腎細胞癌の臨床的研究

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室
(主任: 南武教授)

南 武
増 田 富 士 男
佐 々 木 忠 正

A CLINICAL STUDY ON RENAL CELL CARCINOMA

Takeshi Minami, Fujio Masuda and Tadamasa Sasaki

Department of Urology, The Jikei University School of Medicine

(Director: Prof. T. Minami)

Eighty-one patients with renal cell carcinoma encountered in 22 years from 1953 to 1974 were clinically observed.

1) Encounter rates with such patients were 0.16% of outpatients and 1.2% of inpatients.

2) The right and left kidneys were affected with equal frequency. Male patients were more commonly affected, the ratio being 3.8 to 1.

The average age of patients was 56.7 years old.

3) As the initial symptoms, gross hematuria was most frequent (40 cases, 51.2%), followed by nonurologic symptoms (22 cases, 28.2%). This figure (28.2%) seemed to be unexpectedly high. It turned out that the symptoms in 6 cases of the 22 cases had been caused by metastasis.

4) As the classic triad, gross hematuria was most frequent (52 cases, 66.7%), followed by renal mass (38 cases, 48.7%) and flank pain (25 cases, 32.1%). In this connection, 13 cases (16.7%) had none of triad, while only 6 cases (7.7%) had complete classic triad.

5) Nonurologic symptoms were recognized in 53 cases (67.9%). In details, pyrexia (29 cases, 37.2%), generalized fatigue (20 cases, 25.6%), loss of weight (17 cases, 21.8%), anorexia (9 cases, 11.5%), gastorointestinal symptoms, varicocele and symptoms caused by metastasis were observed.

6) The results of hematologic and blood chemical examinations were as follows. Accelerated erythrocyte sedimentation rate was found in 48 cases (61.5%). Anemia was recognized in 14 cases (17.9%), polycythemia being observed in only 1 case (1.3%). Hypercalcemia was found in 8 cases (11.9%) and alkaline phosphatase at a high level was seen in 13 cases (20%). The serum protein fraction was characterized by the increases in α_2 -globulin and γ -globulin. In the subfraction, on the other hand, remarkable increase in haptoglobin was recognized.

7) As diagnostic techniques, pyelography, nephrotomography, renoscintigraphy and renal angiography were most contributory, and RI-angiography was used for 13 cases and proved to be useful.

8) As the therapeutic method, nephrectomy was performed for 68 cases (84%), radiation therapy for 56 cases (72%), chemotherapy for 57 cases (73%).

9) In 10 cases metastasis was found when the renal cell carcinoma was discovered, while in 24 cases metastasis occurred after operation. As to the location and number of metastasis in a total of 34 cases, the lung was most frequent (24 cases, 70.6%), followed by bones, lymph nodes, liver and kidney.

10) The 5-year survival rate of 81 cases observed in the present study was 46.7%, and the rate of 68 cases whose kidneys had been excised was 53.6%. The most important factors of the prognosis were the stage of tumor and renal vein invasion. Patients with elevated erythrocyte sedimentation rate, anemia or dysproteinemia had also distinctly unfavorable prognosis.

緒 言

腎腫瘍は泌尿器科領域における悪性腫瘍のなかでは、膀胱腫瘍、前立腺癌について多い。特に腎細胞癌は臨床的に早期診断がつけにくく、予後も不良であるほか、いわゆる三大症状以外の多彩な尿路外症状を示すことで注目されている。

われわれは慈恵医大附属病院にて、1953年1月より1974年12月までの22年間に81例の腎細胞癌を経験した。これらについて臨床的観察を行ない若干の知見を得たので、文献的考察を加えて報告する。

発生頻度

過去22年間の外来新患者は49,710名、入院患者は6,868名、そのうち腎細胞癌と診断されたものは81例で、外来患者および入院患者に対する比率はそれぞれ0.16%、1.2%であつた。またその間の全腎腫瘍患者は120名で、腎細胞癌はその68%を占めている(表1)。

表1 腎腫瘍の分類

	患 側		計
	右	左	
腎細胞癌	39	42	81 (68%)
Wilms 腫瘍	2	3	5
腎肉腫	1	1	2
腎血管脂肪腫	2	3	5
腎血管腫	2	1	3
腎盂移行上皮癌	8	13	21
腎盂扁平上皮癌		2	2
腎被膜腫瘍	1		1
計	55	65	120

これらは従来との報告と比べて大差はない。足立¹⁾、高安²⁾はそれぞれ外来患者の0.14%、0.19%、入院患者の1.1%、1.35%と報告しており、全腎腫瘍に対する比率も67.6%、70.1%と自験例とほぼ同様である。

しかしこの81例を年度別にみると、初期の1955年から1964年までの10年間は20例で、入院患者に対する比率は0.78%であるのに対し、最近の10年間(1965~1974年)は59例、1.5%で、その増加が注目される。

