

腎細胞癌の治療成績および予後因子の検討

公立豊岡病院泌尿器科 (医長: 金丸洋史)

金丸 洋史, 白波瀬敏明, 五十川義晃, 諸井 誠司¹⁾
 奥野 博¹⁾, 木原 裕次²⁾, 郭 俊逸³⁾, 谷口 隆信⁴⁾
 荒井 陽一⁵⁾, 田中 陽一⁶⁾, 岡田 裕作⁷⁾, 竹内 秀雄¹⁾

ASSESSMENT OF TREATMENT OUTCOME AND
PROGNOSTIC FACTORS OF RENAL CELL CANCER

Hiroshi Kanamaru, Toshiaki Shirahase, Yoshiaki Isogawa,
 Seiji Moroi, Yuuji Kihara, Hiroshi Okuno,
 Junne Yih Kuo, Takanobu Taniguchi, Youichi Arai,
 Youichi Tanaka, Yuusaku Okada and Hideo Takeuchi

From the Department of Urology, Public Toyooka Hospital

We assessed the treatment outcome of 71 patients (45 men and 26 women) with renal cell cancer treated at the Public Toyooka Hospital from 1969 to 1992. The patient's age varied from 15 to 85 (mean 64). The overall actuarial and disease specific survival rates at 5 years were 55% and 67%, respectively. Statistical analysis of various parameters associated with prognosis was performed. The parameters achieving statistical significance were pT, pV, distant metastasis, grade, histological architecture, cell type, tumor size and erythrocyte sedimentation rate.

(Acta Urol. Jpn. 40: 5-8, 1994)

Key words: Renal cancer, Treatment outcome, Prognostic factor

緒 言

公立豊岡病院では、1969年に泌尿器科常勤医が診療を開始し、現在に至っている。われわれは、泌尿器科開設以後の症例について、1989年からコンピューター登録を開始し、その転帰を調査・解析中である。今回、1969年から1992年までの24年間に公立豊岡病院で治療を行った腎細胞癌症例71例の成績を集計し、予後に関する諸因子について検討したのでその結果を報告する。

対象および方法

1969年から1992年10月までの24年間に、公立豊岡病

院で治療をおこなった腎腫瘍症例のうち、原発巣もしくは転移巣の組織学的検索にて、腎細胞癌と診断し得た症例71例を対象とした。性別は男性45例、女性26例、手術時(非手術例の場合は初診時)年齢は15歳から85歳(平均64歳)であった。

治療の内訳は、手術施行例が67例で、そのうち根治的腎摘除術65例、腎部分切除術2例であった。手術非施行例は4例で、そのうち3例に腎動脈塞栓術を施行したが、残りの1例は無治療であった。

腎細胞癌の組織学的分類やTNM分類は、腎癌取扱規約¹⁾にしたがった。このうち、原発腫瘍、所属リンパ節、静脈浸潤については、病理組織学的分類(pT, pN, pV)を用い、遠隔転移については、臨床分類(M)を用いて記載した。

観察期間は26日から15年(中央値2年11.5月)であった。生存率の計算に関しては、Kaplan-Meier法で解析した。TNM分類(pT, pN, pV, M)、組織学的構築型、細胞型、異型度、腫瘍径、赤沈値の各因子と生存率との関係について、一般化Wilcoxon検定

¹⁾ 現: 京都大学医学部泌尿器科学教室²⁾ 現: 武田病院泌尿器科³⁾ 現: 中華民国国立陽明医学院外科⁴⁾ 現: 福井医科大学学生化学教室⁵⁾ 現: 倉敷中央病院泌尿器科⁶⁾ 現: 田中クリニック⁷⁾ 現: 滋賀医科大学泌尿器科学教室

(GW)を用い検定した。検定結果が境界域 ($0.01 < P < 0.1$) の場合は、ログランク検定 (LR) を併用した²⁾。

結 果

1) 腫瘍の進展度

原発腫瘍は、pT1 5例、pT2 27例、pT3 25例、pT4 1例、pTX 13例であった。所属リンパ節は、pN0 39例、pN1 1例、pN2 1例、pN3 5例、pNX 25例であった。静脈浸潤は、pV0 53例、pV1A 3例、pV1B 9例、pV2A 4例、pVX 2例であった。遠隔転移は、M0 51例、M1 19例、MX 1例であった。原発腫瘍の進展度とリンパ節転移、遠隔転移、静脈浸潤の有無との関係を Table 1 に示す。

