

腎細胞癌における臨床検査成績と予後との関係

北里大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 小柴 健教授)

内 田 豊 昭・篠 原 克 人

小 林 健 一・本 田 直 康

青 輝 昭・小 俣 二 也

小田島 邦 男・小 柴 健

TUMOR MARKERS IN RENAL CELL CARCINOMA

Toyoaki UCHIDA, Katsuto SHINOHARA, Kenichi KOBAYASHI,

Naoyasu HONDA, Teruaki Ao, Tsuguya OMATA,

Kunio ODAJIMA and Ken KOSHIBA

*From the Department of Urology, Kitasato University School of Medicine**(Director: Prof. K. Koshiba)*

Erythrocyte sedimentation rate (ESR), lactate dehydrogenase (LDH), carcinoembryonic antigen (CEA), haptoglobin, fibrinogen, CH_{50} , Bc-globulin (C_3), BiE-globulin (C_4), T-cell, B-cell and phytohemagglutinin (PHA) were evaluated in 82 patients with renal cell carcinoma.

Positive rates of ESR, LDH, CEA, haptoglobin, fibrinogen, CH_{50} , C_3 , C_4 , T-cell, B-cell and PHA were 58.9, 27.1, 33.9, 21.9, 55.8, 34.2, 33.3, 34.8, 15.3, 8.0 and 39.1%, respectively.

Positive rates of all serological tests in high stage (stage III and stage IV) renal cell carcinoma were higher than those of the low stage (stage I and stage II) group. Positive rates of ESR, fibrinogen, CEA, haptoglobin, C_3 and C_4 in the high stage group were 86.1, 81.8, 54.1, 57.1, 53.3 and 60.0% respectively.

The level of ESR, LSH, CEA, fibrinogen, haptoglobin and CH_{50} were significantly elevated ($p < 0.001$) above the normal value. Each serological test was not significantly elevated pre- or postoperatively, but in all serological tests, postoperative values were lower than the preoperative values.

ESR (< 100 mm/hour), and CEA in the positive group correlated significantly with poor prognosis ($p < 0.005$). Haptoglobin and C_3 in positive group also showed a significantly poor prognosis ($p < 0.05$). In conclusion ESR and fibrinogen were thought to be useful for screening renal cell carcinoma patients ESR, CEA, haptoglobin, fibrinogen and C_3 for estimation of staging, and ESR, CEA, haptoglobin and C_3 for estimation of prognosis.

Key words: Renal cell carcinoma, Tumor markers, Prognosis

はじめに

各種の悪性腫瘍に対しその存在や予後、再発の有無などの診断に有用な腫瘍マーカーは、既に少なからず研究され、臨床に供されている。しかし腎細胞癌に関して特異的な腫瘍マーカーは現在のところみつからない。わずかに腎細胞癌患者において血漿蛋白の異

常や炎症反応が高値を示すことと予後との関連が検索されてきたにとどまっている。

今回われわれは、種々の血液学的パラメーターについて腎細胞癌患者における腫瘍の局在、stage及び予後を推測するうえでの有用性について検討した。

対 象

北里大学病院泌尿器科学教室において、1971年から1984年までの13年間に経験した82例の腎細胞癌症例を対象とした。男子51例、女子31例、年齢は最年少者21歳、最年長者91歳で平均年齢は58.8歳であった。

腎細胞癌の staging については、著者は Robson¹⁾ の分類を参考にし、次のように stage I から stage IV に分類した。すなわち stage I は腫瘍が腎被膜内に限局するもの、stage II は腫瘍は腎周囲脂肪組織に浸潤しているが Gerata の fascia 内にとどまっているもの、stage III は腫瘍が局所リンパ節や腎静脈、下大静脈内塞栓にとどまっているもの、stage IV は遠隔転移や隣接臓器へ浸潤のあるものである。

生存率の計算方法、有意差の検定は、生命表を利用した期待生存率及び generalized wilcoxon test を指標とした²⁾。

方 法

初診時及び手術後、あるいは再発時に赤血球沈降速度1時間値(以下 ESR と略す)、血清乳酸脱水素酵素(以下 LDH と略す)、carcinoembryonic antigen(以下 CEA と略す)、haptoglobin、fibrinogen、CH₅₀、 β_1 C-globulin(以下 C₃ と略す)、 β_1 E-globulin(以下 C₄ と略す)、T-cell % (以下 T-cell と略す)、B-cell % (以下 B-cell と略す)、並びに phytohemagglutinin (PHA) を測定した。

測定方法は、LDH はジエトロフェニールヒドラジン発色法、CEA はサンドイッチ法、haptoglobin はベックスマン変法、fibrinogen はチロジン法、CH₅₀ は Mayer 原法、C₃ 及び C₄ は immunoassay 法、T-cell は E-ロゼット法、B-cell は immune-ビーズ法、PHA はリンパ球培養試験にて測定した。

各検査法の正常値は、ESR は 29 mm/h、以下、LDH は 130~270 U、CEA は 2.5 ng/ml 以下、haptoglobin は 40~270 mg/dl、fibrinogen は 200~400 mg/dl、CH₅₀ は 45 単位以下、C₃ は 80~140 mg/dl、C₄ は 15~40 mg/dl、T-cell は 78~92%、B-cell は 3~13%、PHA は 60%以上とした。各検査の陽性例は、ESR、LDH、CEA、haptoglobin、fibrinogen、CH₅₀、C₄、B-cell は、正常値より増加例を、T-cell、PHA は、正常値より低下を示したものを陽性例とした。

結 果

入院時における各種臨床検査成績の陽性率 (Table 1) は、ESR 58.9%、LDH 27.1%、CEA 33.9%、haptoglobin 21.9%、fibrinogen 55.8%、CH₅₀ 34.2%、C₃ 33.3%、C₄ 34.9%、T-cell 15.3%、B-cell 8.0%、PHA 39.1%であり、50%以上の陽性率を示したものは、ESR、fibrinogen の2者であった。

