C)とも X 染色体、Y 染色体を有しており男性由来であることが明らかとなった。

IV. 考察

腎移植は末期腎不全患者の生存率や QOL 向上に寄与してきた[39]。腎移植件数は年々傾向にあり、United Network for Organ Sharing (UNOS)データベースによると 2011 年に全米で 15000 人以上の患者が腎移植を受けている[40]。一方で腎移植後に悪

性腫瘍発症率は上がるとされ、腎移植に伴う免疫抑制療法が原因の一つとして考えられている[41]。腎移植後に認められる尿路系悪性腫瘍ではレシピエント腎に発生する腎細胞癌[42]が最多であるが、移植腎に発生する尿路上皮癌は大変稀でありこれまでに11例の症例報告があるに過ぎず[43-48]、さらに本症例のようなレシピエント膀胱癌との同時発症例の報告はこれまでにない。

本症例にみられるような尿路上皮癌の多発性について、現在までに二つの仮説が知られている。第一は“field cancerization theory”で、もともと尿路上皮にある progenitor cell が何らかの発癌刺激によって癌化していき多発するという仮説である[49]。第二は“implantation theory”で、もともとある癌細胞そのものが原発巣以外に尿路内に播種し生着することで多発するという仮説である[50]。最近の研究結果からは尿路上皮癌の多発性は後者が有力とされており、例えば臨床的研究では腎盂・尿管癌術後膀胱内再発は15-50%[10,19-24]とされるが対側腎盂・尿管への再発は2-6%[22,51]にすぎないことや、膀胱癌治療後の腎盂・尿管への再発は0.5-2%だが膀胱尿管逆流がある患者では腎盂・尿管への再発が6-20%に上昇[52,53]することが明らかになっており、これらの知見は尿流による腫瘍細胞の尿路内播種を示唆し、尿路上皮癌の多発性が implantation によって引き起こされることを支持している。また分子生物学的手法を用いた基礎的研究では、同期異所性に発生した腫瘍や異時性に発生した腫瘍からそれぞれ検体を抽出し X-chromosome inactivation[54]、p53 mutation[55]、loss of heterozygosity[56]パター

ンを比較したところ、いずれも単クローン由来であったことから **implantation theory** が支持されている。

本症例ではドナーとレシピエントの性別が異なるため、移植腎腎盂癌ならびにレシピエント膀胱癌が同性由来であれば尿路内播種による多発性を、男女別性であれば **field cancerization** による多発性を予想し、**FISH** によってそれぞれの腫瘍細胞における **X** 染色体、**Y** 染色体発現を解析した。その結果、両腫瘍とも男性由来でありさらに腎盂から尿管～膀胱への尿流も考慮すると、本症例では父親由来のドナー腎に腎盂癌が発生し、腎盂癌の腫瘍細胞が尿流によってレシピエント膀胱に播種したものと考えられる。さらに、本結果は尿路上皮癌多発性の機序解明のみならず、根治手術後追加治療の適応を考えるうえで大変重要な情報を与えている。ドナー由来の癌細胞の尿路内播種であれば、根治手術後のレシピエントにおけるリンパ節転移や他臓器転移のリスクは低いと考えられ、さらに人工透析のリスクも考慮すると尿路上皮癌で広く行われているシスプラチンを基本とした抗癌剤による全身化学療法の積極的な適応はないと考えられる。また、腎細胞癌症例ではあるが移植腎摘除後に免疫抑制療法を終了することでレシピエント側の腫瘍免疫が回復したとの報告[57]もあり、これらの知見をふまえ本症例では免疫抑制剤を中止し、追加治療無しで経過観察とし、現在のところ再発・転移を認めていない。

本症例は特殊な患者背景をもつ多発尿路上皮癌の1例であるが、個々の腫瘍の起源を解析し尿路上皮癌多発性の機序を理解することで、追加治療方針決定にもつながったことから極めて意義深い症例であると考えられる。

第3章

腎盂・尿管癌術後の膀胱内再発に関する研究

I. 目的

腎盂癌・尿管癌は尿路上皮癌の中でも 5-10%[2,3]と比較的まれな疾患ではあるが局所進展、遠隔転移、膀胱内再発など様々な臨床転機をとる疾患である。特に根治手術である腎尿管全摘・膀胱部分切除術後の膀胱内再発は 15-50%[10,19-24]と高頻度であり、患者の QOL のみならず、時に生命予後にも大きな影響を与えている。しかし、これまでの臨床的研究では再発リスクファクターに関する報告が散見されるものの、再発時期やハザードといった時間的経過に関する研究は存在せず、膀胱内再発に対する治療戦略も確立されていない。一方で、同じ尿路上皮癌でも頻度の高い筋層非浸潤性膀胱癌では再発リスク因子や再発ハザードに関するエビデンスが蓄積され、それらの知見をもとに再発・進展のリスク分類ならびにリスク分類に応じた治療戦略が確立されつつある。このような背景から腎盂・尿管癌術後膀胱内再発のハザード曲線を明らかにし、一般に知られている筋層非浸潤性膀胱癌のハザード曲線と比較することで腎盂・尿管癌術後膀胱内再発に対する治療法の可能性を見いだすことができるのではないかと考え、筑波大学における腎盂・尿管癌術後膀胱内再発のハザード曲線を作成し結果について考察した。

II. 方法

図 4 に示すように、筑波大学附属病院腎泌尿器外科にて 1989 年から 2007 年までに新規に診断された腎盂・尿管癌に対し腎尿管全摘・膀胱部分切除術を施行した 90 症例

のうち、診断時に膀胱癌の既往、同時発生を有した 15 症例、他臓器転移、リンパ節転移を認めた 15 症例を除く 60 症例を対象とし、診療録をもとに後方視的に患者背景、臨床経過、病理組織学的所見を記録した。臨床病期ならびに病理組織学的診断は UICC-TNM[58]、腎盂・尿管癌取扱い規約[59]に準拠した。フォローアップは術後 3 年までは 3 か月毎の診察、膀胱鏡、尿細胞診、胸部単純レントゲンを施行した。胸腹部 CT は術後 3 年までは半年毎の施行とし、それ以降は 1 年毎に施行した。また、経静脈的排泄性尿路造影は術後 5 年まで 1 年毎に施行した。術後 5 年以降はすべての項目において 1 年毎の施行とした。無再発生存期間は腎尿管全摘・膀胱部分切除術施行日を起点とし、膀胱鏡にて膀胱内再発を認めた日までとした。生存期間分析は Kaplan-Meier 法にて行い術後膀胱内再発のリスク因子解析として性別、喫煙歴、腫瘍部位（腎盂、尿管、腎盂尿管）、左右、自然尿細胞診所見、腫瘍径（3cm 以上、未満）、病理組織学的 T stage（pTa-1、pT2-4）、grade（G1/2、G3）、リンパ節転移、脈管侵襲、術後補助化学療法の有無について log-rank 検定による単変量解析ならびに Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析を施行した。統計学的処理は JMP(SAS Institute 社、version 10)にて行いすべての検定の有意水準を $p < 0.05$ と設定した。次に膀胱内再発ハザード曲線を Kernel function 法[60,61]を用いて作製し筋層非浸潤性膀胱癌において既に報告されているハザード曲線の形態と比較した。

Ⅲ. 結果

患者背景を表 4 に示す。平均年齢は 64.7 歳、観察期間中央値は 51.3 ヶ月であった。術後膀胱内再発は 60 例中 30 例(50%)に認め、遠隔転移・リンパ節転移を来たした症例は 16 例(27%)であった。図 5 に示すように疾患特異的生存率は 94.6%(1 年)、80.5%(3 年)、68.2%(5 年)であった。一方、図 6 に示すように膀胱内非再発生存率は 69.6%(1 年)、44.2%(3 年)、40.5%(5 年)であった。なお膀胱内再発のうち 2 例は筋層浸潤性膀胱癌であった。

① 腎盂・尿管癌術後膀胱内再発のリスク因子

表 5 に示すように腎盂・尿管癌術後膀胱内再発リスク因子の検討として性差、喫煙歴、患側、部位、術式、術後補助化学療法の有無、腫瘍径、術前自然尿細胞診、grade、病理組織学的 T stage、リンパ節転移の有無、脈管侵襲の有無について単変量、多変量解析を行ったがいずれにおいても統計学的に有意な項目は認めなかった。

② 腎盂・尿管癌術後膀胱内再発のハザード曲線

図 7 に示すように腎盂・尿管癌術後膀胱内再発のハザード曲線は術後 2 年半以内のハザードの高い時期である早期相(early phase)とそれ以降の晩期相(late phase)の二相性を示した。晩期相ではハザードは低い長期にわたり膀胱内再発が起こりうることを示していた。

