肝臓に腫瘍性病変を有する腎細胞癌の検討

国立がんセンター病院泌尿器科

田中 良典 垣添 忠生 鷲巢 賢一 高井 計弘*

ANALYSIS OF RENAL CELL CARCINOMA WITH TUMOROUS LESION IN THE LIVER

Yoshinori Tanaka, Tadao Kakizoe, Ken-ichi Tobisu and Kazuhiro Takai*

Urology Division, National Cancer Center Hospital

*Japan Red Cross Medical Center

We presented 3 cases of renal cell carcinoma with hepatic lesion, for which it was difficult to make a diagnosis preoperatively.

The hepatic lesion was cavernous hemangioma of the liver, liver metastasis of renal cell carcinoma or hepatocellular carcinoma.

To discuss the strategy of treatment for liver metastasis of renal cell carcinoma at the time of nephrectomy, or in the follow-up period after nephrectomy, we reviewed the 188 cases of renal cell carcinoma which were nephrectomized from December, 1962 to June, 1988. At the time of nephrectomy, there was only 1 case that had concurrent liver metastasis. In 4 cases, liver metastasis was found at autopsy, and in 15 cases, in the follow-up period after nephrectomy.

We analysed these 15 cases and classified them into 2 groups. One was "early metastasis group", i.e., liver metastasis was found within 18 months after nephrectomy, and the other was "late metastasis group", i.e., liver metastasis detected more than 6 years after nephrectomy.

In the "early metastasis group", 2 lived 10 months or 57 months, but 5 died within 1 month after the appearance of liver metastasis. In the "late metastasis group", 4 of 7 lived more than 2 years after the appearance of liver metastasis and the median survival was 21 months. In both groups, when liver metastasis was found, there were metastases in multiple organs and the hepatic lesions were multiple.

Since patients with renal cell carcinoma rarely have liver metastasis at the time of diagnosis, in cases with hepatic lesions not confirmed to be benign, it should be resected simultaneously. The appearance of liver metastasis in the follow-up period after nephrectomy means the end stage in the natural course of renal cell carcinoma. But in some cases of the "late metastasis group", with slow progression, surgical intervention for liver metastasis may be indicated.

要旨：国立がんセンターで経験した、腎摘除術時に肝に腫瘍性病変を認めた3例の腎細胞癌の臨床経過を呈示した。肝病変は、それぞれ肝海綿状血管腫、腎細胞癌の肝転移、および肝細胞癌であった。次に、腎摘除術時または腎摘除術後の経過観察期間中に認める肝転移の治療方針を決定するために、1962年12月から1988年6月までに腎摘除術を施行した188例の腎細胞癌のうち、肝転移を有した20例を検討した。腎摘除術時に発見されたのは1例のみで、剖検時の発見が4例、腎摘除術後の経過観察中に発見されたのが15例であった。この15例は肝転移出現の時期により、腎摘除術後1年6ヵ月以内に出現する早期群と、6年以上経て出現する晩期群に分けられた。早期群8例のうち、肝転移出現後10ヵ月と4年9ヵ月生存した2例、および現在2ヵ月生存中の1例を除いた5例は、肝転移出現後1ヵ月で死亡した。晩期群7例のうち4例は肝転移出現後も2年以上生存し、晩期群の平均生存期間は21ヵ月であった。

以上より、腎細胞癌の診断の時点で肝転移を有する可能性は低い、肝病変が良性であると確診されない限りは肝病変も合併切除するべきであると思われた。また、腎摘除術後に出現する肝転移は、腎細

