腎細胞癌の病理組織学的検討 —核型による悪性度と予後について—

	中	西	正	一	郎
	柏		木		明
北海道大学医学部泌尿器科	坂	下	茂	夫	
	丸		彰	夫	
	小	柳	知	彦	
	有	門	克	久	
市立小樽病院泌尿器科	森		達	也	
	川	倉	宏	一	
	大	橋	伸	生	
市立札幌病院泌尿器科	山	田	智	二	
	斯	波	光	生	

PATHOLOGICAL STUDY OF RENAL CELL CARCINOMA —Significance of Nuclear Morphologic Grade in Prognosis—

Shoichiro Nakanishi, Akira Kashiwagi, Shigeo Sakashita,
Akio Maru and Tomohiko Koyanagi

Department of Urology, Hokkaido University School of Medicine
Katsuhisa Arikado, Tatsuya Mori and Koichi Kawakura

Department of Urology, Otaru City Hospital
Nobuo Oohashi, Tomoji Yamada and Teruo Shiba
Department of Urology, Sapporo City Hospital

A clinico-pathological study was performed in 154 patients with renal cell carcinoma experienced during the 14-year-period from 1969—1982.

The prognosis was correlated with the clinical stage based on Robson's classification and in particular with pathological features such as cell type, structural pattern and nuclear morphologic grade (NMG) as well. By modifying Skinner's grading system, NMG was divided into four subgroups (grade 1 to 4) depending on the differences in nuclear size, oral shape, irregularity, chromatin pattern and nucleoli prominence.

Results:

1) The 5-year survival rates were 68.0%, 64.9%, 34.9% and 6.2% for stages I, II, III and IV, respectively. The survival rates and stages were significantly correlated as a whole but the difference between stage I and II was not statistically significant.

2) Neither cell type nor structural pattern has no relevance to survival, while mixture of spindle cell and sarcomatoid pattern was definitely a poor prognostic sign.

3) The 5-year survival rates were 80.4%, 71.5%, 33.1% and 7.9% for grades 1, 2, 3 and 4, respectively. As with the stages, there was a significant correlation between the survival rates and grade, although simplified classification by high grade (3 and 4) and low (grade 1 and 2) system is also indicative of poor and favorable prognosis, respectively.

4) Stages and grades were correlated well in such a way that lower stage tumors were comprised

mainly of lower grade ones and vice versa. Although both are of prognostic value in assessing the patients as a group, grades were more indicative of individual prognosis, since death with low stage tumors was found only in patients with high grade tumors and most long term survivors with high stage tumor demonstrated low grade tumor.

5) MNG was more valuable than the other pathological findings in predicting the subsequent course of patients following nephrectomy, when combined with clinical stage.

要旨：1969年から1982年までの14年間の追跡可能であった腎細胞癌症例153例（男110，女43）を対象とし臨床病期（stage）および病理組織学的所見とくに核の大きさ，円形性，均一性，核質および核小体の状態を指標とした核型のみによる悪性度（grade）と予後につき検討した。

（1）stage 別の5年生存率はstage I—68.0%，II—64.9%，III—34.9%，IV—6.2%であり明らかに予後と相関していた。しかしstage IとIIには統計学的に有意差を認めなかった。

（2）細胞型，組織構築による分類では細胞型では紡錘細胞の混在をみるものまた組織構築では肉腫様の構築の混在をみるものは比較的少数ではあったが明らかに予後不良であった。一方他の細胞型，組織構築には予後との相関は認められなかった。

（3）grade 別の5年生存率はgrade 1—80.4%，2—71.5%，3—33.1%，4—7.9%でstageと同様に明らかな予後との相関を認めたがgrade 1と2には有意差を認めずgradeはlow gradeとhigh gradeの2段階分類としても良いと思われた。

