泌尿紀要28巻2号
1982年2月

当教室における過去18年間の腎細胞癌の臨床的検討

A CLINICAL SURVEY OF 89 RENAL CELL CARCINOMAS

金沢大学医学部泌尿器科学教室（主任：黒田恭一教授）
内藤克輔・越田　潔
西野昭夫・西東康夫
中嶋和喜・三崎俊光
久住治男・黒田恭一

Katsusuke NAITO, Kiyoshi KOSHIDA, Akio NISHINO, Yasuo SAITO,
Kazuyoshi NAKAJIMA, Toshimitsu MISAKI, Haruo HISAZUMI and Kyoichi KURODA
From the Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University
(Director: Prof. K. Kuroda)

A clinical survey was made on 89 patients with renal cell carcinoma, who visited our department for 18 years from January 1963 to December 1980. These renal cell carcinomas accounted for 87.3% of all renal parenchymal tumors experienced in the same observation period. There were 66 men with an average of 57.1 years old and 23 women with that of 55.3 years old. The most common complaint was macroscopic or microscopic hematuria (73.0%), and this incidence was followed by flank pain, palpable mass, fever, general malaise and weight loss in order. All but 6 underwent nephrectomy, the majority via the transabdominal approach. In 83 patients who received nephrectomy, relative survival rates at 3, 5 and 10 years were 63.8% (standard error 5.7%), 48.6% (standard error 6.0%) and 43.8% (standard error 6.7%), respectively. Pyrexia, an increased erythrocyte sedimentation rate and elevated plasma fibrinogen level were to be considerably predictive factors indicating poor prognosis. Local tumor extension, renal vein tumor involvement, and weight of tumor also appeared able to affect the survival rates. The prognosis of 15 patients with distant metastases was miserable. One of them, however, who had a adrenal metastasis, survived more than 5 years. Patients who underwent nephrectomy followed by the chemotherapeutic regimens; combination of cyclophosphamide and cobalt protoporphyrin, Mitomycin-C and 5-fluorouracil, or carbazilquinone and 5-fluorouracil, did not show any significantly different survival.

Key words: Renal cell carinoma, Clinicl survey

緒　　言

最近の超音波断層法やCTスキャンなどの画像診断技術の進歩と普及や，また人間ドックなどの検診機会の増加により，これまで比較的発見の遅れる傾向にあった腎腫瘍も早期に発見される症例が次第に増加しつつある．このような最近における診断技術や手術手技の向上にもかかわらず，生存率よりみると腎細胞癌の治療成績はほとんど改善されていないといえよう[1]．腎細胞癌に対しては手術療法を主として抗癌化学療法，ホルモン療法，放射線療法さらに免疫療法などが補助療法として併用されているが，まだ確立された方法はないのが現状である．今回，われわれは過去18年間に金沢大学医学部泌尿器科学教室において経験した腎細胞癌症例の臨床的統計を行ない，とくに治療成績や予後に関連する因子などを検討し，若干の知見を得たので報告する．

対象症例

1963年1月より1980年12月までの期間に当科で臨床的に腎細胞癌と診断された症例は103例であった．このうち83例は摘除標本により，3例は剖検により，2例は転移巣の生検により，1例は試験開腹および腫瘍の生検により病理学的診断がなされ，他の14例は手術不能のため組織学的には確認できなかった．今回は組織学的診断の得られた腎細胞癌の89例を対象とした．このうち83例に腎摘除術が施行されたが，その手術々式は腰部斜切開法11例，経腹膜的到達法72例であった．

観察期間は最短5カ月，最長14年7カ月であった．

患者は男子66例，女子23例で，年齢は男子では21歳より80歳にわたり平均年齢は57.1歳で，女子では12歳より75歳にわたり平均年齢は55.3歳であり，男女比は2.9対1で男子に多かった(Table 1).

原発巣の進展度分類は UICC 分類[2]の pT categories により，また細胞型の分類は Claes[3] により clear cell type, granular cell type および mixed cell type に分類した．腎細胞癌の治療において当教室ではつぎの3つの治療方針を原則とした[4]．すなわち腎限局例では経腹膜的腎摘除術施行後に抗癌化学療法を1クール追加し，局所拡大例では経腹膜的腎摘除術の前後に抗癌化学療法を1クール施行した．有転移症例には性ホルモン療法を主体とし，抗癌化学療法を併用した．主な抗癌化学療法は cyclophosphamide(CPM) と cobalt protoporphyrin (COPP) の併用12例，Mitomycin-C (MMC) と 5-fluorouracil (5-FU) の併用29例，および carbazilquinone (CQ) と 5-FU dry syrup の併用16例であった．そのほか少数例に adriamycin (ADM), 5-FU, MMC, cytsine arabinoside (ara-C) の併用や Toyomycin を用いた．性ホルモン療法剤としてはおもに Provera® や Proluton Depot® が用いられた．

Table 1.
Age and sex distribution

Age	Male	Female
10-19	0	1
20-29	1	0
30-39	1	1
40-49	14	3
50-59	20	9
60-69	22	5
70-79	7	4
80-	1	0
Total	66	23

Average of age　Male　57.1 years old (Range 21-80 years old)
Female　55.3 years old (Range 12-75 years old)

Table 2.
Signs and symptoms

Gross hematuria	58 (65.2%)
Microscopic hematuria	7 (7.9%)
Palpable mass	28 (31.5%)
Flank pain	32 (36.0%)
Fever	19 (22.1%)
General malaise	14 (15.7%)
Weight loss	9 (10.1%)
Anorexia	6 (6.7%)
Lumbago	6 (6.7%)
Neuromyopathy	4 (4.5%)
Lower abdominal pain	2 (2.2%)
Headache	2 (2.2%)
Nausea, vomiting	2 (2.2%)
Varicocele	1 (1.1%)
Dysuria	1 (1.1%)
Cough	1 (1.1%)

患者に対するアンケートや本籍地に対する照会により，臨床的に腎細胞癌と診断された103例すべての予後を明らかにすることができた．生存率曲線は初診時を起点として，栗原ら[5]により紹介された相対生存率で表示した．

結　　果

1. 症状

来院時の主訴は肉眼的血尿が58例（65.2%）と最も多く，顕微鏡的血尿とあわせると血尿は73.0%と高率に認められた (Table 2). 尿路外症状としては発熱19例（21.3%），全身倦怠感14例（15.7%），体重減少9例(10.1%)などのほかに食思不振，腰痛などが認められた．6例は検診や他疾患で入院中に行なわれたIVPで腎細胞癌が疑われ当科に紹介された．頭痛を認めた2例はいずれも脳転移を有した症例であった．血尿，腎部腫瘤，腎部疼痛は腎細胞癌の三大症状として知られているが，これらの3つの症状がそろった症例は9例(10.1%）にすぎなかった．

2. 発生頻度

(1)年次別推移

18年間の当科外来および入院患者に占める腎細胞癌の割合を示したものが Table 3 である．外来患者中0.25%，入院患者中1.82%であり，最近やや増加傾向が認められた．

(2)腎腫瘍における頻度

同期間に当科で経験した腎腫瘍は153例で，134例に組織学的診断がなされた．これら134例のうち腎細胞癌の比率は89例，66.4%で，また腎実質腫瘍の87.3を占めた (Table 4).

3. 臨床検査成績

入院時一般検査のうち体温，赤沈値，血清 Ca 値，血漿フィブリノーゲン値および血清 C-reactive prot-

Table 3.

