

## 下大静脈腫瘍血栓を伴う腎細胞癌の治療成績

金沢大学医学部泌尿器科学教室 (主任代理 : 大川光央助教授)

池田 大助, 徳永 周二, 大川 光央

金沢大学医学部第一外科学教室 (主任 : 渡邊洋宇教授)

浦 山 博

### TREATMENT AND PROGNOSIS OF RENAL CELL CARCINOMA EXTENDING INTO THE INFERIOR VENA CAVA

Daisuke IKEDA, Shuji TOKUNAGA and Mitsuo OHKAWA

*From the Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University*

Hiroshi URAYAMA

*From the First Department of Surgery, School of Medicine, Kanazawa University*

Out of 173 patients with renal cell carcinoma diagnosed at our department between January 1984 and December 1994, 9 (5.2%) had an inferior vena caval tumor thrombus. They consisted of 6 men and 3 women between 43 and 74 years old with a mean age of 59.8 years. The tumors were on the right and left sides in 5 and 4 patients, respectively. According to the Novick's classification, 2, 1, 4 and 2 patients had level 1 (perirenal), level 2 (intrahepatic), level 3 (intrahepatic) and level 4 (suprahepatic) tumors, respectively. Five patients without distant metastases underwent nephrectomy and removal of the vena caval tumor thrombus. Although renal tumors and vena caval tumor thrombi were completely resected in all of the 5, 4 died of disease within 3 years. Only 1 patient without tumor invasion into the inferior vena caval wall survived over 5 years without disease. Since surgical treatment is the sole radical method for renal cell carcinoma, surgery is recommended for the patients even with a vena caval tumor thrombus unless there are metastases.

(Acta Urol. Jpn. 42 : 5-9, 1996)

**Key words:** Renal cell carcinoma, Vena caval tumor thrombus

#### 緒 言

腎細胞癌は腫瘍血栓を形成し腎静脈, 下大静脈, さらに右心房へと進展する特徴を有しており, 腫瘍血栓が下大静脈まで進展している頻度は, 全腎細胞癌中3.6~15.8%であると報告されている<sup>1-5)</sup> 近年, 腫瘍血栓を伴った腎細胞癌患者にも積極的に手術が施行される傾向にあり, 転移がなく, 完全摘出が可能であった症例の長期生存例が数多く報告されている<sup>1,3-8)</sup> 当教室でも遠隔転移のない症例には積極的に手術を行っている。そこで, 当科で経験した下大静脈腫瘍血栓を伴う腎細胞癌症例について, 手術成績を中心に臨床的検討を行った。

#### 対 象

1984年1月より1994年12月までの11年間に, 当科において生検あるいは吸引細胞診を含め, 病理組織学的に腎細胞癌と診断された173例のうち, 画像診断, 手術所見あるいは剖検所見により, 腫瘍血栓が下大静脈に進展していることが確認された9例(5.2%)を対

象とした。

#### 結 果

9例を Table 1 に示した。男性6例, 女性3例で, 年齢は43歳から74歳(平均59.8歳), 原発腫瘍は右側が5例, 左側が4例であった。Novickの分類<sup>9)</sup>に従い, 下大静脈腫瘍血栓の先端の位置により分類すると, レベル1(perirenal: 腎静脈流入部より2cm未満の下大静脈内)2例, レベル2(intrahepatic: 肝下縁まで)1例, レベル3(intrahepatic: 肝静脈流入部まで)4例およびレベル4(suprahepatic: 肝静脈流入部を超える)2例であった。腎癌取扱い規約<sup>10)</sup>による入院時の評価では, 原発腫瘍はいずれもT3bからT3cで, 所属リンパ節転移は症例8のN3以外は全例N0であった。遠隔転移は症例6では両側多発性肺転移, 症例7では両側多発性肺, 肺門部, 縦隔リンパ節転移, 症例8では両側多発性肺, 腰椎, 縦隔および左鎖骨上窩リンパ節転移が認められた。臨床所見としては, 全例に腹部腫瘍が触知され, 側腹部痛が5例に, 便秘, 下痢を繰り返す消化器症状と全身倦怠感が1例