（4）stageとgradeとの組み合わせでみるとlow stage（I～II）ではlow grade症例の占める割合が高くまた予後も良好であったがhigh grade症例はやはりlow stageといえども明らかに予後不良であった。またhigh stage（III～IV）では逆にhigh gradeの占める割合が高く長期生存例はほとんどがlow grade症例であった。

（5）腎細胞癌の予後をある程度知る上で，stageと核型によるgradeとの組み合わせで検討する事が臨床的に有用であると考えられた。

結 言

腎細胞癌は未だ予後の比較的不良な悪性腫瘍であり諸家の報告では5年生存率はおおよそ40～60%である^{1)～7)}。

現在宿主側因子を除く腫瘍側因子で予後の最も的確な指標となるものは手術所見を中心とした臨床病期，腫瘍の進展度（Stage）であると思われるが全て手術的に摘除しえたと考えられるlow stage症例でも急速に血行性転移をみる事や一方high stage症例でも進行の比較的緩徐な症例をしばしば経験する。この点，腎細胞癌の病理組織学的悪性度（grade）は未だ確立されておらず従来より細胞型，組織型，核異型を含めた腎細胞癌の分化度を指標としたgradeは主に腎細胞癌の病理組織所見が極めて多彩である事により比較的再現性に乏しく難解で一般的に検討されてはいなかったと思われる。一方本邦でも病理組織学的に腫瘍内血管の腫瘍塞栓の有無⁸⁾，腫瘍と周囲組織との境界の鮮明さ⁹⁾が検討されよく予後と相関する事が指摘されている。

分化度を指標とした悪性度として skinner²⁾は腎

細胞癌の核異型のみに注目した簡易で比較的再現性の高いgradeを検討しよく予後と相関する事を指摘した。今回我々も核型によるgradeを中心に腎細胞癌の病理組織学的所見と予後につき検討したので報告する。

対象と方法

1969年から1982年までの14年間に北海道大学付属病院及び関連病院で診断された腎細胞癌症例は159例のうち追跡不能例を除く153例を対象とした。

内訳は男子110，女子43例（2.7：1）で年齢は20歳から79歳まで平均56歳であった。患側は右側78例，左側75例，両側性1例である。

各症例のstageは現在最も広く用いられているRobson¹⁰⁾のstageにより分類し，stage Iは腎被膜を超えないもので75例，stage IIは超えるが腎周囲脂肪組織内に局限するもので24例，stage IIIは腎静脈から下大静脈にかけての腫瘍血栓もしくは局所リンパ節への転移をみたもので33例，stage IVは隣接臓器への浸潤または遠隔転移の認めるもので22例であった（Table 1）。初診時すでに遠隔転移を認め，原発巣摘除

Table 1 Clinicopathological stage

I	75 (49%)
II	24 (16%)
III	33 (21%)
IV	22 (14%)

: Robson's stage

不能であった stage IV の11例と病理組織標本を充分に検討しえなかった 8 例を除く 135例に病理組織学的検討を行った。

(1) 細胞型 (cell type)

cell type は明調細胞 (clear cell) のみのものを clear cell type とし顆粒状細胞 (granular cell) のみのものを dark cell type としこれらが混在するものを mixed type とした。さらに一部にでも紡錘型細胞 (spindle cell) の混在をみたものは spindle cell type とし分類した。

(2) 組織構築 (structural pattern)

組織構築による分類はその主な pattern により solid, tubular, papillary として検討したがその混在は極めて多彩でとくに solid pattern を除いては混在をみない症例は少数でありその分類に困難を感じたがその際は主なる構築をもって判定した。分類不能例を mixed pattern としさらに配列の乱れが著明で肉腫様の構築を一部にでも認めたものは sarcomatoid pattern として分類した。

(3) 悪性度 (grade)