Incidence of renal cell carcinoma

Duration	No. of patients	Percentage of outpatients	Percentage of inpatients
1963-1965	6	6/4,570(0.13%)	6/773 (0.78%)
1966-1970	21	21/8,725(0.24%)	21/1,186(1.77%)
1971-1975	28	28/10,291(0.27%)	28/1,447(1.94%)
1976-1980	34	34/11,426(0.30%)	34/1,474(2.31%)
Total	89	89/35,012(0.25%)	89/4,880(1.82%)

Table 4.

Classification of renal tumors

Renal cell carcinoma		89
Wilms' tumor		11
Angiomyoliposarcoma		1
Angiolipoma		1
Renal pelvic tumors		32
Transitional cell carcinoma	(29)	
Squamous cell carcinoma	(3)	
Tumors with no histologic proof		19
Renal cell carcinoma, suspected	(14)	
Wilms' tumor, suspected	(1)	
Renal pelvic cancer, suspected	(4)	

Table 5

Clinical and laboratory findings in 89 renal cell carcinoma patients

Findings		No. of patients
Temperature	elevated	19/86 (22.1%)
	normal	67/86 (77.9%)
Erythrocyte sedimentation rate (ESR)		
	elevated	48/86 (55.8%)
	not elevated	38/86 (44.1%)
Serum calcium	elevated	4/82 (4.9%)
	normal	78/82 (95.1%)
Plasma fibrinogen level		
	elevated	24/61 (39.3%)
	normal	37/61 (60.7%)
C-reactive protein (CRP)		
	positive	31/68 (45.6%)
	negative	37/68 (54.4%)

Table 6.

Pathologic findings

Weight of surgical specimens:	
<299	19 (21.3%)
300-499	33 (37.1%)
500-999	21 (23.6%)
1000<	8 (9.0%)
unknown	8 (9.0%)
Stage (pT categories):	
pT_1	5 (5.6%)
pT_2	50 (56.2%)
pT_3	27 (30.3%)
pT_4	5 (5.6%)
T_x	2 (2.2%)
Renal vein involvement:	
with	22 (24.7%)
without	62 (69.7%)
unknown	5 (5.6%)
Cell type of the tumor:	
clear cell type	78 (87.6%)
grnular cell type	3 (3.4%)
mixed cell tyoe	8 (9.0%)

ein (CRP) 値につき検討した (Table 5). 体温が週2日以上 37.1°C 以上あった場合を発熱例とすると，発熱は19例 (21.3%) に認められた．体温はすべて 38°C までの微熱であった．その他赤沈値亢進 56.5%，血清 Ca 値上昇4.9%，血漿フィブリノーゲン値上昇，40.7%，血清 CRP 陽性 45.6%のような異常値がみいだされた．

4. 腫瘍病理所見

手術時の腫瘍病理所見として，(1)摘出標本重量，(2)原発巣の進展度，(3)腎静脈腫瘍栓塞，(4)細胞型，および(5)転移部位につき検討した (Table 6).

(1)摘出標本重量

約60%が 500 g 未満であったが，1,000 g を越える症例も 8 例 (9.0%) 認められた．

(2)原発巣の進展度

pT_2 および pT_3 が約87%を占めた．また高度に進展した pT_4 は5例認められた．[なお転移巣の生検により確認された2症例の原発巣の進展度は不明であった．

(3)腎静脈腫瘍栓塞

腎静脈腫瘍栓塞は22例（24.7%）に認められ，このうち他臓器への転移を合併していた症例は9例であった．

(4)細胞型

clear cell type が78例，87.6%と圧倒的に多く，granular cell type はわずかに3例，3.4%にすぎなかった．

(5)リンパ節および遠隔臓器への転移

入院時または手術時にみられた転移部位は20例（22.5%）26部位であった（Table 7）．なお組織学的未確認症例14例中10例にも明らかな転移巣が認められた．

Table 7.

Incidence of distant metastases

Site	No. of patients
Lung	10
Bone	7
Adrenal gland	3
Brain	2
Ureter	2
Lymph node	2

5. 発症より当科受診までの期間と腫瘍進展との相関

成績は Table 8 のごとくで，原発巣の進展度，摘出標本重量，腎静脈腫瘍栓塞および転移につき，来院までの期間が1カ月未満，6カ月未満，1年未満および1年以上と区切って検討を加えたが，特に一定の関係はみられなかった．

6. 治療法

当科での腎細胞癌に対する基本的方針は前述したが，実際には Table 9 のように不統一性がみられた．腎摘除術のみの7例は高齢，術後回復が遅れたため，または術直後他医への転院を希望したために，術後化学療法を行なわなかった症例である．

7. 予後

予後については，おもに手術症例について当科初診時を起点として相対生存率で検討を加えた．

(1)腎腫瘍の生存率

腎細胞癌の手術症例83例の相対生存率は Fig. 1 のごとくであり，3年，5年，および10年生存率はそれぞれ63.8%（標準誤差：以下 SE と略す．5.7%），48.6%（SE 6.0%），43.8%（SE 6.7%）であった．10

Table 8.

A comparison of terms between the first complaints onset and tumor progression

Term from onset (Mos.)	Stage			Weight of surgical specimens		Renal vein involvement		Distant metastasis	
	pT_1+pT_2	pT_3+pT_4	T_X	～500g	500g～	with	without	with	without
0～1	25 (64.1)	13 (33.3)	1	25 (67.6)	12 (32.4)	29 (76.3)	9 (23.7)	32 (82.1)	7 (17.9)
1～6	14 (60.9)	9 (39.1)	0	11 (57.9)	8 (42.1)	14 (66.7)	7 (33.3)	18 (78.3)	5 (21.7)
6～12	4 (40.0)	6 (60.0)	0	6 (66.7)	3 (33.3)	5 (55.6)	4 (44.4)	8 (80.0)	2 (20.0)
12～	12 (70.6)	4 (23.5)	1	10 (62.5)	6 (37.5)	14 (87.5)	2 (12.5)	11 (64.7)	6 (35.3)

Table 9.

Mode of treatments carried out in 103 renal cell carcinoma patients
(contains 14 cases with no histological proof)

	No. of patients
Nephrectomy only	7
Nephrectomy+Chemotherapy	58
Nephrectomy+Hormone therapy	4
Nephrectomy+Chemotherapy+Hormone therapy	12
Nephrectomy+Chemotherapy+Radiation	2
Embolization+Chemotherapy	2
Chemotherapy	7
Hormone therapy	3
Chemotherapy+Hormone therapy	3
Conservative treatment only	5

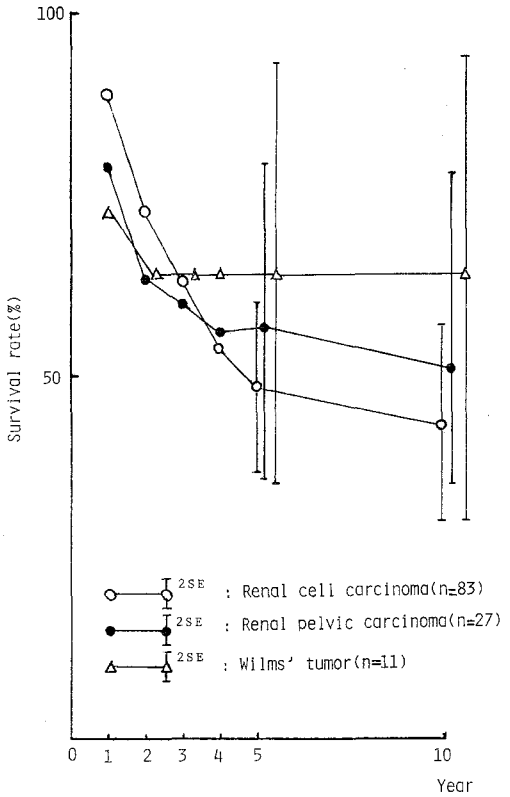

Fig. 1. A comparison of survival rates of 3 renal tumor groups.

