

シンポジウム

上部尿路腫瘍の診断と治療

はじめに

本文は第18回日本泌尿器科学会中部連合地方会のシンポジウム「上部尿路腫瘍の診断と治療」(於金沢大学十全講堂, 昭和42年11月3日)における各演者の演説要旨をまとめたものである。京都大学加藤教授の司会の下に, 4人の演者により, 診断の面からはレ線診断, 酵素組織化学と悪性度, 血清, 尿酵素診, 実験的腎腫瘍に基礎をおいた酵素診および組織診, 組織学的分類, 尿中細胞診, 尿管腫瘍生検法など, また治療の面から組織所見と予後, 腎癌のホルモン療法の可能性, SDI法の応用など多数の項目について討議が行なわれた。

司会 加藤 篤二(京都大学教授)

演者(発言順)

林 威三雄(奈良医大)
津川 龍三(金沢大)
生駒 文彦(大阪大)
酒徳 治三郎(京都大)

I 診 断

司会者: まず血尿とか触診上の腫瘤, 疼痛といった基本的な臨床事項は省略し, 比較的専門的な分野について各演者よりお話しを願ってその上で若干の討論追加をして戴くこととする。まず始めに実験腎腫瘍の分野を本邦で最初に開拓された奈良医大の林先生より承りたい。

林: 実験的腎腫瘍の発生病理と, その臨床への応用について

私共は以前より本学第一病理学教室と実験的腎腫瘍について協同研究を行なってきたので, 今回は司会の加藤教授の御諒解の下に, 実験的に作製した腎腫瘍の面から述べる。

1) まず新生仔ラットと成熟ラットに Dimethylnitrosamine (DMN) を用いて Renal cell type tumor (腎細胞型腫瘍, Grawitz 型) と Anaplastic cell type tumor (未分化細胞型腫瘍, Wilms 型および 20 methyl cholanthrene (20MC) を用いて, Transitional cell type tumor (移行上皮型腫瘍) と, ヒトと類似の腫

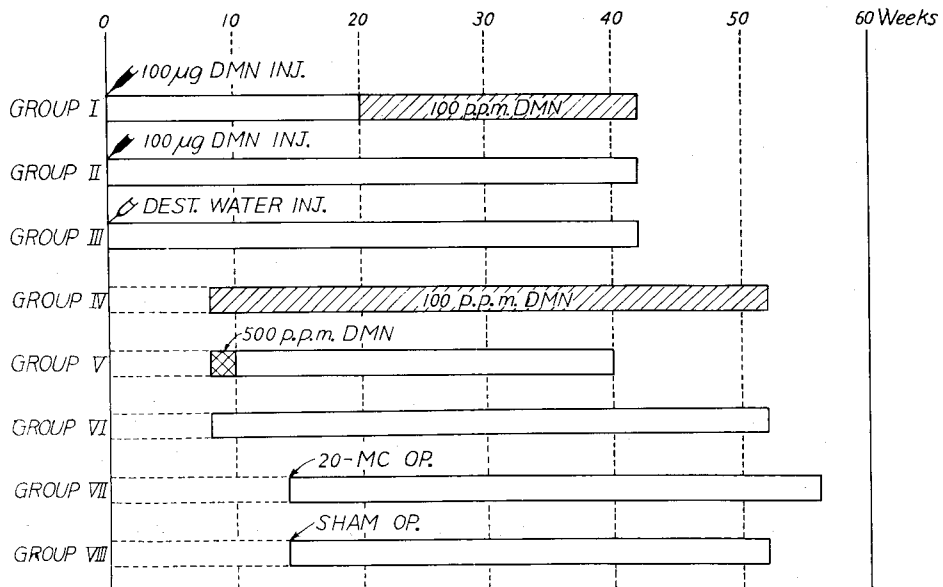


Fig. 1 Experimental Design for Kidney Tumor in Rats

GROUP	KIDNEY TUMOR	INCIDENCE %
I		9/14 64.3
II		7/12 58.3
III		0/12 0.0
IV		1/9 11.1
V		21/29 72.4
VI		0/12 0.0
VII		10/23 43.5
VIII		0/12 0.0

RENAL CELL TYPE TUMOR
 ANAPLASTIC CELL TYPE TUMOR
 TRANSITIONAL CELL TYPE TUMOR
 NO TUMOR

Fig. 2 Experimental Kidney Tumor in Rats

瘍を選択的かつ高率に作る実験方法と腫瘍発生結果を述べた (Fig. 1, 2).