当初、我々は skinner らの grade により分類を試みたが里見ら⁹⁾が指摘する様に腺腫もしくは腺腫様とされる grade 1の判断が困難であった事、また grade 2~3の分類において特に核の大きさの点で領界部分の中間型が比較的多く存在する事等により以下の如く核の大きさの指標として個々の症例の正常尿細管上皮細胞核 (NTN : normal tubular nuclei) (Fig. 1) を用い新たな 4 段階の grading system として検討した。

grade 1 : 核は NTN よりやや小型で円形均一で核質の濃縮をみとめ核小体をみとめない (Fig. 2)。

grade 2 : NTN と同等かやや大きい核で円形で軽度の形、大きさの不規則性をみ、核質はやや明るく核小体も一部にみとめる (Fig. 3)。

grade 3 : NTN のおおよそ 2 倍近くの大きさの核の腫大をみ形、大きさの不規則性をみるが未だ円形は比較的保たれている。核質は明るく空胞状が多いが時に濃縮もみ明瞭な核小体を有する (Fig. 4)。

Fig. 1 正常尿細管上皮細胞核 (NTN) ×400

Fig. 2 grade 1 : 核は TNT よりやや小型で円形、均一。核質は濃染し核小体はみとめられない。

Fig. 3 grade 2 : 核は NTN とほぼ同じ大きさで円形、軽度の不規則性をみる。核質はやや明るく核小体もみとめられる。

grade 4 : 非常に異型性に富む大型の不規則な核で肥厚した核膜、異常な核質の淡明化、凝縮をみる (Fig.

Fig. 4 grade 3：核はNTNのおおよそ2倍近くの大きさで未だ円形は保たれるが不規則性をみる、核質は明るく空胞状で明瞭な核小体をみる、

Fig. 5 grade 4：巨大核をみると核質の異常が著明で高度の不規則性をみる、(grade 1, 2, 3の核の混在をみる)

5). また核質の異常は顕著ではないが円形を保ちえない長円扁平な核も含まれる (Fig. 6).

各 grade の混在は約半数以上の病理標本にみとめられたが全て最も高い部分の grade で判定した.

(4) 予後

観察期間は最短2ヵ月、最長14年で1972年以前の10年の観察可能症例は153例中20例のみで全体の生存算出のみ10年生存率までとし他の各項目での生存率は今回の検討では比較的短期の予後観察とし5年生存率までとした(10年以上の長期生存例は11例であるがうち2例は10年経過後転移が出現し死亡しており長期観察の必要性が示唆されている).

全体の生存率のみ実測生存率で算出し、各項目での生存率は比較的少数例に有用とされる kaplan-Meier

Fig. 6 grade 4：核の大きさは中等度で核質の異常も顕著ではないが核は円形を保ちえず扁平で不規則性をみる、紡錘細胞型、(grade 2の核の混在をみる)

Table 2

	Years survival (%)				
	1	3	5	7	10
Over all 153 cases	80.0	58.4	50.7	43.4	38.6

Fig. 7 stage & survivals

法¹¹⁾によった. 検定はt-検定, 一部 F-検定を用いた.

成 績

153例全体の生存率は5年生存率で50.7%であり他の報告に比し大きな差は認めなかった. 10年生存率は38.6%であった (Table 2).

各 stage での生存率曲線は (Fig. 7) で5年生存率みると stage I—68.0% (6.5%-standard error), II—64.9% (11.9%), III—34.9% (9.1%), IV—6.2% (5.9%) であり明らかに予後との相関がみられた.

Table 3 Incidence of cell type and its relation to stage

cell type	No. cases (%)	% of low stage (I-II)
clear cell	62 (45%)	75%
dark cell	23 (18%)	70%
mixed	39 (29%)	68%
spindle cell	11 (8%)	45%

本検討では stage I~II に統計学的に有意差 ($p=0.01$) を認めずこれは恐らく比較的古い症例で周囲脂肪組織への浸潤の有無につき十分に検討しえなかった事も一因と考えられるが以下 stage I~II を low stage としてまとめた。一方近年の根治的腎手術にもかかわらず、腎静脈、周囲リンパ節への浸潤をみた stage III 症例は stage IV とは有意差をみとめるものの予後不良であった。明らかな転移を有する stage IV 症例で最長生存例は原発巣摘除が可能であった66歳男子で6年生存したが肺転移により死亡している。

