

最近の腎細胞癌症例の臨床的特徴に関する検討

(1979年以前と1980年から1984年までの症例比較)

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室 (主任: 町田豊平教授)

大西 哲郎, 町田 豊平, 増田富士男

鈴木 正泰, 古田 希

COMPARATIVE STUDY OF THE PATIENTS WITH RENAL CELL CARCINOMA BEFORE AND AFTER 1980

Tetsuro Onishi, Toyohei Machida, Fujio Masuda,
Masayasu Suzuki and Nozomu Furuta

From the Department of Urology, Jikei University School of Medicine

Patients with renal cell carcinoma treated at Jikei University and affiliated institutions were studied with regard to temporal differences. Our study population was divided into two groups: an earlier group comprising 169 patients treated between January 1957 and December 1979, and a later group comprising 165 cases treated between January 1980 and December 1984.

The mean age in the earlier group was 56.2 years, while that in the later group was 60.4 years. Therefore, the patients in the earlier group were generally younger than those in the later group. Patients in the earlier group were more likely to present with urinary symptoms at the time of diagnosis. On the other hand, patients in the later group were more likely to present with extra-urinary symptoms or to be asymptomatic. The time period between the onset of symptoms and initial consultation with physician was longer (within one month) in the earlier group. Most patients in the later group underwent nephrectomy using the transperitoneal or thoracoabdominal approach. Few patients in the later group were treated with radiotherapy. As adjuvant chemotherapy, MFC (MMC, 5-FU and Ara-C) or MACV (methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide and vincristine) regimen were most commonly employed in the earlier group. FAV (5-FU, adriamycin and vinblastine) regimen or interferon therapy which was classified as biological response modifiers (BRM) were more commonly employed in the later group. More cases were diagnosed as stage II in the earlier group, and more cases were diagnosed as stage IV in the later group. No significant differences were observed between the earlier and later groups, with regard to 5- and 10-year survival rates. However, improved survival was seen in the later group for patients with stage I and stage II disease.

(Acta Urol. Jpn. 36: 879-885, 1990)

Key words: Renal cell carcinoma, Clinical study, Temporal factors

緒 言

腎細胞癌は、最近の診断法の進歩、なかでも超音波画像診断や、CT スキャンの一般の普及に伴って早期診断される症例の増加傾向がみられる¹⁾。一方、治療の面でも、最近のバイオテクノロジーの発展に伴い、interferon (IFN) を中心とした抗腫瘍活性を有する生物活性物質の大量生産が可能となったことから、新たな治療学の展開が期待されている。

今回、診断治療の面で、CT スキャンが臨床応用さ

れはじめたと同時に、治療症例の増加傾向が著しい1980年を境に、それ以前と以後の症例に分け、これらの時代的背景からみた臨床的病態の変化を比較検討した。

対象症例および検討項目

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室、および関連病院で治療した腎細胞癌のうち、記録が明らかな1957年1月より、1979年12月末までの23年間に治療した169症例(以下、前期症例と略す)と、1980年1月から、1984年12月までの5年間に治療した165症例(以下、

後期症例と略す)を比較対象症例とした。

検討項目

A) 臨床的背景因子に関する検討項目

- 1) 診断時年齢, 性差, 患側, 腫瘍の長径, 診断時徴候, 症状自覚より来院までの期間.
- 2) 治療法に関する検討 (手術術式, 放射線療法, 化学療法, 塞栓術).
- 3) 病期 (stage), および組織学的悪性度 (grade) 分布.

B) 生存率に関する検討項目

- 1) 前期症例と, 後期症例の生存率比較
- 2) 前期および後期症例に関する, stage, grade 別生存率比較

なお, stage 分類は Robson の方式²⁾ に準じ, grade 分類は, 4段階方式³⁾を用いた. 生存率算出に際しての死亡はすべて癌死症例について検討し, また生存率の差に関する検定は, 一般化 Wilcoxon 法で行った. さらに, 比較母集団の平均値の差や比率は Z 検定を用いて算出した.

結 果

各年代ごとの腎細胞癌患者症例数の変化については, 年々増加傾向を認め (Fig. 1), 時系列移動推移の変化率は, $Y=1.31363X-7.11905$ に近似可能であった.

