

## von Willebrand 病を伴う von Hippel-Lindau 病の両側腎細胞癌症例

東京医科大学泌尿器科学教室 (主任: 三木 誠教授)  
 続 真弘, 栃本 真人, 辻野 進  
 秋山 昭人, 相澤 卓, 大野 芳正  
 山本 真也, 野田賢治郎, 三木 誠

### BILATERAL RENAL CELL CARCINOMA OF VON HIPPEL-LINDAU DISEASE ASSOCIATED WITH VON WILLEBRAND DISEASE: A CASE REPORT

Masahiro Tsuzuki, Masato Tochimoto, Susumu Tsujino, Akihito Akiyama,  
 Taku Aizawa, Yoshio Ohno, Shinya Yamamoto, Kenjiro Noda and  
 Makoto Miki

*From the Department of Urology, Tokyo Medical College*

A 42-year-old man diagnosed with von Willebrand disease 7 years earlier visited his home doctor with a chief complaint of gross hematuria. Abdominal ultrasonography showed bilateral renal tumors. He was referred to our hospital on June 15, 1993.

His mother also had von Hippel-Lindau disease and was treated by hemodialysis after bilateral nephrectomy. The examination and imaging revealed bilateral renal cell carcinoma of von Hippel-Lindau disease associated with von Willebrand disease. Partial nephrectomy and enucleation for a small tumor on the right side and enucleations for five tumors on the left side were performed. Histological diagnosis of all tumors were renal cell carcinoma, clear cell subtype, grade 1~2.

The patient has been well without local recurrence or distant metastas's for 16 months since the operation.

This is the first case of bilateral renal cell carcinoma of von Hippel-Lindau disease associated with von Willebrand disease in Japan.

(Acta Urol. Jpn. 41: 679-682, 1995)

**Key words:** von Hippel-Lindau disease, Bilateral renal cell carcinoma, von Willebrand disease

#### 緒 言

von Hippel-Lindau 病で腎細胞癌を合併することは欧米で数多く報告されている。しかし、本邦における報告例は現在まで24例と少なく、今回の自験例を含め25例に過ぎない。これらのうち両側に発生したものは11例あり、さらに腎保存の手術を行ったものは8例である。今迄に von Willebrand 病を合併した報告はなく、自験例が本邦第1例目である。

#### 症 例

患者: 42歳, 男性  
 主訴: 肉眼的血尿

家族歴: 父親と娘に von Willebrand 病がある。母親は von Hippel-Lindau 病に合併した両側腎腫瘍で、他医にて両側腎摘出術後に透析療法を受けている。

既往歴: 7年前に当院臨床病理科にて von Willebrand 病と診断されたが、日常生活に支障はなく、特に治療を受けていなかった。

現病歴: 2週間前に突然肉眼的血尿が生じ、右腰部痛も出現したため近医に入院した。腹部超音波検査と腹部 CT で両腎に多発する腫瘍性病変を認め、臨床病理科を経て1993年6月15日に当科を紹介された。

現症: 体格・栄養中等度。腹部に腫瘤を触知せず、表在リンパ節を触知しなかった。

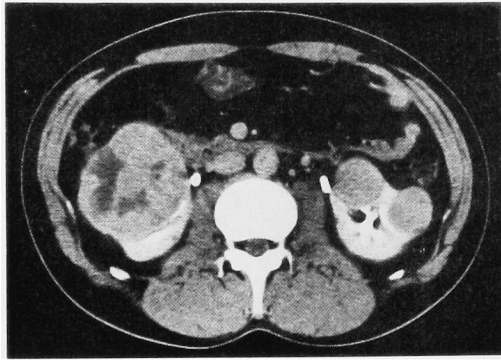


Fig. 1. Enhanced CT scan demonstrates bilateral renal tumors.

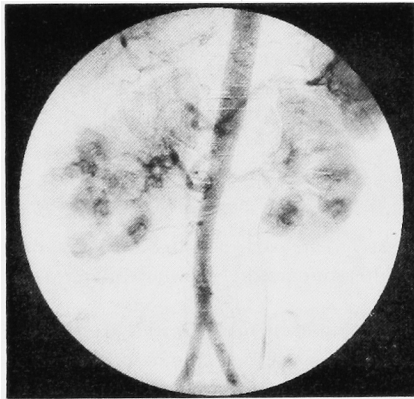


Fig. 2. IV-DSA shows multiple hypervascular tumors in bilateral kidney.

入院時検査所見 血液一般, 生化学検査では特に異常を認めなかった. 凝固系では, APTT.P が 40.5秒 (APTT.C 33.3秒) とやや延長し, von Willebrand 因子抗原量32%, リストセチンコファクター (RCof) 13%, 第Ⅷ因子活性28%と低値を示した. 尿検査では潜血 (2+), 沈渣にて RBC 20~30/hpf と顕微鏡的血尿を認めた. 尿細胞診は class I であった.