患側、性別、年齢

患側は右39例、左42例で左右差なく、性別では男子64例、女子17例と、男子は女子の約3.8倍であつた。

表2 腎細胞癌の性別・年齢

	20~29	30~39	40~49	50~59	60~69	70~79	計
男		3	6	32	14	9	64
女	1	1	5	9	1		17
計	1	4	11	41	15	9	81

年齢は29歳から76歳にみられたが、50歳台が41例と半数を占め、平均年齢は56.7歳であつた(表2)。

これらは何れも従来との報告^{1)~4)}と大差はないが、腎細胞癌が男子に多いのは、腎細胞癌の原因が性ホルモンの関係するという説に関連し、ホルモン療法の展開につながっている。

また男女別の平均年齢をみると、男子58歳、女子50.6歳と、女子では男子より若く発生する傾向がみられた。

初発症状

三大症状の1つである肉眼的血尿が78例中40例、51.2%と最も多く、ついで腎部疼痛11例、14.1%で、腎部腫瘍は4例にすぎない。

一方尿路外の症状を初発症状としたものが78例中22例、28.2%にみられている。すなわち全身倦怠感7例、発熱5例、食欲不振3例、体重減少3例、大腿部痛2例、咳嗽2例、心窩部痛、下痢、下肢の運動障害、下肢のしびれ感、皮膚腫瘍が各1例にみられた。また人間ドックでの健康診断で発見されたものが1例ある(表3)。

表3 初発症状

症 状	例 数
肉 眼 的 血 尿	40 (51.2%)
腎 部 疼 痛	11 (14.1%)
腎 部 腫 瘍	4 (5.1%)
全 身 倦 怠 感	7 (9.0%)
発 熱	5 (6.4%)
食 欲 不 振	3
体 重 減 少	3
大 腿 部 痛	2
咳 嗽	2
心 窩 部 痛	1
下 痢	1
歩 行 障 害	1
下 肢 の し び れ	1
皮 膚 腫 瘍	1
無症状(人間ドックで発見)	1

血尿が初発症状として最も多いことは、従来の報告^{9)~6)}でも同様で、57~62%に認められているが、腎部疼痛、腎部腫瘍はそれぞれ25~51%、19~20.4%とわれわれの症例より多くみられている。

これに対し自験例で、三大症状以外の尿路外の症状を初発症状としたものが22例、28.2%にみられたことは注目し得る。腎細胞癌症例のうち、かなりの数が全身倦怠感、発熱、食欲不振、体重減少、胃腸症状あるいは肝機能障害など不定の愁訴で始まることを認識すべきで、そのことが本症の早期診断、予後の改善に役立つことはWarren⁷⁾も言う通りである。

また大腿部痛、下肢の運動障害、咳嗽、皮膚腫瘍など、転移による症状を初発症状としたものが6例にみられた。

症状の発現より受診までの期間は、48例、59%が6カ月以内に来院しているが、3年以上が10例、5年以上経過していたのが4例あつた。

三大症状

81例中記載の明らかな78例の臨床症状は、まとめて表4に示したが、まず三大症状について検討する。

1. 血尿

初発症状としてだけでなく、全経過中に肉眼的血尿を認めたものは52例、66.7%である。顕微鏡的血尿のみみられた5例を加えると57例、73.1%に血尿が生じている。大越⁹⁾の28例の統計によると、肉眼的血尿は8例、28.5%と少ないが、これはすべて剖検例であり、対象の相違を考えねばならない。一方 Riches⁹⁾ は62%、高安²⁾ は59.8%とわれわれに近い値を示しており、血尿が腎細胞癌の最も多い症状であることは間違いないし、血尿がある例は尿路の癌を否定し得ない限り、安易な診断名をつけてはならない¹⁰⁾。

2. 腎部腫瘍

腎細胞癌における腎部腫瘍の発現頻度は、6.8~68%^{9)~6)}と報告されているが、自験例では38例、48.7%にみられた。このうち患者自身が腫瘍を自覚したのは12例で、15.4%にすぎず、のこりの26例は来院時の検査で始めて認めたものである。

腎部腫瘍の触知には注意深い触診が必要であり、同時に肝腫、脾腫との鑑別が大切である。

3. 腎部疼痛

25例、32.1%に腎部疼痛がみられた。このうち22例は鈍痛で、3例のみが疝痛であつた。腎盂腫瘍の疼痛に比べて疝痛の頻度が少ないのは、凝血塊の尿管通過の頻度

表4 臨床症状

症 状	例 数
肉 眼 的 血 尿	52 (66.7%)
顕微鏡的血尿	5 (6.4%)
腎 部 腫 瘍	38 (48.7%)
腎 部 疼 痛	25 (32.1%)
発 熱	29 (38.7%)
全身倦怠感	20 (25.6%)
体 重 減 少	17 (21.8%)
食 欲 不 振	9 (11.5%)
精系静脈瘤	6 (7.7%)
大 腿 部 痛	5 (6.4%)
心 窩 部 痛	3
悪 心 嘔 吐	3
下 痢	2
咳 嗽	2
下肢運動障害	2
下肢しびれ感	2
便 秘	1
胃 部 不 快 感	1
頭 痛	1
頸 部 痛	1
膀胱直腸障害	1
皮 膚 腫 瘍	1

