

腎細胞癌の治療成績と問題点

奈良県立医科大学泌尿器科学教室 (主任 : 岡島英五郎教授)

大園誠一郎, 高島 健次, 吉川 元祥

平尾 佳彦, 岡島英五郎

PRESENT STATUS AND CONTROVERSY OF TREATMENT FOR RENAL CELL CARCINOMA

Seiichiro Ozono, Kenji Takashima, Motoyoshi Yoshikawa

Yoshihiko Hirao and Eigoro Okajima

From the Department of Urology, Nara Medical University

The current status and controversy of the treatment for renal cell carcinoma are reported. From 1980 to 1990, a total of 283 patients with renal cell carcinoma were treated in Nara Medical University and its affiliated hospitals. All patients were divided into two groups: M0 group (n=217) and M1 group (n=66). In addition, the M0 group patients were divided into two groups according to the followup study: M0→M0 group (n=194) and M0→M1 group (n=23). There was a significant difference between the survival of the M0 group and that of the M1 group ($p<0.001$). A significant difference was also seen between the survival of M0→M0 group and that of the M0→M1 group ($p<0.001$). The clinical and pathological factors which might be related to prognosis were analyzed. In the M1 group, high stage, high grade, non-surgical treatment for primary site and metastatic sites other than the lungs were found to be poor prognostic factors. In the M0→M1 group, no prognostic factor was seen. These findings indicated that surgical treatment for the primary site in M1 patients should be performed. In addition, development of effective treatment for metastatic sites other than the lungs and effective postoperative adjuvant treatment would be necessary.

(Acta Urol. Jpn. 38: 1285-1292, 1992)

Key words: Renal cell carcinoma, Metastasis, Prognostic factor

緒 言

腎細胞癌の治療においても集学的療法の理念が導入され、手術療法を中心に化学療法、内分泌療法、放射線療法の補助療法が行われ、また近年になって IFN を中心とした種々の BRM 療法を加えて、治療成績の向上のための努力が払われている。しかし、進行性腎細胞癌に対する化学療法、内分泌療法、放射線療法の成績は惨澹たる結果であった¹⁾。わずかに IFN の開発により、腎細胞癌の治療にも光明がえられた感があったが、諸家の報告を概括すると有効率10~20%であり¹⁻³⁾、現時点でもっとも確実な治療は手術療法以外にないと考えられる。さらに、根治的摘除術が行われた症例においても長期にわたっての再発、転移の問題があり、腎細胞癌の治療成績は、ほとんど改善傾向がみられていないのが現状である⁴⁾。

そこで、本稿では奈良医大ならびに関連施設で治療した腎細胞癌の治療成績の解析を行い、腎細胞癌治療の問題点を挙げるとともに、とくに進行癌症例に焦点を絞って、今後の治療法の開発の糧にしたいと考える。

対象および方法

1980年1月より1990年12月までの11年間に、奈良医大ならびに関連施設において治療した腎細胞癌 283 例を対象とした。その内訳は、男性204例(72.1%)、女性79例(27.9%)で、年齢は14~84歳(平均60.9歳)であった。患側は右側151例(53.4%)、左側128例(45.2%)で、両側発生例が4例(1.4%)にみられた。これらにつき、進行癌症例を検討するための因子として遠隔転移(M因子)をとりあげ、初診時の段階で転移の認められなかった症例群(初診時 M0 群) 217 例

と、初診時すでに転移が認められた症例群（初診時 M1 群）66例の2群に分け、おのおの背景因子ならびに予後との相関につき検討した（Table 1）。

ついで、初診時 M0 群につき最終観察時点まで転移の出現なく経過観察した症例群（M0→M0 群）194例と経過観察中に転移が認められた症例群（M0→M1 群）23例の2群に分けた（Table 2）。これらにつき、