画像診断: CT (Fig. 1) では, 両腎に多発する内部不均一な腫瘍性病変を認めた. またこれらは, IV-DSA (Fig. 2) で hypervascular であった. 明らかなリンパ節転移および静脈浸潤は認めなかった.

<sup>99m</sup>Tc-DMSA 腎シンチグラムでは, 腫瘍に一致した占拠病変が認められた.

以上の各種画像診断をもとに腫瘍をマッピングした (Fig. 3). 右腎の中部から下極は腫瘍に占められ, 左腎には計5つの腫瘍が散在していた. その他では脾に小嚢胞を認める以外に, 肝, 肺, 眼, 頭蓋内には特変を認めなかった. 以上より, von Willebrand 病を伴う von Hippel-Lindau 病に発生した両側腎細胞癌

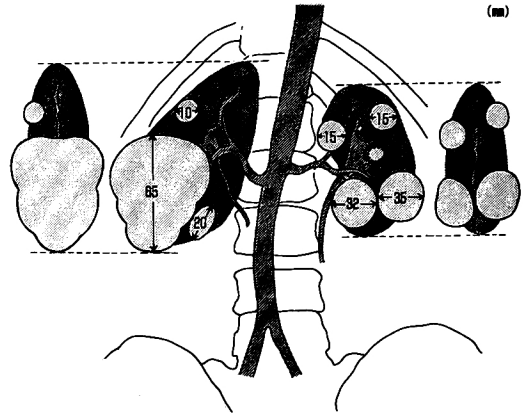


Fig. 3. The mapping of the tumors before operation.

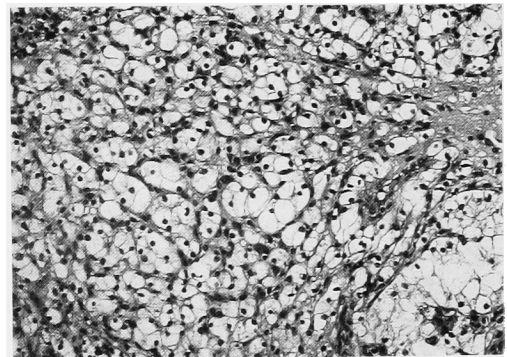


Fig. 4. Histopathological finding of the tumor shows renal cell carcinoma, clear cell subtype, grade 1~2. (H.E. stain ×200)

(T2N0M0V0) と診断した. 当初, 両側腎全摘出後に人工透析を行うべきとの考えもあったが, 本人が希望しないことや von Willebrand 病があることを考慮し, 両腎の保存的手術を二期的に行った.

手術所見: 1993年8月17日, 右腎部分切除+腫瘍核出術を施行した. 部分切除により摘出された腫瘍は11×8×4 cm (250 g) で多結節性に発生し一部は腎盂に達していた. また残存腎の上極から小指頭大の腫瘍を核出した. 総阻血時間は38分30秒 (氷塊冷却下) であった.

42日後の9月28日, 左腎腫瘍核出術を施行した. 核出した腫瘍は最大 4.5×3.5×2.5 cm (15 g) から最小 1.7×1.5×1.1 cm (1.0 g) の計5個であった. 総阻血時間は26分 (氷塊冷却下) であった.

凝固能のコントロール: 術前より von Willebrand 因子活性の低下に対して血液製剤を使用し, 術中術後を通して RCof を100~150%に補正し, APTT をほぼ正常の値に保った. しかし通常の手術より出血し易

く、出血量は右腎および左腎手術時にそれぞれ 3,560 ml と 1,186 ml であった。

病理所見: いずれの腫瘍も renal cell carcinoma, alveolar type, clear cell subtype, grade 1~2 で偽被膜を有しており断端に腫瘍細胞を認めず pT2, pV0 1NF $\alpha$  であった (Fig. 4)。

術後経過: 自験例は von Willebrand 病があり、腎周囲をすべて剝離し複数の腫瘍を核出したため、術後2週は安静臥床とした。腎機能は2度目の手術後4日目に血清クレアチニンが 1.94 mg/dl と最高値を示したが、1カ月後には 1.18 mg/dl となった。クレアチニン・クリアランスは術前の 71.7 ml/min が、2度目の手術を経て1カ月後は 56.1 ml/min となった。

術後16カ月を経た現在インターフェロン療法を継続中であるが、再発転移を認めず社会復帰している。

## 考 察

von Hippel-Lindau 病に伴う腎癌の頻度は28~83%<sup>1,2)</sup>とかなり高頻度に認められる。またその特徴として発症年齢が低いこと、両側発生の頻度が60~75%、多発発性が80%前後あることが挙げられている<sup>3,4)</sup>。組織学的には分化度が高く、比較的良好に被包化されているとの報告がある一方、40~50%が遠隔転移をきたし、それが von Hippel-Lindau 病の死因の32%を占め、小脳血管芽腫の53%に次ぐとの報告<sup>2)</sup>もある。