IV. 考察

本研究は観察期間中央値 51.3 ヶ月と長期観察期間に基づくものである。対象患者から膀胱癌の既往、同時発症のある症例を除外したがこれは膀胱癌の膀胱内再発を除外するためである[22,24]。これまで腎盂・尿管癌術後膀胱内再発は 15–50%[10,19-24]と報告されているが本研究では 50%と、従来の報告に合致している。腎盂・尿管癌術後膀胱内再発リスク因子に関する報告はこれまでにいくつか散見されるが、いずれも小規模な症例を対象としたものでありエビデンスとして確立されたものではなく、今回の検討においても統計学的に有意なものは認めなかった。

本研究では腎盂・尿管癌術後膀胱内再発のハザード曲線が明示された。従来の報告では腎盂・尿管癌術後の膀胱内再発のおよそ 80%は術後 2 年以内に起こるといわれている[10,20,22]が、本研究ではハザード曲線を用いることで、より視覚的にかつ明瞭に再発ハザードを提示できたと考えられる。すなわち術後 2 年半以内のハザードの高い時期である早期相(early phase)とそれ以降のハザードの低い時期である晩期相(late phase)の 2 相性を示し、晩期相は低いハザードであるが長期にわたり膀胱内再発が起こりうることを意味し、この結果は腎盂・尿管癌の“時間的、空間的多発性”の特徴を表していると考えられる。

一方、筋層非浸潤性膀胱癌では膀胱内再発ハザードが Hinotsu ら[60]や Ozone[62]らによってすでに報告されている。そこでは第 1 章で述べた筋層非浸潤性膀胱癌 low

risk 群に相当する初発、単発症例の再発ハザード曲線のパターンが今回の結果と同様に術後 2 年半以内のハザードの高い時期である早期相(early phase)とそれ以降のハザードの低い時期である晩期相(late phase)の 2 相性を示しており早期相はいわゆる implantation に基づく再発ではないかと推測している。

本研究の結果から、腎盂・尿管癌後膀胱内再発ハザードは筋層非浸潤性膀胱癌 low risk 群の膀胱内再発ハザードに相当すると考えられ主に implantation による再発機序が推測された。一方、晩期相における再発機序は筋層非浸潤性膀胱癌においても未だ不明であり分子生物学的研究も含め今後の検討課題である。

現在のところ筋層非浸潤性膀胱癌 low risk 群の膀胱内再発に対し、TURBT 直後の抗癌剤即時膀胱内単回注入療法が特に早期再発のリスクを下げるということが示され [60,63]、ガイドライン上も推奨されている(表 3)。本研究結果からは腎尿管全摘術後膀胱内再発に対しても抗癌剤即時膀胱内単回注入療法が有効ではないかと考えられた。

以上より、本研究は腎盂・尿管癌術後膀胱内再発に対する治療戦略を考えるうえで重要な意義を持つものと考えられる。

第3章

T1 high grade 筋層非浸潤性膀胱癌に対する second TUR 後
の再発・進展に関する研究

I. 目的

筋層非浸潤性膀胱癌は TURBT 後の再発が多く、時に筋層浸潤膀胱癌への進展も来すことが問題である。T1 high grade 筋層非浸潤性膀胱癌は筋層非浸潤性膀胱癌の約 20%[64]を占めるが他の筋層非浸潤性膀胱癌とくらべ予後不良とされ TURBT 後の膀胱内再発率は 50-70%[65]、進展は 30-50%[66]にもものぼる。これらの原因として初回 TURBT における不十分な観察、切除による腫瘍の残存（残存腫瘍）や筋層を含まない不十分な深さの切除 (staging error) が考えられており、それらに対し近年、second TUR が推奨されるようになってきた。しかしながら second TUR 後の再発・進展に関する研究は少なく、再発・進展のリスク因子も明らかでない。従って second TUR 後の再発・進展に対する治療戦略も確立されていないのが現状である。そこで本研究では、国内 3 大学と共同し second TUR の病理組織学的所見に基づいた詳細な臨床経過をまとめ、second TUR 後の膀胱内再発リスク因子や second TUR 後の補助療法の必要性について検討した。

II. 方法

2003 年 3 月から 2011 年 4 月までに国内 3 大学（筑波大学、京都大学、秋田大学）にて T1 high grade 筋層非浸潤性膀胱癌に対する second TUR が施行された 91 症例のうち、初回 TUR から second TUR までの期間が 3 か月以上の症例、ならびに観察期間

が半年以内の症例を除く 73 例を対象とした。後方視的に診療録を調べ、患者背景、病理組織学的所見、臨床経過について解析した。second TUR は各施設において十分に経験のある泌尿器科医によって施行された。病理組織学的病期は UICC-TNM 分類第 6 版 [67] を、grade は WHO 2004 年分類 [35] を参照し、病理組織学的所見は各施設の病理指導医によって最終確認された。なお初回 TUR が他施設において施行された場合、病理組織学的診断を各施設で再度行い T1 high grade 筋層非浸潤性膀胱癌であることを確認した。治療後の経過観察方法は治療後最初の 3 年間は尿細胞診、膀胱鏡を 3 ヶ月ごとに施行し、その後は半年から 1 年に 1 回の施行とした。なお排泄性尿路造影、腹部超音波検査、CT 検査は個々の状況に応じて施行した。無再発生存期間は second TUR 施行日を起算日とし、膀胱内再発確認日までとした。無進展生存期間は second TUR 施行日を起算日とし、筋層浸潤性膀胱癌または遠隔転移が確認された日までとした。生存期間分析は Kaplan-Meier 法にて行った。また患者背景、臨床背景が、初回 TUR での腫瘍の残存（つまり second TUR の病理組織学的所見が pT0 以外）に及ぼすリスク因子について年齢、性差、筋層非浸潤性膀胱癌の既往、初回 TUR 施行施設、初発腫瘍の形態、初発腫瘍径、初発腫瘍の数、CIS の合併、second TUR までの期間といった項目で検討した。さらに second TUR の病理組織学的所見が pT0, pTis, pTa, pT1 であった 57 例において second TUR 後膀胱内再発のリスク因子について上記と同様の項目に対し log-rank 検定による単変量解析、ならびに Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析

を施行した。統計学的処理は JMP(SAS Institute 社、version 10)にて行いすべての検定の有意水準を $p<0.05$ と設定した。

Ⅲ. 結果

1. 患者背景

患者背景を表 6 にまとめた。平均年齢は 70.3 歳、観察期間中央値は 49.2 ヶ月であった。初回 TUR から second TUR までの期間中央値は 6.1 週であり、初回 TUR において 64%の症例で筋層採取が確認された。膀胱粘膜生検は初回 TUR 時で 58%、second TUR 時で 44%に施行された。また 70%(51 例)の症例で second TUR 後、BCG 膀胱内注入療法が施行された。なお、BCG 膀胱内注入療法が施行された患者群と施行されなかった患者群において患者背景に有意な差は認めなかった。また、BCG 膀胱内注入療法は導入療法のみが 47 例、維持療法まで施行された 4 例であり、注入回数中央値は 8 回であった。2 例は副作用のため中止となった。

2. second TUR の病理組織学的所見、ならびに初回 TUR における腫瘍残存に及ぼすリスク因子

全症例 73 例のうち、second TUR で腫瘍の残存が確認されたのは 37 例(51%)であった。second TUR での病理組織学的所見は pT0 36 例(49%), pTis/a 21 例(29%), pT1 13 例(18%), pT2 3 例(4%)であった。表 6 に示すように初回 TUR における腫瘍残存に及ぼ

すリスク因子について各臨床的項目で評価したところ初回 TUR 時の CIS の存在が腫瘍残存の有意な危険因子となった($p<0.001$)。なお、second TUR で筋層浸潤性膀胱癌が明らかになったのは 3 例で、そのうち 2 例は他施設で初回 TUR が施行されていた。また 3 例中 1 例のみが初回 TUR で筋層が採取されていたが 2 例は初回 TUR の標本中に筋層を確認できなかった。

3. second TUR で pT0, pTis/a であった症例の臨床経過

second TUR の病理組織学的所見が pT0, pTis/a であった 57 例のうち、43 例(75%)で術後に BCG 膀胱内注入療法が施行された。全経過中に膀胱内再発は 12 例に認められた。2 例は筋層浸潤性膀胱癌へと進展し、そのうち 1 例は遠隔転移を認めた。図 8 に示すように膀胱内無再発生存期間は 5 年で 79%、図 9 に示すように無進展生存期間は 5 年で 96%であった。second TUR 後膀胱内再発のリスク因子について単変量、多変量解析を行ったところ表 7 に示すように second TUR 時での腫瘍の残存 (second TUR の病理組織学的所見が pTis/a) が膀胱内再発の有意なリスク因子となった。(p=0.03)