2) 組織学的分類および異型度

組織学的構築型は胞巣型40例、腺管型 8例、乳頭型 8例、充実型 6例、不明 9例であった。組織学的細胞型は通常型60例 (淡明細胞型32例、顆粒細胞型11例、混合型17例)、紡錘細胞型 3例、多形細胞型 3例、不明 5例であった。また組織学的異型度は、G1 20例、G2 30例、G3 6例、GX 15例であった。

3) 腎癌症例全体の転帰

観察期間中、71例中32例が死亡した。このうち、癌死が19例、他因死が12例、死因不詳が1例であった。全体での3年実測生存率は64%、5年生存率は55%、10年生存率は43%であった。

また、癌死以外の死亡を中途打ち切り (censoring) 例に含めて、疾患特異的生存率 (disease specific survival) を計算すると、3年生存率75%、5年生存率67%、10年生存率67%であった。

Table 1. Relationship between pathological T stage and V.N.M. categories

Stage	No. of Cases	Positive Cases (No.)		
		pV	pN	M
pT1	5	0	0	0
pT2	27	0	0	1
pT3	25	15	6	13
pT4	1	0	0	1
pTX	13	1	1	4

4) 組織学的進展度と生存率の関係

原発腫瘍の組織学的進展度別の実測生存率をみると、3年実測生存率は、pT1 40%、pT2 91%、pT3 53%、pT4 0%であった。また、5年実測生存率は、pT2 91%、pT3 32%、pT4 0%であり、pT2 と pT3 の生存率には有意な差 ($P=0.0006$) を認めた。pT1 症例はいずれも観察期間が5年以内であり、この間の死亡例はすべて他因死であった。

一方、疾患特異的生存率を計算すると、3年生存率は pT1 100%、pT2 100%、pT3 53%、pT4 0%であり、5年生存率は pT2 100%、pT3 36%、pT4 0%であった。pT2 以下と pT3 の生存率には有意な差 ($p < 0.0001$) を認めた (Fig. 1)。

以上の結果から、今回の症例の解析には、疾患特異的生存率の方が適当と判断し、以下の解析はすべて疾患特異的生存率にて行った (Table 2)。

5) リンパ節転移と生存率との関係

リンパ節転移の有無で比較すると、5年生存率は pN0 68%、pN1 以上23% ($P=0.105$, GW; $P=0.054$, LR) であった。

6) 遠隔転移と生存率の関係

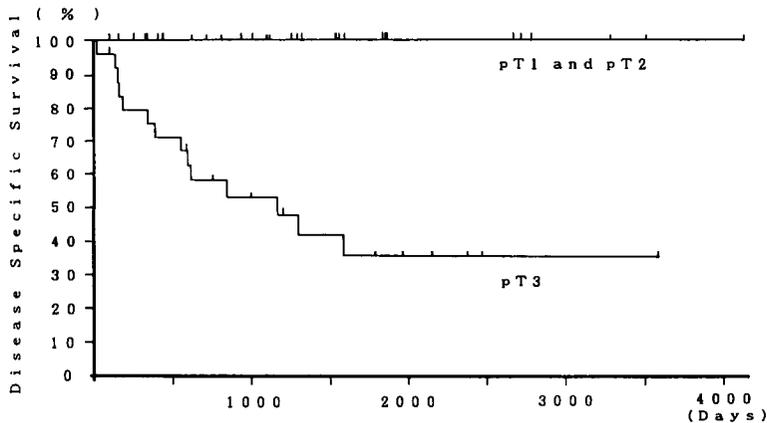


Fig. 1. Comparison of disease specific survival in renal cancer patients between pT1-2 and pT3 diseases.

