T 4 腎癌の治療と予後に関する検討

横須賀共済病院泌尿器科

福田 百 邦 里 見 佳 昭

神奈川県立足柄上病院泌尿器科

中 橋 満

茅ヶ崎市立病院泌尿器科

仙 賀 裕

横浜赤十字病院泌尿器科

大 古 美 治

国立横須賀病院泌尿器科

宇 田 川 幸 一

秦野赤十字病院泌尿器科

朝 倉 智 行

TREATMENT AND PROGNOSIS OF T 4 RENAL CELL CARCINOMA

Momokuni Fukuda and Yoshiaki Satomi

Department of Urology, Yokosuka Kyosai Hospital

Mitsuru Nakahashi

Department of Urology, Kanagawa Prefectural Ashigarakami Hospital

Yutaka Senga

Department of Urology, Chigasaki Municipal Hospital

Yoshiharu Oogo

Department of Urology, Yokohama Red Cross Hospital

Kouichi Udagawa

Department of Urology, National Yokosuka Hospital

Tomoyuki Asakura

Department of Urology, Hatano Red Cross Hospital

(Background) We studied the cases with T 4 renal cell carcinoma (RCC) to characterize the factors associated with prolonged survival and to clarify the indication of extended nephrectomy.

(Materials and Methods) The study population consisted of 53 patients (44 male and 9 female) with pT 4 RCC treated at the Yokohama City University Hospital and its affiliated hospitals from 1965 to 1994. Survival rates were analyzed with respect to clinicopathological factors (patient age, sex, symptom, tumor growing type, tumor size, histological grade, cell type, structural type, lymphnode metastasis, vein invasion, distant metastasis and extended nephrectomy).

(Results) One-year, 2-years, and 3-years survival rates of the cases with T 4 RCC were 30.4%, 16.4%, and 9.4% respectively. In univariate analysis, improved survival were correlated with no extra-urinary symptom (Logrank : $p = 0.0048$, Wilcoxon : $p = 0.0423$), no lymphnode metastasis (Logrank : $p = 0.1045$, Wilcoxon : $p = 0.0199$), no distant metastases (Logrank : $p = 0.0007$, Wilcoxon : $p = 0.0006$), and enforcement of extended nephrectomy (Logrank : $p = 0.0018$, Wilcoxon : $p = 0.0008$). In 28 cases with extended nephrectomy, improved survival was correlated with no extra-urinary symptom, no abdominal wall invasion and no distant metastases. In 5 cases with more than 3 year

survival after extended nephrectomy, 4 cases were found to have no distant metastases at the time of operation. Non-operative therapy including interferon for 20 cases without extended nephrectomy were almost ineffective.

(Conclusions) These results indicate that if curative excision for T 4 RCC cases without distant metastases could be done, some patients might be appropriate candidates for extended nephrectomy.

Key words : T 4 RCC, treatment, prognosis

要旨：(背景と目的) T 4 腎癌の予後規定因子および拡大腎摘の適応を明確にする事を目的として検討した。

(対象と方法) 対象は 1965 年より 1994 年までに横浜市大およびその関連病院で経験した pT 4 腎癌症例 53 例で、生存率を臨床病理学的諸因子(年齢、性、発見契機、発育型、腫瘍径、異型度、細胞型、構築型、リンパ節転移の有無、静脈侵襲の有無、遠隔転移の有無、拡大腎摘の有無)の項目別に検討した。

(結果) 単変量解析で有意差が認められた予後因子は、発見契機、遠隔転移の有無、拡大腎摘の有無であり、リンパ節転移の有無に傾向差を認めた。拡大腎摘施行例 28 例に限って検討すると、遠隔転移のない症例、腹壁浸潤のない症例および尿路外症状のない症例が予後良好であった。

(結語) T 4 腎癌の予後因子の中で、遠隔転移、リンパ節転移、尿路外症状および腹壁浸潤の有無が重要であった。根治的切除が可能と判断される症例は、手術適応となる症例も認められた。遠隔転移およびリンパ節転移のある症例では、原則的には、手術適応外であるが、転移巣の発育速度を見極め、slow growing 症例である事が確認できれば、拡大腎摘を施行する事も一法と考えられた。

キーワード：T 4 腎癌、治療、予後

緒 言

腎癌に対する治療は、非観血的治療の有効性に多くを期待できない現在、手術的摘除が原則と考えられる。腎癌取り扱い規約¹⁾における T 4 症例、即ち、Gerota 筋膜を越えて周囲組織へ浸潤する症例に関しては、TNM 分類で N 0, M 0 であっても、stage IV 症例として一括されており、予後不良であるという認識がなされているものと考えられる。

