隣接臓器に進展した腎細胞癌に対する治癒的 および非治癒的腎摘出術の成績

信州大学泌尿器科 (主任: 小川秋實教授)

渡辺 健二 井門 慎介 平林 直樹 小川 秋實

昭和伊南病院泌尿器科

富 田 康 敬

厚生連篠ノ井総合病院泌尿器科

和 食 正 久

RESULTS OF CURATIVE OR NON-CURATIVE NEPHRECTOMY FOR RENAL CELL CARCINOMA INVADING ADJACENT ORGANS

Kenji Watanabe, Shinsuke Ikado, Naoki Hirabayashi and Akimi Ogawa

Department of Urology, Shinshu University School of Medicine

(Director: Prof. A. Ogawa)

Yasunori Tomita

Division of Urology, Showa Inan General Hospital

Masahisa Wajiki

Division of Urology, Shinonoi General Hospital

We reviewed 12 patients who had undergone curative or non-curative nephrectomy for renal cell carcinoma invading adjacent organs (stage T4). 83 patients with renal cell carcinoma confined within the perirenal fascia (T1-T3) who had undergone nephrectomy served as controls. Of the 12 patients with T4 tumor 6 had undergone simultaneous excision of involved adjacent organs (hemicolectomy in 4, resection of the tail of pancreas in 5, splenectomy in 2). At operation 6 patients with T4 tumor had distant metastasis, 3 had fixed lymph node metastases, and 4 had tumor extension into the main renal vein or vena cava. Although T4 tumor had distant or fixed lymph node metastasis more frequently than T1-T3 tumors, the incidence of gross tumor thrombus showed no such difference between T3 and T4 tumors. Postoperative follow-up of patients with T4 tumor showed that local recurrence developed within 9 months in 3 of 5 patients who had undergone curative excision, new distant metastasis developed within 6 months in 5 patients, 1 patient died of acute renal failure in the early convalescence, 10 patients died of the disease within 12 months and 1 died of the disease in 31 months. Pathological examination showed that T4 tumors tended to be classified as grade 3, to extend in an infiltrating fashion and to have a sarcomatoid structure. Patients who had a tumor where these three histological features were dominant died to tumor within 3 months after nephrectomy. These results indicate that curative excision of T4 renal cell carcinoma is not only difficult, but frequently associated with early local recurrence and new distant metastasis. A more effective adjuvant therapy is required to improve the prognosis of T4 renal carcinoma.

Key words: renal cell carcinoma, nephrectomy, extended surgery

要旨: 隣接臓器に進展した腎細胞癌 (T4) 12例について病理組織像と腎摘出術後の転帰を調査した。進展度がそれ以下の腎細胞癌で同時期に腎摘出術を行った89例のうち T 病期を確定できた83例を対照として同様の調査を行った。T4 12例のうち 6例に隣接臓器合併切除を施行した (結腸半切 4例, 脾尾部切除 5例, 脾摘 2例)。T4症例のうち 6例に初診時遠隔転移が, 3例に手術時に固定したリンパ節転移が認

められ、これらは T1～T3症例に比し有意に高率であった。T4症例のうち 4 例に手術時に腎静脈に及ぶ腫瘍血栓が認められたが、その頻度は T3症例と有意差はなかった。治癒切除できた 5 例中 3 例が術後 9 カ月以内に局所に再発を起こした。T4症例の 5 例では術前に見られなかった新しい遠隔転移が腎摘出後 6 カ月以内に発現した。術後急性腎不全で死亡した 1 例を除く 11例が術後 3 年以内に癌死し、そのうち 10例は 1 年以内に死亡した。T4症例のうち術後自宅療養あるいは社会復帰（performans status 2以下）できた期間が 2 カ月を越えた症例は 3 例であった。組織学的には T4は細胞異型度 G3, 浸潤様式 γ , 肉腫様構築を持つことが多く、これらのすべてを主成分として有した症例は術後 3 カ月以内に癌死した。これらの結果から、T4腎細胞癌は治癒切除が難しく、しかも局所再発と遠隔転移が術後早期に起こりやすいと言える。T4症例の予後の改善には、より有力な補助療法が必要と思われる。

