

T4腎細胞癌の臨床的検討

岩手医科大学泌尿器科学教室 (主任: 久保 隆教授)

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

CLINICAL STUDY OF RENAL CELL CARCINOMA INVADING ADJACENT ORGANS

Koichi Ishikura, Naoto Yoshida, Michihiko Hasegawa,
Kunio Nomura, Tomoshi Okamoto, Susumu Tanji,
Tomoaki Fujioka, Tsutomu Ohhori and Takashi Kubo

From the Department of Urology, Iwate Medical University

We studied 15 patients with renal cell carcinoma invading adjacent organs (stage T4) between January 1980 and December 1991. Such invasion was four times more frequent in males than in females. The patients were between 41 and 78 years old, with a mean age of 63.9 years. The tumor was on the right side in 4 cases, and on the left side in 11 cases. Six patients (40%) presented with flank pain. The pancreas was the organ involved most frequently. Eleven patients had regional lymph node involvement or distant metastasis. Most patients had an increased erythrocyte sedimentation rate (ESR), elevated α -2 globulin levels, and positivity for c-reactive protein (CRP). In 6 patients, nephrectomy was extended to the abdominal or retroperitoneal structures that seemed to be invaded by tumor. Patients with T2 or T3 tumor had a significantly longer overall survival than patients with a T4 tumor.

However, there was no significant difference in survival between T2/T3 tumors and T4 tumors in nephrectomized patients. Two patients who survived longer than 3 years showed no abnormalities of ESR, α -2 globulin and CRP. They also had no nodal or distant metastases, and had a good initial performance status. These findings suggest that extended local resection can improve the survival and quality of life for selected patients with T4 tumors.

(Acta Urol. Jpn. 40: 373-377, 1994)

Key words: Renal cell carcinoma, T4 tumors, Clinical study

緒 言

腎細胞癌に対する化学療法や放射線療法の有効率は低く、唯一の根治的治療法は、手術的摘除である¹⁾。

近年、腎細胞癌の病期分類として、原発巣の進展度、リンパ節転移、遠隔転移を独立した因子として評価する TNM 分類²⁾が普及しつつあるが、臨床統計における予後判定には従来からの Robson 分類³⁾が繁用されている。Robson 分類においては、Gerota 筋膜を越えて隣接臓器や腹壁へ浸潤する腫瘍 (TNM 分類における T4) は、stage IVa に相当し、遠隔転移を認める stage IVb と一括して取り扱われることが多い。このことは、転移がない T4 症例に対する

手術の意義について詳細に論じた報告が少ないことの一因となっているものと考えられる。

今回著者らは、T4 腎細胞癌症例の臨床的検討を行い、これらの症例における腎摘除術の意義および手術適応の決定に関して考察した。

対象および方法

対象は1980年1月から1991年12月までの12年間に、岩手医科大学泌尿器科で入院治療した腎細胞癌 128症例のうち T4 腎細胞癌症例 15例である。ただしこの15例中には、手術あるいは剖検で病理組織学的に腎細胞癌であることを確認しえず、臨床的に腎細胞癌と診断した症例も含めた。これらの症例について、臨床的

背景、初発症状、検査所見、病理学的所見、浸潤臓器、手術が予後におよぼす影響に関して検討した。病理学的所見および病期は腎癌取り扱い規約に従って分類した。生存曲線は Kaplan-Meier 法により算出し、生存曲線間の比較には一般化 Wilcoxon 検定を用いた。なお起算日は手術施行日または初診日とし、予後判定日は1992年10月31日とした。

結 果

1. 臨床的背景

T4 腎細胞癌15例の内訳は、男性12例、女性3例で男女比は4:1であり、年齢分布は41歳~78歳で平均63.9歳であった。患側は左が11例、右が4例で両側腎細胞癌症例はなかった。浸潤臓器は、15例中8例と脾への浸潤症例が最も多数を占め、ついで腹壁、脾、結腸の順であった。

2. 初発症状 (Table 1)

受診の契機となった初発症状で最も頻度の高かったのは、3大症候の一つである側腹部痛であり、15例中6例(40%)に認められた。また、転移巣に起因する症状から発見されたものが2例(呼吸困難、骨痛各1例)みられたが、健診、人間ドックなどで偶然発見された例は認めなかった。

3. 検査所見 (Table 2)