Table 1. Patients characteristics of M0 and M1 groups

		M0	M1	Total
Sex	Male	153	51	204
	Female	64	15	79
Age(Mean)		14~84 (60.3)	35~79 (62.8)	14~84 (60.9)
Side	Rt	112	39	151
	Lt	104	24	128
	bil	1	3	4
Surgery for primary site *				
	Yes	211	30	241
	No	6	36	42
Total		217 (76.7%)	66 (23.3%)	283

* p<0.01 M0 vs M1

Table 2. Patients characteristics of M0→M0 and M0→M1 groups

		M0→M0	M0→M1	Total
Sex	Male	134	19	153
	Female	60	4	64
Age(Mean)		14~84 (60.2)	46~80 (61.5)	14~84 (60.3)
Side	Rt	98	14	112
	Lt	95	9	104
	bil	1	0	1
Surgery for primary site				
	Yes	190	21	211
	No	4	2	6
Total		194 (89.4%)	23 (10.6%)	217

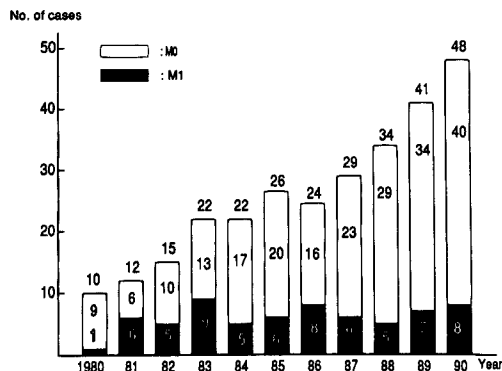


Fig. 1. Patients with renal cell carcinoma from 1980 to 1990

Table 3. Metastatic sites of M1 group

Sites	No. Pts.	(%)
lung	42	(63.6)
bone	8	(12.1)
liver	3	(4.6)
brain	2	(3.0)
skin	1	(1.5)
lung+bone	4	(6.1)
lung+liver	3	(4.6)
lung+brain	1	(1.5)
lung+liver+bone	2	(3.0)
Total	66	

Table 4. Clinical factors of M0 and M1 groups

	M0(n=217)	M1(n=66)	Total
Tumor size(cm) * **			
≤3.0	46	0	46
3.1-5.9	74	4	78
6.0-9.9	63	23	86
10.0≤	34	39	73
T classification * ** ***			
T1	19	0	19
T2	127	12	139
T3	61	18	79
T4	10	36	46
N classification * **			
N0	165	18	183
N1	5	5	10
N2	13	9	22
N3	1	2	3
N4	0	0	0
NX	33	32	65
V classification * **			
V0	199	48	247
V1	10	9	19
V2	8	9	17

* p<0.01 M0 vs M1

** Prognostic factor in all cases.

*** Prognostic factor in M1 cases.

やはり同様に背景因子ならびに予後との相関を検討した。

なお、治療前臨床のおよび病理組織学的分類は、腎癌取扱規程⁵⁾に準じて判定し、腫瘍の大きさに関しては腫瘍の長径を大西ら⁶⁾の分類に準じて群別した。各群間における症例数の分布状態の統計的処理は χ^2 検定にて行った。また、生存率はKaplan-Meier法にて算出し、検定はCox-Mantel testにて判定した。

結 果

1. 初診時 M0, M1 群の検討

全例283例の発生年次推移はFig. 1に示したごとく、年々増加傾向にある。しかし、初診時 M1 症例

の発生頻度は、1981年以降5～9例の間ではほぼ一定であり、したがってその発生率は低下してきている。

初診時 M0, M1 群の性別、年齢、患側は Table 1 に示したごとくで、とくに両群間に差はみられなかった。原発巣に対する手術治療は、初診時 M0 群で211例 (97.2%) とほとんどの症例に施行し、逆に初診時 M1 群では半数以下の30例 (45.6%) に施行したにすぎず、手術施行症例数の頻度は両群間に有意差がみられた ($p<0.01$)。