キーワード：腎腫瘍，腎摘出術，拡大手術

結 言

隣接臓器へ進展した腎細胞癌に対する腎摘出術の成績は、1980年代前半までは Robson 分類に基づいて、遠隔転移を有する場合と一括して論じられていた。1980年代後半から TNM 分類が行われるようになってからも、隣接臓器へ進展した腎細胞癌（T4）は極めて予後が悪く、しかも症例数が少ないため、病理像や転帰について詳しく論じた報告はほとんどなく、臓器合併切除を含む拡大手術あるいは明らかに非治癒切除に終わる症例の腎摘出術の意義についても不明の点が多い。われわれは、過去12年間に 1 臓器遠隔転移例 6 例を含む T4腎細胞癌12例に対して、臓器合併切除を含む拡大手術あるいは非治癒切除に終わる場合でも術後の補助療法に期待して腎摘出術を施行し、その病理像と転帰から T4腎細胞癌に対する治癒的および非治癒的腎摘出術の意義について考察した。

対象と方法

信州大学泌尿器科において1978年 4 月から1990年 3 月までの12年間に、腎細胞癌99例に対し腎摘出術を施行した。このうち病期 T4の腎細胞癌は10例であった。これに関連病院の 2 例を加え、腎摘出術を行った T4腎細胞癌12例について病理組織像と転帰を調査した。なお、同時期に信州大学泌尿器科で腎摘出術を行った病期 T3以下の89例のうち、T 病期を確定できた83例について、対照として同様な調査を行った。病理所見と病期は腎癌取り扱い規約¹⁾に基づいて分類した。腸腰筋の中に腎腫瘍と連続する明らかな腫瘍塊を認めた 3 例は、病理組織学的に腫瘍境界が検索されていなくとも T4症例に含めた。

生存率は Kaplan-Meier 法にて算出した。起算日は手術日とし、転帰は1990年 9 月10日をもって判定した。有意差検定は Generalized Wilcoxon 検定、尤度比法、 χ^2 検定および Mann-Whitney U 検定を用いた。

結 果

調査対象症例を表 1 に示す。調査対象95例の経過観察期間は中央値 1 年10カ月、最長11年 5 カ月で、7 例は追跡調査不能であった。

転帰の判明した88例の 5 年生存率は全体で54%、T2（43例）、T3（32例）はそれぞれ82%、26%であった。T4（12例）は 1 年生存率 8 %、3 年生存率 0 % であった。

表 2 に T4症例の病期、浸潤部位、臓器合併切除の有無、肉眼的な治癒切除の有無、術後の局所再発の有無、術後新たな他臓器転移の有無、転帰を示す。明らかな腫瘍浸潤部位を指で剝離したり、明らかなリンパ節転移を取残したり、腫瘍をこぼした場合は腫瘍残存に含めた。6 例に臓器合併切除を施行した。12例中 7 例が治癒切除できず、治癒切除と思われた 5 例のうち 3 例は術後 9 カ月以内に局所再発を起こした。腎摘出術前に遠隔転移が明らかでなかった 6 例中 4 例に術後遠隔転移が出現し、腎摘出術前に遠隔転移の認められた 6 例中 2 例に術後新たな他臓器転移が出現した。新たな遠隔転移の出現は 6 例中 5 例が腎摘出術後 6 カ月以内であった。術後急性腎不全で死亡した 1 例を除く全例が腎摘出後 3 年以内に癌死し、そのうち10例は 1 年以内に死亡した。剖検所見では、手術時に認められた浸

表 1 対象症例

	T1-T3	T4
症例数	81	12
男	61	8
女	22	4
年齢(歳)	33～83	33～72
(平均)	62	56
患側 右	33	3
左	50	9

表2 T4症例の病期、浸潤組織および転帰

症例	病 期			浸 潤 組 織	腫瘍 残存	局所 再発	新転移	転起	生存 月数
	V	N	M						
1	x	x	0	[脾],[結腸]	—	+*	+(肺)	癌死	7
2	1b	x	0	肝,体壁,[結腸]	+	++	?	癌死	3
3	2	x	1(肺)	[脾],[脾],[結腸]	—	?	?	癌死	9
4	1a	3	0	[脾],[脾],[大網]	—	++	+(肺)	癌死	9
5	2	2	1(肺)	[脾]	+	?	?	癌死	1
6	1b	2	0	[脾],[結腸]	+	+	+(肺)	癌死	3
7	1a	3	1(骨)	腸腰筋,結腸間膜	+	+	+(肺)	癌死	12
8	x	x	1(肺)	肝	+	+*	?	腎不全	0.5
9	1a	3	0	横隔膜	—	++	?	癌死	3
10	1a	x	0	腸腰筋	+	?	+(骨)	癌死	31
11	x	x	1(肺)	肝,腸腰筋,結腸間膜	+	++	?	癌死	12
12	0	0	1(肺)	結腸間膜	—	—	+(脳)	癌死	10#