が少ないためであろう。

腎細胞癌の疼痛は腫瘍の発育による被膜の緊張、腎周囲組織への波及、さらに凝血、腫瘍塊による尿路の通過障害に起因するといわれている。われわれの疝痛を生じた3例は何れも強血尿を伴なっており、凝血塊によるものと考えられる。

ここで注意すべきことは、肉眼的血尿、腫瘍の自覚、腎部疼痛の全くなかつたものが13例、16.7%あつたことである。Riches⁹⁾ は17%に、Evans¹¹⁾ は約1/3に三大症状がみられないといっている。

また逆に、以上の三大症状のそろつたものはわずかに6例、7.7%にすぎず、そのうちの3例には転移を認めており、三大症状の出そろつた例には、その過半数ですでに転移があると考えてよい。

尿路外の症状

1. 発熱

発熱は29例、37.2%にみられ、その程度は微熱より39℃以上まで種々であつた。29例中28例は発熱以外の症状

も伴なっていたが、1例のみは発熱を唯一の症状として来院している。このように腎細胞癌のなかには、原因不明の発熱を唯一の症状とする症例も報告¹²⁾¹³⁾されており、McCormack¹³⁾は40歳以上で原因不明の発熱がある場合は、腎細胞癌を疑うべきだとのべている。またBowman¹⁴⁾は腎細胞癌の腎外三大症状として、貧血、発熱および高ハプトグロビン血症をあげ、これらが古典的な三大症状に先行するとのべている。

一般に発熱は、転移のない例では腎摘除後に下熱している。また一旦下熱した後、再発熱とともに肺転移を認めた例があり、腎摘除後の再発熱は腫瘍再発の前兆として注意しなければならない。

発熱の頻度は一般に9~68%^{13)15)~17)}にわたっており、その程度は微熱より40℃以上に達する¹⁵⁾。この発熱の原因については、腎細胞癌の壊死、異種蛋白の吸収によるアナフィラキシー、腫瘍細胞による pyrogen の産生のためなどの説がある¹⁸⁾。

2. 全身倦怠感、体重減少、食欲不振。

20例、25.6%に全身倦怠感がみられたほか、体重減少が17例、21.8%、食欲不振が9例、11.5%にみられた。これらの症状は各々独立して生ずるほか、併発することもあり、結局以上の症状のいずれかがみられたのは30例、38.5%であった。

Melicow¹²⁾は腎細胞癌577例中全身倦怠感37例(6.4%)、体重減少69例(12%)、食欲不振24例(4.2%)をみており、Warren¹⁹⁾も400例中全身倦怠感56例(14%)、体重減少86例(22%)、食欲不振62例(16%)を認めており、腎細胞癌にはこれらの全身症状が多くみられる。

3. 胃腸症状

胃腸症状を有したものは8例で、心窩部痛3例、悪心嘔吐3例、下痢2例、胃部不快感、便秘が各1例にみられた。上記8例のうち2例は下痢、心窩部痛を初発症状として来院し、精査により尿路症状のない腎細胞癌が明らかになったが、術後22年および9年の現在2人とも健在である。

4. 精系静脈瘤

精系静脈瘤は6例、7.7%にみられた。4例は左腎細胞癌で左側に、2例は右腎細胞癌で右側に発生していた。6例中5例は臥位でも消失しなかつた。左側の1例は臥位で消退したが、手術時に腎静脈内への腫瘍栓塞が認められた。

精系静脈瘤の頻度は0.6~11.9%⁵⁾⁹⁾¹²⁾と報告されている。左側は正常人でも独立の現象として認められるの

で、この徴候は実際上それほど重要なものではないとの考えもある⁹⁾。しかし静脈瘤が急に大きくなつた時や、臥位でも消失しない時、または右側にみられる例では腎細胞癌との関係が考えられ、診断上甚だ価値がある。

5. 転移による症状

転移による症状を示したものは9例あり、その症状は大腿部痛4例、下肢運動障害2例、咳嗽2例、膀胱直腸障害、頭痛、頸部痛、皮膚腫瘍が各1例であつた。

9例中4例は、転移病巣の生検などによる組織検査ではじめて腎が原発巣と考えられ、精査の結果腎細胞癌が認められた例である。

Warren¹⁹⁾は腎細胞癌の15%が転移による症状で発見されたといい、その初発症状としては骨の痛みと咳嗽が多いとのべている。

臨床検査成績

1. 貧血

赤血球数 350×10^4 、Hb 11g/dl以下の貧血は78例中14例、17.9%にみられた(表5)。14例中低色素性貧血は5例で、7例が正色素性、2例が高色素性貧血であつた。また肉眼的血尿を有したものは14例中6例のみであつた。したがって腎細胞癌の貧血は、出血のみでは片づけられず、悪性腫瘍性貧血が多いと思われる²⁰⁾。

