腎細胞癌の臨床的研究

—新しい TNM 分類に基づいた予後の検討—

筑波大学泌尿器科

佐藤 健	河合 弘二	西島由貴子	佐々木 明
桐山 功	吉井 慎一	宮永 直人	岩崎 明郎
阿弥 良浩	真鍋 文雄	石川 博通	小磯 謙吉

A CLINICAL STUDY OF 92 CASES OF RENAL CELL CARCINOMA —Statistical Analysis of Prognosis According to the New TNM Classification—

Ken Sato, Kouji Kawai, Yukiko Nishijima, Akira Sasaki, Isao Kiriyaama,
Shin-ichi Yoshii, Naoto Miyanaga, Akio Iwasaki, Yoshihiro Ami,
Fumio Manabe, Hiromichi Ishikawa and Kenkichi Koiso
Department of Urology, Tsukuba University School of Medicine

A clinico-statistical study was made on 92 patients with renal cell carcinoma who visited us from January 1978 to November 1988. The results were as follows:

1. Seventy-eight patients were treated by radical nephrectomy, two patients by partial nephrectomy, and three patients were treated at other hospitals initially. Nine patients were underwent only conservative therapy.

2. Overall 1, 3, 5, and 10-year survival rates by Kaplan-Meier method were 81.8%, 58.0%, 55.3%, and 50.2%, respectively.

3. The 3-year survival rates according to clinical T-stage were 71.3% for 56 patients in T2, 66.8% for 16 patients in T3a, and 24.1% for 16 patients in T3b.

A significant difference existed between patients in T3a and patients in T3b. It appears that the new TNM classification system is more accurate for prognosis of patients in stage T3 than that currently in use.

要旨: 1978年1月から1988年11月までの約11年間に筑波大学で経験した腎細胞癌の92症例について、臨床統計学的分析を行い検討した。

1. 78名の患者に対して根治的腎摘出術が、2名の患者に対して腎部分切除術が施行された。3名の患者は他院にて腎摘出術を受けていた。9名の患者に対しては保存的治療のみが施行された。

2. 患者全体の1年、3年、5年、10年生存率はそれぞれ81.8%、58.0%、55.3%、50.2%であった。

3. 新しいTNM分類による3年生存率は、56名のT2患者が71.3%、16名のT3a患者が66.8%、16名のT3b患者が24.1%であった。T3b群はT3a群に比べて予後が悪い傾向が示され、従来この二つを一緒にしていたT3群の予後の評価のうえでより正確性を増した。

緒 言

腎細胞癌の病期分類としては、Robson分類が多く用いられている一方でTNM分類もよく用いられてきた。最近改訂されたTNM分類¹⁾では従来のT2aとT2bの区別がなくなり、新たにT3aとT3bの区別ができた。今回我々は新しいTNM分類に従ってこれま

でに経験した腎癌を再検討し、その治療成績および予後について分析した。

対象・方法

対象は1978年1月から1988年11月までの約11年間に筑波大学泌尿器科を受診した腎癌患者92例である。この92例中1例は全く治療を受けないまま死亡し、91例

に対してなんらかの治療を施行した。

外科的治療法としては原則的に根治的腎摘出術を施行した。しかし、単腎の患者に発生した腎癌や両側腎に発生した腎癌に対しては、腎部分切除術を施行した。術後補充療法としては原則として化学療法（5-FU, UFT）あるいはホルモン療法（プロペラ）を施行した。転移巣に対する治療は年代や部位によって異なるが、1984年以降は主にインターフェロン療法を行っている。

生死の確認は1988年12月1日に行い、Kaplan-Meier法で生存率を計算し、一般化 Wilcoxon 検定によって有意差を検討した。

治療前臨床病期分類は、単縮 X 線撮影、US、CT、血管造影、シンチグラフィーの総合判定で決定した。新しい TNM 分類の要約は以下の通りである。

T1：腫瘍の最大径が2.5cm 以下で腎に局限する。

T2：腫瘍の最大径が2.5cm を越えるが腎に局限する。

T3a：腫瘍が副腎あるいは腎周囲組織に浸潤しているが、Gerota 筋膜を越えていない。

T3b：腫瘍が腎静脈あるいは下大静脈内に進展しているが、Gerota 筋膜を越えていない。

T4：腫瘍が Gerota 筋膜の外に浸潤している。

N1：転移リンパ節が一個のみで、そよ最大径 ≤ 2 cm である。

N2：転移リンパ節が一個のみで、 $2\text{cm} < \text{最大径} < 5\text{cm}$ である。あるいは、転移リンパ節が多数あるが、最大径 $< 5\text{cm}$ である。

