

腎細胞癌の腫瘍側因子と予後について

国保旭中央病院泌尿器科（部長：村上信乃）

五十嵐 辰 男

村 上 信 乃

高 原 正 信

山 西 友 典

千葉大学医学部第一病理学教室

松 寄 理

TUMOR FACTORS INFLUENCING THE
PROGNOSIS OF RENAL CELL CARCINOMATatsuo IGARASHI, Sino MURAKAMI, Masanobu TAKAHARA
and Tomonori YAMANISHI*From the Department of Urology, Asahi General Hospital**(Chief: Dr. S. Murakami)*

Osamu MATSUZAKI

From the Department of Pathology, Chiba University, School of Medicine

Fifty six patients, 40 males and 16 females, received radical nephrectomy and were diagnosed to have renal cell carcinoma pathologically at Asahi General Hospital between January, 1972 and September, 1984. The five and ten year survival rates were 44.2 and 35.7% respectively. The cancers were classified according to pTNM category and their cell type and grade were estimated. The relationship between these factors and the patient's prognosis was studied. We recognized a close correlation among pT, cell type and grade, and found that they had a serious influence on prognosis. There was a close correlation between grade and pV, but no relationship between pN, pM and grade. Cases with a positive lymph node or distant metastasis had poor prognosis. Therefore, we suggest the possibility of false negative evaluation of pN and pM, because pN and pM were estimated clinically.

Consequently, we believe that the pTNM category is a good classification for evaluation tumor expansion and the prognosis.

Key words: Renal cell carcinoma, Prognosis

結 言

腎癌症例の予後を判定するさいに重要な腫瘍側因子のひとつとして腫瘍の進展度があげられるが、その分類法では Holland による Robson 改変分類¹⁾と、UICC による TNM 分類²⁾が一般的であろう。しかし、近年 pTNM 分類³⁾を推奨する報告も見られ⁴⁾、もっとも客観性のある分類法であると思われる。いっ

ぽう、腫瘍の組織学的異型度（以下 grade）は予後に大きな影響を与えると考えられるが、grade の分類については組織構築と細胞や核異型を評価する Hans & Broder の方法⁵⁾のようなものから、核異型のみを重視する Skinner の方法⁶⁾などいろいろ提案されていて統一されていない。

また、grade と進展度決定因子との関係も興味のある点であるが、これについての報告はあまり多くな

い。

今回、われわれは pTNM, grade および予後とに
関して集計し、若干の知見をえたので文献的考察を加
えて報告する。

対 象・方 法

1972年1月より1984年9月までの12年9カ月間に、
旭中央病院泌尿器科で腎摘術をおこない、病理学的に
腎細胞癌と診断された56例を対象とした。手術法は経
腹式腎摘47例、経腰式腎摘4例、経腹式腎摘+リンパ
節郭清4例、経腹式腎摘+結腸切除1例であった。こ
れら全例は予後を把握しえたものである。生存率算出
には、実測生存率を用い、術後30日以内に死亡したも
のは手術死として生存率算出の対象症例からは除い
た。

2群間の生存率の検定には Mantel-Haenszel test⁷⁾
を用い、10年の期間で検討した。さらに、摘出腎につ
いては pTNM 分類で評価をした。細胞型は AFIP
の分類⁸⁾に準じた。grade 分類は Skinner の方法⁶⁾
に類する腎癌取り扱い規約⁹⁾に従い、複数の grade
を示す部分が混在している場合はもっとも悪いところ
で評価した。

結 果

1. 性、年齢

男40例、女16例であり、平均年齢は男60.2歳(28~
77歳)、女60.4歳(20~78歳)であり、年齢分布では
男女間に有意差はなかった($p<0.1$) (Table 1)。

2. 細胞型と grade の関係

Table 1. Age and sex distribution

	男	女	計
20~29	1	1	2
30~39	0	0	0
40~49	6	1	7
50~59	11	5	16
60~69	14	7	21
70~79	8	2	10
計	40	16	56

Table 2. Relationship between cell type and grade

	grade			計
	I	II	III	
淡明細胞型	18	15	5	38
顆粒細胞型	3	7	2	12
類肉腫細胞型	0	0	6	6
計	21	22	13	56

細胞型と grade との関係を Table 2 に示す。
grade 1 では淡明細胞型が85.7%を占めるのに対し、
grade 2 では68.2%、grade 3 では38.5%と grade
が上がるにつれ漸減傾向を示した。いっぽう、類肉腫
細胞型は6例全例が grade 3 であった。この表より
細胞型と grade に有意な関連が認められた ($p<0.001$)。