貧血は17~44%²⁰⁾にみられるといわれる。自験例14例中13例は全身倦怠感、発熱、食欲不振などを伴ない、さらに6例は遠隔転移を生じており、貧血はこれら全身症状を有する例や転移例に多いといえる。

2. 赤血球增多症

赤血球增多症は78例中1例(1.3%)のみで、赤血球数 651×10^4 、Hb 20.0g/dl、Ht 58%であつた。

表5 血液検査値

		頻 度	%
赤 血 球 数	赤血球增多症	1/78	1.3
	正常	63/78	80.7
	貧血	14/78	17.9
赤 沈	亢進(30mm/hr以上)	48/78	61.5
	30mm/hr以下	30/78	38.5
カルシウム	高値	8/67	11.9
	正常	59/67	88.1
アルカリ フォスファターゼ	高値	13/65	20.0
	正常	52/65	80.0

赤血球增多症は腎細胞癌の2～5%⁽¹²⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾にみられるといわれる。Warren¹⁹⁾は400例中19例(4.8%)に本症を認め、その発生機序は、腫瘍組織からエリスロポエチン様物質が分泌されるためといっている。

自験例は腎摘除が不能であつたため、腫瘍摘除後の経過については言及出来ないが、一般には腎腫瘍が摘出されると赤血球增多は消失し、腫瘍再発のない限り正常にとどまるといわれる。

3. 赤沈

赤沈は1時間値30mm以上の亢進が48例、61.5%にみられた(表5)。一方11例が1時間値10mm以下であつた。

貧血を有する14例中13例は赤沈が亢進しており、赤血球增多症のみられた1例は、1時間値5mmであつた。発熱例29例では22例、75.8%に赤沈が亢進していた。また血清蛋白分画との関係を見ると、赤沈亢進例では α_2 -globulin, γ -globulinの明らかな増加傾向がみられた。さらに糖蛋白についてみると、赤沈亢進群では prealbumin, α_2 -HSglycoprotein, transferrin等の減少, α_1 -antitrypsin, haptoglobin, α_1 -acid-glycoprotein等の増加がみられた。

4. 高カルシウム血症

高カルシウム血症は67例中8例、11.9%にみられた(表5)。8例中5例には、骨転移があつたが、のこりの3例には認められなかつた。3例とも腎摘除後に血中カルシウム値が正常にもどつた。

なお腎結石を合併した3例、腫瘍の石灰化を示した3例は、いずれも血中カルシウム値は正常であつた。

Warren²¹⁾は118例中15例、13%に高カルシウム血症を認め、かつ術後この値が正常にもどれば腫瘍は完全に摘出されており、再上昇は腫瘍の再発を意味するので、予後をする上で価値があつたとのべている。

5. 血清蛋白像

65例について血清蛋白像をみたが、albuminの減少, α -globulin, γ -globulinの増加がみられた。特に α_2 -glo-

bulin, γ -globulinの増加が特徴的であつた(表6)。このdysproteinemiaを示す例は赤沈亢進、貧血、発熱、CRP陽性のものが多く、腫瘍のstageのうえからも進行例が多数を占めていた。

腎細胞癌の血清蛋白像については、 α_2 -globulinの増加を指摘したものが多い。²²⁾⁽²³⁾里見は²⁴⁾ albuminの減少, $\alpha_1, \alpha_2, \beta, \gamma$ -globulinの増加, A/Gの逆転がみられたと報告しているが、自験例でも α_1 -globulinを除いて同様の変動がみられた。

さらに23例について、免疫電気泳動法および一元免疫拡散法により、そのsubfractionについて検討したが、²⁵⁾ albumin系では prealbuminの減少, α_1 分画では α_1 -antitrypsinと α_1 -acid-glycoproteinの増加がみられ、 α_2 分画では haptoglobinの著明な増加と ceruloplasminの増加、および α_2 -macroglobin, α_2 -HSglycoproteinの減少傾向がみられ、 β 分画では transferrinの減少がみられた(図1)。

一方免疫 globulin は IgG, IgA の増加傾向がみられた(図2)。

6. 肝機能検査

図1 血清糖蛋白濃度の変動

表6 血清蛋白濃度と分画

	濾紙法30例 (g/dl)	セルローズ・アセテ ート法35例 (g/dl)
Total protein	7.14 ± 0.958	7.320 ± 0.769
Albumin	3.608 ± 0.676	3.794 ± 0.349
α_1 -Globulin	0.377 ± 0.135	0.401 ± 0.104
α_2 -Globulin	0.785 ± 0.249	0.906 ± 0.220
β -Globulin	0.844 ± 0.205	0.815 ± 0.179
γ -Globulin	1.492 ± 0.501	1.358 ± 0.468

