

## 進行腎細胞癌に対する腎摘除術の意義

大阪大学医学部泌尿器科 (主任: 園田孝夫教授)

中野悦次・藤岡秀樹・奥山明彦  
松田稔・長船匡男・高羽津  
園田孝夫CLINICAL EVALUATION OF NEPHRECTOMY  
FOR ADVANCED RENAL CELL CARCINOMAEtsuji NAKANO, Hideki FUJIOKA, Akihiko OKUYAMA,  
Minoru MATSUDA, Masao OSAFUNE, Minato TAKAHA  
and Takao SONODA*From the Department of Urology, Osaka University Hospital, Osaka, Japan**(Director: Prof. T. Sonoda M.D.)*

The value of nephrectomy for patients with advanced renal cell carcinoma is controversial. The negative opinion is that nephrectomy has not improved survival rates, and the affirmative one is that nephrectomy has been beneficial by relieving pain, fever or bleeding, and causing spontaneous regression of distant metastases. Therefore, we studied the clinical evaluation of surgical procedure for patients with advanced renal cell carcinoma.

Of the 115 patients with renal cell carcinoma, who were admitted to our hospital during the past 24 years, 100 patients underwent surgery and 15 patients had inoperable cancer. The cancers of the 100 patients who underwent nephrectomy were graded from stages I to IV according to Robson's criteria. Thirty patients had stage I cancer, 25 patients had stage II cancer, 19 patients had stage III cancer and 26 patients had stage IV cancer.

The results obtained were as follows.

1) The over-all observed survival rate of the 100 patients who had nephrectomy was 39.7% at 5 years and 33.7% at 10 years. On one hand, of 15 patients who did not undergo nephrectomy, 11 cases were dead within 1 year, 3 cases died between 1 and 3 years, and only one case lived for 5 years.

2) The observed survival rate of cases with stage I, II, III, IV cancer was 56.1, 53.0, 14.2 and 30.0%, respectively, at 5 years and 49.1, 37.5, 14.2 and 30.0%, respectively, at 10 years. The prognosis after nephrectomy for advanced renal cell carcinoma was better than was first expected, and the survival rate at 1 year was better than that of the inoperable patients.

3) Of the 26 patients with stage IV renal cell carcinoma, 2 lived for more than 10 years, and 1 had spontaneous regression of bilateral pulmonary metastases. A 57-year-old Japanese male had had bilateral and multiple pulmonary metastases at nephrectomy, but these lesions disappeared 8 years after the operation.

It is concluded that nephrectomy for advanced renal cell carcinoma is beneficial because there were more long-term survivals and spontaneous regression of distant metastases after nephrectomy.

## はじめに

腎細胞癌は、早期の発見が比較的困難であり、初診時すでに遠隔転移の認められる症例や、あるいは逆に転移巣の症状が発現して始めて原発巣を発見しうる症例をしばしば経験する。このような常識的には手術的療法適応の限界を超えていると思われる進行腎細胞癌は全症例の30%前後を占めていると言われており、当然その治療成績も悪いものである。このように高頻度でみられる進行腎細胞癌症例に対する適確な治療法が確立すれば、腎細胞癌の予後も著しい改善がみられるものと思われる。しかしながら現在さまざまな補助療法が試みられているにもかかわらず、いまだ満足すべきものはなく、外科的療法が最優先されているのが現状である。早期腎細胞癌においては言うにおよばず、進行腎細胞癌で手術的療法適応の限界を超えていると思われる症例に対しても、抑制できない疼痛あるいは出血などのため、姑息的な意味で腎摘除術の適応となることもある。しかし最近では、このような姑息的な手術としてではなく、進行腎細胞癌においても手術的療法によりある程度の治療が得られること、さらには転移巣の自然消退がみられることの実事から、1つの根治手段として、手術的療法の適応範囲が拡大されてきている。すなわち早期のものから転移を有する進行腎細胞癌にいたるすべての stage の症例について腎摘除術の適応があるといえよう。しかしながら、進行腎細胞癌に対する腎摘除術の成績は、早期のものに比較して低いことは想像にかたくはないが、その成績はどの程度のものであろうか。あるいは進行腎細胞癌に対して外科的療法をおこなう意義をどの程度に認めることができるのであろうか。

