

腎細胞癌の高危険度群と予防癌学をめぐるワークショップ

京都府立医科大学泌尿器科学教室（主任：渡辺 決教授）

渡辺 決，大江 宏，中川 修一
高田 仁，戎井 浩二

予防がん学研究所（主任：平山 雄所長）

平 山 雄

愛知県がんセンター（主任：青木國雄総長）

青 木 國 雄

国立がんセンター研究所疫学部（主任：渡辺 昌部長）

渡 辺 昌

国立公衆衛生院疫学部（主任：簗輪眞澄部長）

簗 輪 眞 澄

三重大学医学部第二病理学教室（主任：矢谷隆一教授）

矢 谷 隆 一

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室（主任：町田豊平教授）

増 田 富 士 男

横須賀共済病院泌尿器科（主任：里見佳昭部長）

里 見 佳 昭

三品泌尿器科医院（院長：三品輝男）

三 品 輝 男

京都府立医科大学病院病理部（部長：土橋康成）

土 橋 康 成

A WORKSHOP ON THE HIGH RISK GROUP AND THE PREVENTIVE ONCOLOGY OF RENAL CELL CARCINOMA

Hiroki Watanabe, Hiroshi Ohe, Shuichi Nakagawa,

Hitoshi Takada and Koji Ebisui

From the Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine

Takeshi Hirayama

From the Institute of Preventive Oncology

Kunio Aoki

From the Aichi Cancer Center

Shaw Watanabe

From the Epidemiology Division, National Cancer Center Research Institute

Masumi Minowa

From the Department of Epidemiology, Institute of Public Health

Ryuichi Yatani

From the Department of Pathology, Mie University School of Medicine

Fujio Masuda

From the Department of Urology The Jikei University School of Medicine

Yoshiaki Satomi

From the Department of Urology, Yokosuka Kyousai Hospital

Teruo Mishina

From the Mishina Urological Office

Yasunari Tsuchihashi

From the Department of Pathology, University Hospital, Kyoto Prefectural University of Medicine

A workshop on the high risk group and the preventive oncology of renal cell carcinoma was held in Kyoto on September 7, 1990. The following subjects were presented:

1. Cohort study of renal cell carcinoma (Dr. Hirayama). 2. Pathoepidemiological study on the background of occurrence of renal cell carcinoma (Dr. Aoki). 3. Case-control study on renal cell carcinoma (Dr. Watanabe). 4. Geographic distribution of renal cell carcinoma in Japan (Dr. Minowa). 5. Pathological findings of small renal cell carcinoma (Prof. Yatani). 6. Pathoepidemiological study on occurrence of renal cell carcinoma (Dr. Tsuchihashi). 7. Clinical evaluation of small renal cell carcinoma (Dr. Masuda). 8. Clinical (biological) characteristics of renal cell carcinoma (Dr. Satomi). 9. Mass screening program for renal cell carcinoma on private urological clinic (Dr. Mishina). 10. Early stage detection of renal cell carcinoma (Dr. Ohe). 11. A review on the literature of epidemiology for renal cell carcinoma (Dr. Nakagawa).

Possible risk factors reported for renal cell carcinoma were as follows: 1) Work in petroleum-related and dry-cleaning industries were positive risk. A predominant lifetime occupation as a professional was negative risk. 2) Milk or coffee consumption and use of artificial sweeteners were positive. Drinking of alcohol was negative. 3) Obesity was positive. 4) Personal history of cancer was positive. 5) Cigarette smoking was positive. 6) Exposure to radiation or hydrocarbon was positive. 7) Use of estrogen, diuretic and pain relievers was positive. 8) History of myocardial infarction, hypertension and diabetes mellitus was positive.

(Acta Urol. Jpn. 38: 237-253, 1992)

Key words: Renal cell carcinoma, Preventive oncology, High risk group

泌尿器悪性腫瘍のうちでも近年、腎細胞癌の死亡率の増加が著しい (Fig. 1)。腎細胞癌は腫瘍が大きくなるまで臨床的に無症状に経過し、病状出現時にはすでに進行癌であることが多い。しかし最近の画像診断の発達に伴い、無症状の段階で発見されるものが増加している。また無症状のいわゆるラテン癌から顕在癌にいたる経過、その発生の機序、疫学的な問題など未解明の部分も多く、その自然史にも興味深いものがある。

京都府立医科大学泌尿器科学教室では、過去、前立腺癌のケースコントロール研究を行い、その高危険度群の解明を行ってきた¹⁻³⁾。今回、腎細胞癌の疫学および予防医学に取り組むにあたり、その第一歩として、わが国の疫学研究および腎癌研究の第一人者9名を招いて、1990年9月7日京都府立医科大学校友会青蓮会館にて、腎細胞癌の高危険度群に関する知見をま

とめるための研究集会 workshop を開催した。本報告は当日行われた各演者の発言の要旨をまとめたものである。

1. 腎細胞癌のコホート研究

平山 雄

コホート研究とは、大集団の健康者をライフスタイルごとに分類し、継続観察することであるが、私たちの場合は、1965年の10月から12月に保健婦・助産婦による家庭訪問によって調査したものを基礎としている。おもな調査内容は食習慣・飲酒・喫煙等で、全国から選んだ6府県(宮城・愛知・大阪・兵庫・岡山・鹿児島)の29保健所管内居住の40歳以上の成人 265,118人(男122,261人,女142,857人)を対象としている。この人数は、調査対象の国勢調査時の人口の95%で、非常に高い割合である。この対象を1966年から1982年

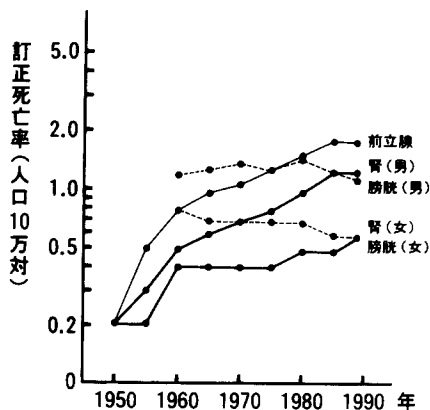
までの17年間にわたって追跡したが, 住居地に残っているかぎりでは100%近くの追跡が可能であった。これらの観察人年は3,849,637人年, 観察期間中に55,523人が死亡し, そのうち癌による死亡は14,740人であった。

このうち腎細胞癌による死亡は92人(男58人, 女34人)で, 人口10万人あたりの年齢標準化死亡率は男女それぞれ3.4および1.6であった。これを観察期間の中

間年の1974年の全国平均と比較すると, 若干死亡率は低い, ほぼ同程度の死亡率であった (Table 1)。

このコホート研究における, 腎細胞癌の死亡率を性年齢標準化死亡率比としてまとめると (Fig. 2), 最も腎細胞癌との因果関係が示唆されたのは, 牛乳の摂取であった。毎日牛乳を摂取する人は, 牛乳を摂取しない人と比較して, 2.11倍の危険率で (90%信頼限界1.47~3.04), 信頼限界は1を上回っていた。つぎに因果関係が疑われたものは肉食で, 明らかな有意差はないが危険率が高かった。飲酒・喫煙についてはむしろ危険率は1を下回った。

有意差を認めた牛乳の摂取について (Table 2), 相対危険度は男性2.19倍, 女性1.92倍, 全体で2.11倍であった。また量反応関係も明確に認められ (Fig. 3), 男性では, 「飲まない」を1とした相対危険度は, 「稀に飲む」2, 「時々飲む」2.97, 「毎日1合未満」



(1990年「国民衛生の動向」)

Fig. 1. 泌尿器悪性腫瘍死亡率の年次推移

Table 1. 腎細胞癌年齢階級別死亡率, (コホート研究と全国平均との比較)

年齢階級 (歳)	コホート研究 (1966~82)		全国平均 (1974)	
	男	女	男	女
45~49	0	0.5	1.0	0.5
50~54	2.0	0.6	2.1	0.9
55~59	2.8	0.5	2.9	1.1
60~64	3.2	1.8	5.6	2.0
65~69	4.7	1.8	6.3	2.5
70~74	4.1	3.4	7.8	3.2
75~	9.3	4.4	6.2	3.0

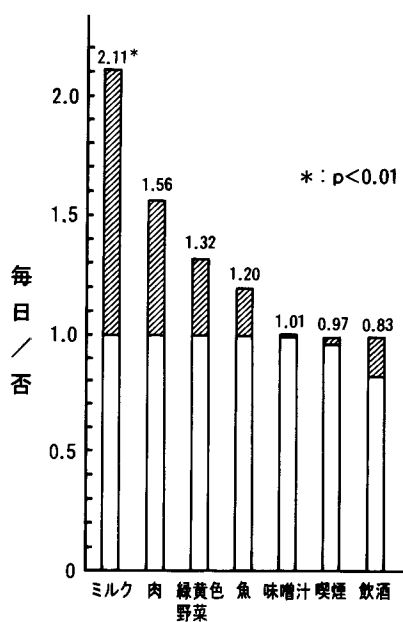


Fig. 2. 特定ライフスタイル別にみた腎細胞癌の性・年齢標準化死亡率比

Table 2. 牛乳飲用習慣別にみた性・年齢標準化死亡率比

	男		女		計	
	毎日飲む	否	毎日飲む	否	毎日飲む	否
観察人年	440,169	1,197,890	348,030	1,695,440	788,199	2,893,330
腎細胞癌	25	31	8	21	33	52
年齢標準化死亡率 (人口10万対)	5.7	2.6	2.3	1.2	4.2	1.8
相対危険度	2.19		1.92		2.11	
90%信頼限界	1.43~3.37		0.98~3.76		1.47~3.04	