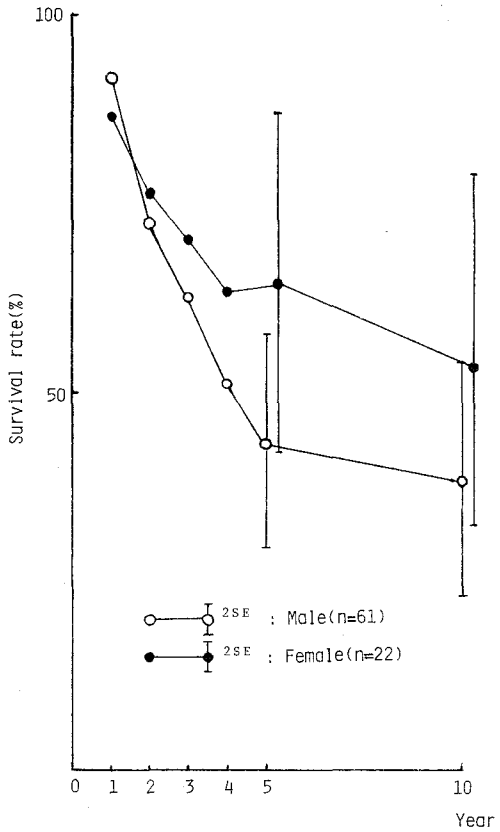

Fig. 2. Survival rates of male and female patients.

年以上の生存例は9例で，最長生存例は14年7カ月であった．1年以内の死亡例は10例であった．同様に腎盂癌と Wilms 腫瘍の相対生存率を検討すると，5年生存率はそれぞれ，57.4% (SE 11.0%)，64.1% (SE 14.6%)，10年生存率はそれぞれ，51.5% (SE 13.3%)，64.3% (SE 14.7%) であった．腎盂癌および Wilms 腫瘍の最長生存例はそれぞれ15年5カ月，16年11カ月であった．

(2)性別による生存率

男女別の生存率をみると，男子での5年生存率は43.4% (SE 7.0%)，10年生存率は38.6% (SE 7.7%) であった．女子では5年生存率，64.6% (SE 11.3%)，10年生存率 53.3% (SE 12.9%) であり，女子の生存率がやや高い傾向を示した (Fig. 2)．

(3)臨床検査成績別の生存率

入院時臨床検査成績のうち，術前の体温，赤沈値，血清 CRP 値，血漿フィブリノーゲン値の4つの因子を選び予後との関係を検討した．

非発熱群の5年生存率は60.0% (SE 6.8%)，10年生存率は54.9% (SE 8.0%) であった．

発熱群15例では3例は2年未満で生存中であるが，1年以内に5例が死亡，さらに2年までに6例が死亡し，3年以上の生存は認められなかった (Fig. 3)．

赤沈1時間値が 30 mm 未満の非亢進群と 30 mm 以上の亢進群とに分けて検討した (Fig. 4)．正常群の5年生存率の72.1%，(SE 8.6%)，10年生存率は 69.5% (SE 10.3%) であった．亢進群43例での5年，10年生存率はそれぞれ33.3% (SE 7.8%)，25.6% (SE 8.0%) であった．5年および10年生存率において両群間に有意差 ($P<0.05$) が認められた．

血清 CRP 陽性群は観察期間が短いが，28例中5年以上生存例は3例で，半数の14例は3年以内に死亡している．同群の5年生存率は 33.0% (SE 9.8%) と低率であった．血清 CRP 陰性群35例のうち5年以上の生存例は10例で，そのうち3例は10年以上生存している．同群の5年，10年生存率は59.2% (SE 9.3%)，61.8% (SE 10.9%) であった (Fig. 5)．

血漿フィブリノーゲン値が 410 mg/dl 未満の正常群と 410 mg/dl 以上の高値群に分けて検討した (Fig. 6)．正常値群35例中死亡例は9例でいずれも5年未満

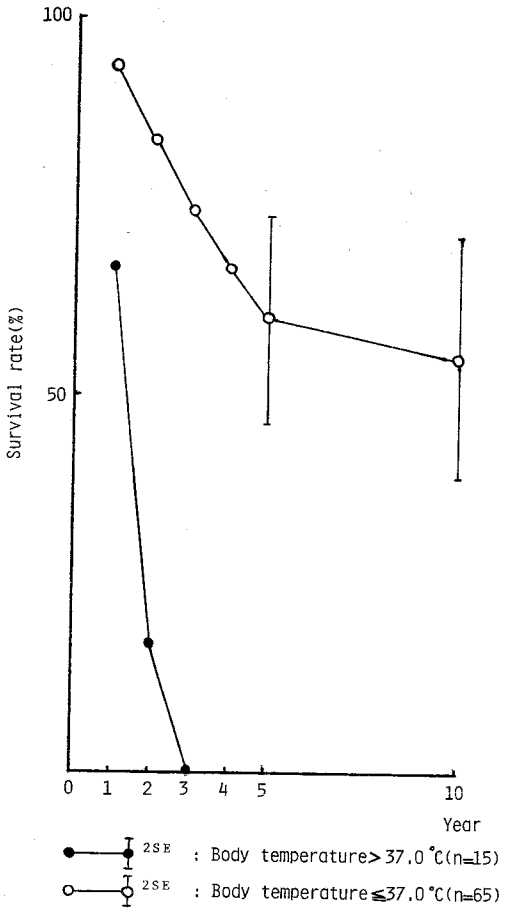

Fig. 3. Survival rates according to the pyrexia.

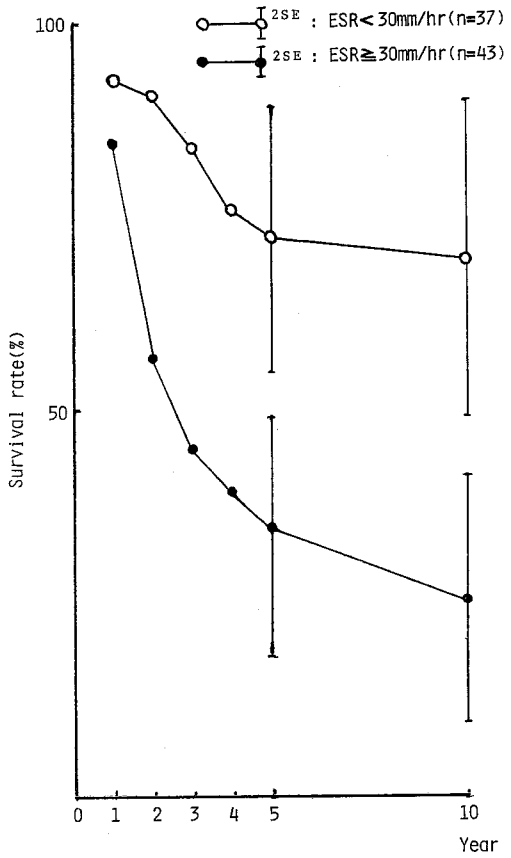

Fig. 4. Survival rates according to the erythrocyte sedimentation rate (ESR).