4. second TUR の病理組織学的所見が pT1 であった症例の臨床経過

second TUR の病理組織学的所見が pT1 であった症例は 13 例でそのうち 4 例で second TUR 後、即時膀胱全摘が施行された。膀胱摘出標本の病理組織学的所見は全例 pT1 であり廓清された所属リンパ節にリンパ節転移は認めなかった。1 例で動注化学療法併用放射線療法による膀胱温存療法が施行された。これらの症例は全例その後の転移

を認めていない。残り 8 例は second TUR 後に BCG 膀胱内注入療法が施行されたが 1 例は遠隔転移を来し、1 例で筋層浸潤性膀胱癌への進展を認めた。筋層浸潤性膀胱癌に進展した症例は動注化学療法併用放射線療法による膀胱温存療法が施行された。全 13 例の膀胱内無再発生存期間は 5 年で 60%、無進展生存期間は 5 年で 84%であった。

IV. 考察

T1 high grade 筋層非浸潤性膀胱癌では、初回 TUR における残存腫瘍が 33–78%、staging error は 2-30%[68-75]に認められるとされる。本研究では初回 TUR の 51%に残存腫瘍、4%で staging error を認めたがこの結果は諸家の報告と同様であった。初回 TUR における残存腫瘍、staging error の原因として Jakse らは初回 TUR の質を挙げており [76]、間接的ながら Herr らも staging error を認めた症例の 30%は他院からの紹介症例であったとも報告している [68]。本研究においても staging error を認めた症例の 66%は他院で初回 TUR がされた症例であった。これらの知見から oncology control としての second TUR の重要性が示されたとともに、初回 TUR が他院にて施行された症例は staging error について特に注意を要する必要があることが認識された。

本研究からはいくつかの重要な結果が得られている。第一に、second TUR の病理組織学的所見が pT0, is, a であった症例では 5 年無再発生存率が 79%、無進展生存率が 96%と良好な成績を得たことである。表 8 に second TUR 後の経過に関するこれまで

の報告をまとめたが、5年無再発生存率 42-63%、無進展生存率 81-97%[68,69,70,77]であり、明らかに本研究における無再発生存率は良好であった。その理由として他の報告と比べ、本研究の大部分の症例が second TUR 後に BCG 膀胱内注入療法を受けていることが考えられる。注意点として、Herr らの報告では全例 BCG 膀胱内注入療法を受けているにもかかわらず無再発生存率が他の報告と比べ際立って低いが、これは初回 TUR 時に CIS を合併した症例が多く含まれており、T1 high grade のなかでもさらに高リスクの患者が多く含まれていることが原因であると考えられる[70]。現在、BCG 膀胱内注入療法は TURBT 後の膀胱内再発や進展リスクを下げるために広く推奨されている[78,79]。また、近年では再発予防効果持続期間ならびに進展阻止率の点から TURBT 後 3 年間の BCG 維持注入療法も注目されている[80,81]。しかし、副作用や完遂率の観点から具体的な投与方法や投与間隔は未だ確立されてはいない。本研究の結果からは second TUR 後の BCG 膀胱内注入療法に関する有用性も示唆されたが、この結果は後ろ向き研究によるものであり今後、前向き研究によるさらなる検討が必要である。

第二に注目すべき点として、初回 TUR における腫瘍残存に及ぼすリスク因子、ならびに second TUR 後膀胱内再発のリスク因子が明らかになった点である。初回 TUR の腫瘍残存に及ぼすリスク因子として初回 TUR 時での CIS の併発が示されたがこれは初回 TUR においてははっきりと認識されない CIS 病変が見落とされた結果であると考えられる。また、これまで初回 TURBT 後の膀胱内再発リスク因子として性別、年齢、grade、

腫瘍形態、腫瘍数、CIS 併発の有無[36,82]が報告されているが、second TUR 後の膀胱内再発リスク因子に関する報告はこれまでにない。よって second TUR 時の残存腫瘍が second TUR 後膀胱内再発のリスク因子となったという本研究の結果は新しい知見であると考えられる。

一方、second TUR の病理組織学的所見が再び pT1 であった場合の追加治療に関しては未だ意見の分かれるところであり特に膀胱全摘をいつ行うかについて今のところ統一された見解はない。本研究では second TUR 後に即時膀胱全摘を施行した症例の全例で摘出検体においても pT1 の筋層非浸潤性膀胱癌が残存していた。また second TUR 後に BCG 膀胱内注入療法を施行した 8 症例のうち 2 症例で他臓器転移を含む進展を認めた。これらの結果からは second TUR において再び T1 high grade 筋層非浸潤性膀胱癌を認めた症例は、特に進展の high risk 症例として即時膀胱全摘が検討されるべきと考えられるが、一方でそのような症例に対する即時膀胱全摘は生存期間に寄与しないとの報告もある[83]。また今回の検討においても BCG 膀胱内注入療法を選択した 6 例は膀胱温存された状態で無再発生存を維持している。症例数も少ないため確定的なことは言えないが一部の症例、特に膀胱全摘や全身化学療法、放射線療法に対する合併症の可能性が高い症例に対しては BCG 膀胱内注入療法も治療の選択肢として考慮しうるものと考えられる。

本研究は小規模の後ろ向き研究であるという点で限界はあるが、臨床的に頻度の少ない T1 high grade 筋層非浸潤性膀胱癌に対する second TUR 後の詳細な臨床経過を解析した結果、second TUR 後の BCG 膀胱内注入療法の可能性を見出すことができたことや second TUR 後の膀胱内再発リスク因子を示せたことは重要な知見であると考えられる。

第 4 章

総括

尿路上皮癌の再発・進展というテーマに対し第1章では尿路上皮癌の診断、治療に関する背景と問題点を解説し、さらに尿路上皮癌の重要な特徴でもある“時間的・空間的多発”についてもふれた。第2章では偶然経験した稀な症例において FISH を用いることで尿路上皮癌の implantation による空間的多発を証明できた。さらに第3,4章では頻度は低いが臨床的に極めて重要な2つの疾患について臨床的研究をすすめ、いまだ確立されていない治療法の可能性について検討した。

第3章では、再発ハザード曲線の比較から腎盂・尿管癌術後の膀胱内再発は筋層非浸潤性膀胱癌 low risk 群の臨床経過と類似することが明らかになり、腎盂・尿管癌術後の膀胱内再発に対する抗癌剤即時膀胱内単回注入療法の有用性が示唆された。最近、東北大学を中心としたグループによる第Ⅱ相試験が施行されており、77名の腎盂・尿管癌患者を対象とした前向き比較試験において腎尿管全摘後、抗癌剤即時膀胱内単回注入療法施行群が未施行群に比べその後の膀胱内再発を有意に減少させたと報告[84]されている。間接的ではあるが本研究結果は彼らの研究結果を支持する内容であると考えている。

第4章では T1 high grade 筋層非浸潤性膀胱癌に対する second TUR 後の膀胱内再発予測因子が明らかになり、second TUR 後の BGC 膀胱内注入療法の有用性も示唆された。後者については現在、日本臨床腫瘍研究グループ(Japan Clinical Oncology

Group :JCOG)において JCOG1019 study としてランダム化第Ⅲ相試験が進行中であ

り今後の結果が待たれるところである。

腎盂・尿管癌や T1 high grade 筋層非浸潤性膀胱癌は臨床的に頻度が低いため、大規模データがなく、治療後再発に対する確立した治療戦略がないのが現状である。しかし小規模データであってもそれらを詳細に解析し、既存の大規模データと比較することで新たな診断法、治療法の開発に結び付くものと考ええる。

謝辭

本稿を終えるにあたりご指導、ご校閲を賜りました筑波大学医学医療系腎泌尿器外科学教授 西山博之先生、筑波大学医学医療系腎泌尿器外科学准教授 宮崎淳先生に深甚なる謝意を表します。

腎盂・尿管癌術後の膀胱内再発に関する研究にて研究の遂行ならびに論文指導を賜りました東京大学先端科学技術センター特任教授 赤座英之先生、岡山大学新医療研究開発センター教授 樋之津史郎先生に深謝いたします。

T1 high grade 筋層非浸潤性膀胱癌に対する **second TUR** 後の再発・進展に関する研究にて研究の遂行ならびに論文指導を賜りました筑波大学医学医療系腎泌尿器外科学教授 西山博之先生、筑波大学医学医療系腎泌尿器外科学准教授 宮崎淳先生に深謝いたします。

本研究成果のうち第3章“腎盂・尿管癌術後の膀胱内再発に関する研究”は日本泌尿器科学会編、腎盂・尿管癌診療ガイドライン 2014年版で引用されました。

最後に本研究に際し、ご協力をいただいた筑波大学附属病院腎泌尿器外科グループの皆様へ深く感謝いたします。

参考文献

1. 日本泌尿器学会、日本病理学会、日本医学放射線学会編. 腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約. 第1版. 2011年;金原出版.
2. Munoz JJ, Ellison LM. Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades. *J Urol*. 2000;164:1523-25.
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012; 62:10-29.
4. Hoover R, Cole P. Population trends in cigarette smoking and bladder cancer. *Am J Epidemiol*.1971;94:409-18.
5. McLaughlin JK, Silverman DT, Hsing AW, et al. Cigarette smoking and cancers of the renal pelvis and ureter. *Cancer Res*.1992;52:254-7.
6. Leppert JT, Shvarts O, Kawaoka K, et al. Prevention of bladder cancer: A review. *Eur J Urol*. 2006;49:226-34.
7. 山村 譲 : 芳香族アミン暴露に起因する職業性膀胱癌の現状と今後の問題点についての考察. 産業医科大学雑誌. 1989;11:495-504.
8. Petković SD. Epidemiology and treatment of renal pelvic and ureteral tumors. *J Urol*.1975;114:858-65.
9. Milojevic B, Djokic M, Sipetic-Grujicic S, et al. Prognostic significance of non-muscle-invasive bladder tumor history in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *UrolOncol*. 2013;31:1615-20.
10. Raman JD, Ng CK, Boorjian SA, Vaughan ED Jr, Sosa RE, Scherr DS. Bladder cancer after managing upper urinary tract transitional cell carcinoma: predictive factors and pathology. *BJU Int*. 2005;96:1031-5.