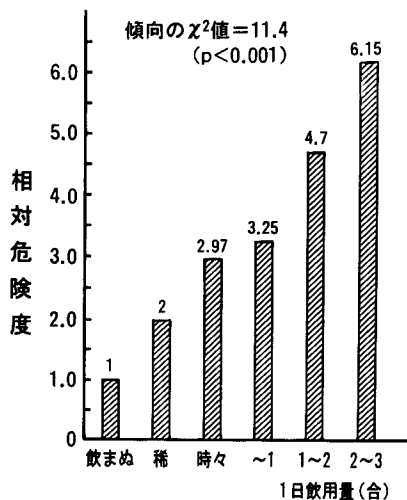


Fig. 3. 牛乳飲用頻度および飲用量別にみた腎細胞癌(男性)の年齢標準化相対危険度

3.25, 「毎日1~2合」4.7, 「毎日2~3合」6.15と、1日摂取量の増加にしたがって、相対危険度が有意に上昇し、偶然性を否定できると考えられる。

肉食については、毎日肉食を摂取する群を毎日喫煙群と非喫煙群に分けた場合、毎日喫煙群では非肉食者と比較して、毎日肉食者の相対危険度は2.03 (1.06~4.04) と有意にリスクが高くなる傾向がみられた。非喫煙者の中では毎日肉食者の相対危険度の高まりは1.19 (1.06~6.41) と有意ではなかった。

海外の文献では、喫煙が腎細胞癌の risk factor として重視されている⁴⁻⁶⁾ にもかかわらず、本邦では有意の関連性が認められなかった⁷⁾。しかし、リスクの最高は毎日肉食・喫煙者群であること、牛乳摂取量が多い程、危険度が上昇すること、牛乳摂取の多い北欧での腎細胞癌発生率は日本の数倍であることなどから、背景となる食生活、とくに西洋化した食生活がひとつの要因となっている可能性が高い。

社会階層では、社会経済水準の高い第Ⅰ・Ⅱ階層(専門技術的職業・管理的職業)が6.3と最も高く、第Ⅲ階層(事務・販売・サービス)3.1, 第Ⅳ階層(工場労働)4.2, 第Ⅴ階層(農業)2.9と、しだいに低くなる傾向が認められた。ここでも先に述べた食生活と高社会経済階層の関連が考えられる。

またこれらのほかに、肥満や脂肪摂取も危険度を高める因子として可能性が示唆されており⁴⁾、近年の腎細胞癌の増加傾向と併せて、食生活が腎細胞癌の発生と関連していると考えられる。職業との関連は、症例が少ないこともあってはっきりした関連は認められな

かった。

2. 腎細胞癌の発生背景についての病理疫学的考察 青木 國雄

癌の発生においては、個々の臓器の老化、特により早期に出現する局所的な退行性変化と癌の発生の増加傾向が強い関連を示している。例えば胃の場合、かつて日本人では40歳を過ぎた頃から胃の粘膜、とくに腺部がひ薄となり細胞数減少が著しく、酸や消化液分泌機能低下が出現し、その頃から癌の発生が増加する傾向があった。また肝臓の場合、日本人の肝は大きさ・重量が小さく、細胞減少など退行性変化も若年で出現してくるのに対して、白人では肝臓重量が大きく細胞数減少などの退行性変化も70歳を越さないで現れてこない。日系米人ではこの中間である。癌は細胞数が減少し始める頃から増加するので、日本人の肝癌は若年に多く、肝臓においても老化と癌の発生の関係が疑われている。

最近の老化や遺伝子関係の研究では、老化とは細胞数を減少させるという強い生物のコントロール作用であると考えられ、老化を司る遺伝子があるとすれば、細胞の増加を抑制するので、うまくいけば癌化も抑制されるはずとの考えもある。癌化はこれとは反対に細胞増殖の抑制がなくなった状態とも考えられ、細胞数の減少を主とする老化の過程との関係が注目されている。

一般的に、高血圧に罹患している人は脳血管障害・心障害で死亡することが多い。しかしこれらが原因の死亡年齢は、癌の場合と比較してやや高齢のようである。高血圧と癌が競合する場合は、癌単独の場合よりも経過が長く、高血圧が癌の成長に抑制的な性質を有しているかもしれない。普通、血行の豊富な臓器は癌が発生しにくく、また高齢になって発生するという傾向がいわれているが、腎では老化および血行がどのように影響しているか興味ももたれる。

佐々ら⁸⁾の研究から腎の加齢変化をみると以下のようなものである。腎臓の重量は(Fig. 4)、白人、ハワイ日系2世、日本人の順に小さくなる傾向がみられる。40歳前後からまず細胞数が減少し、残った細胞が若干肥大することにより重量が保たれるが、これらの細胞の個々の体積が減少し始めると、腎全体の重量の減少が始まる。日本人はその減少傾向が少し早いようである。皮質の厚さも(Fig. 5)白人より日本人の方が早く薄くなり、しかも60歳頃から促進される。全体として日本人では腎の老化が早いと考えられる。もし老化そのものが癌の発生の一因と考えるなら、日本人の方が腎細胞癌の発生率が高くてよいが、実際には腎細

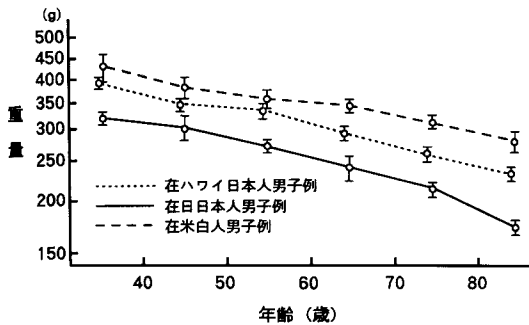


Fig. 4. ヒト腎重量の逐齡的消長

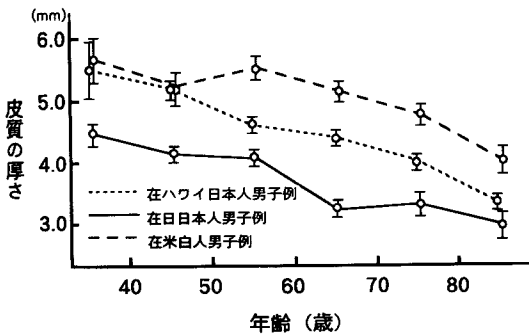


Fig. 5. ヒト腎皮質の逐齡的消長

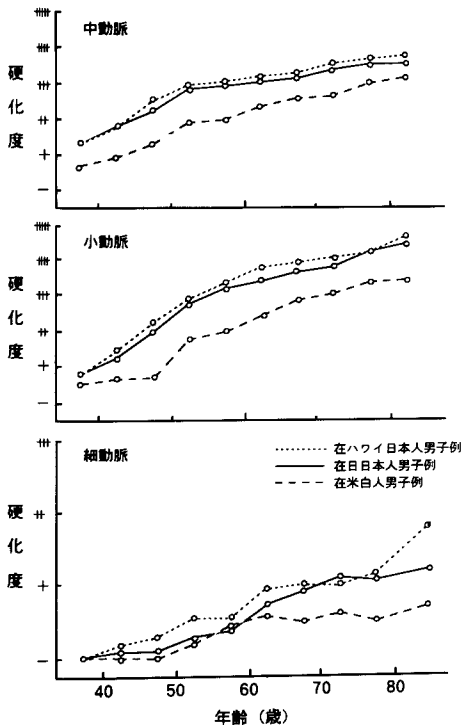
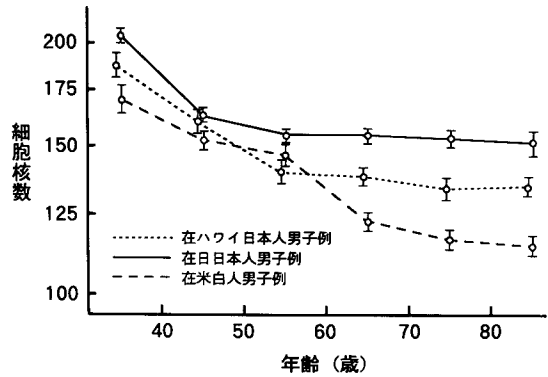


Fig. 6. ヒト腎内諸動脈硬化度の逐齡的消長


Fig. 7. ヒト腎の一定面積 (120,000 μm^2) の尿細管主部上皮細胞核数の逐齡的消長

癌の発生は白人等に比較して低い。腎の中・小・細動脈硬化の状態を比較すると (Fig. 6), 50歳を過ぎた頃から腎の動脈硬化が進行するが, 硬化度はどの血管も白人より強いと考えられる。一定面積内の尿細管の上皮細胞の核の数を比較すると (Fig. 7), 日本人, ハワイ日系人, 白人の順に多い。しかも各年代ごとの人種差において, 白人とハワイ日系人, 白人と日本人にそれぞれ5%以下, 1%以下で有意な差があるという。白人では, 60歳ごろから尿細管の上皮細胞の核の数が急に減少する。もし腎細胞癌の発生原因を加齢変化との関係でみるならば, 腎細胞癌は白人に多いことから考え, 尿細管の遅行性変化に注目すべきかもしれない。

日本人では腎の老化速度が早く, これがかえって腎の細胞増殖を抑制して, 結果として腎細胞癌の発生が少ないと考えることもできるが, 各臓器での日本人特有の老化過程, および血行状態などを比較した研究が必要と考えている。

以上, 病理疫学的データをベースに, 加齢との関係を展望したが, 腎細胞に特異的な carcinogens の検出がより重要とも思われる。

3. 腎細胞癌のケースコントロール研究

渡辺 昌

NCI (National Cancer Institute) で1989年から1990年にかけて McLaughlin らが中心となって, 腎細胞癌の case-control study project が策定されている。Study design は, アメリカ, ドイツ, オーストラリア, デンマーク, スウェーデンの各国でそれぞれ600例程度をめどとしている。各集団を600例としたのは, significant level を0.05, power を0.9として,

control group も同じ risk factor に20%程度被曝していると仮定した場合は relative risk が1.5, 5%被曝していると仮定すれば2.0のものが検出できるためである。