検査所見における cut off 値は、Hb が 11.0 g/dl、赤沈が1時間値 30 mm、 α -2 globulin が 12.6%、CRP が 0.5 mg/dl、IAP が 500 μ g/ml とした。従来より予後規制因子とされている赤沈、 α -2 globulin、CRP はいずれも高率に異常値を示した。また、IAP は測定しえた10症例中9症例で異常高値であり、最も高い陽性率を示した。

4. 治療法 (Table 3)

① 手術施行症例

原発巣に対する治療として、6例(40%)に腎摘除術を施行した。男女比は、5:1で、平均年齢は67.0歳と手術非施行症例群の61.8歳に比較してやや高い傾

向を示していた。合併切除した臓器は、脾が4例、脾が3例、結腸が3例であり、半数の症例において2臓器以上の合併切除が施行されていた (Table 4)。術後補助療法あるいは残存する転移巣に対する治療として、インターフェロン- α の投与を4例に施行、またインターロイキン-2を併用した lymphokine activated killer (LAK) 細胞あるいは tumor infiltrated lymphocyte (TIL) の投与を各1例ずつ施行した。

② 手術非施行症例

腎摘除術を施行しなかった症例は9例あり、動脈腔塞術には MMC を、免疫療法には、OK-432、インターフェロン- α 、インターロイキン-2を用いた。対症療

Table 1. Chief complaints

| 症 状 | 例数 (%) |
|--------------|-----------|
| 側腹部痛 | 6 (40.0%) |
| 肉眼的血尿 | 4 (26.7%) |
| 尿路外症状 | |
| 発熱 (38°C 以上) | 4 (26.7%) |
| 食欲不振 | 2 (13.3%) |
| 動悸 | 1 (6.7%) |
| 転移による症状 | 2 (13.3%) |

Table 2. Laboratory data

| 検査項目 | 例数 (%) |
|-------------------------|---------------|
| 貧血 | 7/15 (46.7%) |
| 赤沈亢進 | 11/15 (73.3%) |
| α -2 globulin 上昇 | 9/15 (60.0%) |
| CRP 陽性 | 13/15 (86.7%) |
| IAP 陽性 | 9/10 (90.0%) |

Table 3. Therapy

| 治療法 | 例数 (%) |
|-------|-------------|
| 腎摘除術 | 6 (40.0%) |
| 動脈腔塞術 | 2 (13.3%) |
| 免疫療法 | 2 (13.3%) |
| 対症療法 | 5 (33.3%) |
| 総計 | 15 (100.0%) |

Table 4. Cases of 6 patients treated with nephrectomy

| 症例 | 年齢 | 性 | 浸潤臓器 | PS | 細胞型 | 異型度 | 転帰 |
|----|----|---|----------|----|--------------|-----|--------|
| 1 | 65 | 男 | 脾, 脾 | 1 | clear cell | G2 | 1年5カ月死 |
| 2 | 41 | 男 | 脾, 脾, 結腸 | 1 | spindle cell | G3 | 9カ月死 |
| 3 | 73 | 女 | 下行結腸 | 2 | clear cell | G1 | 12カ月死 |
| 4 | 71 | 男 | 脾 | 0 | clear cell | G1 | 8年1カ月生 |
| 5 | 74 | 男 | 上行結腸 | 0 | clear cell | G2 | 1年4カ月生 |
| 6 | 78 | 男 | 脾, 脾 | 0 | clear cell | G2 | 3年4カ月生 |

Table 5. Relation of nodal involvement and distant metastasis to survival in nephrectomized patients

| 転移の有無 | 生存期間 | | |
|--------------|------|------|------|
| | 1年未満 | 3年未満 | 3年以上 |
| NOMO | 0 | 1 | 2 |
| N(+) or M(+) | 2 | 1 | 0 |

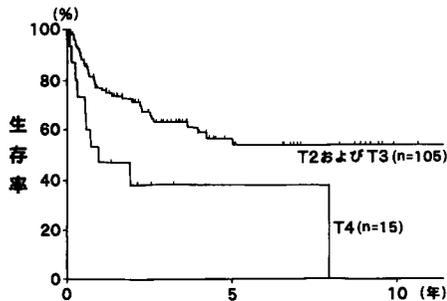


Fig. 1. Survival curves of patients with T2/T3 tumors and T4 tumors.