2) これら腫瘍の肉眼的所見及び組織学的所見を供覧し、同時に組織化学による各種瘍の酵素学的分布と Radioautography さらには電顕像を供覧して、これらの腫瘍がすべての面からヒトの腫瘍と類似のものであることを立証した。

3) 次に正常ラットと DMN による腫瘍をもつラットおよび 20MC による巨大な腎腫瘍の動脈撮影像を示した。

さらに、これら腫瘍を診断への臨床的応用に用いるため、尿中各種酵素の動態を組織像との比較において検討したい。

司会者：以上のごとくただいまのお話しは極めて興味深く腎腫瘍の研究に資する処が少なく本シンポジウムの冒頭を飾るにふさわしいものと思われる。

津川：上部尿路腫瘍の X線診断

上部尿路腫瘍の診断に最も重要なものは X線診断法であろう。われわれはこれを単に部位診断に止めず、一歩進めてその腫瘍の性状や侵襲範囲を知ることによって治療法の適応の決定、

あるいは手術の難易を予測することに意を注いできた。今回は当教室開設以来本年 9 月末日までの 12 年間に入院の上 X線検査をうけた上部尿路腫瘍 59 例について以下のごとき項目にわたり観察した。

腹部単純撮影では石灰化が腎癌において 18% にみられた。腸内ガス分布についてみると Wilms 腫瘍例の大多数に変位がみられ診断的価値が高い。PRP ではガスが進入するという事実のみで摘除可能を示唆する。IVP は診断的価値は少ない。RP は Riches の分類に従い、摘除標本割面と照合し、圧迫像、延長像、2 腎杯間の角度の開大は実質内に限局する型に多く、閉塞、腎盂腎杯の変位、尿管走行の変位は、さらに拡大した型にみられる。Arteriography は、腎癌の場合を中心に調査し、血管分布の面からは増強型 9、乏血管型 5 という比率となった。病的血管像の面からみると従来からの表現である pooling, laking は組織学的には出血巣であり、network, tortuous vessels と呼ばれるものは組織学的にも支持組織をもち細胞の配列も整然としている。また造影剤の腫瘍部への蓄積は決して必発ではない。尿管腫瘍の診断には骨盤動脈撮影がすぐれている。Drip Infusion Nephrotomography は非常にクリアカットであることに忠実であればその価値は高い。

Venacavagraphy は右側腫瘍 9 例全例において圧排あるいは閉塞がみられ、周囲への侵襲をみるために有用である。Lymphography についてはなお問題がある。

司会者：ただいまのお話は X線診断で多方面に亘る精細な御研究であり診断上極めて価値が多いものである。

生駒：上部尿路腫瘍の酵素学的診断

阪大泌尿器科教室において経験した上部尿路腫瘍、特に腎腺癌についての探索結果をここにまとめている。

診断の部において、私の主題である上部尿路腫瘍の酵素系、すなわち、組織、尿および血清の酵素学的検索結果を一括し、これに加えて臨床検査所見と腫瘍組織像との関係についても付記する。

A) 腎腺癌および腎盂移行上皮癌の酵素組織

化学的所見。

測定した酵素は、水解酵素 (Alkaline phosphatase, Acid phosphatase, Esterase, β -Glucuronidase および Amino peptidase) および酸化酵素 (Succinic, Lactic, Malic, Glutamic, α -glycerophosphate, β -hydroxybutyric, Gluc-

ose 6-phosphate, Isocitric および Monoamine Oxidase) であり、測定方法は、水解酵素に対して Azo 色素法、酸化酵素に対しては Nitro BT 法である。

1) 腎腺癌および腎盂移行上皮癌の酵素系 (Table 1) .

Table 1 腎腺癌および腎盂移行上皮癌の酵素系

酵 素	腎腺癌		腎盂移行上皮癌
	clear cell	granular cell	
Alkaline phosphatase	- ~+4	+3~+4	-
Acid phosphatase	+1~+3	+1~+3	+1~+2
Esterase	- ~+2	- ~+2	-
β -Glucuronidase	- ~+1	+2~+3	+2~+3
Amino peptidase	- ~±	- ~+3	-
Succinic dehydrogenase	+ 1	+1~+2	+1~+2
NAD-dependent :			
Lactic dehydrogenase	+1~+3	+3~+4	+3~+4
Malic dehydrogenase	+2~+3	+3~+4	+3~+4
Glutamic dehydrogenase	+1~+2	+2~+3	+2~+3
α -glycerophosphate dehydrogenase	+1~+2	+2~+3	+2~+3
β -hydroxybutyric dehydrogenase	+ 1	+1~+3	+1~+3
NADP-dependent :			
G-6-P dehydrogenase	± ~+2	+1~+4	+2~+3
Isocitric dehydrogenase	± ~+2	+1~+3	+2~+3
Monoamine oxidase	± ~+1	+2~+3	+1~+3

