

腎細胞癌におけるリンパ球浸潤を含む病理組織像と 予後に関する検討

同愛記念病院泌尿器科 (医長: 河村 毅)

富田 京一*, 奥井 伸雄, 木村 彰光, 河村 毅

同愛記念病院検査科病理

手島 伸一, 伊丹真紀子

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS (INCLUDING LYMPHOCYTE INFILTRATION) IN RENAL CELL CARCINOMA

Kyoichi TOMITA, Nobuo OKUI, Akimitsu KIMURA and Takeshi KAWAMURA

From the Division of Urology, Fraternity Memorial Hospital

Shin-ichi TESHIMA and Makiko ITAMI

From the Division of Pathology, Fraternity Memorial Hospital

We compared the prognosis with the histopathological findings including intravenous invasion and lymphocytic infiltration inside or adjacent to the primary tumor in 50 renal cell carcinoma patients who underwent radical nephrectomy. We compared the primary tumor to intravenous invasion or metastases in histopathological findings. One-, three- and five- year survival rates for all patients were 91.7, 71.5 and 60.7%, respectively. Significant prognostic factors were tumor size, growth pattern, invasion of fat tissue into peripheral kidneys, lymph nodes, distant metastases, intravenous invasion and tumor grade, especially lymph nodes and distant metastases ($P < 0.001$). Degree of lymphocytic infiltration inside or adjacent to primary tumor was divided into three groups. Five-year survival rates were 86.2% of the patients ($n = 15$) with apparent lymphocytic infiltration and 48.8% of the patients ($n = 18$) had few infiltrated lymphocytes. The patients with apparent lymphocytic infiltration showed a trend of better prognosis compared to the patients with few infiltrated lymphocytes ($P < 0.1$). Tumor grade was higher in 3 of the 28 patients with intravenous invasion and 6 of the 9 patients with distant metastases than in those with primary tumors. However, there was no significant correlation between prognosis and malignant potential of intravenous invasion or distant metastases.

(Acta Urol. Jpn. 42: 925-930, 1996)

Key words: Renal cell carcinoma, Lymphocytes infiltration, Histopathological finding, Prognosis

緒 言

腎細胞癌は泌尿器科領域で前立腺癌、膀胱癌について発生頻度が高い悪性腫瘍である。腎細胞癌は転移または局所浸潤をきたすと interferon などの免疫療法に反応する一部の症例を除き、有効な治療法がないため予後不良である。手術時に腎内に限局している症例も、遠隔転移または局所浸潤をきたし、死に至る症例を多く経験する。そこで今回、われわれは、病理組織学的因子と予後との関連について詳細に検討した。特に、原発巣と静脈浸潤巣、転移巣の組織像の比較検討と腫瘍間質のリンパ球浸潤についての検討を行ったので報告する。

対象および方法

1983年から1992年までの10年間に当院で根治的腎摘除術を施行し、病理組織学的に腎細胞癌と診断された50例を対象とした。検討項目は、腎癌取扱い規約¹⁾に従って腫瘍径、発育様式、腫瘍の進展度、リンパ節転移、遠隔転移、静脈浸潤、異型度、組織学的構築型、組織学的細胞型、浸潤増殖様式、腫瘍内の微細な静脈への浸潤度である。特に腫瘍内および周囲のリンパ球浸潤について検討し、予後との関連を調べた。さらに、原発巣と静脈浸潤および転移巣の組織像を比較し、予後との関連について検討した。

生存曲線は、癌死例を Kaplan-Meier 法により算出し、有意差検定には generalized Wilcoxon 検定を用いた。

* 現: 東京大学医学部泌尿器科学教室

結 果

I. 取扱い規約に従った検討

1 性別および年齢分布

腎細胞癌50例のうち男性30例, 女性20例で男女比は1.5:1であった。年齢は28歳から87歳で平均年齢は56.7歳であった。

2. 腫瘍の特徴および症例数

腫瘍数は単発45例, 多発5例であり患側は左32例, 右17例で両側発生は1例にみられた。最大腫瘍径は18 mm から 155 mm, 平均 71.6 mm であった。腫瘍径, 発育様式, 進展度, リンパ節転移, 遠隔転移, 静脈浸潤による分類および症例数を Table 1 に示した。細胞異型度, 組織学的構築型および細胞型, 浸潤増殖様式, 腫瘍内の静脈浸潤とリンパ球浸潤については Table 2 に示した。