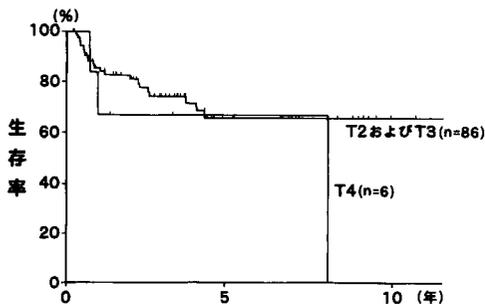


Fig. 2. Survival curves of patients with T2/T3 tumors and T4 tumors treated with nephrectomy.

法のみ施行した5例のうち1例に、骨転移巣に対する放射線照射を施行した。

5. 病理学的所見

手術あるいは剖検で、病理学的検討を加えた10例の組織学的異型度は、G1が2例、G2が5例、G3が3例であった。ややG3の占める比率が高い傾向にあったが著明ではなかった。

6. 予後

①T4全症例

T4全症例と、T2およびT3全症例の生存率を比較検討した。統計学的に有意な差をもって、T4症例の方が予後不良であった ($P < 0.05$) (Fig. 1)。

②T4手術施行症例

さらに、T4症例に対する腎摘除術の意義を検討する目的で、手術施行症例におけるT4症例とT2およびT3症例の生存率を比較したところ、Fig. 2に示すごとく統計学的に有意な差を認めなかった。手術以外の治療については症例数が少ないため治療法別の検討は行わなかった。

手術施行症例個々の転帰は、spindle cell type, G3の症例2と、術前から肺転移および肝転移を認め、performance status (PS) が2であった症例3は1年以内に死亡したが、他の4症例は1年以上生存し、とくに症例4は8年以上の生存を認めた (Table 4)。

術前に認められたリンパ節転移、遠隔転移が予後におよぼす影響について検討した (Table 5)。リンパ節転移、遠隔転移ともに認めなかった3症例のうち、2症例は3年以上生存したが、いずれかの転移を認めた3症例のうち2例は1年未満で、1例は3年未満ですべて癌死した。

考 察

stage IV腎細胞癌の予後については、多数の報告⁴⁻⁷⁾を認め手術の有無にかかわらずその予後はきわめて不良である(5年生存率0~13.5%)事が明らかになっている。しかし、先に述べたごとくRobson分類においては、隣接臓器や腹壁に浸潤するものは、転移を認めなくとも遠隔転移のあるものと同様にstage IVとして取り扱われるため、T4NOMO症例の予後および腎摘除術の意義についての明らかな見解がない。

T4腎細胞癌症例における臨床検査所見の特徴として、従来より予後因子とされている、赤沈、 α -2-globulin, CRPが異常値を示す症例が多数を占めた。里見ら⁸⁾はこれを発熱を加えた4因子のうち3因子以上が陽性なものをrapid type、陰性なものをslow typeと分類することを提唱した。今回の症例では15例中10例がrapid typeであり、合併切除を施行した6症例中、術後3年以内に癌死した3症例はすべてrapid typeであった。一方術後3年以上生存した手術症例が2例あり、いずれもslow typeであった。よって、T4症例に対する手術適応を決定する際に、これらの検査所見の結果が重要な判断材料になりえると考えられた。

T4症例では診断時、すでに転移を認めることが多く、そのような症例では、手術の有無にかかわらず予後はきわめて不良であるとされている^{9,10)}。今回の検討でも15例中11例においてリンパ節転移あるいは遠隔転移を認めた。手術非施行症例9例のうち8症例は転移陽性例であり、7例が2年以内に癌死した(2例は

不明)。手術施行症例6症例のうち、リンパ節転移および遠隔転移を認めなかった3例中、2例が3年以上の生存を認めたものの、転移が陽性であった3例中2例は術後3年以内に癌死した。またT4にかぎらず遠隔転移を認める症例に対する腎摘除術には否定的な見解¹¹⁾¹²⁾が多い。よって転移陽性群の手術適応決定は慎重に行うべきであると考えられた。

一方Giulianiら¹³⁾は、腎摘除術を施行したN0-M0V0症例において、T因子が予後におよぼす影響を検討し、それぞれの5年生存率が、T1 80%、T2 68%、T3 70%であり有意な差を認めなかったと報告している。彼らの検討ではpT4N0M0V0症例は1例のみであり、T4症例に対する言及はないが、今回検討した症例のうちpT4N0M0であった2症例は、3年以上生存したことから、たとえT4であっても転移を認めない症例においては、合併切除を含めた腎摘除術を施行することによって予後の改善を期待できることが示唆された。

