

腎細胞癌の尿路外症候

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室（主任：南 武教授）

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 増 | 田 | 富 | 士 | 男 |
| 佐 | 々 | 木 | 忠 | 正 |
| 高 | 橋 | 宣 | 久 | |
| 荒 | 井 | 由 | 和 | |
| 南 | | | | 武 |

NONUROLOGIC MANIFESTATIONS OF RENAL
CELL CARCINOMAFujio MASUDA, Tadamasa SASAKI, Nobuhisa TAKAHASHI,
Yoshikazu ARAI and Takeshi MINAMI*From the Department of Urology, Jikei University School of Medicine
(Director: Prof. T. Minami, M. D.)*

A study was made on extraordinary symptoms and signs in 78 renal cell carcinomas experienced for 22 years, 1953 to 1974.

1. Extraordinary symptoms and signs were as follows: pyrexia, general malaise, anorexia, loss of weight, gastrointestinal disorder, varicocele, metastatic signs, anemia, polycythemia, increased sedimentation rate, hypercalcemia, dysproteinemia and impaired liver function.

2. Twenty-two patients out of 78 (28.2%) visited the hospital with initial symptoms outside the urinary tract. Six of them were due to metastasis.

3. Pyrexia was noted in 29 cases (37.2%). One of them came to the hospital with pyrexia as a sole symptom. Pyrexia was a bad prognostic sign.

4. Thirty cases (10.3%) showed general malaise, anorexia or loss of weight. Varicocele was seen in 6 (7.7%) and metastatic symptoms were noted in 9 (11.5%). Anemia was seen in 14 cases (17.9%), whereas polycythemia was noted in only one case (1.3%). Increased sedimentation rate was noted in 48 cases (61.5%) and it was a bad prognostic sign. Hypercalcemia was seen in 8 cases (11.9%) without bone metastasis in 3 of them. Serum protein was characterized by decreased albumin and increased α_2 -globulin and γ -globulin. As to their subfractions, there were marked increase of haptoglobin and decreased prealbumin, α_2 -HS-glycoprotein, transferrin and increasing tendency of α_1 -antitrypsin, α_1 -acid-glycoprotein and ceruloplasmin. Increased alkaline phosphatase level was seen in 13, and 9 of which were free of bone metastasis suggesting impaired liver function.

5. Return to the normal state of fever, hypercalcemia and impaired liver function after operation meant the complete removal of neoplasm. Reappearance of these prognostic parameters strongly suggested recurrence or metastasis of tumor.

As conclusion, in renal cell carcinoma, frequent appearance of extraordinary symptoms and signs must be kept in mind and correctly evaluated. This would help for early diagnosis and improvement of prognosis.

緒 言

従来、腎細胞癌の主要な症状としては、肉眼的血尿、腎部腫瘍、腎部疼痛のいわゆる三大症状があげられている。しかしこれらの尿路症状は初期には認められず、腫瘍が腎実質内や腎周囲組織へ進展したときにはじめてみられることが多い。そのため本症の早期診断は困難であり、予後も不良である。

一方、尿路外の全身性症状の重要性が最近報告されている。これらは初発症状として早期からみられるのが特徴であるが、他の尿路症状とも併存して多彩な臨床症状を呈したりする。さらに転移による症状を訴えることも少なくない。

腎細胞癌がこれらの広範囲な種々の症状を有していることに注目し、正しく認識することが本症の早期診断を確実にし、ひいてはその予後もよくすることになる。

われわれは、教室で経験した腎細胞癌78例について、尿路外の全身性症状、所見を検討し、若干の知見を得たので文献的考察を加えて報告する。

対 象

1953年1月より1974年12月までの22年間に、慈恵医大附属病院で経験した腎細胞癌81例中、記載の明らか78例について検討した。

患側は右38例、左40例と左右差なく、男子(61例)は女子(17例)の3.6倍、平均年齢は56.4歳(29~76歳)で、従来の報告と大差はない。

尿 路 外 症 状

腎細胞癌78例中、尿路外の全身性症状を初発症状としたものは22例、28.2%であった。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、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。これに対し三大症状のいずれかを初発症状としたのは、55例、70.5%であった(Table 1)。

