

腎細胞癌の静脈浸潤に関する臨床病理学的検討

県立がんセンター新潟病院泌尿器科 (部長: 坂田安之輔)

北村 康男, 渡辺 学, 小松原 秀一, 坂田 安之輔

CLINICAL AND PATHOLOGICAL STUDIES OF RENAL CELL CARCINOMA WITH VEIN INVOLVEMENT

Yasuo Kitamura, Manabu Watanabe, Shuichi Komatsubara
and Yasunosuke Sakata*From the Department of Urology, Niigata Cancer Center Hospital*

To clarify the meaning of vein involvement, the clinical and pathological findings of the patients with renal cell carcinoma were examined. Out of 288 patients treated for renal cell carcinoma from 1961 to 1993 at Niigata Cancer Center Hospital, 238 patients were examined for vein involvement. Tumor stages were evaluated according to the general rules for clinical and pathological studies on renal cell carcinoma (2nd edition). In 154 patients, the stage was pV0, in 41 pV1a, in 23 pV1b and in 20 pV2. The 5-year survival rate was 72.2% in pV0, 60.1% in pV1a, 51.9% in pV1b and 30.0% in pV2. Histological findings as grade, tumor size, regional lymph node metastasis and distant metastasis were proportional to vein involvement. The difference in the survival rate and histological findings of primary tumor between pV1a and pV1b group was small but the difference between pV0 and pV1a was significant. Therefore, the histological and clinical studies of the cases with pV1a must be done carefully. The 5-year survival rate of the patients with pV2 and without distant metastasis was 50.0%. However, the prognosis of the patients with pV2 and with distant metastasis was poor. Therefore aggressive treatment was not recommended for these patients.

(Acta Urol. Jpn. 41 : 755-759, 1995)

Key words: Renal cell carcinoma, Vein involvement, Vena cava

緒 言

腎癌取扱い規約 (第2版)¹⁾ による病期分類を規定する因子は、原発巣の腫瘍最大径、腎周囲脂肪浸潤、静脈浸潤、リンパ節および遠隔転移である。この中で腎細胞癌の発育に特異的なのは、静脈浸潤が進行すると腫瘍血栓を形成し、腎静脈・下大静脈さらには心房まで達することも稀ではない点である。静脈浸潤の程度は、腎癌取扱い規約 (第2版) によれば、腫瘍被膜を越えて腎実質の中で静脈浸潤を認めるのが pV1a、主幹腎静脈の中まで認めるものが pV1b、さらに浸潤が進み下大静脈まで腫瘍血栓が進展するものを pV2 と定義される。pV2 は腫瘍血栓の先端の位置により、肝の尾状葉の下までは V2a、横隔膜までは V2b、それより上位まで浸潤すると V2c とされる。しかし UICC の TNM 分類 (1992年) には、V分類は規定されていない。このため予後因子としての静脈浸潤に

関しての評価、とりわけ pV1 に関しては、いまだ一定していない。今回ここでは、静脈浸潤を認める腎細胞癌症例の、原発巣の組織学的所見と臨床成績につき分析し、予後因子としての静脈浸潤の意義について、検討を加え報告する。

対 象

県立がんセンター新潟病院では、当院が開設された1961年から1993年までの33年間に288例の腎細胞癌症例を経験した。この288例中静脈浸潤の診断が可能であった238例を対象として検討を加えた。静脈浸潤が判明している症例は、開腹手術が行われている症例が多く、235例に腎摘出術が施行され、2例には試験開腹術がなされた。1例では手術は行われず、解剖所見にて心房までの腫瘍血栓が確認された。平均年齢は58.7±11.1歳で、男160例・女78例であった。

生死・再発の有無は1994年10月1日をもって確認し

た。生死については全例追跡可能で、生存152例・死亡86例であった。腎細胞癌が原因による死亡は64例(74.4%)で、6例では死因が不明であった。再発の有無については、8例で確認できなかった。生存率の算出は Kaplan-Meyer 法を用い、Ogrank 法および一般化 Wilcoxon 法にて有意差の検討を行った。