3. 治療法

原発巣に対しては, 全例に根治的腎摘除術を施行した。26例に対して, 所属リンパ節郭清を行った。術後補助療法として interferon 投与を15例に, UFT 経口投与を24例に施行し, 両者の併用を12例に施行した。

4. 生存率

全症例の生存率は, 1年: 91.7%, 3年: 71.5%, 5年: 60.7%であった。腫瘍径別では径 5 cm 以内の腫瘍 (n=14), 5 cm を越える腫瘍 (n=36) の5年生存率は100%, 42.2%で, 5 cm 以内の腫瘍が有意に予後が良好であった ($P<0.01$)。

腫瘍の発育様式と予後では膨張型 (n=26), 中間型 (n=21), 浸潤型 (n=3) のそれぞれの5年生存率は79.0%, 46.1%, 0%で膨張型に比べ, 中間型, 浸潤

Table 1. 検討項目と症例数

検 討 項 目	分 類	症例数
腫 瘍 径	5 cm $\geq$	14
	5 cm <	36
発 育 様 式	膨張型	26
	中間型	21
	浸潤型	3
進 展 度	pT1	3
	pT2	26
	pT3a	8
	pT3b	13
リンパ節転移	pN0	20
	pN1.2	6
遠 隔 転 移	M0	42
	M1	8
静 脈 浸 潤	pV0	22
	pV1a	15
	pV1b	12
	pV2	1

Table 2.

検 討 項 目	分 類	症例数
異 型 度	G1	11
	G2	34
	G3	5
組織学的構築型	alveolar	35
	tubular	7
	papillary	5
	cystic	1
	solid	2
組織学的細胞型	clear cell	25
	granular cell	21
	mixed	2
	spindle	2
浸潤増殖様式	INF- α	15
	INF- β	29
	INF- γ	6
腫瘍内の微細な静脈浸潤	—	12
	+	38
腫瘍内および周囲のリンパ球浸潤	—	18
	+	17
	++	15

型が有意に予後が悪かった ($P<0.01$, 0.001)。

原発腫瘍の pT1 および pT2 (n=35), pT3 (n=15) の5年生存率は70.1%, 46.7%と有意差が認められた ($P<0.01$)。pT3a と pT3b を分けると, それぞれの5年生存率は21.9%, 62.2%となり, pT1.2 と pT3a だけに有意差が認められた ($P<0.01$)。

pV0 (n=22), pV1a, 1b, 2 (n=28) の5年生存率は, 86.1%, 45.2% ($P<0.05$, Fig. 1), pN0 (n=20), pN1 (n=6) は, 78.1%, 33.3% ($P<0.001$), M0 (n=42), M1 (n=8) は, 79.8%, 20.0% ($P<0.001$) とそれぞれ有意差が認められた。

組織学的構築型に関して, alveolar type とそれ以外の構築型を比較すると有意差はみられなかった。

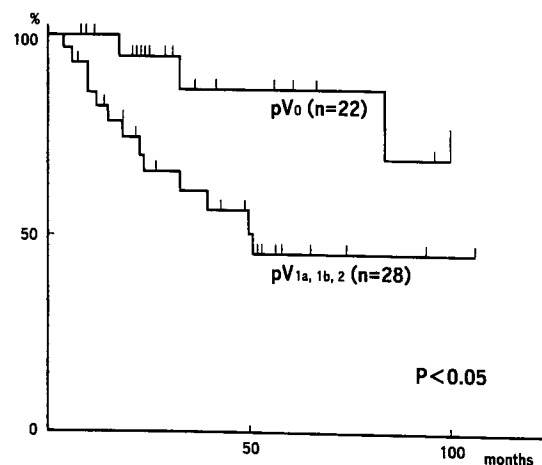


Fig. 1. 静脈浸潤による予後

組織学的細胞型に関して, clear cell subtype ($n=25$) とその他の細胞型 ($n=25$) の5年生存率は, 70.9%, 49.5%であり clear cell subtype の予後が良好な傾向がみられた ($P<0.1$).