今回、著者らは T 4 症例の臨床的特徴および治療法、特に手術の適否に関して検討したので報告する。

対象および方法

対象は 1965 年 1 月より、1994 年 12 月までに横浜市大とその関連病院で経験した腎癌 1,301 例中 pT 4 症例と診断された 53 例である。組織採取法ならびに病期診断法の内訳は、手術に拠った症例 28 例、開腹生検に拠った症例 15 例、MRI、血管造影等の画像診断で腎癌発見時点で明らかに T 4 と診断され、病理解剖にて組織学的に pT 4 腎癌と診断された症例 10 例である。

症例の発育型は里見の分類²⁾に拠って分類した。病理組織学的異型度分類も、里見の分類^{3,4)}による 4 分類法を採用したが、他は腎癌取り扱い規約¹⁾に従った。予後に関しては、転居転院による脱落例 3 例および他因死(肝硬変)の 1 例を含む全 53 例を対象とし、生存率は

Kaplan-Meier 法を用い、生存率の有意差検定は Logrank 検定および一般化 Wilcoxon 検定に拠った。なお生存期間の起算日は手術日、手術非施行例は初診日とし、判定日は 1998 年 4 月 30 日とした。

結 果

1. 臨床および病理学的背景と予後

まず、症例の背景因子に関しては、性、年齢は男性 44 例(平均 60.8 歳)、女性 9 例(平均 62.3 歳)であった。臨床的背景で特記すべき点は、腫瘍径 5 cm 以下でも 2 例(3.8%; 実際には、4.0 cm および 5.0 cm)、slow type で 2 例(4.3%)、および偶発癌で 3 例(5.7%)が T 4 症例であった点である。

実際の左右別の隣接浸潤部位は、右腎癌 25 例では、結腸間膜が 11 例と最も多く、次いで十二指腸が 6 例、肝臓が 5 例、腹壁 4 例、上行結腸 3 例、腸間膜、脾臓、胆嚢がそれぞれ 1 例の順であった。左腎癌 28 例では、結腸間膜 12 例、脾臓および腹壁がそれぞれ 7 例、下行結腸が 4 例、脾臓が 3 例、胃および十二指腸がそれぞれ 1 例の順であった。

隣接浸潤部位を除く遠隔転移に関しては、遠隔転移陽性例 28 例中、肺 31 例、骨 11 例、肝臓 8 例、皮膚 3 例、Virchow リンパ節 2 例、脳、胸膜、膀胱がそれぞれ 1 例の順であったが、遠隔転移を認めない症例も 25

例 (47.2%) と約半数を占めた。

病理組織学的には, grade 4 が 36 例 (67.9%), 紡錘細胞型ないし多形細胞型を含む症例が 32 例 (60.4%), 充実型を含む症例が 36 例 (67.9%) と, 悪性度の高い症例が約 7 割を占めた。しかしながら grade 2 症例も 7 例 (13.2%) と, 少数ではあるが, low grade 症例も認められた。

前記のように, 症例の背景因子は予後不良因子が多くを占めている⁵⁾ため, 全症例の 1 年, 2 年, 3 年生存率は, それぞれ, 30.4%, 16.4%, 9.4% と低値であった。

Table 1 に示したように, 患側, 性, 発見契機, 発育

型, 腫瘍径, 浸潤部位, 異型度, 細胞型, 構築型, 静脈侵襲, リンパ節転移, 遠隔転移, 手術 (拡大腎摘) に関して, 各因子別に 2 群に分け, 単変量解析を施行すると, 有意差の得られた因子は, 発見契機即ち, 尿路外症状の有無 (Logrank : $p=0.0048$, Wilcoxon : $p=0.0423$), 遠隔転移の有無 (Logrank : $p=0.0007$, Wilcoxon : $p=0.0006$) および拡大腎摘の有無 (Logrank : $p=0.0018$, Wilcoxon : $p=0.0008$) であり, リンパ節転移の有無も一般化 Wilcoxon 検定においては有意差が得られた ($p=0.0199$)。

上記 4 項目の予後規定因子のうち, 有意な独立因子

Table 1 Results of univariate analysis in the cases with T4 RCC according to the clinicopathological factors (n = 53)