3. pT と細胞型、grade との関係

Table 3 に pT と細胞型、grade との関係を示
す。まず pT と grade については、pT1~pT2a で
は grade 1 と 2 のみであった。この表より grade と
pT の間に有意な関連が認められた ($p<0.05$)。

また、細胞型と pT でも grade の場合と同様に
pT1~2a では類肉腫細胞型のものはなく、表より pT
と細胞型の間に有意な関連が認められた ($p<0.01$)。

Table 3. Relationship between cell type, grade and pT

		p T					計
		1	2 a	2 b	3	4	
淡明細胞型		0	3	20	15	0	38
顆粒細胞型		1	1	4	6	0	12
類肉腫細胞型		0	0	1	3	2	6
1		1	2	12	6	0	21
grade 2		0	2	10	10	0	22
3		0	0	3	8	2	13

以上より細胞型, grade ともに pT と有意に関連した。

4. pT と pV, pN, pM

pT と pV, pN, pM の関係を Table 4 に示す。この表より pT と pV, pN, pM の間には有意な関連は認められなかった。($p>0.05$)。しかし, pT1~2a では pV1b 以上, pN1 以上, または pM1 の症例はなかった。また, pT1~2a は他と比べて, pV1b 以上が少ない傾向にあった ($p<0.1$)。

5. Grade と pV, pN, pM

Grade と pV, pN, pM の関係を Table 5 に示す。このうち grade と pV では grade が上がるにつれて pV1a~2 が有意に増加した ($p<0.05$)。

Grade と pN, pM の間に有意な関連は認められなかった ($p>0.1$)。しかし, grade 3 では pM1 が多い傾向にあった ($p<0.1$)。

6. 全症例の生存率

56例中3例 (5.4%) が術後1カ月以内に死亡した。これらを除外した残りの53例による1年, 3年, 5

年, 10年生存率はそれぞれ $80\pm 5.4\%$, $55.1\pm 22.3\%$, $44.2\pm 22.4\%$, $35.7\pm 13.5\%$ であった (Fig. 1)。

7. pT と生存率との関係

pT1~2a では最長10年10カ月, 最短7カ月で死亡例はない (Fig. 2)。

pT2b, pT3 の5年生存率はそれぞれ $51.4\pm 29.4\%$, $29.4\pm 14.3\%$, 10年生存率はそれぞれ $42.0\pm 18.3\%$, $19.6\pm 4.9\%$ であった。このうち, pT1~2a と pT2b の間に推計学的に有意差が認められた ($p<0.01$)。いっぽう, pT2b と pT3 の間には有意差は認められなかった ($p>0.05$)。

また, pT4 の1例は術後11カ月で癌死している。

8. pV と生存率との関係

pV0, pV1a, pV1b の5年生存率はそれぞれ $62.6\pm 43.3\%$, $35.7\pm 19.0\%$, $30.0\pm 10.7\%$ であり, 10年生存率はそれぞれ $50.1\pm 27.0\%$, $26.8\pm 7.7\%$, $30.0\pm 9.0\%$ であった (Fig. 3)。

このうち, pV0 と pV1a, pV1b の間には推計学的に有意差を認めた ($p<0.01$)。しかし, pV1a と

Table 4. Relationship between pV, pN, pM and pT

		P T				計
		1 ~ 2 a	2 b	3	4	
P V	0	4	12	8	1	25
	1 a	0	11	8	1	20
	1 b	1	2	7	0	10
	2	0	0	1	0	1
P N	0	5	21	20	1	47
	1	0	2	3	1	6
	2	0	1	0	0	1
	3	0	0	1	0	1
	4	0	1	0	0	1
P M	0	5	20	19	1	45
	1	0	5	5	1	11

Table 5. Relationship between pV, pN, pM, and grade

		g r a d e			計
		1	2	3	
P V	0	14	6	5	25
	1 a	6	9	5	20
	1 b	1	6	3	10
	2	0	1	0	1
P N	0	20	18	9	47
	1	1	2	3	6
	2	0	1	0	1
	3	0	0	1	1
	4	0	1	0	1
P M	0	19	18	8	45
	1	2	4	5	11