Table 1 Profiles of 9 patients with renal cell carcinoma extending into the inferior vena cava

Pt. no.	Age	Sex	Side	Level* <sup>1</sup>	TNM* <sup>2</sup>	Symptoms and signs	Growing type* <sup>3</sup>
1	74	M	Right	1	T3bN0M0	Microscopic hematuria, palpable mass	Rapid
2	56	F	Right	1	T3bN0M0	General malaise, flank pain, constipation and diarrhea, microscopic hematuria, palpable mass	Rapid
3	43	M	Left	2	T3bN0M0	Flank pain, macroscopic hematuria, left varicocele, palpable mass	Intermediate* <sup>4</sup>
4	73	F	Right	3	T3bN0M0	Flank pain, macroscopic hematuria, palpable mass	Intermediate
5	46	M	Left	3	T3bN0M0	Macroscopic hematuria, palpable mass	Slow
6	52	M	Right	3	T3bN0M1	Flank pain, microscopic hematuria, palpable mass	Rapid
7	70	F	Left	4	T3cN0M1	Macroscopic hematuria, palpable mass	Rapid
8	63	M	Left	3	T3bN3M1	Palpable mass	Rapid
9	61	M	Right	4	T3cN0M0	Flank pain, macroscopic hematuria, edema of lower extremities, palpable mass	Rapid

\*<sup>1</sup> According to Novick's classification<sup>9)</sup>\*<sup>2</sup> According to General rule for clinical and pathological studies on renal cell carcinoma<sup>10)</sup>\*<sup>3</sup> According to Satomi's classification<sup>11,12)</sup>\*<sup>4</sup> Intermediate: Not rapid nor slow growing type.

Table 2 Surgical procedures and histological findings

Pt. no.	Level* <sup>1</sup>	Surgical procedure* <sup>2</sup>	Operation time	Blood loss (ml)	Growth pattern	Tissue structure	Cell type	Grading	Infiltrating pattern
1	1	Radical nephrectomy Venacavotomy Arteriovenous fistula in the right forearm	6 hr 25 min	1,315	Intermediate	Alveolar	Clear	G2>>3	INF $\beta$
2	1	Simple nephrectomy Partial mural Venacavectomy	4 hr 40 min	865	Intermediate	Alveolar	Clear	G2>3	INF $\beta$
3	2	Radical nephrectomy Venacavotomy	7 hr 15 min	3,300	Expansive	Papillary	Mixed	G2	INF $\alpha$
4	3	Radical nephrectomy Venacavotomy	5 hr 35 min	3,450	Intermediate	Solid	Spindle	G3>>2	INF $\gamma$
5	3	Radical nephrectomy Partial mural Venacavectomy	6 hr 40 min	4,958	Expansive	Papillary	Clear	G2	INF $\beta$
9	4	Autopsy			Expansive	Alveolar	Clear	G2	INF $\alpha$

\*<sup>1</sup> According to Novick's classification<sup>9)</sup>\*<sup>2</sup> According to Libertino's classification<sup>7)</sup>

に認められた。血尿は8例に認められ、このうち肉眼的血尿を認めたのは5例であった。また両下肢の浮腫、左精索静脈瘤がそれぞれ1例に認められた。発熱、赤沈、 $\alpha_2$ グロブリン分画およびCRPによる里見の分類に従うと<sup>11,12)</sup>、9例中6例が rapid growing type、1例が slow growing type、残る2例はいずれにも属さなかった (Table 1には intermediate type と記載した)。

術前検査で所属リンパ節、遠隔転移ともに認められなかった6例中5例に、腎摘除術および下大静脈腫瘍血栓摘出術が施行され (Table 2)、腎癌取扱い規約<sup>10)</sup>における手術の評価に従えば、全例治癒の手術であった。下大静脈腫瘍血栓に対しては、症例1, 3, 4では、腫瘍血栓の静脈壁への癒着が認められず、下大静脈壁を切開し腫瘍血栓を取り出す venacavotomy が、症例2, 5では、腫瘍血栓が一部静脈壁に癒着していたため下大静脈壁部分切除を併せて行う partial mural venacavectomy が施行された<sup>13)</sup> 平均手術時間は