Table 2. Comparison of disease specific survival in renal cancer patients according to various parameters

Parameters	5-year Disease Specific Survival (%)	P Value*
pT		
T2≥	100	
T3	36	<0.0001
pV		
V0	86	
V1≤	17	<0.0001
pN		
N0	68	
N1≤	23	0.105
M		
M0	83	
M1	15	<0.0001
Grade		
G2≥	87	
G3	0	0.002
Architecture		
Alveolar	85	
Solid	0	<0.0001
Cell Type		
Common	79	
S or P**	..***	0.002
Size		
5 cm >	100	
5 cm ≤	60	0.035
ESR		
20 mm >	91	
20 mm ≤	49	0.004

* Generalized Wilcoxon test
 ** Spindle or Pleomorphic type
 *** Five of 6 patients died within 5 years. One patient is alive 51 months after operation.

遠隔転移の有無で比較すると、5年生存率はM0 83%、M1 15%で有意な差を認めた (P<0.0001)。

7) 静脈浸潤と生存率の関係

静脈浸潤の有無で比較すると、5年生存率は pV0 86%、pV1 以上 17%で有意な差を認めた (P<0.0001)。静脈浸潤の程度別の生存率は、pV1A 33%、pV1B 13%であった。pV2A 症例は4例中3例が5年以内に癌死、1例は観察期間2年9カ月に生存中であった。

8) 組織学的異型度と生存率の関係

異型度別の5年生存率は、G1 100%、G2 78%、G3 0%であった。G2 以下 (5年生存率87%)とG3では有意な差を認めた (P=0.0018)。

9) 組織学的構築・細胞型と生存率の関係

組織学的構築型別の5年生存率は、胞巣型85%、腺管型88%、乳頭型66%、充実型0%であった。胞巣型と充実型では有意な差を認めた (P<0.0001)。

組織学的細胞型別の5年生存率は通常型79% (淡明

Table 3. Relationship between tumor size and tumor extent

Tumor extent	No. of cases	
	Tumor Size 5 cm >	5 cm ≤
pT1	5	0
pT2	8	18
pT3	2	15
pT4	0	1
pV0	15	24
pV1≤	0	10
pN0	11	23
pN1≤	0	3
M0	15	24
M1	0	10

細胞型 87%、顆粒細胞型 68%、混合型71%)、紡錘細胞型0%であった。多形細胞型は3例中2例が5年以内に癌死、1例は観察期間4年3カ月に生存中であった。通常型と紡錘・多形細胞型では生存率に有意な差を認めた (P=0.002)。

10) 腫瘍の大きさと進展度・生存率との関係

腫瘍の大きさ (最大径) は、1 cm から 15 cm で、平均 5.9 cm であった。pT 分類別の平均値は、pT1 1.4±0.6 cm (N=5)、pT2 5.3±1.9 cm (N=26)、pT3 8.0±3.0 cm (N=17)、pT4 8 cm (N=1) であった。pT3 と pT2、pT3 と pT1 ではそれぞれ腫瘍径の平均値に有意な差を認めた (P=0.004, P<0.0001)。

腫瘍の大きさを 5 cm 未満 (N=15) と 5 cm 以上 (N=34) に分けると、5 cm 未満の5年生存率は100%、5 cm 以上は60%で、有意な差を認めた (P=0.035, GW; p=0.030, LR)。

腫瘍の大きさと TNM 分類の関係を Table 3 にまとめた。腫瘍径 5 cm 未満では、リンパ節転移、遠隔転移、静脈浸潤を認めなかった。

11) 赤沈値と生存率の関係

術前赤沈値が明らかであった61例について、赤沈1時間値 20 mm 未満 (N=27) と 20 mm 以上 (N=34) に分けて比較すると、20 mm 未満の5年生存率は91%、20 mm 以上は49%で有意な差を認めた (p=0.004)。

考 察

腎癌の予後因子としては、従来より腫瘍の進展度、組織学的性状といった病理学的事項が最も重要とされている^{3,4)}。今回われわれも、主として病理学的諸因子と遠隔成績との関係について、解析を行った。

腎癌取り扱い規約が1992年12月に改訂されたが、新しい TNM 分類では、腎に限局する腫瘍で、最大径 2.5 cm 以下を pT1, 2.5 cm 以上を pT2 とした点が大きな改訂内容の一つである。しかし、当院の pT1 症例は小数であり、また比較的最近の症例にかざられているため、pT1 の予後に関しては、十分な検討ができなかった。