Prognostic factors			Survival rates (%)			
			1yr.	2yrs.	3yrs.	
Side	Right	(n = 25)	25.5	17.0	8.5	N. S.
	Left	(n = 28)	32.5	16.3	12.2	
Sex	Male	(n = 44)	25.4	17.8	12.7	N. S.
	Female	(n = 9)	44.4	11.1	0	
Symptom	Incidental/Urinary	(n = 31)	41.2	30.0	18.7	Logrank : $p=0.0048$ Wilcoxon : $p=0.0423$
	Extra-Urinary	(n = 22)	13.6	0	0	
Growing type	Slow	(n = 3)	33.3	33.3	33.3	N. S.
	Inter./Rapid*	(n = 50)	26.7	13.3	8.9	
Tumor size	≤ 10cm	(n = 19)	23.0	11.5	5.7	N. S.
	> 10cm	(n = 34)	32.4	19.5	13.0	
Invasive sites	Mesocolon/ Abd. viscera	(n = 42)	25.9	18.1	12.9	N. S.
	Abd. wall**	(n = 11)	36.4	0	0	
Grade	2/3	(n = 17)	32.4	25.9	12.9	N. S.
	4	(n = 36)	27.5	12.1	9.2	
Cell type	S/P (-)	(n = 21)	31.2	15.6	10.4	N. S.
	S/P (+)	(n = 32)	26.4	16.5	9.9	
Structure	Solid (-)	(n = 17)	38.8	19.4	12.9	N. S.
	Solid (+)	(n = 36)	24.4	15.3	9.2	
Vein invasion	≤ V1a	(n = 40)	27.6	19.3	13.8	N. S.
	≥ V1b	(n = 13)	30.8	7.7	0	
Lymphnode metastasis	(-)	(n = 25)*	40.4	22.4	9.0	Logrank : $p=0.1045$ Wilcoxon : $p=0.0199$
	(+)	(n = 28)#	19.1	11.5	11.5	
Distant metastasis	(-)	(n = 25)	44.3	31.0	22.2	Logrank : $p=0.0007$ Wilcoxon : $p=0.0006$
	(+)	(n = 28)	14.3	3.6	0	
Extended nephrectomy	(-)	(n = 25)	13.3	4.4	4.4	Logrank : $p=0.0018$ Wilcoxon : $p=0.0008$
	(+)	(n = 28)	42.9	27.3	15.6	

* Inter : Intermediate type, ** : Abd. wall : Abdominal wall containing 1 case with invasion to abdominal viscera (liver), # : containing 3 cases with lymphnode swelling at the time of open RCC biopsy, N. S. : Non-significant

Table 2 Results of multivariate analysis in the cases with T4 RCC using Cox's proportional hazard model (n=53)

Variables	Categories		Hazard ratio (95% C. I. *)	p-value
	Unfavorable	Favorable		
Symptom	Extra-urinary	Incidental/Urinary	1.383 (0.681-2.808)	0.1667
Lymphnode metastasis	N(+)	N(-)	1.166 (0.583-2.339)	0.2436
Distant metastasis	M(+)	M(-)	1.151 (0.572-2.299)	0.2499
Extended nephrectomy	(-)	(+)	2.016 (1.067-4.327)	0.0438

* C. I. : Confidence interval

Table 3 Directly invasive sites and operative methods in T4 RCC cases with extended nephrectomy (n = 28)

Sites	Right side (n = 10)	Left side (n = 18)	Operative methods
Abdominal wall	4	5	Partial resection (n=9)
Mesocolon	2	5	Partial resection of mesocolon (n=5) Partial resection of colon and mesocolon (n=2)
Liver	2	4	Partial resection (n=6)
Duodenum	1	0	Partial resection (n=1)
Colon	1	4	Partial resection (n=5)
Spleen	0	4	Splenectomy (n=4)
Pancreas	0	4	Partial resection (n=4)

を判定するため、Cox の比例ハザードモデルを用いて検討すると、拡大腎摘の有無のみに独立性が認められた (Table 2)。

2. 術前術中診断の背景

術前 T 3 腎癌と診断し、術中 T 4 と判定された症例は、16 例 (30.2%) 認められた。この内 15 例 (93.8%) は、生検のみの試験開腹に終わっていた。CT および超音波検査が一般的となる前後という観点から 1965 年から 1985 年までの症例 17 例と 1986 年から 1994 年までの症例 36 例の 2 群に別けて検討すると、時代の古い症例で 9 例 (52.9%) と半数以上が術前 T 3 と診断されていたが、近年の症例では、術前 T 3 と診断された症例は 7 例 (19.4%) と少なく、近年の症例で診断率が向上していた。しかしながら、CT、血管造影および MRI まで施行しても、術前 T 3 と診断された症例が近年の症例で 3 例 (8.3%) 認められ、これら 3 例