このため、今回著者は進行腎細胞癌症例に対する原発巣摘除という手術的療法の成績ならびにその意義について検討をおこなうとともに、原発巣摘除後に転移巣の自然消退という特異な経過を示した症例も経験したので、あわせてここに報告したい。

## 対象症例

1957年から1980年末までの過去24年間に大阪大学泌尿器科において、年齢22歳から74歳までの男性91例、女性24例の計115例の腎細胞癌症例を経験した。これら115例中腎摘除術を施行したのは100例、手術不能例あるいは試験開復のみにとどまり、腎摘除術を施行し得なかったものは15例であった。腎摘除術を施行した100例の腫瘍進展度を、遠隔転移や静脈内進展の有無を含めた Robson ら<sup>1)</sup>の方法により stage I ~ IV、

の4段階に分類した。すなわち stage I は腫瘍が腎実質内にあって、腎周囲脂肪組織への腫瘍浸潤、腎静脈腫瘍塞栓ならびに所属リンパ節への転移のない症例であって、TNM 分類<sup>2)</sup>では  $P_2 N_0 M_0 V_0$  以下に相当するものである。stage II は腫瘍が腎周囲脂肪組織への浸潤はあるが、Gerota's fascia を超えていないものであって、なおかつ腎静脈腫瘍塞栓ならびに所属リンパ節転移がなく、TNM 分類では  $P_3 N_0 M_0 V_0$  に相当する症例である。

stage III は腎静脈あるいは下大静脈に腫瘍塞栓がみられるとか、所属リンパ節に転移のみみられる症例である、stage IV は遠隔転移を有する症例あるいは近接臓器への腫瘍浸潤のみみられる症例である。これらにより当院泌尿器科において腎摘除術と施行した腎細胞癌症100例を分類すると、明らかな遠隔転移巣もなく、腫瘍も腎周囲組織までに限局していたのは55例であり、このうち stage I は30例、stage II は25例であった。遠隔転移はないが、手術時所属リンパ節転移がみられたのは6例、腎静脈から下大静脈に腫瘍塞栓のみみられたものは13例であって、これら19例が stage III に相当した。stage IV は26例もみられ、手術時すでに単発性の遠隔転移のみみられたもの3例、多発性の遠隔転移のみみられたもの17例および近接臓器への腫瘍浸潤がみられたものは6例であった (Table 1)。遠隔転移臓器は肺に最も多く、単発あるいは多発性遠隔転移のみみられた20例中12例を半数以上を占めており、ついで骨、リンパ節の順であった (Table 2)。

今回、stage IV の26症例を対象としておもに検討を加え、stage I, II は早期腎細胞癌として、stage III は進展はしているが、手術的に摘除し得る症例として、手術非施行例15例は腎細胞癌の natural history を示すものとして、それぞれを対照として比較検討をおこなった。

Table 1

Stage	NO. of cases
I Confined to kidney	30
II Perirenal fat involvement but confined to Gerota's fascia	25
III Regional lymphnode metastasis	6
Renal vein and/or inferior vena cava involvement	13
IV Solitary distant metastasis	3
multiple distant metastases	17
Adjacent organs involvement	26
	6

Table 2 Metastatic organs upon nephrectomy

Metastatic organ	NO. of cases
lung	12
bone	7
lymph node (not regional)	3
adrenal gland	2
brain	1

結 果

最初に進行腎細胞癌の占める頻度について検討をおこなってみた。腎摘除時すでに単発あるいは多発性の遠隔転移巣を有していた症例は Table. 1 に示したように20例にも達し、手術的摘除を断念した15例を加えると35例となり、全症例 115 例中の実に30.4%を占めていることになる。さらに手術時、近接臓器に腫瘍浸潤がみられたり、腎門部リンパ節転移がみられた症例を含むと、この頻度はさらに高いものとなる。逆の観点にたてば、手術的に摘除し得ると考えられる stage I, II の早期腎細胞癌症例は55例に 47.5%すぎず、腎細胞癌の早期発見がいかに困難であるかを物語っている。