*現 日本赤十字社医療センター泌尿器科

胞癌の自然経過の中で末期に出現する病態と思われ、一般に積極的治療の対象とはなりにくいが、晩期群の中には外科的治療の適応となる場合もあると考えられた。

緒 言

CT scan や超音波断層法の進歩により、腎細胞癌(以下腎癌)の術前病期診断はかなり正確に行えるようになった¹⁾²⁾。しかしながら、肝に同時に腫瘍性病変を有する場合に、特に右腎癌の場合には、それが肝転移なのか、直接浸潤なのか、あるいは肝に固有の病変なのかの鑑別が困難なことがある。また、肝転移が起こるとしても、それがいつ、どのような形で出現するのかを知ることは、術前診断や治療方針決定の一助となろう。以上の観点から、当院で経験した術前画像診断上の鑑別が困難であった代表的な3例を呈示するとともに、当院の腎癌の肝転移例に対し、その出現様式・時期について解析を行ない、あわせて肝転移に対する治療方針に関して考察を加えた。

症 例

症例1：62歳女性、右腎癌。

1982年12月、無症候性肉眼的血尿にて発症。前医にてCT上肝転移を有する右腎癌と診断され、同年12月20日当科受診した。CT上肝右葉後下区域に周囲がenhanceされ、中心がlow densityの直径42mmの腫瘍性病変を認めた(図1)。肝転移か、直接浸潤か鑑別が困難であったが、病変と腎正常部分との間にくびれが存在することより、CT上は転移と診断された。総肝動脈血管造影では腎腫瘍の描出を認めず、肝右後区域の転移性肝癌と診断された。1983年2月9日根治的右腎摘除術を施行したが、肝病変と右腎との間に連続性

を認めず、直接浸潤は否定された。しかし、術中超音波検査でも肝病変の性質の同定がつかず、肝部分切除術も施行した。この肝病変は病理組織学的に肝血管腫と診断され(図2)、従ってpT₂N₀M₀であった。患者は10ヵ月後の1983年12月に骨転移を来し、1985年1月27日腎癌死した。

症例2：56歳男性、右腎癌。

1982年頃から無症候性肉眼的血尿を認めていたが放置していた。やがて腹痛を伴うに至り、1984年3月3日当科受診した。CTの所見では下大静脈に腫瘍血栓を認め、肝左葉に直径15mmの転移が疑われた。右腎は全体が腫瘍に置換されているが、腫瘍の辺縁は被膜に被われ、肝への浸潤は明らかではなかった(図3、

図2 肝の摘出標本

図3 巨大な右腎腫瘍(矢印)肝左葉の転移巣は明らかではない

図1 肝右葉後下区域に認める腫瘍性病変(矢印)

図4 模式図：巨大な右腎腫瘍と下大静脈腫瘍塞栓（斜線）及び肝左葉の転移巣（矢印）を示す

図5 S₄区域を中心とする腫瘍性病変（矢印）

図6 摘出標本

図4). 右肝動脈からの血管造影では栄養血管の描出を認めず、腫瘍の肝への浸潤はないと診断された。1984年4月20日右腎摘除術、下大静脈腫瘍塞栓摘除術および肝部分切除術を施行した。術中所見では腎癌は肝への圧排を認めるのみで直接浸潤はなかった。左葉の病変は切除の結果病理組織学的に腎細胞癌の肝転移と診断された。従って、腎摘除の時点でpT₃N₀M₁であった。1年6ヵ月後に左腎転移を来したため、左腎摘除術を行ない血液透析を続けたが、肺転移、局所再発を来し、腎摘除術より3年3ヵ月後に腎癌死した。

症例3：67歳男性、左腎癌。

1987年5月左腎癌の診断の下に前医で根治的左腎摘除術を施行した。術中肝に鶏卵大の腫瘍を触れたため肝針生検を行ない、腎癌の肝転移が強く疑われた。術後肝動脈より chemical embolization を行なった後、7月8日当院受診した。当院での血管造影では前医で行なわれた embolization のため腫瘍血管が描出されず、診断不能であった。CTではS₄区域を中心に7×3 cmの不整の腫瘍性病変を認め、その enhancement pattern, 内部構造からは転移性肝癌か胆管細胞癌と診断された(図5)。なお、AFPは2.4ng/ml(19.9ng/ml以下)、CEAは0.4ng/ml(4.9ng/ml以下)と、いずれ