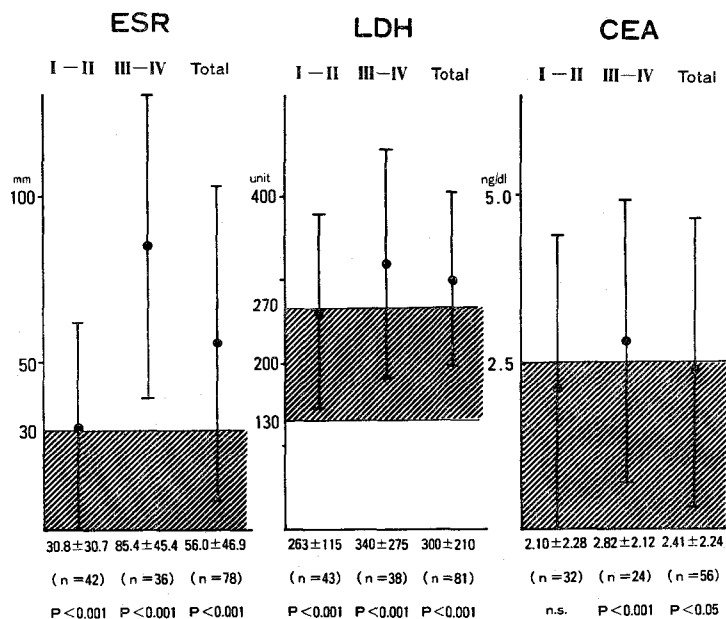
次いでそれぞれの検査値を stage I,II の low stage 群と stage III,V の high stage 群に分け比較検討した (Table 2)。その結果、PHA 以外はすべて stage が進行するにつれて陽性率が上昇した。特に stage III,IV の high stage 群での陽性率は、ESR 86.1%、fibrinogen 81.8%の2者が80%以上の陽性率を示した。また50%以上の陽性率を示したものは、CEA 54.1%、haptoglobin 57.1%、C₃ 53.3%、C₄ 60.0%の4者であった。次いでそれぞれの平均値±S.D. について stage I,II の low stage 群、stage III,IV の high stage 群、両者を合計したもの(以下全体と略す)の3群に分類し、正常値(n=100)と比較し有意差が認められるか検討した (Fig. 1~4)。各検査法の正常域は、ESR 15±15 mm/h (n=100)、LDH 200±70 units (n=100)、CEA 1.25±1.25 ng/

Table 1. Positive rates of serological tests in renal cell carcinoma

	NORMAL VALUE	POSITIVE RATE
ESR	under 30 (mm)	58.9% (n=78)
LDH	130 to 270 (unit)	27.1% (n=81)
CEA	under 2.5 (ng/ml)	33.9% (n=56)
HAPTOGLOBIN	40 to 270 (mg/dl)	21.9% (n=41)
FIBRINOGEN	200 to 400 (mg/dl)	55.8% (n=34)
CH ₅₀	under 45 (unit)	34.2% (n=38)
β_1 C-globulin (C ₃)	80 to 140 (mg/dl)	33.3% (n=42)
β_1 E-globulin (C ₄)	15 to 40 (mg/dl)	34.8% (n=43)
T-cell	78 to 92 (%)	15.3% (n=26)
B-cell	3 to 13 (%)	8.0% (n=25)
PHA	over 60 (%)	39.1% (n=23)

Table 2. Positive rates of serological tests in low stage (stage I, II) and high stage (stage III, IV) renal cell carcinoma

STAGE	I—II	III—IV
ESR	38.0% (n=42)	86.1% (n=36)
LDH	25.5% (n=43)	28.9% (n=38)
CEA	18.7% (n=32)	54.1% (n=24)
HAPTOGLOBIN	3.7% (n=27)	57.1% (n=14)
FIBRINOGEN	43.4% (n=23)	81.8% (n=11)
CH ₅₀	28.0% (n=25)	46.1% (n=13)
β_1 C-globulin (C ₃)	22.2% (n=27)	53.3% (n=15)
β_1 E-globulin (C ₄)	21.4% (n=28)	60.0% (n=15)
T-cell	14.2% (n=14)	16.6% (n=12)
B-cell	7.1% (n=14)	9.0% (n=11)
PHA	41.6% (n=12)	36.3% (n=11)

Fig. 1. Mean value $\pm$ S.D. of serological tests in renal cell carcinoma

ml (n=100), fibrinogen 300 $\pm$ 100 mg/dl (n=100), haptoglobin 95 $\pm$ 55 mg/dl (n=100), CH₅₀ 22.5 $\pm$ 22.5 units (n=100), C₃ 110 $\pm$ 30 mg/dl (n=100), C₄ 27.5 $\pm$ 12.5 mg/dl (n=100), T-cell 85 $\pm$ 7% (n=100), B-cell 8 $\pm$ 5% (n=100), PHA 80 $\pm$ 20% (n=100) として計算した。斜線部は正常域を示している。ESR は、low stage 群 (n=42) 30.8 $\pm$ 30.7 mm/h, high stage 群 (n=36) 85.4 $\pm$ 45.4 mm/h, 全体 (n=78), 56.0 $\pm$ 46.9 mm/h と正常値と比較し 3 群とも P < 0.001 で有意に上昇する傾向が認められた。LDH は、low stage 群 (n=43) 263 $\pm$ 115 units, high stage 群 (n=38), 340 $\pm$ 275 units, 全体 (n=81) では 300 $\pm$ 210 units と 3 者とも P <

0.001 で有意に上昇する傾向を示した。CEA は low stage 群 (n=32) 2.10 $\pm$ 2.28 ng/ml と有意差は認められなかったが, high stage 群 (n=24) では, 2.82 $\pm$ 2.12 ng/ml と P < 0.001, 全体 (n=56) でも, 2.41 $\pm$ 2.24 ng/ml, P < 0.05 で有意に上昇した。Fibrinogen は、low stage 群 (n=23) 424 $\pm$ 166 mg/dl, P < 0.01, high stage 群 (n=11) 615 $\pm$ 214 mg/dl, 全体 (n=34) 486 $\pm$ 204 mg/dl で両群とも P < 0.001 で有意に上昇した。

Haptoglobin は、low stage 群 (n=27) 156 $\pm$ 72 mg/dl, high stage 群 (n=14) 262 $\pm$ 115 mg/dl 全体 (n=41) 192 $\pm$ 102 mg/dl で 3 者とも P < 0.001 で有意に上昇した。CH₅₀ は low stage 群 (n=25)