N3：最大径 $\geq 5\text{cm}$ の転移リンパ節がある。

結 果

11年間で経験した腎癌の患者総数は92名で、男性61名、女性31名であった。患者の年齢は34歳から84歳までで平均61.4歳であった。年齢別分布では、男性で50歳代に、女性で60歳代にピークを認めた(表1)。患側は右が42例、左が49例、両側が1例であった。両側に発生した1例は、一方が原発巣で他方が転移巣であると考えられた。患者の経過観察期間は、最短2カ月、最長124カ月であった。

92例の腎癌の発見のされ方を検討してみると、腎癌由来の症状を有するかあるいは転移巣で発見されたものが66例、人間ドックで偶然発見されたものが9例、他の病気の経過観察中に発見されたものが17例あった。何らかの症状を有した66例をその初発症状別に列記すると、肉眼的血尿33例、腹痛11例、全身倦怠感5

表1 患者の年齢分布

	男	女	計
30歳代	2	1	3
40歳代	7	0	7
50歳代	21	7	28
60歳代	19	12	31
70歳代	12	7	19
80歳代	0	4	4
	61	31	92

表2 原発巣の治療法(1)

92例	手術療法	83例	18例…根治的腎摘出術 2例…腎部分切除術 3例…他院で腎摘出術
	保存的療法	9例	
当院で手術した80例の到達経路			経腰的…34例 経腹的…46例
後腹膜リンパ節郭清術施行…60例			
後腹膜リンパ節郭清術非施行…20例			

例、腹部腫瘤3例、顕微鏡的血尿2例、体重減少1例、腹部膨満感1例、骨転移6例、肺転移4例であった。

92例のうち、9例は手術なしで保存的治療のみを施行した。83例に対して手術が施行され、そのうちわけは78例が根治的腎摘出術、2例が腎部分切除術、3例が他院で手術を受けた症例であった。当院にて手術を施行した80例の腎までの到達経路は、側臥位で腹腔外から入ったものが34例、正中切開で腹腔内から入ったものが46例であった。腎摘出時に後腹膜リンパ節郭清術を併せて施行した例が60例、施行しなかった例が20例であった(表2)。

術前治療のうちわけは、動脈塞栓術を施行した例が21例、抗癌剤を動注した例が2例、術前治療なしが57例であった。

術後療法に関しては年代によって異なり、1981年までは MMC および5-FU の動注を、1982年からは5-FU の経口投与を、1983年からはプロペラを、1984年以降は UFT の経口投与を原則として施行した(表3)。

他院で手術した3例を含めた83例中、手術時に遠隔転移がなかった症例が65例、手術時に遠隔転移があった症例が18例あった。この18例中4例に対しては転移

表3 原発巣の治療法(2)

術前治療	動脈塞栓術…21例
	抗癌剤動注…2例
	なし………57例
術後治療	～1981…MMC および5-FUの動注
	1982～5FU (経口)
	1983～プロペラ (経口)
	1984～UFT (経口)

表4 術前評価

	N0	N1	N2	N3	Nx	M0	M1	Mx	V0	V1	V2	計
T2	50	3	3	0	0	46	10	0	56	—	—	56
T3a	13	1	1	0	1	10	5	1	16	—	—	16
T3b	10	1	4	0	1	10	5	1	—	8	8	16
T4	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1
Tx	0	0	0	0	3	0	3	0	3	0	0	3
計	73	5	8	1	5	67	23	2	76	8	8	92

