フェナセチン乱用によると思われる腎盂腫瘍の1例

木村光隆
松原正典
諏訪純二
杏林大学泌尿器科
松山恭輔
宍戸悟
千野一郎

A CASE OF RENAL PELVIC TUMOR DUE TO PHENACETIN ABUSE

Mitsutaka Kimura, Masanori Matsubara, Junji Suwa, Kyosuke Matsuyama,
Satoru Shishido and Ichiro Chino

Department of Urology, Kyorin University School of Medicine

A 46-year-old female has abused phenacetin-containing analgesics because she had severe headache since 1957. In 1978 she was admitted to the Department of Internal Medicine in our hospital because of severe headache. The diagnosis of psychogenic headache, phenacetin nephropathy and granulocytopenia due to analgesic abuse was made. DIP showed left contracted kidney but normal right pyelogram. On April 25, 1983 she visited the Department of Urology in our hospital because of gross hematuria since November 1982. Her total intake of phenacetin was about 4.7 kg during the 25 year period. Retrograde pyelography revealed a right renal pelvic tumor. Urine cytology showed class IV. Right ureteronephrectomy was performed on July 5, 1983. Histological diagnosis was transitional cell carcinoma, grade 2, stage T_{1a}. At present, 32 months after the operation, she has no sign of recurrence and metastasis.

要旨：フェナセチン乱用によると思われる腎盂腫瘍の1例を経験した。症例は46歳女性。1957年より頑固な頭痛出現し、市販の鎮痛剤を多い時には常用量の2～3倍服用するようになった。1978年頭痛を主訴に当院内科入院、心因性頭痛、フェナセチン腎症、鎮痛剤常用による白血球減少症の診断を受けた。当時の排泄性尿路撮影で左萎縮腎が見られたが、右腎盂像には異常は認められなかった。1982年内科再入院し、精査加療中、同年11月頃より肉眼的血尿出現し、1983年4月25日当科依頼された。逆行性腎盂撮影にて右腎盂に陰影欠損を認め、尿細胞診はClass IVであった。右腎盂腫瘍と診断し、同年7月5日右腎尿管全摘術施行した。病理組織診断は移行上皮癌、Grade 2, pT_{1a}であった。腎実質は間質性腎炎の像だった。術後、腎機能低下が見られBUN 40mg/dl台、Creat 3.0mg/dl台を示したが、一定しているため、同年8月11日退院となった。術後32カ月の現在、腎機能はBUN 47.1mg/dl, Creat 4.6mg/dlとやや上昇傾向を示すが、一般状態は良好で経過観察中である。尚、再発、転移の徴候は見られない。

緒言

欧米では、フェナセチン乱用による腎盂腫瘍は数多く報告されている。しかし、本邦では、現在までに尿管及び膀胱腫瘍の1例¹⁾、膀胱腫瘍の1例²⁾の発生を見るのみで、腎盂腫瘍の発生例は見当たらない。今回、我々はフェナセチン乱用によると思われる腎盂腫瘍の1例を経験したので報告する。

症例

症例：46歳、女性。
主訴：肉眼的血尿。
既往歴：29歳時胃潰瘍を指摘された。
家族歴：特記すべき事なし。
現病歴：1957年より頑固な頭痛が出現し、市販の鎮痛剤を下記に示す如く連日服用するようになった。

1978年頭痛を主訴に当院内科に入院，各種神経学的検査をするも異常は認められず，心因性頭痛と診断された。また，フェナセチン腎症，鎮痛剤常用による白血球減少も指摘された。当時の排泄性尿路撮影で左萎縮腎が見られたが，右腎盂像には異常は認められなかった(図1)。その後も鎮痛剤服用を中止できず，1982年5月より高血圧も認められるようになり，同内科に再入院し精査加療した。同年11月より肉眼的血尿が出現したため近医で受診，止血剤投与されるも軽快しないため，1983年4月25日当科受診した。

鎮痛剤服用歴：1957年～1965年ナロンアンプル® 1～2本/日，1966年～1975年ハイグレラン® 6～9錠/日，1976年～1982年ナロン錠® 6錠/日，その他，セデス®，ノーシン®等を随時服用していた。服用歴は約25年間，フェナセチン推定摂取総量は約4.7kgであった。