6時間7分、平均出血量は2,778 ml で、レベル2以上の3症例ではいずれも3,000 ml 以上の出血量であった。なお術中術後に重篤な合併症は経験されなかった。

9症例の予後を Fig. 1 に示した。手術症例について、組織学的な腎周囲脂肪組織への浸潤 (PNF)、下大静脈壁への浸潤 (VCW) および所属リンパ節転移 (LN) の有無と予後に関して検討した。PNF, VCWとも認められなかった症例1は、手術2年3カ月後 (以下手術からの期間とする) に肺転移が出現し、2年11カ月後に癌死した。術中下大静脈壁と腫瘍血栓との癒着が認められたものの VCW は認められず、PNF のみが認められた症例2は、5年2カ月を経過した現在も癌なく生存中である。いずれの所見も認められなかった症例3は、1年6カ月後に胸椎に転移が出現し、2年6カ月後に癌死した。VCW と LN を認めた症例4は、2カ月後に下大静脈内に腫瘍血栓が再発し、肝静脈閉塞から Budd-Chiari 症候群となり、5

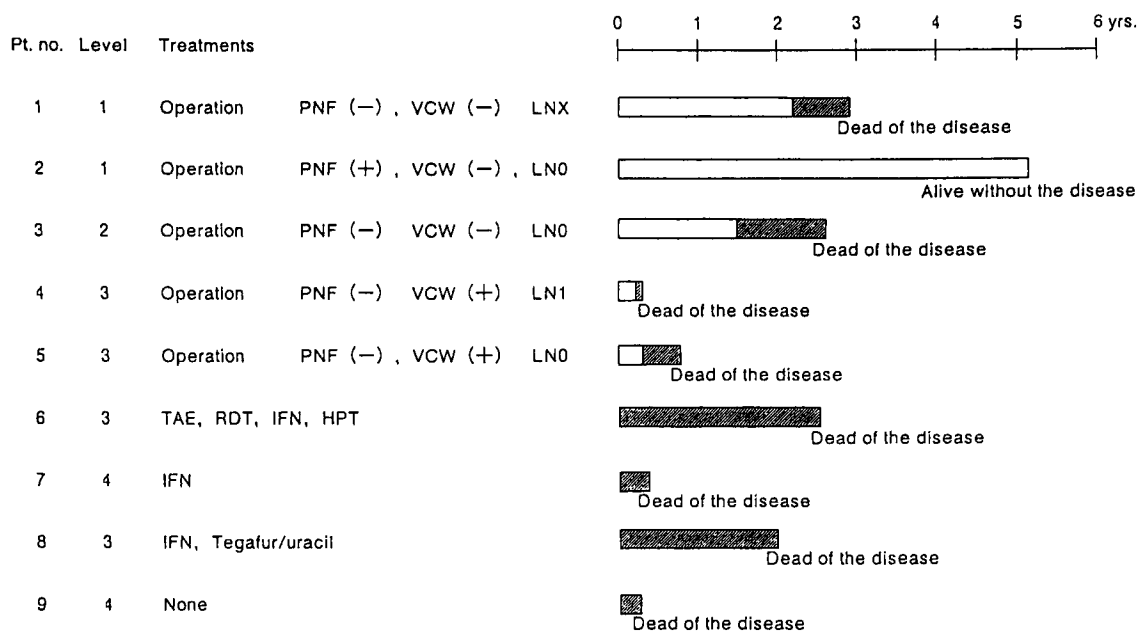


Fig. 1. Prognosis of 9 patients. The levels of inferior vena caval tumor are characterized according to Novick's classification<sup>9)</sup>. Regional lymph node metastases are characterized according to general rules for clinical and pathological studies on renal cell carcinoma<sup>10)</sup>. PNF: Perinephric fat invasion, VCW: Vena caval wall invasion, LN: Regional lymph node metastasis. IFN: Interferon  $\alpha$ , TAE: Transarterial embolization, RDT: Radiation therapy, HPT: Hyperthermia. The prognosis was shown from the operation in 5 operated patients, or from the first visited to our department in 4 patients not-operated. : Without disease, : With disease.