初診時 M1 症例の転移病巣をみると、肺に転移のみられた症例がもっとも多く52例 (78.8%) で、うち42例が肺単独の症例であり、以下、骨、肝、の順に多くみられた (Table 3)。

ついで、初診時 M0, M1 群の臨床的背景因子を比較すると、Table 4 のごとく腫瘍の大きさ、T分類、N分類、V分類のすべての項目で症例数の分布に有意差がみられた ($p<0.01$)。すなわち、M1 群において、腫瘍径の大きい症例、high stage 症例、リンパ節への転移症例ならびに V+症例が多い結果であった。また、初診時 M0 および M1 群の手術施行例について病理学的背景因子を比較したが、Table 5 のごとく、grade、構築型、細胞型、浸潤増殖様式のすべての項目において不明症例が多く両群間の症例分布に差がみられなかった。

予後について、初診時 M0 群と M1 群の生存率を比較すると、M0 群は36カ月86%、60カ月80%、130カ月73%で、一方 M1 群は36カ月18%、96カ月0%で両群間に明らかに差がみられた ($p<0.001$) (Fig. 2)。また、全症例283例において臨床的背景因子別に

みると、腫瘍の大きさ、T分類、N分類、V分類が予後規定因子に挙げられ、病理学的背景因子別では grade と細胞型のみが予後規定因子であった。初診時 M1 群について、同様に予後規定因子を検討したところ、臨床的背景因子では、T分類のみ、病理学的背景因子では grade のみであった (Table 4, 5)。そ

Table 5. Pathological factors of M0 and M1 groups

	M0 (n=211)	M1 (n=30)	Total
Grade * **			
G1	69	8	77
G2	81	9	90
G3	12	1	13
GX	49	12	61
Structure			
alveolar	41	5	46
tubular	15	2	17
papillary	4	1	5
cystic	2	0	2
solid	7	1	8
mixed	5	1	6
unknown	137	20	157
Cell type *			
clear	154	22	176
granular	20	2	22
mixed	14	3	17
pleomorphic	2	0	2
unknown	21	3	24
Infiltration			
INF α	23	2	25
INF β	11	3	14
INF γ	4	0	4
unknown	173	25	198

* Prognostic factor in all cases.