結 果

1. 静脈浸潤の頻度

静脈浸潤の程度は238例の対象症例中、pV0: 154例(64.7%), pV1a: 41例(17.2%), pV1b: 23例(9.7%), pV2: 20例(8.4%)であった。pV2ではpV2a: 15例, pV2b: 1例, pV2c: 4例であった。左右別の静脈浸潤の症例数を Fig. 1 に示した。疾患側における pV0, pV1a, pV1b, pV2 の占める割合は、左側では67.0%, 20.7%, 8.5%, 3.8%, 右側では62.9%, 14.4%, 10.6%, 12.1%であった。pV0, pV1a, pV1b では左右はほぼ同じ程度に認められた。pV2 は右側16例、左4例と右側に多く認められた。

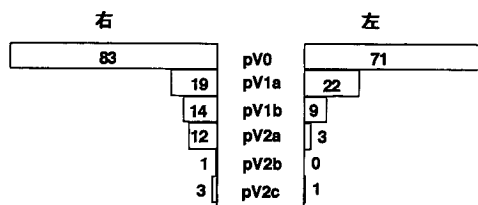


Fig. 1. Vein involvement according to tumor side.

2. 静脈浸潤別の生存率

今回対象とした238例全体の3年・5年生存率は74.4%・64.6%であるが、静脈浸潤別の生存率を Fig. 2 に示した。3年・5年生存率は pV0 は85.5%・72.2%と著明に良好であった。pV1a は60.1%・60.1%, pV1b は65.1%・51.9%で、pV2 は30.0%・30.0%であった。V0 症例と他の群、および V2 症例と他の群の間には有意の差を認めた ($p < 0.05$)。しかし pV1a と pV1b の間には有意差を認めず、3年生

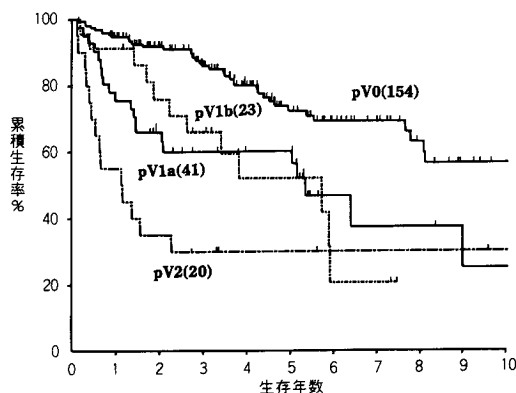


Fig. 2. Survival rate according to vein involvement.

存率では pV1a は pV1b よりも悪かった。

3. 静脈浸潤度別組織学的所見および臨床経過

Table 1 に静脈浸潤度別に原発巣の組織学的所見を示した。

Grade と静脈浸潤の程度との関連では、静脈浸潤が強くなると組織学的異型度も上がる傾向であった。

リンパ節転移との関係では、リンパ節郭清術は81.5%の症例になされ、全体ではリンパ節転移陽性症例は10.6%であるが、pV0 症例ではリンパ節転移は5.5%と少なかった。しかし他の群では20%以上にリンパ節転移を認めた。

原発巣の腫瘍最大径の平均も、静脈浸潤が高度になるほど、腫瘍径も大きくなった。

遠隔転移との関係では、当然のことながら pV0 では少なく8.5%, pV1a では23.6%, pV1b では21.0%, pV2 では50%であった。

再発については、Table 2 に静脈浸潤別に、手術療法などにより腫瘍の残存が認められない症例数と、術後に再発を認めた症例数を示した。pV0 で18.2%, pV1a は39.2%, pV1b は62.5%, pV2 は37.5%で、pV1b 症例で再発率が高かった。

初診時に転移のあった症例と術後に再発した症例を合計すると、pV0 で22.1%, pV1a は46.3%, pV1b は69.6%, pV2 で65.0%に転移を認める結果であっ