Case-control study の対象は20歳から79歳で、control group は地域住民である。質問内容は、身長、体重、職業などの一般事項の他に、既往歴を重視している。既往歴は、腎疾患、心疾患、甲状腺疾患、糖尿病、他の部位の癌などについてである。他に癌の家族歴、喫煙、鎮痛剤、飲酒、コーヒー、利尿剤の使用、ホルモン製剤 (estrogen 等)、amphetamine を含む diet, pills の使用等についても質問する。

Case-control study では、漠然とすべての項目を検討するより、あらかじめ target を決めて目的をはっきりさせておいた上で、その関与を検討することが重要である。NCI の project では、利尿剤、鎮痛剤 (phenacetin, およびその代謝物のparacetamol), 肥満、喫煙、軍役、腎・心・甲状腺疾患の既往、ガソリンへの職業的暴露の7点について重点的に調査しようとしている。現在のところ、日本はこの計画に参加していない。

疫学においては、それぞれの現象が multi-factorial, multi-step とすると、どの risk がどこに働いているかという仮説を立てないと、えられたデータについて漠然とした取り扱いをしてしまうことになる。たとえばホルモンは、発癌の過程で initiator となることは考えにくく、どこかの段階で promotor として働いていると考えられる。この場合は、ホルモンが risk factor となっている症例での initiator について改めて考慮する必要がある。

腎に発癌物質が到達・作用する経路として、血行性に直接腎に到達する場合と、発癌物質がいったん尿中に排泄されて腎に作用する場合が考えられるが、ある程度モデルを想定して、それに沿う形で質問を作成するのが望ましい。また日本でよくあることだが、とりあえず調査可能な症例だけを対象にして、case-control study を施行した場合は、power が出にくく、所定の効果が挙げられない可能性がある。Case-control study は、まず症例を集積して、一定の power がえられる見通しが立ってから開始したほうがより効果的であると思われる。

4. 腎細胞癌の市町村別分布とその関連要因

簗輪 眞澄

1974年以降の市町村別の腎細胞癌の発生数、および死亡数について報告する。なお統計では、第8回修正

国際疾病分類コード 189.0 (腎癌) にかぎって検討した。

1974年から1978年の各年齢層の腎癌による死亡数と10万人当たりの死亡率をみると、若年での腎癌死亡率が高いのは、厚生省の統計では Wilms 腫瘍と腎細胞癌を区別していないためで、通常20歳以上については成人型の腎細胞癌と考えてよいと思われる。患者数では60~65歳代が最も多いが、死亡率では70~80歳代が最も高い。この傾向は男女とも同様である。

各都道府県別比較においては、それぞれの都道府県人口の年齢構成の違いを調整するために標準化死亡比 (以下 SMR と略す) という指標を導入した。これは例として、全国と同じ年齢階級別死亡率を北海道に適用した場合、190.4人死亡すると期待できるが、実際には256人死亡しており、(観察死亡数/期待死亡数) × 100は134.4となる。これが SMR であり、北海道は全国平均より34.4%死亡率が高いことを示す。SMR の高い順に示すと、宮城県の143.1、北海道の134.4、秋田県の133.0、福井県の130.8、神奈川県の128.8、石川県の127.1、東京都の123.7、福島県の123.7、岩手県の118.1、大分県の116.8であった。一方、SMR の低い順では、沖縄県の53.1、鹿児島県の58.0、熊本県の58.7、徳島県の60.3、奈良県の63.3、長崎県の63.8、佐賀県の63.8、香川県の71.1、群馬県の72.9、宮崎県の74.0と、北日本のほうがやや死亡率が高いように思われるが、全体にばらつきがあり、一概には都道府県別での傾向は論じられない。

つぎに市町村別で検討した。なお、これは1969年から1978年の調査である。この中で特に SMR が高かったのは札幌市の148、旭川市の157、仙台市の187、横浜市神奈川区の231、新潟県長岡市の190などである。これらをみると、北日本に偏っているような印象を受ける。

区 (東京特別区、政令都市の区)・市・町・村に分類して検討すると、男女とも区部の SMR が最も高く、それに市・町・村 (女性では一部異なる) が続き、都会ほど高くなる傾向がうかがえる。

つぎに区・市・町 (村部は少ないため除外) について、国民栄養調査に基づいて総熱量、主要栄養素 (総蛋白、動物性蛋白、総脂肪、総炭水化物) の量で分類の上検討した。全体をみると、動物性蛋白、総脂肪の摂取量の多い地区で SMR が高いが、総熱量、総炭水化物との関係は明らかではなかった。

以上、都市部ほど、また脂肪、蛋白摂取が多いほど腎細胞癌による死亡率に高い傾向がみられるが、これらの指標は腎細胞癌診断レベルの格差、CT・超音波

検査法の導入時期など診断精度とも関係していることが考えられるので, これらを加味した上で検討することが必要であろう。

5. 腎の微小癌の病理学的検討

矢谷 隆一

腎の微小癌という用語は, 現在のところ病理学的には明確に定義されていない。分類の境界点については, 大きさ, 臨床症状の有無などの意見があるものの, 結論をえるにはいたっていない。私たちは病理学の立場から, 他の死因で死亡した患者の剖検において偶然に腎細胞癌を発見する場合があります, これを不顕性癌と呼んでいる。一方, 生前発見されたもの, およびその腎細胞癌が死因となったものを顕性癌と呼んでいるが, これが適切かどうかは議論を待たねばならない。

1979年から1988年までの10年間に行った7,970例の剖検症例を対象に検討したところ, 臨床的に腎細胞癌で剖検を施行したものは26例 (0.33%), 偶発的に見つかったものは25例 (0.31%) であった (Table 3)。症例の年齢は, 顕性癌, 不顕性癌とも大差なかった。性別は両者とも男性が女性の約4~5倍であった。大きさを比較すると, 不顕性癌が平均2.6 cm, 顕性癌が平均7.3 cm と不顕性癌のほうが小さかった。腫瘍の腎内での局在については, 不顕性癌では被膜下に多かった。

組織型では, 不顕性癌はいわゆる common type の clear cell subtype または granular cell subtype がほとんどであったが, 顕性癌では一部に spindle cell type などの common type 以外のものもみられた。細胞の異型度では, 不顕性癌のほとんどが異型を伴わない G1 であったのに対して, 顕性癌では G2 が多く異型度の高い傾向がみられた。

Table 3. 剖検症例7,970例の検討 (1979~1988)

	不顕性癌	顕性癌
症 例	25例 (0.31%)	26例 (0.33%)
年 齢	66.1±14.0歳	66.4±14.4歳
男:女	4:1	5.5:1
腫瘍径	2.6 cm	7.3 cm
部 位	被膜下に多い	
組織型	明細胞亜型が多い	明細胞亜型が多いが顆粒細胞亜型も少なくない
異型度	Grade 1 (81.0%) 2 (14.3%) 3 (4.8%)	Grade 1 (28.0%) 2 (64.0%) 3 (8.0%)
転 移	稀	大部分
合併癌	22/25例 (88.0%)	5/26 (19.2%)

転移に関しては, 不顕性癌では1例のみであったが, 顕性癌ではほとんどの症例で転移を認めた。合併癌については, 症例数が少ないため特定の傾向はみられなかったが, 他臓器の癌死症例から腎の不顕性癌が発見されることが多く, 腎細胞癌と他臓器癌との合併頻度はかなり高いと考えられた。

以上, 腎の不顕性癌の特徴は, 腫瘍径が小さく, 被膜下に分布し, 組織学的には common type で low grade なものが多かった。他臓器への転移は稀であったが, 他臓器癌の合併は多く, 腎細胞癌が「第2の癌」として見つかることが多かった。腎細胞癌は分類上, いまだに混乱がみられるため, 全国規模での症例の集積を行い, 臨床・病理でのさらに詳細な検討と分類・整理を行う必要があると考えられた。

6. 腎細胞癌組織発生に関する病理学的アプローチ

土橋 康成

成人における悪性腫瘍の多くは, 正常組織から突然発生するのではなく, 前癌病変または前癌の状態を経て発生することが多くの器官で示唆されている。腎細胞癌でも同様の前癌状態が存在するかどうかは, 現在のところ不明であるが, 疫学研究的成果は前癌の状態の存在を示唆している。そこで, 腎細胞癌における発生母地の問題について, 消化器悪性腫瘍を参考にしながら検討した。

この研究ではつぎの4つの仮説を前提に検討を進めたい。①癌は正常組織から突然発生するのではなく, 何らかの変化をきたした状態 (altered condition) から発生する。②癌は増殖能を有する細胞から発生する。③altered condition とは, 問題臓器の細胞増殖が enhance された状態で, かつ増殖調節に変化を生じた状態を含む。④発癌標的細胞 (carcinogen target cell) は clonogenic である。また細胞増殖に変化をきたす altered condition というのは, 2つ以上の癌の high risk となる病的状態の共通病態でありうる。

胃癌では, 健康な胃粘膜に突如として癌が出現するのではなく, ほとんどが何らかの慢性胃炎性的変化を背景としている^{9,10)}。食道癌では, 食道粘膜の萎縮をきたす食道炎が high risk となっている¹¹⁾。結腸癌では, ある種の腺腫の他に潰瘍性大腸炎を母地として好発することがよく知られている¹²⁾。胆管癌では, 胆管炎を既往としてもっているものが多い¹³⁾。肝細胞癌では, 肝硬変が母地となることは周知の事実である。ここで注目すべきは, 肝硬変では萎縮性病変にもかかわらず, 不規則な結節状の過形成変化を起こすという事

