

腎細胞癌に対するリンパ節郭清の後ろ向き検討

鈴木 良輔, 後藤 崇之, 吉野 喬之, 澤田 篤郎
 赤松 秀輔, 齊藤 亮一, 小林 恭, 山崎 俊成
 井上 貴博, 神波 大己, 小川 修
 京都大学医学部附属病院泌尿器科

A RETROSPECTIVE STUDY OF LYMPH NODE
DISSECTION FOR RENAL CELL CARCINOMA

Ryosuke SUZUKI, Takayuki GOTO, Takayuki YOSHINO, Atsuro SAWADA,
 Shusuke AKAMATSU, Ryoichi SAITO, Takashi KOBAYASHI, Toshinari YAMASAKI,
 Takahiro INOUE, Tomomi KAMBA and Osamu OGAWA
The Department of Urology, Kyoto University Hospital

We retrospectively analyzed the effect of lymph node dissection (LND) in patients with renal cell carcinoma (RCC). Of 151 patients who underwent nephrectomy for RCC, 86 underwent LND. No distant metastasis (M0) was present in 71 patients, although distant metastasis (M1) was present in 15. Three (4.2%) and eight (53%) patients in the M0 and M1 groups, respectively, were clinical N-stage positive. Two (2.8%) and three (20%) patients in the M0 and M1 groups, respectively, were pathological N-stage positive. Both pathological N stage-positive patients in the M0 group were pathologically diagnosed with microphthalmia transcription family translocation RCC. The clinical and pathological positive node areas exhibited concordance in all three pathological N stage-positive patients in the M1 group. Chylous leakage occurred in 16 (19%) patients in the LND group ($p < 0.05$). Extended LND was a statistically significant risk factor for chylous leakage in the multivariate analysis. Only limited cases should undergo LND, owing to the low frequency of positive pathological lymph node metastasis, and high complication rate.

(Hinyokika Kiyo 68 : 165-170, 2022 DOI : 10.14989/ActaUrolJap_68_6_165)

Key words : Renal cell carcinoma, Lymph node dissection

緒 言

腎細胞癌に対するリンパ節郭清の至適な適応や範囲, 治療的意義を示すエビデンスレベルの高い報告は乏しい。本邦の診療ガイドライン上は術前リンパ節腫

大を認めない症例については積極的なリンパ節郭清を勧めていないが, エビデンスレベルは高くない。当院では術前リンパ節腫大の有無にかかわらず, 積極的にリンパ節郭清を施行して来た。今回われわれは腎細胞癌手術におけるリンパ節郭清によって得られたリンパ

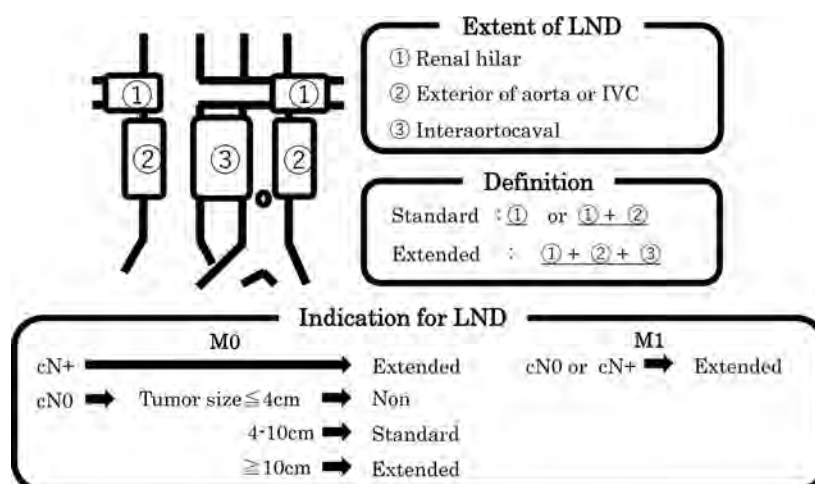


Fig. 1. Extent, definition, and indication of LND. LND : lymph node dissection, IVC : inferior vena cava.