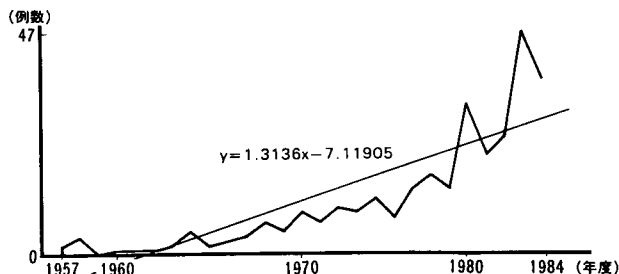


Fig. 1. 各年代別症例数の推移

Table 1. 徴候に関する前期および後期症例の比較

	前期症例(169例)	後期症例(165例)
尿路症状	血尿 96例 (56.9%)	83例 (50.3%)
	疼痛 23例 (13.6%)	12例 (7.3%)
	腫瘤触知 15例 (8.9%)	8例 (4.8%)
	(79.4%) >	(62.4%).....*1
尿路外症状	19例 (11.2%)	< 30例 (18.2%).....*2
転移症状	9例 (5.3%)	14例 (8.5%)
偶然発見例	7例 (4.1%)	< 18例 (10.9%).....*3

有意差あり: *1 (P=0.004, 信頼係数=3.3528, Z=3.4014)

*2 (P=0.04, 信頼係数=1.7507, Z=1.8084)

*3 (P=0.001, 信頼係数=2.3263, Z=2.3649)

A) 臨床的背景因子に関する検討項目

診断時年齢: 前期症例の平均罹患年齢は56.2歳 (最小; 22歳, 最大; 78歳, 標準偏差; 11.2歳) であり, 後期症例の平均罹患年齢は60.4歳 (最小; 32歳, 最大; 83歳, 標準偏差; 9.8歳) であり, 前期症例が後期症例に比較して平均罹患年齢で有意に若年の結果であった (p=0.03, 信頼係数=3.6156, Z=3.6171).

性差: 前期症例の男子症例数は118例, 女子は51例 (男女比; 2.31 : 1), 一方, 後期症例の男子症例は128例, 女子は37例 (3.46 : 1) で, 後期症例群に男子が多い傾向であったが有意差は認められなかった.

患側: 前期症例の左側例は88例, 右側例は79例, 両側は2例であり, 後期症例の左側例は91例, 右側例は73例, 両側は1例であり, 両時期症例群間に患側の左右差は認められなかった.

腫瘍の長径: 前期症例の腫瘍径の平均は 7.43 cm (最小; 2 cm, 最大; 17 cm, 標準偏差; 2.97 cm) で, 後期症例のそれは平均 6.98 cm (最小; 2 cm, 最大; 18 cm, 標準偏差; 2.83 cm) であり, 両群間に有意差は認められなかった.

診断時徴候: 徴候を, 大きく尿路徴候 (血尿, 疼痛, 腫瘤触知), 尿路外徴候, 転移徴候, 偶然発見 (自覚症状がまったくなく, 他科検索中または健康診断で発見された例) に分けてその頻度を前期と後期で比較したのが Table 1 である. その結果, 尿路症状を呈

する症例は前期症例が有意に多く認められた。逆に、尿路外症状は後期症例が有意に多く認められた。また、偶然発見例は後期症例に有意に多く認められた。

症状自覚より来院までの期間について、1カ月以内、2から3カ月、4カ月以上の3群に分類して比較すると、前期症例では、1カ月以内が63例(38.9%)、2から3カ月の例が38例(23.5%)、4カ月以上の例が61例(37.6%)であった。後期症例では、1カ月以内が74例(50.3%)、2から3カ月の例が31例(21.1%)、4カ月以上が42例(28.6%)であった。従って、1カ月以内の早期来院例が有意に後期に多く認められ($p=0.03$, 信頼係数=1.8808, $Z=2.0146$)逆に、3カ月以上の長期例が前期に有意に多く認められた($p=0.05$, 信頼係数=1.6448, $Z=1.6762$)。