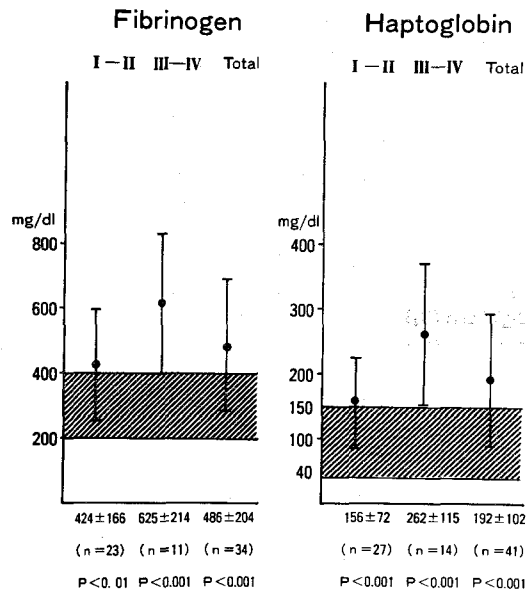


Fig. 2. Mean value $\pm$ S.D. of serological tests in renal cell carcinoma

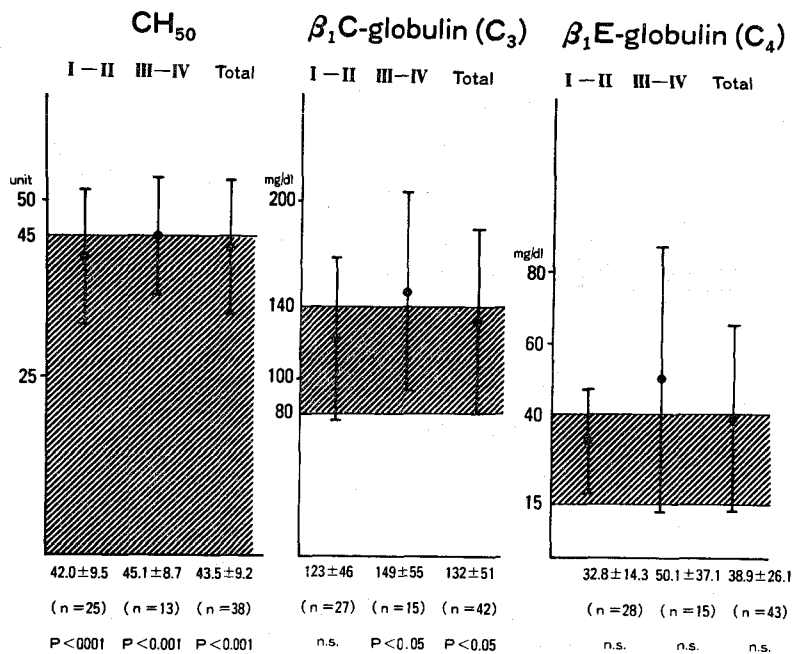


Fig. 3. Mean value $\pm$ S.D. of serological tests in renal cell carcinoma

42.0 $\pm$ 9.5 units, high stage 群 (n=13) 45.1 $\pm$ 8.7 units, 全体 (n=38) では 43.5 $\pm$ 9.2 units で3者とも P < 0.001 で有意に上昇した。C₃ は, low stage 群 (n=27) 123 $\pm$ 46 mg/dl で有意差は認められなかったが, high stage 群 (n=15) 149 $\pm$ 55 mg/dl, 全

体 (n=42) でも 132 $\pm$ 51 mg/dl と両者とも P < 0.05 で有意に上昇した。C₃ は, low stage 群 (n=28) 32.8 $\pm$ 14.3 mg/dl, high stage 群 (n=15), 50.1 $\pm$ 37.1 mg/dl, 全体 (n=43), 38.9 $\pm$ 26.1 と3者とも有意差は認められなかった。T-cell は, low stage 群