一般に腎腺癌においては、Alkaline phosphatase および Acid phosphatase の活性が高いが、clear cell type では Alkaline phosphatase を有しないものもある。Esterase, β -Glucuronidase および Amino peptidase は、clear cell type では弱く、granular cell type では中等度陽性。各種酸化酵素は、clear cell type では

一般に強くないが、granular cell type では弱いものから最強度のものまで存在する。NADP-dependent dehydrogenase は granular cell type に限って強い。

腎盂移行上皮癌の酵素系は膀胱移行上皮癌のものほとんど同一であり、Alkaline phosphatase は陰性で、Acid phosphatase が極めて

Table 2 悪性度と酵素系

酵 素	腎腺癌		腎盂移行上皮癌	
	Grade 1	Grade 3	Grade 1	Grade 3
Al-P	+3~+4	+2~+4	-	-
Acid-P	+2	+3	+1	+1
Esterase	+1~+2	+1~+2	+1	+1
β -G	+2	+2	+2	+3
SDH	+1	+1	+2~+3	+1~+2
LDH	+2~+3	+3~+4	+2~+3	+3~+4
MDH	+2~+3	+3~+4		
G-6-PDH	± ~+1	+2~+4	+2	+3~+4
ICDH	± ~+1	+2~+4	+2	+3~+4
MAO	+1	+2~+3	+1~+2	+2~+3

弱いのが特徴的である。ただし、間質に NAD-dependent dehydrogenase の存在しない点で膀胱腫瘍と異なる。

2) 悪性度 (Grading) と酵素系との関係 (Table 2).

腎腺癌の悪性度 (Arneretal., 1965) と細胞型との間には明白な関係は無いが、ただ granular cell type はすべて grade 2b あるいは grade 3 という高い悪性度を示している。この悪性度と酵素系との間にはかなりの関連がみられ、悪性のもの程 LDH, G-6-PDH および MAO の増加がみられている。

3) 悪性度 (Grading) と浸潤度 (Staging) との関係

腎腺癌の悪性度と浸潤度 (Riches, 1967) との間には相関がみられ、Grade の高いもの程 Stage も高い。Stage と細胞型との間には関係はみられない。従って、細胞型よりも Grade の方がより大きな意味を有するものといえる。

B. 尿および血清酵素化学的所見

尿および血清酵素として、LDH, Al-P および β -G を取り上げたが、G-6-PDH や MAO などは今後に残された重要な酵素と考える。

1) LDH

尿路腫瘍の際には尿中 LDH 総活性値が増加すると同時に、腫瘍組織の LDH を反映して、LDH₅ が出現する。血清 LDH においても、この M 分画の増加がみられるが、この際には消化器疾患との鑑別が必要である。

2) Al-P (Fig. 3, 4).