で死亡し，5年以上生存は9例で，5年以降の死亡例は認められなかった．5年，10年生存率はそれぞれ66.5% (SE 9.1%)，77.4% (SE 10.6%) であった．

高値群23例中16例が死亡し，そのうち11例は3年未満に死亡した．5年，10年生存率はそれぞれ，35.3% (SE 10.9%)，15.7% (SE 9.0%) と極めて低値であった．10年生存率において正常群と高値群間に有意の差 ($P<0.05$) が認められた．

(4)腫瘍病理所見別の生存率

原発巣の進展度を UICC の pT categories に従って分類した．pT_1，pT_2 の低進展度群53例の5年，10年生存率は69.2% (SE 7.3%)，59.1% (SE 8.4%) と高率であった．pT_3，pT_4 の高進展度群30例中半数以上の16例は3年未満で死亡し，5年生存率は11.7% (SE 6.3%) ときわめて低率で，低進展度群に比し有意に ($P<0.05$) 低値であった (Fig. 7)．

術前よりまたは手術時に転移を有した15例の予後はきわめて悪く，5例はまだ1年未満では生存中であるが，9例は4年以内に死亡した．患側副腎転移が認められた1例のみが6年10カ月程過し健在である．

腎静脈腫瘍栓塞の有無について生存率の差を検討してみた (Fig. 8)．栓塞の認められない群61例での5年，10年生存率は57.3% (SE 7.0%)，55.8% (SE 8.1%) と比較的良好であった．一方腫瘍栓塞が認められた21例中11例は2年未満で死亡した．腫瘍栓塞を有する症例すべてが転移を有するとは限らないが，5年生存率は12.1% (SE 7.7%) ときわめて低率で，栓塞の認められない群に比し有意に ($P<0.05$) 低値であった．

摘出標本の重量が 500 g 未満の小腫瘍群と 500 g 以上の大腫瘍群に分けて生存率を比較検討した (Fig. 9)．小腫瘍群51例の5年，10年生存率は 72.9% (SE 8.3%)，70.2% (SE 9.3%) の高率であった．大腫瘍群29例のうち22例は死亡し，3年未満に18例の死亡が認められた．一方10年以上の生存例も2例認められ

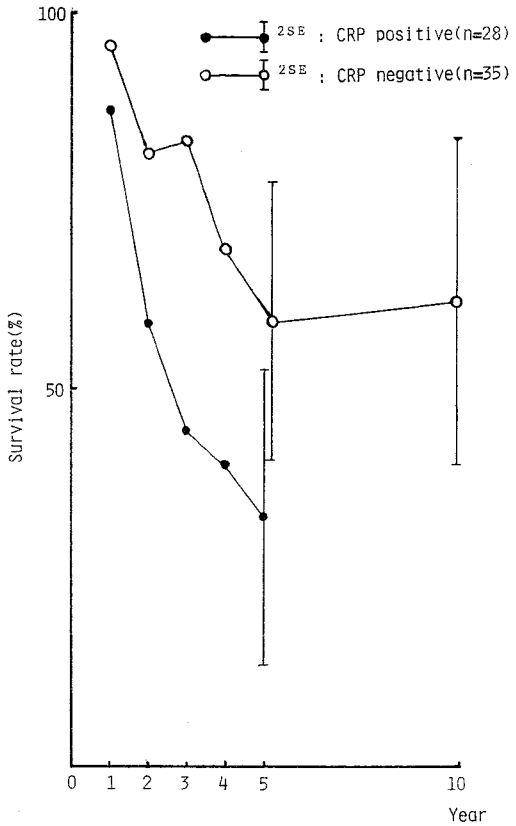

Fig. 5. Survival rates according to the C-reactive protein (CRP).

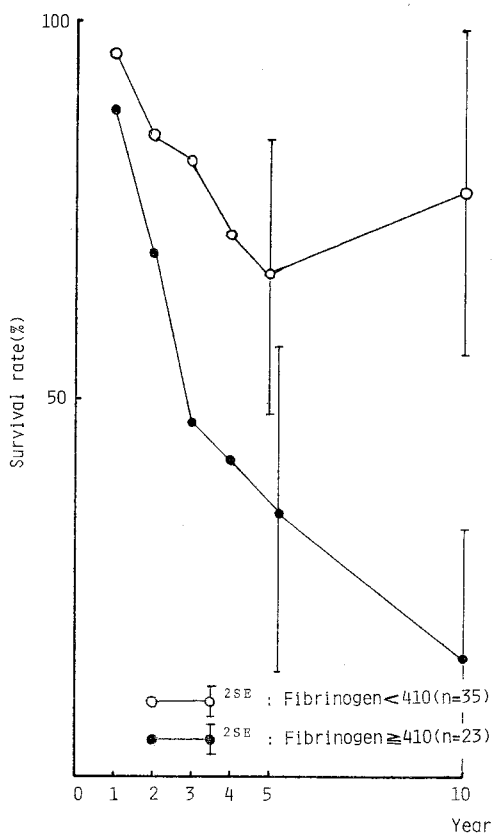

Fig. 6. Survival rates according to the plasma fibrinogen level.

た．同群の5年，10年生存率は19.5％（SE 7.4％），15.9％（SE 7.8％）ときわめて低率で，5年，10年生存率において小腫瘍群との間に有意（P<0.05）の低下が認められた．

(5)術後抗癌化学療法別の生存率

術前術後に行なわれた抗癌化学療法の有用性につき検討した（Fig. 10）．自験例では腎摘除術のみの症例は7例で，しかも高齢や全身状態悪化のため化学療法が行なわれなかったもので比較対照にはならなかった．1963年より1969年前半までは COPP と CPM の併用を，1969年後半より1976年前半までは 5-FU と MMC の併用を，1976年後半より1979年までは 5-FU と CQ の併用をおもに術後に施行した．COPP と CPM の併用群は12例で，3例は10年以上生存し最長は14年7カ月であった．5年，10年生存率はそれぞれ54.0％（SE 9.3％），50.5％（SE 17.3％）であった．5-FU と MMC の併用群29例では5年未満に15例が死亡し，5年以上生存例は10例で，5年，10年生存率はそれぞれ53.4％（SE 10.2％），42.8％（SE 11.3％）であった．5-FU と CQ 併用群16例の観察期間はまだ短いが，5年生存率は61.8％（SE 14.2％）であった．5年生存率では3群間に有意差なく，10年生存率でも COPP，CPM 群と 5-FU，MMC 群間に有意差は認められなかった．

(6)早期死亡例と長期生存例との比較

2年以内に癌死した早期死亡例22症例と現在5年以上程過し生存している長期生存例14症例において，腫瘍病理所見と臨床検査成績につき比較検討を加えた（Table 10）．年齢や抗癌化学療法の有無については，早期死亡群と長期生存群間に有意差は認められなかった．長期生存群に比して早期死亡群では高進展症例，腎静脈腫瘍栓塞を有する症例，および摘出標本重量が500 g 以上の大腫瘍症例が有意に多く認められた．さらに臨床検査成績でも有熱症例，赤沈値亢進症例，および高フィブリノーゲン血症症例が早期死亡群に有意に多く認められた．

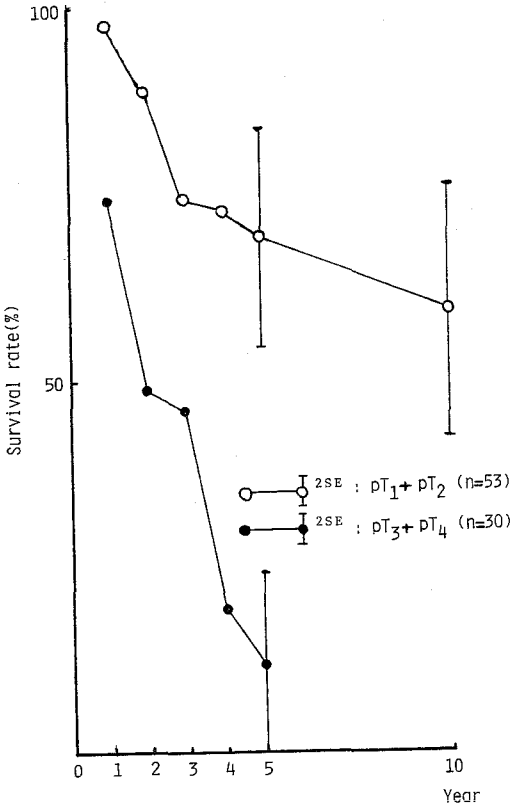

Fig. 7. Survival rates according to the pT categories (TNM).