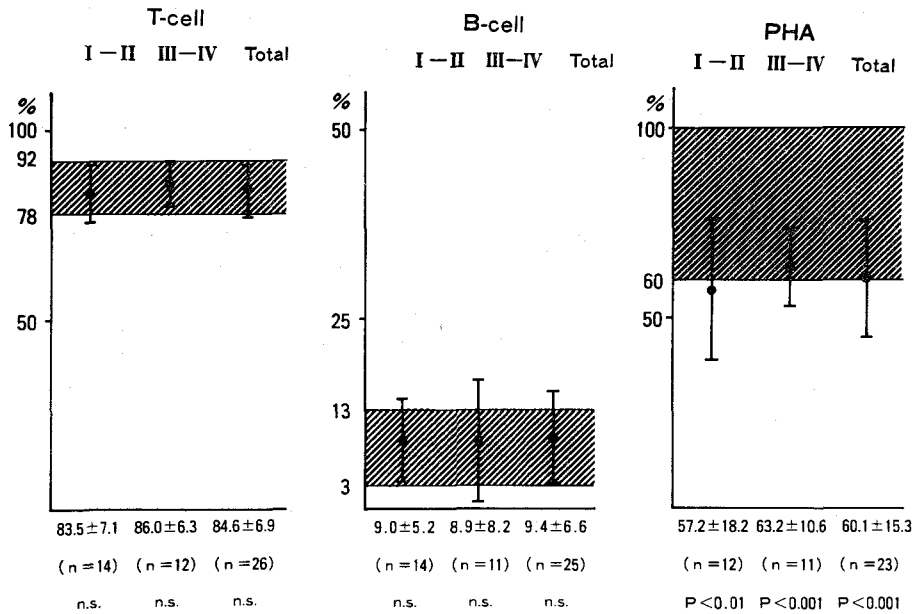


Fig. 4. Mean value ± S.D. of immunological tests in renal cell carcinoma

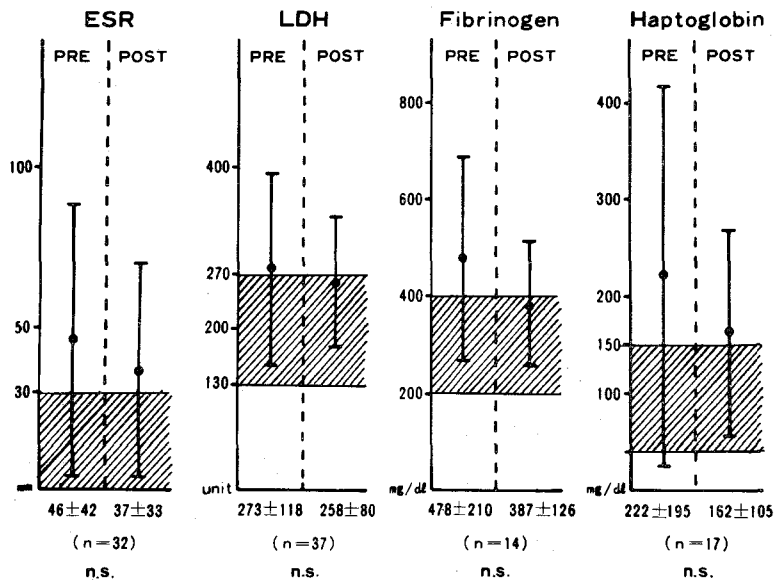


Fig. 5. Pre- and post-operative value (mean ± S.D.) in renal cell carcinoma

(n=14) 83.5 ± 27.1%, high stage 群 (n=12) 86 ± 6.3%, 全体 (n=26) 84.6 ± 6.9 %で有意差は認められなかった。B-cell は low stage 群 (n=14) 9.0 ± 5.2%, high stage 群 (n=11) 8.9 ± 8.2 %, 全体 (n=25) 9.4 ± 6.6で、3 者とも有意差は認められなかった。PHA は low stage 群 57.2 ± 18.2 %で P < 0.01, high stage 群 (n=11) 63.2 ± 10.6 %, 全体

(n=23) 60.1 ± 15.3%と両群は P < 0.001 で有意に低下した。

また、腎摘出術を施行した症例について、入院時の検査値 (平均値 ± S.D.) と手術後、1 カ月目の検査値 (平均値 ± S.D.) について比較検討した (Fig. 5, 6). ESR は術前 46 ± 12 mm 術後 37 ± 33 mm, LDH は術前 273 ± 118 units, 術後 258 ± 80 units,

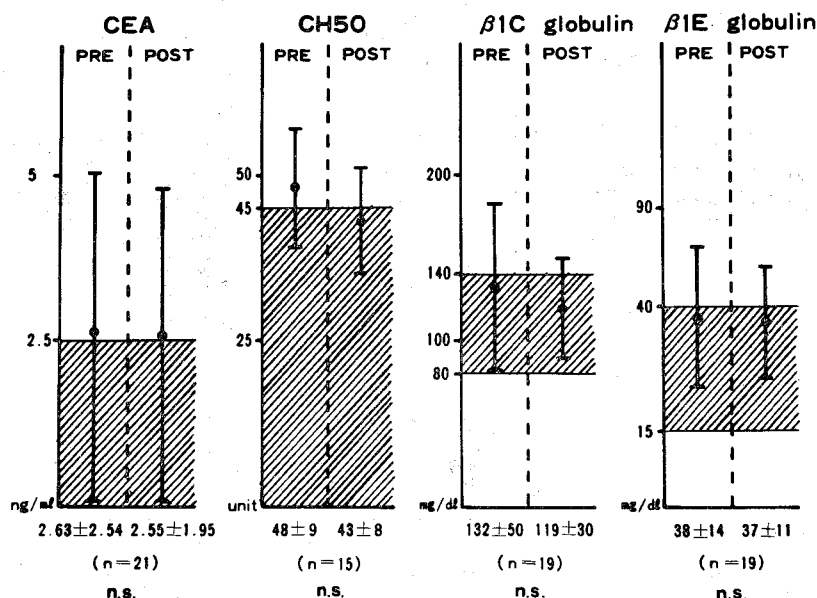


Fig. 6. Pre- and post-operative value (mean ± S.D.) in renal cell carcinoma

fibrinogen は術前 478 ± 210 mg/dl 術後 387 ± 126 mg/dl, haptoglobin は術前 222 ± 195 mg/dl, 術後 162 ± 105 mg/dl, CEA は術前 2.63 ± 2.54 ng/ml, 術後 2.55 ± 1.95 ng/ml, CH₅₀ は術前 48 ± 9 units, 術後 43 ± 8 units, C₃ は術前 132 ± 50 mg/dl, 術後 119 ± 30 mg/dl, C₄ は術前 38 ± 14 mg/dl, 術後 37 ± 11 mg/dl であった。すべての検査法において、術前値と術後値は有意差は認められなかった。

更に各臨床検査成績について、正常群と陽性群の2群に分け、その予後について比較検討した (Fig. 7, 8)。生存率は期待生存率 (以下、生存率と略)、有意差の検定は generalized wilcoxon test を施行した。腎細胞癌82例の生存率は6カ月91%, 1年83%, 1年10カ月70%, 3年2カ月55%, 5年42%であった。

ESR は、正常群 (30 mm/h 以下) と比較し、31~99 mm/h 群、100 mm/h 以上群ともに生存率は低下傾向を示し、特に 100 mm/h 以上群は $P=0.004847$ で有意に低下する傾向を示した。また同様に CEA, haptoglobin 及び、C₃ はいずれも高値群が正常時と比較し、それぞれ CEA, $P=0.001753$, haptoglobin $P=0.04982$, C₃ $P=0.042724$ で有意に低下する傾向を示した。しかし LDH, fibrinogen, C₄, PHA は高値群が低下傾向を示したが有意差は認められなかった。また CH₅₀ は正常群と高値群の生存率にはほとんど差が認められなかった。

考 察

近年、尿路性器悪性腫瘍に対する各種腫瘍マーカーが報告されている。しかし腎細胞癌に関しては、現在のところ特異的な腫瘍マーカーは確立されていない。以下今回の成績とともに文献的考察を加えた。

腎細胞癌患者における ESR の亢退の頻度は、Arner ら³⁾ は79%, Warren ら⁴⁾ は66%と報告しているが、腎細胞癌の場合、どの値をもって ESR の亢進とみなすかが問題である。著者は里見⁵⁾ が指摘したごとく、貧血の血沈値への影響を考慮し 30 mm/hr 以上を亢進とした。その結果、里見⁵⁾ は62.3%, 藤井ら⁶⁾ は50%, 都田ら⁷⁾ は52%, 松田ら⁸⁾ は52%, 南ら⁹⁾ 61.5%, 上田³²⁾ は66.0%と報告している。更に、岩崎ら¹⁰⁾ は亢進値とその程度により4段階に分け、その予後を検討したところ、ESR 値が高くなるにしたがって予後も悪くなったと報告している。われわれの成績は、30 mm/hr 以上を亢進とした場合、全体で58.9%, stage I,II では、38.0%, stage III,IV では86.1%と stage が進むにつれて陽性率も高くなっている。また、その平均値 ± S.D. について stage I,II の low stage 群と stage III,IV の high stage 群及び全体の3群について正常値と比較すると3群とも $P<0.001$ で有意差が認められた。しかし、術前と術後1カ月目の値は有意性は認められなかった。更に 30 mm/hr 以下を呈した群と、31~99 mm/hr 群、100 mm/hr 以上群の3段階に分けてその予後を検討した