初発症状を含めて臨床症状としてみられた症状はTable 2, 3のごとくである。

78例中肉眼的血尿、腫瘍の自覚、腎部疼痛の三大症状を有せず、尿路外の症状のみを呈した例は13例、16.7%である。また三大症状のいずれかとともに尿路外の症状がみられたのは40例であった。すなわち腎細胞癌78例中53例、67.9%は尿路外の症状を有していたことになる。

また三大症状のそろったものは78例中わずかに6

Table 1. 初発症状

| 症 状 | 例 数 | |
|--------------------|-----|------------|
| 全身倦怠感 | 5 | 22 (28.2%) |
| 発熱 | 5 | |
| 大腿部痛 | 2 | |
| 食欲不振 | 1 | |
| 全身倦怠感・体重減少 | 1 | |
| 食欲不振・体重減少 | 1 | |
| 全身倦怠感・食欲不振 体重減少 | 1 | |
| 咳 嗽 | 1 | |
| 心窩部痛 | 1 | |
| 下 痢 | 1 | |
| 歩 行 障 害 | 1 | |
| 下肢しびれ感 | 1 | 55 (70.5%) |
| 皮 膚 腫 瘍 | 1 | |
| 肉 眼 的 血 尿 | 40 | |
| 腎 部 疼 痛 | 11 | 1 (1.3%) |
| 腎 部 腫 瘍 | 4 | |
| 無症状(人間ドックで 発見) | 1 | |

例、7.7%にすぎず、そのうち3例には転移を認めた。

1. 発熱

発熱は29例、37.2%にみられたが、このうち5例は発熱を初発症状として来院している。29例中1例は尿路感染症を合併していたが、のこりの28例は尿中細菌陰性であり、他の感染症も認められなかった。さらに28例の白血球数をみても、10,000以上は1例のみで、27例は正常であった。

また29例中28例は発熱以外の症状も伴っていたが、1例のみは発熱を唯一の症状として来院し、精査の結果左腎細胞癌が発見されたものである。

発熱の高さは、微熱より39°C以上まで種々であった。37.3°Cの発熱が7カ月間つづいた例や、6カ月にわたり再三38~39°Cの高熱の生じたもの、38°C以上の発熱が1カ月間つづいて来院した例などがある。

29例中転移を有しているものは4例で、25例は転移

Table 2. 尿 路 症 状

| 症 状 | 例 数 | % |
|--------|-----|------|
| 肉眼的血尿 | 52 | 73.1 |
| 顕微鏡的血尿 | 5 | |
| 腎部腫瘍 | 38 | 48.7 |
| 腎部疼痛 | 25 | 32.1 |
| “三大症状” | 6 | 7.7 |

Table 3. 尿路外症状

| 症 状 | 例 数 | % |
|-------------|-----|------|
| 発 熱 | 29 | 37.2 |
| 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 | 3.8 |
| 悪 心 嘔 吐 | 3 | 3.8 |
| 下 痢 | 2 | 2.6 |
| 咳 嗽 | 2 | 2.6 |
| 下 肢 運 動 障 害 | 2 | 2.6 |
| 下 肢 し び れ 感 | 2 | 2.6 |
| 便 秘 | 1 | 1.3 |
| 胃 部 不 快 感 | 1 | 1.3 |
| 頭 痛 | 1 | 1.3 |
| 頸 部 痛 | 1 | 1.3 |
| 膀 胱 直 腸 障 害 | 1 | 1.3 |
| 皮 膚 腫 瘤 | 1 | 1.3 |

を認めなかった。一方、初診時転移のみられたものは78例中10例であったから、転移例では10例中4例、40%に、非転移例では68例中25例、36.8%に発熱をみたことになり、発熱と転移の有無との間にはとくに関係を認めなかった。

一般に発熱は、転移のない例では腎摘除後下熱している。1例、術後下熱していたが1年後にふたたび発熱を生じ、同時に肺転移を認めた症例があり、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。

つぎに発熱と転帰との関係をみた。なお生存率は1963年のinternational symposium on end results of cancer therapy で採用された方法に準じて算出した。発熱例29例の5年生存率は41.2%であるのに対し、発熱のなかった49例の5年生存率は52.5%であり、発熱例は非発熱例に比べて転帰は不良であった(Table 4)。

2. 全身倦怠感, 食欲不振, 体重減少

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9例, 11.5%に認められ

Table 4. 発熱と生存率

| | 1年生存率 | 3年生存率 | 5年生存率 |
|-----------|-------|-------|-------|
| 発熱群(29例) | 68.6% | 41.2% | 41.2% |
| 非発熱群(49例) | 68.1% | 56.2% | 52.5% |

