腎細胞癌の臨床病理学的検討

特に組織像と予後との関係について

徳島大学泌尿器科教室 (主任: 黒川一男教授)	米	田	文	男
徳島大学第2病理学教室 (主任: 大塚久教授)	赤	木	郷	
	大	塚	久	

CLINICOPATHOLOGICAL OBSERVATION ON RENAL CELL CARCINOMA —SIGNIFICANCE OF HISTOLOGY OF THE TUMOR IN PROGNOSIS—

Fumio Yoneda

Department of Urology, School of Medicine, Tokushima University

(Director: Prof. K. Kurokawa)

Go Akagi and Hisashi Otsuka

Second Department of Pathology, School of Medicine, Tokushima University

(Director: Prof. H. Otsuka)

Seventy nine cases (51 males, 28 females) with renal cell carcinomas operated upon during the 17 years from 1962-1979 were histologically analyzed as to the postoperative survival rate. The overall relative survival rates 1, 3 and 5 years after the operation were 86.2%, 69.4% and 73.4%, respectively. On the grading based on nuclear atypia of tumor cells, 5 year relative survival rate was 87.5% in grade 1, 86.3% in grade 2 and 29.9% in grade 3. According to the tumor cell type, 5 year relative survival rate was 83.8% in cases of the clear cell type, 76.5% in the mixed type, 58.2% in the granular cell type and 0% in the spindle cell type. A significant difference in 5 year relative survival rate was also found between cases of carcinoma with the well circumscribed border (92%) and those with the poorly demarcated margin (35.3%). However, there was no significant prognostic difference in relation to the histologic types of carcinoma.

要旨: 1962年から1979年に至る79例の腎摘出術を受けた腎細胞癌患者を病理組織学的に検討した。男性51例, 女性28例であり, 男女比は1.8:1であつた。病理組織学的に次の如く4つに分類した。(1) Syrjänen の分類法に従い腫瘍細胞の核の状態に基づく異型度 (grade), (2) 細胞型 (clear cell 型, granular cell 型, 混合型, spindle cell 型), (3) 組織型 (tubular 型, solid 型, cord 型, papillary 型), (4) 腫瘍と周囲組織との境界の状態 (境界鮮明, 不鮮明)。各分類法にて予後を検討した。

(1) 腎細胞癌患者全体の1年, 3年, 5年相対生存率は, 86.2%, 69.4%, 73.4%であつた。

(2) grade 1, grade 2, grade 3の5年相対生存率は, 87.5%, 86.3%, 29.9%であつた。

(3) clear cell 型, 混合型, granular cell 型, spindle cell 型の5年相対生存率は, 83.8%, 76.5%, 58.2%, 0%であつた。

(4) tubular 型, solid 型, cord 型, papillary 型の5年相対生存率は, 91%, 70%, 68.4%, 61.9%であつた。

(5) 境界鮮明, 不鮮明例における5年相対生存率は, それぞれ92%, 35.3%であつた。

上記に述べた因子において特に予後に影響を与える因子としては, 腫瘍細胞の異型度 (grade), 細胞型の spindle cell 型, 境界の状態であつた。

緒 言

腎細胞癌は、全悪性腫瘍の1～2%，腎腫瘍の約60%を占める悪性腫瘍である。本邦においては、腎細胞癌の予後に関する論文は多数発表されているが、病理組織学的所見と予後との関係に関する報告は比較的少ない。今回我々は、79例の腎細胞癌について腫瘍細胞の異型度(grade)、細胞型、組織型、腫瘍組織と周囲組織との境界の状態などの組織学的所見と術後との関係について検討を加えた。

研究方法

(1) 研究対象

昭和37年1月より昭和54年12月に至る徳島大学泌尿器科教室およびその関連病院(徳島県立中央病院、阿南医師会中央病院、高知市民病院、高知日赤病院、愛媛県立中央病院、国立病院四国ガンセンター、国立普通寺病院、高松日赤病院、高松市民病院)において手術が行なわれ、組織標本の入手が可能であった79例の腎細胞癌患者を対象とした。生存率算出法として、1963年の international symposium on end results of cancer therapy にて統一され、栗原¹⁾らにより本邦に紹介された方法に基づいた。統計学的有意差は、 χ^2 検定によった。組織標本は、H.E. 染色を行い、一症例に使用したスライドは平均2.9枚であった。

(2) 病理組織像の判定法

a) 腫瘍細胞の異型度(grading)