巣の摘出術が施行された。また、手術時には遠隔転移が認められなかったが後になって遠隔転移が出現した症例が12例あり、このうち6例に対して転移巣の摘出術が施行された。摘出術が施行されていない転移巣に対しては、インターフェロン、放射線治療、化学療法、温熱療法などが施行された。

新しいTNM分類に基づいた全症例の治療前診断を表4に示した。T1が1例もなく、T2が56例、T3が32例、T4が1例、Txが3例であった。リンパ節転移を認めなかった症例が73例、認めた症例が14例であった。遠隔転移を認めなかった症例が67例、認めた症例が23例であった。腎静脈に腫瘍塞栓を認めた症例が8例、下大静脈に腫瘍塞栓を認めた症例が8例であった。新しいTNM分類では、腎静脈あるいは下大静脈に腫瘍の浸潤を認めるものはT3bに分類される。すなわち、T3症例32例のうち、腎静脈あるいは下大静脈に腫瘍塞栓を認めた16例はT3bに分類され、残りの16例はT3aに分類された。全く治療を行わなかった症例は表2に示したT3bNxMxの1例である。

全く治療を行わなかった1例を除いた91例について生存率の検討を行った。

＜全患者の生存率＞

図1に91例全体の累積生存率を示した。1年生存率は81.8%、3年生存率は58.0%、5年生存率は55.3%、10年生存率は50.2%であった。

＜男女別の生存率＞

図1 全患者の生存率

図2 男女別の生存率

図2に男女別の累積生存率を示した。男性群の5年生存率60.5%に対して女性群の5年生存率は48.6%と低い傾向を示したが、統計学的有意差は認められなかった。

＜主訴による生存率＞

図3に初発症状の違いによる生存率を示した。血尿、腹部腫瘍、腹痛などの尿路症状が初発症状であった53例の1年生存率は83.6%、3年生存率は58.4%、5年生存率は54.9%であった。体重減少、易疲労感、発熱などの尿路外症状が初発症状であった13例の1年生存率は42.0%、3年生存率は31.5%であった。検査で偶然発見された25例の1年生存率は95.2%、3年生存率は85.7%、5年生存率は85.7%であった。偶然発見された群は症状を有する群に比べて有意に生存率が良かった($p<0.05$)。また、尿路外症状を初発症状とす

図3 主訴による生存率

図4 後腹膜リンパ節廓清の有無による生存率

る群は尿路症状を初発症状とする群に比べて有意に予後が悪かった ($p<0.05$).

＜後腹膜リンパ節廓清術の有無による生存率＞

図4に後腹膜リンパ節廓清術を施行した群と施行しなかった群との比較を示した。両者の間に有意差は認められなかった。

＜新しいT分類による生存率＞

図5にT2群とT3a群とT3b群の生存率を示した。T2群の3年生存率は71.3%，5年生存率は67.9%であるのに対して，T3a群の3年生存率は66.8%，T3b群の3年生存率は24.1%であった。T2群とT3a群との間に有意差は認められなかったが，T2群とT3b群との間には有意差を認めた ($p<0.01$)。また，図には示さなかったがT3症例全体の1年生存率は72.2%，3年生存率は37.5%であった。

＜遠隔転移の有無による生存率＞

図6にM0群とM1群の累積生存率を比較した。M0群の5年生存率は68.4%，3年生存率は77.2%である

図5 Stage別の生存率

図6 遠隔転移の有無による生存率

図7 リンパ節転移の有無による生存率

のに対して，M1群の3年生存率は23.6%であり，有意差を認めた ($p<0.001$)。

＜リンパ節転移の有無による生存率＞

図7にN0群とN1以上群の累積生存率を比較した。

N0群の5年生存率は63.4%, 3年生存率は76.4%であるのに対し, N1以上群の3年生存率は21.5%であり, 有意差を認めた ($p < 0.01$).