実がある。つまり、肝全体としては萎縮するものの、同時に局所的に旺盛な細胞増殖が起こっており、これが high risk と関係していると考えられることである。

最近経験した65歳、男性の腎細胞癌では、背景病変として細動脈硬化および中小動脈の血管壁の肥厚など、動脈硬化所見があり、腎実質の萎縮と瘢痕化が数多くみられた。動脈硬化は長年にわたる腎実質の傷害を引き起こすことから、altered condition のひとつとしての可能性が考えられた。この腎細胞癌は分化度の高い、clear cell type の腫瘍であった。腎実質の瘢痕化では、糸球体の閉塞が起こり、ネフロン障害が起こるものと考えられる。この瘢痕化組織の残存腎実質では、部分的に尿管上皮の cellularity の高まり、核の腫大 (N/C 比の増大) および不整、核の luminal side への移動など細胞増殖能の亢進が示唆される所見がみられた。これらは現段階で意義づけを行うのは困難であるが、今後腎癌の背景病変として、さらなる研究が必要と考える。

文獻的には、腎細胞癌の合併疾患として糖尿病、心筋梗塞、高血圧、肥満などが指摘されており¹⁴⁾、これらはいずれも動脈硬化を引き起こす因子となりうる。また腎結石も腎実質を障害し risk となりえる。加えて腎透析にかかわる acquired cystic disease of kidney も腎実質が荒廃する病態なので、細胞増殖を含む変化が生じて不思議ではない。その他に同様の cystic な病態を示す von Hippel-Lindau 病にも共通の基盤が考えられる。

腎細胞癌にしばしば合併する renal cell adenoma は診断基準上議論を伴うが¹⁵⁾、adenoma から carcinoma への連続性を考えると、腎細胞腫瘍の大きさが小さなうちは悪性度が低くても、その成長にしたがってしだいに悪性度が増すことも考えられる。また慢性的放射線照射による腎実質の線維化も癌化の基盤の可能性のひとつにあげることができるであろう。

現在私たちが腎癌の背景病変について行っている方法では、胃粘膜の細胞のうち、DNA 合成期にあるものをラベルし、粘膜の各層について増殖細胞の量と分布を記録している。その結果、萎縮性胃炎では、特定の層に細胞分裂の活発化がみられることが明らかとなった¹⁶⁾。このように萎縮の過程では、残存粘膜細胞群が hyperproliferative となっている。

これらの胃の所見から推定すると、正常の臓器では増殖細胞の分布およびその増殖能は一定の小範囲に秩序よく保たれているものの、萎縮が起こるような病態では増殖細胞の増加と分布の異常が現われる。細胞増殖の立場から、腎における尿管管の変化を捉えて、前

癌状態や、high risk となる先行病変を調べることが重要であろう。

7. 小腎細胞癌の臨床的検討

増田富士男

腫瘍の最大径が 3 cm 以下の小腎細胞癌について、臨床的検討を行った。小腎細胞癌はこれまで剖検例でよくみられていたが、最近超音波検査や CT の普及により、臨床的に偶然に発見されるようになり、慈恵医大第三病院では、最近の 5 年間に診療した腎細胞癌 69 例中 10 例 (14.5%) が 3 cm 以下の大きさであった¹⁷⁾。

10 例の内訳は男性 9 例、女性 1 例、年齢は 34~76 歳に分布し、平均 57.6 歳であった。患側は右 6 例、左 4 例であった。症状がみられたのは血尿および腎部痛を認めた 1 例のみで、9 例は健康診断 (3 例) や他疾患の検査中 (6 例) に、超音波検査 (5 例) や CT (4 例) で、無症状の腎細胞癌が偶然に発見されたものであった。

10 例に対して行った画像診断の結果は以下のごとくであった。静脈性腎盂造影では 10 例中 7 例に腫瘍性病変を認めたが、3 例は正常腎盂像であり、腎動脈造影では 9 例中 3 例に腫瘍血管の新生がみられなかった。すなわち腎の前面や後面に発生した小腫瘍は、腎盂造影で腎盂腎杯や腎輪郭に異常がみられない例があること、さらに腎動脈造影でも腫瘍が明らかにならない例があることを注意しなければならない。一方、断層像を明らかにできる超音波検査では 10 例中 9 例、CT では 10 例全例に腫瘍病変が診断でき有用であった。今後 CT や超音波検査で臨床的に診断される小腎細胞癌が増加するであろう。

治療は 10 例中 5 例に根治的腎摘除術を施行したが、5 例は腎部分切除術を行って、腎実質を保存した。術後観察期間は最長 4 年 5 カ月、平均 2 年 4 カ月と短い。全例生存しており、新しい病巣の出現はみえおらず、予後は良好と思われる。

われわれは 5 例に腎部分切除術を行ったが、小腎細胞癌に対する腎実質保存手術の可否、適応について検討した。まず最近の 25 年間に経験した Stage I の腎細胞癌 69 例のうち、腫瘍の最大径が 3 cm 以下のもの、あるいは grade 1 または grade 2 で、paraneoplastic syndrome のみられない例の 10 年生存率は、腎細胞癌による死亡についてみると、100% であった。

つぎに、上記 10 例を含んだ腫瘍の最大径が 3 cm 以下の小腎細胞癌 27 例の病理学的検討の結果、27 例はすべて単発の腫瘍で、27 例中 26 例は腎辺縁、すなわち

皮質を中心に発生していた。発育は膨張性が23例, 中間型が4例, 浸潤型はすべて0例と, 浸潤傾向は少なく, 核異型度は grade 1 (17例) または grade 2 (10例) と低かった。T分類では, pT1 が18例 (66.7%), pT2 が8例 (29.6%), pT3a が1例 (3.7%), N分類では pN0 が25例 (92.6%), pN1 が2例 (7.4%), stage 分類では Stage I が23例 (85.2%), II が1例 (3.7%), III が2例 (7.4%), IV が1例 (3.7%) と, 大部分は腎内に腫瘍が限局していた。

以上より, 腫瘍の最大径が 3 cm 以下の小腎細胞癌は pT1-2N0M0, Stage I で, grade 1 または grade 2 であれば, 腫瘍の摘出のみで根治的に治療されると考えられ, さらに in situ での手術も確実にかつ容易にできるので, 対側腎が正常であっても腎実質保存手術を考慮してもよいと考えられる^{18,19)}。

8. 腎細胞癌の臨床的 (生物学的) 特徴

里見 佳昭

腎細胞癌はいくつかの興味深い特徴をもつ悪性腫瘍である。①腫瘍がかなり大きくなるまで臨床的に silent に経過する, ②10年, 15年と非常に長期にわたって転移が出現する, ③slow growing type と rapid growing type の腫瘍がある, ④G4 腎細胞癌は super rapid growing type である, ⑤若年者腎細胞癌では再発が非常に少ない, ⑥原発腫瘍の摘出後, 転移巣の自然治癒が稀にみられる, ⑦女性の子後は男性よりもよい, などである²⁰⁾。

当施設および関連施設の腎細胞癌症例 440 例を検討したところ, 大きさが 2.5 cm 以下のものは7例 (1.6%), 2.5~5 cm が97例 (22%), 5~10 cm が262例 (60%), 10 cm 以上が74例 (17%) と, 発見時の大きさは平均 7.8 cm である。これは他の癌と比較するときわめて大きく, 腎細胞癌は発見された時点ですでに末期癌であるといえることができる。

転移の出現時期については非常に長期にわたっている。10年以上長期観察した (途中死亡例も含め) 203例で, 発見時にすでに60例 (30%) に転移がみられ, 転移のない症例でも最初の5年間に35%, つぎの5年間, すなわち術後5年から10年にかけて残りの21%, さらにそのつぎの5年間, すなわち術後10年から15年にかけて残りの33%に転移が出現している。このように術後15年を5年ごとに区切ってみると, 転移のない症例の約30%にあつた転移が出現していることから, 腎細胞癌では5年生存率をもって予後評価するのは問題があり, 長期観察の重要性と必要性が痛感される。

血沈, CRP, α_2 -globulin, 発熱によって slow

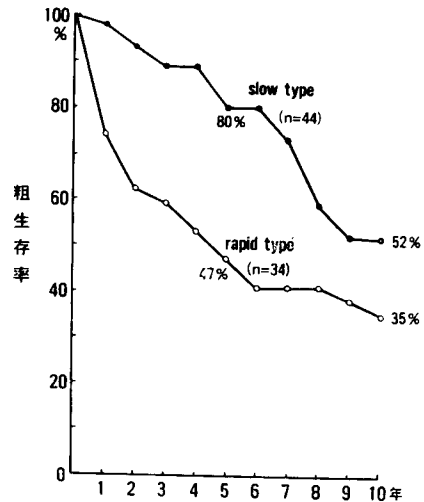


Fig. 8. 腎細胞癌の rapid type と slow type の遠隔成績 (Stage I~III の症例)

type と rapid type に分けて観察した場合²¹⁾ (Fig. 8), rapid type では術後5年以内に過半数が死亡するが, つぎの5年間の死亡率は12%と比較的小さい。これに対して slow type では最初の5年間で死亡するのは20%に過ぎないが, つぎの5年間では32%と rapid type を上回る。しかし長期間観察すると, その差は縮まり, 20年程度観察すればいずれの type の死亡率も大差がないのではないかと考えている。最近, 腎細胞癌の細胞自体が interleukin-6 (以下 IL-6 と略す) を分泌し, 自己の癌細胞の増殖を促進している (autocrine) と考えられるようになり, またその IL-6 は同時に肝にも働き CRP を生合成している事実が判明した²²⁾。すなわち, CRP 陽性腎細胞癌は増殖が早い事実が裏づけられた。

腎細胞癌の grade は規約上 G1~3 で分類されているが, 演者は4分類法で行っている。G4 (規約分類では G3) は他のものに比し予後がきわめて悪く, ほとんどの症例が1年以内に死亡している (Fig. 9) G4 腎癌は特別な臨床経過をとると理解する方がよいと考える。

再発が少ないといわれる40歳以下の若年者の腎細胞癌26例では, 2年以内に31%が死亡している (Fig. 10)。これは発見時すでに転移があつたため, curative operation を施行しえた症例では現時点で全例生存しており, 予後良好であると考えている。しかし若年者の場合, 50歳以降に転移が出現することがある。これはすでに存在していた micrometastasis が, 加齢による免疫機能の低下またはホルモン動態の変化などにより, 腫瘍細胞がふたたび増殖し始めるの

ではないかと考えられる²³⁾.