腫瘍細胞の異型度(grading)は、Syrjänen²⁾(1978)の分類法に準じた。この分類法は腎細胞癌の腫瘍組織における核の状態に基づく判定法であり、1) 核の大小不同性、2) 核のクロマチン濃度、3) 核小体の形態、4) 核の分裂像などを目安にして分類されている。即ち著明な核の大小不同があり、濃染したクロマチン、大きくて不整な核小体、多数の核分裂像を有するものを grade 3 とし(図4, 7)、一方核の不同性がなく、クロマチン濃度は薄く、不整な核小体、核分裂像などが見られないものを grade 1(図2)とし、その中間を grade 2(図3, 5, 6)とした。一つの腫瘍に2つ以上の異型度が存在すれば、異型度の高いものを採用した。なお、Syrjänen はさらにこの各 grade ごとに腫瘍と周囲組織の境界鮮明な群と、不鮮明な群とに分け、計6群に分類しているが、我々は grade 分類とは別に境界の状態のみについて鮮明、不鮮明の群に分類し予後の関係を検討した。

b) 細胞型

図1 年齢・性別分布

細胞内顆粒の有無により、granular cell 型(図2, 3) clear cell 型(図4, 5, 6)に分け、さらに両者の混合している混合型として、この3型に加えて腫瘍細胞が紡錘型を呈するものを spindle cell 型(図7)と計4型に分類した。

c) 組織型

組織型は4型に分類した。すなわち腫瘍組織が管状構造を呈するものを tubular 型(図5)、無構造で充実性を呈するものを solid 型(図2, 4)、索状構造を呈するものを cord 型(図6)、乳頭状構造を呈するものを papillary 型(図3)とした。

d) 腫瘍組織と周囲組織との境界の状態

組織切片上で腫瘍組織と周囲組織の境界が観察可能であった症例において、腫瘍組織と周囲の正常組織の境界が鮮明な症例(図8)と腫瘍組織が周囲の正常組織へ浸潤像を呈し境界不鮮明な症例(図9)に分類した。

研究成績

腎細胞癌患者79例の年齢別、性別分布は男性51例、女性28例で男女比は1.8:1であった。最若年者は13歳男性であり、最年長者は77歳男性であった。平均年齢は男性59.8歳、女性56.6歳であり、全体の平均年齢は58.7歳であった。年齢分布では、50～60歳台が46例(57%)と過半数を占めていた(図1)。患側に関しては、左側51例、右側28例であり左右比は1.8:1と左側に多く発生していた。

(1) 腎細胞癌の病理組織像(表1)

grade 1 は79例中24例(30%)、grade 2 は38例(45%)、grade 3 は17例(25%)であった。細胞型においては、clear cell 型が79例中43例(54%)、混合型は16例(20%)、granular cell 型は16例(20%)、spindle cell 型は4例(6%)であり、clear cell 型において grade 3 の占める割合は43例中3例(7%)のみであったが、混合

表1 異型度と細胞型，組織型，境界の状態との相互関係

Grade		1	2	3	計
例 数		24	38	17	79
細胞型	clear cell型	18	22	3	43
	mixed型	4	7	5	16
	granular cell型	2	9	5	16
	spindle cell型	0	0	4	4
組織型	tubular型	12	10	2	24
	solid型	10	15	13	38
	cord型	9	14	2	25
	papillary型	5	7	8	20
境界の状態	鮮 明	17	28	4	49
	不鮮明	2	6	9	17

型，granular cell 型においては各16例中5例（31％）であり，spindle cell 型においては全例 grade 3 であった。

組織型においては，一つの症例において重複した症例があり，tubular 型は24例（22％），solid 型は38例（36％），cord 型は25例（23％），papillary 型は20例（19％）において観察されたが grade とは関係を示さなかつた。

境界の状態が観察可能であつた症例は79例中66例であつた。境界が鮮明な状態の症例は66例中49例（74.2％），境界が不鮮明な状態の症例は17例（25.8％）であつた。grade 3 が占める割合は，境界鮮明例においては49例中4例（8％）のみであつたが，境界不鮮明な症例においては17例中9例（53％）を占めていた。

(2) 腎細胞癌患者の生存率（表2）

腎細胞癌患者79例の1年，3年，5年相対生存率は，それぞれ86.2％，69.4％，73.4％であつた。

(3) grade と生存率（表3）

grade 1 の1年，3年，5年相対生存率はそれぞれ89.2％，82.5％，87.5％となつており，grade 2 の1年，3年，5年相対生存率は93.6％，82％，86.3％，grade 3 の1年，3年，5年相対生存率は，66％，28.5％，29.9％であつた。grade 1 と grade 2 の5年相対生存率は，ほぼ同じであつたが，grade 3 の5年相対生存率は grade 1 と grade 2 に較べ非常に悪くなつており，統計学的にも有意の差を認めた（ $p<0.01$ ）。

(4) 細胞型と生存率（表4）

clear cell 型の1年，3年，5年相対生存率は，97.1％，79.8％，83.8％，granular cell 型の1年，3年，5年相対生存率は，88％，55.1％，58.2％，そして混合型の1年，3年，5年相対生存率は，77.4％，72.3％，76.5％であつた。この3つの型では，clear cell 型の予後が良好であり，granular cell 型の予後が一番不良であり，混合型の予後が中間であつた。症例は少ないが，spindle cell 型の予後は特に不良であり，4例とも全例術後1年以内に死亡している。

