

転移のある腎細胞癌患者における腎摘除術の適否

横須賀共済病院泌尿器科	神奈川県立成人病センター泌尿器科
里 見 佳 昭	近 藤 猪 一 郎
横浜市立大学医学部泌尿器科教室	小田原市立病院泌尿器科
高 井 修 道	吉 邑 貞 夫
聖路加国際病院泌尿器科	国立横須賀病院泌尿器科
岡 本 重 禮	古 畑 哲 彦
横浜市民病院泌尿器科	横浜赤十字病院泌尿器科
福 島 修 司	石 塚 栄 一

NEPHRECTOMY FOR RENAL CELL CARCINOMA WITH METASTASES

Yoshiaki SATOMI,

From the Department of Urology, Yokosuka Kyosai Hospital

Shudo TAKAI,

From the Department of Urology, Yokohama City University School of Medicine

Shigehiro OKAMOTO,

From the Department of Urology, St. Luke's International Hospital

Shuji FUKUSHIMA,

From the Department of Urology, Yokohama Municipal Hospital

Inoichiro KONDO,

From the Department of Urology, Kanagawa Prefectural Hospital Center for Adult Diseases

Sadao YOSHIMURA,

From the Department of Urology, Odawara Municipal Hospital

Akihiko FURUHATA,

From the Department of Urology, Yokosuka National Hospital

Eiichi ISHIZUKA

From the Department of Urology, Yokohama Red Cross Hospital

Indications for nephrectomy in patients with renal carcinoma with metastasis are controversial and remain poorly defined. In an effort to define the role of nephrectomy more clearly, we have reviewed our experience with 62 patients. Of these patients of renal cell carcinoma with distant metastasis at the time of diagnosis, 32 underwent nephrectomy as a part of the over-all treatments, while the primary renal lesion was not removed in 30. One year survival rate of the patients undergoing nephrectomy was 37.5% (12 of 32), compared to 32.1% (9 of 30) for the patients without nephrectomy. This difference is not statistically significant by chi square analysis. However, 4 of the patients undergoing nephrectomy lived more than 3 years, while all the patients without nephrectomy died within 25 months. Nephrectomy did not alter the survival rate of either group, but significant

prolongation of survival was seen only in some patients undergoing nephrectomy which might perform cyto-reductive surgery. Therefore, we advocate that nephrectomy should be done in patients with metastatic renal carcinoma.

緒 言 対 象

腎細胞癌患者で初診時すでに転移を伴っているものの頻度は腎細胞癌患者の30%前後といわれている。われわれが臨床家としてのこのような転移のある症例に直面してまず困るのは、原発巣である腎を摘出すべきであるかどうかということである。一般的には、つぎのようなことがいわれている。

(1) 転移巣が孤立性の場合には転移巣の摘出と原発巣の腎摘除術を同時に行なう。

(2) 疼痛、出血、発熱などの自覚症状が強い場合や、貧血、赤血球増多症、高カルシウム血症の改善の目的で腎摘除術を行なう。

(3) 患者の心理的不安を軽減する目的で腎摘除術を行なう。

(4) 腎摘除術後に転移巣の自然消失または縮小の可能性を考えて腎摘除術を行なう。

(5) 原発巣の除去により、化学療法、ホルモン療法の効果をたかめる目的で腎摘除術を行なう。

以上5項目の内、(1)、(2)、(3)についてはほぼ受け入れられているが、(4)、(5)については種々の見解があり、現在のところまだ意見の一致が見られないのが実情である。今回、私どもは転移を有する腎細胞癌に対し腎摘除術を施行した症例群と非施行例群の2群の遠隔成績、化学療法の効果などについて検討し、腎摘除術が延命に効果があるかどうか検討したので報告する。