考 察

腎細胞癌の治療成績についての最近の報告では, 1年生存率67~84%, 3年生存率49~64%, 5年生存率35~56%, 10年生存率31~38%となっており^{2)~7)}, 5年生存率44~48%, 10年生存率31~38%が平均的な値である. 著者らの成績では, 1年生存率81.8%, 3年生存率58.0%, 5年生存率55.3%, 10年生存率50.2%で, 内外の報告と比較して5年生存率, 10年生存率ともに比較的良好であった. 他の報告と比較するため, Robsonのstage分類⁸⁾に基づいて我々の症例を再検討した. Robson分類が可能であった90例の患者分布は, stage Iが44例(48.4%), stage 2が9例(10.0%), stage 3が14例(15.6%), stage 4が23例(25.6%)であった, stage 1は67.8%の5年生存率, stage 3は37.5%の3年生存率, stage 4は22.6%の3年生存率であった(図8). stage 1とstage 2はともに予後良好で, 2群間には有意差はみられないが, stage 3およびstage 4の予後はきわめて悪く, stage 1との間にそれぞれ有意差があった($p < 0.01$ および $p < 0.001$). 里見らの報告²⁾ではstage 3の3年生存率は50%と比較的良好なのに比して, 著者らの今回の検討では37.54%と低い値を値した. 一方, stage 1症例の10年生存率は, 里見らの報告²⁾では55%としているのに対し, 著者らのstage 1症例の10年生存率は70.4%という良好な値であった. しかも, stage 1症例が全体の約半数を占めていたことが全症例の10年生存率50.2%という良好な結果につながったものと思われる. 他の報告^{3)~5)9)~12)}によれば, stage別の患者分布はstage 1が約30~40%, stage 2が約10%, stage 3が約20~30%, stage 4が約30~40%というところが最も多い. これを見ても分かるように, われわれのstage 1症例の患者分布は他の報告の平均よりも多く, 全患者の生存率に少なからず影響を与えているものと思われる. stage 1症例の多い理由としては, 検診の充実化, USやCTなどの画像診断の進歩などが考えられる.

性別の予後に関しては里見ら²⁾, 増田ら⁷⁾, 宮原ら¹³⁾の報告があり, いずれの報告でも男女間に有意差は認められないが女性の方が生存率が良い傾向があるとしている. 我々の検討では, 男性の5年生存率が60.5%なのに対して女性の5年生存率は48.6%と他の報告と逆の傾向を示したが, 統計学的有意差はなかった. 他

図8 Robson 分類による生存率

の報告と逆の傾向を示した理由として特に考えられるものはなかった.

症状と予後に関しては, 尿路外症状を示す症例が予後不良であるということは既にいわれているとおりである¹⁴⁾¹⁵⁾. 里見らの報告²⁾¹⁴⁾では, 尿路症状を有する群は無症状の群に比べて予後不良の傾向があるものの有意差はないとしている. 我々の今回の分析では, 無症状群と尿路症状群と尿路外症状群との3者の間にそれぞれ統計学的有意差が認められた. 検査で偶然発見された25症例の内容を検討すると, 17例がT2N0M0, 2例がT2N0M1, 3例がT3a, 3例がT3bであり, T2N0M0症例が約70%を占めたことが良好な予後の背景にあると考えられる.

後腹膜リンパ節郭清術の意義についてはいくつかの報告があり^{16)~21)}, 若干例に意義を認めるものの全体としての長期予後の点においては意義を認めないとする意見もあり^{19)~21)}, はっきりとした治療効果が確立されていないのが現状である. 我々の検討では, リンパ節郭清術施行群と非施行群との間には予後のうえで有意差を認めなかった. 今回は, それぞれの群の内容を厳密に検討していないので, 後腹膜リンパ節郭清術の意義については今後検討する予定である.

Robsonのstageを新しいTNM分類にあてはめると, stage 1はT1N0M0+T2N0M0に相当し, stage 2はT3aN0M0に相当することになる. また, T3bM0症例やT3以下N(+)M0症例はstage 3に相当し, T4症例やM1症例はstage 4に相当することになる. stage 3症例14例を検討してみると, そのなかにT2N(+)M0症例が4例含まれていた. しかし, 病理組織