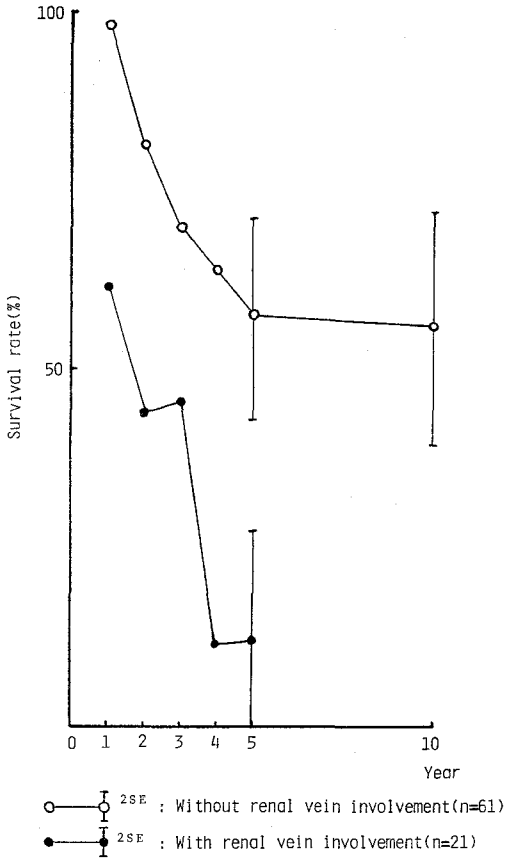

Fig. 8. Survival rates according to the renal vein involvement.

考　　察

自験例89例における臨床症状，臨床検査成績および腫瘍病理所見と予後との関係について検討を加えた．腎細胞癌の生存率については5年生存率は 37～50%[6~16]，10年生存率は 14～49%[6~9,12~14] などの数値が報告されているが，本腫瘍の予後は良好なものではない．DeKernion ら[17] によれば，免疫療法を受けていない有転移腎細胞癌症例86例の予後は6カ月で53%，1年で43%，2年で26%，5年ではわずかに13%と低率である．自験例での予後は5年および10年生存率はそれぞれ48.6%，43.8%であり諸家の報告とほぼ同様であった．腎細胞癌は経過が長く，腎摘除術後31年目に局所再発した例や[18]，24年後に肺転移を来たした例[19]が報告されている．本邦でも手術後は18年経過し皮膚，肺に転移した症例[20]が報告されている．自験例での予後調査の大半はアンケート調査のため死因不明例が多いが，術後5年以上経過し死亡した症例は8例あり，そのうち3例は癌死であった．それらの3例のうち1例は術後9年経過したあと肺転移をきたし，肺転移巣に対する手術後1年で死亡した．このように腎細胞癌では5年以上経過しても局所再発や転移による癌発症例が認められており，長期にわたる経過観察が必要と思われる．真田[14]は腎細胞癌の治癒判定時期に関し，厳密には術後15年以上であるが，推計学的には術後5年と考え，術後5年を経過すれば再発の危険はあるものの一応治癒と判定してさしつかえないと報告している．しかし自験例では術後5年経過後の3例の癌死症例があり，腎細胞癌は完治しない慢性病として術後の抗癌化学療法および経過観察の計画を立てるのが妥当と思われた．

腎細胞癌の予後を左右する因子として生体側の因子，腫瘍病理因子および治療法などがあげられ，すでに多くの報告がなされている．まず性差による発生頻度は，女子では発生年齢が低いとされているが[9,14]，自験例でもやや女子の年齢分布が低かった．最年少例は女子では術後5年5カ月で癌死した12歳で，男子では21歳であった．予後では女子において男子よりも良好との報告や[9,15]，性差はないという報告[17] もある

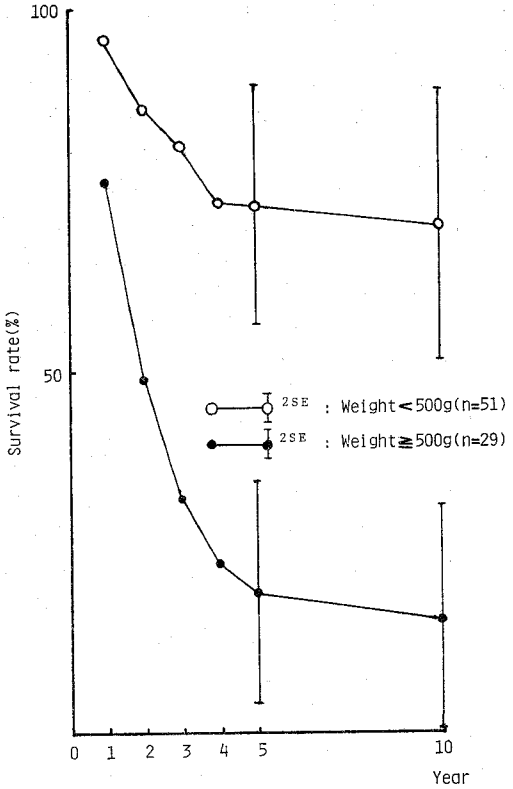

Fig. 9. Survival rates according to the weight of tumors.

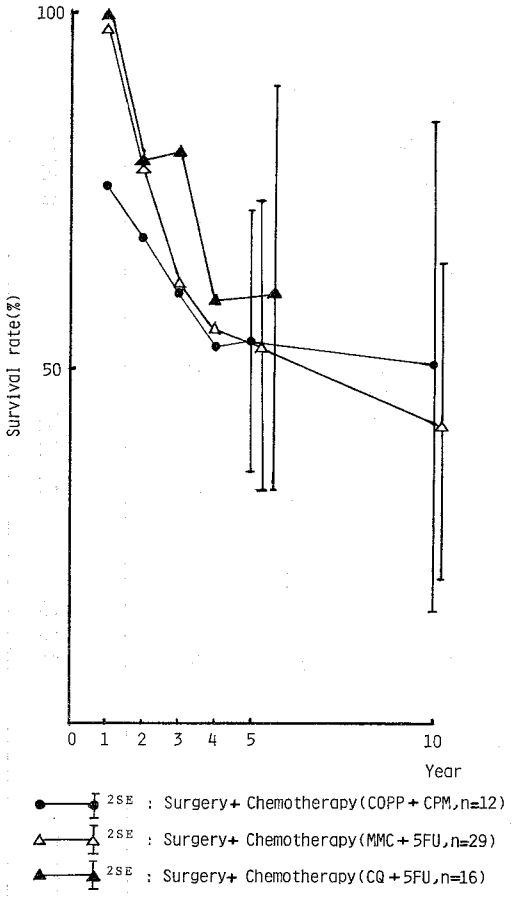

Fig. 10. A comparison of survivals of patients treated with 3 different anticancer regimens.