(5) 組織型と生存率（表5）

tubular 型の1年，3年，5年相対生存率はそれぞれ93.4％，85.8％，91％となつており，solid 型の1年，3年，5年相対生存率は，85.1％，67.2％，70％，cord 型の1年，3年，5年相対生存率は，それぞれ89.5％，64.4％，68.4％，papillary 型の1年，3年，5年相対生存率は，それぞれ86.4％，58.8％，61.9％となつていた。組織型の予後においては，tubular 型の5年相対生存率が一番良好であり，次いで solid 型，さらに cord 型となつており，papillary 型の5年相対生存率が一番不良であつた。

(6) 腫瘍組織と周囲組織の境界の状態と生存率（表6）

表2 腎細胞癌患者全体の生存率

観 察 期 間	当初における生存数	死亡数	追 跡 不能数	生存中で観察途中のもの	実 測 生存率	期 待 生存率	相 対 生存率
0～1年	79	12	2	3	0.844	0.979	0.862
1～2年	62	7	0	12	0.739	0.959	0.771
2～3年	43	5	0	3	0.650	0.937	0.694
3～4年	35	0	0	11	0.650	0.891	0.729
4～5年	24	0	0	10	0.650	0.886	0.734
5年以上	14						

图2 ×400 H.E. 染色
grade 1, granular cell type, solid type

图3 ×200 H.E. 染色
grade 2, granular cell type, papillary type

图4 ×400 H.E. 染色
grade 3, clear cell type, solid type

图5 ×200 H.E. 染色
grade 2, clear cell type, tubular type

图6 ×200 H.E. 染色
grade 2, clear cell type, cord type

图7 ×100 H.E. 染色
grade 3, spindle cell type

図 8 ×20 H.E. 染色
境界鮮明例

図 9 ×20 H.E. 染色
境界不鮮明例

表 3 grade と生存率

表 3-1 (grade 1)

観 察 期 間	当初に おける 生存数	死亡数	追 跡 不能数	生存中で 観察途中 のもの	実 測 生存率	期 待 生存率	相 対 生存率
0～1年	24	3	1	1	0.872	0.978	0.892
1～2年	19	1	0	3	0.821	0.954	0.861
2～3年	15	1	0	1	0.766	0.929	0.825
3～4年	13	0	0	6	0.766	0.903	0.848
4～5年	7	0	0	2	0.766	0.875	0.875
5年以上	5						

表 3-2 (grade 2)

観 察 期 間	当初に おける 生存数	死亡数	追 跡 不能数	生存中で 観察途中 のもの	実 測 生存率	期 待 生存率	相 対 生存率
0～1年	38	3	1	2	0.918	0.981	0.936
1～2年	32	2	0	8	0.853	0.962	0.887
2～3年	22	2	0	2	0.772	0.941	0.820
3～4年	18	0	0	4	0.772	0.919	0.840
4～5年	14	0	0	8	0.772	0.895	0.863
5年以上	6						

表 3-3 (grade 3)

観 察 期 間	当初に おける 生存数	死亡数	追 跡 不能数	生存中で 観察途中 のもの	実 測 生存率	期 待 生存率	相 対 生存率
0～1年	17	6	0	0	0.647	0.977	0.662
1～2年	11	4	0	1	0.400	0.964	0.415
2～3年	6	2	0	0	0.267	0.938	0.285
3～4年	4	0	0	1	0.267	0.915	0.292
4～5年	3	0	0	0	0.267	0.893	0.299
5年以上	3						

表 4 細胞型と予後

表 4-1 (clear cell型)

観 察 期 間	当初に おける 生存数	死亡数	追 跡 不能数	生存中で 観察途中 のもの	実 測 生存率	期 待 生存率	相 対 生存率
0～1年	43	2	2	1	0.952	0.980	0.971
1～2年	38	5	0	7	0.815	0.961	0.848
2～3年	26	2	0	2	0.749	0.939	0.798
3～4年	22	0	0	7	0.749	0.918	0.816
4～5年	15	0	0	6	0.749	0.894	0.838
5年以上	9						

表 4-2 (mixed型)

観 察 期 間	当初に おける 生存数	死亡数	追 跡 不能数	生存中で 観察途中 のもの	実 測 生存率	期 待 生存率	相 対 生存率
0～1年	16	4	0	1	0.758	0.979	0.774
1～2年	11	0	0	3	0.758	0.956	0.793
2～3年	8	1	0	0	0.674	0.932	0.723
3～4年	7	0	0	2	0.674	0.904	0.746
4～5年	5	0	0	2	0.674	0.881	0.765
5年以上	3						

表 4-3 (granular cell型)