腎細胞癌の自然治癒については、しばしばその特徴として挙げられているものの、実際の頻度は文献から推定すると国内では少なくとも5例以上10例未満で、0.015~0.03%前後ではないかと考えられ、きわめて少ない²⁴⁾.

薬物療法では、現在のところインターフェロンが最も効果があるが、作用機序として免疫系の賦活が考えられることから、自然治癒の事実などと併せて腎細胞癌と免疫はかなり深い関係があるものと思われる。免疫指標として用いられる OKT4/8 が、インターフェロン有効例では上昇し、無効例では下がることも興味

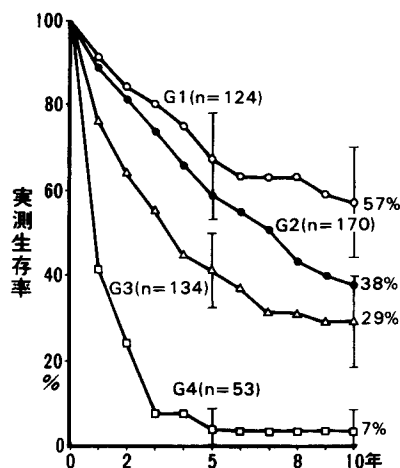


Fig. 9. Grade 別実測生存率

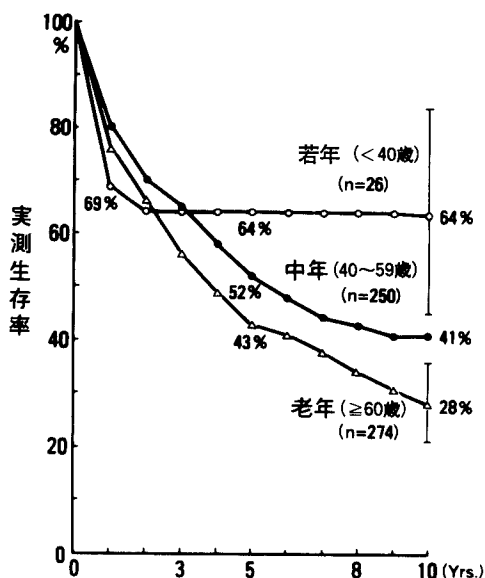


Fig. 10. 年齢別実測生存率

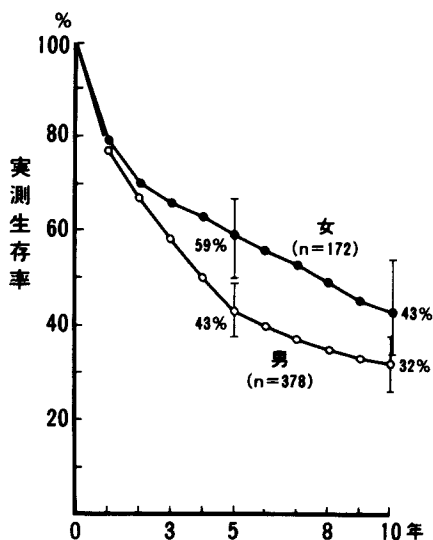


Fig. 11. 男女別実測生存率

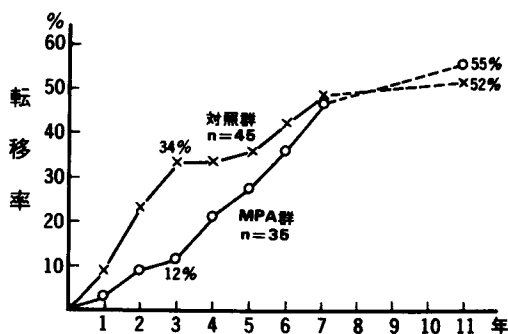


Fig. 12. MPA (medroxy progesterone acetate) 投与例の術後転移率

深い。

男女別生存率 (Fig. 11) をみると、5年生存率では女性のほうが有意に高いが、10年以降では有意差がなくなってくる。これは女性のほうがホルモンの影響により、腎細胞癌およびその転移巣の発育が抑制されているためではないかと思われる。当施設で術後補助療法として用いた medroxy progesterone acetate (以下 MPA と略す) の投与において²⁵⁾ (Fig. 12), 投与3年後は無投与例よりも転移出現率は有意に低かったが、7年後は無投与例と同程度の転移率になっていったことから、ホルモンに腎細胞癌の発育速度を抑える何らかの働きがあることが示唆されたと考えている。

腎細胞癌の好発年齢は (Fig. 13) 50歳代だが、発生は20歳代からみられ、50歳代のピークを経て70~

80歳代ではきわめて少なくなる。女性では男性よりやや遅れて60歳代に発生のピークがあり、やや興味深い。

腎細胞癌の生存率をみると (Fig. 14), 実測生存率では15年で26%であるが、ここで興味をひくのは、死亡原因の87%までが癌死であり、他因死はわずか13%にすぎないことである。これは先に述べた長期間にわたる再発傾向と密接に関連していると思われ、予後管理において十分に注意すべきと考えられる。

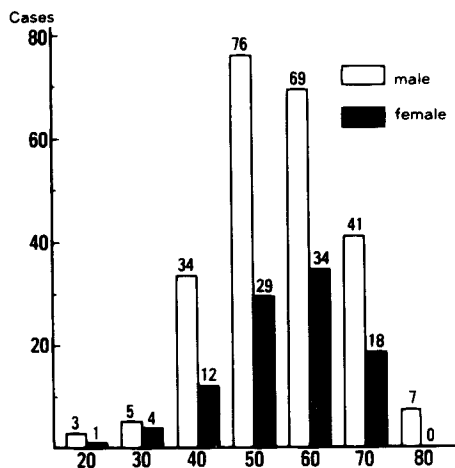


Fig. 13. 腎細胞癌の性・年齢別分布

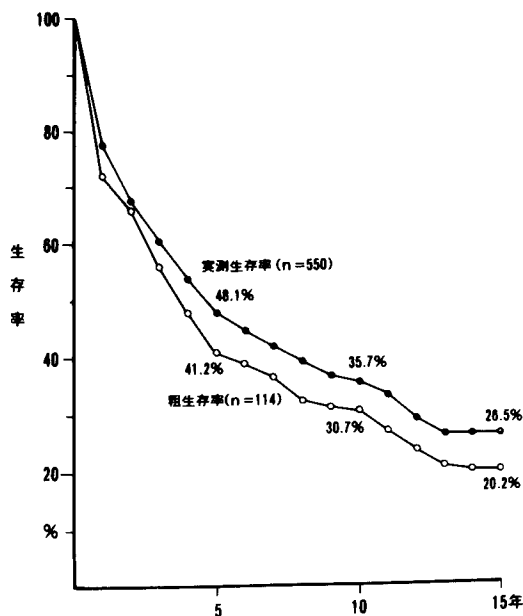


Fig. 14. 腎細胞癌の生存率

9. 泌尿器科オフィスにおける腎細胞癌のスクリーニング 三品 輝男

現在私は病床を持たずに、泌尿器科クリニックを開業している。当院にて経験した腎細胞癌の症例について報告する。

開業から6年間の間に5,851人の新患があり、尿路性器悪性腫瘍は323例、そのうち腎細胞癌患者は26例 (0.4%)であった。腎腫瘍の診断にはおもに超音波断層法を用いている。また必要な場合は近医でのCTを併用している。

26例中、詳細がはっきりしている20例について検討すると、無症状で発見された症例が11例で過半数を占めた。この11例中、人間ドックで発見されたものが5例、内科疾患の精査中に偶然発見されたものが6例であった。有症状例は9例であった。無症状で発見されたいわゆる11例の偶発癌の診断は、7例が超音波断層法、4例がCTであった。また偶発癌と有症状癌の発見年齢はそれぞれ平均55.9歳、53.8歳と、偶発癌ではドックで発見されるケースが多いためか、40歳以降がほとんどであったが、有症状癌ではいわゆる30歳以降の全年齢階層でみられた。病理組織所見は偶発癌でpT1 1例、pT2b 9例、pT3 1例、有症状癌ではpT2a 1例、pT2b 5例、pT3 3例と、有症状癌のほうが若干stageが高かった。腫瘍の大きさについては、偶発癌11例で直径2.5 cm以下の症例は3例であった。全体としてやはり偶発癌のほうが小さい傾向が見られた。

近年の画像診断の発達で、腎細胞癌の診断は以前よりもはるかに容易になってきており、比較的小規模の病院や診療所でも早期発見が可能となってきている。これら早期腎細胞癌に対しては、腎門部リンパ節郭清を併用した根治的腎摘除術を行っている。今後は早期腎細胞癌に対する腎保存手術^{26,27)}も考慮すべきと思われる。

10. 腎細胞癌の早期発見 大江 宏

近年、泌尿器科領域では前立腺癌と並んで腎細胞癌の増加が注目されている。その一因として、画像診断法の進歩と普及による偶発癌の検出が、大きな役割を果たしていると考えられる。そこで、私たちは、最近の10年間 (1980~1989年) に当教室で経験した腎細胞癌129例にみられた偶発癌について検討した。