1965年から1977年までの13年間に横浜市大病院およびその関連病院の腎細胞癌症例210例中、初診時すでに遠隔転移のあった62例(29.5%)を対象とした。私どもは、現在までは基本的には遠隔転移があっても腎摘除術は施行する方針で行なっていたが、主として転移が多臓器に亘るもの、poor riskのもの、手術を拒否したものなどに対しては無理をして腎摘除は行なっていない。その結果、腎摘除術した症例は32例、非腎摘症例は30例であった。なお、腎摘除群には、術前転移は不明であったが術中にリンパ節転移が発見され、しかもその転移巣が摘除できなかった例も含まれている。

結 果

全症例をまとめるとTable 1のごとくで、初診時すでに転移のあったものは62例(29.5%)である。その内、孤立性転移は4例(1.9%)で、全例とも骨転移であった。このうち、1例のみ転移巣の摘除を行なっているが、その後肺転移が出現している。

転移のあった症例62例中、腎摘除術を施行したもの(以下腎摘除群という)は32例で、残り30例は腎摘除をせず(以下非腎摘除群という)保存的治療を行なった。

腎摘除群と非腎摘除群の年齢、性、手術以外の治療法はTable 2に示したごとくである。年齢は腎摘除群57歳に対し、非腎摘除群は62歳とやや高齢で、性差は

Table 1. Total series: renal cell carcinoma (1965-1977).

	No. patient
No distant metastasis when first seen	148
Multiple distant metastasis when first seen	58
Solitary distant metastasis when first seen.	4
Total	210

Table 2. Sex, average age, and chemotherapy of both groups.

	No. pts.	Sex		Average age	Treatment				
		M	F		H	H+C	C	R+C+H	Nothing
Nephrectomy	32	21	11	57.1(29~74)	9	11	5	3	4
Without nephrectomy	30	21	9	61.7(39~90)	12	5	6	2	5

H: Hormone therapy C: Chemotherapy R: Radiation

両群ともほぼ男性が女性の2倍である。治療法は、両群とも、個々の治療法の差はあるが、何らかの保存的療法が85%前後の症例になされており、治療方法にそれほど相違はないという結果が示されている。

全例初診時転移のある症例であるが、同じstage IVでも、転移の出現したごく初期と、転移が出現してからかなり年月を経た末期とは当然その遠隔成績が異なるわけで、両群を転移の程度で分類し Table 3 に示した。stage IV-1 は転移臓器が2個所以下で、転移数

Table 3. Distribution of patients by stage.

Stage	Nephrectomy	Without nephrectomy
IV-1 (initial stage)	20 cases	4
IV-2 (intermediate stage)	9	16
IV-3 (end stage)	3	10

が5個以下で、転移巣の1個の大きさはほぼ2cm以下であるというすべての条件を満たすものである。stage IV-2 は転移臓器は2カ所以下で、転移数は15個以下で、転移巣1個の大きさはだいたい3cm以下が主体であるようなものを言う。stage IV-3 は転移巣が多臓器に亘る場合や、転移個数が16以上か、大きさが大体3cm以上のものが主体であるようなものをこの範疇に入れた。しかし、この条件に合わなくとも、歩行できないほどの悪液質状態のものや、腹水、胸水の著明のものなども stage IV-3 に入れた。その結果、腎摘

除群は転移初期と思われるものが2/3 近くを示めているのに対し、非腎摘除群は転移中期のものが1/2、転移末期のものが1/3 を占めており、遠隔成績が当然悪くなることが予想される結果であった。

Table 4. Distribution of metastasis at the time of diagnosis or of operation.

	Nephrectomy	Without nephrectomy
Lung	20	26
Lymph node	11	6
Bone	6	10
Brain	2	2
Adrenal gland	3	0
Skin	1	1
Liver	1	1

両群の転移部位は Table 4 に示したが、肺、リンパ節、骨などが主たる部位で、腎摘除群にリンパ節や副腎への転移が多くなっているのは、手術の際にたまたま発見されたもので、その他はほぼ同様の傾向を示していた。

Table 5. Summary of survival rate.