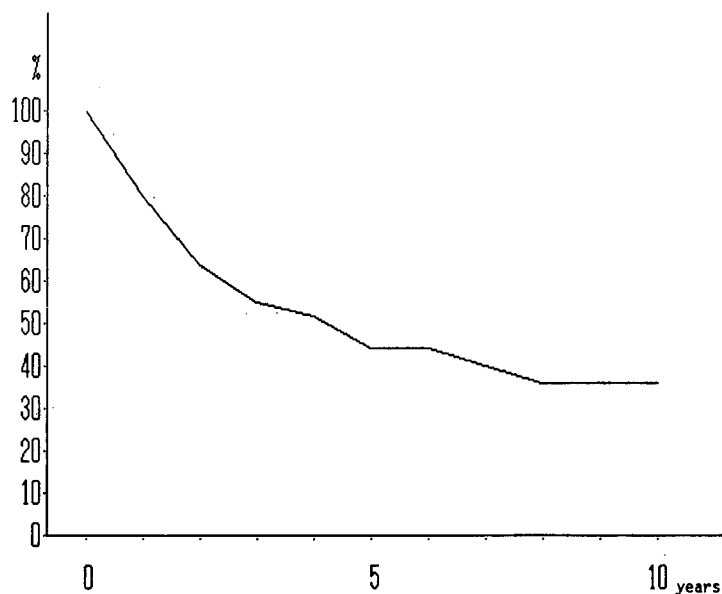


Fig. 1. Survival rates of all cases. (n=53)

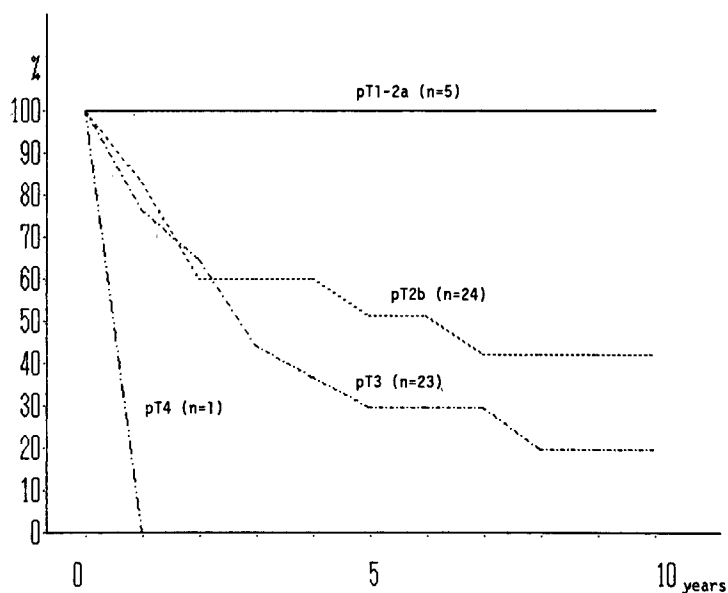


Fig. 2. Survival rates according to pT.

pV1b の間には有意差は認められなかった ($p > 0.1$).

9. pN と生存率との関係

pN0 の5年生存率は $47.3 \pm 25.2\%$ であり、10年生存率は $38.0 \pm 15.3\%$ であるが、pN1~4 では3年以内に全例死亡した (Fig. 4).

10. pM と生存率との関係

pM1 と診断された11例の診断時における転移部位

は肺7例、肝2例、骨2例であった。このうち手術死した1例を除いた10例は全例癌死した (Fig. 5)。また、最長生存例の生存期間は4年5カ月であった。

11. Grade と生存率との関係

Fig. 6 に示すとおりである。

Grade 1, 2, 3 の3年生存率はそれぞれ $69.1 \pm 31.5\%$, $65.7 \pm 30.4\%$, $17.5 \pm 11.9\%$ であり、5年生存率