11. Hagiwara M, Kikuchi E, Tanaka N, et al. Impact of smoking status on bladder tumor recurrence after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *J Urol.* 2013;189:2062-8.
12. Jinzaki M, Matsumoto K, Kikuchi E et al. Comparison of CT urography and excretory urography in the detection and localization of urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *Am J Roentgenol.* 2011;196:1102-9.
13. Wang LJ, Wong YC, Huang CC, Wu CH, Hung SC, Chen HW. Multidetector computerized tomography urography is more accurate than excretory urography for diagnosing transitional cell carcinoma of the upper urinary tract in adults with hematuria. *J Urol.* 2010;183:48-55.
14. Margulis V, Shariat SF, Martin SF, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer.* 2009;115:1224-33.
15. Rink M, Sjoberg D, Comploj E, et al. Risk of cancer-specific mortality following recurrence after radical nephroureterectomy. *Am SurgOncol.* 2012;19:4337-44.
16. Margulis V, Shariat SF, Martin SF, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer* 2009;115:1224-33.
17. Li CC, Chang TH, Wu WJ, et al. Significant predictive factors for prognosis of primary upper urinary tract cancer after radical nephroureterectomy in Taiwanese patients. *Eur Urol.* 2008;54:1127-34.
18. Novara G, De Marco V, Gottardo F, et al. Independent predictors of cancerspecific survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: multi-institutional dataset from 3 European centers. *Cancer.* 2007;110:1715-22.

19. Mufti GR, Gove JRW, Badenoch DF et al. Transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. *BJU*. 1989;63:135–40.
20. Sakamoto N, Naito S, Kotoh S et al. Recurrence of bladder tumors following surgery for transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Eur Urol*. 1991;20:136–9.
21. Lee SH, Lin JS, Tzai TS et al. Prognostic factors of primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Eur Urol*. 1996;29:266–70.
22. Matsui Y, Utsunomiya N, Ichioka K et al. Risk factors for subsequent development of bladder cancer after primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urology* 2005;65:279–83.
23. Novara G, Marco VD, Dalpiaz O et al. Independent predictors of metachronous bladder transitional cell carcinoma (TCC) after nephroureterectomy for TCC of the upper urinary tract. *BJU Int*. 2008;101:1368–74.
24. Terakawa T, Miyake H, Muramaki M, Takenaka A, Hara I, Fujisawa M. Risk factors for intravesical recurrence after surgical management of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urology* 2008;71:123–7
25. Kirkaki Z, Chan T, Manoharan M, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*. 2005;66:4-34.
26. 日本泌尿器科学会、日本病理学会編. 膀胱癌取扱い規約. 第3版. 2001;金原出版.
27. がん登録推進委員会・同ワーキンググループ. 全国膀胱癌患者登録調査報告:1999年から2001年集計. 日本泌尿器科学会雑誌. 2006;97
28. Messing EM, Young TB, Hunt VB, et al. Urinary tract cancers found by homescreening with hematuria dipsticks in healthy men over 50 years of age. *Cancer*. 1989;64:2361-7.

29. Yousem DM, Gatewood OM, Goldman SM, et al. Synchronous and metachronous transitional cell carcinoma of the urinary tract: prevalence, incidence, and radiographic detection. *Radiology*. 1998;167:613-8.
30. Goessl C, Knispel HH, Miller K, et al. Is routine excretory urography necessary as first diagnosis of bladder cancer? *J Urol*. 1997;157:480-81.
31. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch: TNM Classification of Malignant Tumors 7th edition. Wiley-Blackwell, 2009.
32. Freeman JA, Esring D, Stein JP, et al. Radical cystectomy for high risk patients with superficial bladder cancer in the era of orthotopic urinary reconstruction. *Cancer*. 1995;76:833-9.
33. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, et al. Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS) Available at :http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2013/Full/TaT1_BC.pdf: accessed on December 10, 2013.
34. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, et al. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Am J SurgPathol*. 1998;22:1435-48.
35. Sauter G, Algaba F, Amin M, et al. Tumours of the urinary system: non-invasive urothelialneoplasias. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn I, eds. WHO classification of classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARCC Press, 2004, pp. 29-34.
36. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk

tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol*. 2006;49:466-5.

37. Grimm MO, Steinhoff Ch, Simon X, et al. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol*. 2003;170:433-7.

38. Divrik RT, Yildirim Ü, Zorlu F, et al. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumours of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol*. 2006;175:1641-4.

39. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341: 1725-1896.

40. Health Resources and Services Administration, U.S. Department of Health & Human Services. OPTN/SRTR 2011 Annual Data Report: Kidney. 2011; http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2011/flash/01_kidney/index.html. Accessed 22 May 2013.

41. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 2006; 296: 2823-2831.

42. Penn I. Cancers in renal transplant recipients. *Adv Ren Replace Ther* 2000; 7: 147-156.

43. Vervloessem I, Oyen R, Vanrenterghem Y, et al. Transitional cell carcinoma in a renal allograft. *Eur Radiol* 1998; 8: 936-938.

44. Jensen P, Ulhoi BP, Nielsen EH. Transitional-cell carcinoma in a 25-year-old renal allograft. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 3240-3241.

45. Penn I. Primary kidney tumors before and after renal transplantation. *Transplantation* 1995; 59: 480-485.
46. Cox J, Colli JL. Urothelial cancers after renal transplantation. *IntUrolNephrol* 2011; 43: 681-686.
47. MokosI, Pasini J, Stern-Padovan R, Mrcic S, Ries S. Conservative surgical treatment of low-grade urothelial carcinoma in the renal allograft recipient: A case report. *Transplant Proc* 2006; 38: 1363-1365.
48. Hevia V, Gomez V, Alvarez S, et al. Transitional cell carcinoma of the kidney graft: An extremely uncommon presentation of tumor in renal transplant recipient. *Case Rep Transplant* 2013; Article ID 196528, 5 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/196528>. Accessed at 20 December 2013.
49. Heney NM, Daly J, Prout GR Jr., Nieh PT, Heaney JA, and Trebeck NE. Biopsy of apparently normal urothelium in patients with bladder carcinoma. *J Urol.* 1978; 120:559-560.
50. Harris AL, Neal DE. Bladder cancer – field versus clonal origin. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 759-761.
51. Kang CH, Yu TJ, Hsieh HH et al. The development of bladder tumors and contralateral upper urinary tract tumors after primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Cancer* 2003; 98: 1620-1626.
52. Amar AD, Das S. Upper urinary tract transitional cell carcinoma in patients with bladder carcinoma and associated vesicoureteral reflex. *J Urol.* 1985; 133: 468-471.
53. De Torres Mateos JA, BanusGassol JM, Palou Redorta J, Morote Robles J. Vesicoureteral reflex and upper urinary tract transitional cell carcinoma after

- transurethral resection of recurrent superficial bladder carcinoma. *J Urol.* 1987; 138: 49-51.
54. Sidransky D, Frost P, Von Eschenbach A, Oyasu R, Preisinger AC, Vogelstein B. Clonal origin bladder cancer. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 737-740.
55. Habuchi T, Takahashi R, Yamada H, Kakehi Y, Sugiyama T, Yoshida O. Metachronous multifocal development of urothelial cancers by intraluminal seeding. *Lancet* 1993; 342: 1087-1088.
56. Takahashi T, Habuchi T, Kakehi Y, Kenji Mitsumori, Toshiya Akao, Toshiro Terachi, Osamu Yoshida. Clonal and chronological genetic analysis of multifocal cancers of the bladder and upper urinary tract. *Cancer Res.* 1998; 58: 5835-5841.
57. Penn I. Transmission of cancer from organ donors. *Nefrologia* 1995; 15: 205-213.
58. Spiessl B, Beahr OH, Hermanek P et al. *UICC TMN Atlas*, 3rd edn. Springer, Berlin, 1989; 260–3.
59. Japanese Urological Association/Japanese Society of Pathology. *General Rules for Clinical and Pathological Study on Renal Pelvis and Ureteral Cancer*, 1st edn. KaneharaShuppan, Tokyo, 1990.
60. Hinotsu S, Akaza H, Ohashi Y, Kotake T. Intravesical chemotherapy for maximum prophylaxis of new early phase superficial bladder carcinoma treated by transurethral resection. A combined analysis of trials by the Japanese Urological Cancer Research Group using smoothed hazard function. *Cancer* 1999;86:1818–26.
61. Gray RJ. Some diagnostic methods for Cox regression models through hazard smoothing. *Biometrics* 1990;46:93–102.
62. Ozono S, Hinotsu S, Tabata S et al. Treated natural history of superficial bladder cancer. *Jpn J. Clin. Oncol.* 2001;31:536–40.

63. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden APM. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreased the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2004;171:2186-2190.
64. van Rhijn BW, Burger M, Lotan Y, et al. Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy. *Eur Urol.* 2009;56:430-442.
65. Kurth KH. Natural history and prognosis of untreated and treated superficial bladder cancer. In: Pagano F, Fair WR, Bassi P, editors. *Superficial Bladder Cancer.* Oxford: Isis Medical Media Ltd., 1997:42–56.
66. Cookson MS, Herr HW, Zhang ZF, Soloway S, Sogani PC, Fair WR. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. *J Urol.* 1997;158:62–7.
67. UICC. *TNM classification of Malignant Tumors.* 6th edn. New York: Wiley Liss 2002.
68. Herr HW, Donat SM. Quality control in transurethral resection of bladder tumors. *BJU Int.* 2008;102:1242–6.
69. Brauers A, Buettner R, Jakse G. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? *J Urol.* 2001;165:808–10.
70. Divrik RT, Sahin AF, Yildirim U, Altok M, Zorlu F. Impact of routine second transurethral resection on the long-term outcome of patients with newly diagnosed pT1 urothelial carcinoma with respect to recurrence, progression rate, and disease-specific survival: a prospective randomised clinical trial. *Eur Urol.* 2010;58:185–90.

71. Klän R, Loy V, Huland H. Residual tumor discovered in routine second transurethral resection in patients with stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* 1991;146:316–8.
72. Schips L, Augustin H, Zigeuner RE, et al. Is repeated transurethral resection justified in patients with newly diagnosed superficial bladder cancer? *Urology* 2002;59:220–3.
73. Schwaibold HE, Sivalingam S, May F, Hartung R. The value of a second transurethral resection for T1 bladder cancer. *BJU Int.* 2006;97:1199–201.
74. Han KS, Joung JY, Cho KS, et al. Results of repeated transurethral resection for a second opinion in patients referred for nonmuscle invasive bladder cancer: the referral cancer center experience and review of the literature. *J Endourol.* 2008;22:2699–704.
75. Ali MH, Ismail IY, Eltobgy A, Gobeish A. Evaluation of second-look transurethral resection in restaging of patients with nonmuscle-invasive bladder cancer. *J Endourol.* 2010;24:2047–50.
76. Jakse G, Algaba F, Malmstrom PU, Oosterlinck W. A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma: Why? *Eur Urol.* 2004;45:539–46.
77. Grimm MO, Steinhoff C, Simon X, et al. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol.* 2003;170:433-437.
78. Bohle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol.* 2003;169:90-95.
79. Sylvester RJ, van der meijden AP, Lamm D. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a

meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol.*

2002;168:1964-1970.

80. Lamm D, Blumenstein BA, Crissman JD, et al. Maintenance bacillus

Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ

transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest oncology Group

Study. *J Urol.* 2000;163:1124-1129.

81. van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W, et al; EORTC Genito-Urinary

Tract Cancer Group. Maintenance bacillus Calmette-Guerin for recurrent Ta T1

bladder tumor is not associated with increased toxicity: results from a European

Organization for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III

Trial. *Eur Urol.* 2003;44:429-434.

82. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al. Predicting nonmuscle invasive

bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus

Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol.* 2009;182:2195-203.

83. Dalbagni G, Vora K, Kaag M, et al. Clinical outcome in a contemporary series of

restaged patients with clinical T1 bladder cancer. *Eur Urol.* 2009;56:903–10.

84. Ito A, Shintaku I, Satoh M, et al. Prospective randomized phase II trial of a single

early intravesical instillation of pirarubicin (THP) in the prevention of bladder

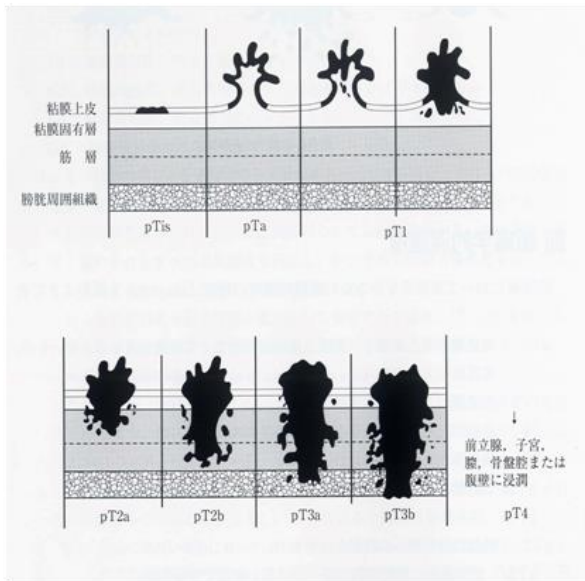
recurrence after nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: the

THP Monotherapy Study Group Trial. *J Clin. Oncol.* 2013;31:1422-27.



図 1 膀胱癌の深達度診断(T stage)

膀胱癌の深達度



日本泌尿器科学会 日本病理学会／編
膀胱癌取り扱い規約 第3版 金原出版より抜粋

図2 移植腎腎盂癌 CT 所見

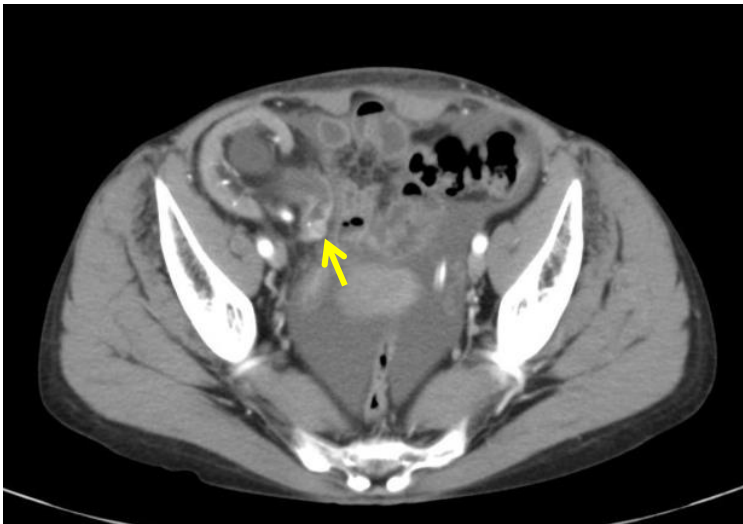
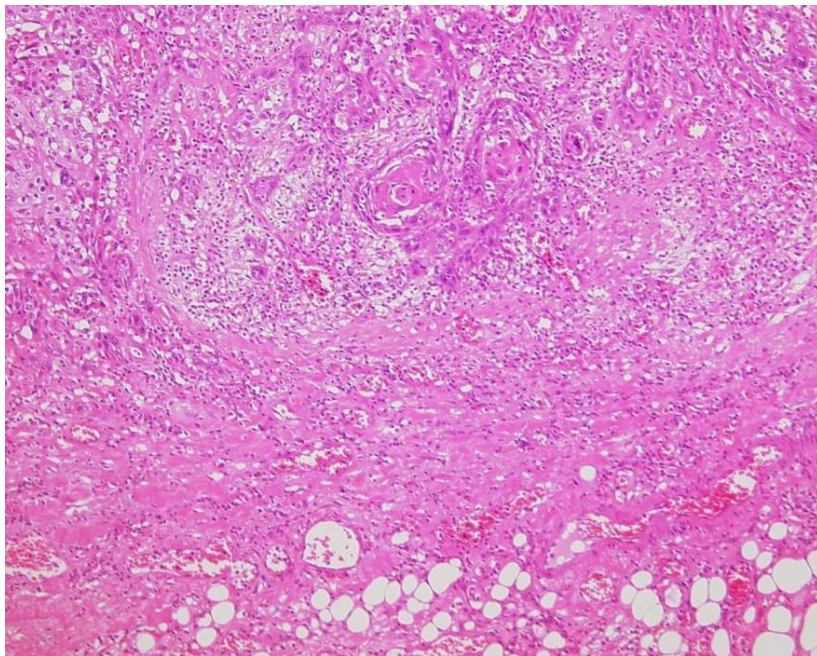
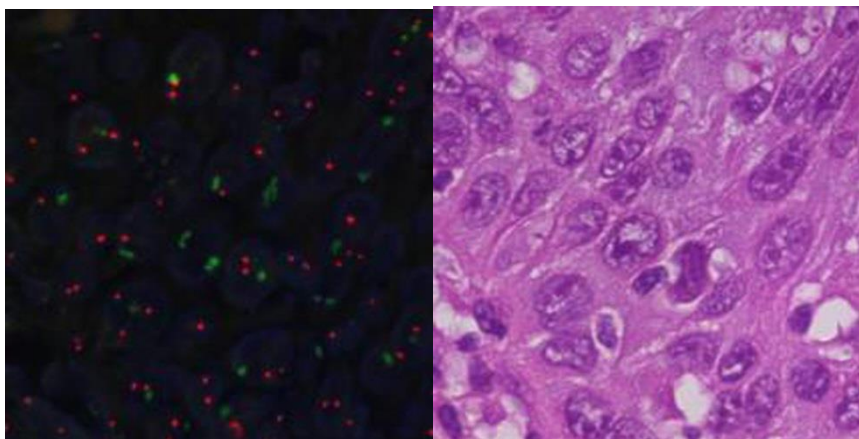