** Prognostic factor in M1 cases.

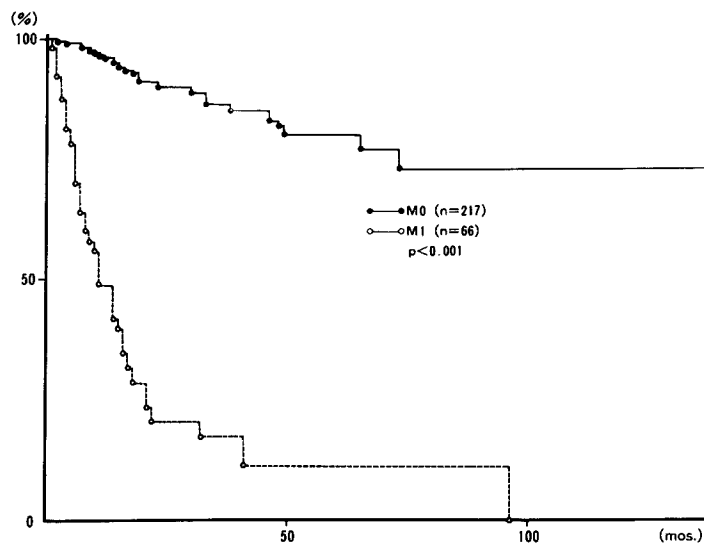


Fig. 2. Survival according to M category

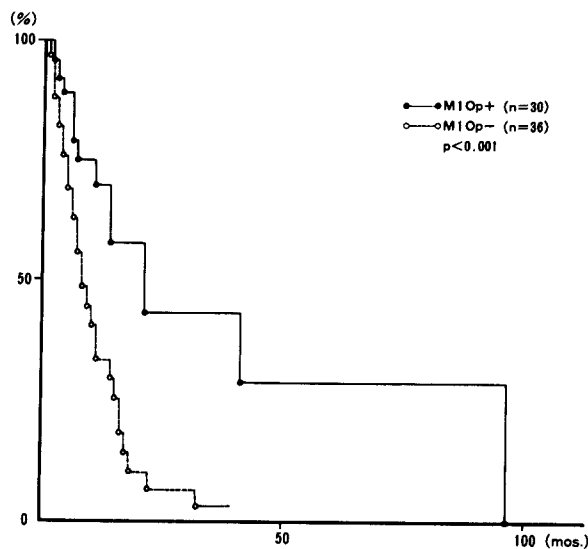


Fig. 3. Survival of M1 patients according to surgical treatment for primary site

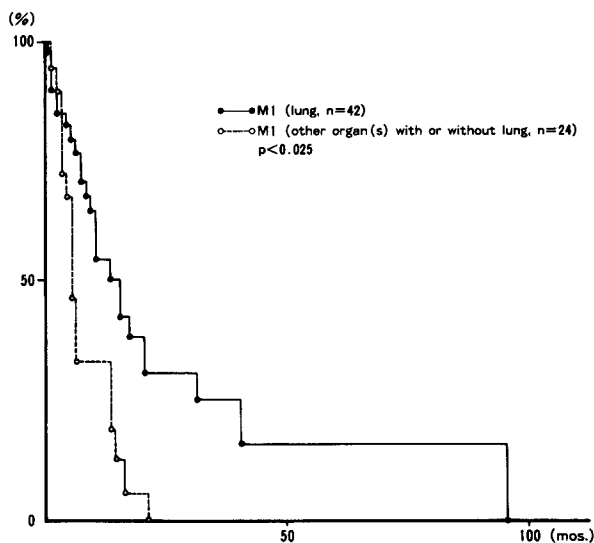


Fig. 4. Survival of M1 patients according to metastatic sites

の他に、初診時 M1 群における予後規定因子として、原発巣に対する手術治療の有無 (Fig. 3) および転移巣 (Fig. 4) が挙げられた。すなわち、原発巣に対して手術施行群が非施行群に対して、生存率が有意に高く ($p<0.001$)、また転移巣別で肺のみに転移が認められた症例群が、それ以外の症例群に比して有意に高い生存率 ($p<0.025$) を示した。

II. M0→M0, M0→M1 群の検討

初診時 M0 群をさらに 2 群に分けた M0→M0 群 194例と M0→M1 群 23例の性別、年齢、患側は Ta-

ble 2 に示したごとくで、とくに両群間に差はみられなかった。原発巣に対する手術治療は、M0→M0 群で 190例に、M0→M1 群で 21例に施行しており、前者で 4 例、後者で 2 例の非施行例があったが、これらは高齢であったり、PS の悪い症例であった。

M0→M1 群の転移病巣をみると、初診時 M1 群と同様に、やはり肺に転移のみられた症例がもっとも多く 14例 (60.9%) で、肺単独でも 10例であり、以下、骨、肝の順に多くみられた (Table 6)。

ついで、M0→M0, M0→M1 群の臨床的背景因子

を比較すると, Table 7 のごとく腫瘍の大きさ, T 分類, N分類, V分類のすべての項目で症例数の分布に有意差がみられた ($P<0.01$). すなわち, M0→M1 群において, 腫瘍径の大きい症例, high stage 症例, リンパ節への転移症例ならびに V+ 症例が多い結果であった. また, M0→M0 および M0→M1 群の手術施行例について病理学的背景因子を比較したが, Table 8 のごとく, grade, 構築型, 細胞型, 浸潤増殖様式のすべてにおいて両群間の症例分布に差がみられなかった.

