

所属リンパ節転移を伴う腎細胞癌症例の検討

県立がんセンター新潟病院 (部長: 坂田安之輔)

北村 康男, 渡辺 学, 小松原 秀一, 坂田 安之輔

RENAL CELL CARCINOMA WITH REGIONAL LYMPH NODE METASTASIS

Yasuo Kitamura, Manabu Watanabe, Syuichi Komatsubara
and Yasunosuke Sakata

From the Department of Urology, Niigata Cancer Center Hospital

A follow up study of 20 cases of renal cell carcinoma with regional lymph node metastasis at the department of urology in Niigata Cancer Center Hospital from 1979 to 1993 is presented. During this period, we treated 249 patients with renal cell carcinoma with or without lymph node metastasis. Lymph node metastasis could be estimated in 188 out of 249 patients. Histologically, lymph node metastasis was classified as pN1 in 8 cases, pN2 in 7 cases, and pN3 in 5 cases. The 3- and 5-year survival rates of 20 patients with lymph node metastasis were 45.0% and 16.4%, respectively. Nine of the 20 cases had no distant metastasis and 11 cases had distant metastasis. Three of the 9 patients with distant metastasis had no recurrence. Two of these 3 patients are still alive after 10 years and 3 years and 1 patient died because of acute heart failure. These 3 patients had pN1 metastasis smaller than 1 cm lymph node. Four of the 11 patients with distant metastasis had more than a two-year survival. However, 3 patients died due to renal cell carcinoma although primary and metastatic regions were resected and IFN with chemotherapy were given. Only one patient is still alive without recurrence after 3 years. This case detected as right renal cell carcinoma with pN2 metastasis and bilateral pulmonary metastasis was treated with radical nephrectomy with regional lymph node dissection and administered Methotrexate, VP16 and CisPlatinum chemotherapy and IFN. From these findings, the meanings of regional lymph node dissection as treatment were limited only to the patients with pN1 lymph node metastasis and to the patients who could have effective chemotherapy or immunotherapy.

(Acta Urol. Jpn. 41: 433-438, 1995)

Key words: Renal cell carcinoma, Regional lymph node, Metastasis

緒 言

腎細胞癌の転移形式は血行性が主体でリンパ節転移は比較的少ないとされているが、今回ここでは、組織学的に局所リンパ節転移を認めた腎細胞癌症例を対象とし、原発巣の組織学的所見との関連、およびリンパ節郭清術の意義について、検討を加え報告する。

対象およびリンパ節郭清術式

当科において経腹的な根治的腎摘出が施行されるようになった1979年から1993年までに249例の腎細胞癌症例を経験した。この249例中リンパ節の組織学的な検討が可能であった188例を今回の対象とした。リンパ節郭清術を176例に、最も腫大したリンパ節を2~3

個だけ切除するリンパ節生検は12例になされた。188例中男126例・女62例、右側103例・左側85例で、平均年齢は57.7±11.1歳であった。病理学的病期分類ではⅠ期21例、Ⅱ期102例、Ⅲ期30例、Ⅳ期35例であった。

組織学的分類、所属リンパ節の番号 (Fig. 1)、病期分類などは1992年に改訂された腎癌取扱い規約 (第2版) に基づいた。

生存率は Kaplan-Meier 法を用いて、平成6年10月1日をもって確認した。有意差の検定は Log-Rank Test をもちいた。

郭清の範囲は、右側では①番と⑤番のリンパ節は腎とともに en bloc に切除し、一部残存されたリンパ節を追加切除した。⑤番は副腎の脇から下腸間膜静脈の高さまで切除した。さらに④番のリンパ節を左腎静