ではこのような進行腎細胞癌に対する原発巣摘除という外科的療法の成績はどの程度のものであろうか。まず生存率の面から検討を加えてみた。

腎摘除術施行例 100 例全例の実測生存率をみると、5年生存率 39.7%、10年生存率 33.7%であった。一方手術非施行例15例についてみると、発見日より起算し、実に11例までが1年以内に死亡しており、1年生存率は 26.7%ときわめて低いものであった。さらに3年でみれば15例中14例までが死亡しており、1例のみが5年生存したが、本症例は内分泌療法が有効と考

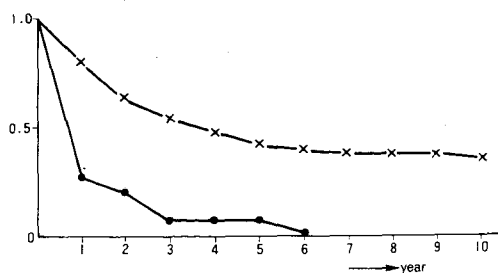


Fig. 1. Observed survival rate.  
 x—x : 100 cases who underwent nephrectomy.  
 ●—● : 15 inoperable cases

えられた症例であって、すでに詳細は報告している<sup>3)</sup>。(Fig. 1).むしろこの1例は例外とみなすべきで、手術非施行の進展した腎細胞癌の予後はきわめて悪いものである。

ついで腎摘除術施行例 100 例を stage 別にわけ、それぞれの実測生存率を Fig. 2 に示した。これで見ると stage I および II の早期例では5年生存率はそれぞれ 56.1%、53.0%、10年生存率はそれぞれ 49.1%、37.5%であり、早期例でもその予後は決して満足できるものではなかった。stage III では、進展はしているが、

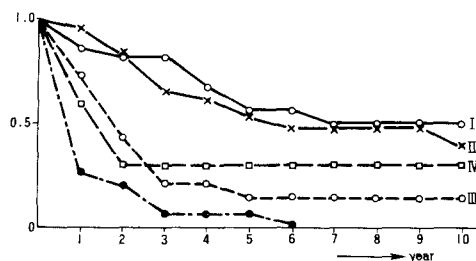


Fig. 2. Observed survival rate  
 ○—○ : stage I cases (n=30), x—x : stage II cases (n=25), ○--○ : stage III cases (n=19), □--□ : stage IV cases (n=26), ●--● : inoperable 15 cases

摘除しえたと思われるのにもかかわらず、5年、10年生存率とも 14.2%と、きわめて低いものであった。しかし、stage IV の術後明らかに腫瘍が残存している場合では5年、10年生存率とも 30.0%と、手術非施行例に比して著しい改善をみているとは思えないが、当初想像していたほどには、その成績は悪くはなく、長期生存例もみられた。また、1年生存率で見ると、stage III ならびに stage IV の症例とも手術非施行例に比較すると高い傾向にあり、たとえ進展した腎細胞癌症例でも、腎摘除術をおこなうことは延命効果をもたらす傾向を認めることができた。ここで注目したいのは stage IV の腫瘍残存状態にもかかわらず、長期生存例が3例にもみられたことである。とくにこれら3例のうち、1例は肺転移巣の自然消退というきわめて興味深い経過をたどったので、この1例とともに他の長期生存例2例について簡単に紹介したい。

症例 1. K.M. 手術時年齢57歳、男性。

術前すでに両肺に多発性転移と思われる円形の淡い陰影がみられたが(Fig. 3a)、腎摘除術を施行した症例である。病理組織学的には clear cell carcinoma であり、核の異型性<sup>4)</sup>からみると比較的分化した low grade の腫瘍であった (Fig. 4)。その後定期的な検診はでき