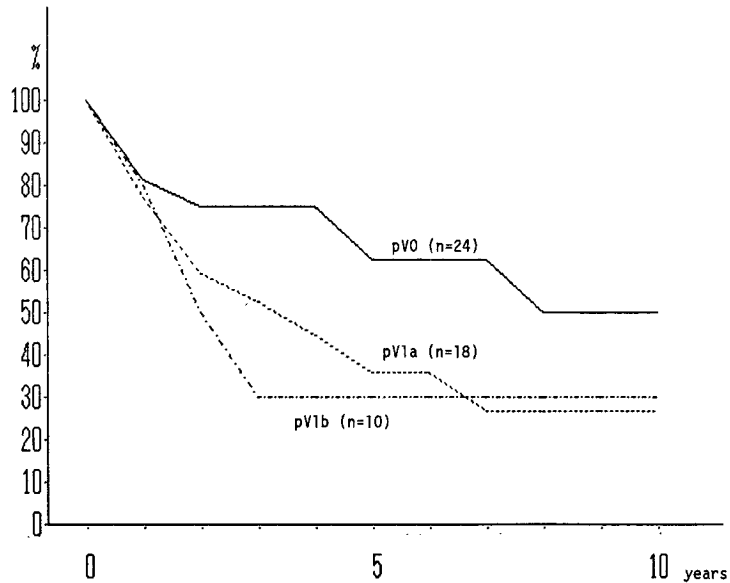


Fig. 3. Survival rates according to pV.

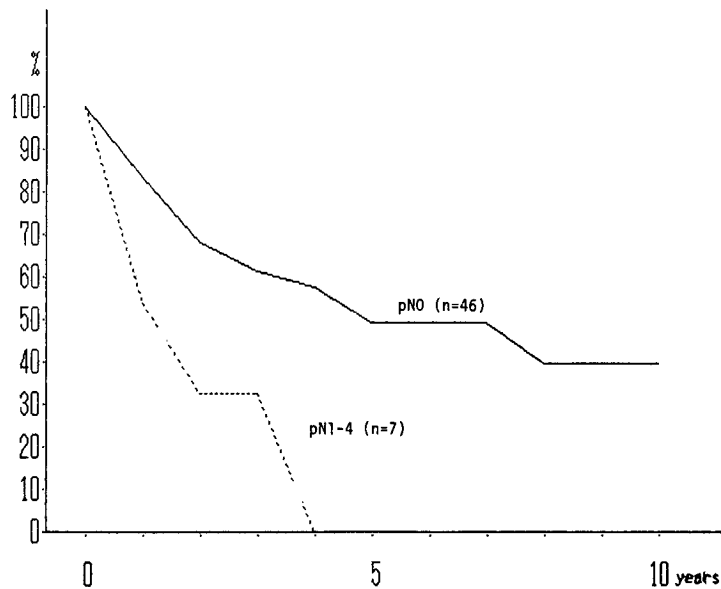


Fig. 4. Survival rates according to pN.

はそれぞれ $55.3 \pm 36.6\%$, $58.4 \pm 33.5\%$, 0% , 10年生存率は $55.3 \pm 30.8\%$, $40.0 \pm 17.7\%$, 0% であった。

このうち grade 1 と 2 では、有意差は認められなかった ($p > 0.1$)。しかし、grade 1 と 3 ($p < 0.001$)、grade 2 と 3 ($p < 0.01$) で有意差が認められ、grade 3 は予後不良であった。

12. 細胞型と生存率との関係

細胞型により算出した生存率曲線を Fig. 7 に示す。類肉腫細胞型は1年以内に全例が死亡した。淡明細胞型と顆粒細胞型の5年生存率はそれぞれ $38.1 \pm 20.7\%$, $77.1 \pm 54.5\%$ であり、10年生存率はそれぞれ $30.4 \pm 10.3\%$, $63.1 \pm 40.9\%$ であった。このうち類肉腫細胞型は他の細胞型より有意に予後不良であったが

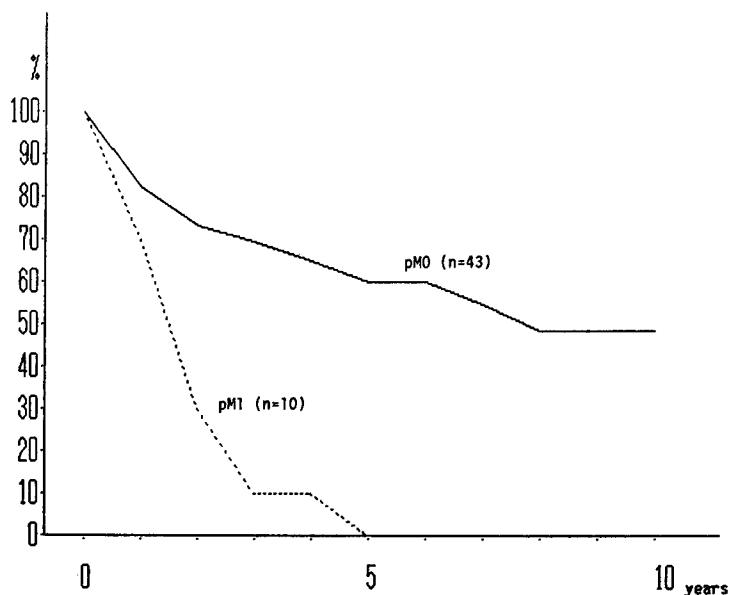


Fig. 5. Survival rates according to pM.