最近の5年間における腎細胞癌の増加は著しい。これは偶発癌の増加によるものであり、有症状癌の割合はほとんど変わっていない。ここでいう偶発癌とは、

癌による症状や所見をまったく呈さず、人間ドックや他の疾患のスクリーニング検査の際に偶然に検出された腎細胞癌を意味する。

1984年以前の5年間と、1985年以後の5年間の症例を比較してみると、前半の5年間では偶発癌の占める割合は45例中8例(17.8%)にすぎなかったが、後半の5年間では84例中37例(44.0%)が偶発癌によって占められていた。最近の10年間全体をみると、偶発癌は45例あり、その割合は腎細胞癌129例のうち34.9%にあたる。

病期ついて分類してみる²⁸⁾ と、偶発癌では、T1 7例(15.6%)、T2 33例(73.3%)、T3 3例(6.7%)、T4 2例(4.4%)と、ほぼ90%が腎被膜内に限局したT2以下の早期癌であった。一方、有症状癌では、T1はなく、T2 46例(54.8%)、T3 22例(26.2%)、T4 16例(19.0%)と、ほぼ半数の症例が被膜を越えて進展したT3以上の進行癌であった。腎細胞癌129例中、大きさが3cm未満の12例はすべて偶発癌であった。

つぎに、偶発癌45例の検出の契機についてみると、18例(40%)が人間ドックや検診により検出されたものであり、27例(60%)が何らかの疾患加療中に、病院でのスクリーニング検査で偶然に検出されたものであった。とくに消化管、肝臓、泌尿器、循環器などの疾患治療中に発見されたものが多くを占めていた。

これらの偶発癌検出の端緒となった検査は、超音波断層法が36例(80%)と圧倒的に多く、ついでCTが7例(16%)、DIPが2例(4%)で、超音波断層法が早期癌発見の原動力となっていた²⁹⁾。

腎細胞癌の当教室における5年生存率はT3、T4の進行癌では28%とさきわめて悪く、早期癌では良好である(T1 100%、T2 76%)ことを考えると、偶発癌の検出こそが、早期癌の発見につながり、腎細胞癌の予後の改善に大きな意義を有するものと推察される。

私たちの関連施設(静岡厚生病院、京都第二赤十字病院、京都工場保健会)での人間ドックあるいは集団検診における超音波腹部スクリーニング検査による腎細胞癌の検出について調べた。1986年以降45、243例の検診を行い、12例の腎細胞癌を検出しており、検出率は約0.03%であった。平均年齢は55.6歳と壮年の人に集中し、性別、患側に差異はなかった。

病期をみると、12例中11例がT2以下の早期癌症例で、腫瘍の大きさは、直径3cmから6cmと、腎細胞癌としては比較的小さいものが多くみられた。

これまでに報告された超音波検査法を用いたドックないし集団検診における腎細胞癌の検出率は、三原³⁰⁾

が31,087例中19例(0.06%)、岡ら³¹⁾が42,082例中23例(0.06%)、相馬ら³²⁾が14,924例中10例(0.05%)と、0.06%前後の報告が多いようで、私たちの検出率0.03%はそれに比べるとやや低い値であった。

腎細胞癌の検出率は、胃集検や子宮癌検診の0.1%、前立腺集検の0.6%の検出率³³⁾に比べるとかなり低いもので、この点からいえば能率の良い方法とはいえない。

しかしながら、進展するまで症状や所見をほとんど呈さない腎細胞癌において、早期癌を検出することは、無症状の時期における検出が不可欠である。またスクリーニング検査における早期腎細胞癌の検出には超音波検査法による検出が大きく帰依していることも事実である。ここきて、腎細胞癌に対するmass screeningの有用性について、詳細な検討を開始する時期がきていると思われる。

11. 腎細胞癌の疫学に関する文献の考察

中川 修一

腎細胞癌のケースコントロール研究を行うにあたり、腎細胞癌の疫学に関する文献の考察を行った。

1) 腎の発癌実験

動物において自然に腎腫瘍が発生することは非常に稀である。一方、実験的に腎腫瘍を発生させる物質は、ニトロソ化合物としてdimethylnitrosamine, diethylnitrosamine, N-nitrosomethyl(2-oxopropyl)amine, N-nitrosomethylurea, 重金属としてlead compound, methylmercury chloride, nickel acetate, 化学物質としてunleaded gasoline, sodium barbital, 他にエストロゲン、放射線照射、ウイルスが知られている。

Mageeら³⁴⁾は肝壊死や肝癌を発生することで知られているdimethylnitrosamine(以下DMNAと略す)をラットに短期間に食餌として投与したところ、急性の肝障害と同時に腎腫瘍が20%に発生した。組織学的には高分化型でヒト腎細胞癌と類似したものと、非常に未分化で組織形態が不明なものの2種類であった。またDMNAを投与する際、無蛋白食を与えたところ肝障害は減少したが、腎腫瘍の発生が増加した。無蛋白食が肝でのDMNAの代謝を減少させ、組織内でのDMNA濃度を高めたことがその理由であると考察している³⁵⁾。Argusら³⁶⁾はWistar系雄性ラットにdiethylnitrosamineを経口投与させたところ、多くの肝癌の発生とともに腎癌の発生をみた。Pourら³⁷⁾は、Wistar系MRCラットにN-nitrosomethyl(2-oxopropyl)amine(以下MOPと略

す), および N-nitrosobis(2-oxopropyl)amine (以下 BOP と略す) を投与した。MOP 投与群では咽頭, 食道に高率に腫瘍の発生をみたが, BOP 投与群ではみられなかった。一方, BOP 投与群では MOP 投与群に比べ甲状腺, 肺, 大腸, 尿道で有意に発生率が高かった。また, 腎腫瘍は MOP を皮下に投与した群においてのみ認められた。Anisimov³⁸⁾ は, 3 ~ 15 カ月の雌性のラットに N-nitrosomethylurea (以下 NMU と略す) を静注投与したところ, 3 カ月の若いラットでは NMU 濃度に比例して, 乳癌ならびに腎, 卵巣, 大腸腫瘍の発生率の増加をみた。一方, 高齢ラットでは腫瘍の発生率は低く, たとえ NMU 濃度を増加しても発生率が上昇することはなかった。

鉛化合物の発癌は 1953 年 Zollinger³⁹⁾ により初めて報告された。Zollinger はラットに lead phosphate を週 1 回皮下に投与することによってさまざまなタイプの adenoma と adenocarcinoma を発生させた。Van Esck ら⁴⁰⁾ は Wistar 系ラットに 0.1% または 1% の basic lead acetate を食餌として長期間投与したところ, それぞれ 34%, 54% に腫瘍が発生した。腫瘍の発生が, 0.1% 群では 18 カ月以降であったのに対して, 1% 群では 6 カ月で出現している。Hirano ら⁴¹⁾ は, methylmercury chloride を経口で 58 週間投与し, 腎腫瘍を発生させた。発生率は雄性ラットの投与群では 50% であった。低濃度 10 ppm (2 ppm 以下) 投与群, ならびに雌性群では腫瘍の発生を認めなかった。Kasprzak ら⁴²⁾ は, nickel acetate をイニシエーション, sodium barbital をプロモーションとして, F344 系雄性ラットに腎腫瘍を発生させた。Nickel だけを与えた群では, 1 匹 (4%) に単発の腎皮質腺腫を認めただけであったが, 両者を投与した群では, 25% に多発性の腫瘍を認め, dysplasia を含めると 80% であった。

Short ら⁴³⁾ は, F344 系雄性ラットに対して, イニシエーションとして N-ethyl-N-hydroxyethylnitrosamine, プロモーションとして unleaded gasoline を用いた実験を行い, 腎腫瘍発生率は 14% と少なかったが, 前癌状態と考えられる異型細胞の集まりを約 80% に認めた。

エストロゲンが腎腫瘍の発生に関与すると報告したのは Kirkman ら⁴⁴⁾ であった。すなわち, 雌性ハムスターに diethylstilbestrol を半年間皮下に投与したところ, ほぼ全例に腫瘍が発生した。腫瘍はしばしば両側性ないし多発性で, 被膜に覆われていなかった。転移はまず腹腔内にみられ, 後に肺やリンパ節にもみられた。

Koletsky ら⁴⁵⁾ により放射線照射による腎腫瘍の発生が報告された。123 例の Wistar 系雄性ラットに全身照射を行ったところ, 8 例 (6%) に腎皮質腫瘍が発生した。また Rosen ら⁴⁶⁾ は 141 例の Sprague-Dawley ラットをコントロール群, 430 rad または 680 rad 全身照射群の 3 群に分けたところ, 430 rad 照射群では 40%, 680 rad 照射群では 29% に腎腫瘍発生を認めたが, コントロール群には発生しなかった。組織学的には皮質の adenoma 51%, 皮質の adenocarcinoma 22%, 移行上皮癌 27% であった。

ウイルスにより腎腫瘍の発生に関する報告は 1934 年 Lucke⁴⁷⁾ による報告が最初である。Lucke は leopard frog (*Rana pipiens*) にしばしばみられる腎腫瘍について検討を行った。大きさは小さなものから 100 g 近くあるものまでであったが, 小さな腫瘍は adenoma で腎皮質にみられた。大きなものは adenocarcinoma であった。転移はおもに肺, 肝にみられた。多くの腫瘍に核内封入体がみられたことより, ウイルスにより発癌したのか, 腫瘍にウイルスが侵入したのかどちらかと考えた。後に Lucke 自身がウイルスによる発癌であったと確認している。Chesterman ら⁴⁸⁾ は polyoma virus (Mill Hill strain) を生後 1 ~ 5 日のハムスターに接種したところ 90% 以上に腎腫瘍が発生した。

2) 危険因子

本邦において, 腎細胞癌の系統的な疫学研究は見当たらないが, 諸外国においては有名な Wynder ら⁴⁾ の報告を含め散見される。その危険因子につき, 各項目ごとに検討した。