Table 1. Histological findings of 238 renal cell carcinoma patients according to vein involvement

	(n=)	G1	G2	G3	GX	M0	M1	pN0	pN (+)	Size (cm)
pV0	154	83	48	3	20	140	14	120	7	5.9±3.2
pV1a	41	14	18	3	6	32	9	27	8	7.2±3.0
pV1b	23	7	14	0	2	17	6	15	4	8.3±3.0
pV2	20	4	4	4	12	10	10	10	3	10.4±3.5

Table 2. Cancer recurrence after nephrectomy in renal cell carcinoma according to vein involvement

	Cases	Curable cases	Reccurence
pV0	154	142	23
pV1a	41	33	11
pV1b	23	18	11
pV2	20	8	3

Table 3. Histological and clinical findings of the patients deceased within one year

pV	pN	M	G	Size	Operation	Days until death
2a	x	0	x	?	Non-curable	104
2a	0	0	x	7 cm	Curable	137
2a	x	1	3	9 cm	Non-curable	41
2a	0	1	2	?	Non-curable	191
2a	x	1	1	8 cm	Curable	39
2a	2	1	3	11 cm	Curable	117
2a	0	1	2	8 cm	Curable	160
2b	1	1	x	?	Curable	224
2c	x	1	x	12 cm	Non-resectable	231

った。

4. pV2 症例の検討

pV2 の20症例の中で1年以内に死亡した9症例を Table 3 に示した。9症例中7症例には遠隔転移を認めた。9例全例で開腹手術を施行したが、4例では腫瘍血栓を含めた原発巣の切除が不能であった。5症例で治癒切除が可能であったが、5例中4例には遠隔転移を認めた。術後に Interferon を主とした治療を行うも、いずれも無効であった。遠隔転移のなかった1例では、術後補助療法として adriamycin・vincristin・ifomide による化学療法を施行するも、2カ月後に肺に転移を認め、4カ月後に死亡した。もちろん組織学的異型度の進んだ症例が多いが、遠隔転移巣を含めた腎細胞癌の病巣を、切除できなかった症例が大多数であった。

現在生存している症例または2年以降に死亡した計

7症例を、Table 4 に示した。リンパ節転移は認めず、遠隔転移も2例だけであった。生存例は全例、下大静脈内の腫瘍血栓を含めた原発巣の治癒切除が可能であった。遠隔転移を認め、かつ切除可能であった1例では、同側の副腎転移で、腎摘出時に同時に切除可能であった。7例全例に IFN または UFT・5FU などの抗癌剤が補助療法として投与された。術後再発を認めた1例は、8年目に肝転移を認めるも、adriamycin・lipiodol・gelform の肝動脈注入療法により良好な経過である。

pV2 症例を遠隔転移の有無別に分けた生存率を Fig. 3 に示した。遠隔転移を認めない症例 (n=10) の3年・5年生存率は50.0%という良好な結果をえることができた。

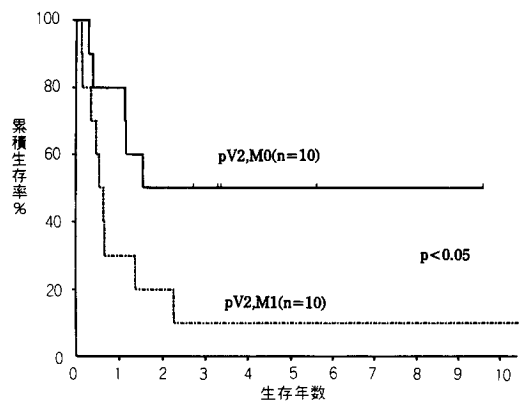


Fig. 3. Survival rate of the patients with pV2 according to distant metastasis.