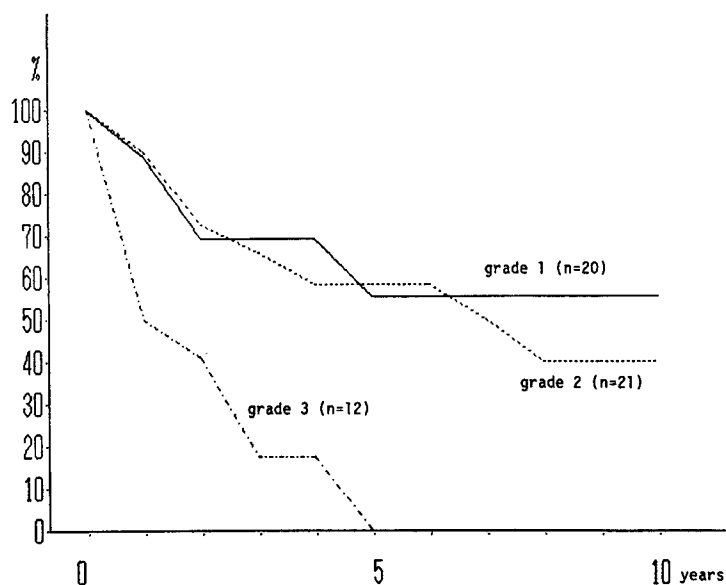


Fig. 6. Survival rates according to grade.

($p < 0.001$), 淡明細胞型と顆粒細胞型の間には有意差は認められなかった ($p > 0.1$).

考 察

A. 腫瘍の進展度について

現在、腎細胞癌の進展度を表現するのに、Holland による Robson 改変分類¹⁾と UICC による TNM

分類²⁾がひろく使われているが、最近 Robson 分類は予後と相関しないくらいにあるという批判がある。たとえば低進展度癌においては、里見ら¹⁰⁾が指摘するように、stage I を「腎被膜内に限局する」とし、stage II を「腎周囲脂肪組織へ浸潤する」とする定義は主観的であり再現性に乏しいのではないかと思われる。つまり、5年生存率で stage I が stage II を

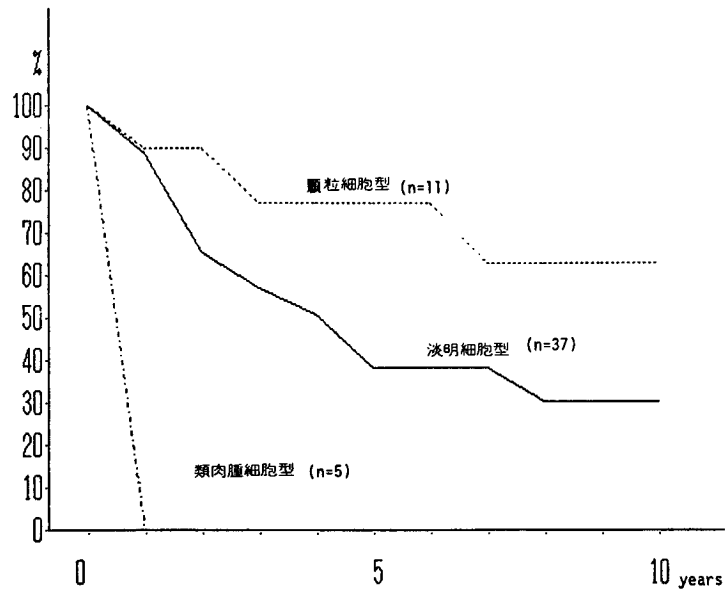


Fig. 7. Survival rates according to cell type.

下まわったり^{10,11)}, stage II の症例数が stage I と比べ少ない^{6,10)}, または stage II に該当する症例がない⁴⁾とする報告が見られるが, これらも上記の理由によるものであろう. さらに高進展度癌においては, 静脈腫瘍血栓のように血栓除去により予後が変わりうるという意見もあり¹²⁾, したがって, 腫瘍の予後を反映しうる進展度を表現するさいには Robson 分類は現状と合わない面が, 少なくないと思われる¹⁰⁾.