カ月後に癌死した。VCW のみが認められた症例 5 は、12年間の透析歴を有し、多嚢胞化萎縮腎に合併した腎癌症例であった<sup>13)</sup>。3カ月後に第4腰椎および仙椎に転移をきたし、放射線療法、動脈塞栓術が施行されたが、5カ月後には肝転移も出現し、8カ月後に癌死した。なお、術後補助療法として、症例 2, 3 はインターフェロン療法が3カ月間施行された。

非手術症例では、初診時に遠隔転移がすでに認められていた症例 6, 7, 8 に対し、インターフェロン療法、放射線療法、腎動脈塞栓術あるいは温熱療法が施行されたが、いずれも当科初診時より3年以内に癌死した。症例 9 は、心エコーにより右心室まで進展した腫瘍血栓が確認されていた。下大静脈造影施行後、両側内外腸骨静脈内の血栓症が発生し、これを契機に全身状態が急激に悪化し死亡した。

手術症例および剖検が施行され詳細な検討が可能であった6症例の病理組織学的所見を腎癌取扱い規約<sup>10)</sup>に従って Table 2 にまとめた。腫瘍の発育様式は中間型、膨張型がそれぞれ3例、構築型は胞巣型、乳頭型、充実型がそれぞれ3, 2, 1例、細胞型は淡明細胞型、混合型、紡錘細胞型がそれぞれ4, 1, 1例であった。異型度は全例 grade (G) 2 以上で、浸潤増殖様式は、INF $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  が2, 3, 1例であった。

9例の Kaplan-Meier 法により算出した1年生存率は55.6%, 3年生存率は11.1%であった。手術が施

行された1例のみ術後5年2カ月間癌なく生存中であるが、他の症例はいずれも3年以内に癌死した。

## 考 察

当科における下大静脈腫瘍血栓を伴う腎細胞癌症例の頻度は全腎細胞癌症例の5.2%, 男女比は2:1, また平均年齢は59.8歳でこれらは諸家の報告<sup>1-8, 14)</sup>と類似していた。原発巣は右側が5例、左側が4例と右側に多く、1.8~2.9:1で右側に多いとの報告<sup>1, 6-8, 14)</sup>と一致していた。右側に多い理由としては、右腎静脈の長さが左腎静脈に比し短いため腫瘍血栓が下大静脈に到達しやすいことや<sup>15)</sup>、左腎静脈は拍動する腹部大動脈の上を走行しているため腫瘍血栓はこれを超えて進展しにくい<sup>2)</sup>などの解剖学的差異によることが考えられた。

下大静脈腫瘍血栓を伴う腎細胞癌の病理組織学的検討では、異型度はG2以上で<sup>14, 15)</sup>、浸潤増殖様式はINF $\alpha$ ,  $\beta$ までのものが多いとの報告<sup>16)</sup>がある。今回詳細な病理組織学的検討が可能であった6例全例で(残り3例は腎生検、吸引細胞診のみが施行された)異型度はG2以上であり、5例でINF $\alpha$ または $\beta$ の浸潤増殖様式を示していた。いずれの報告も、症例数が少なく明確な結論を出すには至っていないが、下大静脈腫瘍血栓を伴う腎細胞癌の組織学的特徴は、比較的異型度が強く、かつ膨張性に増殖する傾向があるもの

と考えられた。また、臨床的発育速度に関して、滝川ら<sup>4)</sup>は24例中15例が里見の分類<sup>11,12)</sup>における rapid growing type であったと報告しており、自験例でも9例中6例が rapid growing type であった。全腎癌症例中 rapid growing type の割合が13~52%とする報告<sup>11,17)</sup>と比較すると、これらの割合は高く、急速発育型に属する腎細胞癌に下大静脈腫瘍血栓が形成されやすい傾向があるものと考えられた。