予後について, M0→M0 群と M0→M1 群の生存率を比較すると, M0→M0 群は36カ月94%, 137カ月92%で, 一方 M0→M1 群は36カ月42%, 120カ月14

Table 6. Metastatic sites of M0→M1 group

Sites	No. Pts. (%)
lung	10 (43.7)
bone	3 (13.1)
liver	2 (8.7)
brain	1 (4.3)
lung+brain	2 (8.7)
liver+brain	1 (4.3)
bone+skin	1 (4.3)
lung+liver+bone	1 (4.3)
lung+bone+brain	1 (4.3)
liver+bone+brain	1 (4.3)
Total	23

Table 7. Clinical factors of M0→M0 and M0→M1 groups

	M0→M0(n=194)	M0→M1(n=23)	Total
Tumor size(cm) *			
≤3.0	46	0	46
3.1—5.9	68	6	74
6.0—9.9	54	9	63
10.0≤	26	8	34
T classification *			
T1	19	0	19
T2	122	5	127
T3	45	16	61
T4	8	2	10
N classification *			
N0	158	7	165
N1	5	0	5
N2	6	7	13
N3	0	1	1
N4	0	0	0
NX	25	8	33
V classification *			
V0	182	17	199
V1	7	3	10
V2	5	3	8

* $p<0.01$ M0→M0 vs M0→M1

Table 8. Pathological factors of M0→M0 and M0→M1 groups

	M0→M0(n=190)	M0→M1(n=21)	Total
Grade			
G1	66	3	69
G2	71	10	81
G3	10	2	12
GX	43	6	49
Structure			
alveolar	33	8	41
tubular	13	2	15
papillary	4	0	4
cystic	2	0	2
solid	6	1	7
mixed	5	0	5
unknown	127	10	137
Cell type			
clear	136	18	154
granular	19	1	20
mixed	12	2	14
pleomorphic	2	0	2
unknown	21	0	21
Infiltration			
INF α	21	2	23
INF β	11	0	11
INF γ	3	1	4
unknown	155	18	173

%で両群間に有意差がみられた ($p<0.001$) (Fig. 5). そこで, M0→M1 群につき臨床的背景因子ならびに病理学的背景因子につき予後を検討したが, 予後規定因子として挙げられるものはなかった.

M0→M1 群の転移出現までの期間, すなわち非再発率を Fig. 6 に示したが, 約半数の症例が1年以内に転移の出現がみられた. しかし60カ月, 108カ月時の後期に転移の出現した症例もみられた. そこで, M0→M1 群の23例につき, 1年以内に転移の出現した12例と1年以降に出現した11例の2群に分けて背景因子ならびに転移出現後の予後を検討した. その結果, 背景因子別の症例分布ではN分類とV分類で分布状態に差が認められた. すなわち, 1年以内の転移出現群に N+, V+ 症例が多くみられた. また, 転移出現後の生存率は, 1年以内, 1年以降の両群間に差はみられなかった.

考 察

腎細胞癌の治療成績に関する文献的報告は数多くみられるが⁷⁻¹²⁾, これらの報告をみるかぎり, 他の泌尿器癌の治療成績に比して腎細胞癌のそれは非常に悪いのが現状である. 今回, 「進行腎癌に対する新しい治療法開発の試み」と題するシンポジウムに際して, まず腎細胞癌の治療成績の現況を把握し問題点を提示する目的で, われわれが過去11年間に集積した腎細胞癌症例につき解析を加えた.