尿中 Al-P 総活性値は腎腺癌の際に著明に増加するが、ことに Stage 4 および Stage 5 に

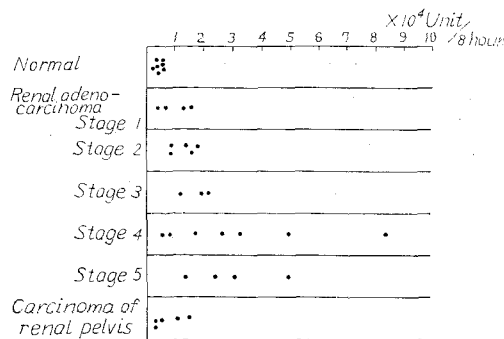


Fig. 3 Urinary alkaline phosphatase activity

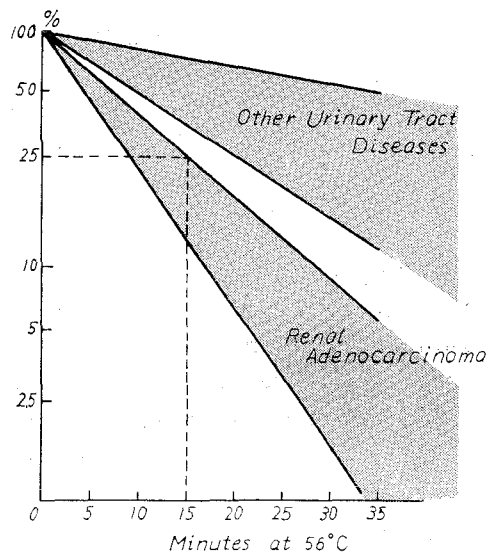


Fig. 4 Heat Inactivation of Urinary AL-P

おいて著しい。Al-P のうち β の分画は他の分画 (α_2 分画) に比して熱に対する抵抗性少なく、腎腺癌に由来する Al-P はこの β 分画を多く含有するため、Al-P の熱による失活率の高いことから、腎腺癌を他の炎症性疾患から鑑別し得る。血清 Al-P については骨転移の場合を除いて変化を示していない。

3) β -G

尿路腫瘍、ことに腎盂あるいは膀胱腫瘍の際に尿中に増加するといわれるが、われわれは著明な増加をみていない。腎腺癌組織および尿中の分画、ことに α_2 - β 分画と γ 分画との関係については現在追求中。

C. 術前各種臨床検査所見と腎腺癌組織像との関係

1) 静注性腎盂レ線像

排泄の有無と細胞型あるいは grade との間には関係がみられない。ただ、排泄 (+) は Stage 1~Stage 2 に多く、排泄 (-) は Stage 3~Stage 5 に多い。

2) 血沈値亢進

血沈値と細胞型あるいは grade との間に関係ないが、その亢進は Stage の進行しているものに多い。

3) 貧血

貧血のあるものはすべて grade 2 以上であ

る。Stage との間には関係がない。

司会者：酵素の問題は複雑で特に腎は他臓器と異なり暗い箱 Black box といわれ、酵素の面でも早期診断は難しいとされているが、演者は実質と腎盂の腫瘍について明快に所見を述べられた。

酒徳：組織診を中心として

1. 腎腫瘍の組織学的所見

腎癌79例の主割面標本を組織学的に観察し次の事項をのべた。細胞型分類は clear cell cancer 29%, granular cell cancer 24%, mixed type 47%, 細胞排列の種々の様相, 石灰化, psammoma bodyなどを示し、診断の要点を述べた。また腎癌の進展の諸相について、リンパ行性, 血行性(腎静脈, 腎内静脈, 糸球体, 腎周囲組織内静脈), 腎実質内, 腫瘍被膜, 腎被膜などの所見, 間質の態度を示し、転移臓器は肺, 肝, 骨に高頻度であった。

腎盂腫瘍, Wilms 腫瘍の組織像も供覧し、診断の要点にふれた。

2. 尿の細胞診

腎実質癌に対する本法の価値は少なく、また尿管腫瘍に対しては下記生検法が優れているので、腎盂腫瘍に対して意義がある。尿管カテーテル尿について行なった Papanicolaou 法 cell block 法を述べ、ともに腎盂腫瘍診断上価値を

みとめた。

3. 尿管腫瘍生検法

Dormia stone dislodger を使用し、尿管腫瘍の疑のある尿管 X線像を示した3例にて組織採取を行なった。全例とも移行上皮癌の組織像を確認することが出来、本腫瘍に対しては賞用すべき診断法であった。

付 X線診断に対する追加

a. IVP における、いわゆる non visualizing kidney 320例中、腎; 腎盂尿管腫瘍は4.2%にみられ、X線診断上留意すべきであると述べた。

b. IVP にて確認出来なかった腎癌を、selective renal angiography で証明した例を供覧し、血管撮影の重要性を強調した。

司会者：以上の如く組織および剥離細胞、尿管腫瘍の生検等について多数の美事なスライドを供覧された。司会者も石灰化を伴った症例、腎腫瘍の血管侵襲例, anaplastisch な型, 術前診断のつきかねた数例について追加を行なった。