浸潤増殖様式に関して, $\text{INF-}\alpha$ ($n=15$), $\text{INF-}\beta$ ($n=29$), $\text{INF-}\gamma$ ($n=6$) の5年生存率は69.5%, 63.2%, 33.3%と $\text{INF-}\gamma$ の予後が悪い傾向を認めた ($P<0.1$).

組織学的異型度に関して, G1 ($n=11$), G2 ($n=34$) の5年生存率は80.8%, 59.9%であるのに対し, G3 ($n=5$) は20カ月で20.0%と予後が悪く, 有意差を認めた ($P<0.01$).

尚, 組織学的異型度は優勢なものを表記した.

腫瘍内の微細な静脈浸潤 (pv) での5年生存率をみると, 浸潤を認めない症例 (pv-, $n=12$) は, 85.7%で, 静脈浸潤を認める症例 (pv+, $n=38$) の59.0%に比べ, 有意に予後が良好であった ($P<0.05$). また, pv- 症例12例は全例, pV0 症例で, pv+ 症例38例中10例が pV0 症例であり, 28例は pV1a, 1b, 2 症例であった. pV0, pv+ 症例 ($n=10$) の5年生存率は85.7%であり, pV0, pv- 症例と同じ値であった (Fig. 2).

II. 腫瘍内および周囲のリンパ球浸潤

顕微鏡下 ($\times 400$) で, 腫瘍内間質に約50%以上の視野でリンパ球浸潤 (Fig. 3) が認められるときに明らかに浸潤を認める症例 ($n=15$), 約10%以上の視野で認められるときに一部に浸潤を認める症例 ($n=17$), それ未満の場合にはほとんど認めない症例 ($n=18$) として分類し検討した. 明らかに浸潤を認める症例とほとんど認めない症例のそれぞれの5年生存率は86.2%, 48.8%であった. 有意ではないが, リンパ球浸潤を認める症例の予後は, 良好な傾向を示した ($P<0.1$, Fig. 4).

III. 原発巣と静脈浸潤巣および遠隔転移巣の組織像の比較

手術標本にて28例に静脈浸潤が確認された. 静脈浸潤の組織を原発巣と比較すると, 28例中3例で原発巣に比べて異型度が悪化していた.

手術または剖検にて転移巣の組織像が確認できた症例の優勢な異型度を比較すると9例中6例では, 原発巣に比べ異型度が悪化していた (Table 3). また, 原発巣が clear cell subtype 優勢であった3例は, 転移巣が全例, granular cell subtype 優勢に変化していた.

静脈浸潤の異型度が悪化している3例は, 他の症例に比べて, 予後が不良ではなかった.

同様に手術にて転移巣の異型度が悪化していた症例は, 他の転移症例に比べて, 予後の悪化は明らかでなかった.