術式: 術式に関して前期症例を分析した結果、経腰式(腹膜外到達法)は47例(27.8%)、経腹式は98例(58.0%)、経胸腹式は10例(5.9%)、生検のみの例は14例であった。これに対して、後期症例は、経腰式が10例(6.1%)、経腹式が88例(53.3%)、経胸腹式が49例(29.7%)、生検のみの例は18例であった。従って、最近の症例(後期症例)では腹膜外式のアプローチが少なくなり逆に、経胸腹式アプローチが増加していた。

放射線療法: 原発巣に対する術前あるいは術後の放射線療法は、前期症例が53例(31.4%)であったのに対し、後期症例では13例(7.9%)と減少した。

化学療法: 全時期を通して補助療法として施行された化学療法は、主要なものとしてMFC療法(MMC, 5-FU, Ara-C)、MACV療法(MMC, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine)、FAV療法(5-FU, adriamycin, vinblastine)、5-FU単独、それにIFNを中心としたBRM療法などが採用された⁴⁾。前期症例では、MFCが48例(39.3%)、MACVが34例(27.9%)、FAVが1例(0.08%)、5-FU単独が36例(29.5%)、BRMが3例(2.5%)であったのに対し、後期症例では、MFCはなく、MACVが24例(18.1%)、FAVが64例(48.1%)、5-FUが28例(21.0%)、BRMが17例(12.8%)などであった。従って、前期では、MFC、MACVが中心であったのに対し、後期ではFAV、BRM療法が多く補助療法として行われた。

塞栓術: 術前の塞栓術は前期の終わり(1978年)より治療に導入されはじめ、現在に至るまでに施行されているが、技術導入の1978~1980年代以降やや施行症例が減少傾向にある。

Stage 分布: 前期症例について stage 分布をみる

と、stage I が57例(33.7%)、stage II が45例(26.6%)、stage III が28例(16.6%)、stage IV が39例(23.1%)であった。後期症例では、stage I が58例(35.1%)、stage II が25例(15.2%)、stage III が24例(14.5%)、stage IV が58例(35.2%)であった。従って、前期症例では、stage II が後期症例に比較して有意に多く($p=0.006$, 信頼係数=2.5121, $Z=2.5588$)、逆に後期症例ではstage IV が前期症例に比較して有意に多く($P=0.008$, 信頼係数=2.4089, $Z=2.4346$)認められた。

Grade 分布: 前期症例ではgrade I が32例(18.9%)、grade II が60例(35.5%)、grade III が59例(34.9%)、grade IV が18例(10.7%)であり、後期症例は、grade I が43例(26.1%)、grade II が44例(26.7%)、grade III が56例(33.9%)、grade IV が22例(13.3%)であった。

従って、grade 分布では、後期症例にgrade IV が前期に比較して有意に多く($P=0.05$, 信頼係数=1.6448, $Z=1.7326$)が認められたが、他のgradeに関して有意差はみられなかった。

B) 生存率に関する検討

生存率比較: 前期症例(169例)と後期症例(165例)の全生存率を比較したのがFig. 2である。治療開始後10年までの生存率で比較すると、前期症例の5年生存率は47.3%、10年生存率は37.5%であるのに対し、後期症例の5年生存率は49.1%、10年生存率は36.3%であった。従って、この成績をみる限りでは最近の症例の生存率が向上したといえない結果であった。

前期と後期症例の各stageごとの生存率を比較すると、stage I では、前期症例の5年および10年生存

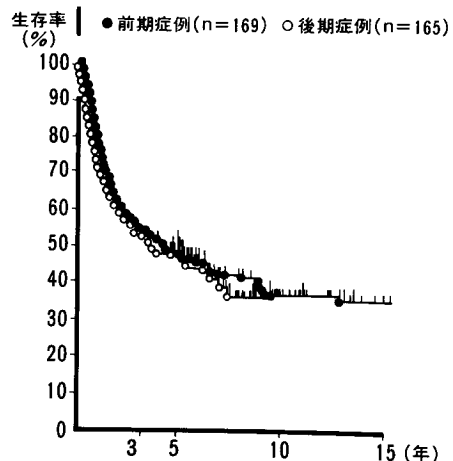


Fig. 2. 前期および後期症例の生存率比較

率はそれぞれ74.4%, 70.3%で, 後期症例のそれは, 5年が88.6%, 10年が85.5%であり, 後期症例の生存率が有意に良好の結果であった ($P=0.05$). stage II