①出生地, 居住地: Wynder ら⁴⁾ は 202 例の腎細胞癌患者と 394 例の病院対照についてのケースコントロール研究を行い, 出生地には有意差を認めなかった。居住歴との関連についての報告は見当たらないが, 環境因子との関連で危険因子となりうる可能性がある。

②職業: Asal ら⁴⁹⁾ は 315 例の腎細胞癌患者と 313 例の病院対照, 336 例の住民対照についてのケースコントロール研究を行い, 男性の工具はオッズ比 (以下 OR と略す) 2.0 ($p < 0.05$) で危険因子となり, 逆に男性の専門的職業従事者は OR 0.5 ($p < 0.05$) と負の危険因子であった。さらに業種別にみると, 男性の石油精製分離従業者は OR が 4.3 ($p < 0.001$), ドライクリーニングに従事する女性の OR は 2.8 ($p < 0.05$) であった。Bertazzi ら⁵⁰⁾ は, 石油精製所で働く男性 1,595 人について, 1949 年から 1982 年までの 33 年間観察してきた。その結果, 腎細胞癌の標準化死亡率比 (以下 SMR と略す) は 325 と, 癌の部位別 SMR 中

最も高く、なかでも5年以上働いている人や、保安職で高かった。Kadamami ら⁵¹⁾は、210例のマッチドペア分析によるケースコントロール研究を行い、工場において広く使われている炭化水素に関して、腎細胞癌と炭化水素の曝露の程度や期間、年齢、肥満度、喫煙、飲酒との関係を詳細に調査した。その結果、男性で曝露量が多くなるほど ($p<0.05$)、曝露期間が15年以上 ($p<0.1$)、60歳未満で曝露している場合 ($p<0.05$) に risk が高くなった。なかでも肥満者はさらに risk が高く ($p<0.01$)、飲酒者では逆に負の risk であった ($p<0.05$)。

③教育歴: Asal ら⁵²⁾は教育期間の長短が危険因子となるかについて、教育を受けた期間を8年以下、12年以下、16年以下、16年以上の4群に分けて検討した。その結果、16年以上の教育を受けた人の risk を基準にすると、教育期間が短くなるに従い、男性 ($p<0.01$)、女性 ($p<0.05$) とともに risk が増す傾向を認めた。

④肥満度: 肥満が危険因子になるとの報告は多く、Wynder ら⁴⁾は女性において標準体重より25%以上の肥満が危険因子 ($p<0.005$) になると指摘している。また、Goodman ら⁵³⁾は267例の腎細胞癌を用いたマッチドペア分析によるケースコントロール研究を行い、最近の体重をともにした body mass index (=体重/(身長)²: 以下 BMI と略す) で、28以上の男性の OR は 2.7 ($p<0.01$)、同じく女性の OR は 2.4 ($p<0.01$) で、肥満が危険因子となっている。Asal ら⁵²⁾は、同じく最近の体重をもとにした % standard BMI (BMI/standard BMI 男性=22.1, 女性=20.6) という指標を用い、130以上で男性の OR が 2.3、女性の OR が 1.8 と、risk が増すと述べている。また20歳時の肥満度、10年前の肥満度、1年前の肥満度など、肥満の既往も危険因子として重要であり、Asal ら⁵²⁾は各時期の BMI を4群に分け検討したところ、男性において最肥満群が各時期において有意な危険因子となっている。Yu ら⁵⁴⁾は160例のマッチドペア分析によるケースコントロール研究を行い、各時期で男女とも肥満の程度が増すにつれ、risk が高くなっている。

⑤既往歴: Wynder ら⁴⁾は、過去2年間の既往を調べたところ、男性の心筋梗塞が危険因子 ($p<0.005$) であった。また、ケース202例中10例 (5.0%) は他の原発癌の既往がある重複癌症例であった。Asal ら⁴⁹⁾によると、男性において腎結石 (OR 2.3)、高血圧 (OR 1.7)、癌 (OR 1.9)、女性では良性腫瘍 (OR 2.0)、胃腸疾患の既往 (OR 2.0) がいずれも危険因

子 ($p<0.05$) となっている。また有意差は認めないものの、男性において前立腺炎 (OR 1.4)、前立腺癌 (OR 2.4)、糖尿病 (OR 1.8)、女性の膀胱炎 (OR 1.5) もオッズ比が上昇していた。放射線治療も男性で OR 1.3、女性で OR 2.9 と危険因子であり、女性では有意差 ($p<0.01$) を認めた。McCredie ら⁵⁵⁾は、360例の腎細胞癌と985例の住民対照を用いてケースコントロール研究を行い、上部尿路感染症や尿路結石など泌尿器科疾患の既往が相対危険 (以下 RR と略す) 1.7 ($p<0.01$) で、危険因子になっている。Goodman ら⁵³⁾は糖尿病の OR が男性 0.9、女性 1.6 で、相関関係を認めなかったと報告している。

⑥薬剤: 消炎鎮痛剤、ホルモン剤、降圧利尿剤が危険因子になるといわれている。消炎鎮痛剤では aspirin を含む anacin (OR 1.5)、buffarin (OR 1.7) がいずれも男性で有意な危険因子となっていた。また女性では protoxyphene を含む darvon が OR 3.5 で有意な危険因子となっている⁴⁹⁾。McCredie ら⁵⁵⁾によると、aspirin が RR 1.2、paracetamol (acetaminophen) が RR 1.2 とともに有意差を認めなかったが、phenacetine は RR 2.0 ($p<0.001$) と危険因子となることがわかった。

ホルモン剤については、エストロゲンがハムスターの腎で発癌を起こすことから⁴⁴⁾注目されているが、Asal ら⁴⁹⁾の結果では、閉経時の症状を緩和するためにエストロゲンを使用している女性で OR 9.1 ($p<0.1$) と、危険因子となる傾向を認めた。降圧利尿剤については、Yu ら⁵⁴⁾が女性で降圧利尿剤を使用した場合、RR 4.5 と高値を示したと報告している。なかでも高血圧がないにもかかわらず利尿剤を使用していた女性で RR が6.0と非常に高値を示している。一方 Asal ら⁴⁹⁾は、高血圧、糖尿病、循環器疾患で薬剤を使用している例に腎細胞癌が多いが、薬剤とは無関係だろうと考察している。

⑦食生活: McCredie ら⁵⁵⁾によると、肉類、魚貝類、チーズ、脂肪の摂取との間に相関関係は見い出せず、ミルクを1日2杯以上飲用した群では、まったく飲用しない群と比べ risk が増した。平山もコホート研究において同様の結果を報告している。

⑧嗜好品: 喫煙については、特に因果関係はないという報告がある⁴⁹⁾。一方、Wynder ら⁴⁾によると、男性喫煙者で危険因子 ($p<0.05$) となっている。また、紙巻タバコについても男性喫煙者は危険因子 ($p<0.005$) となり、しかも1日あたりの喫煙本数が増加するとともに risk が上昇している。50歳以下の男性喫煙者は

より risk が高い。Yu ら⁵⁴⁾によると既喫煙者 (RR 2.7) も risk が高く、喫煙者 (RR 2.1) は有意に ($p<0.05$) risk が上昇している。McCredie ら⁵⁵⁾は生涯喫煙量が多くなるほど risk が上昇し、250 kg 以上では (RR 1.9) 有意差も認めている ($P<0.001$)。Goodman ら⁵³⁾は、噛みタバコの常用は危険因子になると述べている。

飲酒が危険因子になるとの報告はみあたらず、ビール、ワイン、リキュールなど、その内容にかかわらず、負の危険因子であると報告されている^{49,52,53)}。

コーヒーの飲用は、Asal ら⁴⁹⁾によると、女性で OR 6.3 ($p<0.01$) と危険因子になっている。また Yu ら⁵⁴⁾も女性で RR が2.3 ($p<0.1$) とその傾向を指摘している。Shennan⁵⁶⁾は、WHO の資料をもとに世界16カ国における1964年の腎細胞癌による死亡率とコーヒーの消費量との関係について調べたところ、相関係数0.79 ($p<0.001$) でコーヒーの消費が増すにつれ死亡率が高かった。しかし、Wynder ら⁴⁾は因果関係はないと報告している。

紅茶が危険因子になるとの報告はみられない。

人工甘味料を常用した場合、Asal ら⁴⁹⁾によると、男性では OR 2.1 ($p<0.05$) で危険因子となっている。一方、Goodman ら⁵³⁾は、生涯摂取量を3段階に分類し検討しているが、男女とも OR は0.9~1.0にあり相関関係を認めていない。

⑨その他: Wynder ら⁴⁾によると、結婚歴については女性ではケースにおいて既婚者が多かったが有意差は認めなかった。また信仰については、男性においてユダヤ教徒が有意に ($p<0.01$) 多かった。