節転移の頻度, リンパ節転移陽性例の特徴, 周術期合併症などの短期的成績について検討し報告する。

対 象 と 方 法

2011年以降, 当院では腎細胞癌に対する腎摘除術の際のリンパ節郭清の適応を以下の方針に即して決定し施行して来た。郭清対象例は Fig. 1 に示すように, M0 症例では所属リンパ節転移を認める (cN+), もしくは腫瘍径が 4 cm を超える症例とし, M1 症例では全例を原則とした。郭清範囲は患側の腎門部のみ, もしくは患側腎門部に患側大血管外側で腎血管分岐部から下腸間膜動脈分岐部の範囲を加えたものを標準郭清, 標準郭清範囲に大動静脈間を加えたものを拡大郭清と定義した。M0 症例では腫瘍径が 4~10 cm かつ cN0 で標準郭清, 腫瘍径が 10 cm を超える, または cN+ 症例は拡大郭清とした。M1 症例は全例拡大郭清を原則とした。術式については拡大郭清例は開腹, 標準郭清例は腹腔鏡を原則とした。2011年 1 月から 2018年11月までに再発, 両側, 多発, 家族性を除く腎細胞癌に対して腎摘除術を施行した151例を対象とした。そのうちリンパ節郭清施行例は86例で, 遠隔転移なし (M0) 71例, 遠隔転移あり (M1) 15例に分けて後方視的にリンパ節郭清の病理学的検討をし, 合併症の検討には同時期に手術を行った郭清非施行例65例を対照群とした。術前リンパ節転移陽性の診断は CT ま

Table 1. Characteristics of the patients with LND

	M0 (n = 71)	M1 (n = 15)
Age, years, median <range>	64 <27-84>	68 <41-81>
Sex, n (%)		
Male : Female	56 (79) : 15 (21)	11 (73) : 4 (27)
Side, n (%)		
Right : Left	45 (63) : 19 (37)	6 (40) : 9 (60)
Histologic type, n (%)		
Clear cell	63 (89)	13 (87)
Papillary	2 (3)	2 (13)
Chromophobe	2 (3)	0 (0)
MiT family translocation	3 (4)	0 (0)
Other	1 (1)	0 (0)
cT stage, n (%)		
T1	14 (20)	1 (6)
T2	4 (6)	0 (0)
T3	53 (75)	13 (88)
T4	0 (0)	1 (6)
Tumor size, cm, median <range>	6.3 <1.5-24>	7.8 <1.1-15>
Surgical approach, n (%)		
Open	27 (38)	11 (74)
Laparoscopy	44 (62)	4 (26)
Extent of LND, n (%)		
Extended	24 (34)	10 (67)
Standard	47 (66)	5 (33)

MiT: microphthalmia transcription, LND: lymph node dissection.

