M0 腎細胞癌における腫瘍径と所属リンパ節転移
—リンパ節郭清例での検討—

橋本 浩平[1]，久末 伸一[1]，柳瀬 雅裕[2]
高橋 敦[1]，久滝 俊博[1]，北村 寛[1]
舛森 直哉[1]，伊藤 直樹[1]，塚本 泰司[1]
[1]札幌医科大学泌尿器科学教室，[2]砂川市立病院泌尿器科

TUMOR SIZE AND REGIONAL LYMPH NODE METASTASIS IN PATIENTS WITH M0 RENAL CELL CARCINOMA: ANALYSIS IN THOSE HAVING REGIONAL LYMPH NODE DISSECTION

Kohei HASHIMOTO[1], Shin-ichi HISASUE[1], Masahiro YANASE[2], Atsushi TAKAHASHI[1], Toshihiro HISATAKI[1], Hiroshi KITAMURA[1], Naoya MASUMORI[1], Naoki ITOH[1] and Taiji TSUKAMOTO[1]
[1]*The Department of Urology, Sapporo Medical University*
[2]*The Department of Urology, Sunagawa City Medical Center*

We evaluated the relationship between regional lymph node metastasis and tumor size in patients with M0 renal cell carcinoma who received regional lymph node dissection.

The study involved 234 of the 247 patients with localized renal cell carcinoma who underwent radical nephrectomy with lymph node dissection at our institute between 1985 and 1999. Patients were arbitrarily classified into 3 groups by the greatest diameter of the tumor on preoperative computed tomography (CT): 4.0 cm or less (group A), 4.1 to 7.0 cm (group B), and 7.1 cm or more (group C). The incidence of lymph node metastasis was assessed in each group.

The current study showed that 11 (4.7%) of the 234 patients with lymph node dissection together with radical nephrectomy were lymph node positive. The incidences of lymph node metastasis were 4.0% in group A, 2.3% in group B, and 8.4% in group C (p=0.79). Of these 11 patients with lymph node metastasis, 2 (18.2%) have so far survived for over 5 years following surgery.

Although the role of regional lymph node dissection with radical nephrectomy might be limited and controversial in renal cell carcinoma, urological surgeons should always be aware of possible metastasis for any tumor size.

(Hinyokika Kiyo **51**: 621-625, 2005)

Key words: Renal cell carcinoma, Tumor size, Lymph node dissection

緒 言

腎細胞癌の手術療法におけるリンパ節郭清の意義については正確な病期の把握や予後の改善などが挙げられる[1,2]．しかし，その是非はいまだに議論のあるところである[3~5]．一方，画像診断の進歩に伴い，現在では小径腎細胞癌が偶発的に発見される機会が急速に増加してきている[6~8]．小径腎細胞癌は腎部分切除術や腹腔鏡下根治的腎摘除術の良い適応と考えられるが，その際にリンパ節郭清が全例で必要なのかについては結論が出ていない．一般に腎細胞癌では術前に所属リンパ節転移の有無を推測する方法は限られており，その診断精度は低いとされている．特に，偶然発見されるような小径腎細胞癌では所属リンパ節転移は頻度が低く，そもそもリンパ節転移の有無を検索すること自体の必要性を疑問視する考えもある．

そこで今回，遠隔転移のない腎細胞癌でリンパ節郭清を施行した症例において腫瘍サイズ，術前CTでのリンパ節所見，発見契機とリンパ節転移との関係について検討を行った．

対象と方法

1985年1月から1999年12月までの期間に札幌医科大学医学部泌尿器科において初診時に遠隔転移のない腎細胞癌（M0症例）247例のうち根治的腎摘除（開腹による）＋リンパ節郭清を施行し，リンパ節転移の有無が判別可能であった234例について検討を行った．

対象とした症例の平均年齢59.2±11.6歳（24～80歳）で，観察期間の中央値は83カ月であった．リンパ節郭清の範囲は，いわゆるlimited lymph node dissection（右腎癌であれば，右腎門部，傍大静脈，大動 静脈間リンパ節，左腎癌であれば，左腎門部，傍

大動脈リンパ節，左右どちらも腹腔動脈根部下縁～下腸間膜動脈根部上縁まで）とした[9] リンパ節郭清は原則として全症例に施行したが，結果的に今回の評価に適していなかった13例（247例中）を除外した．進展度および病理学的所見は腎癌取扱い規約第3版に準じた[10] 発見契機は，偶発癌と非偶発癌に分類したが，前者は広義の偶発癌とした[10] 術前リンパ節転移の検索では，CT で1 cm 以上の腫大を陽性とした．さらに，術前 CT の最大腫瘍径から腫瘍サイズを3つに分け検討を行った（A群：～40 mm，B群：41～70 mm，C群：71 mm～）．病理学的リンパ節転移陽性例で，5年以上の無病生存例をリンパ節郭清による治療的意義があったと判断した．