現症：体格栄養中等度。眼球・眼瞼結膜異常なし。血圧150/100mmHg。全身リンパ節触知せず。胸腹部理学的異常所見なし，神経学的にも異常は認められなかった。

入院時検査成績：血沈 1時間値5mm，2時間値10mm。血液一般；RBC $432 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，Hb 13.0g/dl，Ht 37.5%，WBC $2,400/\text{mm}^3$ ，PBC $21.6 \times 10^4/\text{mm}^3$ 。血液生化学；Na 144mEq/l，K 3.8mEq/l，Cl 107

mEq/l，Ca 8.0mg/dl，P 4.4mg/dl，BUN 22.1mg/dl，Creat 1.6mg/dl，GOT 12mIU，GPT 9mIU，LDH 270mIU，TP 6.3g/dl，CPK 26mIU，CEA 1.2ng/ml，AFP 6.2ng/ml， β_2 -MG 3.2ng/l，CCr 30.1ml/min。尿所見；pH 6.5，比重1.013，蛋白310mg/dl，糖(－)，ウ

図2 逆行性腎盂撮影

図1 内科入院時排泄性尿路撮影

図3 摘出標本

ロビリノーゲン (±), 沈渣 RBC many/HPF, WBC 6~7/HPF, 細胞診 Class IV. 胸部単純 X-P; 異常なし.

入院後経過: 1983年 5月 6日, 逆行性腎盂撮影施行

し, 右腎盂に陰影欠損を認め(図2), 尿細胞診は Class IVであった. CTでは右腎盂に腫瘍陰影を認めた. 後腹膜リンパ節の腫大はなかった. Gaシンチ, 骨シンチでは異常は認められず, 腎シンチ, レノグラムで両側,

図4 病理組織所見 (腫瘍部分)

図5 病理組織所見 (腎実質部分)

特に左腎の機能低下が認められた。右腎盂腫瘍の診断で、同年7月5日、右腎尿管全摘術を施行した。剖面を見ると、腎盂は拡張し、腎盂内に2.5×1.3cm、淡褐色の乳頭状腫瘍を認めた。また、腎実質は非薄化していた(図3)。尿管には異常を認めなかった。病理組織学的診断は移行上皮癌、Grade 2, pT₁aであった(図4)。腎実質は間質性腎炎の像だった(図5)。術後、腎機能低下が見られ、BUN 40mg/dl 台、Creat 3.0mg/dl 台を示したが、一定しているため、同年8月11日退院となった。1986年3月15日現在、腎機能はBUN 47.1mg/dl、Creat 4.6mg/dl とやや上昇傾向を示すが、一般状態は良好で経過観察中であり、また、再発、転移の徴候は見られない。

考 案

フェナセチンはアニリン系解熱鎮痛剤で臨床的には感冒薬として用いられることが多い。欧米では、以前より主として習慣性頭痛の鎮痛薬として乱用される傾向が強く、1953年、Spühler and Zollinger³⁾がフェナセチンを含む鎮痛剤の長期大量服用により、腎障害が発生することを最初に報告して以来、フェナセチン腎症として欧米から数多くの報告がある。本邦では、フェナセチン腎症の報告はきわめて稀であり、自験例はその1例で、1983年辻ら⁴⁾により鎮痛剤性腎症の1例として報告されている。

フェナセチン含有鎮痛剤乱用による腎盂腫瘍は、1965年 Hultengren ら⁵⁾により最初に報告された。欧米では、その後報告例が増加し、Rathert ら⁶⁾は、1965年から1973年までのフェナセチン含有鎮痛剤乱用による腎盂腫瘍119例を含む尿路腫瘍124例を集計し、その75%に腎乳頭壊死が伴っていたと報告した。

Mihatsch ら⁷⁾は、フェナセチン含有鎮痛剤乱用者は非乱用者と比較して腎盂腫瘍の発生が77倍高率であったと報告している。

Johansson ら⁸⁾は、フェナセチン含有鎮痛剤乱用に

よる腎盂腫瘍38例のフェナセチン服用状況を調査しており、総服用量は1.5~27kg (平均9.1kg)、服用期間は4~30年(平均17年)であった。フェナセチン含有鎮痛剤乱用による腎盂腫瘍の特徴としては、通常の腎盂腫瘍に比較して女性に多く、若年で、病理学的に悪性であり、予後不良とされている⁸⁾⁹⁾。

フェナセチンの癌原性に関して、Calder ら¹⁰⁾は、フェナセチンの体内メタボライトであるN-hydroxyphenacetin を摂取させたラットを用いた実験で、肝に肝細胞癌、腎盂に移行上皮癌が発生することを確認した。また杉安ら¹¹⁾の動物実験によれば、フェナセチンの癌原性の標的臓器は鼻腔粘膜及び尿路臓器であるとし、尿路系では腎の腎細胞癌、膀胱の移行上皮癌が発生した。さらに、腎盂上皮の限局性増殖巣が見られた例があり、腎盂上皮がフェナセチンによる発癌のターゲットと考えることができると述べている。一方、Macklin ら¹²⁾の動物実験では腫瘍発生の増加は認められなかったと言う報告もある。