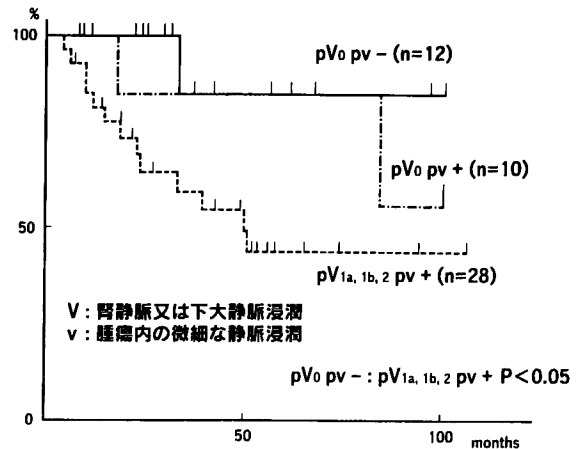


Fig. 2. 微細な静脈浸潤による予後

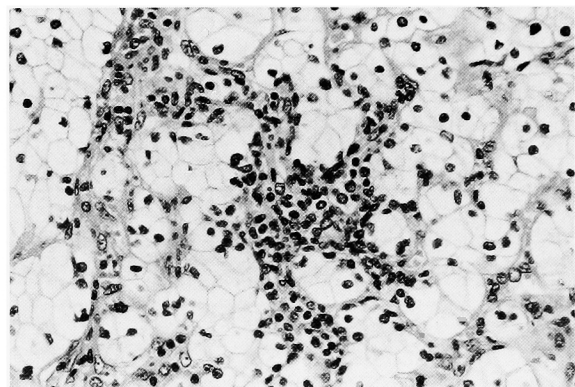


Fig. 3. G1 腎細胞癌の間質内に明かなリンパ球浸潤を認める

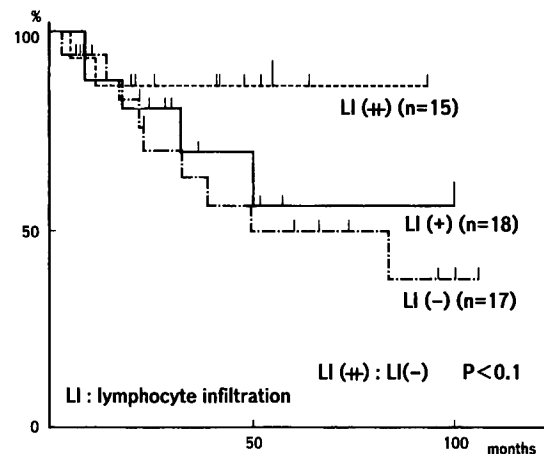


Fig. 4. 腫瘍内および周囲のリンパ球浸潤による予後

考 察

腎細胞癌は生物学的に heterogeneity が強い腫瘍であり^{2,3)}, 臨床的な stage や組織学的に優勢な異型度が同じであっても, その後の経過は症例により様々である. 再発しない症例もあれば, 急激に進行して死に至る症例や10年以上経過してから再発するような非常

Table 3. 原発腫瘍と転移巣の組織像

剖検例							
症例	性	年齢	原発腫瘍 の組織像	静脈浸潤	転移部位	組織像	生存期間
1	M	38	alveolar clear cell G1>G2	pV0 G1	両肺, 肝, 脾 胸壁, 脳 右肺門リンパ節	alveolar >solid granular G3	7年
2	F	57	alveolar clear cell G1	pV2 G1	右側後腹膜 上行結腸 両肺	alveolar granular G3	2年
3	M	50	solid>alve- olar spindle>clear cell G3>G1	pV1b G3	左上後腹膜 脾, 肝, 胃 両肺, 右副腎 リンパ節	solid pleomorphic >granular G3	6カ月
4	M	52	alveolar granular> clear, G2	pV1b G2	両肺, 右腎 脾, 骨, 肝 左頸部リンパ節	alveolar granular G2>G3	1年半
5	F	70	alveolar granular G2	pV1a G2	右腎, 右副腎 肝, 脾, 甲状腺 心, 両肺, 脳	alveolar granular >spindle G2=G3	2年半
6	M	53	alveolar >solid granular >spindle G2>G3	pV1a G2>G3	右腎, 横隔膜 両肺, 胸膜 左肺門リンパ節	alveolar granular G3>G2	1年
転移巣手術, 生検例							
症例	性	年齢	原発腫瘍 組織像	静脈浸潤	転移部位	組織像	手術時期
7	M	62	alveolar >tubular granular >clear G2>G1>G3	pV1a G2	右肺	alveolar granular G2	1年半後
8	M	69	alveolar >papillary granular G1>G2	pV1a G2	右大腿骨	alveolar >papillary granular G2	2カ月後
9	F	59	alveolar clear G1>G2	pV1b G1	脾	alveolar granular G2	5年