図3 移植腎腎盂癌 Hematoxylin and eosin (H&E)染色(A)、移植腎腎盂癌(FISH; B, H&E; E)、レシピエント膀胱癌(FISH; C, H&E; F)、レシピエント子宮(FISH; D, H&E; G)

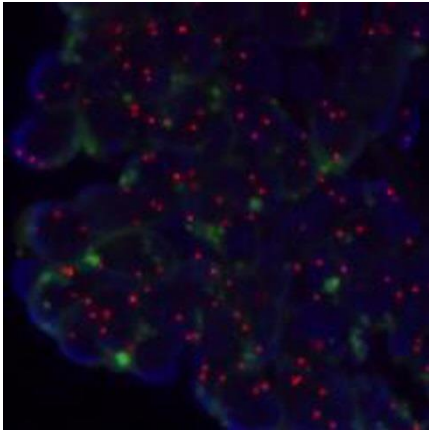


A

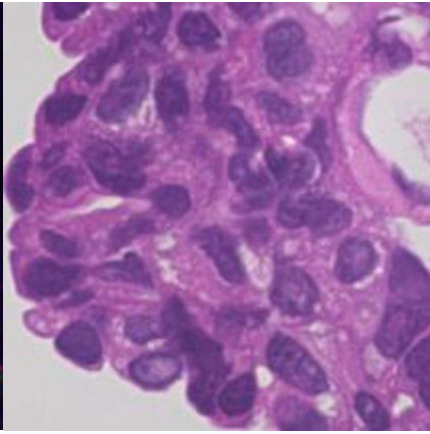


B

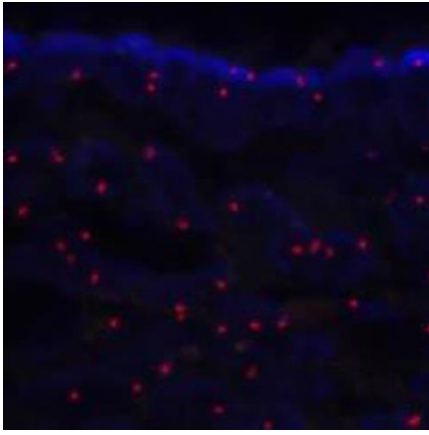
E



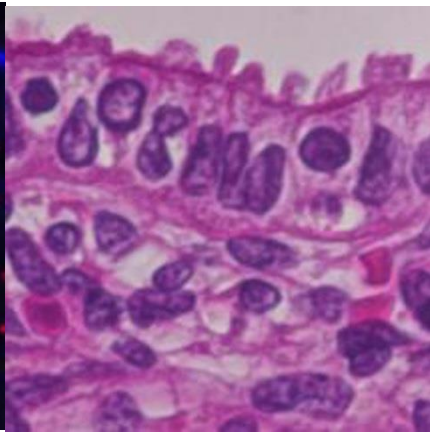
C



F



D



G

图 4 对象患者

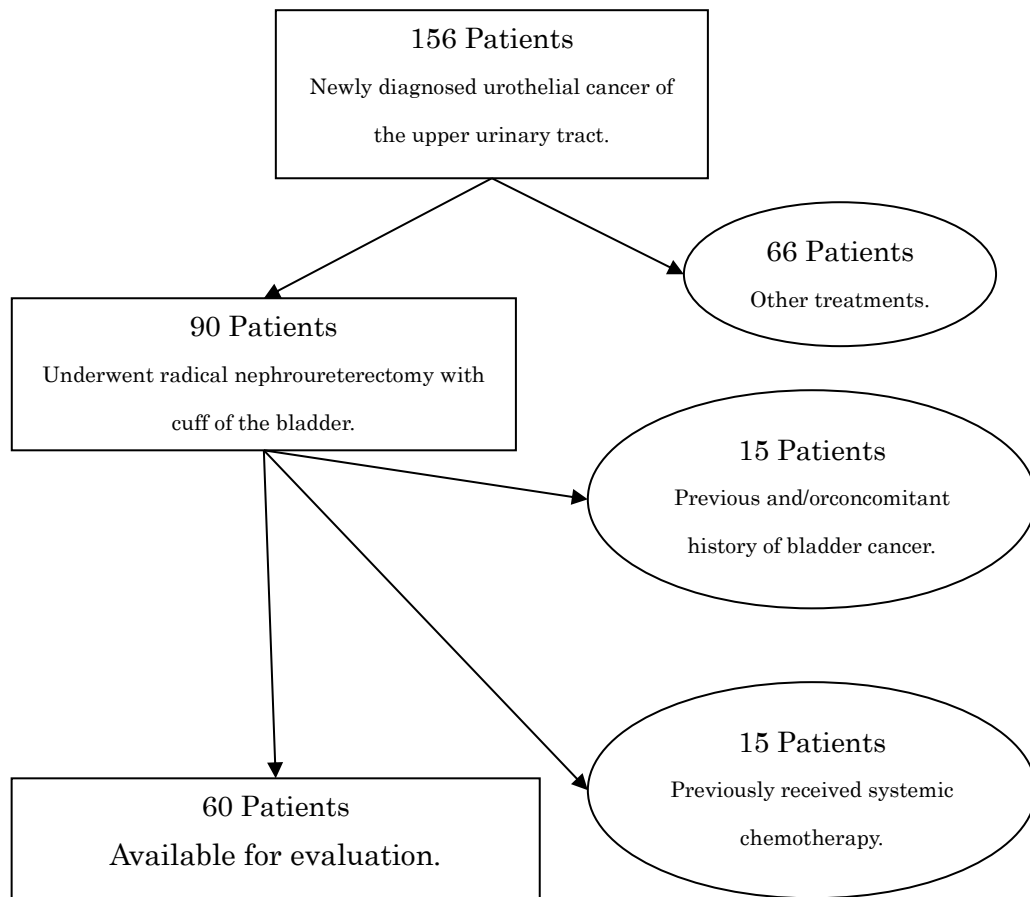
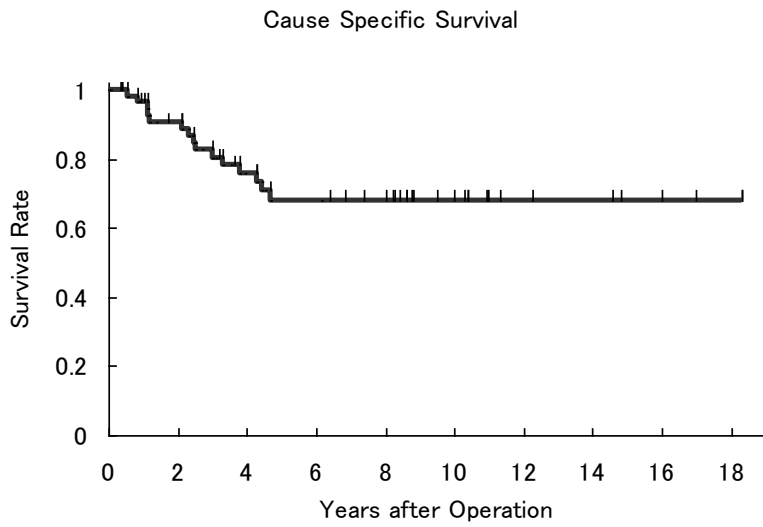