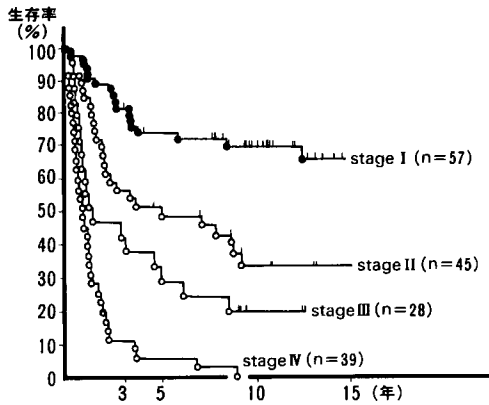


Fig. 3. 前期症例の stage 別生存率比較

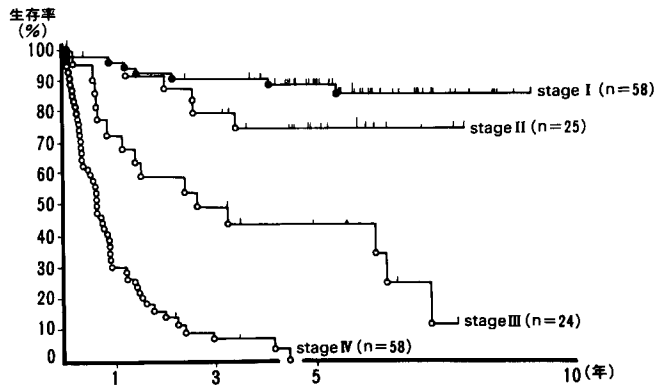


Fig. 4. 後期症例の stage 別生存率比較

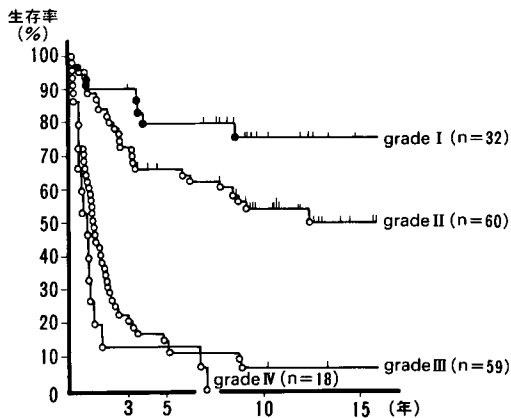


Fig. 5. 前期症例の grade 別生存率比較

については, 前期で, 5年が52.3%, 8年が43.9%で, 後期では, それぞれ74.7%, 74.7%で, 後期症例の生存率が有意に良好の結果であった ($P=0.05$). stage III について, 前期では, 5年が35.6%, 8年が26.7%で, 後期では, それぞれ45.7%, 8.5%と, 有意差が認められなかった. stage IV では, 前期の5年が6.2%で, 後期の5年が0%と, やはり有意差は認められなかった (Fig. 3, 4).

前期および後期症例の grade 別生存率: 前期と後期症例の各 grade ごとの生存率を比較すると, grade I では 前期症例の5年および9年生存率はそれぞれ80.1%, 75.9%であり, 後期のそれは92.8%, 81.5%であり, 後期症例の生存率が良好の傾向を示したが, 両群間に有意差はみられなかった. grade II では, 前期の5年が66.4%, 10年が54.1%であったのに対し, 後期では60.1%, 44.5%であり, やはり両群間に有意差はみられなかった. grade III の前期は5年

が16.3%で, 後期のそれは28.4%と有意差はみられなかった. grade IV の前期は5年が15.2%で, 後期のそれは10.6%とやはり有意差はみられなかった (Fig. 5, 6).

従って, 前期および後期症例の stage および grade 別生存率比較では, low stage (stage I, II) 症例についてのみ, 後期症例の生存率が良好の結果であった.

