

腎細胞癌の原発巣と遠隔転移巣の組織学的悪性度に関する検討

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室 (主任: 大石幸彦教授)

大西 哲郎, 大石 幸彦, 飯塚 典男, 牧野 秀樹

STUDY ON THE PATHOLOGICAL GRADE IN THE PRIMARY AND DISTANT METASTATIC LESIONS OF RENAL CELL CARCINOMA

Tetsuro Onishi, Yukihiro Ohishi, Norio Iizuka and Hideki Makino

From the Department of Urology, Jikei University School of Medicine

We studied the pathological features of renal cell carcinoma focusing on the changes of grade in the primary and metastatic lesions. The subjects consisted of 46 patients who received both nephrectomy and excision of distant metastatic lesions. As to the grade of metastatic lesions assessed according to the grade of primary lesion, over 40% of metastatic lesions did not coincide with the primary lesion except for grade I.

In the study on the grade in each metastatic organ, as to lung metastasis, the rate of low grade malignancy (grades I and II) was 84.6%, and the same tendency was observed in the spleen (85.7%), adrenal gland of the affected side (71.4%), liver (100%) and brain (66.7%). On the other hand, as to the osseous metastasis, the rate of high grade malignancy (grades III and IV) was 87.5%, and the same tendency was observed in the contralateral adrenal gland (100%) and bladder (100%).

We conclude that a lower grade clones as well as higher grade clones in the primary lesion must be analyzed to elucidate the metastasis of renal cell carcinoma.

(Acta Urol. Jpn. 41: 959-963, 1995)

Key words: Renal cell carcinoma, Pathology, Grade, Primary lesion, Metastatic lesion

緒 言

腎細胞癌原発巣の組織学的所見, 特に悪性度 (grade) は患者の病勢を判断する上で重要であり, かつ予後を左右する因子でもある¹⁻³⁾. しかし, 臨床経過中に遠隔転移巣を手術的に摘除し, かつその病理学的所見を原発巣のそれと比較した報告は数少ない⁴⁻⁶⁾.

今回, 原発巣が摘除でき, かつ臨床経過中に遠隔転移巣に対しても手術的治療を行った症例を抽出し, 原発巣の grade を遠隔転移巣のそれと比較した.

対象症例および方法

1) 対象症例

1957年1月より1994年12月末までに慈恵医大泌尿器科およびその関連施設において治療した腎細胞癌は754例である. これら症例中原発巣を摘除し, かつ遠隔転移巣も手術的に摘除可能であった48例中, 転移巣

の組織学的検討を行いえなかった2例を除く46例を対象とした. 対象症例の治療開始時の臨床的所見はTable 1のごとくである. また今回検討した転移巣は, 単一臓器に転移した例が38例, 多数臓器に転移した例が8例であったが, 検討した検体はすべて一カ所の転移巣から採取した腫瘍巣を用いた (孤立性転移巣が27例, 多発性転移巣が19例). さらに検体の病理学的検討は, 原発巣と転移巣を含めて H&E 染色を施したプレパラート3枚から125枚 (平均7.1枚) を用いてすべて検鏡により行った.

2) 検討項目

- 原発巣と転移巣の grade 比較.
- 転移臓器別にみた転移巣の grade 分布.

なお, stage 分類は Robson の方式⁷⁾ に順じ, grade 分類は Bannayan の4段階方式⁸⁾ を用いた. その他, 病理組織学的取扱いは腎癌取扱い規約⁹⁾ に準じた.

Table 1. 対象症例の治療開始時の臨床的所見

年 齢 (平均)	性 差 (♂ : ♀)	患 側 (L : R)	腫瘍占拠 部 位	腫瘍径 (Median)	Stage (%)	Grade (%)
31~72歳 (62歳)	37 : 9 (4.1 : 1)	32 : 14 (2.3 : 1)	上極 : 14 中部 : 12 下極 : 13 全体 : 7	2~18 cm (7.7 cm)	1 : 13 (28.3) 2 : 15 (32.6) 3A : 1 (2.2) 3B : 3 (6.5) 3C : 2 (4.3) 4A : 1 (2.2) 4B : 11 (23.9)	I : 10 (21.7) II : 20 (43.4) III : 12 (26.1) IV : 4 (8.7)