生活水準や家族歴なども危険因子となる可能性が考えられるが、文献上特に報告はなかった。

なお、本研究集会は厚生省がん研究助成金(廣畑班)の援助によって開催された。

文 献

- 1) 渡辺 決, 三品輝男, 平山 雄, ほか: 前立腺癌の高危険度群と予防癌学をめぐる workshop. 泌尿紀要 24: 129-144, 1978
- 2) 三品輝男, 渡辺 決, 荒木博孝, ほか: 前立腺癌の疫学的研究. 第1報, 面接法による前立腺癌高危険度群の検討. 日泌尿会誌 72: 1256-1279, 1981
- 3) Mishina T, Watanabe H, Araki H, et al.: Epidemiological study of prostatic cancer by matched-pair analysis. Prostate, 6: 423-436, 1985
- 4) Wynder EL, Mabuchi K and Whitmore WF Jr: Epidemiology of adenocarcinoma of the kidney. J Natl Cancer Inst 53: 1619-1634, 1974
- 5) Doll R and Peto R: Mortality in relation to smoking; 20 years' observations on male British doctors. Br Med J 2: 1525-1536, 1976
- 6) Hammond EC: Smoking in relation to the death rates of one million men and women. Natl Cancer Inst Monogr 19: 127-204, 1966
- 7) Hirayama T: Health effects of active and passive smoking. In: Smoking and Health 1987. Edited by Aoki K, Hisamichi S and Tominaga S. pp. 75-86, Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, 1988
- 8) 佐々良次: 腎臓の老化過程についての地理病理学的研究(在ハワイ日本人の腎臓を中心として). 日老医誌 13: 308-321, 1976
- 9) Imai T, Kubo T and Watanabe H: Chronic gastritis in Japanese with reference to high incidence of gastric carcinoma. J Natl Cancer Inst 47: 179-195, 1971
- 10) Sipponen P, Kekki M and Siurala M: Atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia in gastric carcinoma. Cancer 52: 1062-1068, 1983
- 11) Wright JT and Richardson PC: Squamous carcinoma of the thoracic oesophagus in malabsorption syndrome. Br Med J 1: 540-542, 1967
- 12) Gyde SN, Prior P, Allan RN, et al.: Colorectal cancer in ulcerative colitis: a cohort study of primary referrals from three centres. Gut 29: 206-217, 1988
- 13) Wee A, Reedwig L, Coffey RJ, et al.: Hepatobiliary carcinoma associated with primary sclerosing cholangitis and chronic ulcerative colitis. Human Pathology 16: 719-720, 1985
- 14) 大野良之, 久保奈佳子, 黒石哲生: 腎腫瘍の疫学像と関連要因. 病理と臨床 8: 720-725, 1990
- 15) Rosai J: Renal cell carcinoma-related tumors adenoma. In: Ackerman's Surgical Pathology, Rosai J, 7th ed., pp. 875. Mosby, St. Louis, 1989
- 16) Tsuchihashi Y, Hosokawa Y, Tani T, et al.: Proliferating cells in chronic gastritis and high risk state for gastric carcinoma. In Digestive Disease Pathology. Edited by Watanabe S, Wolff M and Sobrinho-simoes E. Field & Wood, Philadelphia, 1991.
- 17) 増田富士男, 鈴木博雄, 近藤 泉, ほか: 小腎細胞癌の臨床的・病理学的検討. 癌の臨床 36: 2038-2042, 1990
- 18) Masuda F: Partial nephrectomy for renal cell carcinoma with normal contralateral kidney. Jikeikai Med J 37: 427-432, 1990
- 19) Moul JW: Renal cell carcinoma. Problems in Urology 4: 255-272, 1990

- 20) 里見佳昭: 腎細胞癌に関する最近の知見. I. 腎細胞癌の長期予後とその特性. 医学のあゆみ **153**: 399-402, 1990
- 21) 里見佳昭: 腎癌の予後に関する臨床的研究. —とくに宿主側, 腫瘍側因子について—. 日泌尿会誌 **64**: 195-216, 1973
- 22) Miki S, Iwano M, Miki Y, et al.: Interleukin-6 (IL-6) functions as an in vitro autocrine growth factor in renal cell carcinomas. FEB LETTERS **250**: 607-610, 1989
- 23) 里見佳昭, 福田百邦, 穂坂正彦, ほか: 腎癌の予後に関する臨床統計. 日泌尿会誌 **79**: 853-863, 1988
- 24) 里見佳昭: 転移性肺癌. —臓器特異性とその治療, 腎癌の肺転移. 癌の臨床 **29**: 555-560, 1983
- 25) Satomi Y, Takai S, Kondo I, et al.: Post-operative prophylactic use of progesterone in renal cell carcinoma. J Urol **128**: 919-922, 1982
- 26) Novick AC, Streem S, Montie JE, et al.: Conservative surgery for renal cell carcinoma: a single-center experience with 100 patients. J Urol **141**: 835-839, 1989
- 27) Wishnow KI, Lorigan J and Charnsangavej CJ: Results of radical nephrectomy for peripheral well-circumscribed renal cell carcinoma. Urology **34**: 171-174, 1989
- 28) 大江 宏, 小島宗門: 骨盤内悪性腫瘍進展度診断. 腹部画像診断 **8**: 369-374, 1988
- 29) 福田守道: X線 CT および超音波による各種臓器癌の客観的な評価と精度向上に関する研究. 厚生省がん研究報告書 (昭和61年度): 102-106, 1986
- 30) 三原修一: 腹部超音波スクリーニングによる悪性疾患発見効率とその予後に関する検討. 超音波医学 **17**: 267-287, 1990
- 31) 岡 薫, 遠坂 颯, 大矢和宏, ほか: 超音波スクリーニングによる腎癌の早期発見とその効果. 日超医論文集 **54**: 107-108, 1989
- 32) 相馬光宏, 岡野重幸, 太田知明, ほか: 超音波スクリーニングにより発見された無症候性腎癌症例の検討. 超音波医学 **16**: 276-280, 1989
- 33) 渡辺 決, 大江 宏: 前立腺集団検診の問題点と今後の方向. KARKINOS **2**: 1011-1014, 1989
- 34) Magee PN and Barnes JM: Induction of kidney tumors in the rat with dimethylnitrosamine (N-nitrosodimethylamine). J Path Bact **84**: 19-31, 1962
- 35) McLean AE and Magee PN: Increased renal carcinogenesis by dimethylnitrosamine in protein deficient rats. Br J Exp Pathol **51**: 587-590, 1970
- 36) Argus MF and Hoch-Ligeti C: Comparative study of the carcinogenic activity of nitrosamines. J Natl Cancer Inst **27**: 695-709, 1961
- 37) Pour PM and Stepan K: Comparative carcinogenicity of N-nitrosobis (2-oxopropyl) amine and N-nitrosomethyl (2-oxopropyl) amine following subcutaneous or oral administration to rats. Cancer Letters **45**: 49-57, 1989
- 38) Anisimov VN: Effect of age on dose-response relationship in carcinogenesis induced by single administration of N-nitrosomethylurea in female rats. J Cancer Res Clin Oncol **114**: 628-635, 1988
- 39) Zollinger HU: Durch chronische Bleivergiftung erzeugte Nierenadenome und carcinoma bei Ratten und ihre Beziehungen zu den entsprechenden Neubildungen des Menschen. Arch Pathol Anat **323**: 694-710, 1953
- 40) Van Esch GJ, Van Genderen H and Vink HH: The induction of renal tumours by feeding of basic lead acetate to rats. Br J Cancer **16**: 289-297, 1962
- 41) Hirano M, Mitsumori K, Maita K, et al.: Further carcinogenicity study on methylmercury chloride in ICR mice. Jpn J Vet Sci **48**: 127-135, 1986
- 42) Kasprzak KS, Diwan BA, Konishi N, et al.: Initiation by nickel acetate and promotion by sodium barbital of renal cortical epithelial tumors in male F344 rats. Carcinogenesis **11**: 647-652, 1990
- 43) Short BG, Steinhagen WH and Swenberg JA: Promoting effects of unleaded gasoline and 2,2,4-trimethylpentane on the development of atypical cell foci and renal tubular cell tumors in rats exposed to N-ethyl-N-hydroxyethylnitrosamine. Cancer Res **49**: 6369-6378, 1989
- 44) Kirkman H and Bacon RL: Estrogen-induced tumors of the kidney. II. Effect of dose, administration type of estrogen, and age on the induction of renal tumors in intact male golden hamsters. J Natl Cancer Inst **13**: 757-771, 1952
- 45) Koletsky S and Gustafson GE: Wholebody radiation as a carcinogenic agent. Cancer Res **15**: 100-104, 1955
- 46) Rosen VJ, Castanera TJ, Kimeldorf DJ, et al.: Renal neoplasms in the irradiated and nonirradiated Sprague-Dawley rat. Am J Pathol **38**: 359-369, 1961
- 47) Lucke B: A neoplastic disease of the kidney of the frog, Rana pipiens. Am J Cancer **20**: 352-379, 1934
- 48) Chesterman FC and Negroni G: Tumours and other lesions induced in golden hamsters by polyoma virus (Mill Hill strain): Induction time and dose response. Br J Cancer **15**: 790-797, 1961
- 49) Asal NR, Geyer JR, Risser DR, et al.: Risk factors in renal cell carcinoma. II. Med-

- ical history, occupation, multivariate analysis and conclusions. *Cancer Detect Prev* **13**: 263-279, 1988
- 50) Bertazzi PA, Pesatori AC, Zocchetti C, et al.: Mortality study of cancer risk among oil refinery workers. *Int Arch Occup Environ Health* **61**: 261-270, 1989
- 51) Kadamami S, Asal NR and Nelson RY: Occupational hydrocarbon exposure and risk of renal cell carcinoma. *Am J Industrial Med* **15**: 131-141, 1989
- 52) Asal NR, Geyer JR, Risser DR, et al.: Risk factors in renal cell carcinoma. I. Methodology, demographics, tobacco, beverage use and obesity. *Cancer Detect Prev* **11**: 359-377, 1988
- 53) Goodman MT, Morgenstern H and Wynder EL: A case-control study of factors affecting the development of renal cell cancer. *Am J Epidemiol* **124**: 926-941, 1986
- 54) Yu MC, Mack TM, Hanisch R, et al.: Cigarette smoking, obesity, diuretic use and coffee consumption as risk factors for renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* **77**: 351-356, 1986
- 55) McCredie M, Ford JM and Stewart JH: Risk factors for cancer of the renal parenchyma. *Int J Cancer* **42**: 13-16, 1988
- 56) Shennan DH: Renal carcinoma and coffee consumption in 16 countries. *Br J Cancer* **28**: 473, 1973

(Received on March 27, 1991)
(Accepted on April 1, 1991)