[] = 部分切除臓器, ++ = 腹壁に及ぶ巨大な再発, * = 剖検で局所再発あり,
= 1990年11月3日死亡

表3 T4症例の組織型および腫瘍径

症例	構築型	異型度	浸潤様式	腫瘍径(cm)
1	肉腫様	G2>G3	γ	13
【2】	肉>胞	G3>G2	γ	17
3	肉=胞	G3>G2	β	15
4	肉=胞=乳	G3	β	15
【5】	肉腫様	G3	γ	13
【6】	肉腫様	G3	γ	15
7	乳頭	G2	β	15
8	胞巢	G1>G2	β	11
【9】	肉>胞	G3>G2	γ	10
10	胞=乳	G2	α	3.5
11	乳頭	G1>G2	$\beta>\alpha$	15
12	胞>肉	G2>G3	β	7.5

表4 病期と転移、静脈浸潤の関係

	T1	T2	T3	T4	計
M+(%)	0/1	4/46(9)	9/36(25)	6/12(50)	19/95(20)
V+(%)	0/1	6/43(14)	11/30(37)	4/9(44)	21/82(26)
V 2		2/43	4/30	2/9	8/82
N+	0/1	0/7	3/7	5/6	8/21
N 3			1/7	3/6	

M+は術前遠隔転移有り、V+は腎静脈あるいは大動脈に腫瘍血栓有り、V2は大静脈に腫瘍血栓有り、N+は所属リンパ節に転移有り、N3は固定リンパ節転移有り、分母は調査症例数、分子は陽性症例数、
静脈浸潤不明13例、リンパ節転移不明74例（リンパ節生検で転移の見られなかった T3 4例はリンパ節転移不明とした。）

潤部位から離れた摘出床に接する臓器表面にも局所再発が認められた。

表3にT4症例の組織学的所見および腫瘍の長径を示す。腫瘍径は10例(83%)が長径10cm以上であった。なお、T2症例の16%、T3症例の32%が長径10cm以上であった。肉腫様構築、G3、浸潤様式 γ の全てを主成分として有していた4例(症例2、5、6、9)が術後3ヵ月以内に癌死した。

表4にT病期別の術前遠隔転移と静脈浸潤、所属リンパ節転移の有無を示す。病期が進むと術前遠隔転移の合併頻度が増加した($p<0.01$)。静脈内に腫瘍を認めないもの(pV0)と腫瘍からの還流静脈内に浸潤があるもの(pV1a)を腫瘍血栓なし(V-)、腎静脈内に腫瘍血栓があるもの(pV1b)と大静脈内に腫瘍を認める

もの(pV2)を腫瘍血栓あり(V+)とすると、病期が進むと腫瘍血栓を有する率が高くなった($p<0.01$)。ただし、腫瘍血栓の頻度は、T3症例とT4症例の間で有意差は認められなかった。95例のうちリンパ節郭清は13例(T1~T3 12例、T4 1例)に行い、全例組織学的に陰性であった。術中触診及び視診で転移の疑われるリンパ節は摘出した(T3: 7例、T4: 6例)が、T4症例は触診及び視診で明らかなリンパ節転移を有する率が高く($p<0.01$)、しかも固定されたリンパ節が多かった。

表5に組織学的検索ができた92例のT病期と細胞異型度、浸潤様式との関係を示し、表6に追跡調査ができた86例の細胞異型度、浸潤様式別の生存率を示す。生存率は異型度が高いほど低く、浸潤様式が α 、 β 、 γ の順に低かった。T4症例には異型度G3を主とするも

表5 細胞異型度，浸潤様式とT病期別の症例数

	T1	T2	T3	T4	計
異型度					
1	0	13	3	0	16
2	0	29	26	4	59
3	1	3	5 (1)	8 (6)	17
浸潤様式					
α	0	30	7	1	38
β	1	14	24	6	45
γ	0	1	3	5	9
計	1	45	34	12	92

細胞異型度，浸潤様式は，組織中に認められた最も悪性度の高いものを表示した。()内はG3を主とした(G3, G3>G2)症例数を示す

のと浸潤様式 γ が多かった(それぞれ $p<0.01$, $p<0.05$)。なお, T3で異型度G3を主とした1例は術後3カ月で癌死し, T2~3で浸潤様式 γ の4例のうち1例は術後3カ月で癌死し, 他の3例は術後7カ月未満で癌有り生存中であった。肉腫様構築が見られた9例中8例がT4症例であり, 他の1例(T2)は術後9カ月で癌死した。細胞異型度G3を主とするもの, 浸潤様式 γ , 肉腫様構築のいずれかを有する症例は1年生存率が0%であった。