いっぽう, TNM 分類は客観性はあるが, これは術前診断による評価であり, これを論拠とする限り, 術前診断が完全と言えない¹³⁾現時点では, Petkovic¹⁴⁾の述べるような TNM 分類は病期を必ずしも現わすとはかぎらないという批判も当然であろう. これに対し手術所見, および手術標本より進展度を評価する UICC の TNM 分類の P-category²⁾やこれを踏まえた pTNM 分類を適当とする意見もあり¹⁵⁾, 確かにもっとも客観的な表現方法と思われるので, われわれはこのうち pTNM 分類を採用した.

pTNM 分類の長所のひとつは腫瘍と腎被膜, 腎盂との関係を客観的に評価しうる点にあると思われる. しかし, 集計するにあたり pT1 (腫瘍が腎実質で囲まれている, p-category の P1) は例数が少なく松田ら¹⁵⁾は 72 例中 2 例 (2.8%) と報告し, われわれの集計でも 56 例中 1 例 (1.8%) であった.

近年, 診断機器の発達, 普及によりいわゆる微小腎癌¹⁶⁾が報告されるようになったが, 今後とも統計的な処理をくわえる程の症例数は期待しがたく, pT1 の

分類上はともかく臨床実用上の意義は疑問である. そこでわれわれは, pT1 と pT2a が腫瘍と腎被膜との間に健常腎実質が存在するという点で共通しており, 手術時の根治性を考慮しても予後としては同じ傾向が予測されるのでひとまとめに扱ったが, 前述のように pT1~2a と pT2b の間に 10 年生存率で有意差が認められ, 予後と矛盾しない結果を得た.

B. 腫瘍の組織学的悪性度について

腎細胞癌の悪性度を組織学的に評価する目安として腫瘍構築²⁴⁾や, 細胞型^{15,19,24)}, grade^{4~6,10,15,18,20~23)}などが論じられてきた.

このなかで, grade の分類法はさまざまな工夫が成され, 大別して Hand & Broder⁶⁾やそれに基づいた里見ら¹⁰⁾の方法のように, 組織学的構築, 細胞型, 核異型のすべてを含めた分類法と, Skinner ら⁶⁾の方法のように核異型のみを基準とする分類法がある. われわれは腎癌取り扱い規約により分類を試みたが, これは Skinner らの分類に近いものである.

このように核異型のみで grade を評価したなかで, 村瀬ら²¹⁾は grade と stage, 発育様式, 細胞型について検索し, それぞれが grade と相関していると報告している. われわれの集計でも細胞型と grade は pT, 予後について似たような傾向をもち, それぞれ相関するので不可分であり, したがって大体どの分類法に準拠しても同じ結論に至ると思われる¹⁰⁾.

近年では形態学的手法によらず, DNA-Cytophotometry によって測定した腫瘍細胞内 DNA 含量よ

り悪性を判定する試みがなされており²²⁾、従来法との関連が報告されてきている²³⁾。

また、腎細胞癌ではひとつの腫瘍組織内にいくつかの異なる grade をもった部分が混在することが知られているが、諸家の報告ではもっとも悪い部分で grade を決定している^{1,4,6,10)} のでわれわれもそれに従った。

C. 他の腫瘍側因子と予後について

遠隔転移、リンパ節転移が腎細胞癌患者の予後を左右する腫瘍側因子として重要であるのは諸家の意見の一致するところである^{1,4,6,10-12,14,15,18,20,21,24,27)}。われわれの集計でも遠隔転移またはリンパ節転移を有するもので長期生存例はなかった。

腎静脈内腫瘍血栓を有する症例については従来より予後不良と報告^{1,15,18,20,21,24)} され、われわれの集計でも同様の結果を得た。しかし、近年腫瘍血栓に対し血管外科的な処置を施した報告も見られるようになり、増田ら¹³⁾のように腫瘍血栓の除去が予後改善につながるとする意見もあるいっぽう、予後を改善しえたとする Sogani ら²⁵⁾ は 5 年生存率を 64.1%，Kearney ら²⁶⁾ は 20% 以下と報告しており、依然として予後は良いとは言えない。