た。このうち初発症状としてみられたのは全身倦怠感7例, 食欲不振3例, 体重減少3例である。

これらの症状はおのおの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。30例中肉眼的血尿を伴ったものは13例, 43.3%で, 腎細胞癌全体に比べて血尿の頻度は低値であった。

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受診している。すなわち1例は1カ月におよぶ頻回の下痢, 他の1例は3年にわたる心窩部痛で来院したが, 2例とも肉眼的血尿はもとより顕微鏡的にも血尿を認めず, 腎部疼痛もなく, 腎部腫瘍も自覚しなかった。精査の結果, 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

腎細胞癌によると診断した精系静脈瘤は右2例, 左4例の合計6例, 7.7%に認められた。6例中5例は臥位でも消失しなかった。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。6例とも腹壁静脈の怒張や下肢の浮腫はみられなかった。

遠隔転移のみられた1例を除く5例は腎摘除術をおこなったが, 摘出腎の重量は493~900gで, 大きい傾向がみられた。

5例中3例は術後遠隔転移を生じ, それぞれ術後2月, 7月, 1年6月で死亡している。2例は術後1年6月および4年の現在健康で, 腫瘍の再発もなく, 精系静脈瘤は消失している。

5. 転移による症状

初診時, 転移を認めたのは10例, 12.8%で, このうち9例は転移による症状を呈していた。転移部位は脊椎, 骨盤, 大腿骨, 肺, 頭蓋骨, 皮膚で, 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, 皮膚腫瘍各1例であった(Table 5)。

注目すべきは, 9例中6例がこれら転移による症状を初発症状として来院したことである。さらにこのうちの4例は, 転移病巣の生検などによる組織検査で, 腎がはじめて原発巣と考えられ, 精査の結果腎細胞癌が発見されたものである。

皮膚転移を示した1例は59歳の男子で, 左季肋部の大豆大の腫瘍を主訴として某医で受診し, 腫瘍を摘除したが, その病理組織学的検査で原発巣が腎と考えら

Table 5. 転移による症状

| 部 位 | 例 数 | 症 状 | 状 |
|-------|-----|--------|---|
| 脊 椎 | 4 | 大腿部痛 | 1 |
| | | 下肢運動障害 | 1 |
| | | 膀胱直腸障害 | 1 |
| | | 頸 部 痛 | 1 |
| 骨 盤 | 2 | 大腿部痛 | 2 |
| 大 腿 骨 | 2 | 大腿部痛 | 1 |
| | | 下肢運動障害 | 1 |
| 頭 蓋 骨 | 1 | 頭 痛 | 1 |
| 肺 | 2 | 咳 嗽 | 2 |
| 皮 膚 | 1 | 皮膚腫瘤 | 1 |

れた。血尿、腎部腫瘍、腎部疼痛の三大症状はもとより、発熱、全身倦怠感、食欲不振、体重減少、胃腸症状などの症状も全くなく、諸検査成績も赤血球数 519×10^4 , Hb15.7g/dl, 赤沈1時間値 5mm, 血清カルシウム 4.6mEq/L, アルカリフォスファターゼ 2.4単位/ml, プロトロンビン時間 11.4秒, GOT17 単位/ml, GPT10 単位/ml, LDH 218 単位/ml, 血清蛋白濃度 7.5g/dl, albumin 55.4%, α_2 -globulin 7.0%, γ -globulin 10.5%, CRP (-) と著変なかった。排泄性腎盂造影、腎動脈造影で右腎細胞癌と診断し、腎摘除術を施行したが、術後1年1カ月目の現在、腫瘍の再発はなく健在である。

臨 床 検 査

1. 貧血

赤血球数 350×10^4 , Hb 11g/dl 以下の貧血が14例、17.9%にみられた (Table 6)。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った。また肉眼的血尿を有したものは14例中6例のみであった。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。

14例中13例は全身倦怠感、発熱、食欲不振などを伴い、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. 赤血球増多症