図9 T3aN0M0とT3bN0M0の生存率

診断でN(+)と診断されたのは1例のみであとの3例はN0であった。さらに、T3aN(+)M0症例は1例のみであった。すなわち、治療前にstage 3と診断された14症例のうち、病理組織診断を考慮すると3例はoverdiagnosisであったので実質的にはstage 3は11例であった。この11例のうち、T3aN(+)M0が1例、T2N(+)M0が1例あり、残り9例はT3bN0M0であった。T2N(+)M0の症例は転帰不明であり、T3aN(+)M0の症例は約1年で死亡したが死因は不明である。症例数の分布からいってstage 2とstage 3との生存率の差は事実上、T3aN0M0とT3bN0M0との生存率の差であると判断した。図9にT3aN0M0 9症例とT3bN0M0 10症例の累積生存率を示した。T3bN0M0症例はT3aN0M0症例に比べて明らかに予後が悪い傾向があるが、統計学的に有意差は認められなかった。T3aN0M0とT3aN(+)M0との比較は、T3aN(+)M0の症例が1例のみしかなかったので行わなかった。これまでのTNM分類では、T3の中に新しい分類のT31とT3bの両方が含まれていた。そのために、良好な経過をとるT3a症例の成績が過小評価され、予後が悪いT3b症例の成績が過大評価されていた感がある。我々の検討では、T3aの3年生存率は66.8%でT2の3年生存率71.3%とは有意差が認められなかった。一方、T3bの3年生存率は24.1%とT2に比べて極端に悪く、T3症例全体の3年生存率37.5%という低値の背景になっている。西尾ら²²⁾はT3症例の5年生存率が49.5%であったと報告しており、その中の患者分布をみると、V(+)症例すなわちT3b症例がT3全体の38%を占め、残りの62%がV(-)すなわちT3a症例であったことになる。我々の検討では、T3症例中T3aとT3bはそれぞれ16例(50%)ずつあり、

西尾らの報告に比べるとT3b症例の比率が高かったことがT3症例全体の生存率を悪くしたと考える。T3症例を検討する場合、T3aが多いかT3bが多いかでT3症例の予後の評価がかなり異なってくることを考慮すれば、新しいTNM分類は、T3の分類を細かく分けたという点においては一步進歩した分類といえると思われる。

結 語

腎癌症例92例の臨床的観察を行い、次の結果を得た。

1. 患者全体の5年生存率は55.3%、10年生存率は50.2%であった。
2. 男女別の予後には有意差が認められなかった。
3. 症状を有する症例は偶然発見された症例に比べて有意に予後が悪く、なかでも尿路外症状を有する症例の予後が悪かった。
4. 後腹膜リンパ節郭清術施行群と非施行群との間に有意差は認められなかった。
5. T2症例群とT3a症例群との間に有意差はなく、T3a症例群とT3b症例群との間に有意差が認められた。
6. 遠隔転移を有する群あるいはリンパ節転移を有する群はそれらを有しない群に比べて有意に予後が悪かった。

文 献

- 1) UICC. TNM Classification of Malignant Tumors. 4th Edition.
- 2) 里見佳昭, 福田百邦, 穂坂正彦, 近藤猪一郎, 吉邑貞夫, 福島修司, 井田時雄, 広川 信, 森田 上, 古畑哲彦, 熊谷治己, 塩崎 洋, 石塚栄一, 宮井啓国, 仙賀 裕, 福岡 洋, 佐々木紘一, 公平昭男, 中橋 満: 腎癌の予後に関する臨床統計. 日泌尿会誌, 79, 853-863, 1988.
- 3) 阿曾佳郎, 増田宏昭, 広瀬 淳, 麦谷荘一, 丸山正明, 三橋 孝, 山口安三, 中野 優, 塚田 隆, 鈴木明彦, 中原正男, 北川元昭, 鈴木俊秀, 神林知己, 畑 昌宏, 太田信隆, 大見嘉郎, 田原佳久, 鈴木和雄, 田島 淳: 腎細胞癌の治療成績. 日泌尿会誌, 79, 1096-1102.
- 4) McNichols, D.M., Segura, J.W. and DeWEERD, J.H.: Renal cell carcinoma: Long-term survival and late recurrence. J. Urol., 126, 17-23, 1981.
- 5) Skinner, D.G., Colivin, R.B., Vermillion, C.D., Pfister, R.C. and Leabetter, W.F.: Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. Cancer, 28, 1165-1177, 1971.