(1) cell type と予後

clear cell type は62例 (45%) で最も多く一方 dark cell type は23例 (18%) であり mixed type は39例 (29%) であった。一部にでも spindle cell の混在をみとめた spindle cell type は11例 (8%) にみとめている。これら症例の stage をみると各々で low stage (I~II) の占める割合は clear cell—75%, dark cell—70%, mixed—68%と統計学的に有意の差はみとめなかったが spindle cell のみは45%と low grade の占める割合が有意に低値であった (Table 3)。

生存率曲線でみると5年生存率では clear cell—60.4% ($S \cdot E=7.1\%$), dark cell—55.1% (11.5%), mixed type—52.8% (9.5%) で mixed type がやや予後不良と思われたがこれらでは統計学的に有意差 ($p=0.01$) をみとめなかった。しかし spindle cell type は49カ月迄の観察ではあるが明らかに予後不良であった (Fig. 8)。

(2) structural pattern と予後

solid pattern が47例 (35%) と最も多く tubular pattern は34例 (25%), papillary pattern 19例 (14%), mixed pattern 21例 (16%) で一部でも肉腫様変化のみられた sarcomatoid pattern は14例 (10%) と予想以上に多くみとめられた。各々 stage でみると low stage の占める割合は solid—75%, tubular—78%, papillary—68%, mixed—67%でこれらに有意の差はみとめなかったが sarcomatoid pattern は43%と有意

Fig. 8 cell type & survivals

Fig. 9 structural pattern & survivals

Table 4 Incidence of structural pattern and its relation to stage

structural pattern	No. cases (%)	% of low stage (I-II)
solid pattern	47 (35%)	75%
tubular	34 (25%)	78%
papillary	19 (14%)	68%
mixed	21 (16%)	67%
sarcomatoid#	14 (10%)	43%

if any

に低値であった (Table 4)。

生存率曲線で5年生存率は solid—55.8% ($S \cdot E=8.8\%$), tubular—70.2% (9.0%), papillary—60.0% (11.8%), mixed—62.0% (12.7%) で tubular pattern が比較的予後良好であったが統計学的にはこれらに有意差なく ($p=0.01$) 一方 sarcomatoid pattern は33カ月の観察ではあるが明らかに予後不良であった (Fig. 9)。

(3) grade と予後

各 grade の症例数は grade 1—20例(14.8%), grade 2—61例 (45.2%), grade 3—38例 (28.1%), grade 4—16例 (11.9%) で grade 2が最も多く次いで grade 3でこれらが70%以上を占めた。各 grade で low stage 症例が占める割合は grade 1—80%, 2—77%, 3—62%, 4—44%で 1 と 2 には有意差をみとめないが low grade (1, 2) 症例は low stage の傾向にあった。一方 high stage (III~IV) はとくに stage IV の約半数が grade 不明である為正確ではないが high stage 症例ではやはり high grade (3~4) が多い傾向にある (Table 5)。

各 grade の生存率曲線をみると 5 年生存率で grade 1—80.4% (S・E=10.4%), grade 2—71.5% (6.6%), grade 3—33.1% (9.9%), grade 4—7.9% (7.6%) で明らかに予後との相関をみている。しかし 1 と 2 には統計学的に有意差を認めず (p=0.01) 結果的には予後良好な low grade (1~2), 不良な high grade (3~4) の 2 段階もしくは 3 段階 (1~2, 3, 4) 分類としてもよいと思われた (Fig. 10)。

以上より予後と明らかに相関するものとして stage と grade があると思われた (spindle cell type, sarcomatoid pattern は全て high grade とくに grade 4 であった)。そこで stage と grade との組み合わせでまず low stage (I~II) で各 grade の生存率曲線を検討した (Fig. 11)。5 年生存率では grade 1—88.9% (S・E=10.5%), 2—74.2% (7.3%), 3—48.5%

