

腎細胞癌の臨床病理学的検討

“特に組織像と臨床検査所見との関係について”

愛媛県立中央病院泌尿器科（部長：中島幹夫）

米田 文男・辻村 玄弘

徳島大学医学部泌尿器科学教室（主任：黒川一男教授）

香川 征・黒川 一男

TEKKグループ*

徳島大学医学部第2病理学教室（主任：大塚 久教授）

赤 木 郷

CLINICOPATHOLOGICAL OBSERVATION ON
RENAL CELL CARCINOMA“THE RELATIONSHIP BETWEEN THE HISTOLOGICAL
AND CLINICAL FINDINGS”

Fumio YONEDA and Haruhiro TSUJIMURA

*From the Department of Urology, Ehime Prefectural Central Hospital**(Chief: M. Nakajima)*

Susumu KAGAWA and Kazuo KUROKAWA

TEKK Group

*From the Department of Urology, School of Medicine, Tokushima University**(Director: Prof. K. Kurokawa)*

Go AKAGI

*From Second Department of Pathology, School of Medicine, Tokushima University**(Director: Prof. H. Ootsuka)*

The relationship between the histological and clinical findings of 128 cases of renal cell carcinoma operated on during the past 17 years were analyzed.

With elevation of tumor grading, the elevated ESR and CRP-positive cases were increased with a significant difference. The serum α_2 -globulin was elevated in the grade 3 group significantly, but not in the grade 1 or 2 group.

* TEKK グループ

徳島県立中央病院	炭	谷	晴	雄	高須クリニック	寺	尾	尚	民
徳島市民病院	前	林	浩	次	阿南医師会中央病院	小	川		功
国立善通寺病院	湯	浅	健	司	高松赤十字病院	今	川	章	夫
坂出回生病院	横	田	武	彦	高松市民病院	金	川	征	史郎
四国ガンセンター	宇	山		健	屋島総合病院	福	川	徳	三
高知赤十字病院	沼	田		明	高知市民病院	多	田	羅	潔
	矢	嶋	息	吹	徳島県立三好病院	山	下	利	幸

Seven of the eight spindle cell type cases showed an elevation of ESR, CRP-positive and an elevation of α_2 -globulin.

There was no difference in clinical findings between well circumscribed border and poorly demarcated margin.

A high percentage of quick type cases of renal cell carcinoma were found in high grade cases with a significant difference.

Key words: Renal cell carcinoma, Grade, ESR, CRP, α_2 -globulin

緒 言

われわれは、腎細胞癌患者の病理組織像と予後との関連において Grade, Spindle cell 型、腫瘍の境界の状態が予後に影響することを、また臨床的因子と予後との関係においては患側、年齢、赤沈、CRP α_2 -globulin、遠隔転移が予後に影響することを報告した²⁾。今回病理的因子として Grade, Spindle cell 型、腫瘍の境界の状態を、臨床的因子として赤沈、CRP、 α_2 -globulin をとりあげ両因子の関連ならびに里見¹⁰⁾の報告した slow type, quick type との関連について検討したので報告する。

研究対象

1963年1月より1979年4月にいたる徳島大学医学部泌尿器科教室およびその関連病院 (TEKKグループ) において手術がおこなわれ組織標本の入手が可能であった 128 例の腎細胞癌患者を対象とした。男性85例、女性43例であり男女比は約2.0:1であった。最若年者は13歳男性、最年長者は77歳男性で、平均年齢は男性59.3歳、女性54.4歳であり128例全体の平均年齢は57.3歳であった (Table 1)。病理組織像の判定は、われわれが日泌尿会誌73巻3号において報告した方法¹⁾に従った。Grade の判明した症例は117例であり、Grade 1 が31例 (26.5%)、Grade 2 が57例

(48.7%)、Grade 3 が29例 (24.8%) であった。Spindle cell 型は8例、腫瘍の境界の状態が判明した症例は98例であり、境界鮮明例が67例 (68.4%)、不鮮明例が31例 (31.6%) であった。有意差は χ^2 検定でおこなった。

研究成績

(1) Grade と赤沈、CRP、 α_2 -globulin.