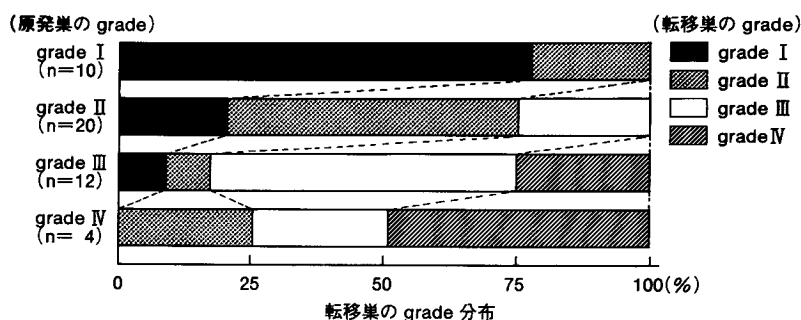


Fig. 1. 原発巣と転移巣の Grade 比較

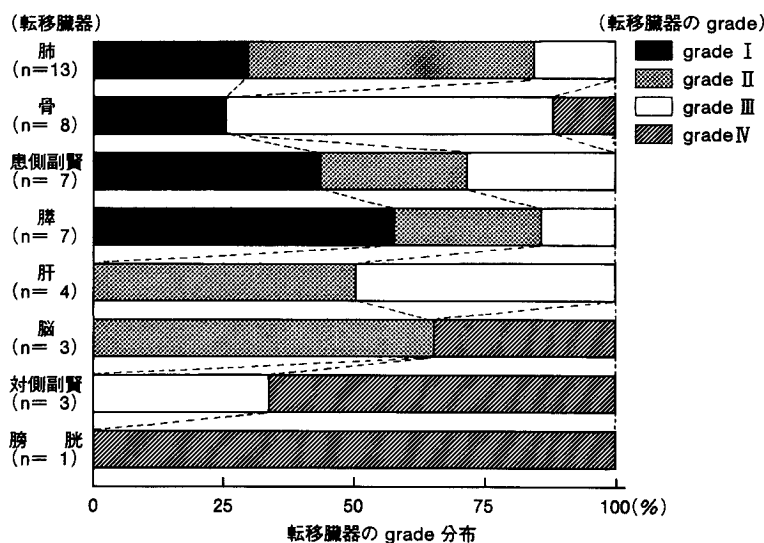


Fig. 2. 転移臓器別にみた転移巣の Grade 分布

結 果

転移巣の手術施行部位は、肺がもっとも多く13例 (28.3%), 続いて骨8例 (17.4%), 脾および患側副腎がそれぞれ7例 (15.2%), 肝が4例 (8.7%), 脳および対側副腎がそれぞれ3例 (6.5%), 膀胱が1例 (2.2%) であった。

1) 原発巣と転移巣の grade 比較

原発巣が grade I であった10例の転移巣をみると、転移巣も grade I が8例 (80%), grade II が2例 (20%), grade III および grade IV は認められなかった。従って、原発巣が grade I の例では、転移巣の grade も原発巣と同様の例が80%で、grade-up の例が20%に認められた (Fig. 1)。

原発巣が grade II であった20例についてみると、転移巣が grade I が4例 (20%), grade II が11例 (55%), grade III が5例 (25%) であり, grade IV は認められなかった。従って, 原発巣が grade II の例は, 転移巣の grade-down が20%, 原発巣と同様の grade が55%, grade-up が25%であった (Fig. 1)。

原発巣が grade III であった12例は, 転移巣が grade I および grade II がそれぞれ1例 (8.3%), grade III が7例 (58.4%), grade IV が3例 (25%) であった。従って, 原発巣が grade III の例は転移巣が grade-down が16.6%, 原発巣と同様の grade が58.4%, grade-up が25%であった (Fig. 1)。

原発巣が grade IV であった4例では, 転移巣が grade I はなく, grade II および grade III がそれぞれ1例 (25%), grade IV が2例 (50%) であった。従って, 原発巣が grade IV の例では転移巣が grade-down した例は50%, 転移巣が原発巣と同様の grade であった例が50%であった (Fig. 1)。