II 治 療

林：目下実験中のものが多いので、今回は Diethylstilbestrol を用いたデータのみを発表した。

1) Diethylstilbestrol (DSB) の投与により、

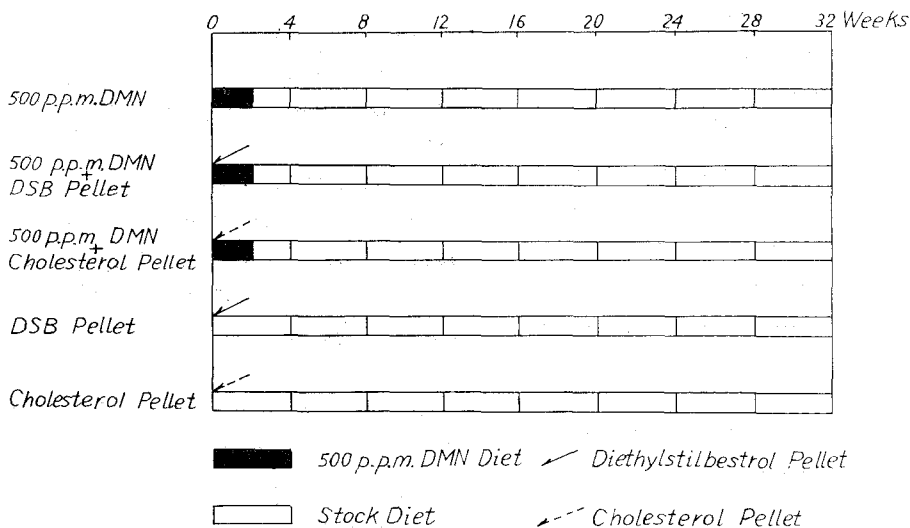


Fig. 5 Experimental Design for Kidney Tumor and Diethylstilbestrol in Male Rats

Table 3 Effect of Diethylstilbestrol (DSB) on DMN-induced Kidney Tumors

	Kidney Tumors			Anaplastic cell Infiltration	Tubular Ep. C. Proliferation	Lipofuscin Pigments
	Histological Type		No of Tumors (%)			
	Anaplastic cell type Tumor	Penal cell-type Tumor				
555 p.p.m. DMN	7/15	3/15	10/15 (66.7)	+	±	-
500 p.p.m. DMN + DSB Pellet	0/11	0/11	0/11 (0.0)	±	±	±
500 p.p.m. DMN + Cholesterol Pellet	6/13	2/13	8/13 (61.5)	+	+	+
DSB Pellet	0/11	0/11	0/11 (0.0)	-	-	±
Cholesterol Pellet	0/6	0/6	0/6 (0.0)	-	-	-

DMN 腫瘍の発生が完全に抑制され、腎臓はむしろ萎縮の傾向を示した (Fig. 5, Table 3).

2) DSB 投与群の腎臓を組織学的に検討した結果、DSB 投与の有無に拘らず、その近位尿管細管部に Lipofuscin 様色素の沈着が多量に認められた。

3) 雄ハムスターに長期間 Stilbestrol を投与すれば、腎腫瘍の発生することは、Kirkman らにより報告され、放射線、Virus および化学性発癌物質などと共に、女性ホルモンは腎に対して有力な発癌物質と考えられているが、今回の私共の実験結果からでは全く逆の事実を示した訳で、Lipofuscin 様色素の沈着と共に、DSB 投与により DMN 腫瘍の発生が完全に抑制されたことは興味ある所見と考えているが、この点については、種々の抗癌物質による発癌抑制実験と共に、ホルモンの面からもさらに充分検討を加えたいと思っている。

津川：治療についてはできる限り根治的手術を行ない、これに抗腫瘍剤、アイソトープ (Wilms 腫瘍) の照射を追加すべきである。以上、われわれは1つの方法で得たフィルムを充分観察することも重要ではあるが、系統の異なる方法をいくつか組み合わせることが有意義と考えている。

司会者：追加として喉頭転移別出後6年生存例、別出後15年で再発した例、転移がありながら7年の生存例、Endoxan 投与で3年の生存例等を述べた。

以上要するに早期診断、早期治療特に別出は理想であるが現実の姿は診断にも治療にも困惑する場面がしばしばであり、ことに末期癌の治療も当然問題になり、名古屋の癌治療学会では転移を伴った場合の処置が論ぜられたが、腫瘍の大きさに幻惑されず出来れば手術は可及積極的に行ない、これを別出するのが最良で、これを補うものはX線照射、化学療法等があるが、Kirkman 等によって開拓されたホルモン療法が本日の演者によってさらに進展することを切望する。