は 10 cm を越える症例であり、特に腫瘍径の大きな症例で術前画像診断が現在でも難しい事を物語る結果であった。

3. 治療背景と予後

治療法を大きく、手術 (拡大腎摘) 施行例 (28 例)、非施行例 (25 例) の 2 群に分けて予後に関して検討した。Table 1 に示したように手術施行例が非施行例より予後良好であったが、それぞれの背景因子の比較を行なった。遠隔転移陽性例は、手術施行例で 11 例 (39.3%)、非施行例で 17 例 (68.0%) であり、有意 ($p < 0.05$) に非施行例に多く、リンパ節転移陽性例でも、手術施行例で 10 例 (35.7%)、非施行例で 18 例 (72.0%) と有意 ($p < 0.01$) に非施行例に多かった。尿路外症状陽性例は、手術施行例で 11 例 (39.3%)、非施行例で 11 例 (44.0%) と有意差は得られず、腹壁浸潤陽性例は施行例で 9 例 (32.1%)、非施行例で 2 例 (8.0%) と、逆

Table 4 Results of univariate analysis in T4 RCC cases with extended nephrectomy according to the clinicopathological factors (n=28)

Prognostic factors			Survival rates(%)			
			1yr.	2yrs.	3yrs.	
Side	Right	(n=10)	40.0	30.0	10.0	N. S.
	Left	(n=18)	42.1	24.1	18.1	
Sex	Male	(n=23)	32.2	27.6	18.4	N. S.
	Female	(n=5)	80.0	20.0	0	
Symptom	Incidental/Urinary	(n=17)	56.7	44.1	25.2	Logrank : p=0.0067 Wilcoxon : p=0.0206
	Extra-Urinary	(n=11)	18.2	0	0	
Growing type	Slow	(n=1)	100	100	0	N. S.
	Inter./Rapid*	(n=27)	38.9	23.3	15.6	
Tumor size	≤ 10cm	(n=9)	33.3	22.2	11.1	N. S.
	> 10cm	(n=19)	45.1	28.2	16.9	
Invasive sites	Mesocolon/					Logrank : p=0.0583 Wilcoxon : p=0.0772
	Abd. viscera	(n=19)	44.7	33.6	22.4	
	Abd. wall**	(n=9)	33.3	11.1	0	
Grade	2/3	(n=9)	40.0	26.7	13.3	N. S.
	4	(n=19)	42.1	26.3	15.8	
Cell type	S/P(-)	(n=10)	35.0	23.3	11.7	N. S.
	S/P(+)	(n=18)	44.4	27.8	16.7	
Structure	Solid(-)	(n=9)	40.0	26.7	13.3	N. S.
	Solid(+)	(n=19)	42.1	26.3	15.8	
Vein invasion	≤ V1a	(n=19)	45.1	33.8	22.6	N. S.
	≥ V1b	(n=9)	33.3	11.1	0	
Lymphnode metastasis	(-)	(n=18)	47.9	29.9	12.0	N. S.
	(+)	(n=10)	30.0	20.0	20.0	
Distant metastasis	(-)	(n=17)	56.5	37.6	25.1	Logrank : p=0.0198 Wilcoxon : p=0.0131
	(+)	(n=11)	18.2	9.1	0	

* Inter : Intermediate type, ** : Abd. wall : Abdominal wall containing 1 case with invasion to abdominal viscera (liver), N. S. : Non-significant

に施行例に有意 ($p < 0.05$) に多かった。

全体としては、手術施行例に予後良好な因子が多い傾向であった。

A. 観血的治療

手術施行例における浸潤臓器および術式を Table 3 に示した。なお、手術例は全て経腹的腎摘および患側のリンパ節郭清を施行している。浸潤臓器は右腎癌 10 例では、腹壁 4 例、結腸間膜および肝臓 2 例、十二指腸 1 例、上行結腸 1 例の順であり、左腎癌 18 例では、腹壁および結腸間膜 5 例、肝臓、膵臓、脾臓、下行結腸がそれぞれ 4 例の順であった。

手術施行例に関して、患側、性、発見契機、発育型、腫瘍径、浸潤部位、異型度、細胞型、構築型、静脈侵襲、リンパ節転移、遠隔転移別に単変量解析を施行し

たが、尿路外症状の有無、遠隔転移の有無で有意差が得られ、腹壁浸潤の有無で傾向差が得られた (Table 4)。

これら 3 項目の予後規定因子の独立性を Cox の比例ハザードモデルを用いて検討すると腹壁浸潤の有無の独立性が認められた (ハザード比 : 2.425, 95% 信頼限界 : 1.016—6.541, p 値 : 0.0153)。

実際に手術施行例で 3 年以上長期生存している症例 5 例を選択し、Table 5 に症例の背景を示した。腫瘍径が 10 cm 以上の症例が 4 例で、9 cm の症例が 1 例と腫瘍径の大きい症例が多いが、遠隔転移陽性例は 1 例と少ない点の特徴であった。また、尿路外症状陽性例および腹壁浸潤陽性例も認められなかった。