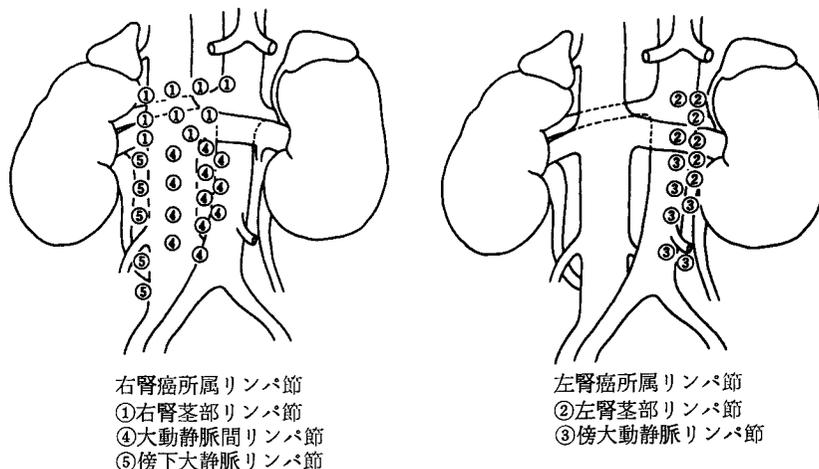


Fig. 1. Regional lymph node and its number due to General Rules for Clinical and Pathological Studies on Renal Cell Carcinoma (2nd edition).

脈の下縁から、下腸間膜動脈起始部の高さまで廓清した。左側は②と③番はできるだけ腎とともに摘除するようにした。④番も時によっては追加廓清を行った。③番は腎動脈の上縁の上約 1cm から下腸間膜動脈の高さまで廓清を施行した。

結 果

1. リンパ節転移陽性症例

対象とした188例中、腎摘出術とともに施行したリンパ節廓清術は176例で、最も腫大したリンパ節を2

～3個だけ切除するリンパ節生検は12例になされた。組織学的に証明されたリンパ節転移陽性例は20例(10.6%)であった。男13例女7例、右側11例左側9例であった。

同じ観察期間に、組織学的なリンパ節転移の検索ができなかった61例中8例には、画像診断または試験開腹術時の肉眼所見で、リンパ節転移を認めた。すなわち249例中28例(11.2%)がリンパ節転移陽性と考えられた。

Table 1 にリンパ節転移の状況別に、遠隔転移の

Table 1. Histological findings of the 188 patients with renal cell carcinoma according to regional lymph node status

pN	pT						M		Grade				Size
	1	2	3a	3b	3c	4	0	1	1	2	3	X	
pN0	22	110	8	23	2	3	151	17	89	66	3	0	6.4 cm
pN1	0	4	4	0	0	0	4	4	0	4	0	4	6.8 cm
pN2	0	1	1	5	0	0	3	4	1	3	1	2	9.2 cm
pN3	0	2	2	1	0	0	2	3	2	1	2	0	8.8 cm

Table 2. Histological structural type of renal cell carcinoma according to regional lymph node status

	pN0	pN1	pN2	pN3
Alveolar	112	2	4	3
Tubular	12	2	0	0
Papillary	5	1	1	0
Cystic	20	0	0	0
Solid	7	1	2	1

Table 3. Histological cell type of renal cell carcinoma according to regional lymph node status

	pN0	pN1	pN2	pN3
Clear cell	120	1	4	2
Granular cell	16	4	0	0
Mixed	28	1	0	2
Spindle	2	0	0	1
Pleomorphic	2	1	1	0

Table 4. Histological infiltrating proliferation of renal cell carcinoma according to regional lymph node status

	pN0	pN1	pN2	pN3
INF- α	144	2	2	3
INF- β	10	2	2	2
INF- γ	0	0	1	0

有無, および原発巣の組織学的所見を示した. 組織学的にリンパ節転移を認めた20例中, pN1, 8例, pN2, 7例, pN3, 5例であった. PT分類ではリンパ節転移のない(pN0)症例に比べ, pT3a, pT3bの症例の割合が多かった. 遠隔転移を認めない症例が9例, 転移のある症例が11例であった. 組織学的異型度はG1 3例, G2, 8例, G3, 3例であった. pN0の症例に比較し, 原発腫瘍の進展度, 組織学的異型度, 静脈浸潤度の進行した症例が, リンパ節転移陽性症例には多かった. Table 2, 3, 4には188例の組織学的構築型・細胞型および浸潤増殖様式を示した. 構築型では, 充実型にリンパ節転移例が多く, 細胞型では紡錘細胞型や多型細胞型にリンパ節転移例が多かった. 浸潤増殖様式では INF- β , INF- γ にリンパ節転移例が多く認められた.