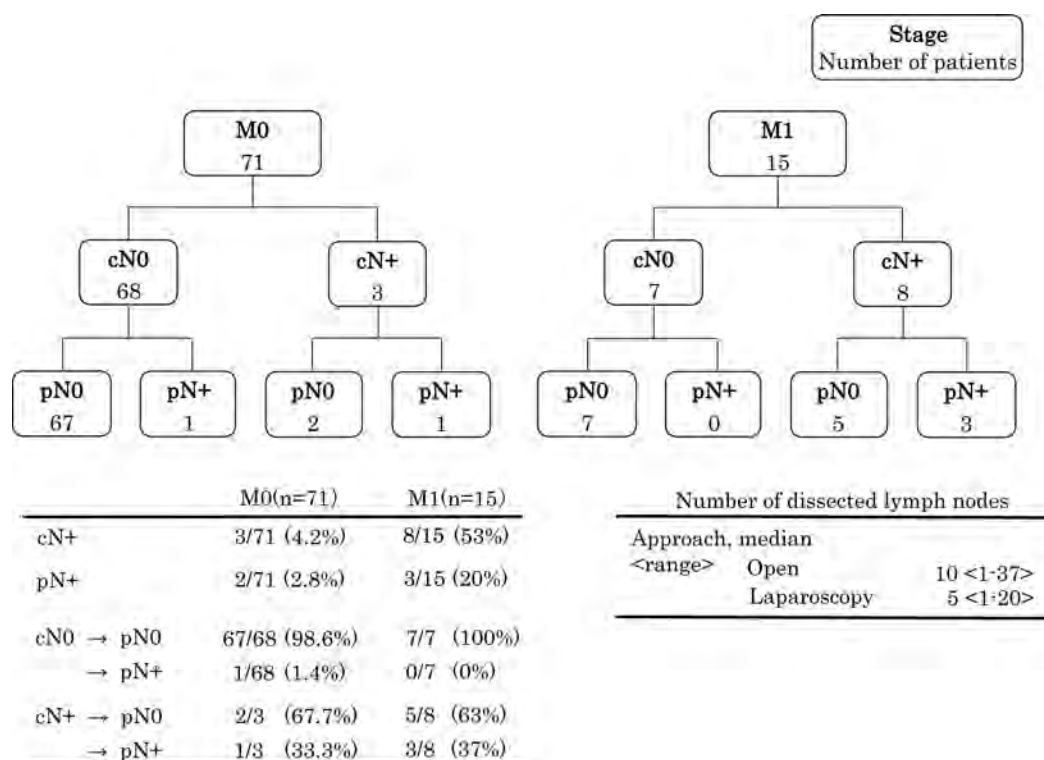


Fig. 2. Classification of the patients with LND based on lymph node metastasis and summary of clinical and pathological lymph node metastasis status. LND: lymph node dissection.

Table 2. Positive lymph node metastasis cases

Case	cM	Age	cT	Size (cm)	cN (region)	Approach	LND	pT	Histologic type	pN (region)
1	0	32	2b	24	0	Open	Standard	2b	Mit family	1 (②)
2	0	37	3a	7	2 (②)	Laparoscopy	Extended	3a	Mit family	2 (②)
3	1	75	1a	2.5	2 (②)	Open	Extended	3a	pRCC	2 (②)
4	1	64	3a	11	2 (②, ③)	Open	Extended	3a	ccRCC	2 (②, ③)
5	1	70	3b	8	2 (②)	Open	Standard	3a	pRCC	1 (②)

MiT family: microphthalmia transcription family translocation renal cell carcinoma, pRCC: papillary renal cell carcinoma, ccRCC: clear cell renal cell carcinoma.

たは MRI で 1 cm 以上に腫大したリンパ節を認めた場合とした。リンパ節郭清時のリンパ管の処理は開腹手術ではクリップもしくは縫合糸による結紮、腹腔鏡手術ではクリップもしくはシーリングデバイスを用いた処理を行った。乳糜漏は術後に明らかに白濁した排液を留置中のカテーテル、もしくは穿刺によって得られた検体に認めた場合に診断した。

2 群間の比較にはカイ二乗検定、危険因子解析にはロジスティック回帰分析を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。統計解析ソフトは EZ-R (version 3.2.2) を用いた¹⁾。

結 果

リンパ節郭清を施行した86例の患者背景を Table 1 に示す。年齢の中央値は M0 症例で64歳、M1 症例で68歳であった。組織型は淡明細胞型腎細胞癌(ccRCC)が最も多く、それぞれ63例(89%)と13例(86%)で、乳頭状腎細胞癌(pRCC)がともに2例(3, 13%)であり、M0 症例では MiT ファミリー転座型腎細胞癌が3例(4%)であった。臨床 T 病期(cT)は T3 が M0 症例で53例(75%)、M1 症例で13例(88%)と最も多く、腫瘍径の中央値はそれぞれ6.3 cm と 7.8 cm であった。術式は M0 症例では腹腔鏡手術例が多く44例(62%)、M1 症例では開腹手術例が多く11例(74%)であった。郭清範囲は拡大郭清が M0 症例で24例(34%)、M1 症例で10例(67%)、標準郭清が47例(66%)と5例(33%)であった。