心房まで腫瘍血栓を認める pV2c 症例は4例であったが、2例では開心術を含めた腫瘍血栓除去術が施行された。1例では心房壁との癒着が高度なために、腫瘍血栓の除去は断念したが、他の1例では右腎摘除の後に、部分体外循環下に右心耳を切開し、右心房まで連続する腫瘍血栓を除去した。術後補助療法として IFN・UFT を3年間投与し、3.3年を経過した現在、

Table 4. Histological and clinical findings of the patients alive or dead after 2 years

pV	pN	M	G	Size	Operation	Reccurence	Follow (days)
2a	0	1	X	16 cm	Curable	(+)	alive 4,775
2a	0	0	X	?	Curable	(-)	alive 3,493
2a	0	0	3	6 cm	Curable	(-)	alive 2,048
2a	0	0	1	8 cm	Curable	(-)	alive 1,198
2a	0	0	1	10 cm	Curable	(-)	alive 990
2c	0	0	2	6 cm	Curable	(-)	alive 1,221
2c	X	1	1	10 cm	Non-curable		dead 827

腫瘍の再発を認めていない。しかし肺の血流シンチグラフィで、手術直後より部分的肺梗塞の所見を認め、厳重観察中である。

5. 静脈浸潤別期の時代別治療成績

経腹的根治的腎摘出術は、腎周囲の剝離の前に腎門部に到達可能で、腫瘍の全身散布の可能性を軽減できる術式²⁾といわれている。当院では1979年より経腹的根治的腎摘出術を導入し、ほぼ5年間でこの術式が確立したので、1985年以前(前期)と1986年以後(後期)の症例を、静脈浸潤別に比較検討してみた。

いずれの群においても、後期症例の方が良好な生存率を認めたが、統計学的に有意差を認めたのは pV0 と pV1b 以上の群であった。

pV0 の前期 (n=32) 症例では3年・5年生存率は78.1%・59.4%であるが、後期 (n=120)では88.0%・78.1%と有意の差を認めた (p<0.05)。これは後期の症例では、腫瘍最大径の小さい早期癌の症例が増加していることに、起因していると考えられた。

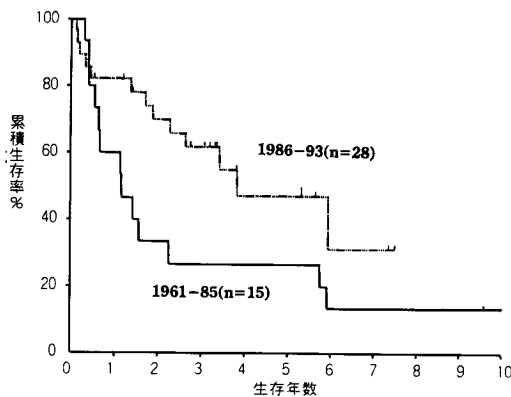


Fig. 4: Survival rate of the patients with pV1b or pV2 before 1985 and after 1986.

pV1b および pV2 を合計した症例の生存率を Fig. 4 に示した。前期 (n=15) では3年生存率は26.7%であったが、後期 (n=28) では61.8%と良好な生存率がえられた。術後の補助療法としての IFN などが無効²⁾と思われる現在では、充分な手術野をえることができる経腹的な根治的腎摘出術の採用が、生存率の改善に寄与するおもな原因と考えられた。

考 察

腎細胞癌における静脈浸潤を論ずるときには、静脈浸潤の定義とりわけ pV1 が問題になる。

pV1a については、腎細胞癌の腫瘍内においても、静脈内の腫瘍血栓の同定も可能という意見もあるが、

われわれは pV1a を手術時に肉眼的な腫瘍血栓を認めず、摘出標本の顕微鏡所見により初めて、腫瘍血栓の存在が、腫瘍被膜の外側の腎実質の静脈内に、確認されたものを pV1a と規定した。

pV1b は肉眼的に腎静脈内に腫瘍を認めると定義されている。しかし腎静脈に関する記載が第2版の腎癌取扱規約にはない。第1版の腎癌取扱規約⁴⁾では、手術所見の本文中に、〈腎静脈、下大静脈への浸潤〉の説明文の中で、〈ここである腎静脈は腎外部分の静脈をいう〉と追加説明されている。これに基づいてわれわれは、pV1b を手術時に腎実質の外側の腎静脈に、肉眼的に腫瘍血栓を認めたと規定した。