図2 血清免疫グロブリン濃度の変動

肝機能検査としては、65例に上述の α_2 -globulin とともにアルカリフォスファターゼ、血清ビリルビン、プロトロンビン時間、GOT、GPT を測定した。

アルカリフォスファターゼは13例、20%に高値を示したが(表5)、高ビリルビン血症は3例、低プロトロンビン血症は2例のみであり、GOT、GPT も各1例に軽度の上昇をみたのみであった。

アルカリフォスファターゼ値の上昇していた13例中、4例には骨転移がみられた。しかし他の9例は骨に異常を認めず、この高値は肝機能障害によるものと考えられた。9例中1例は高ビリルビン血症を、1例は低プロトロンビン血症を伴っていた。

9例中、腎摘除を行ない且つ術後検査を定期的に行なったものは6例で、このうち5例は腎摘除後にアルカリフォスファターゼ値は正常となり、術後6カ月～2年の現在再発なく健在である。1例は腎摘除後も高値がつづいたが、2カ月目に肺転移が証明された。以上より、肝機能が術後正常になることは腫瘍が完全に摘出されたことを意味し、予後の情報を得ることが出来る。

Utz²⁶⁾ は148例の腎細胞癌患者に肝機能検査としてBSP試験、血清ビリルビン値、プロトロンビン時間、アルカリフォスファターゼ、 α_2 -globulin の測定を行ない、この5つの検査のうち3つ以上異常であったものが

60例、40%の多くにみられたといっている。60例とも肝に転移はなく、生検による組織学的検査で、reactive hepatitis の像をみている。また腎摘除後これらの値が正常になった例は、予後がよいことを報告している。

われわれはその後の症例で、肝機能障害を主徴とした2例(河井某, 38歳, 男, 桑田某, 46歳, 男)を経験している。後者は2年前から他に著しい症状なく、疲れると GOT、GPT が150単位/ml 前後になっていたという。詳しくはあとで報告するが、Lemmon²⁷⁾や Warren⁷⁾もいつているように、原因不明の肝機能障害は腎細胞癌を暗示していると考えなければならない。

診断

診断には以上の臨床症状、諸検査成績とともに、腎部単純撮影、排泄性および逆行性腎盂撮影、後腹膜気体撮影、腎断層撮影、腎シンチグラフィー、腎動脈撮影を行なってきたが、最近ではさらに下大静脈～選択的腎静脈撮影、RI 腎アンギオグラフィーを施行している。

腎部単純撮影で3例、3.7%に腫瘍の石灰化を、おなじく3例、3.7%に腎結石の合併をみた。

腎動脈撮影は1957年より原則として全例に施行しているが、本症の確定診断、特に嚢胞との鑑別に有用であった。

腎シンチグラフィーは1966年より施行している。一般に本法では直径2 cm以下の小さい腫瘍は描出できない。Simmons²⁸⁾は腎腫瘍の診断には腎盂撮影の方がすぐれているといっている。しかしシンチグラフィーは腎の局在機能をする方法としては最良で、腫瘍が比較的小さく腎被膜に近い場合、腎盂撮影では明瞭でなかった腫瘍を、腎シンチグラムで明らかな欠損像として認めた例を経験している²⁹⁾。本法は腎動脈撮影よりも患者への負担が少なく、腎細胞癌の疑われる症例には腎動脈撮影のまえ、またはこれの行えない例に施行してみるべき診断法である。

Bosniak³⁰⁾ は腎断層撮影を、腎の腫瘍と嚢胞との鑑別に用いて効果をあげているが、われわれも1966年より施行しており、腎細胞癌の診断、特に嚢胞との鑑別に有用であった。また腫瘍が外方に発育して腎盂腎杯の変化が乏しい場合に、本法でネフログラムを明瞭に描出することにより、腎細胞癌の診断が容易であった例もあった。

さらに最近の13例には、⁹⁹Tc-(Sn) DTPA による RI 腎アンギオグラフィー³¹⁾を行ない、12例に診断的価値があった。図3は¹⁰³Hg ネオヒドリンによる腎シンチグラムで陰影欠損を示した左腎上極に、本法による血管相で

図3 RI腎アンギオグラフィー

図4 腎動脈撮影

は血流を認め、腎細胞癌と診断できた。図4はその腎動脈像である。

治療

81例中73例に手術を施行した。68例は腎摘除を行ない、5例は試験開腹に終っている。また全身状態や、腫瘍の進行状態などより手術を行わず、保存的治療のみを施行したものが8例ある。

腫瘍のための腎摘除は、著者らは比較的早くから経腹膜的不におこない、まず腎茎血管を結紮し、腎筋膜、腎周囲脂肪組織およびリンパ節を含めて摘出するようにしてきた。しかし Robson³²⁾ らもいうように、胸腹式は視野が一層広く且つ腎静脈や下大静脈内浸潤例の手術に好都合である。われわれも4年前から症例を選んで行なっているが、今後は Middleton³³⁾ のいうごとく、原則として胸腹式を行なう予定である。