図1にT4症例の腎摘出術後のperformans statusを示す。術前に保存的方法で制御できない症状があったのは1例(症例10)のみであった。術後performans status 2以下の状態を得ることができた症例は退院できた6例であった。術後1カ月以内に死亡した2例を除く10例のうち5例は術後1.5カ月以内に退院できな

図1 T4症例の performans status の経過

P. S.=performans status
[Solid bar]=入院期間(P. S. > 3)、[Hatched bar]=自宅療養期間(P. S. < 2)
症例1、7は関連病院で開腹手術を受け、摘出不能と判断された症例。
O=OK-432、I=interferon、C=MMC、5-FU
症例2は術前補助療法(O+C+progesterone)施行。
症例7は腎摘出術前に腎動脈塞栓術を受けた。

かったが、その理由は腓液瘻あるいは高Ca血症の治療(症例1, 3), 放射線療法(症例2), 免疫化学療法(症例12)のためであった。残る1例(症例9)は術後早期の局所再発のため退院できずに死亡した。1例(症例12)は術後5カ月目に脳転移に対する摘出術を受けたが、脳転移による症状が改善しないまま癌死した。

T4症例のうち術後自宅療養(Performans status 2

表6 細胞異型度，浸潤様式別の生存率

	症例数	生存月数中央値	1年生存率(%)	3年生存率(%)	5年生存率(%)
異型度					
1	16	34	93	93	93
2	54	22	87	67	38
3	16 (7)	7.5 (3)	32 (0)	32	32
浸潤様式					
α	36	33	94	8	82
β	41	19	77	60	29
γ	9	4	0		

細胞異型度，浸潤様式は，組織中に認められた最も悪性度の高いものを表示した
()内はG3を主とした(G3, G3>G2)症例を示す
*: $p<0.05$ **: $p<0.001$

以下)できた期間が2カ月を越えた症例は3例であった。このうち1例(症例4)は自宅療養期間中に月経の再現が認められた。他の1例(症例10)は腰筋に浸潤した腫瘍を鈍的に剝離摘出したが、明らかな遠隔転移や局所再発なしに術後2年間は社会活動ができた。残る1例(症例11)はインターフェロンで肺転移が縮小したが、術後9カ月目に肺転移の増悪と局所再発が現れた。

考 察

腎摘出術を行い病期を確定し得た95例の腎細胞癌のうち転帰の判明した88例の5年生存率は全体で54%、T2、T3はそれぞれ82%、26%であったが、この結果は諸家の報告とほとんど同じである²⁾⁻⁵⁾。腎摘出術を行ったT4症例(12例)については1年生存率が8%、3年生存率が0%と著しく不良で、腎摘出術を受けなかったT4症例の生存率の報告と比較すると腎摘出術による延命効果はなかったと言える⁶⁾⁷⁾。

従来、T4腫瘍は遠隔転移を有する場合と一括してStage IVとして論じられていたため、T4腫瘍に対する腎摘出術の成績は僅かしかなく、しかもそれぞれ数例についての成績を述べているに過ぎないが、いずれも早期に癌死している³⁾⁻⁵⁾。T4症例の生存率がT3に比べて著しく低いのは、手術時すでに遠隔転移を伴っていることが多いことに加えて、所属リンパ節転移、特に固定したリンパ節転移が多く、また隣接臓器への浸潤が可視的浸潤にとどまらないことが原因である。この状態では、たとえ隣接臓器浸潤を合併切除しても治癒切除は期待できないか、あるいは困難である。その結果、早期の再発や広範転移が多くなるのは当然と言える。DeKernionは、術後6カ月以内の遠隔転移出現例は予後不良で、局所再発の見られた症例の86%は1年以内に死亡し、腫瘍を取残した場合の6カ月生存率は20%、1年生存率は0%であったと述べているが⁸⁾、われわれの結果とはほぼ一致する。

T3腫瘍では周囲組織を圧排するように増大することが殆どであるが、T4腫瘍では周囲組織へ浸透するように増大する。このことは、組織学的検索でT4腫瘍は異型度G3、浸潤様式 γ 、肉腫様構築が多かった事実に符合する。癌組織のこのような生物学的特徴が、隣接臓器への浸潤を起こし、リンパ節転移や遠隔転移を早期に生じ、その結果、治癒切除を困難にしていると考えられる。すなわち、T3病期が進展してT4病期になるとするより、T4腫瘍は他の病期の腫瘍と異なる生物学的特徴を持ち、進展様式が異なると考えるほうが妥当