リンパ節転移陽性の20例とリンパ節転移の認めない168例の生存率を Fig. 2 に示した. 陰性例の3年, 5年生存率は81.7%, 75.6%で, 陽性例は45.0%, 16.4%と有意にリンパ節転移例は悪い生存率であった($p < 0.01$).

さらにリンパ節転移陽性例20例を遠隔転移の有無により2群に分けた生存率を Fig. 3 に示した. 遠隔転移のない症例が, やや良好な傾向を認めるも, 2群間に有意差を認めず, 5年生存率も両群ともに18.5%, 12.1%と低かった (Fig. 3).

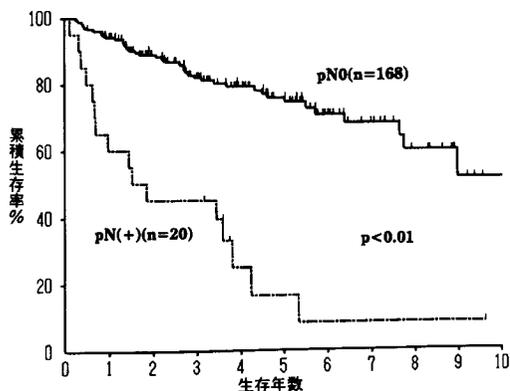


Fig. 2. Survival rate of renal cell carcinoma patients according to lymph node status.

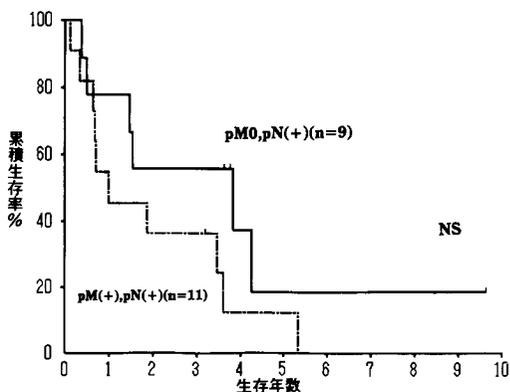


Fig. 3. Survival rate of the patients with lymph node metastasis according to distant metastasis.

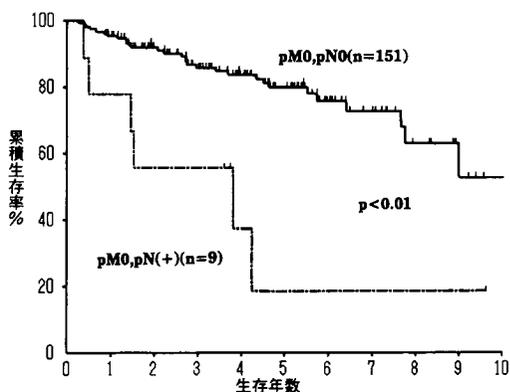


Fig. 4. Survival rate of the patients with distant metastasis according to lymph node status.

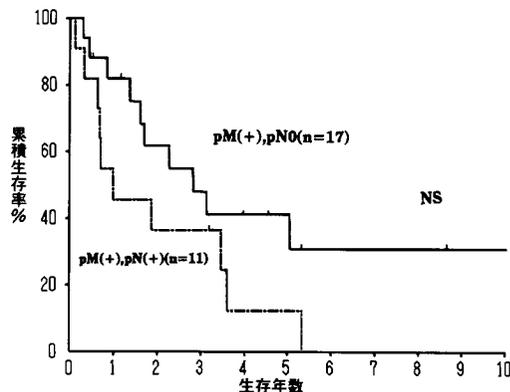


Fig. 5. Survival rate of the patients without distant metastasis according to lymph node status.