赤沈亢進は1時間値30mm以上とした。赤沈亢進例は、Grade 1 では25例中7例 (28%)、Grade 2 では48例中12例 (43%)、Grade 3 では28例中21例 (75%) であり、Grade が高くなるほど赤沈亢進例が有意に増加していた ($p<0.01$) (Table 2)。

CRP と Grade との関係を調べた。Grade 1 の CRP 陽性は20例中9例 (45%)、Grade 2 では36例中20例 (55%)、Grade 3 では22例中18例 (82%) であり、Grade が高くなるほど CRP 陽性率が有意に高くなっていた ($p<0.01$) (Table 3)。

α_2 -globulin が10%以上を上昇例とした。Grade 1 では23例中10例 (43%)、Grade 2 では41例中18例 (43%)、Grade 3 では27例中18例 (67%) であり、

Table 1. Age distribution

Age (yrs.)	Male	Female
11-20	1	1
21-30	1	1
31-40	4	1
41-50	16	9
51-60	23	10
61-70	25	17
71-80	15	4
Total	85	43

Table 2. Grade と赤沈との関係

	赤沈正常	赤沈亢進 (30mm以上/hr)
Grade 1	18/25	7/25 (28%)
Grade 2	27/48	21/48 (43%)
Grade 3	7/28	21/28 (75%)

Table 3. Grade と CRP との関係

	CRP陰性	CRP陽性
Grade 1	11/20	9/20 (45%)
Grade 2	16/36	20/36 (55%)
Grade 3	4/22	18/22 (82%)

Table 4. Grade と α_2 -globulin との関係

	α_2 -globulin 正 常	α_2 -globulin 上昇<10%以上>
Grade 1	13/23	10/23 (43%)
Grade 2	23/41	18/41 (43%)
Grade 3	9/27	18/27 (67%)

Table 5. Spindle cell 型の症例

症例	赤 沈 (1時間値, mm)	CRP	α_2 -globulin (%)
1	17	—	9.9
2	35	+5	17.5
3	58	+1	10.5
4	135	+5	18.8
5	92	+1	14.6
6	40	+4	10.5
7	36	+2	16.1
8	42	+2	11.9

Table 6. 境界の状態と赤沈, CRP, α_2 -globulin との関係

	赤沈正常	赤沈亢進 <30mm以上/hr>
境界 鮮明	32/58	26/58 (44%)
境界不鮮明	11/28	17/28 (60%)
	CRP陰性	CRP陽性
境界 鮮明	22/51	29/51 (56%)
境界不鮮明	5/16	11/16 (68%)
	α_2 -globulin 正 常	α_2 -globulin 上昇<10%以上>
境界 鮮明	28/58	30/58 (51%)
境界不鮮明	10/21	11/21 (52%)

Table 7. Grade と Slow type, Quick type との関係

	Slow type	Quick type
Grade 1	16/20	4/20 (20%)
Grade 2	15/22	7/22 (31%)
Grade 3	5/21	16/21 (76%)

Grade 1, Grade 2 に比べ Grade 3 では有意に α_2 -globulin 上昇例が多かった ($p<0.01$) (Table 4).

Table 8. 境界の状態と Slow type, Quick type との関係

	Slow type	Quick type
境界 鮮明	18/34	16/34 (47%)
境界不鮮明	4/13	9/13 (69%)

(2) Spindle cell 型と赤沈, CRP, α_2 -globulin
Spindle cell 型では8例中7例において赤沈亢進, CRP陽性, α_2 -globulin 上昇が認められた (Table 5).

(3) 境界の状態と赤沈, CRP, α_2 -globulin

境界鮮明例では赤沈亢進は58例中26例 (45%), 不鮮明例では28例中17例 (60%), CRP 陽性は鮮明例で51例中29例 (56%), 不鮮明例では16例中11例 (68%), α_2 -globulin 上昇は鮮明例で58例中30例 (51%), 不鮮明例では21例中11例 (52%) であった. 境界不鮮明例では鮮明例に比べ赤沈亢進, CRP 陽性例が増加していたが有意の差は認めなかった (Table 6).

(4) Grade, Spindle cell 型, 境界の状態と slow type, quick type の関係

里見¹⁰⁾は, 1) 発熱, 2) 赤沈, 3) CRP, 4) α_2 -globulin の4つの臨床所見をあげ, これらの4項目中3項目以上陽性のものを quick type (I型), 3項目以上陰性のものを slow type (II 型) に分類している.

Grade 1 では slow type 16例, quick type 4例 (20%), Grade 2 では slow type 15例, quick type 7例 (31%), Grade 3 では slow type 5例, quick type 16例 (76.2%) であり, Grade が高くなるほど quick type の占める割合が有意に多かった ($p<0.01$) (Table 7).