統計学的解析は，Windows 版 Stat View 5.0 を使用して行った．各群間の有意差検定には，Kruskal-Wallis 検定を用いた．推定生存率は Kaplan-Meier 法を用いて算出し，有意差検定には Log-rank 検定を用いた．発見契機別のリンパ節転移頻度，リンパ節転移と組織学的分類との関係における有意差検定には Fisher の直接確立計算と χ^2 乗検定を用いた．

結　　果

234例中11例（4.7%）にリンパ節転移を認めた．各腫瘍サイズの群間比較において，異型度，発見契機，5年疾患特異生存率に統計学的に有意な差を認めた（Table 1，2）．なお，定義上の問題はあるが病理学的T分類でも差を認めた．病理学的リンパ節転移の頻度は，各サイズ間で有意差はなかった．

リンパ節転移例を発見契機で分けると，偶然発見例127例中4例（3.1%）に対し，非偶然発見例107例中7例（6.5%）であった（p=0.35）．

リンパ節転移陰性例の組織学的分類は以下のとおりであった．淡明細胞癌205例，顆粒細胞癌2例，乳頭状腎細胞癌11例，嫌色素細胞癌2例，紡錘細胞癌1例．一方リンパ節転移陽性例の組織学的分類は淡明細胞癌8例，乳頭状腎細胞癌2例，紡錘細胞癌1例であり，陰性例と差は認めなかった．他の病理学的所見とリンパ節転移については pT2 以下では191例中5例（2.6%），pT3 以上では，43例中6例（14.0%）にリンパ節転移を認めた（p<0.01）．また，G2 以下では210例中7例（3.3%），G3 では23例中4例（17.4%）にリンパ節転移を認めた（p=0.02）．以上のことからリンパ節転移陽性例では，病理学的病期，異型度とも高い傾向であった．

術前 CT のリンパ節転移に対する陽性反応的中率は，B群で17例中1例（5.9%），C群で21例中3例（14.3%），A群では1例のみ画像上リンパ節腫脹を認めたため1例中1例で100%となっているが，全体で39例中5例（12.8%）であった．陰性反応的中率は，A群で74例中72例（97.3%），B群で71例中70例（98.6%），C群で50例中47例（94.0%），全体では195例中189例（96.9%）であった．

病理学的リンパ節転移例において，5年以上の無病長期生存が得られたのは，リンパ節転移11例中2例（18.2%）であり，全体に占める割合は0.9%であった．そのうち1例は偶然発見例であったが，もう1例は非偶然発見例であった．2例とも術前 CT でリンパ節腫大は認めず，84.9カ月と146.6カ月の無病長期生存を認めている．

Table 1. Characteristics of patients in each group

	Tumor size			p value
	Group A (=or <40 mm)	Group B (41-70 mm)	Group C (>70 mm)	
No. of pts.	75	88	71	
Mean age±SD: yrs.	57.3±12.7	59.6±11.1	60.6±11.0	p=0.46[1)]
Sex (%)				
Male	56 (75)	55 (62)	43 (61)	p=0.27[1)]
Female	19 (25)	33 (38)	28 (39)	
Laterarity (%)				
Right	41 (55)	50 (57)	33 (46)	p=0.51[1)]
Left	34 (45)	38 (43)	38 (54)	
Detected pattern (%)				
Incidental	53 (71)	52 (59)	22 (31)	p<0.01[1)]
Non-incidental	22 (29)	36 (41)	49 (69)	
Lymph node on CT (%)				
Positive	1 (1)	17 (19)	21 (30)	p=0.01[1)]
Negative	74 (99)	71 (81)	50 (70)	
Median follow-up: mos. (range)	75.0 (8.3-211.5)	89.5 (1.5-186.2)	85.4 (1.8-167.6)	p=0.59[1)]

1) Kruskal-Wallis test for comparison of the characteristics between groups. Mos.: months, Yrs.: years.

Table 2. Pathological features and 5-year disease-specific survival of patients in each group