图 5 疾患特異的生存率



Patients at risk corresponding years

Year	0	2	4	6
Patients	60	47	32	27

図 6 膀胱内非再発生存率



Patients at risk corresponding years

Year	0	2	4	6
Patients	60	26	14	12

図 7 腎盂・尿管癌術後膀胱内再発のハザード曲線

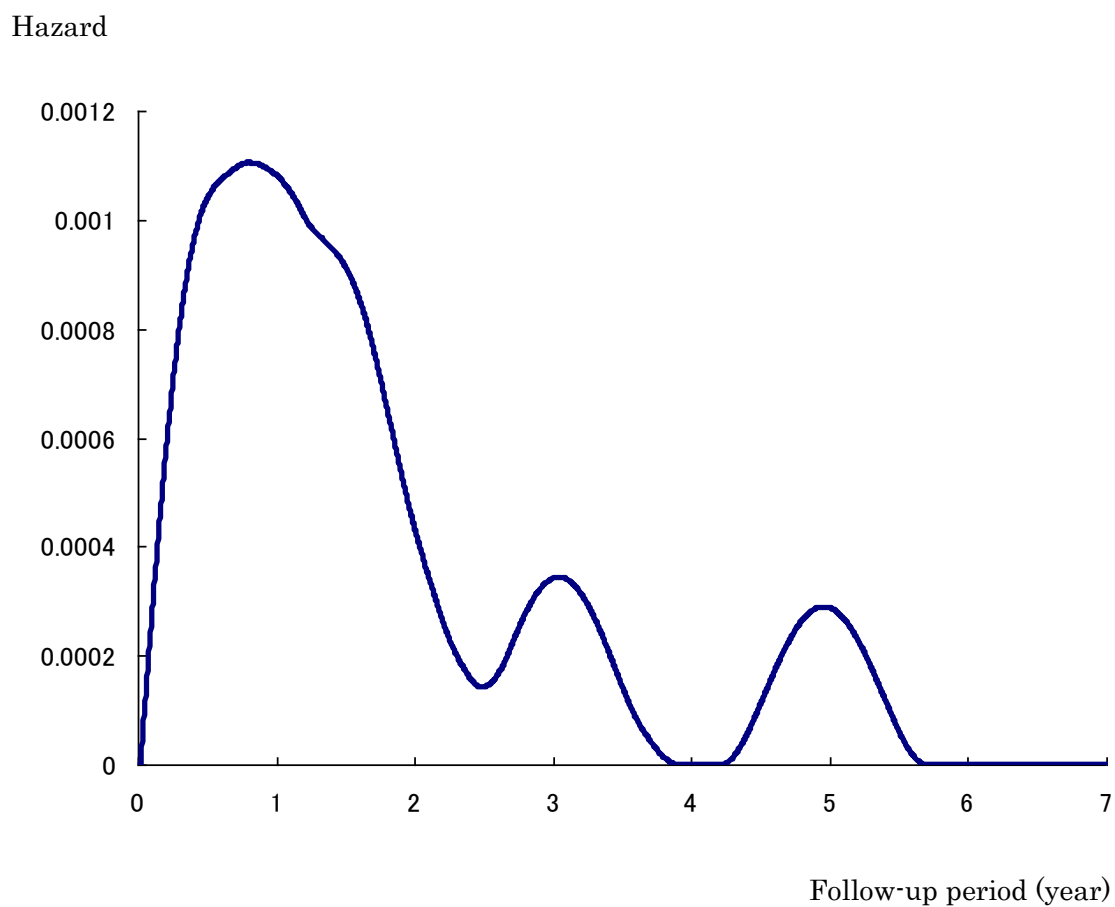
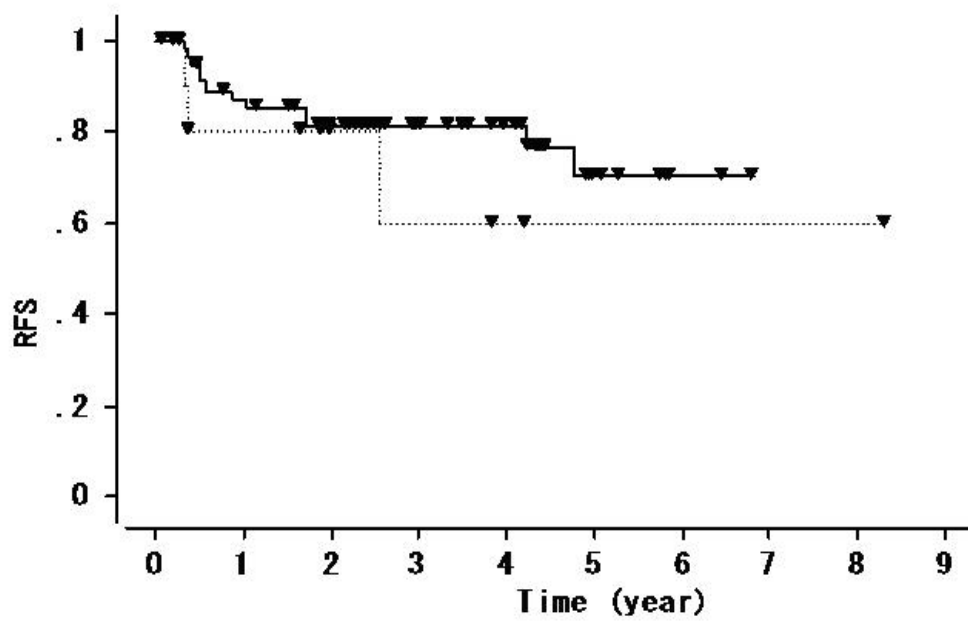


図 8second TUR 後膀胱内無再発生存期間
 (実線：second TUR で病理組織学的所見が pT0/is/a、点線：second TUR で病理組織学的所見が pT1、 $p=0.34$)

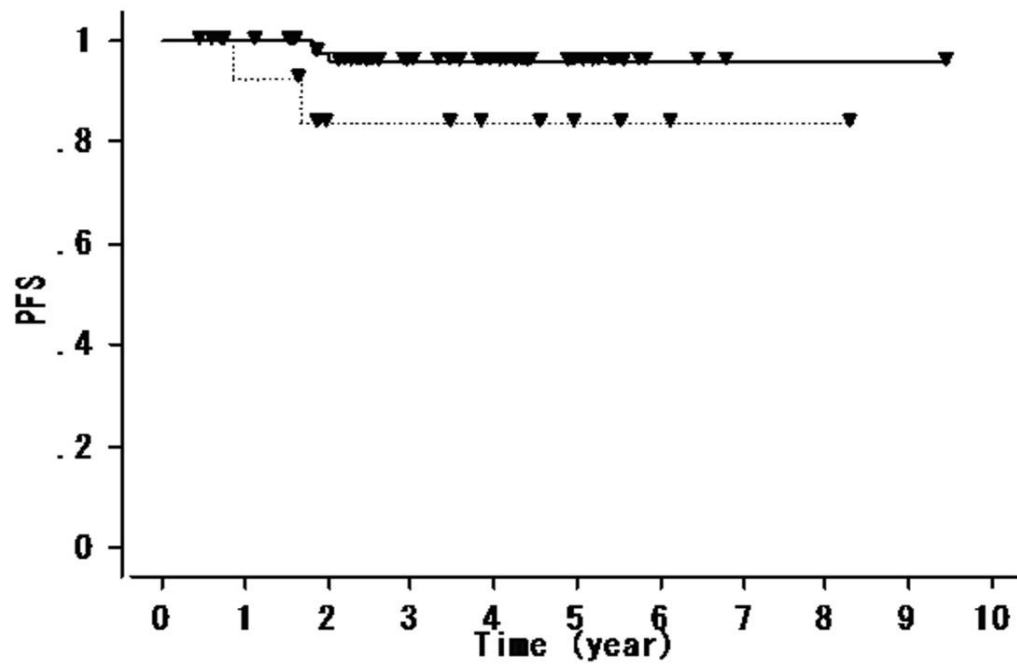


Patients at risk corresponding years

Year	0	1	2	3	4	5
pT0/is/a57	48	41	29	22	10	
pT1	13	8	6	4	3	2

図 9second TUR 後無進展生存期間

(実線 : second TUR で病理組織学的所見が pT0/is/a、点線 : second TUR で病理組織学的所見が pT1、 $p=0.10$)



