

5 cm 以下の腎癌の臨床病理学的検討

東京女子医科大学泌尿器科学教室 (主任: 東間 紘教授)

奥田 比佐志, 堀田 茂, 伊藤 文夫, 龍治 修
鬼塚 史朗, 木原 健, 中澤 速和, 東間 紘

A CLINICO-PATHOLOGICAL STUDY OF RENAL CELL CARCINOMA WITH A DIAMETER OF LESS THAN 5CM

Hisashi Okuda, Shigeru Horita, Fumio Ito,
Osamu Ryoji, Shiro Onitsuka, Ken Kihara,
Hayakazu Nakazawa and Hiroshi Toma

From the Department of Urology, Tokyo Women's Medical College

To examine the indication of nephron sparing operations, we searched 31 nephrectomized kidneys with renal cell carcinoma for small associated lesions in the normal-appearing portion of these kidneys. The diameter of the predominant tumors was between 15 and 50 mm. The kidneys were serially sectioned at 5-mm intervals, and all sections were examined microscopically.

Two of the 31 kidneys had a small renal cell carcinoma, and four had a small adenoma in the normal-appearing portion.

We recommend that the nephron-sparing operation should be performed limitedly and that radical nephrectomy is yet a standard operation in the presence of a normal contralateral kidney.

(Acta Urol. Jpn. 41: 101-105, 1995)

Key words: Nephron sparing operation, Renal cell carcinoma, Small lesions, Multicentricity

緒 言

腎細胞癌 (renal cell carcinoma, 以下 RCC) は、泌尿器科領域における手術療法の対象として最も重要な疾患の一つである。これまで RCC に対しての手術療法は根治的腎摘出術が施行されてきた。近年、画像診断の進歩、一般検診の普及などによりいわゆる偶発癌が増加している¹⁾。それに伴い腫瘍径の小さい RCC も増え、こうした早期癌に対しても一律に根治的腎摘出術が必要であるかという議論があり、比較的適応としての腎保存手術も試みられている²⁻⁵⁾。今回われわれは技術的に腎保存手術が可能と思われる腫瘍径 5 cm 以下の腎癌について、摘出腎の全割標本を詳細に臨床病理学的検討を行うことにより腎保存手術の適否について検討を行った。

対象と方法

1988年4月から1993年3月までに東京女子医科大学泌尿器科にて腎摘出術を施行した RCC 200例のうち今回は最大腫瘍径が 5 cm 以下のもので検討可能な31

例を対象とした。

患者背景と主病巣の臨床病理学的背景を Table 1 に示す。

背景因子: 男女比は、男性27例、女性4例。年齢は男性41歳~80歳、平均54歳、女性42歳~52歳、平均48歳。stage は T1 が6例、T2 が25例、Nは全例N0で、Mは1例にのみ肺転移を認めた他は M0 であった。pV は4例が V1a で他は V0 であった。細胞型は clear cell 23例、granular cell 2例、mixed 6例であり、異型度は G1 が14例、G2 が17例であった。腫瘍の stage, grade の診断は、腎癌取扱い規約⁶⁾によった。

主病巣から独立した腫瘍性病変 (以下 small lesion) の検索は摘出腎を原則として水平方向に約 5 mm の厚さで作成した step section 標本を用いて行った。small lesion は主腫瘍周囲の偽被膜から明らかに、腎実質などをはさみ、離れているものと定義し、全切片を病理専門医1名、泌尿器科専門医2名でそれぞれ独立に観察し、その決定を行った。small lesion の組織学的診断は World health organization⁷⁾