も正常域を示した。8月7日肝拡大左葉切除術を施行し、病理組織学的に肝細胞癌と診断された(図6)。すなわち、腎細胞癌と肝細胞癌の重複癌であった。

腎癌の肝転移症例の検討

1962年12月から1988年6月までに、国立がんセンター病院泌尿器科で経験した腎癌188例を対象とした。全例腎摘除術を施行しており、うち37例は他院で既に腎摘除を受けたものである。このうち、その経過中に肝転移を来したのは20例である。性別は男13例、女7例。患側は右11例、左8例、両側1例である。腎摘除術時の年齢は23歳から70歳で、平均49.5歳であった。肝転移の発見時期は、腎摘除術前に発見されたもの1例、剖検により発見されたもの4例、腎摘除術後の経過観察中に発見されたもの15例である。この15例について、腎摘除術から肝転移出現までの時期を検討した結果、腎摘除後3ヵ月から1年6ヵ月までの比較的早期に出現する群（以下早期群）と、6年以上、最長17年9ヵ月経って出現する群（以下晚期群）に分けられ

た、各症例における肝転移の出現時期、様式を分析し、また摘出標本の病期および病理組織学的特徴も解析した。

結 果

15例の経過を図7と図8に示す。腎摘除術を出発点とし、存在する病変をすべて表わした。

早期群では、症例1と症例7は、腎摘除術により no

evidence of disease (以下 NED) となり、それぞれ1年6ヵ月、1年1ヵ月後に最初に肝転移が出現した。次いで肺転移が出現し、肝転移出現後それぞれ1年4ヵ月、4年9ヵ月生存した。他の5例は、腎摘除術により NED に至らなかったか、至ってもその持続期間が5ヵ月から9ヵ月と短かく、皮膚転移が出現したり、肝転移発見と同時に他臓器への転移や再発を認めてお

図7 早期群8例の臨床経過

点線：NED，斜線部：肝転移，白線：他臓器転移，+：死亡

図8 晩期群7例の臨床経過

表1 晩期群と早期群の比較

検討項目	晩期群	早期群
男：女	6：1	5：3
右：左	4：3	4：4
平均年齢	50.0才	48.6才
pT分類	T ₂ 3例 T ₃ 2例	T ₃ 5例 T ₄ 1例
Robson分類	I 3例 IIIA 1例 IV 1例	II 1例 IIIA 1例 IIIC 1例 IV 2例
細胞型	clear cell 3例 clear cell>granular cell 1例 granular cell 1例	clear cell 2例 granular cell>clear cell 1例 granular cell 2例
構築型	solid type 1例	solid type 2例 solid type>papillary type 1例 tubular type>papillary type 1例

り、肝転移出現後1カ月以内に癌死した。尚、症例8は、腎摘除術後3カ月で肝転移および局所再発を来とし、1988年7月末日現在、肝転移出現後2カ月生存中である。

一方、晩期群は全例が腎摘除術によりNEDとなっている（症例2は骨転移が先行しているが、まず下肢切断を行ない、その後に施行した腎摘除術によりNEDとなった。またその後に認めた肺転移も肺切除術によりNEDとなっている。また、症例7は肺転移、脳転移出現までのNEDが各々11カ月、1年と短い、その後肺転移、肝転移とも約3年半stableである）。肝転移は、肺転移に続いて出現したもの（症例2、3、4、5、7）、下大静脈腫瘍塞栓に続いて出現したもの（症例3、4）、骨転移に続いて出現したもの（症例2、6）などがあり、肝転移が単独で出現することはない（症例1は、肝転移発見後1カ月で局所再発、結腸転移が出現しており、肝転移発見時にはすでに存在していたと考えるのが妥当であろう）。この群は、肝転移出現後の生存期間が症例2では3カ月、症例4では7カ月と短いものの、他は2年ないし3年11カ月と比較的長期間生存している。尚、症例6は現在2年11カ月生存、症例7は4カ月生存中である。肝転移巣は早期群、晩期群とも全例複数である。