赤血球増多症は78例中1例 (1.3%) のみであった。

患者は60歳の男子で、肉眼的血尿を主訴として来院したが、腎部腫瘍、腎部疼痛は認めず、発熱、全身倦怠感、食欲不振などの尿路外症状も欠いていた。諸検査成績でも、赤血球数 651×10^4 , Hb20g/dl, Ht58%, と赤血球増多症を認めた以外は、血清カルシウム 4.6

mEq/L, アルカリフォスファターゼ 2.1単位/ml, 総ビリルビン 0.8mg/dl, プロトロンビン時間 13.0秒, LDH329 単位/ml, 血清蛋白濃度 8.1g/dl, albumin 54.3%, α_2 -globulin 11.6%, γ -globulin 16.0%, CRP (-) とすべて正常であり、赤沈も1時間値 5mm と亢進していなかった。

本例は腎摘除が不能で試験開腹におわったため、腫瘍摘除後の血液像の変化については観察できなかった。

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。一方11例、14.1%が1時間値 10mm 以下と促進していなかった (Table 6)。

Table 6. 血液検査値

| | | 頻 度 | % |
|----------------------|-----------------|-------|------|
| 赤 血 球 数 | 赤血球増多症 | 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 |

貧血を有する14例中13例、92.8%は赤沈が亢進していたが、赤血球増多症の1例は1時間値 5mm であった。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、赤沈亢進例では prealbumin, α_2 -HS-glycoprotein, transferrin の減少, α_1 -antitrypsin, haptoglobin, α_1 -acid-glycoprotein の増加がみられた。

赤沈亢進例48例の転帰をみると5年生存率35.8%であり、非亢進例の5年生存率57.2%に比べて転帰は著しく不良であった (Table 7)。

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 (Table 6)。8例中5例は骨転移を有しており、そのうち4例はアルカリフォスファターゼが3.0~7.3単位/ml と上昇していた。のこりの3例は転移を認めなかった。

3例とも腎摘除後血清カルシウムは正常にもどった

Table 7. 赤沈と生存率

| | 1年生存率 | 3年生存率 | 5年生存率 |
|------------|-------|-------|-------|
| 赤沈亢進群(48例) | 61.4% | 35.8% | 35.8% |
| 赤沈正常群(30例) | 79.3% | 62.6% | 57.2% |

が、そのうちの1例は、術後肺転移を生ずるとともにふたたびカルシウム値が5.9mEq/Lと上昇した。

また大腿骨に転移のみられた1例は、腎摘除後も高カルシウム血症が持続したが、さらに股関節離断術をおこない転移巣をも摘除したのち正常となっている。

自験例78例中腎結石を合併したものが3例、腫瘍の石灰化を生じたものが3例あったが、これらの血清カルシウム値はいずれも正常であった。

5. 血清蛋白像

65例について血清蛋白像をみると、albuminの減少、 α_1 -globulinの増加がみられたが、とくに α_2 -globulinと γ -globulinの増加が特徴的であった(Table 8)。65例中 α_2 -globulinの増加がみられたのは34例、52.3%である。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。

Table 8. 血清蛋白濃度と分画

| | 濾紙法30例 (g/dl) | セルロースアセテート法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 |

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、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 -macroglobulin、 α_2 -HS-glycoproteinの減少傾向がみられ、 β 分画ではtransferrinの減少がみられた(Fig 1)。

つぎに赤沈、発熱、貧血、CRPと血清蛋白との関連について検討すると、赤沈亢進、発熱、貧血、CRP陽性群では分画異常、とくに α_2 -globulinの増加が共通してみられた。そのsubfractionでは α_1 -antitrypsin、 α_1 -acid-glycoprotein、haptoglobin、ceruloplas-