	Pts. with nephrectomy	Pts. without nephrectomy
Died within 1 year	20(62.5%)	19(67.9%)
Survived 1 year	12(37.5%)	9(32.1%)
Survived 2 years	6(20%)	1(3.6%)
Survived 3 years	4	0
Total	32	30

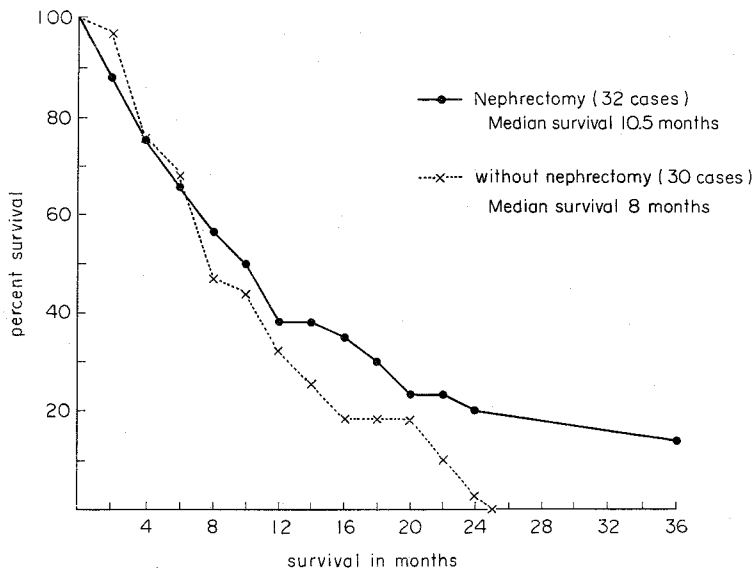


Fig. 1. Survival rate for the patients with metastatic renal cell carcinoma.

遠隔成績については Table 5 および Fig. 1 に示した。1年生存率は、腎摘群 37.5%に対し、非腎摘除群 32.1%，2年生存率はそれぞれ 20%，3.6%で、推計学的には有意差はなかったが、3年以上生存が腎摘除群に4例もあり、長期生存の傾向は腎摘除群に見られると言えそうである。また、median survival は腎摘除群 10.5ヵ月に対し、非腎摘除群は8ヵ月とわずかの差が見られる。平均生存期間は腎摘除群 13.3ヵ月、非腎摘除群 9.6ヵ月で、腎摘除群の方が3.7ヵ月多かった。

以上の結果をみると、全体として腎摘除群が非腎摘除群にくらべわずかに遠隔成績が良いように見えるが、先に述べたごとく、stage IV をさらに分類したもので成績をみると (Fig. 2)，症例数の比較的多い stage IV-2 では median survival は両群とも9ヵ月であり、stage IV-3 は症例数に問題はあるが、かえって非腎摘除群の方が良い結果をしめしている。また stage IV-1 の腎摘除群と stage IV-2 の非腎摘除群は症例数が比較的多いのでくらべてみたが、前者が median survival で1ヵ月、平均生存期間で2.4ヵ月勝っているのみで