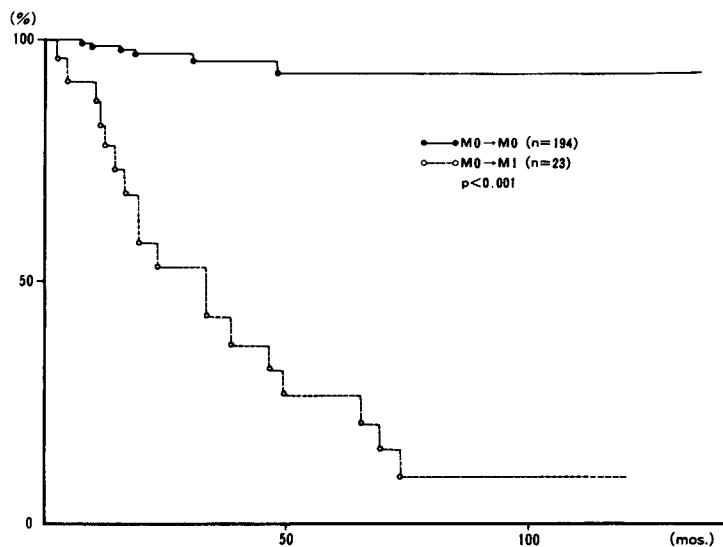


Fig. 5. Survival of M0 patients according to followup study

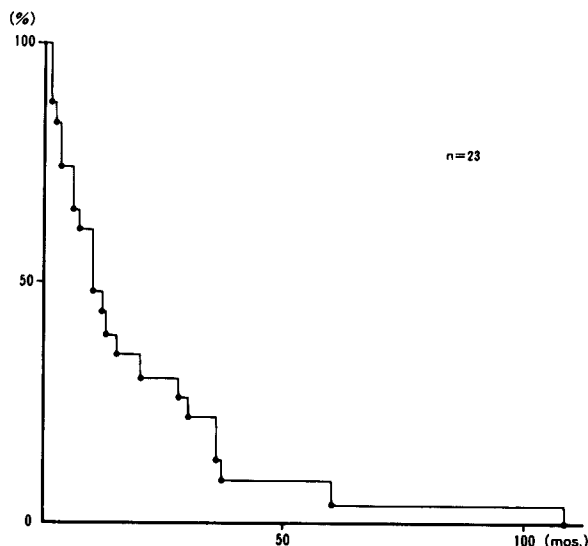


Fig. 6. Recurrence-free survival of M0 → M1 group patients

症例の性別、年齢別構成は、すでに報告されている諸家のものと同様であった。また、腎細胞癌発生の経時的な推移は年々増加傾向を示しており、この増加は過去に報告¹⁾したごとく、最近指摘されている他疾患の検索中や人間ドックなどのスクリーニング検査中に偶然発見された、いわゆる incidental tumor¹³⁻¹⁶⁾の増加に起因するものであった。すなわち、関連施設の多くで CT や US の普及した1983年頃を境にして、incidental tumor の症例が著しく増加し、逆に腎細胞癌を疑わしめるような症状を有する symptomatic tumor は1983年以降は20例前後のほとんど一定した

数であった。したがって、1989、1990年の2年間は、頻度が逆転して incidental tumor が symptomatic tumor より多くみられるに至った。

予後については、incidental tumor 群が symptomatic tumor 群に比較して有意に良い結果を示しており、事実、今回検討した初診時 M1 群の66例中、incidental tumor はわずかに2例にすぎなかった。

このように、画像診断技術の進歩を反映した incidental tumor の増加にともない、初診時より転移巣を有する腎細胞癌症例の発生率は明らかに低下を示した。しかし、Fig. 1 に示したごとく1981年以降、ほ

ば一定した症例数が毎年みられることから、今後とも検診やドックなどの推進ならびに他科の医師への啓蒙が依然として必要と思われる。

初診時 M0 および M1 群につき、臨床的ならびに病理学的背景因子を検討した結果、症例の分布状態では腫瘍の大きさ、T分類、N分類、V分類の臨床的背景因子のみ差がみられ、病理学的背景因子には差がみられなかった。また、予後規定因子については、全症例でみると臨床的背景因子の4項目ならびに病理学的背景因子の grade と細胞型が挙げられ、M1 群でみると臨床的背景因子のT分類と病理学的背景因子の grade のみが挙げられた。