本邦におけるフェナセチン乱用による尿路腫瘍は、山本ら¹⁾の多発尿路腫瘍の1例及び羽入ら²⁾の膀胱腫瘍の1例の2例のみで、自験例は本邦における第3例目と思われる。また、腎盂腫瘍の報告例は、我々の調べ得た範囲では見当たらず、本邦第1例目ではないかと推定される。本邦におけるフェナセチン乱用による尿路腫瘍3例を表1に示した。3例全て女性であり、フェナセチン推定摂取量は1.7~9g、摂取期間10~29年である。また、全例にフェナセチン腎症による腎変化が認められている。

本邦においては、欧米に比べてフェナセチンの乱用傾向は少ないようである。しかし、臨床的にフェナセチン乱用による尿路腫瘍の発生が高率であると報告されている現在、本邦においても鎮痛剤、特に、フェナセチン服用歴と尿路腫瘍の関係について留意する必要がある。

表1 本邦におけるフェナセチン乱用による尿路腫瘍報告例

報告 (年次)	性	年齢	フェナセチン 推定摂取量	フェナセチン 摂取期間	発生部位	腎 所 見
山本ら (1984)	女	45	1.7~3.2kg	10年	膀胱 尿管	腎乳頭壊死、 間質性腎炎
羽入ら (1985)	女	37	9kg	29年	膀胱	腎乳頭壊死
自験例	女	46	4.7kg	25年	腎盂	間質性腎炎

結 語

46歳女性のフェナセチン乱用によると思われる腎盂腫瘍の1例を報告した。

本論文の要旨は、第49回東部連合総会において発表した。

文 献

- 1) 山本憲男, 篠原陽一, 磯山理一郎, 藤沢章二, 北島敬一, 酒徳治三朗: フェナセチン長期服用後に腎乳頭壊死と多発尿路腫瘍を合併発生した1例. 西日泌尿, 46, 873—878, 1984.
- 2) 羽入修吾, 高木隆二, 西山 勉, 関根昭一: フェナセチン乱用による原発性膀胱腫瘍の1例. 臨泌, 39, 1037—1039, 1985.
- 3) Spühler, O. und Zollinger, H.U.: Die chronische interstitielle Nephritis. Z. Klin. Med., 151, 1—50, 1953.
- 4) 辻 正人, 小池透海, 北本 清, 長沢俊彦: 鎮痛剤性腎症の1例. 杏林医学会雑誌, 14, 31—35, 1983.
- 5) Hultengren, N., Lagergren, C. and Ljungqvist, A.: Carcinoma of the renal papillary necrosis. Acta Chir. Scand., 130, 314—320, 1965.
- 6) Rathert, P., Melchion, H. and Lutzeyer, W.: Phenacetin: A carcinogen for the urinary tract? J. Urol., 113, 653—657, 1975.
- 7) Mihatsch, M.J., Manz, T., Knusli, C., Hofer, H. O., Rist, M., Guetg, R., Rutishauser, G. and

Zollinger, H.U.: Phenacetinabusus III. Maligne Harnwetumoren bei Phenacetinabusus in Basel 1963—1977. Schweiz. med. Wschr., 110, 255—264, 1980.

- 8) Johansson, S., Angervall, L., Bengtsson, V. and Wahlqvist, L.: Uroepithelial tumors of the renal pelvis associated with abuse of phenacetin-containing analgesics. Cancer, 33, 743—753, 1974.
- 9) Bengtsson, U., Johansson, S. and Angervall, L.: Malignancies of the urinary tract and their relation to analgesic abuse. Kidney Int., 13, 107—113, 1978.
- 10) Calder, I.C., Goss, D.E., Williams, P.J., Funder, C.C., Green, C.R., Ham, K.N. and Tange, J.D.: Neoplasia in the rat induced by N-hydroxyphenacetin, a metabolite of phenacetin. Pathology, 8, 1—6, 1976.
- 11) 杉安浩一郎: フェナセチンの癌原性. 鹿児島大学医学雑誌, 34, 15—28, 1982.
- 12) Macklin, A.W. and Szot, R.J.: Eighteen month oral study of aspirin, phenacetin and caffeine in C57BL/6 mice. Drug. Chem. Toxicol., 3, 135—163, 1980.

(1986年4月30日受付)