Spindle cell 型では8例中7例が quick type であった.

境界鮮明例では18例が slow type, 16例が quick type (47%) であり境界不鮮明例では slow type が4例, quick type が9例 (69%) と境界不鮮明において quick type が有意に多くみられた ($p<0.01$) (Table 8).

考 察

腎細胞癌患者の予後を影響する因子については多数の報告がみられる. 臨床的因子では, 腫瘍の大きさ^{3~5)}, 重量^{3,6,7)}, 部位^{2,4,7)}, 赤沈^{2,5~8,10)}, Hb^{2,7,8,10)},

CRP^{2,7,10}, 血清蛋白分画^{2,7,8,10}, 白血球数^{2,6}, 性別^{2,3}, 年齢別^{2,3,7}, 患側別^{2,7}, 来院までの期間^{6,7,9}, 発熱の有無^{7,8,10}, 治療法^{7,8,10,12}, 術式³, Stage^{4,5,7,12} などについて予後の検討がされている。いっぽう、予後に関連する病理組織学的因子として、細胞型^{1,7,13,14}, 組織構築型^{1,15,16}, Grade^{1,4,5,9,13,15}, 腫瘍組織と周囲組織との境界の状態^{1,14-16}, 腫瘍組織の壊死の程度¹⁴, 出血巣の有無¹⁴, 組織内脈管腫瘍栓塞の有無¹⁴などが検討されている。これらの病理組織像の因子では、われわれが報告したように Grade, Spindle cell 型, 境界の状態は予後を影響する因子であるとの報告が多い。Grade 分類は、細胞の分化度による方法と腫瘍細胞の核構造による分類がおこなわれているが、ほとんどの報告者において予後と関連していることが報告されている。細胞型における Spindle cell 型の予後は, Skinner¹³, Boxer¹⁷ らはそれぞれ5年生存率が33%, 28%と報告しており, われわれの報告¹¹においても8例全例が1年以内に死亡している。腫瘍組織と周囲組織との境界の状態における予後においても, 宮川¹⁴, Arner¹⁶, Syrjanen¹⁵ もわれわれの報告¹¹と同様に予後を影響する因子であると報告している。いっぽう予後に影響する臨床的因子としては, 上記のごとく多くの因子が報告されているが, その中でとくに, 腫瘍の大きさ, 発熱, 赤沈, Stage, CRP, α_2 -globulin はほとんどの報告者において予後と関連していることが指摘されている。しかしこれらの臨床所見と組織像との関係についての報告は比較的少ない。Claes¹⁸は, 細胞型と発熱, 赤沈との関連を, また Grade と発熱, 赤沈との関連を報告している。すなわち細胞型を Clear cell と Plasmic cell に分類し, Plasmic cell に発熱と赤沈亢進症例が Clear cell に比べ多い。さらに Grade をつぎのごとく3つに分類している。Grade I: clear cell により構成され分化度が高い。Grade II: mixed cell より構成され分化度が低い。Grade III: plasmic cell より構成され分化度が低い。これらの Grade と発熱, 赤沈との関連を報告しており, 発熱は Grade I に17%, Grade III に37%, 赤沈の亢進は Grade I に0% Grade III に37%と各 Grade と発熱, 赤沈亢進との関連がみられたことを報告している。1959年 Böttiger¹⁹も細胞型と発熱との関連を報告し, clear cell 型に45%, granular cell 型は10%と clear cell 型に発熱症例が多かったと報告している。さらに1966年 Böttiger²⁰は, clear cell 型は granular cell 型に比べ赤沈亢進, hemoglobin の低値, protein bound carbohydrate 値の上昇がみられた

ことを報告し, 原因は clear cell から遊離したなんらかの物質, 多分壊死中の breakdown product ではないかと推論している。今回のわれわれの研究において, Grade, Spindle cell 型と赤沈, CRP, α_2 -globulin はそれぞれ関連のあることが判明した。

里見¹⁶は腎癌を slow type と quick type に分け, この分類が予後と関連することを, また follow up の期間決定に利用できる, 再発の早期発見に利用できる, 治療方針の決定に利用できることを報告している。さらにこれらの type と細胞型の関係を検討し, quick type では mixed type が多く, slow type では clear cell type が多い傾向にあったと報告している。われわれの研究では, quick type は Grade が高くなるほど増加し Spindle cell 型では8例中7例を占め, 境界の状態においても境界不鮮明例は境界鮮明例に比べ quick type が多く, 里見の分類した slow type, quick type は病理組織像とも関連していることが判明した。