に slow growth な症例もみられる。

今回, われわれは重要な予後因子の一つである病理組織学的所見と予後について, 腫瘍内の微細な静脈浸潤と腫瘍内および周囲のリンパ球浸潤, 原発巣と静脈浸潤および転移巣の組織像の比較を含む詳細な検討を加えた。

腫瘍径の検討では, 5 cm 以下の腫瘍は 5 cm を超える腫瘍に比べて有意に予後が良好であった。さらに, 静脈浸潤の有無 (pV) および発育様式 (INF) で比較すると 5 cm 以下の腫瘍は, pV (+) が 28.6%, INFβ または γ が 28.6% であるのに対して, 5 cm を超える腫瘍は, pV (+) が 66.7%, INFβ または γ が 55.6% であった。5 cm を超える腫瘍症例の予後が不良なのは, 径が大きくなるにつれて静脈浸潤が増え, 発育様式の浸潤傾向がより高くなるためと思われる。

原発腫瘍の進展度では, pT1 および pT2 は,

pT3a に比べ有意に予後が良く, 周囲脂肪組織浸潤の有無は, 予後因子であることが示唆された。しかし, pT3a と pT3b を比較したところ, 有意差はえられなかったが, pT3a の予後がむしろ悪い傾向を示した。進展度と予後因子である静脈浸潤⁴⁻⁶⁾の関係をみると, pT1, 2 の 29 例中 9 例 (31.0%), pT3 の 21 例中 19 例 (90.5%) と進展するにつれて静脈浸潤も増加した。これは, 腫瘍径と静脈浸潤の関係と同様であり, 静脈浸潤の検索の重要性が示唆された。一方, 遠隔転移を有する 10 例中 9 例 (90%), 遠隔転移がない 40 例中 19 例 (47.5%) に静脈浸潤がみられたことは, 今後, 転移がなくても静脈浸潤を有する症例に対して, 厳重な長期観察が必要であろう。

リンパ節転移および遠隔転移は, 他の報告⁷⁻⁹⁾と同様に重要な予後因子であった ($P<0.01$)。

組織学的異型度は他の報告¹⁰⁻¹²⁾と同様に重要な予後因子であった。G3 の 5 例は pT2 または pT3 で,

腫瘍径が 60 mm 以上あり, G3 腫瘍の発生には, ある程度の腫瘍の増殖が必要なのかも知れない。

腫瘍内に存在する微細な静脈浸潤は, 38例にみられ, pV1a, b または pV2 は全例に認められた。pV1a 以上の静脈浸潤の有無は, 有意差が認められたが, pV0 で微細な静脈浸潤のみを伴った症例は, 微細な静脈浸潤を伴わない症例と予後の差を認めなかった。腫瘍内の微細な静脈浸潤は, 他の報告^{5, 13, 14)}では, 予後因子と考えられたが, 今回の検討では微細な静脈浸潤だけで腎静脈血栓を認めない場合, 予後因子として評価できなかった。

腫瘍内および周囲のリンパ球浸潤と予後については, 1921年に MacCarty ら¹⁵⁾が胃癌において, 組織学的に low grade であり, また腫瘍内にリンパ球浸潤の高度の場合には, high grade, リンパ球浸潤の少ないものに比べ予後の良いことを報告しており, リンパ球浸潤が癌に対して防御因子となる可能性について述べている。腎細胞癌における報告は, 1967年 Mims ら¹⁶⁾により, 骨転移巣が自然消退している患者において, その原発巣が多数のリンパ球により取り囲まれている所見があり, これが移植腎における拒絶反応の組織所見と類似していることが指摘されている。また, 1969年 Grumstedt ら¹⁷⁾は31例の腎細胞癌患者について, 腫瘍周辺にリンパ球浸潤を認めた症例の5年生存率が67%に対し, これの欠如した症例では, 5年生存率は32%であり, 間質反応の臨床的意義を報告している。