本症の臨床所見のうち血尿の頻度は37~63%<sup>4,6,8,18)</sup>と高く、特に肉眼的血尿の頻度が高いことが報告されている<sup>18)</sup>。自験例でも肉眼的血尿が5例、顕微鏡的血尿が3例に認められた。血尿の原因として腫瘍の腎杯、腎盂への浸潤も考えられるが、自験例では1例に認められたにすぎなかった。従って多くの血尿は腫瘍の尿路への直接浸潤ではなく、腫瘍血栓による静脈鬱滞に起因するものであると考えられた。なお、本症の特徴的所見である下大静脈閉塞症状や徴候、すなわち下肢の浮腫や精索静脈瘤の発生頻度は、欧米では41~50%<sup>7,8)</sup>と報告されている。一方本邦では0~9%<sup>4,16)</sup>と低く、自験例でも下肢の浮腫が1例に認められたにすぎなかった。症例3は左精索静脈瘤を有していたものの、約20年前より変化なく触知されていたことより、腎静脈、下大静脈閉塞に起因するものではないと考えられた。欧米と本邦の下大静脈閉塞症状の発生率の差について、その理由は不明である。

近年、下大静脈腫瘍血栓を伴う腎細胞癌に対し、積極的に外科的切除が施行されるようになってきた。手術症例において、腫瘍血栓を有する群と有さない群の間に、有意な生存率の差は認められず<sup>19)</sup>、また現在までに、腫瘍血栓を有する腎細胞癌の手術症例の予後を左右する因子として遠隔転移<sup>1,7,8,14)</sup>の他に、局所所見として所属リンパ節転移<sup>1,7,14)</sup>、腎周囲脂肪組織への浸潤<sup>7,16)</sup>、下大静脈壁への浸潤<sup>1)</sup>、周辺臓器への浸潤<sup>1,7,8)</sup>などが報告されている。これらの中で Hatcher ら<sup>1)</sup>は下大静脈壁浸潤が予後を左右する最も重要な因子であると報告している。すなわち、遠隔転移、所属リンパ節転移とも有さない症例の5年生存率は、下大静脈壁浸潤が認められなかった10例では69%であったのに対し、浸潤を有した18例では26%であった。また浸潤壁の完全切除例では57%であったのに対し、不完全切除例では5年生存者はおらず、生存期間の中央値がわずか0.6年であった。自験例についてみると、5年以上の長期生存例の症例2は、腎周囲脂肪組織への浸潤を認めたものの下大静脈壁浸潤はなく、逆に手術3カ月、8カ月後の早期に死亡した症例4と5は、ともに下大静脈壁浸潤を有していた。症例数が少なく予後決定因子を特定することは困難であるが、下大静脈壁浸潤は重要な因子のひとつであろう。しかし、下大静脈壁への浸潤を術前に診断することは困難

である。われわれの手術症例も壁浸潤の有無は手術時あるいは病理組織所見にて初めて確認された。手術症例の予後は下大静脈腫瘍血栓の進展度には左右されないとの報告<sup>1,7,14)</sup>が多い。自験例では、手術症例において level 2 以下の症例はいずれも2年以上生存しており、level 3 の2例は(いずれも VCW を有していたが)1年未満に死亡していることより、今回の検討では進展度と予後は無関係ではないとの印象を受けた。腫瘍血栓の進展度と VCW との間に相関関係があるかどうかの報告はまだなく、今後の研究に期待が持たれる。なお遠隔転移を有する症例に対する根治を期待した外科的切除は意味がない<sup>1,7,8)</sup>ことは多くの報告者の一致するところである。当科でも遠隔転移を有する症例には手術は施行せず、一方遠隔転移のない症例には、腫瘍血栓の進展度によらず積極的に手術を施行している。腎細胞癌に対しては外科的切除以外に確実な治療法がない現在、下大静脈腫瘍血栓を伴う腎細胞癌に対しても、遠隔転移がない場合には外科的切除が積極的に施行されるべきと考えられる。しかしながら、手術症例の成績も良いとはいえず、インターフェロン療法などのアジュバント療法なども積極的に考慮されるべきと考えられた。