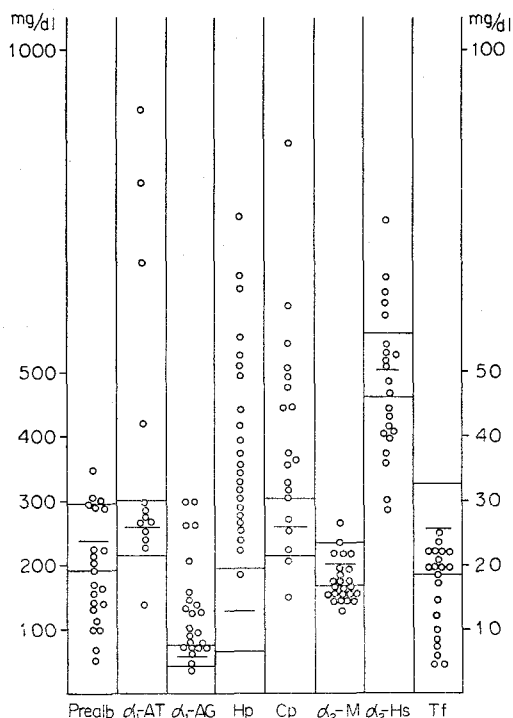


Fig. 1. 血清糖蛋白濃度の変動

sminなどの α 糖蛋白の増加がみられた。

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

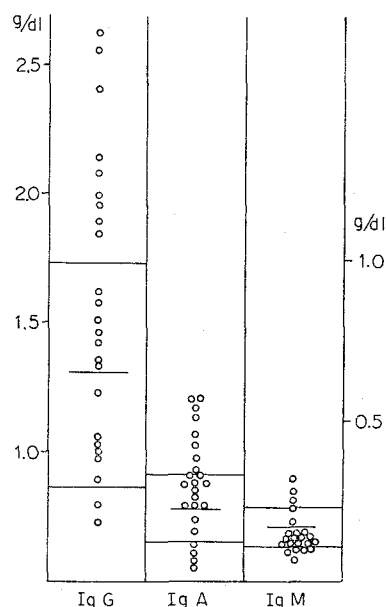


Fig. 2. 血清免疫グロブリン濃度の変動

6. 肝機能検査

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 (Table 6)、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6例は α_2 -globulin の増加を、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、腎摘除をおこないかつ術後検査を定期的におこなったものは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できた。

考 察

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。とくに腎細胞癌は腎腫瘍の約2/3をしめるが、臨床的に早期診断がつけがたく、予後も不良である。

腎細胞癌のいわゆる三大症状は早期にはみられず、その発現頻度も少ない。自験例78例中三大症状のそろったものはわずか6例で、そのうちの半数は初診時すでに転移を認めている。

一方、尿路外の全身症状、所見としては発熱、全身倦怠感、食欲不振、体重減少、胃腸症状、神経症状、高血圧などとともに血液像、赤沈、血清カルシウム、血清蛋白像、肝機能の異常および転移による症状などがあげられる。

78例中、尿路外の全身症状は53例 (67.9%) にみられた。このうち22例 (28.2%) は本症を初発症状として来院しており、13例 (16.7%) は三大症状を全く欠いていた。Melicow¹⁾ は腎癌577例中183例、31.7% は全身性の不定の症状で来院したといい、Gordon²⁾ は34例中血尿は1例のみで、11例は転移による症状、22例は転移と関係のない腎外の症状で来院したとのべている。Warren^{3,4)} は400例中234例、59%は尿路症状を欠いていたが、そのうちの152例、38%は腎細

胞癌に起因する全身症状を訴えており、さらに15%は転移による症状で来院したといい、三大症状のそろっていたのは20例、5%にすぎなかったとのべている。また大越ら⁵⁾ は、剖検例が対象であるが、腎腺癌28例の臨床症状では全身倦怠感、体重減少が22例、78.5%、と最も多く、ついで発熱20例、71.4%、呼吸器障害症状17例、60.7%、貧血9例、32.1%であり、肉眼的血尿は8例、28.5%にすぎなかったといっている。

以上のように腎細胞癌では、尿路外の全身性症状、所見が高頻度にかつ早期よりみられており、このような広範囲の症候を正しく評価することが本症の早期診断を可能にし、ひいては予後の改善に役だつと考える。

1. 発熱

発熱は9～68%^{1,2,6,7)} にみられるといわれ、われわれも78例中29例 (37.2%) に認めた。その程度は微熱より40°C以上に達するが、多くは自験例と同様に微熱である^{1,7-10)}。大部分は発熱以外の症状を合併するが、原因不明の発熱を唯一の症状とする症例も報告^{7,8)} されており、われわれも1例経験した。さらに自験例では発熱を初発症状としたものが4例あり、McCormack⁷⁾ のいうとおりに、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である。またBowman¹¹⁾ 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。

発熱と転移について、里見¹²⁾ は明らかに発熱群に転移が多いといっているが、われわれの81例の経験では関係を見ていない。またBöttiger⁸⁾ は赤沈亢進と α_2 -globulin 上昇が発熱に関与し、clear cell type に発熱が多いというが、Melicow¹⁾ は細胞の pattern との相関性を認めなかったという。

発熱は、転移のない例では腎摘除後一般に下熱する。またいったん下熱したが、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。