以上の結果, 原発巣が grade I であった例を除けば41.6~50%の例に原発巣の grade と転移巣の grade の不一致を認めた。

2) 転移臓器別にみた転移巣の grade 分布 (Fig. 2)

a. 肺転移 (n=13): 肺転移巣の grade 分布をみると, grade II が最も多く7例 (53.8%), 続いて grade I が4例 (30.8%), grade III が2例 (15.4%) であった。従って, 肺転移巣は low grade (grade I + II) が84.6%を占めた。

b. 骨転移 (n=8): 骨転移巣の grade 分布をみると, grade III が最も多く5例 (62.5%), 続いて grade I が2例 (25%), grade IV が1例 (12.5%) であった。従って, 骨転移巣は high grade (grade III + IV) が87.5%を占めた。

c. 患側副腎転移 (n=7): 患側副腎転移巣の grade 分布をみると, grade I が最も多く3例 (42.8%), 続いて grade II および grade III がそれぞれ2例 (28.6%) であった。従って, 患側副腎転移巣は low grade が71.4%を占めた。

d. 脾転移 (n=7): 脾転移巣の grade 分布をみると, grade I が最も多く4例 (57.1%), 続いて grade II が2例 (28.6%), grade III が1例 (14.3%) であった。従って, 脾転移巣は low grade が85.7%を占めた。

e. 肝転移 (n=4): 肝転移巣の grade 分布をみると, grade II が2例 (50%), grade III が2例 (50%) であった。

f. 脳転移 (n=3): 脳転移巣の grade 分布は, grade II が最も多く2例 (66.7%), grade IV が1例 (33.3%) であった。

g. 対側副腎転移 (n=3): 対側副腎転移巣の grade 分布をみると, grade IV が最も多く2例 (66.7%), その他 grade III が1例 (33.3%) であった。

h. 膀胱転移 (n=1): 膀胱転移巣は grade IV であった。

考 察

腎細胞癌の原発巣の組織学的悪性度 (grade) は, 原発巣摘除後の再発の頻度をみてもきわめて重要な因子であることに加えて, 生存率を算出して検討した結果からも病期 (stage) と並んで重要な予後決定因子である^{1-3,10)}。しかし, 転移という癌独特の病態を検討する場合, 原発巣に加えて転移巣の病理組織学的形態, 特に grade に関して, 臨床経過中の症例を用いての検討は, 筆者の調べた範囲では, 山田らの19例の検討⁴⁾, Hermann らの1例報告⁵⁾があるが, まとまった報告としては福田の100例を集積した報告⁶⁾があるのみである。

今回初診時すでに遠隔転移を有していた症例に加えて, 腎摘後再発症例に対して遠隔転移巣を手術的に摘除しえた46例の原発巣と転移巣の grade を中心に比較検討を行った。

まず原発巣の各 grade 別に転移巣の grade 分布を検討した結果, 原発巣の各 grade において転移巣の grade は50~80% (平均60.8%) が原発巣の grade と同様であった。これに加えて, 原発巣に比較して転移巣が grade-up した症例を検討した結果, 原発巣が grade I ではその比率は20%, grade II では25%, grade III では25%と, 原発巣の grade に関係なくほぼ同率に grade-up が観察された。逆に grade-down に関してみると, 原発巣が grade II では20%, grade III では16.6%, grade IV では50%と, grade IV でやや高率に grade-down が観察された。

今回われわれが用いた grade の判定法は, 基本的には福田⁶⁾の用いた4段階法と同様であり, かつ grade I を除けば原発巣においては各 grade が混在しており, この際最も高い grade をもって原発巣の grade 判定を行っている点も福田¹⁰⁾の判定法と同様であり, われわれの検討結果と福田¹⁰⁾の検討結果を直接比較することは妥当と考える。

原発巣と転移巣の grade の相同性に関して福田¹⁰⁾

の検討では、59%の症例が原発巣と転移巣の grade の一致を認め、grade-up は31%、grade-down は10%であったと報告している。原発巣と転移巣の grade の差異を検討する際、原発巣が grade I である場合転移巣において grade-down は有りえないし、逆に原発巣が grade IV の場合は転移巣において grade-up は有りえない。つまり、この bias は今回の様な検討に際しては十分注意を要するが、われわれの検討結果は福田¹⁰⁾の検討結果に比較して grade-down を除けばきわめて類似している。

転移巣において grade-up した症例は、原発巣の高い grade の部が転移したとする考え方⁶⁾、転移巣において発育過程において grade-up したとする考え方¹¹⁾の二通りの考え方がある。今回の検討から、この理論はきわめて悪性度の低い原発巣を除けば、いかなる grade においてもその比率は変化しないことになる。逆に grade-down に関しては、腫瘍細胞が発育する過程においては grade-down しないという仮定¹²⁾に立ててみると、福田⁶⁾の指摘する、原発巣のより grade の低い clone が転移したと考えるのが妥当である。従って、腎細胞癌では少なくとも50%以上が原発巣の grade と同様の clone が転移することに加えて、原発巣の grade が最も高い grade IV に関しては、50%とかなりの比率で原発巣のより grade の低い clone が転移することになり、この点はきわめて興味ある結果と考える。