しかし今回の検討は15施設におよぶ多施設から11年間の症例を登録したものである。したがって、病理診断も施設毎に異なる病理医によって下されたものを集計したため、各項目において非常に多数症例が不明として登録されたことは、統計学的処理上大いに問題があると反省している次第である。この「不明」は、診断が不可能であったことを意味しているものではなく、ほとんどの症例が病理医よりコメントされずに返却されたものであった。今回のごとく多施設における長期間の症例群で、病理組織所見に関して考察を加える場合は、その研究の quality を高めるためにも同一の病理医による再評価を行うことが要求されよう¹⁶⁾。とくに、腎細胞癌の場合、腎癌取扱い規約⁵⁾の第1版が発行されたのが1983年12月であるため、それ以前の症例や、実際に取扱い規約がすべての病理医に普及するまでの期間の症例が問題となる。また、施設毎で病理医が異なっていたこと、11年の歳月で施設によっては病理医が代わったり、病理医自身の熟達度も変化していること、さらには症例毎の診断結果の集積であるため同一の病理医でも微妙な食い違いがあることなど、さまざまなバイアスが生じたことは否めない。したがって、病理学的因子についての詳細な検討については、あらためて一定の病理医による再検索を依頼した上で行いたいと考えている。

M1 群の予後規定因子として、転移巣別にみて肺単独群の予後がよかったこと、また原発巣に対する手術施行の有無別にみて手術施行群の成績がよかったことの2つの興味ある結果がえられた。前者については、IFN によく反応する因子の1つとしても挙げられており¹⁷⁾、また孤立性の転移巣としては他臓器に比してもっとも外科的処置が容易であり、それらを裏づける結果であると考えられる。後者については、M1 症例66例で原発巣に対する手術を施行した30例中、とくに術後に転移病巣の縮小を示した症例を経験しなかった

が、文献的には0.1~1%の頻度で報告されている⁴⁾こともあり、また術後に薬物療法を行うに際して担癌生体に占める tumor volume を減少させることにもなり、今後とも可能なかぎり原発巣に対する手術は実施したいと考える。

経過観察中の転移の出現の有無による M0→M0 群と M0→M1 群の検討を行ったが、症例の分布において臨床的背景因子の腫瘍の大きさ、T分類、N分類、V分類のすべての因子で両群間に差がみられたものの、病理学的背景因子では特筆すべきものはなかった。これも、前述したような反省のもとに、再評価を行う必要があろう。M0→M1 群の予後は、やはり M0→M0 群に比して有意に悪く、この生存曲線(Fig. 2)は、M0 群と M1 群を比較した生存曲線 (Fig. 5)と形の上で非常に似かよっている。これは、転移時期がたまたま遅延しただけであって、一旦転移が生じるとその予後は非常に不良であることが示されたと考えられる。また、里見⁴⁾が指摘しているように腎細胞癌の転移の発現時期は非常に長期に渡っており、今回でも60カ月以後に2例認められたことから、長期にわたる厳重なる followup の重要性も再認識された。

以上、283例の腎細胞癌症例の治療成績を進行癌としてM因子を中心に検討を加えた結果、初診時 M1 群の症例に対しても可能なかぎり原発巣に対する手術を行うことが必要であることが示唆された。また、転移巣、とくに肺以外の病巣に対して有効な治療は皆無に等しい状態である。肺に対しては、IFN などのBRM 療法が有効であるとする報告がみられるが、その治療成績をさらに向上させるための投与方法の研究と併用薬剤の開発、さらには孤立性の病巣に対する積極的な手術療法の推進が望まれる。しかし、肺以外の病巣に対しては、何らかの有効な治療の開発が急務であると考えられる。さらに、一旦転移が発生すると、それに対する治療成績が非常に不良であることから、初診時 M0 で治癒的摘除術後の有効な術後補助療法の開発も必要と考えられた。

結 語

奈良医大泌尿器科および関連施設における腎細胞癌に対する治療成績を検討した結果、以下の結論がえられた。

1. 初診時 M1 症例に対しても可能なかぎり原発巣に対する手術を行うことが必要と考えられた。

2. 転移巣に対する有効な治療法の開発が必要なことはもちろんであるが、とくに肺以外の病巣に対する有効な治療法の開発が急務である。

3. 有効な術後補助療法の開発も必要と考えられた.