観 察 期 間	当初に おける 生存数	死亡数	追 跡 不能数	生存中で 観察途中 のもの	実 測 生存率	期 待 生存率	相 対 生存率
0～1年	16	2	0	1	0.862	0.979	0.880
1～2年	13	2	0	2	0.705	0.961	0.734
2～3年	9	2	0	1	0.517	0.938	0.551
3～4年	6	0	0	2	0.517	0.913	0.566
4～5年	4	0	0	2	0.517	0.888	0.582
5年以上	2						

表 4-4 (spindle cell型)

観 察 期 間	当初に おける 生存数	死亡数	追 跡 不能数	生存中で 観察途中 のもの	実 測 生存率	期 待 生存率	相 対 生存率
0～1年	4	4	0	0	0.000	0.972	0.000
1～2年	0	0	0	0	0.000	0.947	0.000
2～3年	0	0	0	0	0.000	0.795	0.000
3～4年	0	0	0	0	0.000	0.893	0.000
4～5年	0	0	0	0	0.000	0.864	0.000
5年以上	0						

表 5 組織型と生存率

表 5-1 (tubular型)

観 察 期 間	当初に おける 生存数	死亡数	追 跡 不能数	生存中で 観察途中 のもの	実 測 生存率	期 待 生存率	相 対 生存率
0～1年	24	2	2	1	0.913	0.978	0.934
1～2年	19	0	0	3	0.913	0.955	0.956
2～3年	16	2	0	0	0.799	0.931	0.858
3～4年	14	0	0	4	0.799	0.904	0.884
4～5年	10	0	0	3	0.799	0.878	0.910
5年以上	7						

表 5-2 (solid型)

観 察 期 間	当初に おける 生存数	死亡数	追 跡 不能数	生存中で 観察途中 のもの	実 測 生存率	期 待 生存率	相 対 生存率
0～1年	38	6	1	1	0.838	0.985	0.851
1～2年	30	5	0	7	0.680	0.969	0.702
2～3年	18	1	0	2	0.640	0.952	0.672
3～4年	15	0	0	5	0.640	0.934	0.685
4～5年	10	0	0	3	0.640	0.914	0.700
5年以上	7						

表 5-3 (cord型)

観 察 期 間	当初に おける 生存数	死亡数	追 跡 不能数	生存中で 観察途中 のもの	実 測 生存率	期 待 生存率	相 対 生存率
0～1年	25	3	0	3	0.872	0.974	0.895
1～2年	19	3	0	4	0.719	0.949	0.758
2～3年	12	2	0	1	0.594	0.922	0.644
3～4年	9	0	0	2	0.594	0.894	0.664
4～5年	7	0	0	5	0.594	0.869	0.684
5年以上	2						

表 5-4 (papillary型)

観 察 期 間	当初に おける 生存数	死亡数	追 跡 不能数	生存中で 観察途中 のもの	実 測 生存率	期 待 生存率	相 対 生存率
0～1年	20	3	1	0	0.846	0.979	0.864
1～2年	16	2	0	2	0.733	0.959	0.764
2～3年	12	3	0	0	0.550	0.936	0.588
3～4年	9	0	0	2	0.550	0.913	0.602
4～5年	7	0	0	3	0.550	0.888	0.619
5年以上	4						

表6 腫瘍組織と周囲組織との境界の状態による生存率

表6-1 境界鮮明

観 察 期	当初における生存数	死亡数	追 跡 不能数	生存中で観察途中のもの	実 測 生存率	期 待 生存率	相 対 生存率
0～1年	49	4	0	1	0.918	0.977	0.939
1～2年	43	1	0	9	0.894	0.955	0.936
2～3年	33	3	0	2	0.810	0.931	0.870
3～4年	28	0	0	9	0.810	0.906	0.894
4～5年	19	0	0	8	0.810	0.880	0.920
5年以上	11						

表6-2 境界不鮮明

観 察 期	当初における生存数	死亡数	追 跡 不能数	生存中で観察途中のもの	実 測 生存率	期 待 生存率	相 対 生存率
0～1年	17	6	0	1	0.636	0.9822	0.648
1～2年	10	2	0	0	0.509	0.963	0.529
2～3年	8	3	0	0	0.318	0.943	0.337
3～4年	5	0	0	2	0.318	0.923	0.345
4～5年	3	0	0	0	0.318	0.899	0.353
5年以上	1						

境界が鮮明な状態の症例の1年，3年，5年相対生存率は，それぞれ93.9%，87%，92%となっていた。これに対し境界が不鮮明な症例の1年，3年，5年相対生存率はそれぞれ64.8%，33.7%，35.3%と予後不良であり，境界鮮明な症例との間にも統計学的に有意の差を認めた（ $p<0.01$ ）。

考 察

腎悪性腫瘍は比較的稀な疾患であり，本邦においては外来患者数の0.1～0.3%，入院患者数の1～2%となっている^{3) 4) 5) 6) 7) 8) 9)}。腫瘍全体に占める悪性腎腫瘍の割合は，大越ら¹¹⁾が1.5%と報告しており，外国の報告においても2～3%となっている^{12) 13) 14)}。しかし腎細胞癌は，悪性腎腫瘍の中では発生頻度が一番高く約60%前後の割合を占めている^{5) 7) 10) 15)}。