そこで、pT2 以下 (pT1+pT2) と pT3 で生存率 (disease specific survival) を比較すると、pT2 以下の症例では、癌死を認めなかったのに対し、pT3 では5年生存率36%であり、有意な差を認めた。そのほか、TNM 分類上予後に影響を与える因子を検討したが、静脈浸潤例や、遠隔転移例は有意に生存率が低かった。リンパ節転移例は比較的少数であったが、予後不良な傾向を示した。

組織学的性状と生存率との関係を見ると、組織学的異型度では、G3 は G2 以下と比較して有意に生存率が低かった。組織学的構築・細胞型では、充実型、紡錘細胞型、多形細胞型の成績が不良であった。

近年、超音波検査・CT などにより、早期に小さな腎癌が発見される機会が増大している⁶⁾。前述のごとく、pT1 (腫瘍径 2.5 cm 以下) 症例は小数のため、今回は腫瘍径 5 cm を cut off 値として、腫瘍の大きさと予後・進展度との関係を解析した。生存率との関係を見ると、腫瘍径 5 cm 未満では、癌死例がなかったのに対し、5cm以上の5年生存率は60%で、有意な差を認めた。また腫瘍径 5 cm 未満の症例では、静脈浸潤、遠隔転移、リンパ節転移のいずれも認めなかった。他施設の報告でも、里見ら⁶⁾は 5 cm 以下、大西ら⁷⁾は 6 cm 以下の腎癌の予後は比較的良好としている。したがって、腫瘍径 5 cm 未満では腎外への浸潤・転移の危険性も低く、予後も良好と考えられた。

腎保存手術あるいは腹腔鏡下腎摘除術を考慮する場合、腫瘍の大きさは、画像診断にて術前推定可能であり、手術適応基準の一つとして重要な要素になるであろう。今後、小さな腎癌症例の蓄積とともに、腫瘍の大きさによる治療法の選択・予後の差についてさらに検討が可能と思われる。

病理学的事項以外の臨床所見としては、術前赤沈値と生存率の関係について検討した。赤沈値は、里見

ら⁶⁾の提唱する、腎癌の slow type と rapid type の区別上、CRP, α_2 -globulin, 発熱とならぶ4因子の一つとされている。今回の解析でも、赤沈値 20 mm 以上の症例は 20 mm 以下と比べ、有意に生存率が低かった。

最近、サイトカインの一種である IL-6 が腎癌細胞で産生されることが明らかとなり⁸⁾、上記4因子との関連が検討されている⁹⁾が、予後因子としての意義については不明である。現在のところ、赤沈値は予後の指標として、最も簡便かつ有用な臨床検査と思われる。

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編: 泌尿器科・病理・放射線科, 腎癌取り扱い規約, 第2版, 金原出版, 東京, 1992
- 2) 日本癌治療学会, 癌の治療に関する合同委員会, 癌規約総論委員会編: 日本癌治療学会・癌規約総論, 金原出版, 東京, 1991
- 3) DeKernion JB and Belldegrun A: Renal tumors. In: Campbell's Urology. Edited by Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, et al.: 6th ed., pp. 1063-1074, W B Saunders Company, Philadelphia, 1992
- 4) 西尾恭規, 西村一男, 飛田収一, ほか: 腎細胞癌に対する根治的腎摘除術の治療成績, 第1報: 腎癌取り扱い規約による進展度分類と予後. 泌尿紀要 33: 337-343, 1987
- 5) Aso Y and Homma Y: A survey on incidental renal cell carcinoma in Japan. J Urol 147: 340-343, 1992
- 6) 里見佳昭, 福田百邦, 穂坂正彦, ほか: 腎癌の予後に関する臨床統計. 日泌尿会誌 79: 853-863, 1988
- 7) 大西哲郎, 町田豊平, 増田富士男, ほか: 腎細胞癌の腫瘍径が有する臨床的意義に関する検討. 日泌尿会誌 81: 569-576, 1990
- 8) Takenawa J, Kaneko Y, Fukumoto M, et al.: Enhanced expression of interleukin-6 in primary human renal cell carcinomas. J Natl Cancer Inst 83: 1668-1672, 1991
- 9) Tsukamoto T, Kumamoto Y, Miyao N, et al.: Interleukin-6 in renal cell carcinoma. J Urol 148: 1778-1782, 1992

(Received on June 1, 1993)
(Accepted, on July 13 1993)