Fig. 2 にリンパ節郭清の結果を示す。cN+ は全体で11例(13%)、M0 症例で3例(4.2%)、M1 症例で8例(53%)、pN+ はそれぞれ5例(5.8%)、2例(2.8%)、3例(20%)であった。cN0 かつ pN+ 症例は M0 症例で1例のみで M1 症例では存在しなかった。cN+ かつ pN+ 症例はそれぞれ1例と3例であった。郭清リンパ節数は拡大郭清で中央値10個、標準郭清で5個であった。

pN+ 症例の詳細を Table 2 に示す。M0 症例では2例とも30歳台、患側大血管外側リンパ節に転移を認め、組織型が MiT ファミリー転座型腎細胞癌であった。M1 症例では全例 cN+, pT3a であり、リンパ節

転移を認めた領域が術前後で一致していた。組織型は2例が ccRCC、1例が pRCC であった。

次に、リンパ節郭清を施行した86例と同時期に腎細胞癌に対して腎摘除術を行った郭清非施行例65例を加えた151例を対象として、リンパ節郭清に伴う合併症につき検討を行った (Table 3)。年齢の中央値は郭清あり (LND+) 群が64歳、郭清なし (LND-) 群で67歳であった。LND+ 群は cT3 以上が67例(78%)、LND- 群では13例(20%)であった。術式は開放手術がそれぞれ38例(44%)と5例(8%)で、LND+ 群のうち拡大郭清が34例(40%)であった。

Table 3. Characteristics of patients with nephrectomy and summary of perioperative complications associated with LND

	LND + (n = 86)	LND - (n = 65)	p value
Age, years, median <range>	64 <27-84>	67 <32-89>	
Sex, n (%)			
Male : Female	66 (77) : 20 (23)	42 (65) : 23 (35)	
BMI	23 <16-39>	22 <13-31>	
Side, n (%)			
Right : Left	36 (42) : 50 (58)	33 (50) : 32 (50)	
cT stage, n (%)			
T1	15 (17)	49 (75)	
T2	4 (5)	3 (5)	
T3	66 (77)	13 (20)	
T4	1 (1)	0 (0)	
Tumor size, cm, median <range>	6 <1-63>	74 <1-10>	
Surgical approach, n (%)			
Open	38 (44)	5 (8)	
Laparoscopy	48 (56)	60 (92)	
Extent of LND, n (%)			
Extended	34 (40)		
Standard	52 (60)		
Complications			
Chylous leak	16 (19)	0 (0)	<0.01
Aortic injury	1 (1.1)	0 (0)	1
Bowel obstruction	3 (3.4)	1 (1.5)	0.635

LND: lymph node dissection.

Table 4. Univariate and multivariate logistic regression analyses for chylous leakage

	Univariate			Multivariate		
	p value	OR	95% CI	p value	OR	95% CI
Age $\geq$ 65 (Years)	0.71	0.82	0.29-2.32			
Female	0.39	0.56	0.15-2.10			
DM	0.69	0.73	0.15-3.46			
BMI $<$ 25	0.083	6.19	0.78-48.7			
Alb $\leq$ 3.8 (g/dl)	0.30	0.33	0.04-2.72			
Tumor size $\geq$ 10 cm	0.059	3.42	0.95-12.3			
cT3 or cT4	0.08	2.87	0.88-9.35			
Open approach	$<$ 0.01	3.82	1.32-11.0	0.383	0.33	0.66-29.7
Standard LND	0.40	1.56	0.54-4.45			
Extended LND	$<$ 0.01	5.95	2.02-17.5	$<$ 0.01	5.09	1.57-16.5

DM: diabetes mellitus, Alb: albumin, LND: lymph node dissection.