発症年齢は，若年者においては稀であり，本邦，外国の報告においても50～60歳台に最も多く発症がみられる^{5) 6) 7) 9) 13) 14) 15) 16)}。我々の症例においても，50～60歳台が全体の57%と過半数を占めており，平均年齢も59.8歳と他の報告とほぼ同じ結果であった。なお我々の症例においては，30歳台の発症は1例もみられなかつた。

腎細胞癌における男女差の比較は，男性が女性に較べ

発症率が高く，ほぼ2：1であるが，7：1に達するという報告もある^{6) 7) 15) 17) 18)}。我々の症例においても，男女比は1.8：1とほぼ他の報告と同様であった。

腎細胞癌患者の予後に影響する因子については多数の検討がなされている。臨床的因子では，腫瘍の大きさ^{14) 18) 21)}，重量^{3) 6) 14)}，部位^{3) 18)}，赤沈^{3) 6) 19) 21)}，Hb^{3) 13) 19)}，CRP³⁾，血清蛋白分画^{3) 19)}，白血球数⁶⁾，性別³⁾，年齢別^{3) 6) 14)}，患側別³⁾，来院までの期間^{3) 6) 13)}，発熱の有無^{3) 19)}，治療法^{3) 4) 6) 13) 14)}，術式^{14) 17)}，stage^{3) 5) 18) 21)}について予後の検討がされている。一方，予後に関連する病理組織学的因子として，細胞型^{3) 14) 17) 20)}，組織型^{2) 16) 17)}，異型度(grade)^{2) 13) 15) 17) 18) 21)}，腫瘍組織と周囲組織との境界の状態^{2) 16) 20)}，腫瘍組織の壊死の程度²⁰⁾，出血巢の有無²⁰⁾，組織内脈管の腫瘍栓塞²⁰⁾の有無に関して検討されている。

腎細胞癌は病理組織学的所見においても多種多様な変化を示しており，予後に関して統一された分類は行なわれていない。我々は，腫瘍細胞の異型度(grade)，細胞型，組織型，境界の状態等についての予後を検討したが，これらの病理組織像と予後について述べる。

grade と予後

腎細胞癌における異型度(grade)に関しては種々の

判定基準により、様々の分類が提唱されており、いまだ統一されるに至っていないが、大きく分けて細胞の分化度による方法と腫瘍細胞の核構造だけに注目し分類する方法が行なわれている。細胞の分化度による分類法としては、Hand & Broders¹⁸⁾ が行なつた grade を1～4に分ける分類がある。さらに Riches²³⁾ は、細胞の大きさ、形状、配列、分裂象に注目し、grade を1～3に分類している。Arner¹⁶⁾ も同様に分類しているが、grade IIにおいて境界鮮明例をII A 不鮮明例をII B とさらに分類を追加している。一方核の異型だけに注目した grade 分類法としては、Skinner¹⁷⁾ が grade を1～4に分類し、核で尿管上皮細胞と区別できないものを grade 1、核が濃縮し不整があるが異常な核小体を有しないものを grade 2、核が中等度に腫大し不整でしばしば大きな核小体を伴うが分裂像が見られないものを grade 3、分裂像、大きな核が多数を占めるものを grade 4としているが、分類時において grade 2と grade 3の区別が困難であつた事を述べている。Syrjänen は、前述の如く核の不同性、クロマチン濃度、核小体、核分裂に注目し grade を1～3に分類し、さらに各 grade において腫瘍組織と周囲組織が鮮明例と不鮮明例に分け、それぞれを A, B として I A～III B まで6群に分類している。細胞の分化度による grade 分類法と核構造による grade 分類法を Boxer ら²²⁾、Syrjänen ら²⁾ は同一症例において比較検討し、核構造における grade 分類が有用であつた事を報告している。核構造だけに注目する分類法は比較的判定が簡単であり、また grade を1～4に分類する方法は、Skinner¹⁷⁾ も述べている如く主観の入る余地が大きいと考えられ、本研究では grade を1～3の段階に分類する方法を用いた。この分類法に従つて予後を検討した結果、grade 1, grade 2の5年相対生存率は、87.5%, 86.3%と非常に良好であつたが、一方 grade 3では5年相対生存率29.9%と著明に低下しており、明らかに差がみられた。他の報告者の5年相対生存率は、Riches²³⁾ らは grade 1が71%, grade 2が56%, grade 3が39%, grade 4が26%, Arner¹⁶⁾ らは grade I が93%, grade II A が63%, grade II B が41%, grade III が7%となつており、諸家の報告においても grade が悪くなれば予後は不良となつている。特に最も異型度の高い grade 3、または grade 4においては、ほぼ我々の報告と同様に30%以下を示しており、腫瘍細胞の著しい核異型は術後の予後に関連する重要な因子と思われる。