Table 5. Past reports of the frequency in vein involvement

報告者	pV0	V1a	pV1b	(V1)	pV2	(N=)
村 山 ⁵⁾	70%	13%	13%	26%	4%	45
橋 根 ⁶⁾	54%	32%	10%	42%	4%	50
高 士 ⁷⁾	63%	9%	23%	32%	5%	93
雑 賀 ⁸⁾	86%	5%	7%	12%	2%	42
金 丸 ⁹⁾	77%	4%	13%	17%	6%	69
寿 美 ¹⁰⁾	67%			17%	16%	114
里 見 ¹¹⁾	88%			9%	3%	333
Hatcher ¹²⁾	79%			12%	9%	558
Vilits ¹³⁾	82%			13%	5%	406
Marshall ¹⁴⁾	69%			33%	6%	196
北 村	65%	17%	10%	27%	8%	238

静脈浸潤の頻度に関する過去の報告を Table 5 にまとめた⁵⁻¹⁴⁾。pV2 については、今回の報告 (n=238) の8.4%を含め、5~10%と思われる。pV1 に関しては、UICC にV分類の規定がないため、欧米では頻度に関する報告は比較的少なく、本邦においても頻度の差は大きい。今回の報告では、pV1a の検索のために、腫瘍と腎門部の間で可能なかぎり1断面の標本作製してあるが、pV1a は17.2%とかなり高率に認められた。岡本¹⁵⁾は3mm スライスの連続全断面標本作製し、pT2 以下の18症例中9例 (50%) が pV1a であったと報告している。また奥田¹⁶⁾は5mm の連続スライスで、腫瘍最大径が5cm 以下の腎細胞癌症例31例中にも、4例 (12.9%) の pV1a 症例を認めたと報告している。この頻度の大きな差は、高士⁷⁾も述べているが、腫瘍と腎門部の間の何断面を検索したかにより、大きく異なってくると思われる。腎癌取扱規約 (第2版) では腫瘍と腎門部の間で、腫瘍からの環流静脈を含む1断面を切り出すと説明しているが、連続全断面標本の必要性の有無などは、今後の課題と思われる。

つぎに静脈浸潤陽性症例の治療成績に関しては、われわれの成績を示すように、pV1a 症例は pV0 症例との間には、生存率、原発巣の組織学的背景で有意の差を認めた。pV1a の頻度は報告により大きな差を認めたが、pV1a の頻度が高率であった橋根ら⁶⁾も、pV0 症例と pV1a 症例の間には有意差を認めたと報告している。pV1a に関しては、最近盛んに施行されるようになった、腎細胞癌に対する腎保存手術の適応に関する、大きな一つの要素と思われ、詳細なる組織学的な検索の必要とともに、治療成績の追試も、今後一層必要と思われた。

つぎに pV1b に関しては、pV1a と pV1b の間には生存率、原発巣の組織学的背景に関しては今回の報告では大きな差はなく、この両者は単に肉眼的か顕微鏡的に、静脈浸潤を認めるだけの差にすぎなかった。

pV2 に関しては、Skinner¹⁷⁾ が1972年に、遠隔転移のない11例の pV2 症例の良好な成績を報告して以来、右房までの腫瘍血栓を含む pV2 症例の報告が本邦、欧米に多数みられる。いづれも5年生存率で20~40%であるが、Vaislic¹⁸⁾は11例の pV2c 症例に対して、5年生存率で65%というすばらしい成績を報告している。われわれも遠隔転移のない pV2 症例 (n=10) では、5年生存率で50%を認め、転移巣のない pV2 症例では、開心術を含む積極的な手術を奨めるべきと思われた。