	Tumor size			p value
	Group A (=or <40 mm)	Group B (41-70 mm)	Group C (>70 mm)	
Pathological stage[4]				
pT stage (%)				p<0.01[1]
pT1a	71 (95)	1 (1)	0 (0)	
pT1b	0 (0)	73 (83)	2 (3)	
pT2	0 (0)	0 (0)	44 (62)	
pT3a	3 (4)	3 (4)	6 (9)	
pT3b	1 (1)	9 (10)	18 (25)	
pT3c	0 (0)	0 (0)	1 (1)	
pT4	0 (0)	2 (2)	0 (0)	
Grade (%)				p<0.01[1]
G1	32 (43)	30 (34)	14(20)	
G2	40 (54)	52 (59)	42(59)	
G3	2 (3)	6 (7)	15(21)	
Unclear	1			
Histological type (%)				p=0.76[1]
Clear cell	65 (88)	82 (94)	66 (93)	
Spindle cell	0 (0)	1 (1)	1 (1)	
Others	9 (12)	4 (5)	4 (6)	
Not available	1	1	0	
No. of pN (+) (%)	3 (4)	2 (2)	6 (8)	A vs B p=0.66 B vs C p=0.14 A vs C p=0.32[3]
5-year disease-specific survival rate %	94.1	90.9	72.9	p<0.01[2]

1) Kruskal-Wallis test, 2) Log-rank test, 3) Fisher's exact test, 4) according to General Rule for Clinical and Pathological Studies on Renal Cell Carcinoma (the 3rd Edition).

考　　察

近年，CT などの画像診断の普及に伴い，偶発的に発見される小径腎細胞癌が増えるにつれ，リンパ節転移の頻度に変化がみられている[6,7]　郭清範囲，方法により異なるが，リンパ節転移の頻度は3.3～15%と報告されている[1~7,11,12]　発見契機別での検討では，偶発発見症例は，有症状症例と比較して腫瘍径が小さく，リンパ節転移の頻度も低い傾向があるとする報告が多い[6~8,13]　しかし，これまでの報告は，遠隔転移を有する M1 症例も含んでおり，M0 症例におけるリンパ節転移の頻度は明らかではない．実際，以前に著者らが報告したように，M1 症例を含めた検討では偶然発見例は有症状例と比較してリンパ節転移の頻度は低かった[14]　しかし，今回の検討では，M0 腎細胞癌において，発見契機によるリンパ節転移頻度の差は認めなかった．M0 症例では M1 症例と比べリンパ節転移の頻度も低いことが関係しているものと思われる[5]　したがって今回の検討から，M0 症例においては発見契機にかかわらずリンパ節転移の可能性を考慮すべきものと思われた．

M1 腎細胞癌では腫瘍サイズからみたリンパ節転移の頻度も，サイズが大きくなるにつれ，その頻度も高くなることが指摘されている[15,16]　しかし，今回の M0 腎細胞癌における検討ではサイズによる病理学的リンパ節転移の頻度の変化は認めなかった．腎部分切除術のよい適応と思われる 40 mm 以下の症例では4.0%の，腹腔鏡下根治的腎摘除術のよい適応と考えられる腫瘍サイズが 70 mm 以下の症例では3.1%のリンパ節転移の頻度であった．M1 症例を含めた検討結果と今回の検討結果が異なる理由は前述のように M1 症例では病理学的リンパ節転移も多いことが理由として挙げられる．以上から，M0 腎細胞癌では腫瘍サイズではリンパ節転移を予測することができないものと考えられた．

画像診断の進歩に伴い，原発巣である腎細胞癌の偶然発見例が増えていることは先にも述べたが，CT による所属リンパ節転移の陽性反応的中率は腫大が病理学的に炎症によることが多いため，低いとされている[4,12]　今回の検討では，陽性反応的中率は12.8%とこれまでの報告同様低かったが，一方で，陰性反応的中率は全体で96.9%と高かった．このことから病期決定という観点からすると術前 CT でリンパ節腫大を認めない小径腎細胞癌の場合，リンパ節郭清で得られる

情報は少ない可能性が考えられる．ただし，今回の検討症例でのリンパ節転移の頻度が4.7%と低いことが陽性反応的中率に影響していた可能性は否定できない．他の画像所見では PET，MRI の報告があるが，これらもリンパ節転移についてはCT と比較して明らかな優位性は示されていない[17,18] また，術中所見からリンパ節の腫脹を認めた場合でも病理学的リンパ節転移の陽性率は16%であり[11]，決して高いとはいえない．以上から，術前に病理学的リンパ節転移を100%予測することは現在のところできないといえる．つまり，術前に根治を目指したリンパ節郭清をするか否かの戦略を立てることは現在のところ難しいと考えられる．

次にリンパ節郭清と予後に及ぼす影響についてであるが，リンパ節郭清により5年以上の生存が得られたリンパ節転移例は4.0%との報告[1]や，リンパ節郭清により局所再発が有意に抑えられたとの報告もあり，リンパ節郭清が予後の改善に寄与する可能性を示唆する報告を散見する[2] しかし，これに対して，剖検例検討における遠隔転移を有しないリンパ転移例は1.0%に過ぎないとの報告[3]や，遠隔転移を有しない症例でリンパ節郭清施行群と非施行群で生存率に差を認めなかったことから治療的意義は低いとする報告もある[4,5] 今回，M0 腎細胞癌症例においてリンパ節郭清が長期の生存に寄与したと思われる症例は2例(0.9%）であった．手術以外に有効な治療方法が存在しない腎細胞癌の治療戦略において，この数字が多いとするか少ないとするか結論付けるのは現時点では難しい．しかし，リンパ節郭清を行うことが合併症の増加につながる可能性が低ければ，その施行には問題はないとも考えられる．腹腔鏡手術によるリンパ節郭清については手技的に困難な場面もあり，今後，さらなる検討が必要であろう．現在進行中である EORTC による randomized trial の長期結果が待たれるところである[11]