細胞型と予後

細胞型の分類は、腫瘍細胞の細胞質中に eosinophilic な細胞顆粒の有無により granular cell 型, clear cell 型, それらの混在した混合型に分類する方法が行なわれてきた。我々は、さらにこれらの分類に加えて、Skinner¹⁷⁾、Boxer²²⁾ らが分類している spindle cell 型を加え4型に分類した。clear cell 型, granular cell 型, 混合型が全体に占める割合は、clear cell 型が他の型に比べ大きく、都田ら¹⁰⁾は全体の68%, 里見²⁴⁾は65%, 上田¹⁰⁾らは50%と報告しており、我々の症例においても54%を占めていた。細胞型による予後に関しては、報告者により異なっており、Melicow²⁶⁾、Masina²⁸⁾、Foot²⁸⁾、Cahill³²⁾、Murphy²⁶⁾、里見²⁴⁾、宮川ら²⁰⁾は clear cell 型の予後が他の型に比べ良好であると報告しているが、一方 Fryfolg³¹⁾、都田ら³⁾は、granular cell 型の予後が良好であると述べている。さらに、Deming³⁰⁾、Griffiths¹⁵⁾、土田ら¹⁰⁾によれば、細胞型による予後には差を認めなかつた。我々の症例においては、clear cell 型の5年相対生存率が83.8%と最も良好であり、混合型の5年相対生存率が76.5%, granular cell 型の5年相対生存率が58.2%となつており、granular cell 型の予後が不良であつた。宮川ら²⁰⁾は、さらにこの分類法を、granular cell 型, clear cell 型の純粋型を pure 型として、混合型との予後を比較して pure 型の予後が混合型に比べ良好であつた事も報告している。Skinner¹⁷⁾、Boxer²²⁾ らは、この分類に加えて spindle cell 型を分類し予後を観察しているが、各5年生存率は23%, 28%と予後不良であり、我々も症例は4例と少なかつたが4例とも術後1年以内に死亡しており、spindle cell 型の予後は特に不良と思われる。なお spindle cell 型4例とも我々の grade 分類法においては grade 3であつた。

組織型と予後

組織型の分類においても特定の分類法は確立されておらず、我々は tubular 型, solid 型, cord 型, papillary 型に分類したが、Griffiths ら¹⁵⁾は単に differentiated 型と solid 型に区別し予後を検討している。さらに Syrjänen²⁾ らは、papillary 型, glandular 型, tubular 型, undifferentiated 型に分類、Boxer ら²²⁾は、cystic 型, papillary 型, tubular 型, solid 型に分類し、Skinner ら¹⁷⁾は tubular 型, alveolar 型, cord 型, sheets 型とそれぞれ分類しているが、どの報告者も組織型と予後との関係は認めなかつたと報告している。腎細胞癌における組織型では同一組織内において2つ以上の組織型が存

在する事が稀でなく、我々の症例においても同一腫瘍組織内において単一の組織型は50例であり、他の29例においては異なつた組織型が重複していた。一番予後の良好な tubular 型の5年相対生存率が91%、一番予後の不良な papillary 型の5年相対生存率が61.9%であつたが、8症例においてこの tubular 型と papillary 型の混在型が存在しており同一腫瘍内でも鏡検部位により組織型が異なる事が考えられ、組織型を予後と関連づけるには意義が少ないと思われる。

腫瘍組織と周囲組織との境界の状態と予後

腎細胞癌の腫瘍組織と周囲組織との境界部を顕微鏡的に観察した場合腫瘍が被膜で被われているような境界が鮮明である症例と、腫瘍の浸潤が周囲組織におよび境界が鮮明でない症例がある。我々の症例における各5年相対生存率は、この両者の間に92%、35.3%と明らかな差がみられた。宮川²⁰⁾らの報告においても、各5年生存率は49.5%、30%となつており、5年生存率において有意の差を認めており、境界不鮮明例の5年生存率は、ほぼ我々の症例の5年相対生存率と同様であつた。Amer¹⁶⁾、Syrjänen ら⁹⁾もこの境界の状態と grade を組み合わせて予後を検討しているが、grade が高くなるとともにまた境界の状態が不鮮明な症例ほど予後が悪くなると報告している。このように、腎細胞癌では腫瘍と周囲組織との境界の状態が予後を推定するうえでの重要な因子の一つとなつている。