生駒：治療については主として腎腺癌の遠隔成績、特に腫瘍組織像および臨床検査所見と生存率との関係について報告する。

腎腺癌の生存曲線は、尿管腫瘍と腎盂腫瘍との中間位を占め、5年生存率は29%である。

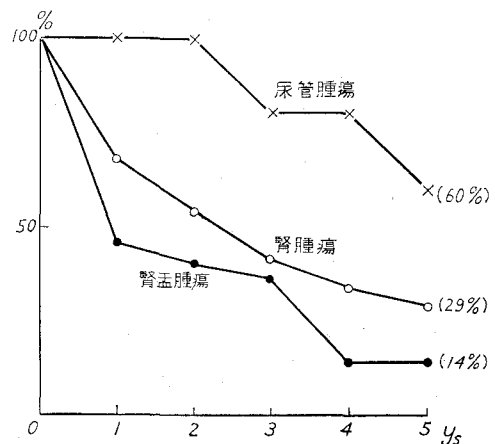


Fig. 6 Survival

(Fig. 6).

A. 腫瘍組織像と生存率

1) 細胞型

granular cell typeの方が clear cell typeよりも悪く、4年生存率20% (granular cell type), 33% (clear cell type), 5年生存率0% (granular cell type), 33% (clear cell type)である。

2) Grade

Grade 1 および Grade 2 に比し, Grade 2b および Grade 3 は明らかに予後が悪い (5年生存率: 68%, 50%, 27%, 0%)

3) Stage

Stage 1 および Stage 2 に比して Stage 3 以上はすべて予後不良である。(5年生存率: 100%, 75%, 17%, 14%, 0%)。すなわち, 腫瘍が腎外に出ていないものは予後がよい。

B. 術前各種臨床検査所見と生存率

1) 静注性腎盂造影

排泄 (+) の5年生存率は50%, 排泄 (-) の5年生存率は11.8%。

2) 血沈値亢進

血沈1時間値亢進しているものには予後の悪いものが多い。

3) 貧血

貧血の有無と生存率との間には関係がみられない。

酒徳：1. 腎癌の病理所見と予後

5年生存率は腎の重量とは関係なく、腫瘍径

Table 4 腎癌の相対生存率

	C	G	C+G	M
0~1	91.7%	69.2%	80.0%	62.4%
1~2	75.0%	44.9%	59.5%	31.2%
2~3	66.6%	44.9%	53.9%	31.2%
3~4	48.9%	44.9%	44.1%	31.2%
4~5	48.9%	44.9%	44.1%	23.4%
5~	48.9%	44.9%	44.1%	23.4%

C : Clear Cell Cancer

G : Granular Cell Cancer

M : Mixed Type

塞の有無によって左右された。混合細胞型腫瘍が単一細胞型より予後不良であった (Table 4)。

2. Wilms 腫瘍の遠隔成績

26例について治療, 細胞学的所見などから予後を観察した。特に腎摘除単独よりも化学療法を併用した方が予後は良好であった (Fig. 7)。

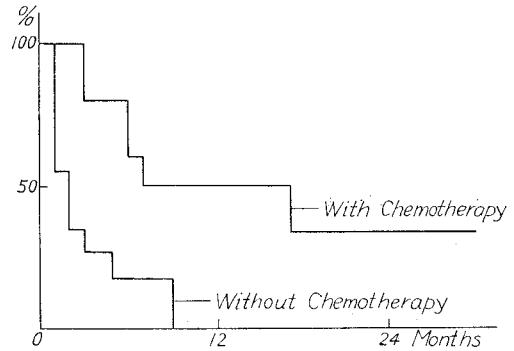


Fig. 7 Survival Rate of Wilms' Tumor after Operation

3. SDI 法による制癌剤の効力判定

in vitro においてコハク酸脱水素酵素抑制作用の比較を行なって, 制癌剤の効力を検討した。

司会者：追加として喉頭転移剔出後6年生生存例, 剔出後15年で再発した例, 転移がありながら7年の生存例, Endoxan 投与で3年の生存例等を述べた。

以上要するに早期診断, 早期治療特に剔出は理想であるが現実の姿は診断にも治療にも困惑する場面が屢々でありことに末期癌の治療も当然問題になり, 名古屋の癌治療学会では転移を伴った場合の処置が論ぜられたが, 腫瘍の大いさに幻惑されず出来れば手術は可及積極的に行ない, これを剔出するのが最良で, これを補うものはX線照射, 化学療法等があるが, Kirkman等によって開拓されたホルモン療法が本日の演者によってさらに進展することを切望する。

(本抄録は黒田会長の許可のもとに掲載した。なおさらに簡単な抄録が日泌尿会誌に掲載される予定である。)