Fig. 10 grade & survivals

Table 5 Relationship between grade and stage

	No. cases (%)				% of low stage (I-II)
	stage I	II	III	IV	
grade 1 (20)	11 (55%)	5 (25%)	2 (10%)	2 (10%)	80%
2 (61)	40 (66%)	8 (13%)	10 (16%)	3 (5%)	77%
3 (38)	15 (39%)	9 (24%)	10 (26%)	4 (11%)	62%
4 (16)	5 (31%)	2 (13%)	7 (43%)	2 (13%)	44%
135	75	24	29	11	

Fig. 11 grade & survivals in low stage (I~II)

Fig. 12 grade & survival years in high stage

(13.5%)でgrade 4は最長生存が49カ月で21.4% (18.8%)でありやはり low stage においても予後との強い相関をみとめた。手術的にほとんど摘除しえたと予想される low stage 症例でも high grade (3~4) のものは予後不良であった。grade 1~2には統計学的に有意差 ($p=0.01$) をみとめず grade のみの生存率で前述した様にこれらは low grade とし、まとめてもよいと考えられた。

一方 high stage 症例は全体の症例数が少ない事、また stage IV 症例の約半数が原発巣摘除不能であった為十分に病理学的検討を施行できなかった事により正確な評価はしえないが実際の生存期間でみると high stage における長期生存例は殆んど low grade 症例であった (Fig. 12)。

考 按

腎細胞癌の病理組織学的悪性度 (grade) は未だ確立されたものではなく high stage 症例はともかく手術的にはほぼ完全に摘出したと予想される low stage 症例の予後を予測する事は困難であった。

従来より腎細胞癌の悪性度の検討は主に核異型、細胞型および細胞構築による分化度の総合的判断を指標としている¹⁾¹²⁾¹³⁾が腎細胞癌はこれら病理組織所見が極めて多彩な腫瘍であり再現性の問題、領界部分の判断の困難さをみとめる事は否定しえず十分に一般的な

ものとは思われない。

—細胞型および組織型と予後—

また細胞型のみまたは細胞構築のみの点から予後との関連が種々報告されており細胞型では clear cell が比較的予後良好で dark cell が予後不良とする報告²⁾¹⁴⁾¹⁵⁾や組織構築では papillary pattern が予後良好とする報告¹⁶⁾もみるが逆に否定的な報告³⁾¹⁷⁾¹⁸⁾もあり予後との関連は明らかではないと思われる。しかし細胞型では spindle cell の混在、また組織構築では肉腫様部分の混在をみるものとは諸家の報告でもほぼ一致して予後不良とされている^{2)3)18)~20)}。本検討にても細胞型では clear cell と dark cell との間には5年生存率においては統計学的に有意差をみとめず、一方少数例ではあるが spindle cell の混在をみとめたものは明らかに予後不良でまた組織構築においてもやや tubular pattern が予後良好ではあったが各 pattern に5年生存率において差を認めずただ肉腫様の細胞構築の混在をみたものは明らかに予後不良であった。

—核型による grade と予後—

1971年 skinner ら²⁾は主に腫瘍細胞の核異型性のみ注目し最も悪い部分で grading を行い多数例で検討し比較的よく予後と相関する事、また stage との組み合わせにより、より臨床的に有用である事を指摘した。その後主にこの核異型を中心とした grading が報

告され予後とよく相関する事が指摘されている⁵⁾¹⁴⁾²²⁾。この grade は臨床的に比較的容易であり同時に多数症例の検討が可能である事また再現性が比較的良好であるという利点がある。