結 語

過去17年間に TEKK グループにおいて腎摘出術がおこなわれ組織学的に確認された128例の腎細胞癌患者の組織像と臨床所見との関連について検討した。

(1) Grade が高くなるほど赤沈亢進症例, CRP 陽性症例が有意に増加していた。

(2) α_2 -globulin 上昇症例は, Grade I, Grade 2 に比べ Grade 3 では有意に増加していた。

(3) Spindle cell 型では, 8例中7例において赤沈亢進, CRP 陽性, α_2 -globulin 上昇がみられた。

(4) 境界不鮮明例では, 境界鮮明例に比べ赤沈亢進, CRP 陽性が増加していたが有意の差はみられなかった。

(5) Grade が高くなるほど quick type の占める割合が有意に高かった。Spindle cell 型では8例中7例が quick type であった。境界不鮮明例では, 境界鮮明例に比べ quick type が有意に多くみられた。

文 献

- 1) 米田文男・赤木 郷・大塚 久: 腎細胞癌の臨床病理学的検討, 特に組織像と予後について。日泌尿会誌 73: 326~337, 1982
- 2) 米田文男・中島幹夫・香川 征・黒川一男: 泌尿紀要投稿中
- 3) 土田正義・菅原博厚: 腎腫瘍の予後に関する研究。日泌尿会誌 59: 847~856, 1968

- 4) Hand JR and Broders AC : Carcinoma of the kidney, the degree of malignancy in relation to factors bearing on prognosis. *J Urol* **28**:199~216, 1932
- 5) Bottiger LE: prognosis in renal carcinoma. *Cancer* **26**: 780~787, 1970
- 6) 佐藤昭太郎・渡辺悌三：腎腫瘍の臨床的観察，特に臨床成績と予後について．日泌尿会誌 **61**：231~241, 1970
- 7) 都田慶一・渡辺 決・三品輝男・荒木博孝・藤原光文・小林 徳朗：過去 11 年間における腎細胞癌（44例）の統計的観察．西日泌尿 **40**：53~64, 1978
- 8) 高安久雄・小川秋実・上野 精・岸 洋一・高原英二：腎尿管腫瘍の治療成績．日泌尿会誌 **69**：417~425, 1978
- 9) 柿崎 勉：腎腫瘍の臨床並びに病理組織学的研究．日泌尿会誌 **59**：847~856, 1968
- 10) 里見佳昭：腎癌や予後に関する臨床研究．日泌尿会誌 **64**：195~216, 1973
- 11) 神崎頼啓・吉川 静・小金丸恒夫・桐山善夫・酒徳治三郎：腎腫瘍の臨床的統計観察．西日泌尿 **33**：559~569, 1971
- 12) 南 武・増田富士男・佐々木忠正：腎細胞癌の臨床的研究．日泌尿会誌 **66**：635~646, 1976
- 13) Skinner DG, Coluin RB, Vermillion CD, Phister RC and Leadbetter WF : Diagnosis and management of renal cell carcinoma-a clinical and pathological study of 309 cases. *Cancer* **28**: 1165~1177, 1971
- 14) 宮川美栄子・吉田 修・加藤篤二：腎癌に関する臨床統計学的観察．泌尿紀要 **15**：304~320, 1969
- 15) Syrjanen K and Hjelt L: Grading of human renal adenocarcinoma. *Scand J Urol Nephrol* **12**: 49~55, 1978
- 16) Arner O, Blank C, and von Schreel T: Renal adenocarcinoma, morphology-grading of malignancy-prognosis : A study of 197 cases. *Acta Chir Scand (Suppl)* **346**: 12~51, 1965
- 17) Boxer RJ, Waisman J, Lieben MM, Mani-paso FM and Skinner DG: Renal carcinoma, Computer analysis of 96 patients treated by nephrectomy. *J Urol* **122**: 598~601, 1979
- 18) Claes G : Concerning the relationship between the morphology and the symptomatology of hypernephroma. *Urol Int* **15**: 265~279, 1963
- 19) Bottiger LE and Ivermark BI : The structure of renal carcinoma correlated to its clinical behavior. *J Urol* **81**: 512~514, 1959
- 20) Bottiger LE, Blanck C and Schreel T: Renal carcinoma. An attempt to correlate symptoms and findings with histopathologic picture. *Acta Med Scand* **180**: 329~338, 1966

(1985年1月21日受付)