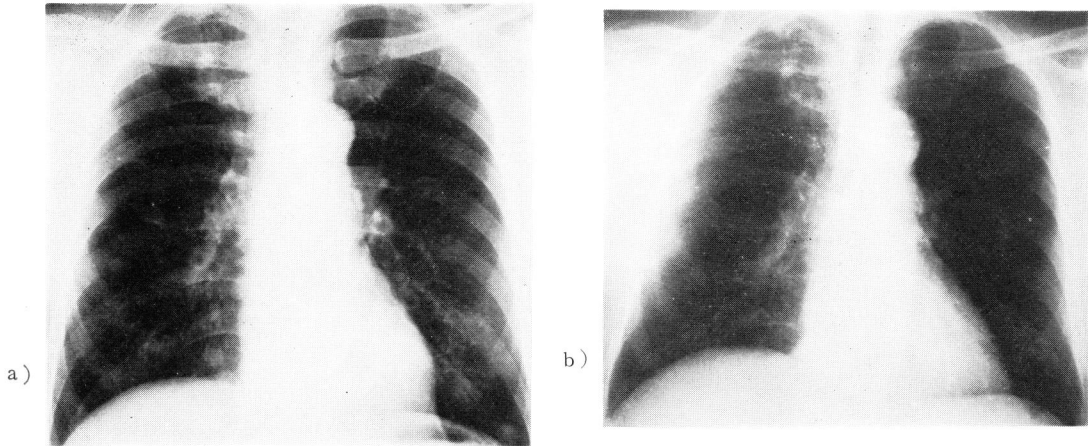


Fig. 3. a) Chest roentgenogram upon nephrectomy revealed bilateral and multiple pulmonary metastases. b) Metastatic lesions disappeared 8 years after nephrectomy

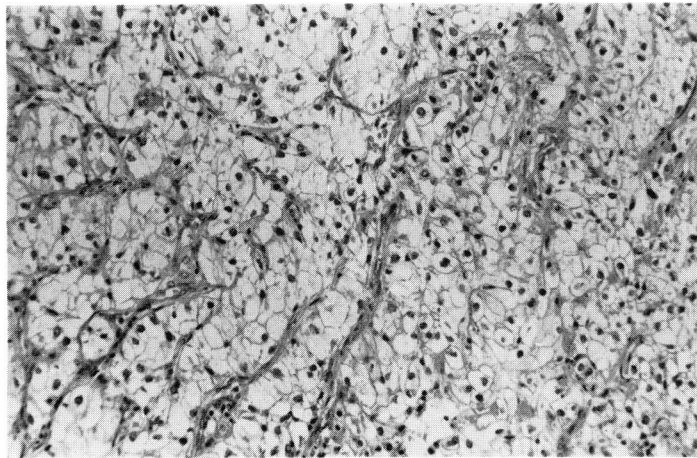


Fig. 4. Pathohistological finding of case 1 showed clear cell carcinoma and low grade malignancy

なかったが、術後8年経過した現在生存中であり、以前認められた両肺の転移巣は消失している (Fig. 3b)。術後何年目に転移巣の消退がみられたかは不明であるが、本症例は術前、術後ともに何ら補助療法は施行しておらず、原発巣摘除により肺転移巣が自然消退したと考えられるものである。

症例2. Y. M. 手術時年齢54歳. 男性.

術前には遠隔転移巣はなかったが、腎摘除術の際、腫瘍は腰筋と癒着がみられ、一部腫瘍の残存をよぎな

くされたものである。病理組織学的には low grade の clear cell carcinoma であった (Fig. 5)。しかし術後11年目の現在、転移・再発の徴候はなく生存中である。

症例3. T. S. 手術時年齢47歳. 女性.