また、Nurmi¹⁸⁾ は腫瘍血栓は予後不良の因子であるがリンパ節転移とは同一に論ずるべきでないとしている。

腫瘍の腎周囲や腎盂へのひろがりも予後決定に重要であると思われる。これについては腫瘍の重量^{15,21,24)} や、最大径^{14,18,27)} でその表現を試みた報告もあるが、いずれも予後とある程度の関連を認めたということよりうかがわれる。この点に関しては Robson 分類は明確でなく、ゆえに低進展度癌の評価に不適當であるとする意見もある¹⁷⁾。いっぽう、pTNM 分類の pT により評価した報告ではこれは予後と関連すると述べている¹⁸⁾。われわれの集計でも pT2a と pT2b, pT3 と pT4 の間に 10 年生存率で有意差が見られ、予後を反映すると言えよう。しかし、pT2b と pT3 の間に推計学的有意差を認めず、すなわち腫瘍が健常腎被膜を越えたか否かという点は、それ自体が予後を左右するのか、または単に評価が困難であるのか興味深いので今後さらに検討したい。

Grade については、予後を反映しないという意見もある^{4,28)} が、たとえば組織学的細胞型分類の紡錘細胞型、多形細胞型といういわゆる類肉腫細胞型や、high grade の症例の予後不良である²⁹⁾ のはよく知られたことであり、近年では grade は予後を反映するという意見が多い^{1,10,18,20-23,29)}。われわれの集計でも

grade 1, 2 では有意差はなかったが、しかし grade 3 は他より有意に予後不良であり、この点では諸家と同様の結果をえた。したがって、grade も予後決定の重要な因子のひとつとなりうると考えられる。

D. 各因子間の関係について

前述の結果より pT, pV, pN, pM および grade はそれぞれ予後を反映すると言えよう。このうち grade を除いた各因子は腫瘍の物理的なひろがり表現するので、手術時における根治性と直接かかわるために予後と矛盾しないことが考えられる。いっぽう、grade は腫瘍の質的表現²¹⁾ とされ、手術による根治性と直接には関与しないが、予後を反映する以上、pTVNM 各因子との関連が示唆されよう。

まず、grade と腫瘍の進展度の関連が深いことは諸家の意見の一致するところ^{6,10,21)} であるが、pTVNM 各因子との関連を詳述する報告は多くない。われわれの集計では pT と grade との間に有意な関連が認められた。しかし、それ以外では、pT は pT2a に pV1b 以下が少ないという傾向が見られたのみで、pV, pN, pM との間に有意な関連は見られなかったが、これは同じ次元の因子としてそれぞれが独立しているので当然と言えよう。

いっぽう、grade は pV 因子と有意な関連が認められた。すなわち、grade は pT, pV と関連するのでそれぞれが予後を同じように反映するのが理解できよう。しかし、grade は pN, pM とは有意な関連を認めなかったが、その原因として pN²¹⁾、pM の評価のしかたに問題があることが考えられる¹⁰⁾。

すなわち、pT, pV, および grade は摘出標本より純粋に病理組織学的診断がなされるのに対し、pN, pM 各因子は臨床的診断に頼る面が大きいために false negative の危険性が大きいことがあげられよう。したがって、現時点では pN, pM については予後を悪くする因子としてのみ説得力があると言え、pT, pV, および grade がよりよく予後を反映しうると思われた。

結 語

1972 年 1 月より 1984 年 9 月までに腎摘除術を施行した腎細胞癌症例 56 例を集計し、以下の結果をえた。

1. 細胞型と grade および pT, は、それぞれが互いに深い関連を持っていた。
2. pV と grade との間に有意な関連が認められた。pN, pM はそれぞれ pT, grade のどちらとも関連を認めなかった。
3. pT, pV, pN, pM, grade, 細胞型のいずれも