考 察

本邦での, 癌による死亡は1981年より死因の第1位を占め, 死亡数に関しても1986年には191,602人と, 人口10万対死亡率は158.4にのぼる. この癌による死

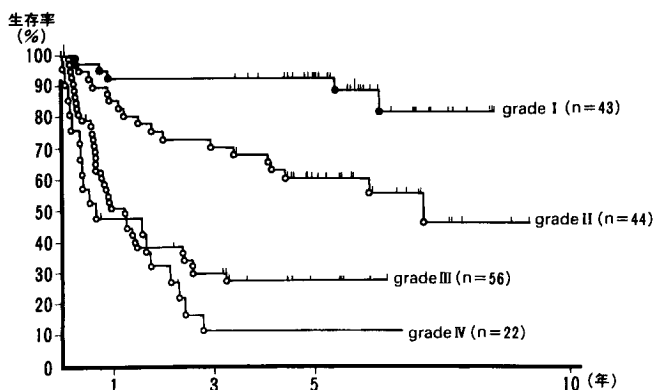


Fig. 6. 後期症例の grade 別生存率比較

亡数は総死亡の25.5%を占めるにいたっており、年々増加の一途をたどっている⁶⁾。

腎の悪性新生物についても、全国集計によれば、1972年度が789人であったものが、1987年には1841人と、12年間に約2.3倍に増加している⁶⁾。教室の治療統計からも、1980年を境に急増しており、必然的に死亡数も増加傾向にある。この経時的罹患率と死亡率の増加という動向の中で、臨床的病態の時代的变化について考察することは、現在と今後の腎細胞癌への対応の問題を探る上で重要であると考えられる。

腎細胞癌に限らず一般的に悪性腫瘍の罹患年齢は、40歳代から60歳代前半に最も高いピークを示す。今回の腎細胞癌の罹患年齢に関する検討では、前期症例が後期症例に比較して平均で4歳若く、わずかつづではあるが高齢化している傾向がみられる。

過去の報告から平均罹患年齢をみると、1940年から1954年までの古い症例を対象にした、McNicholsら⁷⁾の検討症例では、平均罹患年齢は55.3歳であったとしている。さらに本邦での報告と比較すると、1957年より1975年までの症例を対象とした松田ら⁸⁾の臨床統計では、平均罹患年齢が53.6歳であるのに対し、1979年より1986年までの最近の症例を対象とした麦谷ら⁹⁾の報告での平均罹患年齢が64歳であることから、やはり腎細胞癌の罹患年齢の高齢化傾向が示唆されている。この現象は、加齢に伴ってその罹患率の増加する癌種については、腎細胞癌に限らない現象であるが、罹患年の高齢化は疫学上重要な現象と考えられる。

最近、画像診断の発展に伴って、偶然、しかも比較的腫瘍径の小さい腎細胞癌症例の増加が指摘されている¹⁰⁻¹²⁾。特にここ数年この現象が強まっているが、それ以前からわれわれの統計ではこうした偶然発見例の増加傾向が認められる。しかし腫瘍長径に関しての今

回の検討では、古い症例との間に大きな差は認められなかった。人間ドック等の検診に加えて、尿路外症状を有する例や、40歳以上の年齢的因子を加味し、さらに喫煙者などを中心とした定期的検診システムを加えることにより腫瘍径の小さい症例の診断率の増加が期待される。

血尿を中心とした尿路症状は、腎細胞癌を診断する際重要であることは論を待たない。しかし、今回の徴候に関する検討から尿路外症状である体重減少、原因不明の発熱、食欲不振、倦怠感などを示す症例は後期症例で増加しており、以前にも増してこれら尿路外の徴候が腎細胞癌診断の際、重要となっていることが示唆された。また最近の尿路外症状を呈する症例の増加理由は、これら非特異的症状を呈する症例に対し、泌尿器科以外の科においても積極的に腎細胞癌を疑って精査する傾向にあるとも推察される¹²⁾。

また、最近の症例に low stage 症例の増加傾向が認められなかったことから、症状自覚から受診までの期間が短縮していることと、早期病変の診断が直接つながらないことも今回の検討から示された。画像診断の進歩がもたらした治療症例の増加傾向という社会現象のなかで、依然進行症例の占める割合の減少傾向が認められないという一見矛盾するような現象からも、腎細胞癌の真の意味での早期発見には、腎細胞癌の発癌および増殖様式を左右する生体内での環境の変化に関する基礎的研究が今後さらに必要と考えられる。