我々も当初 skinner らの grade により検討したが前述した様に腺腫様とされる grade 1 の核異型の記載が充分でない事、また中間型の 2 と 3 の判定上特にその核の大きさの点で予想された以上に領界部分が存在する事等により、(1) 核の大きさ、(2) 円形、均一性、(3) 核質、核小体の状態により新たな核型による grade とし検討した。この核型による grade はまず個々の stage とよく相関し low grade は low stage, high grade は high stage の傾向にあり 5 年生存率でよく予後と相関していた。

確かに核の異型性(分化度の指標)はそれ自体でよく予後と相関すると考えられたが予後とよく相関すると思われた他の因子である stage との組み合わせでは予想される程は明瞭な予後との相関性は指摘されていないと思われる。Skinner²⁾らによれば stage I においては grade 1~2 が比較的良好で grade 3~4 が不良であるが stage 2 では grade とは相関しない事、また里見⁵⁾は stage I では各 grade の生存率に有意差をみとめず skinner らと同様に stage III 症例においてのみ各 grade に差がみられるとしている。我々の検討では grade と stage の組み合わせはよく予後と相関し特に grade を low, high の 2 段階とし更に stage I, II を low stage としまとめる事により、よりよく予後との相関がみとめられていた。low stage 症例でも high grade のものはやはり予後不良であり high stage でも low grade のものは進行が比較的緩徐であると考えられた。

以上核型による grade は予後とよく相関しとくに stage との組み合わせで臨床的に極めて有用であると思われたがこの核型による grade は報告者により多少の違いがあり²⁾⁵⁾¹⁴⁾¹⁷⁾、また一定程度主観性を認める事は否定しえない。しかし里見⁵⁾も指摘する様に grade 1 が 3 や 4 と分類される様な事は考えにくく比較的再現性が豊富でありまた check point が限られている為に 1 症例につき多くの病理標本の検討が可能で(現在では我々は 1 症例につき最低でも 8 カ所以上の部分で検討している)最も悪い部分を見落す可能性もより少ないと思われ今後は本邦でも是非集学的に検討されるべきものと考えられる。この点我々は核型による grade は low grade と high grade の 2 分類法とし

て良いという印象であった。

以上の様に結果的には核型による悪性度は腎細胞癌の予後を反映するものと思われたが、腫瘍細胞の分化度を核型のみで判定する方法は一般に用いられる方法ではなくまた病理学的にも根拠に乏しいものと考えられる。最近著者らは細胞質の分化度を指標とした腎細胞癌の基底膜特異蛋白 laminin 産生能を免疫組織化学的に検討しある程度予後と相関する事を報告した²¹⁾が今後これらの腎細胞癌の形態学的あるいは機能的な新たな知見が加わる事により核型による悪性度以上に合理的な分類がなされるものと考えられる。

最後に以上の検討により、進行性腎細胞癌の積極的治療は勿論であるがそれにもまして low stage の腎細胞癌の治療、すなわち腫瘍摘出後の adjuvant 療法をいかにすすめるかが今後の大きな課題になると考えられた。

結 語

1969年から1982年までの腎細胞癌153症例を対象として臨床病期(stage)および病理組織学的所見、とくに核型による悪性度(grade)と予後との関連につき検討した。

(1) stage は明らかに予後との相関をみたが stage I と II の間には有意差を認めなかった。

(2) 細胞型および組織構築では予後との相関は認めなかったが、細胞型では紡錘細胞の混在、組織構築では肉腫様構築の混在をみたものは明らかに予後不良であった。

(3) 核型による grade も明らかに予後との相関をみたが grade 1 と 2 では有意差を認めず、low grade (1, 2), high grade (3, 4) の 2 段階として分類してもよいと考えられた。

(4) stage と grade の組み合わせでみると low grade 症例は明らかに low stage (I~II) の傾向にありまた high grade 症例はまた high stage (III~IV) の傾向にあった。low stage 症例でも high grade 症例は明らかに予後不良でありまた high stage 症例で長期生存例は殆んどが low grade 症例であった。