Table 1. Characteristics of predominant renal tumors after radical nephrectomy

Case No.	Age Sex	Side Location	Diameter (mm)	Stage	Grade	Cell type	V factor
1.	58-M	Rt. middle	26×31	T2 NOMO	G2	clear	V1a
2.	74-M	Rt. middle	45×30	T2 NOMO	G2	clear	V1a
3.	52-F	Lt. upper	30×25	T2 NOMO	G1	clear	V0
4.	49-F	Rt. middle	25×20	T1 NOMO	G2	mix	V0
5.	56-M	Rt. upper	25×25	T1 NOMO	G1	clear	V0
6.	60-M	Lt. lower	37×37	T2 NOMO	G1	mix	V0
7.	44-M	Rt. upper	50×50	T2 NOMO	G2	clear	V1a
8.	47-M	Rt. lower	15×15	T1 NOMO	G1	clear	V0
9.	60-M	Rt. middle	45×25	T2 NOMO	G2	clear	V1a
10.	65-M	Rt. middle	30×30	T2 NOMO	G1	clear	V0
11.	54-M	Lt. middle	45×40	T2 NOMO	G2	clear	V0
12.	49-F	Lt. upper	35×35	T2 NOMO	G2	clear	V0
13.	52-M	Lt. middle	20×20	T1 NOMO	G1	clear	V0
14.	54-M	Lt. middle	30×35	T2 NOMO	G2	mix	V0
15.	54-M	Lt. middle	45×40	T2 NOMO	G2	clear	V0
16.	56-M	Rt. upper	30×30	T2 NOMO	G2	mix	V0
17.	48-M	Lt. upper	38×43	T2 NOMO	G1	clear	V0
18.	55-M	Lt. middle	25×25	T1 NOMO	G1	clear	V0
19.	41-M	Rt. middle	48×45	T2 NOMO	G2	clear	V0
20.	80-M	Rt. middle	35×40	T2 NOMO	G2	mix	V0
21.	56-M	Lt. lower	30×35	T2 NOMO	G2	clear	V0
22.	41-M	Rt. middle	30×30	T2 NOMO	G1	clear	V0
23.	48-M	Lt. middle	35×40	T2 NOMO	G1	clear	V0
24.	64-M	Rt. middle	35×35	T2 NOMO	G1	clear	V0
25.	42-F	Rt. lower	48×40	T2 NOMO	G2	granular	V0
26.	50-M	Lt. upper	25×25	T1 NOMO	G2	mix	V0
27.	43-M	Lt. middle	43×38	T2 NOMO	G1	clear	V0
28.	77-M	Rt. middle	28×35	T2 NOMO	G2	clear	V0
29.	46-M	Lt. lower	40×40	T2 NOMO	G1	clear	V0
30.	58-M	Rt. upper	38×45	T2 NOMO	G2	granular	V0
31.	70-M	Lt. middle	35×25	T2 NOMO	G1	clear	V0

によった。

結 果

small lesion: 検索した31例のうち small lesion として癌を2例(6.5%)に認め、腺腫を4例(13%)に認めた(Table 2)。微小癌の2例はいずれも main tumor の偽被膜の周辺に存在した。この2例と腺腫の2例の存在部位をスキーマに示す(Fig. 1)。Fig. 2, Fig. 3は癌と診断した small lesion の2例(症例3, 9)の病理標本で、症例3は主病巣の偽被膜から数ミリ離れた実質内に認められた。大きさは約1mmで clear cell type で G1~2 と診断した。症例9は、主病巣から約5mm離れたところの腎盂粘膜下に認められた。clear cell type, G1~2 と診断した。Fig. 4は腺腫と診断した4例のうち1例の病理像を示したものである(症例18)。核に軽度の異型性を認め、悪性

化能を少し有しているものと考えられた。

考 察

最近の画像診断の進歩と、人間ドック、老人検診など一般検診の普及などにより、いわゆる偶発癌としての腎癌症例がふえているといわれて久しい¹⁾。これらの偶発癌は症候性のものに対して、比較的小さいもの、stage の低いものが多い。RCC に対して、これまで一般的に根治的腎摘出術が行われてきたが、このように小さな、stage の低い腫瘍に対しても同じように一律に腎摘出術を行うべきか、その適応を再考する必要があると考えられてきている。また一方で、両側腎癌や片腎に発生した腎癌に対し、やむをえず行った部分切除や核出術などの腎保存手術の成績が決して悪いものではないという報告も多い²⁻⁵⁾。

昨今、外科的手術の分野において、腹腔鏡手術のよ

Table 2. Characteristics of small renal tumors accompanying RCC in the same kidney