1969年、Robson²⁾の根治的腎摘除術による治療成績の向上に関する報告以来、われわれの施設でも、積極的にリンパ節郭清を含む経腹式、あるいは経胸腹式腎摘除術が行われるようになってきた。これら術式は、腹膜外の術式に比較して直視下、腫瘍自体を操作することなくまず腎茎を中心とした血管処理が可能である

ため、術中の腫瘍細胞散布が少ない利点がある。しかし、術式の改善にもかかわらず、術式の差による生存率の向上はあまり大きなものではない報告¹³⁾もあり、今後さらに分析する必要がある。

腎細胞癌に対する放射線治療効果には、骨転移巣に対する疼痛改善効果¹⁴⁾を除いて、原発巣に対する効果には疑問視する傾向が強いわれわれの施設でも、最近5年間の症例には一例も行っていない。しかし、局所再発に対する放射線照射は有効であるという報告もあり¹⁵⁾、手術的切除が不可能あるいは不完全な症例を中心に、全身療法との組合せは、今後とも検討に値すると考えられる。最近の腎細胞癌に対する放射線の効果を高めるような組合せ療法に関する基礎的検討からも^{16,17)}、今後臨床応用の問題が解決できるならば、姑息的な意味を越えた治療法となる可能性が示唆されている。

最近インターフェロンを中心とした BRM 療法が、特に腎細胞癌の転移を有する症例で多く試みられる傾向にあるが、現在までの報告では単剤での治療効果には、奏効率が15~20%と限界があり^{18,19)}、より有効な組合せ療法の研究が進められている。今回 IFN を投与した症例は、すべて転移を有する症例で、その奏効率も、現在までの報告を越えるものではない。今後さらに、インターフェロンの投与症例が増加した1985年以後の症例に関して生存率を算出しての追加検討が必要と思われる。

前期症例と、後期症例での5年および10年生存率の改善傾向は認められなかった。しかし、stage 別に前期および後期症例を比較した結果、stage I および stage II の症例において、後期症例が5年、10年生存率とも有意に良好の結果であった。この生存率改善の真の理由は解析できなかったが、予後改善に寄与した事項として、1) 手術手技 (low stage 症例における経腹式または経胸腹式到達法による腎茎の確実な処理、腎基部を中心としたリンパ節郭清の徹底および腎周囲脂肪織も含めた en block な摘除一局所コントロールを確実に行う) の改善、2) 麻酔も含めた術中術後管理法の改善、3) 術後の補助および維持療法 (術後補助療法としての vinblastine, UFT, adriamycin, 維持療法としての UFT の投与) の徹底などの要因が考えられる。

しかし、stage III や stage IV などの進行症例の生存率に差が認められなかったことから、従来から行ってきた組合せ化学療法の限界も明かで、腎細胞癌に対するより有効な全身療法の開発が必要であることも明かである。

慈恵医大の腎細胞癌症例における臨床成績の his-

torical control (前期症例) との比較検討から、腎細胞癌の時代的背景の推移に伴う臨床的变化の一端が明らかとなったが、治療成績の改善に寄与するような、真の意味の早期発見が成熟しておらず、そのためより早期症例の診断率の向上と、転移症例の治療の改善が重要であり、この目的のためさらに研究が必要であると考えられる。

結 語

1) 慈恵医大泌尿器科およびその関連病院で治療した腎細胞癌のうち、1957年1月より1979年12月までの23年間に治療した169症例 (前期症例) と、1980年1月より1984年12月までの5年間に治療した165症例 (後期症例) を比較し、時代的背景からみた臨床病態の変化に関して検討した。

2) 診断時年齢では前期が平均56.2歳、後期が60.4歳と、前期症例が有意に若年の結果であった。性差、患側、腫瘍の長径は大きな差が認められなかった。診断時徴候については、尿路症状は前期に多く、逆に尿路外症状や、偶然発見例は後期症例に有意に多く認められた。症状自覚から来院までの期間については、早期来院例 (1カ月以内) が後期に多く認められた。

3) 術式に関しては、後期では腹膜外式の例が少なくなり逆に経腹式または経胸腹式到達法が増加していた。原発巣に対する放射線照射は後期では認められなくなっていた。また、塞栓術も最近減少傾向であった。化学療法は、前期では FMC (5-FU, MMC, Ara-C) 療法や MACV (methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine) 療法が多く施行されており、逆に後期では FAV (5FU, adriamycin, vinblastine) 療法や IFN を中心とした BRM 療法が多く行われる傾向であった。