発熱の原因についてはまだ不明であるが、腫瘍細胞による pyrogenic substance または pyrogenic steroid の産生が考えられる¹³⁾。

発熱と予後との関係について、Böttiger⁸⁾ は関連性がないと否定的であるが、われわれの例では McCormack,⁷⁾ Murphy¹⁴⁾、Claes,¹⁵⁾ 里見¹²⁾ の報告と同様に、発熱例の転帰は不良であった。

2. 全身倦怠感、体重減少、食欲不振

Melicow¹⁾ は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、

Warren ら⁴⁾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%を認めている。

自験例78例中30例(38.5%)はこれらの症状のいずれかを有しており, そのうちの9例は本症を初発症状として来院している。Björnberg¹⁶⁾は全身倦怠感を共通の症状とした33例の腎細胞癌患者を報告している。体重減少, 食欲不振も著明であったが, このうち14例は腎細胞癌による症候は全くなく, 剖検ではじめて腫瘍が発見されたという。腎細胞癌におけるこれらの症状の意義を認識し, 評価することが本症の診断のためにたいせつである。

3. 胃腸症状

胃腸症状としては, 食欲不振のほか悪心嘔吐, 下痢, 便秘, 腹痛などがみられる。Nalle¹⁷⁾は58例中14%に, Hale ら¹⁸⁾は54例中8%に胃腸症状をみており, われわれも8例(10.3%)に認めたが, そのうちの2例は下痢, 心窩部痛を初発症状として来院している。

4. 精系静脈瘤

腎細胞癌における精系静脈瘤の頻度は0.6~11.9%^{1,19,20)}と報告されている。われわれは9例に本症をみたが, そのうち腎細胞癌によると診断したものは6例(7.7%)であった。

左側の精系静脈瘤は, 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²⁰⁾。しかしわれわれはその後, 精系静脈瘤を唯一の症状として来院した症例を経験しており, 静脈瘤が急に大きくなったときや, 臥位でも消失しないとき, また右側にみられる例では腎細胞癌との関係が考えられ, 診断上はなほだ価値があると考えられる。

腫瘍栓塞がさらに下大静脈にまでおよんで, その閉塞をきたすと, 腹水, 下肢の浮腫, 腹壁静脈の怒張がみられる。

5. 転移による症状

転移に起因する症状は, 転移部位によりさまざまである。自験例では骨転移による疼痛, 運動障害が最も多くみられた。また肺転移による症状として咳嗽が2例に認められたが, 咯血をみた報告^{10,21)}もある。皮膚転移はまれであるが, われわれの例は皮膚転移巣と原発巣(右腎)を摘出したのち1年1月の現在, 腫瘍の再発をみていない。

腎細胞癌が診断された時点で, Melicow²²⁾は183例中80例に, Riches²³⁾は1/3に転移を認めている。さらに自験例78例中6例(7.7%)は転移による症状で来院しており, Warren ら⁴⁾も400例中15%は転移に

より腎細胞癌が発見されたとのべていることから, 転移による症状も本症診断上重要である。

6. 血液像

貧血は17~44%^{1,9,10,23)}に認められるという。自験例のごとく, 腎細胞癌にみられる貧血の多くは正色素性で, 血尿とも関係はないという¹³⁾。吉利ら²⁴⁾は腎腫瘍の貧血は出血のみでは片づけられず, 悪性腫瘍性貧血の立場より考えなくてはならないといっている。

赤血球增多症は1例(1.3%)のみの経験であったが, 最近報告例がかなりみられ, 腎細胞癌の2~5%に認められるという^{1,3,24)}。また逆に赤血球增多症にみられる腎腫瘍の頻度は1~2%といわれる²⁴⁾。

赤血球增多症は腎摘除により治癒するのが通常である^{24,25)}。Warren ら⁴⁾は400例中19例, 4.8%に本症を認めたが, 腎細胞癌が摘除されると正常にもどり, 腫瘍再発のない限り正常にとどまるといい, その原因として, 腫瘍組織からのエリスロポエチン様物質の分泌をあげている。