併用療法は主として放射線療法、化学療法を行ない、一部の症例にホルモン療法やBCG療法を施行している。

腎細胞癌に放射線療法が有効であることは Riches⁹⁾ の報告以来一般に認められており、われわれも1958年より56例に施行した。初期は術後照射が主であったが、最近の13例は術前、腎部への Linac 照射を3000~5000rads 行なっている。

化学療法は1958年より57例に行ない、mitomycin C, 5-fluorouracil, cytosine arabinoside, thio-Tepa, endoxan, chromomycin C などを用いた。しかし腎細胞癌に対する化学療法の効果は悲観的であり、期待するほどの効果はえられていない。³⁴⁾³⁵⁾ したがって今日の課題としては、作用機序の異なる抗癌剤の併用療法、あるいは抗癌剤の癌支配動脈内注入などの新しい投与方法が検討されなければならない。

われわれは最近の25例に、5-fluorouracil, mitomycin C, cytosine arabinoside の三剤併用療法を行ない、肺転移巣の縮小などをみているが、さらに長期間観察し、予後におよぼす効果について検討したい。また2例ではあるが、術前抗癌剤の腎動脈内持続注入を行ない臨床的、組織学的に有効であった。青戸分院の5例を加えた7例の経験から、本治療法は全身投与に比べて抗腫瘍効果が著しく、一方副作用の少ないことは明らかであり、比較的容易に施行できるので、適応症例を選んで行なう価値があると考えられる³⁶⁾³⁷⁾。

われわれの腎細胞癌に対する最近の治療方針は、術前腎部への Linac 照射を3000~5000rads 行なった後、1~2週後に腎摘除を施行し、術後化学療法として5-fluo-

rouracil, mitomycin C, cytosine arabinoside の三剤を週2回、合計10回を1クールとして投与するのを原則としている。

転 移

初診時すでに転移のみられた例は10例、12.8%である。このうち6例は転移による症状を初発症状として来院している。10例中7例に腎を摘除し、このうちの3例には転移巣（大腿骨、後頭骨、皮膚）の摘出術も行なった。その他の例には放射線療法、化学療法を施行した。

転移を有する腎細胞癌に対するわれわれの治療方針は、全身状態が許すかぎり腎を摘除する。これは腎摘除後肺転移が自然消失した報告³⁹⁾があるほか、どの時期でも、腎摘除例の方が非腎摘除例よりも常にその生存率が高い³⁹⁾からである。

初診時転移のあつた10例と、術後転移を認めた24例を加えた34例の転移部位は表7のごとくである。諸家の報

表7 転移部位

部 位	例 数
肺	24 (70.6%)
骨	15 (44.1%)
リンパ節	7 (20.6%)
肝	2
腎	2
腸	2
副腎	1
膀胱	1
皮膚	1
心	1

告^{2) 3) 8)}と同様に肺が24例、70.6%と最も多く、ついで骨15例、44.1%、リンパ節7例、20.6%、肝、腎の順であつた。

予 後

予後は1963年のinternational symposium on end results of cancer therapy で採用された生存率の計算法⁴⁰⁾に準じて算出した。

全81例の1年生存率は70.7%、3年生存率49.2%、5年生存率46.7%であつた。生存率の推移をみると、2年以内に約半数が死亡し、以後は比較的緩慢なカーブをとっているのがわかる（図5）。

腎細胞癌の5年生存率は30~87%^{1) 2) 9) 32) 41) 42)}といわれているが、多数例の報告には大差はない。予後を支配す

図5 生存率

る因子としては、1) 術前の症状と持続期間、2) 腫瘍の大きさ、重量、3) 淡明、顆粒の細胞型、4) 組織学的悪性度、5) 静脈への浸潤、6) stage、7) 治療法などがあげられるが、Riches⁴²⁾は現在でも組織学的悪性度の方を重視し、Grabstald³⁴⁾はstageを最も重要視している。

腎摘除例と非腎摘除例に分けてその予後をみると、腎摘除群68例では1年生存率76%、3年生存率56.5%、5年生存率53.6%と、過半数が5年間以上生存したのに対し、非腎摘除群13例では1年生存率44%、3年生存率13.2%と予後は甚だ不良である（図5）。

つぎに腎摘除例について、静脈への腫瘍浸潤と予後との関係を見ると、静脈浸潤のなかつた27例の1年生存率は80.8%、2年生存率62.9%、3年生存率57.4%であるのに対し、静脈浸潤のあつた25例の生存率は1年65.2%、2年47.4%、3年47.4%である（図6）。これにより腫瘍の静脈浸潤は、すでに報告した通り⁴³⁾、明らかに予後を不良にするが、その大きな影響は2年までと考えられた。この点について Myers⁴⁰⁾も、508例の腎細胞癌の10年以上に亘る予後観察より同様のことを指摘しており、静脈浸潤が予後に大きな影響を与えるのは2年までであり、それ以後は組織の悪性度がより関与するといっている。