本検討結果から術前の画像診断上，腫瘍サイズが比較的小さく臨床的にリンパ節転移が陰性の症例であったとしても，開腹手術の適応となる腫瘍サイズの大きな症例と同様，数%に病理学的リンパ節転移陽性例が存在した．腎細胞癌において手術以外の治療の限界を考慮すると，小径腎細胞癌においてもリンパ節郭清を行う意義は無視できないものかもしれない．生命予後に与える影響は今後明らかにする必要はあるとおもわれるが，この点は術者として十分に理解する必要があると考えられた．

結　　語

小径腎細胞癌におけるリンパ節郭清によりリンパ節転移が陽性だったのは全体で4.7%であった．また，リンパ節郭清により長期予後が改善したと考えられた患者は0.9%であった．小径腎細胞癌においてリンパ節郭清の意義は限定されたものかもしれない．しかし，腫瘍サイズや術前画像所見を問わず常にリンパ節転移の可能性があることから，現時点では可能であればリンパ節郭清を行うことは妥当であると考えられた．

文　　献

1) Schafhauser W, Ebert A, Brod J, et al.: Lymph node involvement in renal cell carcinoma and survival chance by systematic lymphadenectomy. Anticancer Res **19**: 1573-1578, 1990
2) Phillips E and Messing EM: Role of lymphadenectomy in the treatment of renal cell carcinoma. Urology **41**: 9-15, 1993
3) Johnsen JA and Hellsten S: Lymphatogenous spread of renal cell carcinoma: an autopsy study. J Urol **157**: 450-453, 1997
4) Minervini A, Lilas L, Morelli G, et al.: Regional lymph node dissection in the treatment of renal cell carcinoma: is it useful in patients with no suspected adenopathy before or during surgery? BJU Int **88**: 169-172, 2001
5) Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, et al.: Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection. J Urol **169**: 2076-2083, 2003
6) Bretheau D, Lechevallier E, Eghazarian C, et al.: Prognostic significance of incidental renal cell carcinoma. Eur Urol **27**: 319-323, 1995
7) Rodriguez-Rubio FI, Diez-Caballero F, Martin-Marquina A, et al.: Incidentally detected renal cell carcinoma. Br J Urol **78**: 29-32, 1996
8) Patard JJ, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, et al.: Prognostic significance of the mode of detection in renal tumors. BJU Int **90**: 358-363, 2002
9) Marshall FF and Powell KC: Lymphadenectomy for renal cell carcinoma: anatomical and therapeutic considerations. J Urol **128**: 677-681, 1982
10) 日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会編：泌尿器科・病理　放射線科腎癌取扱い規約第3版．金原出版，東京，1999
11) Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, et al.: Radical nephrectomy with and without lymph node dissection: preliminary results of the EORTC randomized phase III protocol 30881. EORTC Genitourinary Group. Eur Urol **36**: 570-575, 1999
12) Studer UE, Scherz S, Scheidegger J, et al.: Enlargement of regional lymph nodes in renal cell carcinoma is often not due to metastases. J Urol **144**: 243-245, 1990
13) Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, et al.: Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally

detected tumors. J Urol **163**: 426-430, 2000
14) Tsukamoto T, Kumamoto Y, Yamazaki K, et al.: Clinical analysis of incidentally found renal cell carcinomas. Eur Urol **19**: 109-113, 1991
15) Elmore JM, Kadesky KT, Koeneman KS, et al.: Reassessment of the 1997 TNM classification system for renal cell carcinoma. Cancer **98**: 2329-2334, 2003
16) Tsukamoto T, Kumamoto Y, Takahashi A, et al.: Tumor size of renal cell carcinoma: its clinical implication. Urol Int **48**: 378-383, 1992
17) David LK, Richard LW Jr, James HZ, et al.: Clinical use of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography for detection of renal cell carcinoma. J Urol **172**: 465-469, 2004
18) Constantinides C, Recker F, Bruehlmann W, et al.: Accuracy of magnetic resonance imaging compared to computerized tomography and renal selective angiography in preoperatively staging renal cell carcinoma. Urol Int **47**: 181-185, 1991

(Received on December 16, 2004
Accepted on April 4, 2005)