Case No.	Location site	Diameter (mm)	histological findings	grade
3.	•Lt. upper around pseudocapsule	1	carcinoma	1
9.	•Rt. middle around pseudocapsule	2	carcinoma	1
	•Rt. lower subcapsular	1	adenoma or dysplastic hyperplasia	
10.	•Rt. lower subcapsular	1	papillary hyperplasia	
	•Rt. upper subcapsular	1	papillary hyperplasia	
18.	•Lt. middle around pseudocapsule	4	adenoma or carcinoma	1
21.	•Rt. middle subcapsular	1	adenoma	

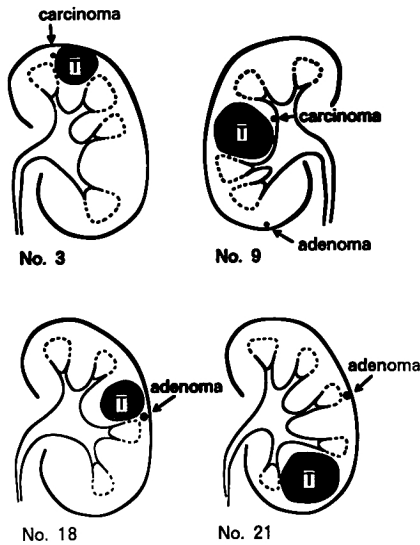


Fig. 1. Schema of small lesions

うに, なるべく侵襲を小さくしようとする微小侵襲手術や機能温存手術などの理念が重要視され, さきに述べた早期の偶発腎癌に対しても腎保存手術は可能か否か, 関心がもたれ検討されてきている。われわれも手術にて摘出した腎癌症例の病理学的に詳細に観察し, 腎保存手術の適応につき検討した。

われわれの観察では31例中2例(6.5%)に small lesion としての癌を認め, 4例に腺腫を認めたが, Mukamel ら⁹⁾は 11 cm, Cheng ら⁸⁾は 8 cm 以下の RCC を検討しており微小癌はそれぞれ 7%, 19.7%

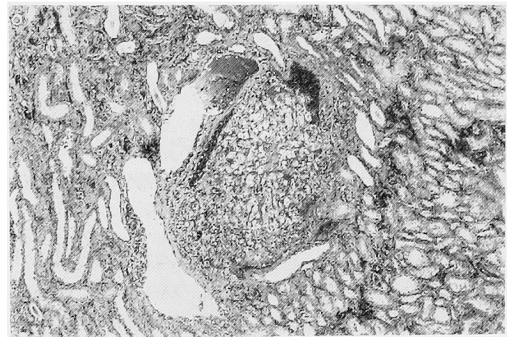


Fig. 2. Small carcinoma (No. 3) with a diameter of 1 mm



Fig. 3. Small carcinoma (No. 9) with a diameter of 2 mm

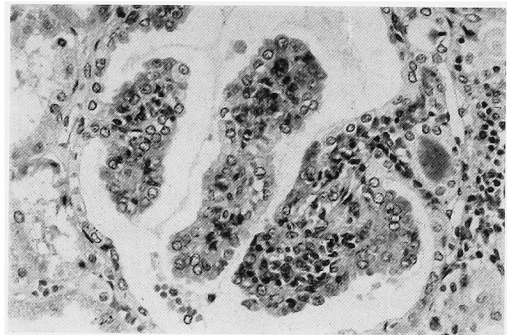


Fig. 4. Small adenoma (No. 18) suspected to have malignant potential

に認められたとしている。これらをわれわれの検討と同じ 5 cm 以下の腫瘍の場合とすると 4%, 12%となり, われわれの検索とあわせて, おおよそ 1 割前後の微小癌が存在するものと考えられる。本邦においても五十嵐ら¹⁰⁾が 16 例中 2 例 (12.5%) に微小癌を認めたとしている。黒住ら¹¹⁾は, 腎癌の多中心性発生と被膜外浸潤の特性に注目し, 腎癌被膜外浸潤を Microinvasion, Nodular invasion, Daughter tumor の 3 つに分類し腫瘍の種々の因子との関係を