が，自験例では5年，10年生存率において女子に良好な傾向が認められた．発生頻度に著しい性差が認められること，progesterone や testosterone によるホルモン療法に有効な症例が存在すること[21~25]，おもに男子において転移巣が自然退縮すること[17,23,26]，本腫瘍がホルモン依存性であることのモデル実験[27]での報告があることなどは腎細胞癌の特徴である．これらのことは腎細胞癌の予後に性差が存在することを示唆するものである．

発熱は予後に関与しないとの意見[11]もあるが，多くは発熱は予後不良因子の1つとして重要な徴候とされている[16,28]．自験例での有熱症例群の予後はきわめて不良で15例中11例（73.3%）が2年以内に死亡し，3年を経過して生存する症例は認められず予後不良の重要な徴候とみなされた．発熱の原因として腫瘍内の出血，壊死，感染や腫瘍組織より産生される発熱物質の存在[28,30]などが考えられているが，まだ明らかにされていない．

赤沈値が亢進する腎細胞癌症例の予後は不良であるとする報告が多くなされているが[9,10,14,15,29]，自験例でも赤沈値非亢進群に比し亢進群では5年，10年生存率が有意に（$P<0.05$）低下していた．赤沈値は予後評価因子の1つと考えられた．

血漿フィブリノーゲン値と腎細胞癌の予後とについて論じた論文は少ない．癌患者における血漿フィブリノーゲンの増量はよく知られた事実であり[31,32]，この変化は血漿蛋白の異常にさきがけてあらわれ，癌の局所拡大とともに増量し，また癌病巣の切除により正常化することにより，血漿フィブリノーゲンの増減は癌の病態評価，予後判定に有意義であるとされている[33,34]．すでにわれわれも泌尿器悪性腫瘍患者の高進展度症例において血漿フィブリノーゲン値が高値を示すことを報告した[35]．Sufrin ら[36]は，腎細胞癌患者で血漿フィブリノーゲン値，フィブリンまたはフィブリノーゲン分解産物（FDP），血小板およびプロトロンビンなどの血液凝固因子を測定し，血漿フィブリノーゲン値は原発巣の進展度，病勢そして治療効果とよく

Table 10.
Prognosis and allied histological and laboratory findings

	Stage		Renal vein involvement		Weight of surgical specimens		Body temperature		ESR		Plasma fibrinogen level	
	pT_{1+2}	pT_{3+4}	with	without	≧500g	<500g	>37℃	≦37℃	≧30mm/h	<30mm/h	≧410mg/dl	<410mg/dl
Die within 2 years after nephrectomy	7	15	12	10	14	8	12	10	18	4	7	5
Alive more than 5 years after nephrectomy	13	1	1	13	3	11	0	13	3	10	1	9
Fisher's exact probability test (P_0)	0.00034		0.0043		0.01547		0.00077		0.00095		0.0263	

相関することを報告している．自験例では高フィブリノーゲン血症群では正常群に比し5年，10年生存率は低下し，10年生存率では有意 ($P<0.05$) の低下を認めた．また術後高フィブリノーゲン血症が正常化したが，臨床的に再発や転移が確認される前に血漿フィブリノーゲン値が上昇した症例を数例経験した．これらのことより腎細胞癌症例の予後評価因子として，また術後の病態把握因子として，また術後の病態把握因子として重要であると考えられた．

原発巣の進展度と予後はよく相関するとの報告が多い[9~12,14~16,37]．腎細胞癌の病期分類法として Holland の分類[38]や TNM 分類[2]の p categories がよく用いられているが，最近では TNM 分類の p categories が有用とされている[9,10,15]．われわれも TNM 分類の pT categories を基準として自験例を分類すると，pT_1 および pT_2 の低進展度群の生存率は pT_3 および pT_4 の高進展度群に比して明らかに高率であった．

腎静脈腫瘍栓塞例の予後はきわめて悪いとされている[9,10]．Skinner ら[8]は遠隔転移がなければ腎静脈腫瘍栓塞の有無は予後に影響しないとし，Boxer ら[11]，Angervall ら[29]，Waters ら[37]も同様の意見である．一方 Behrendt[30]は遠隔転移のない症例での腎静脈腫瘍栓塞は予後に重大な影響を与える因子としてあげており，本邦でも予後不良との報告が多い[9,10,14,15]．自験例では腎静脈に腫瘍栓塞を認めた症例群の予後は5年生存率12.1%ときわめて低率で，腫瘍栓塞を認めない症例群に比し有意に ($P<0.05$) 予後不良であった．

腫瘍が大きいほど遠隔転移が多くなり予後不良とされている[29]．摘出標本重量が重いものほど予後不良であるという報告も多い[9,10,14]．自験例では摘出標本重量が 500 g 以上の症例の予後は有意に ($P<0.05$) 不良であった．

2年以内に死亡した症例と5年以上生存している症例において，臨床検査成績および腫瘍病理所見などを解析し，有用な予後評価因子は何であるかを検討した．原発巣の進展度，体温および赤沈値が最も有用な因子と考えられた．そのほか腎静脈腫瘍栓塞，摘出標本重量，血漿フィブリノーゲン値も予後推測因子として有用であると考えられた．Boxer ら[11]は2年以上生存可能の因子として，(1)症状がないこと，(2)腫瘍組織の悪性度が grade 1または2であることを挙げ，一方2年以内に死亡するような予測因子として，原発巣の局所拡大は重要でなく，(1) weight loss, (2) hyperhaptoglobinemia, (3) fusiform cells, (4) general or nuclear histologic grade 3 の存在を挙げている．また Behrendt[30]は，予後不良因子として原

発巣の進展度，腫瘍の大きさ，腫瘍細胞の悪性度，体重減少，赤沈値亢進，貧血さらに年齢などを挙げている．しかしこれらの因子はいずれも腎細胞癌に特有なものではないので，独自の biochemical marker の検出が待たれる．Sufrin ら[39]は plasma renin activity, erythropoietin, および HCG を測定し，renin activity の上昇は予後不良の傾向を示したと報告している．さらに erythropoietin は57例中63%に認められ，腎細胞癌の存在を示唆するには renin activity より高感度で，今後腎細胞癌の biochiemcal marker として価値あるものになろうと示唆している．