LND+ 群で乳糜漏が16例 (19%), 大動脈損傷が1例 (1.1%), 腸閉塞が3例 (3.4%) に認められた。乳糜漏は LND- 群では認められず, LND+ 群で有意に多かった ($p<0.01$)。

乳糜漏に対する危険因子解析を Table 4 に示す。多変量解析では拡大郭清が有意な危険因子であった。

考 察

腎細胞癌に対するリンパ節郭清は正確な病期診断が可能であることから診断的意義はあるといえる。しかし、治療的意義は未だ確立されておらず各種ガイドラインや諸家の報告をみても郭清対象例や郭清範囲についても定まったものはない^{2,3)}。治療的意義について Blom ら⁴⁾がランダム化比較試験の結果を報告しているが cN0M0 の腎細胞癌に対してリンパ節郭清の有無による全生存期間、無増悪生存期間に有意差を認めなかったとしている。また、より最近の報告として、後ろ向きではあるが Gershman⁵⁾ らが大規模多施設での研究の報告をしている。2,722人の M0 症例に対して術前のリンパ節腫大に関わらずリンパ節郭清を行い、中央値9年の観察がされたが、リンパ節郭清による術後遠隔転移、癌特異的生存率や全死亡率の改善は認められず、それらの郭清範囲による差も認めなかったとしている。一方で、肯定的な報告も存在する。非進行例ではリンパ節郭清による予後改善効果は乏しいが、T3 以上の局所進行例、10 cm を超えるような腫瘍径が大きい症例、高 Fuhrman grade の症例、肉腫様変化や腫瘍壊死を伴う症例では予後改善に寄与するという報告があり Capitanio らが総説の中で述べている^{3,6)}。

腎細胞癌に対するリンパ節転移の頻度は Blute ら⁷⁾, Capitanio ら⁸⁾はそれぞれ4.1, 4.7%で、いずれも T ステージが高いほどリンパ節転移を認める頻度が高かったとしている。郭清範囲については Capitanio ら⁸⁾が剖検例やマッピングスタディの報告をまとめて

おり、左側症例の場合は横隔膜脚から下腸間膜動脈分岐部の範囲で傍大動脈、大動脈前面の郭清を、右側症例の場合、頭尾側は左側と同レベルで傍大静脈、大静脈前・後面の郭清を勧め、Delacroix ら⁹⁾の報告と合わせ拡大郭清を意図するときは大動脈間のリンパ節郭清を勧めているがエビデンスレベルの高いものではなく前向きの検討が必要としている。また、Riccardo ら¹⁰⁾は腎細胞癌に対するリンパ節郭清の総説の中でリンパ節郭清テンプレートやセンチネルリンパ節についてまとめているが、センチネルリンパ節を右側症例の33%、左側症例の41%で鎖骨下や縦隔領域に認めたとしている。現時点では必要十分な郭清範囲の決定は困難と考えられ、Capitanio らの提唱する郭清範囲までの施行が現実的と思われる。

今回の郭清対象、範囲の決定に際して、過去の当院での腎細胞癌に対するリンパ節郭清の検討で M0 症例において pN+ 症例は腫瘍径が大きい症例における頻度が高かったことから腫瘍径が大きい場合 (10 cm 未満) は標準郭清とし、拡大郭清は cN+ 症例に加えて、特に腫瘍径が大きい場合 (10 cm 以上) に施行するように決定した。M1 症例についてはリンパ節転移が予後因子であったことから予後予測に有用と考え、原則拡大郭清とし検討することとした。

今回、M0 症例において pN+ 症例は71例中2例 (2.8%) で諸家の報告と同程度であった⁷⁻⁹⁾。M0 症例のうち pN+ 症例は2例であったが、1例は腫瘍径が24 cm と大きかった。過去の検討や諸家の報告とあわせて腫瘍径が大きい場合はリンパ節転移の頻度が高まると考えられた。さらに興味深いことにこの2例はともに MiT ファミリー転座型腎細胞癌であり、そのうち1例は cN0 だが pN+ であった唯一の症例であった。転座型腎細胞癌ではリンパ節転移の頻度が高いことが知られている。治療的意義は明確ではないが転座型腎細胞癌を疑うような50歳未満の若年患者、過