見ている。彼らは pT1 の場合、症例によっては部分切除の適応があり、pT1 より進展した症例の時は対側腎が正常ならば根治的腎摘出術が必要であると述べている。われわれの検索において、静脈浸潤の有無と small lesion の関係は、4 例の V1 のうち 1 例にのみ微小癌を認め、微小癌の 2 例中 1 例が V1 ということになり、相関は見いだせなかった。

一方で、実際の臨床の報告を見ると腎保存手術後の局所再発が意外と少ないとするものも多い。Scharfe ら¹²⁾ は 84 例の腎保存手術を行い、局所再発 2 例、2.4% と報告し、Provet ら⁶⁾ は 44 例中 1 例 (2.3%) にのみ再発をみたとしている。Morgan と Zinke¹³⁾ は腫瘍摘出術を行った 60 例と、腎部分切除術を施行した 42 例を比較検討しているが、それぞれ 91.6% と 88.6% の 5 年無病生存率であり、差がなかったとしている。われわれの経験でも 1986 年以降 14 例に腎保存手術を行っているが、これまで局所再発をした例はない¹⁴⁾。

考え方として、腎保存手術に対し慎重にならざるをえないのは、腎癌のもつ被膜外浸潤と多中心性発生という性質があるからである。被膜外浸潤は先に述べた黒住らの 3 つの分類があるにせよ、腫瘍被膜に約 5~10 mm の正常腎実質をつけて核出術あるいは部分切除を行えばほぼ解決されるといって良いだろう。

しかし、多中心性発生に関しては非常に難解な問題が多くある。その頻度はどのくらいか、主腫瘍の stage や大きさに相関して発生しやすくなるものなのか、明確な診断基準はあるのか。われわれの施設では以前に肉眼的な多発例を検索して、全 222 例中 16 例 (7.2%)、low stage 172 例中 9 例 (5.2%)、3 cm 以下の 32 例中 2 例 (6.3%) であったと報告している¹⁴⁾。主腫瘍の大きさは多発性とは関係していないようであった。五十嵐ら¹⁰⁾の検索では主腫瘍の大きさが 2.8 cm と 3.0 cm といった比較的小さなものにも daughter tumor があるなど、必ずしも腫瘍の大きさと多発性は相関しないとするのが一般的である。存在する small lesion が果たして多中心性に発生したものなのか、あるいは腎内転移なのかははっきりした診断基準はなく、Mukamel ら⁷⁾も、“Whether metastasis originating from the primary tumor or multifocal growth is not yet clear.” と述べている。しいていうなら静脈内浸潤の所見がある場合には腎内転移と考えた方がいいのかもしれない。そういう点からいうと、今回検討した症例 9 は腎内転移の可能性がある。しかし、静脈浸潤の所見がなく、small lesion が主腫瘍から比較的離れている場合には多中心性を考えた方がよいと思われる。cell type や grade が異

なればより一層、多中心性を考慮すべきであり、染色体を調べ、ploidy の違いを示したり、しいては遺伝子レベルでクロームの多様性を証明できればその裏付けになろう。そして多中心性の良い例は von Hippel-Lindau's disease であろう。この疾患は両側の腎臓に多発性に腎腫瘍が発生することで知られているが、それゆえに透析を避けるためにできるかぎり腎保存手術が行われてきた。Loughlin and Gittes¹⁵⁾、Pearson ら¹⁶⁾、Spencer ら¹⁷⁾のように良好な成績を報告しているものもあるが、Novick and Stbeem¹⁸⁾は長期フォローした結果、9 例中 1 例が転移、7 例が局所再発したと報告しておりその治療の困難をうかがわせる。通常の RCC における多中心性発生した small lesion が von Hippel-Lindau's disease ほどの悪性化能を持っていることは少ないと思われるが、腎保存手術を考える上で、重要な概念であろう。遺伝子レベルでの解決が日ごと進歩している今日、この悪性化能を症例ごとに測ることが将来できるようになれば多中心性発生の腎癌の予測やその対策もたてられるようになることが期待される。

長期間の無作為研究の結果がなく、対側腎が正常な場合での腎保存手術の 10 年以上の長期フォローの結果がまだ未知である以上、現在での適応はやはり、両側腎癌や片腎発生の腎癌、腎機能障害が高度な場合などにかざられていると思われる。