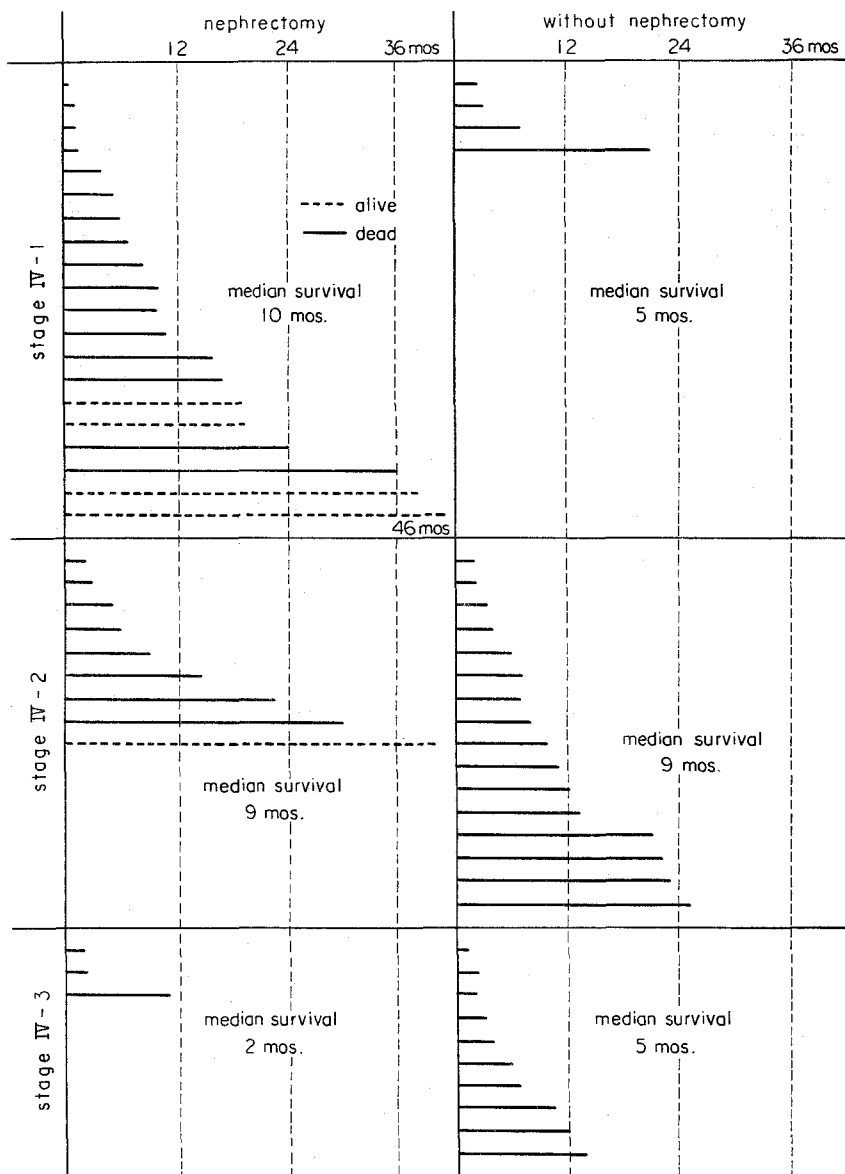


Fig. 2. Comparison of survival of the patients in various stage group.

あった。ただ注目すべきことは、3年以上生存例はやはり stage IV-1 に多く3例、stage IV-2 に1例で、stage IV-3 にはないことと。また、非腎摘除群には stage IV-1、および IV-2 にもないことである。

なお、手術による死亡例は1例 (3.1%) あった。また、腎摘除術後の転移巣の自然消失例はなかった。

考 察

転移のある腎細胞癌患者の腎摘除術は原則としてすべきであるのか否か、誰しも明解な解答を期待しているのだが、残念ながら説得不十分な論文が多い。ただ転移があっても腎摘除術をした方が良いであろうという意見はほぼ一致した傾向とみてよいようである。

最も積極的に腎摘除術を推奨している論文の1つは Klugo ら¹⁾ で、腎摘除群 37 例、非腎摘除群 64 例の median survival はそれぞれ15カ月と4.5カ月で、腎摘除群の方が明らかに遠隔成績が優れており、積極的な手術をすすめている。岡ら²⁾ も全国集計した90例の腎摘除群と、49例の非腎摘除群の生存率を比較し、前者が後者よりつねに生存率が高く、腎摘除術は延命効果をもたらすと述べている。以上の2論文は別格として、他の多くの論文は、2群の遠隔成績には有意の差はないが、やや腎摘除群の方が良い傾向を示していると述べるにとどまっている。Raffa³⁾ は14例の腎摘除群と10例の非腎摘除群の平均生存期間を比べ、それぞれ8.4カ月と6.7カ月で差がないと述べている。だからといって腎摘除術は否定しておらず、腎摘除群に4年生存例が1例おり、また、1年以内に死亡した例にも何か手術による良い影響を受けていると述べている。しかし、軽はずみにまた、熱心に腎摘除術をすべきではないと警告している。Varkarakis ら⁴⁾ も121例について検討し、腎摘除群の方が遠隔成績は良好であるが、どの治療法も生存率の著しい延長はないと報告している。一方、Johnson ら⁵⁾ は43例の腎摘除群と50例の非腎摘除群をくらべ、median survival はそれぞれ、11.3カ月、7.9カ月で有意の差はないが、骨転移症例のみ別に median survival をくらべてみると腎摘除群 (15例) は16.1カ月、非腎摘除群 (12例) 10.6カ月とかなり著明な差があり、骨転移症例においては腎摘除術は意義があるとしている。Montie ら⁶⁾ も腎摘除群がやや遠隔成績が良く、特に骨転移のみの症例は他部位転移症例より腎摘除群で生存率が明らかに優れていると述べ、Johnson らの意見に同意を示している。ただ、Lokick ら⁷⁾ や Klugo ら¹⁾ は骨転移症例群が肺転移症例群より生存率が良いという結果はないと反対の意見をのべており、この問題は意見の一致をみていない。