- 6) Nurmi, M.J.: Prognostic factors in renal carcinoma. An evaluation of operative findings. *Brit. J. Urol.*, 56, 270—275, 1984.
- 7) 増田富士男: 腎細胞癌の治療成績を左右する因子—とくに宿主側, 腫瘍側因子について—. *日泌尿会誌*, 76, 904—912, 1985.
- 8) Robson, C.J., Churchill, B.M. and Anderson, W.: The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J. Urol.*, 101, 297—301, 1969.
- 9) 里見佳昭, 仙賀 裕, 福田百邦, 中橋 満, 西村隆一, 大島博幸, 近藤猪一郎, 吉邑貞夫, 福島修司, 古畑哲彦, 石塚栄一, 福岡 洋: 腎癌患者の10年生存率及び10年以上生存例の検討. *日泌尿会誌*, 75, 118—125, 1984.
- 10) Boxer, R.J., Waisman, J., Lieber, M.M., Mampaso, F. and Skinner, D.G.: Renal carcinoma: Computer analysis of 96 patients treated by nephrectomy. *J. Urol.*, 122, 598—601, 1979.
- 11) 増田富士男: 腎腫瘍の治療をめぐる諸問題. *日泌尿会誌*, 76, 1612—1618, 1985.
- 12) Waters, W.B. and Richie, J.P.: Aggressive surgical approach to renal cell carcinoma: Review of 130 cases. *J. Urol.*, 122, 306—309, 1979.
- 13) 宮原 茂, 吉住 修, 村上雅巳, 植田省吾, 松岡啓, 野田進士, 江藤耕作: 腎細胞癌の癌床的研究—予後規制因子の検討—. *西日泌尿*, 50, 45—51, 1988.
- 14) 里見佳昭, 仙賀 裕, 福田百邦, 中橋 満, 穂坂正彦, 近藤猪一郎, 吉邑貞夫, 福島修司, 古畑哲彦, 塩崎 洋, 石塚栄一, 福岡 洋: 腎癌333例の臨床統計的観察, 第1報, 頻度, 臨床症状及び検査所見. *日泌尿会誌*, 78, 1379—1387, 1987.
- 15) 阿曾佳郎: 腎癌に対する腎摘と抗癌剤療法, 放射線療法併用効果の検討. *日泌尿会誌*, 69, 1167—1168, 1978.
- 16) Giuliani, L.: Lymphadenectomy and renal cell carcinoma: Why is there so much controversy?. *Eur. Urol.*, 9, 374, 1983.
- 17) 増田富士男, 大西哲郎, 仲田浄治郎, 鈴木正泰, 森義人, 飯塚典男, 町田豊平: 腎細胞癌におけるリンパ節郭清. *泌尿紀要*, 30, 595—600, 1985.
- 18) Marshall, F.F. and Powell, K.C.: Lymphadenectomy for renal cell carcinoma: Anatomical and therapeutic considerations. *J. Urol.*, 128, 677—681, 1982.
- 19) Gilloz, A. and Tostain, J.: Comparative study of actuarial survival rates in stage II and III renal cell carcinoma managed by radical nephrectomy alone or associated with formal retroperitoneal lymph node dissection. *Prog. Clin. Res.*, 100, 489—490, 1982.
- 20) Chatelain, C.: Should lymphadenectomy be associated to radical nephrectomy in renal cell carcinoma?. *Prog. Clin. Res.*, 100, 493—495, 1982.
- 21) DeKernion, U.B.: Lymphadenectomy for renal cell carcinoma. *Urol. Clin. N. Amer.*, 7, 697—703, 1980.
- 22) 西尾恭規, 西村一男, 飛田収一, 岡田裕作, 竹内秀雄, 宮川美栄子, 岡田謙一郎, 吉田 修: 腎細胞癌に対する根治的腎適除術の治療成績. 第1報: 腎癌取扱規約による進展度分類と予後. *泌尿紀要*, 33, 337—343, 1987.

(1989年7月19日受理)