腎癌の治療法としては手術療法，放射線療法，化学療法，ホルモン療法，免疫療法および腎動脈栓塞法などがある．手術療法としては，Robson ら[6]の報告以来腎茎部血管をできるだけ早期に結紮し，腎周囲脂肪組織を腎と一塊にして摘出する方法がとられてきている．彼らは同時にリンパ節郭清の必要性も強調しているが，自験例では原則的にはリンパ節郭清は行なっていない．Angervall ら[29]は患側の旁大動脈リンパ節のみならず対側のリンパ節の郭清をも強調しているが，Behrendt[30]は腎摘除術と副腎摘除術を行ない，さらに後腹膜腔リンパ節郭清を追加することには疑問を投げかけている．腎細胞癌では診断時にすでに25～57%に転移を有しているとされている[40]．有転移症例に対する腎摘除術が行なわれる理由として，Johnson and Swanson[40]は (1)原発巣による症状の軽減，(2)病勢の拡大の可能性の減弱，(3)転移巣の自然退縮を期待する，(4)腫瘍塊を除去してホルモン剤または化学療法剤による治療効果を高める，(5)原腫瘍を除去して患者の精神的衝撃を和らげる，などを挙げているが，自然退縮の頻度はきわめて低いものであり，自然退縮を期待しての手術療法には否定的である．Klugo ら[25]は有転移症例 101 例を集計し，腎摘除術と抗癌化学療法を受けた患者の生存率は抗癌化学療法のみの患者の生存率より有意に良好であったと報告している．一般的に有転移腎細胞癌患者では，摘除可能な孤立性転移を有する場合[41]や片側性肺転移のみの場合[42]に腎摘除術の適応となるようである．自験例では15例の有転移症例に腎摘除術が施行されたのみで，症例が少なく，観察期間も短いので結論的なことは述べられない．有転移腎細胞癌に対する腎摘除術の適応についてはまだ確定的な意見はなく，今後 randomized prospective clinical trial がなされる必要がある[40]．

放射線療法に対する位置づけもまだ確立されていない．Schrerer ら[43]は腎細胞癌に対して放射線療法が有効でない理由として，腎の尿細管上皮細胞は long-life postmitotic cells であり，また腫瘍の中心部は壊死に陥っており，anoxia の状態であるためとしている．さらに後腹膜腔に充分量の high dosis の照射ができないことも一因である．しかし今日，放射線療法は adjuvant therapy として認められており，術後照射により局所再発が3分の1に減少したとの報告[44]もある．一方放射線療法は術後の局所再発の頻度を減少させるが，生存率を高める効果はなかったという報告[45]もある．

腎細胞癌に対する化学療法剤に有効なものはなく，町田[46]は腎摘除後に化学療法剤の単独または併用療法を行なっても，いずれも腎摘単独治療の成績を越えるよい成績は得られなかったと報告している．自験例でも腎摘除術に併用した化学療法剤の有用性は確認できなかった．最近 Hrushesky ら[47]は retrospective に33剤の薬剤の単独投与による治療成績を検討し，vinblastine sulfate を用いた 132 例中35例（24.4%）に他覚的所見の改善が認められたと報告すると同時に，彼らは動物実験モデルを用いて vinblastine sulfate の有効性を支持している[48]．DeKernion ら[49]も vinblastine sulfate を16例に用いて，3例に転移巣の進行停止を，1例に partial regression を認めている．そのほか CCNU と vinblastine sulfate の併用の有効性も報告されている[50]が，まだ化学療法剤による確立された治療法はない．

ホルモン療法は重篤な副作用がないために広く用いられている．progesterone や testosterone によるホルモン療法については多くの有効例の報告があるが[21~25]，Bodey[51]によれば1971年以降のホルモン療法の有効性は2%にすぎないとされている．また medroxyprogesterone acetate は直接腎細胞癌の発育を抑制するものではないとの in vitro での報告[52]もあり，その作用機序については今後明らかにされるべき点が多い．

腎細胞癌に対する免疫療法の報告はまだ少ないが，Morales ら[53]は BCG 免疫療法を 10 例に行ない 4 例に他覚的所見の改善を得ている．その他 Tykkä ら[54]は個々の原発腫瘍よりワクチンを作製し，tuberculin-PPD または Candida albicans 抗原などとともに皮内投与し，転移性腎細胞癌患者の生存期間が対照群に比し有意に延長したことを報告している．免疫療法は今後ますます期待される分野と思われる．また Ishmael ら[55]は adriamycin, vincristine, Depo Provera の多剤併用療法に BCGを併用し，31例の有転移腎細胞癌患者中 10 例（33%）に partial または complete response を得たと報告しているが，その後の長期経過

観察の成績が期待される.

ま と め

金沢大学医学部泌尿器科学教室において，1963年1月より1980年12月までの18年間に，組織学的に確認された89例の腎細胞癌を経験したので，その臨床的観察とともに治療成績につき検討を加え，これらの各要因と予後との関連性につき報告した.

1) 腎細胞癌は同期間内に経験した腎実質腫瘍のうちの87.3%を占めた.

2) 症例は男子66例，女子23例で，それぞれの平均年齢は57.1歳，および55.3歳であった.

3) 臨床症状で最も頻度の高いものは血尿であり，ついで疼痛，腫瘤触知，発熱，全身倦怠感，体重減少の順であった.

4) 腎摘除術を受けた83例の3年生存率は63.8%(SE 5.7%)，5年生存率は48.6% (SE 6.0%)，および10年生存率は 43.8% (SE 6.7%) であった.

5) 発熱，赤沈亢進，高フィブリノーゲン血症を示す症例群は，それぞれの対照群に比して有意に低い生存率を示した.

6) 原発巣の高進展度症例，腎静脈腫瘍栓塞を有する症例，および摘出標本重量が大きい症例では有意に低い生存率を示した.

7) 術前よりまたは手術時に転移を有した15例の予後はきわめて悪く，5年以上の生存は副腎転移を有した1例のみであった.

8) 腎摘除術に抗癌化学療法としてCPMとCOPPの併用，MMCと5-FUの併用およびCQと5-FU dry syrup との併用を施行し，予後の比較検討を行なったが，それぞれの5年生存率は54.0% (SE 9.3%)，53.4% (SE 10.2%)，および 61.8% (SE 14.2%) であり，3群間に有意差は認められなかった.

(本論文の要旨は第305回日本泌尿器科学会北陸地方会において発表した.)

文 献

1) 吉田 修：泌尿器・男子性器悪性腫瘍の治療の現況と問題点. まとめ. 癌の臨床, **25**: 811～814, 1979

2) Union Internationale Contre le Cancer: TNM Classification of Malignant Tumors. Geneva, 1978

3) Claes G: Concerning the relationship between the morphology and the symptomatology of hypernephroma. Urol Int **15**: 265～279, 1963

4) 黒田恭一・勝見哲郎：腎癌の化学療法. 臨泌, **31**: 115～122, 1977

5) 栗原 登・高野 昭：癌の治癒率の計算方法について—相対生存率 (Relative survival rate) の意義と算出法—. 癌の臨床, **11**: 628～632, 1965

6) Robson CJ, Churchill BM, Anderson W: The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J Urol **101**: 297～301, 1969

7) Rafla S: Renal cell carcinoma. Natural history and results of treatment. Cancer **25**: 26～40, 1970

8) Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, Pfister RC, Leadbetter WF: Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. Cancer **28**: 1165～1177, 1971

9) 松田 稔・長船匡男・古武敏彦・園田孝夫：腎細胞癌の臨床的研究. 日泌尿会誌, **67**: 635～646, 1976

10) 高安久雄・小川秋実・上野 精・岸 洋一・東原英二：腎尿管腫瘍の治療成績. 日泌尿会誌, **69**: 417～425, 1978

11) Boxer RJ, Waisman J, Lieber MM, Mampaso FM, Skinner DG: Renal carcinoma: Computer analysis of 96 patients treated by nephrectomy. J Urol **122**: 598～601, 1979

12) 米沢 傑・加治木邦彦・坂江清弘：腎細胞癌の臨床病理学的検討—浸潤度，組織学的悪性度と予後との関係について—. 癌の臨床, **23**: 1233～1238, 1980

13) 岩崎卓夫・川村寿一・吉田 修：腎癌の臨床—臨床症状，臨床検査成績と予後との関係，および転移を有する症例について—. 泌尿紀要, **26**: 273～283, 1980