腎細胞癌患者全体の予後

腎細胞癌患者の予後に関して多数の報告がなされているが、生存率の計算法はまちまちであり統一された生存率ではないが、一般に腎細胞癌患者の予後は不良であると言われている。本邦における腎細胞癌患者の5年生存率は、足立ら⁷⁾は22.2%、柿崎ら¹³⁾は25.9%、土田ら¹⁴⁾は30%、原田ら⁹⁾は31%、佐藤ら⁶⁾は37.2%、宮川ら²⁰⁾は42.1%、南ら⁵⁾は46.7%と報告しており殆どどの報告例において5年生存率は50%以下である。外国の報告においても腎細胞癌患者の5年生存率は、Boxer ら²²⁾の37%、Böttiger ら²¹⁾の42%、Griffiths ら¹⁵⁾の47%、Blath ら³⁴⁾の57%、Foot ら²⁵⁾の41%と本邦の報告とほぼ同様で5年生存率は50%以下であつた。我々の79例における5年実測生存率は65%、5年相対生存率は73.4%と良好な結果であつた。この原因としては、本研究において予後が不良であつた grade 3 の症例が全体の21.5%であり、また境界不鮮明な症例が全体の25.7%と全体に占める割合が少ないためであると思われる。また今回調べた

症例のうち Flocks ら³³⁾の方法による stage 分類において stage の判明した症例は少数であつたが、それらの5年相対生存率は stage I (8例)では75.5%、stage II (10例)では66.9%、stage III (5例)では58.4%、stage IV (10例)では21.2%となつていた。stage が高くなるほど生存率は悪くなつていくが、stage と grade の間には相関関係はみられなかつた。さらに全体の予後に関して興味ある事は、予後の不良であつた症例は術後3年以内の死亡者がほとんどを占めており、その後は漸減している事である。同様の報告は、都田ら³⁾、宮川ら²⁰⁾、南ら⁵⁾によりされている。都田らによれば、1年以内に4割以上が死亡しているが、その後は死亡者は激減している。また南らも2年以内に約半数が死亡し以後は、比較的緩慢なカーブをとると報告し、宮川らも3年、5年生存率は漸減している事を指摘している。しかし一方、従来腎細胞癌は原発巣の進行が異常に遅い事や長期間に亘る潜在性遠隔転移がみられるという事が報告されており、腎細胞癌の術後の患者においては十分な経過観察が必要である。

結 論

昭和37年1月から昭和54年12月に至る徳島大学泌尿器科およびその関連病院において手術が行なわれ標本が入手可能であつた79例について検討を加え次の結果を得た。

(1) 腎細胞癌患者全体の1年、3年、5年相対生存率は、それぞれ86.2%、69.4%、73.4%であつた。

(2) 腫瘍細胞の核の性状に基づく異型度 (grade) では、grade 1 の5年相対生存率が87.5%、grade 2 が86.3%、grade 3 は29.9%であり、grade 1、grade 2 と grade 3 との間には5年相対生存率において有意の差を認めた。

(3) 細胞型の予後は、clear cell 型の5年相対生存率が83.8%、混合型は76.5%、granular cell 型は58.2%であつた。特に spindle cell 型の予後は悪く全例術後1年以内に死亡している。

(4) 組織型の予後では、tubular 型の5年相対生存率は91%、solid 型は70%、cord 型は68.4%、papillary 型は61.9%であつたが、組織型の5年相対生存率には有意の差を認めなかつた。

(5) 腫瘍組織と周囲組織との境界が鮮明な症例の5年相対生存率は92%、不鮮明な症例は35.3%であり有意の差を認めた。

本論文の要旨は日本泌尿器科学会第32回西日本総会、

第70回日本病理学会総会において発表した。

稿を終わるにあたり、貴重な材料の提供をいただいた国立病院四国ガンセンター、森脇昭介博士、徳島県立中央病院、高橋正倫博士、愛媛県立中央病院、田尾 茂博士、高知市民病院、田中立夫博士に深謝いたします。