4) stage 分布では、前期症例に stage II が多く、逆に後期に stage IV が多い結果であった。grade 分布では、後期に grade IV が多く認められた。

5) 前期と後期の全症例について生存率を比較した結果、最近の症例の生存率 (5, 10年) の改善傾向は認められなかった。しかし、stage 別に前期と後期を比較した結果、low stage (stage I, II) 症例の生存率の改善傾向が認められた。

文 献

- 1) 河合恒雄, 山内民男, 立花裕一, 吉野修司, 國保昌紀: 腎・膀胱・前立腺・睪丸・癌の臨床 34: 1403-1407, 1988
- 2) Robson CJ, Churchill BM and Anderson W: The results of radical nephrectomy for renal

- cell carcinoma. *J Urol* **101**: 297-746, 1969
- 3) Bannayan GA and Lamm DL: Renal cell tumors. *Pathol Ann* **15**: 271-308, 1980
 - 4) 大西哲郎: 集学的治療における各種治療法の位置づけと役割—腎細胞癌に対する化学療法効果. 腎細胞癌治療法の実践. 町田豊平, 園田孝夫編, pp. 79-87, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1988
 - 5) 末外恵一: がんの統計. 財団法人がん研究振興財団, pp 2, 1987
 - 6) 悪性新生物死亡統計: 昭和47年—59年. 人口動態統計特殊報告. 厚生省大臣官房 統計情報部, pp. 186-187, 1985
 - 7) McNichols DW, Segura JW and DeWeed JH: Renal cell carcinoma: long-term survival and late recurrence. *J Urol* **126**: 17-23, 1981
 - 8) 松田 稔, 長船匡男, 古武敏彦, 園田孝夫: 腎細胞癌の臨床的研究. *日泌尿誌* **67**: 635-646, 1975
 - 9) 麦谷荘一, 関口 浩, 金子佳雄, 秋山敏一, 杉山高, 鈴木俊秀, 増田宏昭, 田島 惇, 阿曾佳郎: 超音波断層法により発見された腎細胞癌25症例の検討. *日泌尿誌* **78**: 1933-1939, 1987
 - 10) Konnak JW and Grossman HB: Renal cell carcinoma as an incidental finding. *J Urol* **134**: 1094-1096, 1985
 - 11) 武井実根雄, 上田豊史, 熊澤浄一: 腎癌早期発見における超音波検査の有用性. *西日泌尿* **49**: 119-122, 1987
 - 12) 塚本泰司, 熊本悦明, 山崎清仁, 宮尾則臣, 高橋敦: 偶然発見される腎細胞癌の臨床的検討. *腎と透析* **26**: 411-415, 1989
 - 13) 里見佳昭, 高井修道, 福島修司, 近藤猪一郎, 吉邑貞夫, 古畑哲彦, 岩崎孝史, 石塚栄一: 腎細胞癌における腎摘除術式の相違による予後について. *泌尿紀要* **26**: 1-7, 1980
 - 14) Finney R: The value of radiotherapy in the treatment of hypernephroma—a clinical trial. *Br J Urol* **45**: 258-269, 1973
 - 15) Kaufman IF: Diagnostic, therapeutic, and experimental vistas. *Med Arts Sci* **72**: 28-38, 1973
 - 16) 飯塚典男, 大西哲郎: ノドマウス可移植性ヒト腎細胞癌株に対する放射線併用温熱療法の効果に関する研究. *東京慈恵会医科大学雑誌* **103**: 729-737, 1988
 - 17) 倉内洋文, 大西哲郎: 腎細胞癌株を用いたインターフェロン併用放射線療法の基礎的検討. *東京慈恵会医科大学雑誌* **103**: 871-878, 1988
 - 18) Krown SE: Interferon treatment of renal cell carcinoma. Current status and future prospects. *Cancer* **59**: 647-651, 1987
 - 19) Sarna G, Figlin R and DeKernion JB: Interferon in renal cell carcinoma: the UCLA experience. *Cancer* **59**: 610-612, 1987

(Received on October 30, 1989)
(Accepted on January 30, 1990)