Table 5. Nine patients with regional lymph node and without distant metastasis

No	Regional lymph node					Primary Tumor				Process after nephrectomy			
	pN	①	②	③	④	⑤	Size	Side	pT	pV	G	Recurrence	Follow up (days)
1	1		1/1	0/2			micro	L	2	0	2	(-)	alive 3,515
2	1	1/3			0/3	0/2	1 cm	R	2	0	2	(-)	alive 1,020
3	1	0/5			1/2		micro	R	X	0	X	(-)	dead 1,549
4	1	1/1			0/4	0/2	2.5 cm	R	3a	1a	X	?	dead 129
5	2	3/11			0/9	0/2	4.5 cm	R	2	2a	X	551 days	dead 562
6	2		2/10				1.5 cm	L	2	1a	2	?	dead 170
7	2	2/4				2/8	1.5 cm	R	3b	1b	1	1,120 days	dead 1,394
8	3		1/1	0/6	0/10		10 cm	L	2	1a	3	330 days	dead 533
9	3	1/1			0/5	1/1	5 cm	R	2	0	1	63 days	alive 1,366

Table 6. Eleven patients with regional lymph node and distant metastasis

No	Metastasis	Regional lymph node					Primary Tumor				Follow up (days)			
		pN	①	②	③	④	⑤	Size	Side	pT	pV	G		
1	Lung	1	1/2					micro	R	2	0	2	dead	1,315
2	Adrenal	1	0/2				1/5	1 cm	L	3a	0	X	dead	1,265
3	Bone	1		1/11	1/11			micro	L	3a	1a	X	dead	253
4	Bone	1		(+)				2 cm	L	3a	1a	2	dead	32
5	Lung	2	2/8			0/3		micro	R	3b	1b	2	alive	1,156
6	Bone	2	?		3/5	?		micro	R	3a	1a	2	dead	354
7	Bone	2	3/3			6/6	1.5 cm	R	3b	2b	3	dead	117	
8	Lung	2	1/3			1/1	3 cm, 4.5 cm	R	3b	2b	X	dead	214	
9	Lung, Bone	3		(+)	(+)		3 cm, 5 cm	L	3a	1a	3	dead	247	
10	Lung	3		5/6	5/6		5 cm, 7 cm	L	3b	1b	2	dead	678	
11	Lung	3		(+)	(+)		3 cm, 5 cm	L	3a	1a	1	dead	1,945	

遠隔転移を認めない症例をリンパ節転移の有無により2群に分けその生存率を Fig. 4 に示した。遠隔転移・リンパ節転移をともに認めない症例では5年生存率79.7%，遠隔転移を認めないがリンパ節転移陽性症例では18.5%と有意に低い生存率であった ($p < 0.01$)

さらに遠隔転移を有する症例をリンパ節転移の有無により2群に分け比較したが、5年生存率では41.0%と12.1%とリンパ節転移陽性例が低値であったが統計学的には有意差を認めなかった (Fig. 5)。

2. 遠隔転移を認めないリンパ節転移陽性症例

遠隔転移のない9例の組織学的背景・治療経過を Table 5 に示した。所属リンパ節転移の部位は、6例では腎門部リンパ節に限局し、No. 7, No. 9 の2例は腎門部以外に他の部分にもリンパ節転移を認めた。No. 3 の右腎癌は腎門部ではなく大動脈間リンパ節に認めた。原発腫瘍の最大径の平均は 7.3 cm で、最も小さい症例は No. 3 の 3 cm であった。