また、症例 2 および 5 のように、リンパ節、後腹膜

転移に対して免疫化学療法が有効な症例も認められた。無効例 1 例も NC であり、発育の遅い症例であった。

要約すると手術施行例での長期生存例は、術前、遠隔転移がなく、尿路外症状、腹壁浸潤および静脈侵襲を認めない症例で、転移巣が出現しても、免疫化学療法に反応するか、転移巣の発育が遅い症例であった。

手術の意義を検討する目的で、発見契機、浸潤部位、リンパ節転移の有無および遠隔転移の有無別に手術の施行および非施行別に予後を比較すると、Table 6 に示したように、尿路外症状のない症例、腹壁浸潤のない症例および遠隔転移のない症例で手術施行例の予後が非施行例の予後より良好であった。一方、これら 3 因子の陽性例では、手術を施行しても予後の有意な改善は認められないという結果であった。

B. 非観血的治療

手術施行例での遠隔転移巣に対する非観血的治療(術後補助療法を含む)および手術非施行例における非観血的治療の内容を Table 7 に示した。

手術非施行例 25 例中、非観血的治療が施行された症

例は、20 例であるが、PR 症例は MPA 投与例の 1 例(5.0%)のみで、他は全例 PD と判断された。IFN- α 投与例は 12 例であるが、有効例は認められず、手術非施行症例に対する IFN- α の効果は期待できないという結果であった。

手術施行例に関しては、初診時より遠隔転移を有する症例および腫瘍残存が否定できない症例計 19 例に対する非観血的治療の有効例(PR 例)は IFN- α を含む 2 例(IFN- α 使用例 10 例中 2 例;20.0%)であった。

術後の遠隔転移発見症例に関しては、非観血的治療例 5 例中 4 例(75.0%)が無効例であり、有効例(PR 例)は IFN- γ と UFT との併用例 1 例(25.0%)であった。

術後補助療法の効果に関しては、T 4 症例であり、根治性が疑問視される上、randomized study ではないため、結論は出せないが、根治性が期待できた 11 例での結果は、途中脱落例を含む 8 例中 2 例(25.0%)が、術後、それぞれ、5 年 8 カ月、6 年 10 カ月経過時点で遠隔転移を認めず、術後補助療法が有効であった可能性を否定できないという結果であった。

Table 5 Characteristics of T4 RCC cases alived more than 3 years after extended nephrectomy

Category	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5
Age	59	59	52	68	63
Sex	Male	Male	Male	Male	Male
Tumor size (cm)	11.0	24.0	10.0	>10.0	9.0
Node meta.	N2	N2	N0	N0	N0
Vein invasion	V0	V1a	V1b	V0	V0
Distant meta.	M0	M0	M1 (Lung)	M0	M0
Growing type	Rapid	Rapid	Rapid	Rapid	Rapid
Symptom	Urinary	Urinary	Urinary	Urinary	Urinary
Grade	4	4	4	4	2
Cell type	Spindle	Clear > Spindle	Clear>Pleo.	Clear>Pleo.	Clear = Granular
Structure	Solid	Solid	Solid	Alv.>Solid	Alv = Tub.
Invasive sites	Liver	Mesocolon	Pancreas	Spleen	Mesocolon
Posto perative metastasis	--	LN (0M) LN (57M)	Lung (0M)	-	Retro. (5M)
Other therapy and Response	INF- α (adj.) M (-) (82M)	INF- α + 5Fu + VBL L. N. (PR) Lung meta ope (57M)	INF- α + 5Fu + CDDP Lung (NC)	INF- α (adj.) M (-) (68M)	INF- α (adj.) M (+) (5M) INF- γ + UFT Retro. (PR)
Prognosis	NED (82M)*	AWD (58M)*	DFC (36M)	NED (68M)	AWD (82M)

Pleo. : Pleomorphic, Alv. : Alveolar, Tub. : Tublar, adj. : adjuvant therapy, Retro. : Retroperitoneum, NED : No evidence of disease, AWD : Alive with disease, DFC : Death for cancer, M(+/-) : Metastasis(+/-), * : Untraced case

考 察

Stage IV 腎癌症例は予後不良であるとする報告は多数認められるが, Gerota 筋膜を越えて浸潤する T4 症例の予後および手術的意義に関して検討した報告は比較的少ない。