一方, Kolbeck ら¹⁸⁾は, 腫瘍周囲のリンパ球浸潤は, 異型度の高い症例や病期の進行した症例に多く, 予後不良因子として評価している。今回の検討では, 腫瘍内および周囲のリンパ球浸潤に関して, 明らかに浸潤がみられる症例は, 浸潤がみられない症例に比べ予後が良好な傾向を認め, 良好な予後因子となることを支持する結果であった¹⁹⁻²¹⁾。

原発巣に比べ, 静脈浸潤および転移巣の組織の悪性化の原因として, 環境の変化, 悪性度の高い部位の浸潤ならびに転移や薬物の影響などが考えられているが²²⁾, 明らかな原因は不明である。

静脈浸潤がみられた28例の原発巣と静脈浸潤の組織像を比較すると, 28例中3例(10.7%)で静脈浸潤の異型度が悪化していた^{22, 23)}。しかし, この異型度の悪化は予後に影響を与えなかった。

手術または剖検にて転移巣の組織像が確認できた症例の優勢な異型度を比較すると9例中6例は, 原発巣に比べて, 異型度が悪化していた²⁴⁻²⁶⁾。また, 原発巣で clear cell subtype が優勢であった3例は全例, 転移巣が granular cell subtype 優勢に変化していた。Ljungberg ら²⁷⁾は, 腎細胞癌の原発巣と転移巣の組織内の DNA 量を測定して, 両者に違いがある症例

がみられたと報告している。福田の報告²⁸⁾では, 転移巣の異型度の悪化は, 予後不良の傾向がみられたが, われわれの結果では, 予後との関係は明らかではなかった。術前に転移巣を確認した症例はわずか3例であるため, これらの点については, さらに症例を重ね, 今後の検討が必要であろう。

腎細胞癌の病理組織学的予後因子を検討した結果, 多くの因子があげられた。しかし, 腎細胞癌は非常に heterogeneity が強い腫瘍であり, その優勢な組織像だけでは, 予後を予想するのが難しい症例を経験する。

今後は, 病理組織像および CRP, γ -globulin, 赤沈, 発熱などの臨床所見を参考にして, 個々の症例を分析し, interferon や UFT など治療効果が確認されている薬剤が有効な症例の選別が必要である。再発の可能性が高く, interferon が有効な症例に対して再発予防投与を施行するなどの個々の症例に細かい治療を行い, 同時に新しい治療法の確立により予後の改善が期待できると思われる。

結 語

1) 根治的腎摘除術を施行し, 病理組織学的に腎細胞癌と診断した50例を対象として, リンパ球浸潤を含む病理組織像と予後に関する検討を行った。

2) 腎細胞癌の予後規定因子として腫瘍径, 発育様式, 腎周囲脂肪組織浸潤, リンパ節転移および遠隔転移, 静脈浸潤, 異型度が考えられた。

3) 腫瘍内および周囲のリンパ球浸潤について検討すると明らかに浸潤がみられる症例は, 浸潤がみられない症例に比べ予後が良好な傾向を認めた。腫瘍内および周囲のリンパ球浸潤は, 良好な予後因子となる可能性が示唆された。

4) 原発腫瘍に比べ静脈浸潤は28例中3例, 転移巣は9例中6例で異型度の悪化が認められたが, 予後との関係は明らかではなかった。

本論文の要旨は, 第81回日本泌尿器科学会総会にて報告した。

文 献

- 1) 腎癌取扱い規約: 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会編, 金原出版, 東京, 1992
- 2) Garnick MB: Advanced renal cell cancer. *Kidney Int* **20**: 127-136, 1981
- 3) Ljungberg B, Stenling R and Roos G: DNA content in renal cell carcinoma with reference to tumor heterogeneity. *Cancer* **56**: 503-508, 1985
- 4) 佐藤 健, 河合弘二, 岩崎明郎, ほか: 腎細胞癌の予後因子としての病理学的事項. *日泌尿会誌* **82**: 282-289, 1991