予後と深い関連があった。

4. 以上より, pN_1 , pM は予後を積極的に悪くする因子であるが, その評価には *false negative* の危険性があると思われた。

5. pT , $grade$, 細胞型はより客観的な評価が可能であり, 予後と密接な関係にあると思われた。

本論文の要旨は日本泌尿器科学会第49回東部連合総会で発表した。稿を終るにあたり, 御校閲, 御指導戴いた恩師島崎淳教授に深甚なる謝意を表します。

文 献

- Holland JM: Cancer of the kidney-Natural history and staging. *Cancer* 32: 1030~1042, 1973
- Wallace DM, Chisholm GD and Hendry WF: T.N.M. classification for urological tumors. *Brit J Urol* 47: 1~12, 1975
- 日本泌尿器科学会, 他編: 腎癌取り扱い規約. 72~73, 金原出版, 東京, 1983
- 米沢 傑・加治木邦彦・坂江清弘: 腎細胞癌の臨床病理学的検討. 一浸癌度, 組織学的悪性度と予後との関係について一. *癌の臨床* 23: 1233~1238, 1977
- Hand JR and Broder AC: Carcinoma of the kidney: The degree of malignancy in relation to factors bearing on prognosis. *J Urol* 28: 199~216, 1932
- Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, Pfister RC and Leadbetter WF: Diagnosis and management of renal cell carcinoma—A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer* 28: 1165~1177, 1971
- Mantel N: Chi-square tests with one-degree of freedom: Extensions of the Mantel-Haenszel procedure. *J Stat Assoc* 58: 690~700, 1963
- Bennington JL and Beckwith JB: Tumors of the kidney, renal pelvis and ureter. Atlas of Tumor Pathology, 2nd series, fasc 12, 130~161, Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C. 1975
- 日本泌尿器科学会, 他編: 腎癌取り扱い規約, 70~71, 金原出版, 東京, 1983
- 里見佳昭・高井修道・近藤猪一郎・他: 腎細胞癌の stage, grade と予後. *日泌尿会誌* 72: 278~287, 1981
- 岩崎卓夫・川村寿一・吉田 修: 腎癌の臨床—臨床症状, 臨床検査成績と予後との関係, および転移を有する症例について—. *泌尿紀要* 26: 273~283, 1980
- 増田富士男・佐々木忠・荒井由和・他: 腎細胞癌に対する手術. 合併療法の効果と問題点. *泌尿紀要* 28: 843~851, 1982
- 増田宏昭・鈴木和雄・田島 惇・藤田公生・阿曾佳郎・金子昌生: CT・超音波断層法・動脈造影法による腎癌術前 stage 診断の試み. *泌尿紀要* 29: 501~507, 1983
- Petkovic S: The staging of renal parenchymal tumors. *Brit J Urol* 47: 13~16, 1975
- 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
- Bennington JL and Beckwith JB: Tumors of kidney, renal pelvis and ureter. Atlas of Tumor Pathology, 2nd series, fasc 12, 94~99, Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C. 1975
- 柏木 明・中西正一郎・坂下茂夫・丸 彰夫・小柳知彦: 早期腎細胞癌の2例. *臨泌* 38: 603~605, 1984
- Nurmi MJ: Prognostic factors in renal carcinoma. An evaluation of operative findings. *Brit J Urol* 56: 270~275, 1984
- Murphy GP and Mostofi FK: The significance of cytoplasmic granularity in the prognosis of renal cell carcinoma. *J Urol* 94: 48~54, 1965
- Riches EW, MC, MS, FRCS: Factors in the prognosis of carcinoma of the kidney. *J Urol* 79: 190~195, 1958
- 村瀬達良・他: 腎細胞癌の臨床病理学的検討. *泌尿紀要* 28: 1103~1110, 1982
- Otto U, Baisch H, Huland H and Kloppel G: Tumor cell deoxyribonucleic acid content and prognosis in human renal cell carcinoma. *J Urol* 132: 237~239, 1984
- Rauschmeyer H: Tumor grading: An important prognostic factor in renal cell carcinoma. *World J Urol* 2: 103~108, 1984
- 真田寿彦: 腎細胞癌の予後. *日泌尿会誌* 72: 10~25, 1981
- Sogani PC, Herr HW, Bains MS and Whi-

- temore WF Jr: Renal cell carcinoma extending into inferior vena cava. J Urol **130**: 660~663, 1983
- 26) Kearney GP, Waters B, Klein LA, Richie JP and Gittes RF: Results of inferior vena cava resection for renal cell carcinoma. J Urol **125**: 769~773, 1981
- 27) Schouman M, Warter A, Roos M and Bollak C: Renal cell carcinoma: Statistical study of survival based on pathological criteria. World J Urol **2**: 109~113, 1984
- 28) Bennington JL and Karadjian RM: Renal carcinoma. 88, W.B. Saunders Co, Philadelphia, 1967
- 29) Tomera KM, Farrow GM and Lieber MM: Sarcomatoid renal carcinoma. J Urol **130**: 657~659, 1983

(1985年4月30日受付)