その他の血液像の異常としては類白血病反応や好酸球增多症があり^{26,27)}, われわれも好酸球が18%みられた例を経験している。

7. 赤沈

赤沈亢進(1時間値 30~35mm 以上)のみみられる頻度は53.7~75.3%である^{1,2,8,12)}。自験例にみるごとく, 貧血例は赤沈が亢進しているが^{1,12)}, 里見¹²⁾は貧血が赤沈亢進の原因ではなく, 血清 globulin の増量が一つの大きな因子であるといっている。これにかんするわれわれの研究では, 赤沈亢進は血清 globulin のなかの α_2 -globulin および γ -globulin の増加が関与していると考えられた²⁸⁾。

赤沈亢進例の予後は不良であるというが^{1,12)}, われわれの例でも, 3年および5年生存率とも, 赤沈亢進例は正常例に比し明らかに不良であった。

8. 高カルシウム血症

骨転移を有する腎細胞癌に, 高カルシウム血症がみられることは古くから知られているが, 最近では骨転移のない例にも, 本症をきたすことが報告されている。

Murphy ら¹⁴⁾は90例中20例, 22%に血清カルシウムの高値をみ, そのうち13例に骨転移を認めたという。Warren ら⁴⁾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除されており, 再上昇は再発を意味したといっている。

血尿例でも, 腫瘍を完全に摘出するとともに血清カルシウムは正常になり, また再上昇とともに転移を認めた例があり, 血清カルシウム値は予後をしるうえで

価値があると考えられる。

腎細胞癌における高カルシウム血症の原因は不明であるが、腫瘍より副甲状腺ホルモン様物質が分泌されるためといわれる²⁹⁾。

9. 血清蛋白像

腎細胞癌患者の血清蛋白像にかんする報告は多数みられるが^{2, 12, 30, 31, 32)}、 α_2 -globulinの増加を指摘したものが多く、里見¹²⁾は腎細胞癌では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いっている。自験例でも α_1 -globulinを除いて同様の変動がみられたが、とくに目だったのはalbuminの減少、 α_2 -globulin、 γ -globulinの増加であった²⁸⁾。

さらにsubfractionでは、haptoglobinの増加が指摘されており、Böttiger³¹⁾は転移のない腎細胞癌では α_2 -globulinよりhaptoglobinの増加の方が多くみられるとのべている。またBowmanら¹¹⁾は発熱、貧血、高ハプトグロビン血症の腎外三大症状が潜在性癌、早期癌の診断に役立つといい、その有用性を強調している。自験例でもhaptoglobinの増加が著明であったほか、prealbumin、 α_2 -HS-glycoprotein、transferrinの減少傾向、 α_1 -antitrypsin、 α_1 -acid-glycoprotein、ceruloplasminの増加傾向がみられた²⁸⁾。

10. 肝機能検査

肝機能検査では、アルカリフォスファターゼの上昇が最も多く、13例にみられた。このうち9例(13.8%)は骨転移を認めず、肝機能障害による高値と考えられた。また術後肝機能が正常になることは、腫瘍が完全に摘除されたことを意味し、予後の情報を得ることができた。

Utzら³³⁾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の測定をおこない、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、予後がよいと報告している。

本症の原因としては、腫瘍組織より肝機能障害を起こすホルモン様物質がつくられているとの考え³³⁾がある。

結 語

最近経験した腎細胞癌78例について、尿路外の症状、所見にかんして検討した。

1. 尿路外の症状、所見としては発熱、全身倦怠感、食欲不振、体重減少、胃腸症状、精系静脈瘤、転移による症状、貧血、赤血球増多症、赤沈亢進、高カルシウム血症、血清蛋白像の異常、肝機能障害などが認められた。

2. 78例中22例(28.2%)は、尿路外の症状を初発症状として来院している。このうち6例は転移による症状であった。

3. 発熱は29例(37.2%)にみられたが、1例は発熱を唯一の症状として来院している。また発熱例は転帰が不良であった。

全身倦怠感、食欲不振、体重減少は30例(38.5%)、胃腸症状は8例(10.3%)、精系静脈瘤は6例(7.7%)、転移による症状は9例(11.5%)にみられた。

4. 臨床検査で、貧血は14例(17.9%)にみられ、赤血球増多症は1例(1.3%)のみであった。

赤沈亢進例は48例(61.5%)に認められたが、その転帰は正常群に比べて著しく不良であった。

高カルシウム血症は8例(11.9%)にみられ、このうち3例は骨転移を認めなかった。

血清蛋白像ではalbuminの減少、 α_2 -globulinと γ -globulinの増加傾向が認められ、そのsubfractionではprealbumin、 α_2 -HS-glycoprotein、transferrinの減少傾向、 α_1 -antitrypsin、 α_1 -acid-glycoprotein、haptoglobin、ceruloplasminの増加傾向がみられた。