今回の検討で T4 症例の背景因子として, 臨床的には, 大きな腫瘍, 症状癌および rapid type 症例が多く, 有転移症例が半数であり, 病理組織学的にも grade 4, 紡錘ないし多形細胞型, 充実型がそれぞれ約 7 割を占めた。このように予後不良因子が多く認められた事が T4 症例の予後が極めて不良である事の原因と考えられる。渡辺ら⁶⁾の 6 例の腎摘例を含む T4 症例 12 例での検討でも 3 年以上の生存例はなく, 10 例は 1 年以内に死亡している。彼らは, T4 腫瘍の発育が T3 以下の腫瘍の周囲組織を圧迫するように増大するのと異なり, 周囲へ浸透するように増大する事から, T3 症例が

進展して T4 症例になるとするよりも, T4 腫瘍は T3 以下の腫瘍と異なる生物学的特性を有し, 進展様式が異なると考えるべきであると述べている。

今回検討した T4 症例では上述のように, 約 7 割が浸潤性発育を示す grade 4, 紡錘ないし多形細胞型, 充実型の症例であったが, 偽被膜を一部でも有する症例も 5 例 (10.6%) 認められ, 腫瘍の増大に伴い, 周囲を圧迫しながら増殖した結果, 遂に一部が周囲へ浸潤する症例も約 1 割は, 存在すると考えられた。

以下の各項目ごとに考案を加えた。

1) 術前病期診断に関して

T3 症例であるか T4 症例であるかは, 腎摘の適否を決定する上で重要な因子になると考えられる。術前病期診断に関しては, 近年の診断技術の進歩により, 精度が上昇していると考えられる結果であったが, それでも結果に示したように, 術前診断で T3, 術中診断

Table 6 Results of univariate analysis in T4 RCC cases with or without extended nephrectomy according to the prognostic factors (n=53)

Prognostic factors			Survival rates(%)			
			1yr.	2yrs.	3yrs.	
Symptom						
Incidental/Urinary	Ope (+)	(n=17)	56.7	44.1	25.2	Logrank : p=0.0063 Wilcoxon : p=0.0045
	Ope (-)	(n=14)	17.1	8.6	8.6	
Extra-Urinary	Ope (+)	(n=11)	18.2	0	0	N.S.
	Ope (-)	(n=11)	9.1	0	0	
Invasive sites						
Mesocolon/Abd. viscera	Ope (+)	(n=19)	44.7	33.6	22.4	Logrank : p=0.0004 Wilcoxon : p=0.0002
	Ope (-)	(n=23)	9.8	4.9	4.9	
Abd. wall *	Ope (+)*	(n= 9)	33.3	11.1	0	N.S.
	Ope (-)	(n= 2)	50.0	0	0	
Lymphonode metastasis						
(-)	Ope (+)	(n=18)	47.9	29.9	12.0	N.S.
	Ope (-)**	(n= 7)	14.3	0	0	
(+))	Ope (+)	(n=10)	30.0	20.0	20.0	Logrank : p=0.0397 Wilcoxon : p=0.0501
	Ope (-)	(n=18)	13.0	6.5	6.5	
Distant metastasis						
(-)	Ope (+)	(n=17)	56.5	37.6	25.1	Logrank : p=0.0347 Wilcoxon : p=0.0175
	Ope (-)	(n= 8)	15.6	15.6	15.6	
(+))	Ope (+)	(n=11)	18.2	9.1	0	N.S.
	Ope (-)	(n=17)	11.8	0	0	

* : containing 1 case with invasion to abdominal viscera (liver), ** : containing 3 cases with lymphnode swelling at the time of open RCC biopsy, N.S. : Non-significant

Table 7 Non-operative treatment and its effect for T4 RCC cases (n=25)

Category	Treatment	Case No.	Response
1) Treatment for M1 or tumor rest cases after extended nephrectomy	IFN- α	3	NC (1) PD (2)
	IFN- α + OK432	2	PR (1) PD (1)
	IFN- α + Tegafur	1	NC
	IFN- α + 5Fu + VBL	2*	PR (1) PD (1)
	IFN- α + MVP + UFT	1	PD
	IFN- α + 5Fu + CDDP	1	NC
	MPA	2	PD
	MPA + MCF	1	PD
	MPA + 5Fu	1	PD
	MPA + Radiation	1	PD
	Radiation	1	PD
	None	3	PD
2) Adjuvant therapy for the cases with extended nephrectomy	IFN- α	6*	M - (2) M + (4)
	IFN- α + VBL	1*	M + (1)
	CAF + UFT	1	M + (1)
	None	3	M + (3)
3) Treatment for the cases with metastases identified after extended nephrectomy	IFN- α +	2	PD
	IFN- α + 5Fu	1	PD
	IFN- α + 5Fu + VBL	1	PD
	IFN- γ + UFT	1	PR
	None	2	PD
4) Treatment for inoperable cases	IFN- α	8*	PD
	IFN- α + MVP	1	PD
	IFN- α + UFT	1	PD
	IFN- α + Emboil. (alcohol)	1	PD
	IFN- α + VBL	1	PD
	MPA	5	PR (1) PD (4)
	CDDP + 5Fu + ACM + VBL + OK432	1	PD
	5Fu + MMC + VBL	1	PD
	OK432	1	PD
	None	5	PD