9例すべて根治的腎摘出術およびリンパ節廓清術にて、明白な腫瘍の残存は認めず初期治療としては癌なしの状態になったと考えた。

No. 1, 2, 3, 4, 5 は術後補助療法として、抗癌剤またはホルモン剤の投与を行った。No. 7, 8, 9 は術後に、リンパ節転移の認めた部分に放射線治療を施行した。また No. 8, 9 にはインターフェロン (INF) も投与した。

pN1 症例は4例で、2例は術中にはリンパ節転移は予想せず (Table 5 では micro と表現)、他の1例は小豆大に腫れたものを認めていた。No. 1, 2, 3 の3例は再発を認めず、No. 1 および No. 2 の2例が10年、3年後の現在生存していた。No. 3 の1例は5年後に心不全にて死亡した。他の1例は4カ月後に死亡した。

pN2 は3例で No. 5, No. 6 は6カ月～1年半にて死亡したが、No. 7 は3年後に再発したが3年10カ月生存した。

pN3 の2例は1年、2カ月にてそれぞれの再発したが、No. 9 の症例は肺転移を認めた後も、4年近く経過した現在も INF を継続投与中であるが、肺転移の増大を認めるも生存している。1年以内に死亡または再発している症例では、詳細の不明な症例もあるが、

画像診断では遠隔転移を認めないものの、腎摘出時には遠隔転移陽性であったと想像された。

3. 遠隔転移陽性かつリンパ節転移陽性症例

Table 6 に11症例の組織学的背景および治療経過を示した。所属リンパ節の転移部位は No. 2 の症例を除き、腎門部に転移を認めた。遠隔転移のない症例と比較すると、静脈浸潤や組織学的異型度が進んだ症例が多く、腫瘍最大径の平均も 8.6 cm と大きい症例が多かった。また転移を認めるリンパ節の数も6/6や5/6と多発性のリンパ節転移を認める症例もあった。

11例中 No. 2, No. 5, No. 6 の3例だけが腎摘出術、転移巣の切除、術後の化学療法、IFN 療法などにより、初期治療として癌なしの状態を、えられたと思われた。

pN1 は4例で初期治療として癌が残存した2例は1年以内に死亡したが、腎摘直後の IFN により効果があった No. 1 の症例は、肺の転移巣の切除、および IFN・UFT の継続により3.6年の生存がえられた。同側副腎の合併切除により完全治癒をえられた No. 2 の1例は、3年後に肺に再発するも3.5年の生存がえられた。pN2 は4例で3例は1年以内に死亡したが、No. 5 の1例は腎摘出術、リンパ節郭清術の後に、多発性肺転移に対して cis-platinum, methotrexate, etoposide による化学療法により肺転移巣の消失を認めた。その後 IFN と UFT を2年間投与し、3年3カ月を経過した現在、再発の兆候は認めていない。

pN3 は3例であるが、肺・骨の多発性転移の No. 9 の1例は1年以内に死亡したが、IFN・5FU による化学療法・肺転移巣の切除にて効果があった No. 10, 11 の2例は、2年・5年の生存がえられた。

現在癌なしの状態である No. 5 を含めて、3年以上の生存がえられた4例は、化学療法、IFN 療法、転移巣の切除などの集学的治療により、延命効果があったものと想像された。

考 察

腎細胞癌におけるリンパ節転移陽性症例の検討およびリンパ節郭清術の意義に関する報告は比較的少ないように思われるが²⁻⁴⁾、まず最初にその郭清範囲に関しても、いろいろ問題があるように思われる。最も理想的といわれる Marshall⁵⁾ の郭清の範囲の切除は、一般臨床においては比較的困難と思われる。腹腔動脈から上方の横隔膜の脚までの部分は、現在広く行われている上腹部正中切開やわれわれの行っている上腹部横切開では、根治的腎摘出術の視野で、この部分ま

でを展開するのは困難であり、また郭清により消化管の機能に障害が生じてくることをときどき経験する。

多くの施設においては、大西ら⁶⁾が述べている limited lymphadenectomy の範囲に限局していると思われる。今回のわれわれの検討からも大多数のリンパ節転移症例においても、まず腎門部リンパ節に転移を認めており、腎癌取り扱い規約の所属リンパ節の部分だけの郭清⁴⁾で充分と我々には思われた。