これらの2群間で病理組織学的所見、病期に差があるか否かを比較したのが表1である。早期群の症例6、7、晩期群の症例4、5は、他院で腎摘除を受けているために、詳細は不明である。症例数は少ないが、この比較から早期群の方がpT分類でやや病期が進んでいる傾向が認められるが、他の組織学的細胞型・組織学的構築型に関しては差は認められない。以上より、

腎癌には腎摘後早期に肝転移を来すものと、晩期に発現するものがあるが、腎摘除術の時点では、このいずれに属するかを予め知ることは現状では無理なようである。

考 察

CT scanは腎癌の術前病期診断に優れており、Jaschkeら¹⁾は腎癌125例について、術前のCT診断と摘出腎の病理所見とを比較検討した結果、腎周囲脂肪織への浸潤は79%、リンパ節転移は87%、腎静脈への浸潤は91%下大静脈への浸潤は97%、そして隣接臓器への浸潤は96%と、高い正診率を示し、CT scanは腎癌の浸潤の評価の基本となると述べている。

増田²⁾は超音波断層法の術前stage診断について、腎被膜への浸潤の有無とリンパ節転移の判別には困難な場合があり、この点で超音波断層法の術前stage診断には限界が見られるものの、隣接他臓器浸潤の診断についてはCTとほぼ同様に診断できると述べている。まず、我々が呈示した腎癌に合併する3つの異なる肝病巣について議論したい。

症例1は当初腎癌の肝転移との診断で当科を受診したが、CT上直接浸潤か、肝転移かが問題となった。最終的には、右腎上極と腫瘍の間にくびれが存在することにより転移と診断され、さらに総肝動脈造影で腎の摘出を認めず周囲に淡いstainを持つhypovascularな腫瘍像を認めることから肝転移と診断された。しかしながら、本症では肝海綿状血管腫との鑑別診断がつかなかった。板井³⁾によれば肝海綿状血管腫のCT像は、造影前は血液（大動脈・下大静脈）と同じ濃度で大きな病変では内部により低い濃度の部分を伴ない境界は鮮明である。直径3cm以上の場合、造影剤を急速

注入すると辺縁近傍に点状・棒状・弧状の強い濃染度を生じ、時間とともに周囲に拡がり、ついには血液濃度を示した部は肝実質と同濃度となりより強い低濃度部を残すのみとなるのが典型的であるとされる。Madayag⁴⁾は肝に hypervascular な病変を有した5例の腎癌を経験し全例を肝転移と考えて肝も合併切除したが、全て肝血管腫であったという。従って、肝に hypervascular な病変を有する腎癌の場合、他に転移がない場合にはまず肝血管腫と考え、肝の合併切除の必要はないと述べている。また、肝血管腫の血管造影の最大のポイントは、造影剤が注入後20~30秒といった長時間、病変に残ることであるとも述べている。

症例2ではCT上一見肝に直接浸潤している様に見えたが、腫瘍が被膜で覆われていることにより直接浸潤ではなと診断された。さらに血管造影で右肝動脈からの栄養血管の摘出が認められないため、肝への浸潤はないことが確認された。

以上の2症例では、直接浸潤か否かの診断はCTに血管造影を加えることにより正しく行なわれた。この様に右腎癌でCT上直接浸潤が疑われる場合に、血管造影を補助的に使うことは意義があると思われる。

症例3は、前医での根治的左腎摘除術中に肝中央に鶏卵大の腫瘍を認め、針生検の結果肝転移が疑われた症例である。前医で腎摘除後に embolization が行なわれたために、当院での血管造影では腫瘍血管が描出されず、肝病変の鑑別ができなかった。CTでは転移性肝癌か、胆管細胞癌であると診断された。前医での embolization がなければ、当院のCT・血管造影の診断基準⁶⁾によって、肝細胞癌と診断されていたかも知れない。

腎癌の肝転移は昭和58年~60年の日本病理剖検報⁹⁾によれば、4,345例中451例、10.4%に見られ、肺・気管支転移の17.8%に次いで多い。当院でも188例中20例、10.6%と、ほぼ同様の頻度である。しかし、その発見された時期は剖検時が4例、腎摘除後の経過観察中が15例で、腎摘除を施行する時点で発見されたのは症例2に供覧した1例のみであった。