手術時両肺に多発性の転移巣がみられたが、血尿および腎部疼痛が強いため、姑息的に腎摘除術をおこなったものである。病理組織学的には low grade の granular cell carcinoma であり (Fig. 6)、術後は著変

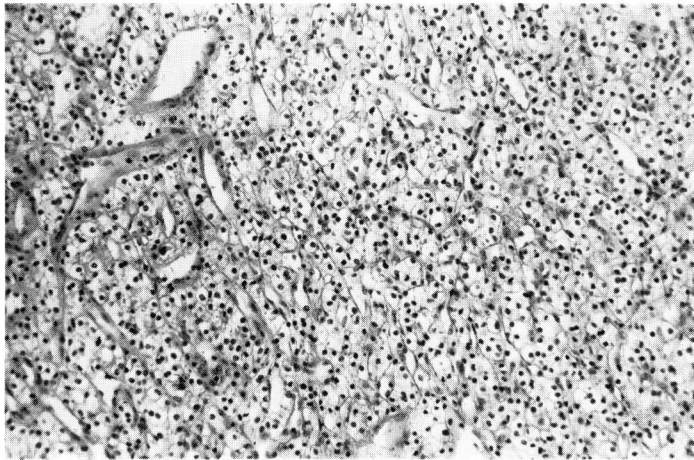


Fig. 5. Pathohistological finding of case 2 showed clear cell carcinoma and low grade malignancy

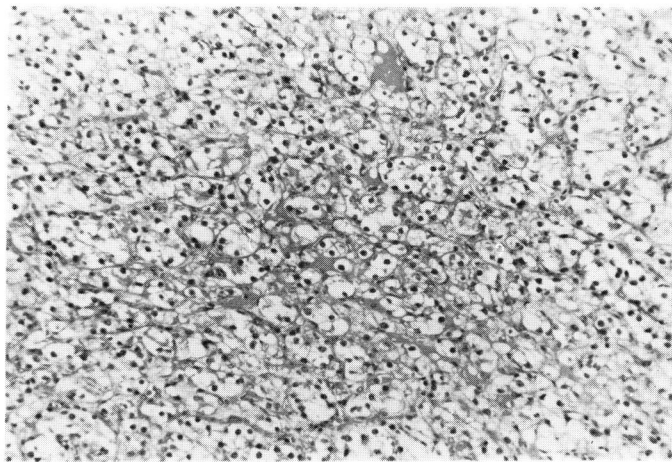


Fig. 6. Pathohistological finding of case 3 showed granular cell carcinoma and low grade malignancy

なく経過し、10日目に略治退院した。その後追跡不能となっていたが、17年目に生存していることを確認している。しかし両肺の転移巣がいかなる転移をたどったか興味のあるところであるが、不明である。

以上のように進展した stage IV の腎細胞癌に対する腎摘除術の成績は、手術施行例に比べ、著しい改善をもたらしたとは思われないが、腎摘除術により長期生存例が得られたことは事実である。以下このような事実をふまえて、stage IV の腎細胞癌症例に対する腎摘除術の意義について考察してみたい。

## 考 察

一般に悪性腫瘍に対する外科的療法の成績を向上させるためには、早期発見につとめ、腫瘍ができるだけ限局した状態で、広汎に摘除することにつきていよう。腎細胞癌についても同様であって、摘除標本重量でもってみても、500 gm 以上のものはそれ未満のものに比して予後の悪いことはすでに当教室から報告している<sup>5)</sup>。しかしながら、腎細胞癌の早期発見は困難なようであり、初診時すでに遠隔転移を有するなど

進展した症例が23.4%から48.0%にみられるといわれ、著者も実に30.4%<sup>4,6-8)</sup>が進展した症例であることを観察した。

さて、このような外科的摘除の適応を超えていると考えられる腎細胞癌に対する治療法の確立を早急におこなわなければならないことが痛感されるが、現在さまざまな補助療法がおこなわれているにもかかわらず、まだ満足すべき手段はないようである。化学療法、放射線療法にしても、その効果については一致した見解はみられず、内分泌療法にしても、その効果は、15%前後といわれているが、著者の経験したところでは objective response のみられたのは47例中3例と、その効果は当初期待したほど高いものではない<sup>9)</sup>。このように有効な補助的手段がないことは、つねにわれわれ泌尿器科医を悩ます問題であり、今後この方面の研究の進展が望まれる。それとともに腎細胞癌をできるだけ限局した状態で発見することもさらに肝要であり、早期診断の手段の確立も今後必要であろう。