肝機能検査では、アルカリフォスファターゼが13例に上昇していたが、このうち骨転移のない9例(13.8%)は、肝機能障害によるものと考えられた。

5. 発熱、高カルシウム血症、肝機能障害が術後正常になるのは、腫瘍が完全に摘除されたことを意味し、再発現は腫瘍の転移、再発が考えられ、予後の情報を得ることができた。

6. 腎細胞癌では、これらの尿路外の症状、所見が多くみられることを認識し、正しく評価することが本症の早期診断に役立ち、ひいては予後の改善に寄与すると考える。

文 献

- 1) Melicow, M.M.: J.A.M.A., **172**: 142, 1960.
- 2) Gordon, D.A.: Canad. Med. Ass. J., **88**: 61, 1963.
- 3) Warren, M.M., Kelalis, P.P. and Utz, D.C.: J. Urol., **104**: 376, 1970.
- 4) Warren, M.M., Utz, D.C. and Kelalis, P.P.: Minnesota Medicine, **54**: 503, 1971.

- 5) 大越正秋・長谷川 昭：日泌尿会誌, **59**: 1105, 1968.
- 6) Ewert, E.E., Concepcion, R.L. and Pires, E.M.: Med. Clin. N. Amer., **47**: 431, 1963.
- 7) McCormack, L.L.: J. Urol., **86**: 518, 1961.
- 8) Böttiger, L.E.: Acta Med. Scand., **156**: 477, 1957.
- 9) 大越正秋・生亀芳雄・藤村伸, 工藤三郎：日泌尿会誌, **56**: 537, 1965.
- 10) Berger, L. and Sinkoff, M.W.: Am. J. Med., **22**: 791, 1957.
- 11) Bowman, H.S. and Martinez, E.J.: Ann. Int. Med. **68**: 613, 1968.
- 12) 里見佳昭：日泌尿会誌, **64**: 195, 1973.
- 13) Bennington, J. L. and Kradjian, R.M.: Renal Carcinoma, p. 184, 186, Saunders. Co., Philadelphia, 1967.
- 14) Murphy, G.P. and Fishbein, R.H.: J. Urol., **85**: 483, 1961.
- 15) Claes, G.: Urol. int., **15**: 265, 1963.
- 16) Björnberg, O.: Nord. Medicin, **64**: 1005, 1960.
- 17) Nalle, B.C., Jr.: J. Urol., **57**: 662, 1947.
- 18) Hale, H.G. and Burkland, C.E.: J. Urol., **49**: 426, 1943.
- 19) 赤坂 裕：日泌尿会誌, **35**: 240, 1943.
- 20) Riches, E. W. Griffiths, I.H. and Thackray, A.C.: Brit. J. Urol., **23**: 297, 1951.
- 21) Caplan, H.: Brit. J. Surg., **46**: 624, 1959.
- 22) Riches, E.W.: Tumor of the Kidney and Ureter, p. 143, Livingstone Ltd., Edinburgh and London, 1964.
- 23) 高安久雄・上野精：日本臨床, **32**: 2298, 1974.
- 24) 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.
- 25) Frey, W.G., III: New Eng. J. Med., **258**: 842, 1958.
- 26) Reiss, O.: J.A.M.A., **180**: 1126, 1962.
- 27) Wintrobe, M.M.: Clinical Hematology, 5th ed., p259, 264, 793, Lea and Febiger, Philadelphia, 1961.
- 28) 佐々木忠正：慈医誌, **90**: 1, 1975.
- 29) Goldberg, M.F., Tashjian, A.H., Jr., Order, S.E. and Dammin, G.J.: Am. J. Med., **36**: 805, 1964.
- 30) Liljestrand, A. and Olhagen, B.: Acta Med. Scand., **151**: 425, 1955.
- 31) Böttiger, L.E.: Acta Med. Scand., **167**: 443, 1960.
- 32) Mcphedran, P., Finch, S.C., Nemerson, Y.R. and Barnes, M.G.: Ann. Int. Med. **76**: 439, 1972.
- 33) Utz, D.C., Warren, M. M., Gregg, J.A., Ludwig, J. and Kelalis, P.P.: Mayo Clin. Proc., **45**: 161, 1970.

(975年3月22日受付)