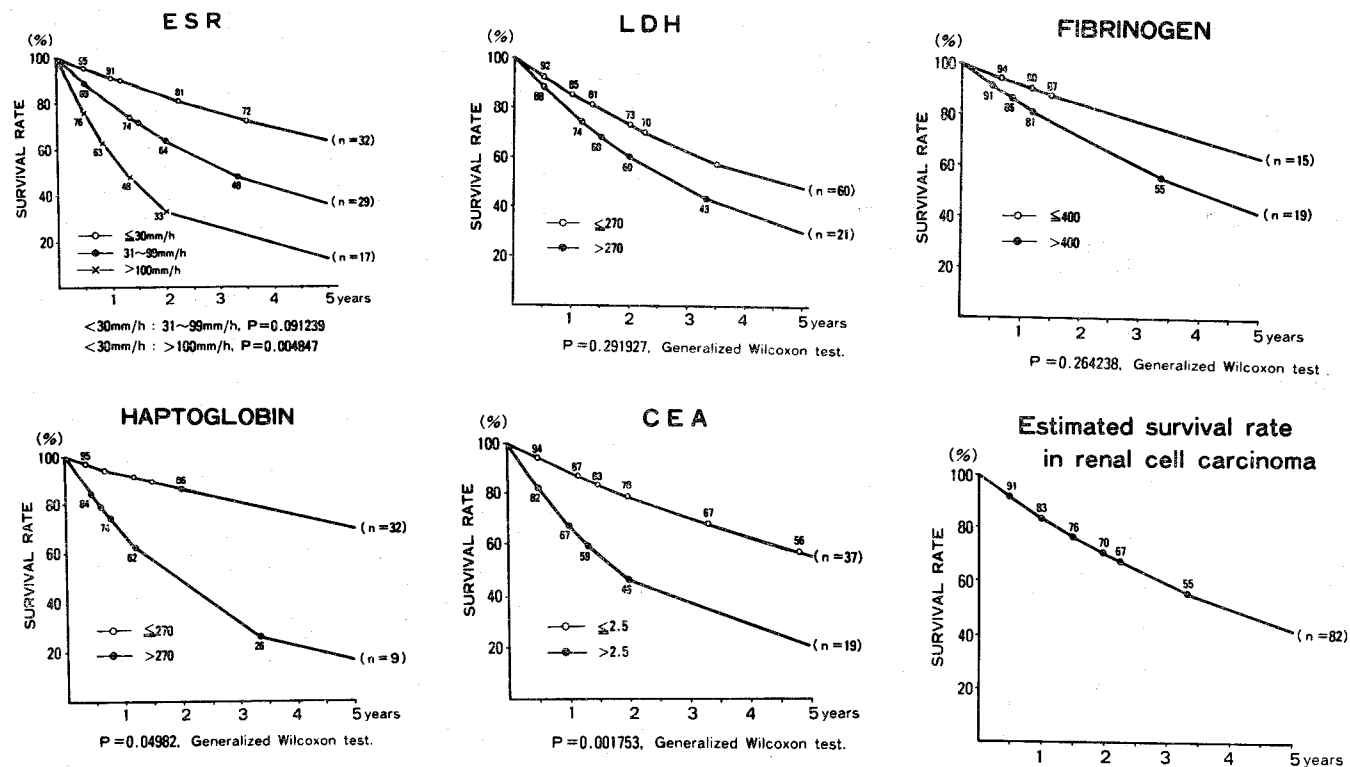


Fig. 7. Serological tests and survival rates in renal cell carcinoma (1)

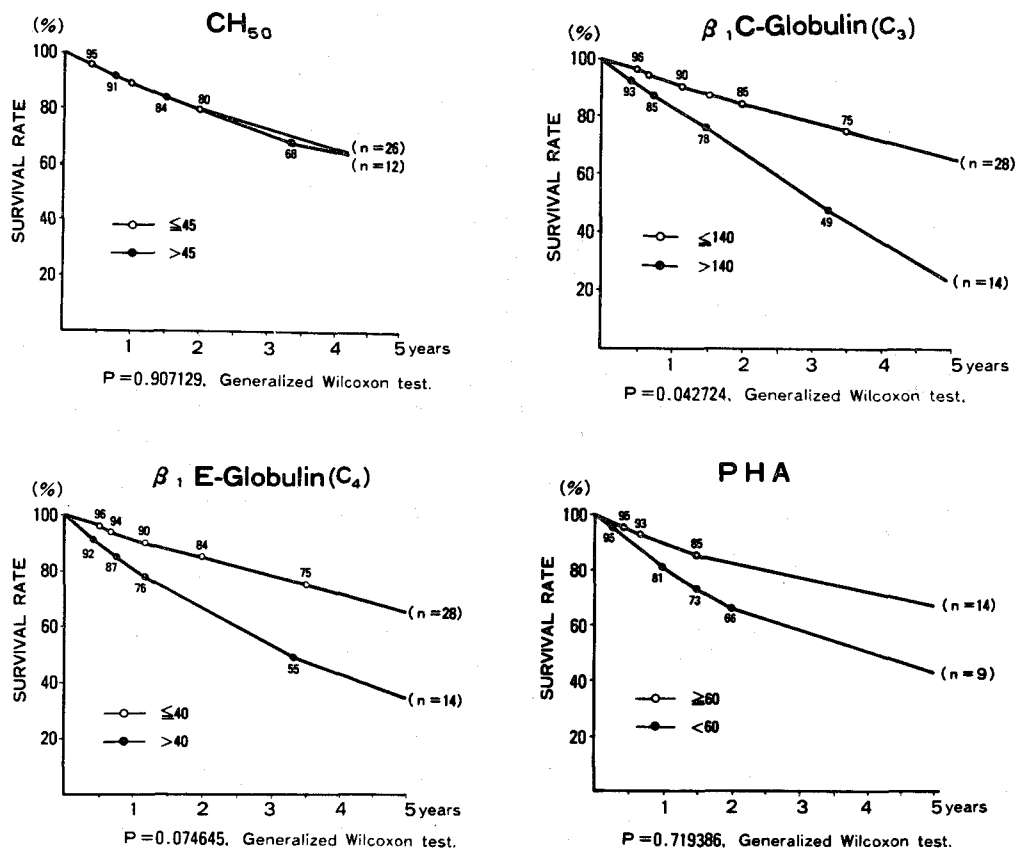


Fig. 8. Serological tests and survival rates in renal cell carcinoma (2)