去に化学療法施行歴がある, 画像検査上腫瘍に石灰化を伴うような症例¹¹⁻¹³⁾ではその頻度の高さから cN0 でもリンパ節郭清を考慮しても良いかもしれない。ただし, 転座型腎細胞癌は比較的稀であり, 今回の検討でも 2 例と少数であるため症例の蓄積が必要である。一方で, この転座型腎細胞癌の 1 症例を除くと M0 症例のうち, cN0 症例では全例 pN0 であった。よって, N0 かつ M0 症例においては腫瘍径が大きい場合や, 転座型腎細胞癌を疑う症例以外では積極的なリンパ節郭清を行っても pN+ となる頻度は稀であると考えられた。

M1 症例では pN+ 症例は 15 例中 3 例 (20%) で M0 症例と比較すると高頻度であったが cN0 かつ pN+ 症例は存在しなかった。M0 症例と同様に M1 症例においても cN0 症例については積極的な郭清を行っても pN+ となる頻度は稀であると考えられる。また, pN+ 症例は 3 例全例で cN+ 領域と pN+ 領域は一致していた。少数ではあるが今回の検討からは cN+ 症例においては cN+ 領域以外の郭清による診断的意義は乏しく, 根治的切除が主目的ではない M1 症例においては cN+ 領域以外の郭清は不要と考えられた。

一方で, M0 群において cN+ 3 例のうち pN0 の症例は 2 例 (67%), M1 群で 11 例中 5 例 (63%) と高頻度であった。Liu ら¹³⁾により CT によるリンパ節転移の偽陽性は 424 例中 302 例で 71% と報告され, 偽陽性が多いとされる。cN+ 症例の正確な診断には M0, M1 症例ともにリンパ節郭清は有用であると考えられた。M1 症例においては Pantuck ら¹⁵⁾が後ろ向き検討で cN+ 症例の正確な診断を行う意義として免疫療法の効果, 予後予測に有用と報告しており, pN+ 症例と比較して pN0 症例で有意に全生存期間が延長していた。しかし, M1 症例においてリンパ節郭清の治療的意義を示した前向き試験はなく, 手術単独で治療困難な M1 症例に積極的に郭清を行うべきなのか, 郭清の有無によって比較した検討が今後必要である。さらに現在では, M1 症例の手術の際には分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬の併用が一般的となりつつあるが, これらの薬剤とリンパ節郭清の関連についての報告もまだなく, 新たな知見が求められる。

後腹膜リンパ節郭清に伴う合併症として大血管損傷, 消化管合併症, 乳糜漏がある¹⁶⁾。特に乳糜漏はリンパ管損傷に直接的に起因する合併症であり腎摘除術に伴う乳糜漏の頻度は 3.8~5.1% との報告があるがリンパ節郭清によりそのリスクは上昇する^{17, 18)}。本検討ではリンパ節郭清症例でのみ乳糜漏を認めた。乳糜漏の危険因子として Weniger ら¹⁹⁾は高齢, 女性, 術前腹水陽性, 術前低アルブミン血症, 化学療法の既往あり, リンパ節郭清などを挙げている。今回, リン

パ節郭清を行った 22% の症例で乳糜漏を生じており拡大郭清が有意な乳糜漏の危険因子であったが郭清例と非郭清例で患者背景が異なっているため解釈には注意を要する。諸家の報告では, Tulunay²⁰⁾ は郭清リンパ節数が乳糜漏の危険因子となると報告しており, やはり標準郭清と比較して拡大郭清を行うほど乳糜漏のリスクは高まる可能性がある。

乳糜漏の治療については今回全例で絶食や低脂肪食, 完全静脈栄養, サンドスタチン投与などによる保存的治療によって改善が得られていた。しかし, 時に再手術など侵襲的治療が必要となり, 保存的治療を行う場合でも入院期間延長をはじめとして患者に身体的・精神的負担を強いることになる¹⁸⁾。リンパ節郭清により正確な診断が可能となるが, その合併症は無視できない頻度であり可能な限り不必要な郭清は避けるべきと考えられた。

今回の検討の問題点として郭清の適応や基準は一定であるものの後ろ向きの検討である点, 背景因子のそろった対照群が存在しないためリンパ節郭清による生存期間延長や再発率低下などの治療的意義についての評価困難である点が挙げられる。今後, 多施設間で多数の症例を蓄積することにより, 長期成績や郭清すべき症例, 適切な郭清範囲などに関するさらなる検討が期待される。