発熱、赤沈亢進、貧血、dysproteinemiaの予後におよぼす影響をみると、これらのみられた例は明らかに予後が不良であつた。

腎細胞癌のstageについては、Flocks and kadesky⁴⁴⁾

図6 静脈浸潤と生存率

の分類法に従った。すなわち stage 1 は腫瘍が腎被膜内に限局するもの、stage 2 は腎基部または腎周囲の脂肪織内へ浸潤するもの、stage 3 は所属リンパ節に転移のあるもの、stage 4 は遠隔転移のあるものとした。stage と予後との関係について、各々の3年生存率をみると、stage 1 (25例) は81.3%、stage 2 (19例) は40.7%、stage 3 (10例) は27.9%、stage 4 (7例) では生存例なく、腫瘍の stage は予後に関与する最も大きな因子の1つであることがわかる(図7)。

著者の1人、南の手術例中最長生存者は、1953年9月9日に腎摘除した当時46歳の竹中某、男で、手術後21年余の今日再発なく元気である。摘出腎は831gで、腫瘍は右腎の半分余を占めていたが、幸にまだ被膜外にはおよんでいなかった。

腎細胞癌の特徴の1つとして、原発巣の進行が異常におそいことや、長期間に亘る潜在性遠隔転移がみられることがある。Schwarz⁴⁵⁾ は19年後に転移をみた例を報告しているが、自験例のなかにも、腎摘除後7年目に肺転移を生じ、腎摘除後7年11カ月で死亡した例がある。また進行例で、術前照射の後ようやく腎摘除を施行したが、術後5年目に下腿に転移を生じた。しかし放射線療法で軽快し、その後2年を経た現在も元気である例もある。さらに青戸分院の例で、腫瘍の浸潤が強いため試験開腹に終り、probe による組織診断で腎細胞癌と診断さ

図7 stage と生存率

れた症例が、その後特に治療をうけることなく8年間生存した例もある。本症は進行の非常におそいもののあることや、遅延性転移がみられることも1つの特徴である。

結 語

われわれが慈恵医大附属病院にて、過去22年間(1953~1974年)に経験した腎細胞癌81例について、臨床的観察を行なった。

- 1) 頻度は外来患者の0.16%、入院患者の1.2%であったが、最近増加の傾向が認められる。
- 2) 患側には左右差を認めず、男子は女子の3.8倍であった。年齢は50歳台が半数を占め、平均年齢は56.7歳であった。
- 3) 初発症状としては肉眼的血尿が40例、51.2%と最も多かったが、尿路外の症状を初発症状としたものが22例、28.2%の多数にみられた。また22例中6例は転移による症状であった。
- 4) 三大症状としては肉眼的血尿が52例、66.7%と最も多く、ついで腎部腫瘍38例、48.7%、腎部疼痛25例、32.1%であった。注意すべきことは肉眼的血尿、腫瘍の自覚、腎部疼痛の全くないものが13例、16.7%であったことであり、逆に三大症状のそろつたものはわずかに6例、7.7%にすぎなかった。

5) 尿路外の症状としては発熱が29例, 38.7%にみられたが, このなかの1例は発熱を唯一の症状として来院した。その他全身倦怠感20例, 25.6%, 体重減少17例, 21.8%, 食欲不振9例, 11.5%に認められたほか, 胃腸症状, 精系静脈瘤, 転移による症状などもみられた。

6) 臨床検査では貧血が14例, 17.9%, 赤沈亢進が48例, 61.5%にみられたが, 赤血球増多症は1例, 1.3%のみであつた。高カルシウム血症は8例, 11.9%にみられ, このうち3例には骨転移が認められなかつた。血清蛋白分画では α_2 -globulin, γ -globulinの増加が特徴的であり, subfractionではhaptoglobinの著明な増加がみられた。アルカリフォスファターゼは13例, 20%に高値を示したが, このうち9例は肝機能障害によるものと考えられた。

7) 診断法としては腎盂撮影, 腎シンチグラム, 腎断層撮影, 腎動脈撮影のほか, RI腎アンギオグラフィーを13例に行ない有用であつた。また血清蛋白のsubfractionの検索もよき参考になり, 原因不明の肝機能障害例には注意しなければならない。

8) 治療としては腎摘除術を68例, 84%に施行し, 放射線照射は56例, 72%に, 化学療法は57例, 73%に行なつた。

9) 転移は初診時10例, 12.8%にみられた。術後転移の生じた24例を加えた34例の転移部位は, 肺が24例, 70.6%と最も多く, ついで骨, リンパ節であつた。

10) 81例の5年生存率は46.7%, 腎摘除例68例の5年生存率は53.6%であつた。予後に関与する因子としては, 腫瘍のstage, 静脈への浸潤が最も重大であり, 赤沈亢進, 貧血, 発熱, dysproteinemiaを示す症例も明らかに予後は不良であつた。