文 献

- 1) 栗原 登, 高野 昭: 癌の治癒率の計算方法について. 癌の臨床, **11**, 628—632, 1965.
- 2) Syrjänen, K. and Hjelt, L.: Grading of human renal adenocarcinoma. Scand. J. Urol. Nephrol., **12**, 49—55, 1978.
- 3) 都田慶一, 渡辺 洸, 三品輝男, 荒木博孝, 藤原光文, 小林徳朗: 過去11年間における腎細胞癌(44例)の統計的観察. 西日泌尿, **40**, 53—64, 1978.
- 4) 神崎頼啓, 吉川 静, 小金丸恒夫, 桐山富夫, 酒徳治三郎: 腎腫瘍の臨床的統計的観察. 西日泌尿, **33**, 559—569, 1971.
- 5) 南 武, 増田富士男, 佐々木忠正: 腎細胞癌の臨床的研究. 日泌尿会誌, **66**, 635—646, 1976.
- 6) 佐藤昭太郎, 渡辺悌三: 腎腫瘍の臨床的観察, 特に臨床成績と予後について. 日泌尿会誌, **61**: 231—241, 1970.
- 7) 足立 明: 京大泌尿器科における最近10年間の腎並に副腎腫瘍の統計的観察. 泌尿紀要, **6**, 556—566, 1960.
- 8) 加藤篤二, 道中信也, 浜田邦彦, 福重 満, 平川十春, 嶋田孝宏, 地土井襄聖, 柳原正志, 福田恵治, 石部知行: 腎腫瘍の統計的観察. 泌尿紀要, **8**, 521—529, 1972.
- 9) 原田 忠, 菅原博厚, 渋谷昌良, 土田正義: 腎腫瘍100例の臨床. 泌尿紀要, **19**, 9—20, 1973.
- 10) 土田正義, 菅原博厚, 木村行雄, 染野 敬, 加藤義明: 腎腫瘍51例の臨床と予後. 癌の臨床, **12**, 490—498, 1966.
- 11) 大越正秋, 長谷川昭: 腎腺癌の臨床病理学的統計. 日泌尿会誌, **59**, 1105—1116, 1968.
- 12) Hewitt, C.B.: Renal carcinoma in Kings Renal Neoplasia, Boston, Little, Brown and Company. p. 3, 1967.
- 13) 柿崎 勉: 腎腫瘍の臨床並びに病理組織学的研究. 日泌尿会誌, **48**, 245—265, 1957.
- 14) 土田正義, 菅原博厚: 腎腫瘍の予後に関する研究. 日泌尿会誌, **59**, 847—856, 1968.
- 15) Griffiths, I.H.: Parenchymal carcinoma of the kidney. Brit. J. Urol., **21**, 128—151, 1949.
- 16) Arner, O., Blank, C. and von Schreeb, T.: Renal adenocarcinoma, morphology-grading of malignancy-prognosis: A study of 197 cases. Acta Chir. Scand., Suppl. **346**, 12—51, 1965.
- 17) Skinner, D.G., Colvin, R.B., Vermillion, C.D., Pfister, R.C. and Leadbetter, W.F.: Diagnosis and management of renal cell carcinoma—a clinical and pathological study of 309 cases. Cancer, **28**, 1165—1177, 1971.
- 18) Hand, J.R. and Broders, A.C.: Carcinoma of the kidney, the degree of malignancy in relation to factors bearing on prognosis. J. Urol., **28**, 199—216, 1932.
- 19) 高安久雄, 小川秋実, 上野 精, 岸 洋一, 東原英二: 腎尿管腫瘍の治療成績. 日泌尿会誌, **69**, 417—425, 1978.
- 20) 宮川美栄子, 吉田 修, 加藤篤二: 腎癌に関する臨床統計的観察. 泌尿紀要, **15**, 304—320, 1969.
- 21) Böttiger, L.E.: Prognosis in renal carcinoma. Cancer, **26**, 780—787, 1970.
- 22) Boxer, R.J., Waisman, J., Lieber, M.M., Mampaso, F.M. and Skinner, D.G.: Renal carcinoma, computer analysis of 96 patients treated by nephrectomy. J. Urol., **122**, 598—601, 1979.
- 23) Riches, E.W.: Factors in the prognosis of carcinoma of the kidney. J. Urol., **79**, 190—195, 1958.
- 24) 里見佳昭: 腎癌の予後に関する臨床研究. 日泌尿会誌, **64**, 195—216, 1973.
- 25) Foot, N.C., Humphreys, G.A. and Whitmore, W.F.: The importance of accurate pathological classification in the prognosis of renal tumors. J. Urol., **61**, 477—485, 1949.
- 26) Murphy, G.P. and Mostofi, F.K.: The significance of cytoplasmic granularity in the prognosis of renal cell carcinoma. J. Urol., **94**, 48—54, 1965.
- 27) Mellicow, M.M.: Classification of renal neoplasma. J. Urol., **51**, 333—385, 1944.
- 28) Masina, M.H.: Biological assay of human kidney tumors by means of heterogenous ocular trasplantation. J. Urol., **58**, 1—9, 1947.
- 29) Foot, N.C., Humphreys, G.A. and Whitmore, W.F.: Renal tumors: Pathology and prognosis in 295 cases. J. Urol., **66**, 190—197, 1951.
- 30) Deming, C.L.: The prognosis and problems in renal tumors. J. Urol., **55**, 571—582, 1946.
- 31) Fryfolg, J.D.: Dark cell adenocarcinoma of the kidney. J. Urol., **60**, 221—234, 1948.
- 32) Cahill, G.F. and Melicow, M.M.: Calcification of Renal tumors and its relation to prognosis. J. Urol., **39**, 234—276, 1948.

- 33) Flocks, R.H. and Kadesky, M.C.: Malignant neoplasms of the kidney: An analysis of 353 patients followed five years more. J. Urol., **79**, 196—201, 1958.

Clinical comparison between vascular and avascular adenocarcinoma. J. Urol., **115**, 514—519.

(1981年4月9日受付)

- 34) Blath, R.A., Jimenez, R.M. and Stanley, R.J.:
-