- 5) 真田 彦 : 腎細胞癌の予後, 日泌尿会誌 **72** : 10-25, 1981
- 6) Hoehn W and Hermanek P : Invasion of veins in renal cell carcinoma-frequency, correlation and prognosis. *Eur Urol* **9** : 276-280, 1983
- 7) Heney NM and Noccks BN : The influence of perinephric fat involvement on survival in patients with renal cell carcinoma extending into the inferior vena cava. *J Urol* **128** : 18-20, 1982
- 8) Pritchett TR, Lieskovsky G and Skinner DG : Extension of renal cell carcinoma into the vena cava : Clinical review and surgical approach. *J Urol* **135** : 460-464, 1986
- 9) Livertino JA, Zinman L and Watkins E Jr : Long-term results of resection of renal cell cancer with extension into inferior vena cava. *J Urol* **137** : 21-24, 1987
- 10) Amtrup F, Hansen JB and Thybo E : Prognosis in renal carcinoma evaluated from histological criteria. *Scand J Urol Nephrol* **3** : 198-202, 1974
- 11) 阿曾佳郎, 増田宏昭, 広瀬 淳, ほか : 腎細胞癌の治療成績. 日泌尿会誌 **79** : 1096-1102, 1988
- 12) 里見佳昭, 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
- 13) 斉藤 博, 加藤幹雄, 山内昭正, ほか : 腎腺癌の静脈内腫瘍塞栓と遠隔転移. 日泌尿会誌 **70** : 1072-1077, 1979
- 14) Samma S, Yoshida 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
- 15) MacCarty WC and Mahle AE : Relation of differentiation and lymphocytic infiltration to post-operative longevity in gastric carcinoma. *J Lab Clin Med* **6** : 473-480, 1921
- 16) Mims MM, Christenson B, Schlumberger FC et al. : A 10-year evaluation of nephrectomy for extensive renal cell carcinoma. *J Urol* **95** : 10-15, 1966
- 17) Grumstedt B and Wahlquist L : Prognostic significant and histological finding in renal carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* **3** : 117-127, 1969
- 18) Kolbeck PC, Kaveggia FF, Johanson SL, et al. : The relationships among tumor-infiltrating lymphocytes, histopathologic findings and long-term clinical follow-up in renal cell carcinoma. *Mod pathol* **5** : 420-425, 1992
- 19) 松田 稔, 長船匡男, 古武敏彦, ほか : 腎細胞癌, 発育様式およびリンパ球浸潤の臨床的意義について. 日泌尿会誌 **67** : 1064-1069, 1976
- 20) Mins MM, Christenson B, Schlumberger FC, et al. : A 10-year evaluation of nephrectomy for extensive renal cell carcinoma. *J Urol* **95** : 10-15, 1966
- 21) Grumstedt B and Mahlquist L : Prognostic significance of clinical angiographic and histological findings in renal carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* **3** : 117-127, 1969
- 22) Novelli MR and Maciver AG : Renal cell carcinoma: comparison of morphological and flow cytometric parameters of primary tumor and invasive tumor lying within the renal vein. *J Pathol* **167** : 229-233, 1992
- 23) Ljungberg B, Stenling R and Roos G : DNA content and prognosis in renal cell carcinoma, a comparison between primary tumor and tumor metastases. *Cancer* **57** : 2346-2350, 1986
- 24) 新井 豊, 国保昌紀, 林田英資, ほか : 腎細胞癌の転移巣に対する手術的治療. 泌尿紀要 **34** : 623-626, 1988
- 25) Gouji K, Matsumoto O and Kamidono S : Solitary pancreatic metastasis from renal cell carcinoma. *Acta Urol Jpn* **36** : 677-681, 1988
- 26) 山田 泰, 上田豊史, 熊沢浄一 : 腎癌の臨床病理学的検討—原発巣と転移巣の組織学的比較—, 西日泌尿 **48** : 1468, 1976
- 27) Ljungberg B, Stenling R and Roos G : Prognostic value of deoxiribonucleic acid content in metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* **136** : 801-804, 1986
- 28) 福田百邦 : 腎癌の予後規定因子としての原発巣と転移巣の病理組織学的比較. 日泌尿会誌 **86** : 870-877, 1995

(Received on December 5, 1995)

(Accepted on August 20, 1996)