ところ 30 mm/hr 以下群において予後の悪くなる傾向が認められ、特に 100 mm/hr 以上群は 30 mm/hr 以下と比較し $P=0.004847$ で生存率に有意差が認められた。ESR 値は種々の疾患で亢進することが知られているが、依然として腎細胞癌に対するスクリーニング検査かつ予後を検査するものとして重要な位置を占めているものと思われる。

LDH は泌尿器科領域においては、腎硬塞、睾丸腫瘍などのマーカーとして広く利用されている。岩崎ら¹⁰⁾は腎細胞癌41例中9例(19.5%)にのみ亢進を示したと報告している。われわれの検討でも、全体で 27.1%と陽性率は低く、更に stage が進行してもその陽性率の上昇は認められなかった。しかし low stage 群, high stage 群, 全体の3群の平均値 $\pm$ S.D. は正常値と比較し有意 ($P<0.001$) に上昇していた。しかし、術前値, 術後値の比較検討ではほとんど低下は認められず、また正常群, 陽性群の生存率も有意性は認められなかった。以上より LDH は腎細胞癌におけるマーカーとしては余り有用性はないと思われた。

CEA は, Wechsler ら¹¹⁾は11%, LoGerf ら¹²⁾は

25%, Laurence ら¹³⁾は27%, 上田⁸³⁾は12.5%の陽性率であったと報告している。Guinan ら¹⁴⁾は、22例の腎細胞癌患者に血中及び尿中 CEA 値を検討し、血中 CEA は41%, 尿中 CEA は5%の陽性率であり、CEA は、余り診断的価値はなかったと報告している。われわれの成績は、全体では33.9%とその陽性率は低かったが、stage I, II で18.7%, stage III, IV では54.1%と stage の進行に伴って陽性率が亢進した。また stage 別でみると low stage では正常値と有意差は認められなかったが、high stage 群は $P<0.001$, 全体でも $P<0.05$ と有意に上昇した。更に正群と常高値群についてその予後を検討してみると、高値群において $P=0.001753$ で有意に低下する傾向が認められた。このことは、スクリーニング検査法としての意義は余り高くないが、腎細胞癌と診断された後、その予後を推定する因子としての価値はあるものと思われる。

腎細胞癌において α_2 -グロブリンの上昇は従来より数多く報告されている。里見⁵⁾は62.7%, 都田ら⁷⁾は66%, 平川ら¹⁵⁾は43.8%, 深津ら¹⁶⁾は55%に α_2 -グロ

ブリンの上昇を見たと報告している。 α_2 -グロブリン分画中には、haptoglobin, セルロプラスミン, α_2 -マクログロブリン, α_2 -リポタンパクなどの種々の糖蛋白が含まれている。その中でも haptoglobin は α_2 -グロブリンの24%を占め、臨床的には、炎症、感染、ある種の膠原病や悪性腫瘍の場合に上昇するといわれている。Bottiger¹⁷⁾ は腎細胞癌患者の生化学的変化を検討し、 α_2 -グロブリンよりその分画の一つである haptoglobin の上昇がより関連性が高いと報告した。

Nyman¹⁸⁾ は種々の悪性腫瘍患者127例において haptoglobin を検索し、骨、肺に遠隔転移を伴っている場合や、発熱及び腫瘍部が壊死が存在する場合に上昇するが、悪性腫瘍の早期診断には役立たないと報告している。一方、Bowman ら¹⁹⁾ は、発熱、貧血、hyperhaptoglobulinemia が早期癌の3大症状として診断に役立つと述べ、更に Vicker ら²⁰⁾ は、11例の腎臓腫瘍全例及び15例の stage I の腎細胞癌の94%において haptoglobin 値は正常であったが、遠隔転移を伴う stage IV の腎細胞癌6例の全例において高値を示したと報告している。本邦では、佐々木ら²¹⁾ が33例の腎細胞癌症例中28例において高値を示し、特に進行癌において著しい上昇を示し、予後ともよく関連したと報告している。

われわれの成績では、stage I, II の low stage では3.7%, stage III, IV の high stage では57.1%, 全体では21.9%と stage が上昇するにつれて陽性率も上昇した。またその平均値 $\pm$ S.D. は3群とも正常に比較し $P < 0.001$ で有意の上昇を示した。術前、術後1カ月目の検査値の比較では、術後に低下する傾向を認めたが両者に有意差は認められなかった。しかし、正常群と高値群の生存率について検討したところ高値群が $P = 0.04982$ で有意に低下傾向を示した。

以上より、haptoglobin はスクリーニングテストとしては有用性は低いが、高値を示した場合は stage が進行している可能性を示唆するとともに、予後を推定する因子として有用と思われる。

血中フィブリノーゲンは、脳血管障害、心筋梗塞、悪性腫瘍、炎症性疾患、ネフローゼ、妊娠などで上昇することが知られている。フィブリノーゲン値の正常値としてわれわれの施設では200~400 mg/dl としているが、50歳代では正常値が235~455 mg/dl、60歳代以上では260~500 mg/dl と上昇するとされており注意を要すると思われる。また、Hisazumi ら²²⁾ は、担癌生体では、一般に、フィブリノーゲン増加とともに低線溶状態にあることが認められており、凝固、線溶系の乱れが癌の増殖進展に密接な関係をもっている

と述べている。われわれの成績では、全体で55.8%の陽性率を示し、stage 別では、stage I, II, で43.4%, stage III, IV では81.8%と stage が進行するにつれて高い陽性率を示した。また各群ともその平均値 $\pm$ S.D. は正常値と比較し low stage 群で $P < 0.01$, high stage 群及び全体は $P < 0.001$ と有意な上昇を示した。術前と術後値の比較では、術後値が低下を示したが、正常群と高値群の予後の検討では両群の生存率に有意差を認めなかった。以上よりフィブリノーゲン値は、スクリーニング及び進展度を検定する因子としては有用であるが、予後を検定する因子としては余り有用性は少ないと思われる。