今回の、各臓器別 grade 分布をみると、low grade (grade I + II) の占める比率が高かった臓器は、肝 (100%)、脾 (85.7%)、肺 (84.6%)、患側副腎 (71.4%)、脳 (66.7%) であり、逆に high grade (grade III + IV) の占める比率が高かった臓器は、膀胱 (100%)、対側副腎 (100%)、骨 (75%) であった。つまり、転移臓器により grade の異なる腎細胞癌細胞が存在することになる。このことは、臓器により増殖しやすい悪性度の細胞が存在する可能性に加えて、原発巣の各 clone ごとに、より転移しやすい臓器が存在するとする二通りの仮説が立てられる。

今回の検討の限界、言い換えれば問題点として、手術的に転移巣切除症例が肺転移を除けばいずれも10例未満であり、そのため具体的数字を算出して原発巣と転移巣間を比較することの意義付けが困難な点にある。加えて、遠隔転移は単一臓器ばかりでなく、当然すべての転移部位に関して検討が行われていない点も大きな問題である。しかし、少なくとも臨床経過中の症例において明らかとなった事実は、原発巣の grade 判定法に問題があることが上げられる。つまり、

現時点では原発巣を構成するさまざまな clone の内最も悪性度の高い部位をもって原発巣の grade 判定を行っている。しかしこの判定が遠隔転移巣の grade と必ずしも一致しなかった事実が今回の検討から明らかとなった。従って、今後原発巣を構成する clone の中でより転移能の高い clone の判定は原発巣のより高い grade の clone に加えて、より grade の低い clone にも注目した客観的指標の開発が急務と考える。

結 語

原発巣に加えて遠隔転移を手術した46例について、原発巣と遠隔転移巣の grade の変化に関して、各臓器別に検討した。

- 1) 原発巣の各 grade 別に転移巣の grade 分布を比較した結果、grade I を除けば約40%以上の例に原発巣と転移巣の grade の不一致を認めた。
- 2) 各転移臓器別に転移巣の grade 分布を検討した結果、肺転移では low grade の占める比率が84.6%で、同様の傾向が脾転移 (85.7%)、患側副腎転移 (71.4%)、肝転移 (100%)、脳転移 (66.7%) などで認められ、逆に骨転移では high grade の比率が87.5%を占め、同様の傾向が対側副腎転移 (100%)、膀胱転移 (100%) で認められた。

従って、今後腎細胞癌の転移を考える上で、原発巣の grade がより高い clone に加えて、grade の低い clone に関しても十分な検討が必要と考えられた。

文 献

- 1) 大西哲郎, 町田豊平, 増田富士男, ほか: Stage I の腎細胞癌症例の予後に及ぼす因子の解析. 日泌尿会誌 84: 757-762, 1993
- 2) McNichols DW, Segura JW and deWeerd JH: Renal cell carcinoma: Long-term survival and late recurrence. J Urol 126: 17-23, 1981
- 3) 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
- 4) 山田 泰, 上田豊史, 熊澤浄一: 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, 1987
- 5) Hermann WR, Schobl R, Meyer W, et al.: Image processing in pathology. VII. Automated morphometry of tumor cell nuclei in hypernephroma: Comparison between renal tumor and metastasis. Exp Path 21: 71-78, 1982
- 6) 福田百邦: 腎癌の予後決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
- 7) Robson CJ, Churchill BM and Anderson W: The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* **101**: 297-301, 1969
 - 8) Bannayan GA and Lamm DL: Renal tumors. *Pathol Annu* **15**: 271-308, 1980
 - 9) 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, 第2版, pp. 82-87, 金原出版株式会社, 東京, 1992
 - 10) Onishi T, Machida T, Masuda F, et al.: Clinicopathological features of recurrent renal cell carcinoma. *Cancer J* **6**: 184-189, 1993
 - 11) 横路謙次郎, 丹羽太貫, 瀬山敏雄, ほか: 転移の細胞・分子機構. *Oncology* **23**: 40-46, 1990
 - 12) 藤田 也, 三沢信一: 人癌自然史研究とその重要性. *Oncology* **23**: 5-14, 1990
 - 13) Onishi T, Machida T, Imagawa K, et al.: Assessment of biological characteristics in renal cell carcinoma. *Cancer J* **6**: 123-129, 1993

(Received on May 25, 1995)
(Accepted on August 18, 1995)