(5) 腎細胞癌の予後を検討する上で核型による grade と stage の組み合わせで検討する事が臨床的に有用であると思われた。

稿をとじるにあたり病理学的に多大な御指導、御助言をいただいた北海道大学付属病院病理部安住典夫先生に深謝すると共に御協力をいただいた教室諸兄に感謝いたします。

(尚、本論文の要旨は第21回日本癌治療学会総会にて報告した。)

文 献

- 1) Arner, O., Blanck, C. and von Schreeb, T.: Renal adenocarcinoma: Morphology-grading of malignancy-prognosis: A study of 1977 cases. *Acta Chir. Scand. Supple.*, **346**, 23—32, 1965.
- 2) 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 pathologic study of 309 cases. *Cancer*, **28**, 1165—1177, 1971.
- 3) McNichols, D.W., Segura, J.W. and DeWeerd, J. H.: Renal cell carcinoma: Long-term survival and late recurrence. *J. Urol.*, **126**, 17—23, 1981.
- 4) 眞田壽彦: 腎細胞癌の予後, 日泌尿会誌, **72**, 10—25, 1981.
- 5) 里見佳昭, 高井修道, 近藤猪一郎, 岩崎孝史, 吉邑貞夫, 福島修司, 古畑哲彦, 石塚栄一: 腎細胞癌の stage 及び grade と予後, 日泌尿会誌, **72**, 278—287, 1981.
- 6) 松田 稔, 長船匡男, 古武敏彦, 園田孝夫: 腎細胞癌の臨床的研究, 日泌尿会誌, **67**, 635—645, 1976.
- 7) 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—組織像と予後を中心として—, 泌尿紀要, **15**, 304—320, 1969.
- 8) 斉藤 博, 加藤幹雄, 山内昭正, 石渡大介, 横川正之, 青木 望, 高浜素秀: 腎腺癌の静脈内腫瘍栓塞と遠隔転移, 日泌尿会誌, **70**, 1072—1077, 1979.
- 9) 米田文男, 赤木 郷, 大塚 久: 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—, 日泌尿会誌, **73**, 326—335, 1982.
- 10) Robson, C.J., Churchill, B.M. and Anderson, W.: The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J. Urol.*, **101**, 297—301, 1969.
- 11) Kaplan, E.L. and Meier, P.: Nonparametric estimation from incomplete observations. *Am. Statis. Ass. J.*, **53**, 457—481, 1958.
- 12) 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.
- 13) Riches, E.W., Griffiths, I.H. and Thackray, A. C.: New growths of the kidney and ureter. *Brit. J. Urol.*, **23**, 297—301, 1951.
- 14) 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.
- 15) Amtrup, F., Hansen, J.B. and Thybo, E.: Prognosis in renal carcinoma evaluated from histological criteria. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, **3**, 198—202, 1974.
- 16) Mancilla-Jimenez, R., Stanley, R.J. and Blth, R. A.: Papillary renal cell carcinoma: A clinical, radiologic, and pathologic study of 34 cases. *Cancer*, **38**, 2469—2480, 1976.
- 17) 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.
- 18) Führman, S.A., Lasky, L.C. and Limas, C.: Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.*, **6**, 655—663, 1982.
- 19) Farrow, G.M., Harrison, E.G. Jr. and Utz, D.C.: Sarcomas and sarcomatoid and mixed malignant tumors of the kidney in adults—Part III. *Cancer*, **22**, 556—563, 1968.
- 20) Waters, W.B. and Richie, J.P.: Aggressive surgical approach to renal cell carcinoma: Review of 130 cases. *J. Urol.*, **122**, 306—309, 1979.
- 21) 坂下茂夫, 中西正一郎, 出村孝義, 榊原尚行, 小柳知彦: 腎癌から分離した基底膜抗原とその組織内局在, 日泌尿会誌,
- 22) Syrjänen, K. and Hjelt, L.: Grading of human renal adenocarcinoma. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, **12**, 49—55, 1978.

(1984年3月28日受付)