しかし遠隔転移またはリンパ節転移を認め、かつ静脈浸潤が高度な症例では、1年以内の早期死亡も多く、化学療法・免疫療法など有効な治療法のない現在では、原発巣の摘除も含め積極的な治療は、問題が残されているかと思われた。

結 語

1. 238例の腎細胞癌症例中、pV0: 154例 (64.7%), pV1a: 41例 (17.2%), pV1b: 23例 (9.7%), pV2: 20例 (8.4%) であった。pV2 は右側が左側の4倍であった。
2. pV0 と pV1a 症例の間には、治療成績・原発巣の組織学的所見において、有意の差を認めた。
3. pV1a と pV1b は、生存率・原発巣の組織学的所見は、ほぼ同じ成績であった。
4. 腫瘍血栓が高度に進行した症例でも、遠隔転移がなければ、良好な治療成績がえられた。

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: 腎癌取り扱い規約 (第2版), pp44-52, 金原出版, 東京, 1992

- 2) 垣添忠生: 腎細胞癌の手術療法, 癌と化療 21 17-32, 1994
- 3) 腎癌・インターフェロン療法研究会 (代表世話人阿曾佳郎): 腎細胞癌に対するインターフェロン- α の効果—術後補助療法を中心として— (予報). 泌尿器外科 7: 75-84, 1994
- 4) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会編: 腎癌取り扱い規約, pp44-45, 金原出版, 東京, 1983
- 5) 村山和夫, 勝見哲郎, 渡辺七郎: 腎細胞癌45例における病理学的進展因子 (TVNM) と腫瘍径の関連. 泌尿紀要 38: 1005-1008, 1992
- 6) 橋根勝義, 秋山昌範, 住吉義光: 新規約による腎細胞癌63例の検討. 西日泌尿 56: 1163-1167, 1994
- 7) 高士宗久, 坂田孝雄, 中野洋二郎, ほか: 腎細胞癌の臨床病理学的特徴と予後—遠隔転移・静脈腫瘍血栓・リンパ節転移に関与する因子の統計学的評価—. 日泌尿会誌 83: 321-327, 1992
- 8) 雑賀隆史, 山本康雄, 武田克治, ほか: 腎細胞癌における臨床的および病理学的因子と予後の関連. 泌尿紀要 40: 189-193, 1994
- 9) 金丸洋史, 白波瀬敏明, 五十川義晃, ほか: 腎細胞癌の治療成績および予後因子の検討. 泌尿紀要 40: 5-8, 1994
- 10) 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
- 11) 里見佳明, 福田百邦, 穂坂正彦, ほか: 腎癌の予後に関する臨床統計. 日泌尿会誌 79: 853-863, 1988
- 12) Hatcher PA, Anderson EE, Paulson FP, et al.: Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. J Urol 145: 20-24, 1991
- 13) Vilitis P, Colombo T and Humber G: Renal cell carcinoma with venous invasion: therapy—prognosis. Herv Chir Acta 57: 459-461, 1990
- 14) Marshall VF, Middleton RG, Holswade GR, et al.: Surgery for renal cell carcinoma in the vena cava. J Urol 103: 414-420, 1970
- 15) 岡本高明: 腎細胞癌に対する腎保存手術に関する研究. 西日泌尿 55: 76-82, 1993
- 16) 奥田比佐志, 堀田 茂, 伊藤文夫, ほか: 5 cm 以下の腎癌の臨床病理学的検討. 泌尿紀要 41 101-105, 1995
- 17) Skinner DG, Pfister RF and Colvin RB: Extent of renal cell carcinoma into the vena cava: The rationale for aggressive surgical management. J Urol 107: 711-716, 1972
- 18) Vaislic CD, Pael P and Grondin P, et al.: Cancer of kidney invading the vena cava and heart. J Thorac Cardiovasc Surg 91: 604-609, 1986

(Received on March 27, 1995)

(Accepted on June 5, 1995)