## 結 語

1984年1月より1994年12月までの11年間に、当科において経験した下大静脈腫瘍血栓を伴う腎細胞癌症例9例に対し、手術成績を中心に臨床的検討を行った。

## 文 献

- 1) Hatcher PA, Anderson EE and Paulson DF: Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. *J Urol* **145**: 20-24, 1991
- 2) Kallman DA, King BF, Hattery RR, et al.: Renal vein and inferior vena cava tumor thrombus in renal cell carcinoma: CT, US, MRI, and venacavography. *J Comput Assist Tomogr* **16**: 240-247, 1992
- 3) Skinner DG, Pfister RF and Colvin R: Extension of renal cell carcinoma into the vena cava. The rationale for aggressive surgical management. *J Urol* **107**: 711-716, 1972
- 4) 滝川 浩, 香川 征, 梶本昌昭, ほか: 下大静脈内腫瘍血栓を伴う腎細胞癌の治療成績. *西日泌尿* **54**: 395-401, 1992
- 5) 寿美周平, 立花裕一, 東 四雄, ほか: 腎細胞癌の静脈内進展—予後因子としての肉眼的腫瘍血栓—. *日泌尿会誌* **82**: 804-809, 1991
- 6) Suggs WD, Smith RB, Dodson TF, et al.: Renal cell carcinoma with inferior vena caval involvement. *J Vasc Surg* **14**: 413-418, 1991
- 7) Libertino JA, Zinman L and Watkins E: Long-term

- results of renal cell cancer with extension into inferior vena cava. *J Urol* **137**: 21-24, 1987
- 8) Skinner DG, Pritchett TR and Lieskovsky G: Vena cava involvement by renal cell carcinoma, surgical resection provides meaningful long-term survival. *Ann Surg* **210**: 387-394, 1989
  - 9) Novic AC and Strem SB: Surgery of the kidney. In: *Campbell's urology*. Edited by Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, et al. 6th ed., pp. 2442, W.B. Saunders company, USA, 1992
  - 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2版, 金原出版, 東京, 1992
  - 11) 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**: 195-215, 1973
  - 12) 里見佳昭: 腎癌の治療の現況と今後の課題. *日泌尿会誌* **81**: 1-13, 1990
  - 13) 池田大助, 徳永周二, Masood Rahman, ほか: 長期透析患者に発生した下大静脈腫瘍血栓を伴う左腎細胞癌の1例. *泌尿紀要* **41**: 461-465, 1995
  - 14) Reissigl A, Janetschek G, Eberle K, et al.: Renal cell carcinoma extending into the vena cava: surgical approach, technique and results. *Br J Urol* **75**: 138-142, 1995
  - 15) 北島清彰, 平方 仁, 川田 望, ほか: 腎癌の静脈内腫瘍血栓に対する臨床および病理組織学的検討. *泌尿器外科* 4 (臨増): 553-556, 1991
  - 16) 中本貴久, 井川幹夫, 三谷信二, ほか: 下大静脈に進展した腎細胞癌に対する外科的治療. *日泌尿会誌* **85**: 440-445, 1994
  - 17) 繁田正信, 笠岡良信, 高橋宏明, ほか: 腎細胞癌の臨床的検討. *西日泌尿* **55**: 186-190, 1993
  - 18) 郷司和男, 安野博彦, 松本 修, ほか: 下大静脈腫瘍血栓を伴う腎細胞癌の臨床的検討. *日癌治療会誌* **24**: 1266-1276, 1989
  - 19) Samma S, Yashida K, Ozono S, et al.: Tumor thrombus and microvascular invasion as prognostic factors in renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* **21**: 340-345, 1991

(Received on May 22, 1995)

(Accepted on September 12, 1995)