MPA : Medroxyprogesterone acetate, MFC : MMC + 5Fu + CPA, CAF : CDDP + ADM + 5Fu, MVP : MTX + VBL + Pepto. , * : containing 1 untraced case

で T4 症例が認められ、特に腫瘍径の大きい症例での診断の困難さが観察された。

今回検討した症例中、腫瘍径が 10 cm を越える T4 症例 34 例および同時期、同施設において経験した腫瘍径 10 cm を越える T3 症例 88 例の臨床的背景因子を比較してみると、Table 8 に示したように、リンパ節腫脹があり転移が疑われる症例および rapid type 症例が、遠隔転移の有無に関わらず、T4 症例に多い傾向であり、術前病期診断の参考にはできないのではないかと考えている。特に、遠隔転移のない slow ないし intermediate type 症例は、T3 症例である可能性が高く、遠隔転移のある slow ないし intermediate type 症例はまず、T3 症例である可能性が高いと考えられた。

2) 手術の適否に関して

上述のように T4 症例は予後不良であり、手術の適応を決定する事はかなり困難である。手術の意義は予後の改善、QOL の改善と両面から考えられなければならないが、QOL の改善も術後ある一定期間以上なければあまり意味がないと判断され、手術を施行する事によって予後がどの程度改善するかが、まず重要であると考えられる。筆者らの検討症例は多施設の症例であり、手術適応の細かい統一基準はないが、遠隔転移やリンパ節転移陽性例や全身倦怠が著明な症例などは手術しないというコンセンサスは得られており、これが妥当な判断か否かに関しても検討する必要があると考えられた。

Table 8 Clinical background of T3 and T4 cases with longer than 10cm tumor size

Category		Metastasis (-)		Metastasis (+)	
		T3 (n = 52)	T4 (n = 17)	T3 (n = 36)	T4 (n = 17)
Symptom	Incidental	7.7% (n = 4)	11.8% (n = 2)	5.5% (n = 2)	0% (n = 0)
	Urinary	71.1% (n = 37)	58.8% (n = 10)	41.7% (n = 15)	47.1% (n = 8)
	Extra-urinary	21.2% (n = 11)	29.4% (n = 5)	52.8% (n = 19)	58.9% (n = 10)
Growing type	Slow	19.2% (n = 10)	11.8% (n = 2)	8.3% (n = 3)	0% (n = 0)
	Intermediate	34.5% (n = 18)	5.9% (n = 1)	11.1% (n = 4)	0% (n = 0)
	Rapid	28.8% (n = 15)	82.3% (n = 14)	58.4% (n = 21)	100% (n = 17)
	Unknown	17.3% (n = 9)	0% (n = 0)	22.2% (n = 8)	0% (n = 0)
L. N. swelling*	(+)	23.1% (n = 12)	41.2% (n = 7)	58.3% (n = 21)	41.2% (n = 7)
	(-)	76.9% (n = 40)	58.8% (n = 10)	41.7% (n = 15)	58.8% (n = 10)

* Radiological findings

今回の検討では、手術施行の有無が独立した予後規定因子と認められたが、手術不可能と判断される他の予後因子の状況や症例のPSなどは、数値には現れにくい面もあり、手術施行が可能な程度に他の予後因子や症例の状況が良好であったため、手術施行例が予後良好であったと判断すべきと考えている。

T4症例における有転移症例は基本的に予後不良であり、手術適応外と考えられる。Maldazysら⁷⁾の188例、deKernionら⁸⁾の106例での転移を有するT1からT4腎癌症例での検討でも、T4症例の1年生存率はそれぞれ、48%、42%、5年生存率はそれぞれ、9%、13%であり、予後不良である。

今回の手術施行例での検討でも、有転移症例は、11例中8例(72.7%)が術後7カ月以内に死亡しており、手術の適応にはなれにくいと考えられる。しかしながら、有転移症例で術後3年生存した症例も1例あり、発育型はrapid typeでありながら、実際の転移巣の発育は緩慢であり、必ずしも発育型が症例の予後を反映するわけではなく、早川ら⁹⁾も述べているように、この点が手術適応を決定する上で困難な点と考えられた。

有転移症例の場合、症例の本来の発育状況を調べ、手術適否を決定する為には、2～3カ月程度、IFNを中心とする免疫化学療法を施行し、転移巣の進展がない場合に、手術を初めて考慮するべきであると思われた。