このような現状にあって、その治療は low stage の症例はもちろんのこと、high stage の症例でも手術的療法に頼らざるを得ない。しかしながら、進展した腎細胞癌症例に対する手術的療法の意義については議論の多いところである。とくに腎摘除術を施行しても、腫瘍残存が必発となる stage IV の症例に対しての、その成績の報告および研究者の意見をみると、Skinner ら<sup>4)</sup>は5年生存を77例中6例8%、10年生存を56例中4例7%にみており、その意義についてはまったく否定していないようである。また、Freed<sup>9)</sup>、Mims ら<sup>10)</sup>も stage IV の腎細胞癌症例に対する腎摘除術の意義を認めている。さらに、DeKernion ら<sup>8)</sup>も腎摘除施行例は進行腎細胞癌全例の予後と比較しても、著しい改善はみられなかったものの、手術施行例と比較すると(手術非施行例は一般状態がきわめて悪く、単純な比較はできないが)、12カ月生存では有意に高くなっていると述べており、転移巣の自然消退のみられた症例も存在することから、一部の症例については腎摘除術を施行する価値があると報告している。岡ら<sup>11)</sup>も転移巣の有無にかかわらず、全身状態が許すなら腎摘除術をおこなうべきと主張している。反対に stage IV の腎細胞癌に対する手術的療法を疑問視している研究者もある。Middleton<sup>7)</sup>は stage IV の33例に腎摘除術をおこなったが、転移巣の自然消退例もなく、2年以上生存した症例もなく、手術非施行例と比較しても改善がみられず、生存率の面からみると手術的療法の意義は認めていないようであるが、抑制できない疼痛・発熱・出血に対しては姑息的な腎摘除術

の適応になるだろうとしている。

著者は、26例の stage IV の腎細胞癌症例に対し腎摘除術をおこない、5年、10年生存率はいずれも30.0%という結果を得た。生存率の面からみても、当初想像していたほど、その成績は悪いものではなく、1年生存でみても、手術非施行例よりもその生存率は高く、延命効果という点でも意義があるように思われる。さらに腎摘除術後の担癌状態においても、10年以上の長期生存例がみられること、あるいは転移巣の自然消退もみられることは注目値する。この事実は腎摘除術によってはじめて惹起されるものであるから、その意義は十分にあるといえよう。著者はこの事実をふまえ、全身状態が許すなら、可能なかぎり腎摘除術をおこなうべきと考えている。

ついで転移巣の自然消退例についてであるが、腎細胞癌の遠隔転移巣の自然消退は melanoma に次いで二番目に多いとされており、Bumpus<sup>12)</sup>の報告以来、現在まで60例以上が報告されている。この腎摘除術後にみられる転移巣の自然消退の頻度は DeKernion ら<sup>13)</sup>は0.8%と述べているものの、いかなる症例に、どの程度の頻度についてみられるかのまったく不明である。この点について、Freed<sup>14)</sup>は興味深い現象を報告している。すなわち文献上51例の自然消退例を集計した結果、その大部分が肺転移巣であったということであるし、著者の経験したのも肺転移巣の自然消退であった。今後、このような興味ある現象の機序の解明をおこない、一部の腎細胞癌が有している特異な性格を予知することが重要である。さらに、転移巣自然消退と逆の現象を呈する腎細胞癌、すなわちきわめて緩徐な増殖を示し、長期経過後再発・転移のみられる症例<sup>15-17)</sup>、そして大部分の腎細胞癌がそうであるように、急激な増殖を示し不幸な転帰をたどる症例のふるいわけをおこなうことも治療をおこなううえで必要であるように思われる。