Patients at risk corresponding years

Year	0	1	2	3	4	5
pT0/is/a57	54	48	35	27	16	
pT1	13	13	10	9	6	4

表

表 1 腎盂尿管癌の TNM 分類

<p>T: 原発腫瘍の壁内深達度</p> <p>Ta: 乳頭状非浸潤癌</p> <p>Tis: 上皮内癌(CIS)</p> <p>T1: 上皮下結合組織に浸潤する腫瘍</p> <p>T2: 筋層に浸潤する腫瘍</p> <p>T3: 腎盂)筋層を超えて腎盂周囲脂肪組織または腎実質に浸潤。尿管)筋層を超えて尿管周囲脂肪組織に浸潤</p> <p>T4: 隣接臓器または腎実質を超えて腎周囲脂肪組織に浸潤</p>
<p>N: 所属リンパ節</p> <p>N0: 所属リンパ節転移なし</p> <p>N1: 最大径が 2cm 以下の 1 個のリンパ節転移</p> <p>N2: 最大径が 2cm をこえ 5 cm 以下の 1 個のリンパ節転移、または最大径が 5 cm 以下の多発性リンパ節転移</p> <p>N3: 最大径が 5cm を超える所属リンパ節転移</p>
<p>M: 遠隔転移</p> <p>M0: 遠隔転移なし</p> <p>M1: 遠隔転移あり</p>

表 2 各国のガイドラインにおけるリスク分類

	Low risk	Intermediate risk	High risk
--	----------	-------------------	-----------

EAU	初発、単発、Ta low grade、 CIS なし、3cm 未満	low risk, high risk 以外	T1 low grade または T1high grade または Ta high grade または CIS または Ta low grade で再発かつ多発かつ 3 cm以上
IBCG	単発、初発、Ta low grade	多発、再発、Ta low grade	T1 low grade、T1 high grade、 Ta high grade CIS
NCCN	Ta low grade	Ta high grade	T1 low grade, T1 high grade CIS
JUA	初発、単発、Ta low grade CIS なし、3cm 未満	Ta-T1 low grade, CIS なし	T1 high grade または CIS かつ/または多発、再発

表 3 各国のガイドラインにおけるリスク分類別治療法

	Low risk	Intermediate risk	High risk
--	----------	-------------------	-----------

EAU	抗癌剤即時膀胱内単回注入療法	抗癌剤即時膀胱内単回注入かつ 約1年間のBCG膀胱内注入療法 または1年以内の抗癌剤膀胱内注入療法	1～3年のBCG膀胱内注入療法 または膀胱全摘
IBCG	抗癌剤即時膀胱内単回注入療法	BCG膀胱内注入維持療法 または1年以内の抗癌剤膀胱内注入療法	BCG膀胱内注入維持療法 または膀胱全摘
NCCN	抗癌剤即時膀胱内単回注入療法 または経過観察	経過観察 またはBCG膀胱内注入療法 または抗癌剤膀胱内注入療法	T1に対してはsecond TURの後 BCG膀胱内注入療法 または抗癌剤膀胱内注入療法 または膀胱全摘
JUA	抗癌剤即時膀胱内単回注入療法	抗癌剤膀胱内注入療法 またはBCG膀胱内注入療法	BCG膀胱内注入療法 または膀胱全摘

表4 患者背景

Patient Characteristics	
Number of Patients	60

Follow-up period (months)		1.5-223.8
	median	51.3
Age		40-83
	mean	64.7
Gender	Male	40
	Female	20
Smoking history	Yes	36
	No	24
Side	Right	26
	Left	34
Site	Pelvis	37
	Ureter	19
	Bothe	4
Operation	Open	55
	laparoscopic	5
Adjuvant chemotherapy	Yes	28
	No	32
Tumor diameter	≥ 3cm	26
	< 3cm	21
	Unknown	13
Voiding urine cytology	Positive	27
	Negative	21
	Unknown	12
Grade	1or 2	31
	3	29
Stage	pTis	3
	pTa	9
	pT1	13
	pT2	10
	pT3	21
	pT4	3
	Unknown	1
Lymph node	pN1	4
	pN0	46
	Unknown	10
Vascular or lymphatic involvement	Yes	20

	No	32
	Unknown	8
Intravesical recurrence	Yes	30
	No	30
Distant or lymph node metastasis	Yes	16
	No	44

表 5 腎盂・尿管癌術後膀胱内再発のリスク因子

Factors affecting the initial intravesical recurrence of urothelial cancer.					
Variable	Univariate analysis			Multivariate analysis	
	Category	3yr non-recurrence rate	p value (Log-rank test)	Hazard ratio	p value (Cox's regression)

Gender	Male	47.6			
	Female	44.1	0.83		
Smoking history	Current or past smoker	40.8		1.03	
	Non-smoker	54.0	0.43	1.00	0.97
Side	Right	56.4			
	Left	39.5	0.58		
Site	Renal pelvis	46.4			
	Ureter	37.1			
	Both	100.0	0.29		
Operation	Open surgery	45.5			
	Laparoscopic surgery	-	0.61		
Adjuvant Chemotherapy	(+)	56.0		0.70	
	(-)	38.4	0.09	1.00	0.76
Tumor diameter	< 3cm	49.0		1.00	
	≥3cm	54.3	0.71	1.14	0.81
Voiding cytology	Class 1 or 2	59.3		1.00	
	Class 3, 4 or 5	53.3	0.76	1.56	0.46
Grade	Grade 1 or 2	46.9		1.00	
	Grade 3	47.8	0.97	0.96	0.94
Stage	Tis, Ta or T1	39.7		1.00	
	T2, T3 or T4	53.5	0.06	0.66	0.50
Node metastasis	N0	49.6			
	N1	50.0	0.63		
Vascular or Lymph invasion	pR(+) or pV(+) or pL(+)	39.9			
	pR(-) and pV(-) and pL(-)	51.1	0.70		

表 6 患者背景

Variable	Total (%) n=73	Residual tumors at second TUR		P value
		No residual (%) n=36	Residual (%) n=37	
Age, yrs				
Mean	70.3	71.2	69.4	0.42
Range	41-87	41-86	49-87	

Sex, n					
Male	56 (77)	28 (50)	28 (50)		0.83
Female	17 (23)	8 (47)	9 (53)		
Previous history of bladder cancer, n					
Negative	62 (85)	31 (50)	31 (50)		0.78
Positive	11 (15)	5 (45)	6 (55)		
Initial TUR institution, n					
Own institutions	62 (85)	33 (53)	29 (47)		0.11
Other hospitals	11 (15)	3 (27)	8 (73)		
Morphology of tumor at initial TUR, n					
Papillary	55 (75)	29 (53)	26 (47)		0.31
Non papillary	18 (25)	7 (39)	11 (61)		
Size of tumor at initial TUR, n					
< 3cm	43 (59)	17 (40)	26 (60)		0.06
≥ 3cm	29 (40)	18 (62)	11 (38)		
Unknown	1 (1)	1			
Multiplicity of tumor at initial TUR, n					
Solitary	30 (41)	17 (57)	13 (43)		0.25
Multiple	42 (58)	18 (43)	24 (57)		
Unknown	1 (1)	1			
Concomitant CISat initial TUR, n					
Negative	58 (79)	34 (59)	24 (41)		<0.01
Positive	15 (21)	2 (13)	13 (87)		
Interval from initial TUR to second TUR, n					
< 6 weeks	33 (45)	19 (58)	14 (42)		0.20
≥ 6 weeks	40 (55)	17 (43)	23 (57)		

表 7 second TUR 後の膀胱内再発リスク因子

Univariate and multivariate analyses of risk factors for recurrence in patients with pT0, pTis/a on second TUR

	Total	3-yr RFS, %	P value		HR (95% CI)
			univariate	multivariate	
Sex, n					
Male	43	83	0.51		
Female	14	79			
Previous history of bladder cancer, n					

Negative	48	83	0.27		
Positive	9	73			
Morphology of tumor at initial TUR, n					
Papillary	46	86	0.10	0.05	2.0
Non papillary	11	61			(1.0-3.8)
Size of tumor at initial TUR, n					
< 3cm	33	87			
≥ 3cm	23	78	0.33		
Unknown	1				
Multiplicity of tumor at initial TUR, n					
Solitary	27	85			
Multiple	29	82	0.86		
Unknown	1				
Concomitant CIS at initial TUR, n					
Negative	51	85	0.06	0.21	1.5
Positive	6	50			(0.73-3.0)
Pathological stage of the second TUR, n					
pT0	36	91	0.03	0.03	2.0
pTis/a	21	65			(1.1-3.9)
Adjuvant BCG, n					
Yes	43	78	0.91		
No	14	92			
Interval from initial TUR to second TUR, n					
<6 weeks	26	84			
≥6 weeks	31	80	0.82		

表 8 second TUR の oncological outcome

Oncological outcome stratified pathology of second TUR

Authors	Year	n	Initial TUR with CIS, %	Pathological stage at second TUR	5y-RFS, %	5y- PFS, %	BCG, %
Brauers et al	2001	22	NR	T0 (15), Tis/a (7)	59	95	0
Grimm et al	2003	78	4	T0 (52), Tis/a (26)	63	97	0
Herr et al	2007	260	76	T0 (149), Tis/a (111)	42	81	100

Divrik et al	2010	105	0	T0 (70), Ta (14), T1 (9)	59	93	0
Present study	2012	57	21	T0 (36), Tis/a (21)	79	96	75