文 献

- 1) 足立 明: 泌尿紀要, 6, 556, 1960.
- 2) 高安久雄, 上野 精: 日本臨床, 32, 2298, 1974.
- 3) 原田 忠, 菅原博厚, 渋谷昌良, 土田正義: 泌尿紀要, 19, 9, 1973.
- 4) 柿崎 勉: 日泌尿会誌, 48, 245, 1957.
- 5) 赤坂 裕: 日泌尿会誌, 35, 240, 1943.
- 6) Norman, A.H.: J. Urol., 57, 669, 1947.
- 7) Warren, M.M., Kelalis, P.P. and Utz, D.C.: J. Urol., 104, 376, 1970.
- 8) 大越正秋, 長谷川昭: 日泌尿会誌, 59, 1105, 1968.
- 9) Riches, E.W., Griffiths, I.H. and Thackray, A.C.: Brit. J. Urol., 23, 297, 1951.
- 10) 南 武: 日本医事新報ジュニア版, 71, 7,

- 1968.
- 11) Evans, J.A., Halpern, M. and Finby, N.: J.A.M.A., 175, 201, 1961.
- 12) Melicow, M.M. and Uson, A.C.: J.A.M.A., 172, 146, 1960.
- 13) McCormack, L.L.: J. Urol., 86, 518, 1961.
- 14) Bowman, H.S. and Martinez, E.J.: Ann. intern. Med., 68, 613, 1968.
- 15) Berger, L. and Sinkoff, M.W.: Amer. J. Med., 22, 791, 1957.
- 16) Böttiger, L.E. and Ivemark, B.I.: J. Urol., 81, 512, 1959.
- 17) Ewert, E.E., Conception, R.L. and Pires, E.M.: Med. clin. N. Amer. 47, 431, 1963.
- 18) Bennington, J.L. and Kradjian, R.M.: Renal Carcinoma. p. 184, Saunders Co., Philadelphia, 1967.
- 19) Warren, M.M., Utz, D.C. and Kelalis, P.P.: Minnesota Medicine, 54, 503, 1971.
- 20) 吉利 和, 大橋辰哉, 関口英輔, 小磯謙吉, 蘇清林, 久米章司, 中島 章: 最新医学, 18, 1145, 1963.
- 21) Warren, M.M., Utz, D.C. and Kelalis, P.P.: Ann. Surg., 174, 863, 1971.
- 22) Gordon, D.A.: Canad. Med. Ass. J., 88, 61, 1963.
- 23) Mcphedran, P., Finch, S.C., Nemesson, Y.E. and Barns, M.G.: Ann. Int. Med., 76, 439, 1972.
- 24) 里見佳昭: 日泌尿会誌, 64, 195, 1973.
- 25) 佐々木忠正: 慈恵医誌, 90, 1, 1975.
- 26) Utz, D.C., Warren, M.M., Gregg, J.A. Ludwig, J. and Kelalis, P.P.: Mayo Clin. Proc., 45, 161, 1970.
- 27) Lemmon, W.T., Jr., Holland, P.V. and Holland, J.M.: Amer. J. Surg., 110, 487, 1965.
- 28) Simmons, J.L. and Jones, M.A., Jr.: J. Urol., 90, 642, 1963.
- 29) 増田富士男, 南 孝明, 南 武: 泌尿紀要, 17, 57, 1971.
- 30) Bosniak, M.A. and Faegenburg, D.: Radiology, 84, 692, 1965.
- 31) 大石幸彦: 慈恵医誌, 89, 1, 1974.
- 32) Robson, C.T.: J. Urol., 89, 37, 1963.
- 33) Middleton, R.G. and Presto, A.J., III: J. Urol., 110, 36, 1973.
- 34) Grabstald, H.: N.Y. state J. Med., 64, 2771, 1964.
- 35) 高井修道: 臨泌, 26, 特191, 1972.
- 36) 増田富士男: 臨泌, 26, 特193, 1972.
- 37) 増田富士男, 佐藤 勝, 南 孝明, 南 武: 日泌尿会誌, 62, 608, 1971.
- 38) Everson, T.C.: Ann. N.Y. Acad. Sci., 114,

721, 1964.

- 39) 岡 直友, 長谷川辰寿: 日泌尿会誌, **59**, 311, 1968.
- 40) 栗原 登, 高野 昭: 癌の臨床, **11**, 628, 1965.
- 41) Myers, G.H., Jr., Fehrenbaker, L.G. and Kelalis, P.P.: J. Urol., **100**, 420, 1968.
- 42) Riches, Sir E.: in Current Controversies in urologic Management, Scott, R., p. 38,

Saunders Co., Philadelphia, 1972.

- 43) 南 武, 細部 一, 川口安夫: 日泌尿会誌, **54**, 442, 1963.
- 44) Flocks, R.H. and Kadesky, M.C.: J. Urol., **79**, 196, 1958.
- 45) Schwarz, G.R., Borden, T.A. and Bergreen, P.W.: J. Urol., **111**, 445, 1974.

(1975年4月1日受付)