最後に、stage IV の腎細胞癌に対して腎摘除術を施行した場合、頻度としては高くはないが、長期生存例が存在する事実から、若干の問題点を提起しておきたい。すなわち、腎細胞癌に対する補助療法の成績を評価する時に生じる問題点である。進行腎細胞癌において、腎摘除術後何ら補助療法を施行せずとも、転移巣の自然消退および長期生存例が存在することを念頭におき、その上で補助療法の成績を評価しなければならないということである。この点からも、特異な経過を示す症例の詳細な臨床的検討が必要であることを痛感する。

## 結 語

大阪大学泌尿器科において過去24年間に115例の腎細胞癌を経験し、腎摘除術施行例は100例、非施行例は15例であった。腎摘除術施行例100例をstage別に分類したところ、stage Iは30例、stage IIは25例、stage IIIは19例、stage IVは26例であった。このうち、stage IVの26症例について、腎摘除術の成績ならびにその意義について検討をおこなった。

1. stage IVの腎摘除術の成績は5年、10年生存率は30.0%であり、意外に良好な成績を得ることができた。また1年生存率でみても、手術非施行例に比し、高い傾向にあり、延命効果もみられた。

2. 腎摘除術後10年以上の長期生存例が2例にみられ、さらに肺転移巣の自然消退例が1例にみられた。

3. stage IVの腎細胞癌症例に対する腎摘除術の意義を認めることができることを述べるとともに、補助療法の成績を評価する際の問題点について提起した。

## 参 考 文 献

- 1) Robson CJ, Churchill BM, Anderson W: The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* **101**: 297~301, 1969
- 2) UICC: TNM classification of malignant tumors, edited by Harmer MH, third edition, Geneva, 1978
- 3) 中野悦次・藤岡秀樹・松田 稔・長船匡男・高羽津・園田孝夫：腎細胞癌に対する内分泌療法の評価。西日泌尿：**43**, 695~701, 1981
- 4) Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, Pfister RC, Leadbetter WF: Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer* **28**: 1165~1177, 1971
- 5) 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。日泌尿会誌 **67**: 635~646, 1976
- 6) Katz SA, Davis JE: Renal adenocarcinoma. Prognosis and treatment reflected by survival. *Urology* **10**: 10~11, 1977
- 7) Middleton RG: Surgery for metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* **97**: 973~977, 1967
- 8) DeKernion JB, Rammig KP, Smith RB: The natural history of metastatic renal cell carcinoma. A computer analysis. *J Urol* **120**: 148~152, 1978
- 9) Freed SZ: Nephrectomy for renal cell carcinoma with metastases. *Urology* **9**: 613~616, 1977
- 10) Mims MM, Christenson B, Schlumberger FC, Goodwin WE: A 10-year evaluation of nephrectomy for extensive renal-cell carcinoma. *J Urol* **95**: 10~15, 1966
- 11) 岡 直友・長谷川辰寿：転移からみた腎癌の臨床成績について。日泌尿会誌 **59**: 311~322, 1968
- 12) Bumpus HC Jr: The apparent disappearance of pulmonary metastasis in a case of hypernephroma following nephrectomy. *J Urol* **20**: 185~191, 1928
- 13) DeKernion JB, Berry D: The diagnosis and treatment of renal cell carcinoma. *Cancer* **45**: 1947~1956, 1980
- 14) Freed SZ, Halperin JP, Gordon M: Idiopathic regression of metastases from renal cell carcinoma. *J Urol* **118**: 538~542, 1977
- 15) Walter CW, Gillespie DR: Metastatic hypernephroma of fifty years duration. *Minn Med* **43**: 123~125, 1960
- 16) Tandon PL, Kumar MS, Hafees M: Metastasis from renal-cell carcinoma twenty years after nephrectomy. *Brit J Urol* **35**: 30~32, 1963
- 17) Krajian RM, Bennington JL: Renal carcinoma recurrent 31 years after nephrectomy. *Arch Surg* **90**: 192~195, 1965

(1981年12月22日受付)