術式も、被膜から取り除く純粋な核出術よりも腎部分切除術や正常腎部分を 5~10 mm つけての核出術変法にすることが望ましいと考えられる。腎保存手術は慎重にその適応を選択すべきであり、その適応は今後拡大されていくと思われるが、なお根治的腎摘出術が腎癌治療のスタンダードであるべきと考えられた。

結 語

- 1) 根治的腎摘出術をおこなった 5 cm 以下の腎癌 31 症例に対して、ステップセクションを作製し主腫瘍以外の腫瘍性病変を病理学的に検索した。
- 2) 2 例に微小腎癌、4 例に微小腺腫を認めた。
- 3) 腎保存手術の適応はかざられ、慎重に選択すべきで対側腎機能が正常の場合は、根治的腎摘出術がスタンダードと思われた。

文 献

- 1) Aso Y and Homma Y: A survey on incidental renal cell carcinoma in Japan. J Urol 147: 340-343, 1992
- 2) Van Poppel H, Cleas H, Willmen P, et al.: Is there a place for conservative surgery in

- the treatment of renal carcinoma? *Br J Urol* **67**: 129, 1991
- 3) Steinbach F, Stöckle M, Müller SC, et al.: Conservative surgery of renal cell tumors in 140 patients: 21 years of experience. *J Urol* **148**: 24-30, 1992
 - 4) Provet J, Tessler A, Brown J, et al.: Partial nephrectomy for renal cell carcinoma: Indications, results, and implications. *J Urol* **145**: 472-476, 1991
 - 5) Carini M, Selli C, Barbanti G, et al.: Conservative surgical treatment of renal cell carcinoma: Clinical experience and reappraisal of indications. *J Urol* **140**: 725-731, 1988
 - 6) 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
 - 7) Mostofi FK: *Histological Typing of Kidney Tumors*. No. 25, World Health Organization, Geneva, 1981
 - 8) Mukamel E, Konichezky M, Engelstein D, et al.: Incidental small renal tumors accompanying clinically overt renal cell carcinoma. *J Urol* **140**: 22-24, 1988
 - 9) Cheng WS, Farrow GM and Zinke H: The incidence of multicentricity in renal cell carcinoma. *J Urol* **146**: 1221-1223, 1991
 - 10) 五十嵐辰男, 村上信乃, 原 繁, ほか: 長径 3 cm 以下の腎癌の臨床病理学的検討. *日泌尿会誌* **81**: 1884-1888, 1990
 - 11) 黒住武史, 八木拓朗, 尾木徹男, ほか: 腎癌における腫瘍被膜外浸潤の臨床病理学的検討—腫瘍核出術の限界—. *日泌尿会誌* **84**: 1943-1947, 1993
 - 12) Schärfe T, Thüroff JW, Alken P, et al.: Konservative Chirurgie des Nieren-zell-karzinoms-Technik nad Verlanf von 84 patienten. *Akt Urol* **19**: 67-70, 1988
 - 13) Morgan WR and Zinke H: Progression and survival after renal-conserving surgery for renal cell carcinoma: experience in 104 patients and extended follow up. *J Urol* **144**: 852-858, 1990
 - 14) 東間 紘, 中澤速和: 腎細胞癌の多発性と腎機能温存手術. *KARKINOS* **5**: 531-538, 1992
 - 15) Loughlin KR and Gittes RF: Urologic management of patients with von Hippel-Lindau's disease. *J Urol* **135**: 789-791, 1986
 - 16) Pearson JC, Weiss J and Tanagho EA: A plea for conservation of kidney in renal adenocarcinoma associated with von Hippel-Lindau's disease. *J Urol* **124**: 910-912, 1980
 - 17) Spencer WF, Novick AC, Montie JE, et al: Surgical treatment for localized renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau's disease. *J Urol* **139**: 507-509, 1988
 - 18) Novick AC and Streem SB: Long-term follow-up after nephron sparing surgery for renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau's disease. *J Urol* **147**: 1488-1490, 1992

(Received on July 27, 1994)
(Accepted on October 8, 1994)