以上より、腎摘除を行なう際に存在する肝の腫瘍性病変は、他臓器に病変がなければ肝転移や直接浸潤である可能性は低く、肝海綿状血管腫に代表される良性腫瘍か、原発性肝癌である可能性の方が高いと思われる。このため術前検査でどうしても良性であるとの診断がつかない場合には、肝病変が curative に切除可能であるならば、腎摘除と同時に合併切除すべきである

と考える。

次に腎摘除後に出現した15例の肝転移症例について検討した。

早期群では8例中4例に下大静脈腫瘍塞栓を合併していたことが注目される。Saito⁷⁾は1958年から1979年までの日本病理剖検輯報をまとめ、1,828例の腎癌の内、腎静脈および下大静脈に腫瘍塞栓を認めた137例と、認めなかった例との転移様式を比較検討している。その結果塞栓を認めた例では、肝・肝内リンパ節・尿管へ転移する割合が有意に高いという。また、早期群は腎摘除により NED とならなかった症例が2例、NED となってもその期間が3カ月から1年6カ月と短く、肝転移出現後1カ月以内に癌死に至る例が多いことから、早期群はいわゆる rapid growth の腎癌(あるいは quick type⁸⁾)で、肝転移の出現が末期を意味する。従って早期群の肝転移巣は、積極的な治療の対象とはなりえないと思われる。

晩期群は腎摘除術により NED となり、しかもその期間が数年は続く傾向がある(症例2は他臓器転移巣に対しても手術を施行し術後 NED となっている。また、症例7は脳転移は手術+照射により消失し、肺転移は再々発したものの3年6カ月不変である)。この様に、晩期群は slow growth (slow type⁹⁾) の腎癌といえよう。症例6と症例7は、肝転移出現後それぞれ2年11カ月、3カ月生存中であるが、7例の肝転移出現後の平均生存期間は21カ月であり、早期群の11カ月に比べて長い傾向にある。しかし、肝転移の出現は、腎癌の自然経過の中での位置づけとしてはやはり末期と考えるのが妥当であろう。

遠隔転移を有する腎癌の治療については、Maldazys¹⁰⁾は腎摘除術から転移巣出現までの NED が長いこと、Performance status が良好であること、転移巣が肺実質に限局していること、原発巣を除去してあること、が生存率の改善と関係あると述べている。

Golimbu¹¹⁾は21例の転移を有する腎癌に積極的に外科治療を行なった結果、5年以上生存した例では5年以内に死亡した例に比べて NED が長く、腎摘後2年以上経過してから転移巣が出現した症例は、2年以内に出現した例に比べて転移巣切除後の生存期間が長いと述べている。彼らは切除した原発巣に対してその大きさ、局在、浸潤度、細胞型、構築型からなる prognostic factor をつくり、この factor の合計点数が小さいこと、および転移巣を完全に切除することが転移巣切除後の生存期間を長くすると述べている。

里見¹¹⁾は転移巣の手術療法全体の指針として, slow growing case では積極的に手術し, rapid growing case では2~3カ月化学療法などで経過をみてから, 新しい転移巣の出現のないことを確かめた後に手術を決定すると述べている。

しかしながら, これらの報告では手術の対象となる転移巣は, 肺・骨・軟部組織, そして脳というのが大部分であり, 肝転移に対する治療に言及した報告は少ない。

Khoury¹²⁾は肝転移は腎癌の自然経過の中で最後に出現し, その出現は予後不良を意味すると述べ, 単発性の肝転移に対しては手術も行なわれることがあるが, 予後は非常に不良であると思われると述べている。

また, Neves¹³⁾は1970年から1980年までの158例の転移性腎癌の治療成績の分析の中で, 転移巣の部位による生存率の差は認めないが, 肝転移だけは例外で予後不良であると述べており, 一般に肝転移は積極的な治療の対象とはならない様である。