どちらかと言えば、腎摘除術に否定的なのは Middleton⁸⁾ の意見で、腎摘除術を33例に行なっているが非腎摘除群108例にくらべ生存期間の延長は特になく、2年以上生存した症例は1例もないと述べ、腎摘除術の延命効果を疑問視する主張をしている。

以上、多発性遠隔転移を伴った腎細胞癌患者の腎摘除術に対する代表的な意見を紹介したが、これらの論文に共通する難点は、どのような患者に腎摘除術を行ない、どのような患者には腎摘除術をしなかったかという記載が明記されていない点である。このような重要な点の記載のないということは、われわれと同じように、比較的転移の初期の症例は腎摘除術を行ない、転移の末期に近い poor risk のもとは腎摘除術はおこなわないという傾向であったことが想像される。そこから出る結果は当然、腎摘除群が非腎摘除群より遠隔成績が良いわけで、腎摘除術の延命効果についての証明にはならないわけである。批判に耐えうる結論を出すためには、両群の転移の程度がほぼ同じでなければならず、ということは、腎摘除術をすべきかどうかは個々の症例の状態など全く関係なく at random に決定された症例群でなければならない。しかし、現実の臨床ではそのようなことは不可能であるわけで、そこで少なくとも Stage IV をさらに初期、中期、末期に分けて、大体同じ程度の転移状態の症例群の間で、手術を施行した場合としない場合の遠隔成績をくらべることが必要になってくる。われわれの分類が必ずしも良いものとは思わないが、ある程度の目的は達していると考えている。stage IV の初期 (IV-1) と中期 (IV-2) だけを比べてみると median survival はほとんど差がないと言える。すなわち、統計学的には、腎摘除術の延命効果はないという結論になってしまう。しかし、もう少し注意して Fig. 2 をみると、stage IV-1、IV-2 において、腎摘除群は3年以上生存例が4例 (29例中—13%) もあり、それに対し、非腎摘除術は3年以上生存例はなく (20例中)、最長生存者でも2年1カ月であった。これは、何かある症例にとっては、腎摘除術が延命効果があったのではないかと考えたい事実である。このようなことから、われわれは、転移のある腎細胞癌患者でも、その初期、中期、すなわち、われわれの分類で stage IV-1、IV-2 では、積極的に腎摘除術を施行すべきであると考えている。

さて、腎摘除群に長期生存例がある事実をどのように理論づけるか問題である。第1に、腎摘除術によって患者の免疫能があるのではないかという考え方がある。腎摘除術により転移巣が自然治癒する例が稀にはあるが存在することは周知の事実である。また、

Carmignani ら⁹⁾ は腎摘除術前後におけるTおよびB細胞の増減を検討しており、術後に明らかにT細胞の増生を認めたと報告している。Freed¹⁰⁾ は micro cytotoxicity assay 法で検討し、腎摘除術後に明らかに有意に高い免疫能の増加があることを推定している。