である。勿論、このような癌がT3以下の病期で発見されることもあるが、自験例ではそのような症例の成績が不良であった事実もこの説明を支持している。なお、腎静脈と大静脈の腫瘍血栓の合併頻度は、T3とT4腫瘍の間に有意差がみられなかったため、この有無がT3とT4症例の生存率の差に大きな意義があったとは考えられない。

T4症例に対する腎摘出術の目的は、1) 予後の改善、2) 保存的に制御できない愁訴の改善の2つがある。しかし、後者に該当する症例は自験例では僅か1例であった。多くの場合は手術で予後を改善できるかが問題である。予後については単に生存期間についてではなく、生活の質について論じる必要がある。少なくとも退院して日常生活がある期間でなければ治療の意義があったとはいえない。その観点から自験例の成績をみると、手術の意義があったと考えられるのは12例中3例(25%)のみである。若干例でもこのような症例があったことは手術の意義を否定することにならないが、多くの場合は手術を契機にperformans statusが低下し、手術合併症で死亡する危険性もあることは無視できない。

手術の意義があったといえる症例を増やすには手術適応の判断が大きな比重を占めることになる。多臓器に遠隔転移がある時は腎摘出術の適応とならないことは一致した見解である⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾。原発腫瘍の組織学的悪性度が低い場合は、1臓器(特に肺)に遠隔転移があっても原発腫瘍を完全に切除できれば、局所再発なしの長期生存が起り得るので¹⁰⁾¹¹⁾、その場合は完全に切除できるか否かが次の問題である。しかし、腹壁への浸潤や大血管を巻き込んでいる場合を除くと、術前に判断が困難なので、試験開腹が必要になる⁹⁾。開腹して治癒切除が不可能と判断した場合は、浸潤部の凍結切片の組織像検索で、肉腫様構築または異型度G3が認められれば腎摘出術を断念したほうが現状では適切である。これらの組織像がない時は、術後の腎床への放射線照射の效果に期待して姑息的腎摘出術を行うのも一つの方法として許されるであろう⁹⁾。ただし、その意義については術前の腎動脈塞栓術や免疫化学療法の有効性ととともに今後検討されるべき課題である。

結 語

腎摘出術を施行したT4腎細胞癌12例について、臨床経過と病理組織所見を検討して、次の結果を得た。

T4腎細胞癌は手術時に遠隔転移や固定したリンパ節転移があることが多く、肉眼的に治癒切除と思われ

た症例でも術後早期に局所再発や遠隔転移を起こした。1年生存率は8%, 3年生存率は0%であった。病理組織学的には細胞異型度G3, 浸潤様式 γ , 肉腫様構築を持つことが多く, この3種の組織学的所見のすべてを主成分とした腫瘍の症例は腎摘出術後3カ月以内に癌死した。腎摘出術後に退院し, 2カ月以上自宅での日常生活が可能であった症例は3例であった。腎摘出術の意義があったといえる症例を増やすには手術適応の判断を厳しくし, 予後を改善するにはさらに新しい術前術後の補助療法が必要である。

本論文の要旨は第55回日本泌尿器科学会東部総会で発表した。

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会: 腎癌取扱い規約(第1版), 金原出版, 東京, 1983.
- 2) 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.
- 3) 西尾恭規, 西村一男, 飛田収一, 岡田裕作, 竹力秀雄, 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摘除術の治療成績, 第1報. 腎癌取扱い規約による進展度分類と予後. 泌尿紀要, 33, 337—343, 1987.

- 4) 勝岡洋治, 河村信夫: 腎癌の手術療法—進展度分類法に基づいた手術療法の評価—. 泌尿器外科, 1, 13—18, 1988.
- 5) 本間之夫, 杉本雅幸, 箕和田滋, 東原英二, 阿曾佳郎: 腎細胞癌124例の治療成績. 日泌尿会誌, 81, 726—731, 1990.
- 6) 里見佳昭, 高井修道, 福島修司: 腎細胞癌摘出不能例の検討. 臨泌, 31, 995—999, 1977.
- 7) 本間之夫, 阿曾佳郎: 拡大手術の意義と限界—腎細胞癌. 癌と化学療法, 16, 1078—1084, 1989.
- 8) de Kernion, J.B., Ramming, K.P. and Smith, R. B.: The natural history of metastatic renal cell carcinoma: A computer analysis. J. Urol., 120, 148—152, 1978.
- 9) de Kernion, J.B.: Management of renal adenocarcinoma. in Genitourinary Cancer Management. p. 187—217, Lea & Febiger, Philadelphia, 1987.
- 10) Maldazys, J.D. and de Kernion, J.B.: Prognostic factors in metastatic renal carcinoma. J. Urol., 136, 376—379, 1986.
- 11) 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.

(1992年2月4日受理)