当院でも腎癌に対する治療法として, 現状では手術に勝る手段はないとの観点から, 肺・骨・脳などの転移巣に対しても積極的に手術を行なってきた。その結果, 寛解は, 1) 転移巣が curative に切除でき NED となった症例は, そうでなかった症例に比して有意に生存率が良いこと, 2) 腎摘除後の NED が長い症例の方が, 転移巣切除後の予後が良いこと, 3) 転移巣切除後の残存腫瘍の増悪の speed が緩徐である例や, 転移巣切除後の NED が長い例の方が, 全体の予後が良いこと, また, 4) 肝転移巣に対する治療の経験はないが, 肺・骨などの転移巣の部位による成績には差がないことを示した。しかし, この様な積極的な治療により生存率を向上させられる対象は限られており, そのため, 5) 転移巣が出現してから便宜上6カ月の経過観察期間をおき, この間に急激な増悪や新たな病変の出現がない症例に対してのみ, curative な手術が可能であれば積極的に治療を行なうという方針を提示している。また, slow growth を示す場合には, curative にはならなくとも, critical な転移巣のみを姑息的に手術するとも述べている(未発表)。今回検討した15例の肝転移の中にはこの条件を満たす例はなく, 積極的な治療の対象となる肝転移は非常に少ないと考えられるが, 晩期群の中には, 今後外科的治療の対象となる症例もでてくる可能性もあると考えている。

本論文の要旨は, 第76回日本泌尿器科学会総会(盛岡,

1988)において発表した。

文 献

- 1) Jaschke, W., van Kaick, G., Peter, S. and Palmtag, H.: Accuracy of computed tomography in staging of kidney tumors. *Acta Radiol. Diagn.*, 23, 593—598, 1982.
- 2) 増井宏昭: 腎細胞癌における超音波断層法による術前 Stage 診断と腫瘍 Echo pattern の意義. *日泌尿会誌*, 78, 1675—1681, 1987.
- 3) 板井悠二, 八代直文: 腹部 CT の系統診断. 第1版, 28—29, 文光堂, 東京, 1983.
- 4) Madayag, M.A., Bosniak, M.A., Kinkhabwala, M. and Becker, J.A.: Hemangiomas of the liver in patients with renal cell carcinoma. *Radiology*, 126, 391—394, 1978.
- 5) 森山紀之, 高安賢一, 村松幸男, 松江寛人, 幕内雅敏: 肝細胞癌の画像診断. *消化器外科*, 10(6), 749—756, 1987.
- 6) 日本病理学会編. 日本病理剖検輯報, 第26輯—28輯, 1984—1986.
- 7) Saito, H.: Distant metastasis of renal adenocarcinoma in patients with a tumor thrombus in the renal vein and/or vena cava. *J. Urol.*, 127, 652—653, 1982.
- 8) 里見佳昭: 腎癌の予後に関する臨床的研究—特に生体側の因子を中心に—. *日泌尿会誌*, 64, 195—216, 1973.
- 9) Maldazys, J.D. and deKernion, J.B.: Prognostic factors in metastatic renal carcinoma. *J. Urol.*, 136, 376—379, 1986.
- 10) Golimbu, M., Al-Askari, S., Tessler, A. and Morales, P.: Aggressive treatment of metastatic renal cancer. *J. Urol.*, 136, 805—807, 1986.
- 11) 里見佳昭: 治療成績からみた集学的治療の現状と問題点 A. 治療成績と今後の課題, 腎細胞癌治療の実際(町田豊平, 園田孝夫編), 初版, 25—34, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1988.
- 12) Khoury, S.: The treatment of metastasis from renal cell carcinoma. In *Proceedings of the First International Symposium on Kidney Tumors*. Ed. by R. Kuss, G., Murphy, S. Khoury and J. Karr., 541—547, Alan R. Liss, New York, 1982.
- 13) Neves, R.J., Zincke, H. and Taylor, W.F.: Metastatic renal cell cancer and radical nephrectomy: identification of prognostic factors and patient survival. *J. Urol.*, 139, 1173—1176, 1988.

(1988年9月29日受理)