正常血清タンパク成分の一つである補体は、抗原抗体複合物に非特異的に結合して、種々の免疫血清学的反応を起こさせる“補助因子”を意味している。補体はほとんどが、マクロファージから産生されと考えられている。補体の反応経路は、 C_1 から C_9 まで順序よく反応する古典的経路と、 C_3 から始まる代経路の2種が知られている。今回われわれは、 β_1 -G-globulin (C_3), β_1 E-globulin (C_4), 及び CH_{50} について測定した。その結果、腎細胞癌全体での陽性率は、 CH_{50} で34.2%, C_3 33.3%, C_4 34.8%であったが、stage I, II 群と stage III, IV 群とに分けて検討すると、 CH_{50} , C_3 及び C_4 とともに、stage III, IV 群において、46.1%, 53.3%, 60.0%と陽性率が高くなる傾向が認められた。

また、全体の平均値は、正常値と比較し、 C_3 では $P < 0.01$, CH_{50} 及び C_4 では $P < 0.001$ で有意差が認められた。術前値と術後値について比較すると、3者とも有意差は認められなかった。また腎細胞癌患者において高値群及び正常群に分け、その予後を検討したところ C_3 においてのみ $P = 0.042724$ で高値群が有意に生存率が低下する傾向が認められた。

血清補体の変動に影響を及ぼす因子としては、①産生の異常、②分解異常、③排泄の亢進などが考えられる。補体の増加を示す場合のほとんどはいわゆる急性相反応型血漿タンパク像を示す疾患において認められ、生体防衛の一つの反応として補体系が役割を演じていることが考えられている。減少する場合としては、慢性肝炎や肝硬変、リンパ網内系の悪性腫瘍末期、多くの自己免疫疾患などがある。

松崎ら²³⁾ は、泌尿系悪性腫瘍の中でも、膀胱癌、前立腺癌は補体系の変動が少なく腎細胞癌は変動が著明であったと報告し、高補体価の原因として、担癌生体では補体消費抑制因子の存在する可能性つまり担癌生体においては、補体の増加という免疫準備状態にあり

Table 3. Efficiency of each serological tests in renal cell carcinoma

	Screening	Estimation of stage	Estimation of prognosis
ESR	+	+	+
LDH	-	-	-
CEA	-	+	+
Haptoglobin	-	+	+
Fibrinogen	+	+	-
CH ₅₀	-	±	-
β ₁ C-globulin(C ₃)	-	+	+
β ₁ E-globulin(C ₄)	-	±	-
T-cell	-	-	-
B-cell	-	-	-
PHA	-	-	-

(+ : Good, ± : Moderate, - : poor)

ながら、何かの原因で実際には働かえないような条件があるのではないかと報告している。腎細胞癌においては、近藤ら²⁴⁾が、腎細胞癌患者の advanced group では、C₁g, C₁s, C₄, C₃, C₅, C₉, C₃a, C₃-A において有意の増加を示したと報告している。

各種悪性腫瘍患者において T-cell, PHA などの細胞性免疫能は低下すると言われている。腎細胞癌患者において、酒井²⁵⁾は、13例の腎細胞癌患者において、T-cell, B-cell を測定し、T-cell (%) は、54.3±4.0%と対照群(10例)に比し有意に低下を示し、B-cell (%) は38.3±4.8%と対照群に比し、有意に高かったと報告している。

一方、われわれの成績は、T-cell, B-cell PHA とともに全体でそれぞれ15.3%, 8.0%, 39.1%と PHA が、軽度が高い陽性率を示した以外、ほとんど低く、また stage 別でも陽性率は増加を示さなかった。また正常値との平均値 ± S. D. の比較検討でも、PHA においてのみ $P < 0.01 \sim 0.001$ の有意の低下を示したが、T-cell, B-cell は有意差は認められなかった。また PHA で正常群と陽性群の予後を検討したが両群に有意性は認められなかった。以上より T-cell, B-cell, PHA は腎細胞癌のスクリーニング、浸潤度及び予後の推定因子としては有用性はないと思われる。

以上より、われわれの検討した種々の血液学的検査法は、以下のごとく利用できると思われる。つまり、腎内腫瘍性病変を認めた場合、腎細胞癌と腎良性疾患を鑑別する血液学的スクリーニング検査法 (Table 3) として、血沈、フィブリノーゲンが、比較的有効な検査法と思われる。また、血沈、CEA, haptoglobin, フィブリノーゲン及び C₃ は、stage が III, IV と進行するにつれて、高い陽性率を示しており進展度を推定する因子として有用な指標となるとと思われる。また術前値と予後についての検討では、血沈、CEA, haptoglobin, C₃ の高値群において有意に予後が悪く

なる傾向が認められ、これらは、予後を推定する因子として有用と思われる。

以上、われわれの検討した血液学的検査法以外に従来より、アルカリフォスファターゼが、15~60%, CRP が60~85%, 貧血が17~34.6%, 尿中ポリアミン82%³⁰⁾, 赤血球増加症1.3~6%^{1,7,9,27,31)}, erythropoietin³²⁾, 肝機能異常^{4,6,9,26)}, レニン³²⁾, urinary trypsin inhibitor³⁴⁾, フェリチン³⁵⁾などが報告されている。しかしどれもがいまだ腎細胞癌に対する特異的なマーカーはみつかっていない。今後、モノクローナル抗体を利用した腎細胞癌に特異的な血清学的治療法の確立が待たれるが、現在のところは、上記の幾つかを組み合わせて、早期発見の一助となすことが重要と思われた。

ま と め

北里大学泌尿器科学教室において1971年から1984年までに経験した82例の腎細胞癌について、各種臨床検査成績(血沈, LDH, CEA, haptoglobin, フィブリノーゲン, CH₅₀, C₃, C₄, T-cell, B-cell, PHA)について検討し、次のような結果を得た。

1) 血沈及びフィブリノーゲン、それぞれ58.9%, 55.8%, と50%以上の陽性率を示した。

2) 血沈, CEA, haptoglobin, フィブリノーゲン, CH₅₀, C₃, C₄ は、stage III, IV の high stage 群において陽性率が高くなった。特に、血沈、フィブリノーゲンの high stage 群における陽性率は86.1%, 81.8%と80%以上の陽性率を示した。