つぎに治療としての腎細胞癌におけるリンパ節郭清術の意義は、リンパ節郭清術の有無による生存率の比較検討ではその差を見いだすことができず^{6,7)}、個々の症例の検討から遠隔転移のないリンパ節転移陽性症例に、その意義を見いだしている報告が多い。しかしリンパ節郭清術施行により、はじめてリンパ節転移を証明できるのであり、治療としてのリンパ節郭清術の必要性の意義を証明するのは困難な問題と思われた。

今回の検討からは、遠隔転移のない pN 1症例で比較的リンパ節転移の小さい症例では完全治癒の状態がえられた。また IFN や化学療法にて効果がえられた症例においては、転移巣の手術を含めた集学的な治療により、長期生存がえられた。

遠隔転移のないリンパ節陽性症例では、大西ら (n=36) は5年生存率で29%、Pizzacaro⁸⁾ の集計 (n=148) では5年生存率では14.9%であった。また Petkovic⁹⁾ は micrometastatic の症例 (n=11) では37%であったと報告している。われわれの症例でも良好な治療成績がえられたのは、リンパ節の大きさが1 cm 以下の症例であり、リンパ節郭清術を併用した根治的腎摘出術の治療としての意義は、このような症例に限局すると思われた。

遠隔転移を有するリンパ節陽性症例では、その予後は悲慘的である。われわれの今回の症例では、幸運に癌化学療法・IFN の投与により、転移巣の消失や著明な縮小を認め、11例中4例で3年以上の生存がえられた。今後有効な化学療法や免疫療法が確立すれば、転移巣の除去を含めた集学的治療の一環として、リンパ節郭清術の有用性は一層広がるものと思われた。

結 語

1. 1979年から1993年までの249例の腎細胞癌症例中、リンパ節郭清術または生検術を188例に施行した。この内の20例に組織学的なリンパ節転移を確認した。
2. 大多数の症例では腎門部リンパ節に転移を認めた。
3. 組織学的浸潤度・静脈浸潤の進んだ症例にリンパ節転移が多かったが、原発巣の腫瘍最大径 3 cm の症

例にもリンパ節転移を認めた。

4. 治療としてのリンパ節郭清術の意義は現段階では遠隔転移のない pN1 症例に限局された。

5. 化学療法・免疫療法の有効である症例においては、転移巣の手術を含めた集学的な治療法の一環として、リンパ節郭清術の治療としての意義を認めた。

本論文の一部は第7回腎癌研究会において発表した。

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編：腎癌取扱い規約（第2版），金原出版，東京，1992
- 2) 増田富士男，古田 希，浅野晃司：リンパ節転移を伴う腎細胞癌の臨床病理学的検討。 *J Jpn Soc Cancer Ther* 27: 795-798, 1982
- 3) 大西哲郎，町田豊平，増田富士男，ほか：腎細胞癌の所属リンパ節転移症例の臨床的研究。 *J Jpn Soc Cancer Ther* 27: 775-781, 1992
- 4) 里見佳昭，中橋 満：腎癌のリンパ節郭清。 *泌尿器外科* 3: 329-334, 1986
- 5) Marshall FF: Lymphadenectomy for renal

cell carcinoma. *Tumor of the kidney*. Edited by de Kernion, 87-97, Williams & Wilkins, Baltimore, London, Los Angeles, Sydney, 1986

- 6) Giuliani L, Marorana G, Giberti C, et al.: Results of radical nephrectomy with extensive lymphadenectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 130: 664-668, 1983
- 7) Pizzocarc G, Riva U, Gebauer A, et al.: Lymph node dissection in radical nephrectomy for renal cell carcinoma: Is it necessary?. *Eur J* 9: 10-12, 1983
- 8) Pizzocarc G: Lymphadenectomy in renal adenocarcinoma. *Tumor of the kidney*, 75-86 (Edited by deKernion et al). Williams and Wilkins, Baltimore, London, Los Angeles, Sydney, 1986
- 9) Petkovic S: The value of tumor tissue penetration in the renal vein and lymph nodes as an anatomical classification and kidney tumor prognostic parameters. *Eur Urol* 6: 289-292, 1980

(Received on January 12, 1995)
(Accepted on March 8, 1995)