稿を終えるにあたり、貴重な資料の御提供と御協力をいただきました。奈良県立奈良病院（金子佳照医長）、奈良県立三室病院（小原壮一郎部長）、国立奈良病院（妻谷憲一医長）、済生会中和病院（渡辺秀次部長）、済生会奈良病院（青山秀雄部長）、大和高田市立病院（吉田宏二郎部長）、町立榛原総合病院（二見 孝医員）、星ヶ丘厚生年金病院（山田 薫部長）、回生病院（生間昇一郎 部長）、日生病院（平松 侃部長）、多根総合病院（窪田一男部長）、浅香山病院（馬場谷勝廣部長）、医真会八尾病院（吉江 貴部長）、松阪中央総合病院（丸山良夫部長）泌尿器科諸先生方に深謝致します。

文 献

- 1) 岡島英五郎, 大園誠一郎: 腎細胞癌治療の現状. 尿路性器癌治療の現状. 市川篤二編 pp. 101-118, 尿路悪性腫瘍研究会事務局, 東京, 1992
- 2) Horoszewicz JS and Murphy GP: An assessment of the current use of human interferons in therapy of urological cancers. *J Urol* **142**: 1173-1180, 1989
- 3) 丸茂 健: 尿路悪性腫瘍の免疫療法. *日泌尿会誌* **82**: 361-371, 1991
- 4) 里見佳昭: 腎癌の治療の現況と今後の課題. *日泌尿会誌* **81**: 1-13, 1990
- 5) 日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会編: 腎癌取扱い規約. 第1版, 金原出版, 東京, 1983
- 6) 大西哲郎, 町田豊平, 増田富士男, ほか: 腎細胞癌の腫瘍径が有する臨床的意義に関する検討. *日泌尿会誌* **81**: 569-576, 1990
- 7) Hrushesky WJ and Murphy GP: Current status of the therapy of advanced renal carcinoma. *J Surg Oncol* **9**: 277-288, 1977
- 8) deKernion JB and Lindner A: Treatment of advanced renal cell carcinoma. In: *Renal tumors.: Proceedings of the first international symposium on kidney tumors.*, pp. 641-659, Alan R. Liss, Inc., New York, 1982
- 9) Bassil B, Dosoretz DE and Prout GR Jr: Validation of the tumor, nodes and metastasis classification of renal cell carcinoma. *J Urol* **134**: 450-454, 1985
- 10) 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
- 11) 本間之夫, 杉本雅幸, 簗和田滋, ほか: 腎細胞癌124例の治療成績. *日泌尿会誌* **81**: 726-731, 1990
- 12) 高士宗久, 坂田孝雄, 中野洋二郎, ほか: 腎細胞癌の臨床病理学的特徴と予後. 一遠隔転移・静脈腫瘍血栓・リンパ節転移に関与する因子の統計学的評価一. *日泌尿会誌* **83**: 321-327, 1992
- 13) Konnak JW and Grossman HB: Renal cell carcinoma as an incidental finding. *J Urol* **134**: 1094-1096, 1985
- 14) 堀井康弘, 妻谷憲一, 夏目 修, ほか: 腎細胞癌の早期発見における CT および US の意義について. *泌尿紀要* **33**: 998-1004, 1987
- 15) 河邊香月: 偶然発見された腎細胞癌. 発見契機の考察と発見方法としての超音波診断法. *臨泌* **42**: 1045-1054, 1988
- 16) Medeiros LJ, Gelb AB and Weiss LM: Renal cell carcinoma. Prognostic significance of morphologic parameters in 121 cases. *Cancer* **61**: 1639-1651, 1988
- 17) Quesada JR: Role of interferons in the therapy of metastatic renal cell carcinoma. *Urology* **34** (Suppl.): 80-83, 1989

(Received on August 19, 1992)

(Accepted on September 3, 1992)

(迅速掲載)