14) 真田寿彦：腎細胞癌の予後. 日泌尿会誌, **72**: 10～25, 1981

15) 金重哲三・朝日俊彦・尾崎雄治郎・吉本 純・陶山文三・津島知靖・松村陽右・大森弘之：岡山大学医学部泌尿器科学教室における上部尿路悪性腫瘍の臨床統計. 日泌尿会誌, **72**: 166～177, 1981

16) 里見佳昭・高井修道・近藤猪一郎・岩崎孝夫・吉邑貞夫・福島修司・古畑哲彦・石塚栄一：腎細胞癌の stage および grade と予後. 日泌尿会誌, **72**: 278～287, 1981

17) DeKernion JB, Pamming KP, Smith RB: The

natural history of metastatic renal cell carcinoma: A computer analysis. J Urol **120**: 148～152, 1978

18) Kradjian RM, Bennington JL: Renal carcinoma recurrent 31 years after nephrectomy. Arch Surg **90**: 192～195, 1965

19) Donaldoson JC, Bradley LR, DuFour DR, Saltzman AR: Metastatic renal cell carcinoma 24 years after nephrectomy. JAMA **236**: 950～951, 1976

20) 金村三樹郎・多胡紀一郎・村山猛男・河辺香月・上野 精・新島端夫：腎癌摘除後18年経過して皮膚，肺，他側腎に転移したと思われる1例．臨泌，**34**: 1089～1092, 1980

21) 里見佳昭・岡本重禮：腎癌のホルモン療法．日泌尿会誌，**63**: 939～950, 1972

22) Talley RW: Chemotherapy of adenocarcinoma of the kidney. Cancer **32**: 1062～1065, 1973

23) Bloom HJG: Hormone-induced and spontaneous regression of metastatic renal cancer. Cancer **32**: 1066～1071, 1973

24) Papac RJ: Renal cell carcinoma: Analysis of 31 cases with assessment of endocrine therapy. Amer J Med Sci **274**: 281～290, 1977

25) Klugo RC, Detmers M, Stiles RE, Talley RW, Cerny JC: Aggressive versus conservative management of stage IV renal cell carcinoma. J Urol **118**: 244～246, 1977

26) Freed SZ, Halperin JP, Gordon M: Idiopathic regression of metastases from renal cell carcinoma J Urol **118**: 538～542, 1977

27) Bloom HJG, Dukes CE, Mitchley BCV: Hormone-dependent tumours of the kidney. Brit J Cancer **17**: 611～645, 1963

28) 里見佳昭：腎癌の予後に関する臨床的研究—特に生体側の因子を中心に—．日泌尿会誌，**64**: 195～216, 1973

29) Angervall L, Wahlqvist L: Follow-up and prognosis of renal carcinoma in a series operated by perifascial nephrectomy combined with adrenalectomy and retroperitoneal lymphadenectomy. Eur Urol **4**: 13～17, 1978

30) Behrendt H: Retrospective and prospective clinical aspects in hypernephroma. Renal and Adrenal Tumors. Löhr, 1st p.200～211, Springer-Verlag, Heidelberg, 1979

31) 井上毅一・清水勅男・森庸 厚・芦川和高：担癌生体の血漿 fibrinogen 量の増加と腫瘍親和性について．東京医学，**79**: 60～64, 1971

32) 山田外春・安西永樹・井土熊野：フィブリノーゲン—その数値をどう読むか—．日本臨床，**27**: 1012～1020, 1969

33) 赤井貞彦・吉田鉄郎：癌の血漿蛋白泳動像と病巣所見との関連性．癌の臨床，**2**: 470～478, 1956

34) 日置紘士郎・山本政勝・山田武夫・長崎 明・永松正宇・篠原良洋・拝殿清名・中島正裕・田中孝也・川村一光・藤田忠良・金本泰恒：術後の線溶動態からみた進行癌治療上の問題点．日外会誌，**73**: 944～946, 1972

35) 久佳治男・打林忠雄・内藤克輔・三崎俊光：泌尿器悪性腫瘍患者における dysproteinemia と線溶について．日泌尿会誌，**65**: 488～499, 1974

36) Sufrin G, Mink I, Fitzpatrick J, Moor R, Murphy GP: Coagulation factors in renal adenocarcinoma. J Urol **119**: 727～730, 1978

37) Waters WB, Richie JP: Aggressive surgical approach to renal cell carcinoma: Review of 130 cases. J Urol **122**: 306～309, 1979

38) Holland JM: Cancer of the kidney. -Natural history and staging. Cancer **32**: 1030～1042, 1973

39) Sufrin G, Mirand EA, Moor RH, Chu TM, Murphy GP: Hormones in renal cancer. J Urol **117**: 433～438, 1977

40) Johnson DE, Swanson DA: The role of nephrectomy in metastatic renal carcinoma. Cancer of the Genitourinary Tract. Johnson DE, Samuels ML, 1st, p.27～32, Raven Press, New York, 1979

41) O'Dea MJ, Zincke M, Utz DC, Bernatz PF: Treatment of renal cell carcinoma with solitary metastasis. J Urol **120**: 540～542, 1978

42) Katzenstein AL, Purvis Jr R, Gmelick J, Askin F: Pulmonary resection for metastatic renal adenocarcinoma. Cancer **41**: 712～723, 1978

43) Schrerer E, Holfeld H: Nonoperative treatment of hypernephroma. Renal and Adrenal Tumors Löhr E, 1st p.212～219, Springer-Verlag, Heidelberg, 1979

44) von Lieven H, Lissner J: Strahlentherapie beim Adenokarzinom der Niere. Strahlentherapie **153**: 245～256, 1977

45) van der Werf-Messing: Carcinoma of the kidney. Cancer **32**: 1056～1061, 1973
46) 町田豊平：腎細胞癌の化学療法. 癌の臨床, **25**: 815～819, 1979
47) Hrushesky WJ, Murphy GP: Current status of the therapy of advanced renal carcinoma. J Surg Oncol **9**: 277～288, 1977
48) Hrushesky WJ, Murphy GP: Evaluation of chemotherapeutic agents in a new murine renal carcinoma. J Natl Cancer Inst **52**: 1117～1122, 1974
49) DeKernion JB, Berry D: The diagnosis and treatment of renal cell carcinoma. Cancer **45**: 1947～1956, 1980
50) Merrin C, Mittelman A, Fanous N, Wajsman Z, Murphy GP: Chemotherapy of advanced renal cell carcinoma with vinblastine and CCNU. J Urol **113**: 21～23, 1975
51) Bodey GP: Current status of chemotherapy in metastatic renal carcinoma. Cancer of the Genitourinary Tract. Johnson DE, Samuels ML, 1st, p.67～72, Raven Press, New York 1979
52) Cummings KB, Wheelis RF, Nelson FW: Role of hormones in growth kinetics of renal cell carcinoma in vitro. J Urol **117**: 269～271, 1977
53) Morales A, Eidinger D: Bacillus Calmatte-Guerin in the treatment of adenocarcinoma of the kidney. J Urol **115**: 377～380, 76
54) Tykka H, Oravisto KJ, Leltonen T, Sarma S, Talberg T: Active specific immunotherapy of advanced renal cell carcinoma. Eur Urol **4**: 250～258, 1978
55) Ishmael DR, Burpe LJ, Bottomley RH: Combined therapy of advanced hypernephroma with medroxyprogesterone, BCG, adriamycin and vinblastine. Pro Am Assoc Cancer Res Am Soc Clin Oncol **19**: 407, 1978

(1981年6月22日受付)