さらに手術適応決定の要素として、performance status (PS) があげられる。Maldazysら¹⁴⁾は、進行腎細胞癌における予後因子としてPSを重視しており、PSが良好で転移巣がかぎられている症例に対しては、手術を含めた積極的な治療の適応があると報告している。臨床的に、術前のPSが不良であれば手術の適応にはならず、今回の症例においてもN0M0でありながらPSが4であったため手術を断念したT4症例が1例存在した。また手術施行6症例のうち1例を除いてPSはすべて0または1であり、しかも長期生存例は2例ともPS0であった。これらのことより、PSは手術適応決定のための重要な因子と考えられる。

今回のわれわれの検討では、手術施行症例におけるT2およびT3群と、T4群の間の生存率の比較では両者の間に有意差がないという結果であった。T4群の方には、手術適応決定の時点で強い偏りが生じているためこの結果が即T4症例に対する手術の有効性を示すものではない。しかし、一部のT4症例においては手術によって予後およびQOLが改善される可能性が示唆され、この際先に述べた臨床検査所見、遠隔転移、リンパ節転移の有無および程度、PSなどから手術適応症例を適切に選択することが最重要であると考えられた。

結 語

1980年1月から1991年12月までの12年間に岩手医科大学泌尿器科で経験したT4腎細胞癌症例15例につ

き臨床的検討を行い以下の結果をえた。

1. 男女比は 4 : 1, 平均年齢は 63.9歳, 患側は右 4, 左11で, 浸潤臓器は膀が15例中 8例と多数を占めていた。
2. 検査所見では, 赤沈, α -2globulin, CRP などの予後因子が高率に異常値を示した。また15例中11例において遠隔転移あるいはリンパ節転移を認めた。
3. T2 および T3 全症例と T4 全症例の生存率の比較では, 有意に T4 症例の方が予後不良であったが, 手術を施行した症例だけで見ると両者の間に有意差はなかった。
4. 15例中6症例に他臓器合併切除を含めた腎摘除術を施行し, 2症例は3年以上生存した。この2症例は, いずれも slow type で遠隔転移およびリンパ節転移を認めず, PS が良好な症例であった。以上より, T4 症例に対する手術適応の決定には, 臨床検査所見, 転移の有無, PS の3因子が重要な要素となることが示唆された。

文 献

- 1) DeKernion JB and Huland H: The operable renal cell carcinoma: Summary and conclusions. *Eur Urol* **18**: 48-51, 1990
- 2) International Union Against Cancer; TNM classification of malignant tumors, Springer-Verlag, Berlin, 1987
- 3) Robson CJ, Churchill BM and Anderson W: The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* **101**: 297-301, 1969
- 4) Kats SA and Davis JE: Renal adenocarcinoma: Prognostics and treatment reflected by survival. *Urology* **10**: 10, 1977
- 5) McNichols DW, Segura JW and Dewerd JH: Renal cell carcinoma: long-term survival and late recurrence. *J Urol* **126**: 17-23, 1981
- 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) Golimbu M, Tessler A, Joshi P, et al.: Renal cell carcinoma: Survival and prognostic factors. *Urology* **17**: 291-301, 1986
- 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) 本間之夫, 阿曾佳郎: 拡大手術の意義と限界—腎細胞癌. 癌と化療 **16**: 1078-1084, 1989
- 10) 藤田 潔, 野村伊作, 竹中生昌: 腎癌に対する拡大手術の経験. *西日泌尿* **54**: 389-394, 1992
- 11) Best BG: Renal carcinoma: a ten-year review 1971-1980. *Br J Urol* **60**: 100-102, 1987

- 12) Fowler JE: Nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* **14**: 749-756, 1987
 - 13) Giuliani L, Giberti C, Martorana G, et al.: Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors. *J Urol* **143**: 468-474, 1990
 - 14) Maldazys JD and DeKernion JB: Prognostic factors in metastatic renal carcinoma. *J Urol* **136**: 376-379, 1986
- (Received on July 19, 1993)
(Accepted on December 20, 1993)