3) 術前値と、術後1カ月目の値に有意な低下は認められなかった。

4) 臨床検査成績と予後について検討したところ、血沈, CEA, haptoglobin 及び C₃ の4者において陽性群の予後が有意に低下する傾向が認められた。

本論文の要旨は、第48回日本泌尿器科学会東部連合総会に発表した。

文 献

- 1) Robson CJ, Churchill BM and Anderson W: The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* **101**: 297~301, 1969
- 2) 富永祐民：治療効果判定のための実用統計学—生命表法の解説—。蟹書房, 1983
- 3) Arner O and Schreeb T Von : Renal adenocarcinoma. Symptoms and signs. *Acta Chir Scand* **132**: 348~355, 1966
- 4) Warren MM, Kelaris PP and Utz DC: The changing concept of hypernephroma. *J Urol* **104**: 376~379, 1970
- 5) 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
- 6) 藤井昭夫・荒川創一・羽間 稔・岡田泰長・浜見学・彦坂幸治・守殿貞夫：腎細胞癌の臨床的研究。泌尿紀要 **26**: 819~825, 1980
- 7) 都田慶一・渡辺 決・三品輝男・荒木博孝・藤原光文・小林徳郎：過去11年間における腎細胞癌(44例)の統計的観察。西日泌尿 **40**: 53~64, 1978
- 8) 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
- 9) 南 武・増田富士男・佐々木忠正：腎細胞癌の臨床的研究。日泌尿会誌 **66**: 474~484, 1975
- 10) 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状について。泌尿紀要 **26**: 273~283, 1980
- 11) Wechsler M, LoGerfo P, Femivella J and Lattimer JK: The cancer associated antigen test as an index to failure of complete removal of urologic cancers. *J Urol* **109**: 699~701, 1973
- 12) LoGerfo P, Kripy J and Hansen HJ : Demonstration of an antigen common to several varieties of neoplasia. *New Engl J Med* **285**: 138~141, 1971
- 13) Laurence DJR, Stevens U, Bettelkeim R, Darcy D, Lesse C, Turberville AP, Johns EW and Neville AM : Role of plasma carcinoembryonic antigen in diagnosis of gastrointestinal, mammary and bronchial carcinoma. *Br Med J* **3**: 605~608, 1972
- 14) Guinan P, Dubin A, Bush I, Alsheik H and Albin RJ: The CEA test in urologia cancer. An evaluation and a review. *Oncology* **32**: 158~168, 1975
- 15) 平川真治・後藤 甫・竹中生昌・石田昭玲・宮川征男・利井中元：腎細胞癌の臨床的統計的観察。西日泌尿 **42**: 1003~1009, 1980
- 16) 深津英捷・早瀬喜正・瀬川昭夫：腎細胞癌の臨床的研究。泌尿紀要 **26**: 527~534, 1980
- 17) Bottiger LE : Studies in renal carcinoma, Clinical aspect and pathologic anatomical aspects. *Acta Med Scand* **167**: 443~454, 1960
- 18) Nyman M : Serum haptoglobin, Methodological and clinical studies. *Scand J Clin Lab Invest (Suppl)* **39**: 1~169, 1959
- 19) Bowman HS and Martinez ES : Fever, anemia and hyperhaptoglobinemia. *Ann Int Med* **68**: 613~620, 1968
- 20) Vichers Jr M : Serum haptoglobins ; A preoperative detector of metastatic renal carcinoma. *J Urol* **112**: 310~312, 1974
- 21) 佐々木忠正・増田富士男・荒井由和・工藤 潔：腎細胞癌における Haptoglobin の変動。日泌尿会誌 **68**: 50~58, 1977
- 22) Hisazumi H, Naito K and Misaki T : Fibrinolytic activity in normal and cancerous tissues of the bladder. *Invest Urol* **11**: 28~34, 1973
- 23) 松崎 稔・上田昭夫・塩田善朗・有田禎二・近藤猪一郎・公平昭男・田中利彦・嘉山文子・鈴木忠雄・長谷川温雄・饗場弘道・封智恵子：悪性腫瘍における血清補体。癌の臨床 **23**: 1409~1416, 1977
- 24) 近藤猪一郎・公平昭男・田中利彦・塩田善朗・有田禎二：泌尿器系悪性腫瘍患者における血清蛋白異常 第3報 補体系及び Proteinase Inhibitor の変動について。日泌尿会誌 **69**: 365~372, 1978
- 25) 酒井俊助：膀胱腫瘍患者と比較した上部尿路腫瘍患者の細胞性免疫能とその術後経過。日泌尿会誌 **71**: 527~543, 1980
- 26) 増田富士男・佐々木忠正・渡辺秀雄・荒井由和・町田豊平：腎細胞癌における肝機能障害。泌尿紀

- 要 22: 91~96, 1976
- 27) Chisholm GD and Roy RR : The systemic effect of malignant renal tumors. *Br J Urol* 43: 687~700, 1971
- 28) Ljunggren GE : Some aspects of renal tumors. *Urol Int* 2: 349~359, 1961
- 29) 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
- 30) Sanford EJ, Drago JR, Rohner TJ, Kessler GF, Sheehan L and Lipton A: Preliminary evaluation of urinary polyamines in the diagnosis of genitourinary tract malignancy. *J Urol* 113: 218~221, 1975
- 31) Murphy GP and Fishbein RH : Clinical manifestation and cytology of hypernephroma. *J Urol* 85: 483~487, 1961
- 32) Sufrin G, Miraud E, Moore RH, Chu TM and Murohy GP: Hormones in renal cancer. *J Urol* 117: 433~438, 1977
- 33) 上田豊史 : 腫瘍マーカーに関する研究の現況と展望—腎細胞癌—. *西日泌尿* 45: 235~240, 1983
- 34) 前原 進, 川下英三・石部知行・長岡修司 : 腎細胞癌と腫瘍マーカー, —Urinary trypsin inhibitor と血中 α_1 -antitrypsin, α_2 -macro globulin, inter- α -trypsin inhibitor, fibrinogen の変動—. *西日泌尿* 47: 324~329, 1985
- 35) 木戸 晃・町田豊平・三木 誠・大石幸彦・佐々木忠正・上田正山・柳沢宗利・田代和也・飯尾正宏・山田英夫・黒田 彰 : 泌尿器科領域の悪性腫瘍における Ferritin 測定の意義 (第一報). *日泌尿会誌* 71: 383~390, 1980

(1985年10月4日受付)