V因子に関しては、今回の検討では、有意な差は認められなかったが、V1b以上で術後3年より長期に生存した症例はなく、9例中6例(66.7%)が7カ月以内の死亡症例であった。Giulianiら¹⁰⁾の24例のV1b以上のV+N0M0(T1-4)での検討でも、5年生存率は5%、10年生存率は0%と予後不良であり、少なく

ともV1b以上の症例での手術適応は低いと考えられた。

N因子に関しては陽性例の手術施行例が非施行例より予後良好の傾向を示したが、非施行例にはリンパ節転移が認められなくとも手術不可能であった3例も含まれており、背景因子の差と考えている。実際には、施行例10例中7例(70.0%)が術後1年以内に死亡しており、リンパ節転移症例は、手術の適応になれにくいと考えられた。N2症例でリンパ節郭清を断念し、術後のIFN- α 等の投与により、リンパ節転移がPRとなり、4年10カ月生存後、脱落例となった症例(Table 5)もあり、術後の免疫化学療法に期待を持てる症例も存在したが、稀有な症例と考えられた。

浸潤部位による予後は、腹壁浸潤例の予後が不良であり、術後1年で9例中6例(66.6%)が死亡例であった。deKernionら¹¹⁾もrenal fossa内の腫瘍残存例は、ほぼ1年以内に死亡すると報告しており、腹壁浸潤例は、腫瘍の残存の危険性が高く、根治的切除が望めない可能性を充分認識する必要があると考えられた。結腸間膜および腹腔内臓器(脾臓を含む)浸潤例は、腹壁浸潤例に比較して予後良好であり、局所浸潤部の根治的切除の可能性が高いが、残存腫瘍があれば予後不良となる事¹²⁾を充分認識した上で手術を施行する必要があると思われた。

発見契機に関しては、尿路外症状陽性例で予後不良であり、遠隔転移巣による症状や悪液質の症状が多く含まれているためと考えられる。実際、陽性例での手術施行例11例中9例(81.8%)が1年以内の死亡例であった。

以上のようにT4症例での手術適応に関しては、

種々の条件が付くと考えられるが、早川ら⁹⁾、石倉ら¹²⁾の報告でも、手術施行例で長期生存する症例も認められており、少なくとも、根治的切除が可能な結腸間膜ないし腹腔内臓器の単一浸潤例で、他に遠隔転移やリンパ節転移、腎静脈侵襲がなく、尿路外症状のない症例であれば、手術の適応になると考えられた。

いずれにせよ、T4症例の予後は全体として不良であり、患者にとっても、survival benefit が得られる程度の手術の意義があるか否かに関する綿密な検討後に手術をする必要があると考えられた。

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: 腎癌取り扱い規約. 第2版, 金原出版, 東京, 1992.
- 2) 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.
- 3) 里見佳昭, 高井修道, 近藤猪一郎, 岩崎孝一, 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.
- 4) 里見佳昭: 組織学的異型度分類. 取り扱い規約に沿った腫瘍鑑別アトラス. 腎臓(藍沢茂雄, 清水興一, 里見佳昭編), 56—59, 文光堂, 東京, 1994.
- 5) 福田百邦, 里見佳昭, 朝倉智行, 中橋 満, 仙賀裕, 宇田川幸一: 種々の因子からみた腎癌の遠隔成績. 腎癌研究会会報, **11**, 49—50, 1996.
- 6) 渡辺健二, 井門慎介, 平林直樹, 小川秋實, 富田康敬, 和食正久: 隣接臓器に進展した腎細胞癌に対する治療的および非治療的腎摘出術の成績. 日泌尿会誌, **83**, 1238—1243, 1992.
- 7) Maldazys, J.D. and de Kernion, J.B.: Prognostic factors in metastatic renal cell carcinoma. J.Urol., **136**, 376—379, 1986.
- 8) deKernion, 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, 1987.
- 9) 早川正道, 中島吏雄, 比嘉 功, 小川雄三, 秦野直, 大沢 炯: 腎細胞癌で隣接臓器合併切除を施行した7症例の臨床的検討. 日泌尿会誌, **86**, 1302—1305, 1995.
- 10) Giuliani, L., Gibreti, C., Martorana, G. and Rovida, S.: Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors. J. Urol., **143**, 468—474, 1990.
- 11) DeKernion, 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.
- 12) 石倉功一, 吉田直人, 長谷川道彦, 野村一雄, 岡本知士, 丹治 進, 藤岡知昭, 大堀 勉, 久保 隆: T4腎細胞癌の臨床的検討. 泌尿紀要, **40**, 373—377, 1994.

(1998年7月21日受付, 1999年3月9日受理)