結 語

術前リンパ節転移陽性例では偽陽性が多く, 正確な診断のためのリンパ節郭清の意義は高い。しかし, 術前リンパ節転移陰性例に対するリンパ節郭清は病理診断にてリンパ節転移陽性となる頻度の低さ, 合併症の頻度の高さから症例を限定して行うことが勧められると考えられた。

文 献

- 1) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EXR' for medical statistics. *Bone Marrow Transpl* **48**: 452-458, 2013
- 2) 日本泌尿器科学会編: 腎癌診療ガイドライン 2017 年版. メディカルビュー社, 2017
- 3) Umberto C, Frank B, Michael L, et al.: Lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Eur Urol* **60**: 1212-1220, 2011
- 4) Blom JHM, van Poppel H, Maréchal JM, et al.: Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Randomized Phase 3 Trial 30881. *Eur Urol* **55**: 28-34, 2009
- 5) Gershman BR, Houston T, Stephen AB, et al.: Radical nephrectomy with or without lymph node dissection for high risk nonmetastatic renal cell

- carcinoma : a multi-institutional analysis. *J Urol* **199** : 1143-1148, 2018
- 6) Capitanio U and Leibovich BC : The rationale and the role of lymph node dissection in renal cell carcinoma. *World J Urol* **35** : 497-506, 2017
- 7) Blute ML, Leibovich BC, Cheville AJ, et al. : A protocol for performing extended lymph node dissection using primary tumor pathological features for patients treated with radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* **172** : 465-469, 2004
- 8) Capitanio U, Jeldres C, Patard JJ, et al. : Stage-specific effect of nodal metastases on survival in patients with non-metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int* **103** : 33-37, 2009
- 9) Delacroix Jr SE and Wood CG : The role of lymphadenectomy in renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol* **19** : 465-472, 2009
- 10) Campi R, Sessa F, Di Maida F, et al. : Templates of lymph node dissection for renal cell carcinoma : a systematic review of the literature. *Front Surg* **5** : 76, 2018
- 11) 堀江憲吾, 菊地美奈, 三輪好生, ほか : Xp11.2 転座腎細胞癌の1例. *泌尿紀要* **57** : 129-133, 2011
- 12) Calì A, Segala D, Munari E, et al. : MiT family translocation renal cell carcinoma : from the early descriptions to the current knowledge. *Cancers* **11** : 1110, 2019
- 13) Xie L, Zhanga Y, Chin-Lee Wu : Microphthalmia family of transcription factors associated renal cell carcinoma. *Asian J Urol* **6** : 312-320, 2019
- 14) Liu Y, Song T, Huang Z, et al. : The accuracy of multidetector computed tomography for preoperative staging of renal cell carcinoma. *IBJU* **38** : 627-636, 2012
- 15) Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, et al. : Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes : impact on survival and benefits of immunotherapy. *Cancer* **97** : 2995-3002, 2003
- 16) 久保田 裕, 栗田 誠, 斎藤佳隆, ほか : 後腹膜リンパ節郭清後, 大動脈十二指腸瘻を来した精巣腫瘍の1例. *泌尿紀要* **40** : 637-642, 1990
- 17) Capocasale E, Iaria M, Vistoli F, et al. : Incidence, diagnosis, and treatment of chylous leakage after laparoscopic live donor nephrectomy. *Transplantation* **93** : 82-86, 2012
- 18) Kim BS, Yoo ES, Kim TH, et al. : Chylous ascites as a complication of laparoscopic nephrectomy. *J Urol* **184** : 570-574, 2010
- 19) Weniger M, GD'Haese J, Angele MK, et al. : Treatment options for chylous ascites after major abdominal surgery : a systematic review. *Am J Surg* **211** : 206-213, 2016
- 20) Tulunay G, Ureyen I, Turan T, et al. : Chylous ascites : analysis of 24 patients. *Gynecol Oncol* **127** : 191-197, 2012

(Received on November 16, 2021)

(Accepted on February 28, 2022)