第2として、腫瘍減量手術 (reduction surgery) の考え方がある。一般に、腫瘍の増大とともに化学療法剤の腫瘍組織内への移行が減少し、末期になれば効果がなくなると言われている。しかし、ある時点で腫瘍の50%から90%くらいまで切除した場合、腫瘍組織内への移行が再び増加し、延命効果が得られるという¹¹⁾。また、腫瘍は一定の大きさに達すると個々の細胞の増殖サイクルはG₀に近いものと考えられ、化学療法はあまり効果がなくなるが、腫瘍の大部分を手術的に摘除すれば、残存腫瘍細胞の増殖サイクルが賦活され、phase specific drug の効果が期待されるという考え¹²⁾もある。すなわち、腎摘除群の長期生存例の中には、このような理由によって化学療法の効果が増大したものもあるのではないだろうか。できるかぎり腫瘍組織を摘除してから十分な化学療法をというこの reduction surgery も、その化学療法に余り期待できない腎細胞癌には適応できないのではないかと考えられるが、32例中4例 (12.5%) の3年以上生存例は、やはり腎摘除術が何らかの効果をもたらしたのではないかと考えたい。

結 語

- 1) 初診時、すでに転移のある腎細胞癌患者62名を対象に腎摘除術の延命に対する有効性を検討した。
- 2) 腎摘除群 (32名) と非腎摘除群 (30名) の遠隔成績を比較するにあたり、stage IV をさらに初期、(stage IV-1)、中期 (IV-2)、末期 (IV-3) に分類して比較すべきであると主張し、また、われわれの分類法を示した。
- 3) その結果、両群の median survival は推計学的にはほとんど差がなかった。ただ、腎摘除群の stage IV-1、および IV-2 で4名の3年以上生存者があり、個々の症例では何らかの手術の効果をしめすものではないかと考えた。
- 4) 以上より転移の初期、中期であれば、積極的に腎摘除術をすべきことを主張した。

文 献

- 1) Klugo, R. C., Dermers, M., Stiles, R. E., Talley, R. W. and Cerny, J. C.: Aggressive versus conservative management of stage IV renal cell carcinoma. *J. Urol.*, **118**: 244, 1977.
- 2) 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, 1968.
- 3) Rafla, S.: Renal cell carcinoma—natural history and results of treatment. *Cancer*, **25**: 26, 1970.
- 4) Varkarakis, M. J., Bhanalaph, T., Moore, R. H. and Murphy, G. P.: Prognostic criteria of renal cell carcinoma. *J. Surg. Oncol.*, **6**: 97, 1974.
- 5) Johnson, D. E., Kaesler, K. E. and Samuels, M. L.: Is nephrectomy justified in patients with metastatic renal carcinoma? *J. Urol.*, **114**: 27, 1975.
- 6) Montic, J. E., Stewart, B. H., Straffon, R. A., Banowsky, L. H. W., Hewitt, C. B. and Montague, D. K.: The role of adjunctive nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Urol.*, **117**: 272, 1977.
- 7) Lokich, J. J. and Harrison, J. H.: Renal cell carcinoma: natural history and chemotherapeutic experience. *J. Urol.*, **114**: 371, 1975.
- 8) Middleton, R. G.: Surgery for metastatic renal cell carcinoma. *J. Urol.*, **97**: 973, 1967.
- 9) Carmignani, G., Belgrano, E., Puppo, P. and Cornaglia, P.: T and B lymphocyte levels in renal cancer patients: influence of preoperative transcatheter embolization and radical nephrectomy. *J. Urol.*, **118**: 941, 1977.
- 10) Freed, S. Z.: Nephrectomy for renal cell carcinoma with metastases. *Urology*, **9**: 613, 1977.
- 11) 江崎柳節, 水野 勇: 神経芽細胞腫の化学療法—特に Reduction Surgery と薬剤感受性—. *小児外科内科*, **5**: 717, 1973.
- 12) Perry, S. (小峰光博訳): 悪性腫瘍に対する化学的療法. *癌と化学療法*, **2**: 159, 1975.

(1978年11月15日受付)