本邦における von Hippel-Lindau 病に伴う腎腫瘍の報告中、組織学的に腎細胞癌が確かめられているものは自験例を含め 25例であった。年齢 (n=23) は19~63歳、中央値40歳と若年発症する傾向を認め、男女比は2:1で男性に多かった。発生部位 (n=24) として両側発生は11例 (46%) に認め、一般の両側腎癌発生率の1.4~4.3%に比し明らかに高率であった。片側発生は13例で、明らかな左右差を認めなかった。腫瘍数 (n=18) は多発性腫瘍が12例 (67%) を占めた。主訴 (n=22) としては腎腫瘍精査が6例 (27%)、頭痛・小脳症状が5例 (22%)、視力・眼症状と肉眼的血尿、腰腹部痛がそれぞれ3例あった。初発疾患 (n=22) としては、小脳血管芽腫12例 (52%) に次いで網膜血管腫7例 (30%) であり、自験例のように腎細胞癌を初発とすることは比較的少なく4例 (17%) であった。併発症 (n=23) としては、小脳血管芽腫20例 (87%)、嚢胞性疾患17例 (78%)、網膜血管腫10例 (43%) を認め、褐色細胞腫と精巣上体腫瘍がそれぞれ2例あった。また、膀胱癌を合併したものが1例みられた。

治療法としては片側発生の13例では腎全摘出術が11例に施行され、核出術と部分切除術はそれぞれ1例であった。両側発生の11例では腎保存的手術を受けたものが8例<sup>5-10)</sup>あり、そのうち自験例のごとく両側に部分切除術もしくは腫瘍核出術を施行したものが5例<sup>6,7,9,10)</sup>、片側の腎全摘術に對側の部分切除もしくは腫瘍核出術を施行したものが3例<sup>5,8,9)</sup> (うち1例<sup>9)</sup>は残存腎に再発を認め、残存腎摘出後に人工透析) であった。その他では片側の腎全摘術、両側腎全摘術、経過観察のみがそれぞれ1例ずつであった。

両側性腎癌に対する治療に関しては、根治性を重視して両側腎摘除するか、QOLなどを考慮し腎保存的手術を選択するかは意見の分かれるところである。von Hippel-Lindau 病に伴う両側性腎癌にかぎると、Fetner ら<sup>11)</sup>はその多中心性から両側腎摘除の必要性を報告しているが、一方 Loughlin ら<sup>12)</sup>や Person ら<sup>13)</sup>は組織学的に分化度が高く、比較的良好に被包化され核出が容易であること、両側腎摘除の予後が不良であることから、技術的に可能であるかぎり腎保存術を行うべきと述べている。

ところで、われわれが行った腎細胞癌30例の摘出腎を用いた核出術の検討<sup>14)</sup>では、腫瘍偽被膜が全周を覆っていたのは17例に過ぎず、組織学的に核出成功と判定できたものは22例 (73.3%) であった。腫瘍径が6 cm 以下のものが80%、2.5 cm 以下のものでは100%で核出に成功したが、3 cm でも不成功に終わった症例もあった。したがって現状では、核出術は両側性腎細胞癌や単腎腎細胞癌などの特殊な症例に対して有効な術式であると考えている。

自験例では右腎下極の腫瘍が大きく、左腎の腫瘍も多発散在していることから、両側腎全摘出後に人工透析を行うべきとの考えもあった。しかし、母親が人工透析を受けており両側腎全摘出を本人が希望しないこと、von Willebrand 病があることなどを考慮し、両腎の保存的手術を二期的に行った。

術後16カ月を経た現在、再発転移を認めず社会復帰している。今後も中枢神経系腫瘍や網膜血管腫など合併症の定期的検索も含め、厳重に経過観察の予定である。

なお、von Willebrand 病については手術時に凝固因子の補正を行ったにもかかわらず止血が困難な印象を受けた。したがって未解明の因子の作用も考えられ、全血輸血なども考慮する必要があると思われた。また現在、外来でのインターフェロン注射の際は3分以上の圧迫で止血良好である。

本論文の要旨は、第59回日本泌尿器科学会東部総会において発表した。

### 文 献

- 1) Horton WA, Wong V and Eldridge R: von Hippel-Lindau disease clinical and pathological manifestations in nine families with 50 affected members. *Arch Intern Med* **136**: 769-777, 1976
- 2) Kadir S, Kerr WS Jr and Athanasoulis CA: The role of arteriography in the management of renal cell carcinoma associated with von Hippel-Lindau disease. *J Urol* **126**: 316-319, 1981
- 3) Leving E, Weigel JW and Collins DL: Diagnosis and management of asymptomatic renal cell carcinomas in von Hippel-Lindau syndrome. *Urology* **21**: 146-150, 1983
- 4) Christenson PJ, Craig JP, Bibro MC, et al.: Cyst containing renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease. *J Urol* **128**: 798-800, 1982
- 5) 吉峰一博, 上田豊史, 百瀬克郎: von Hippel-Lindau 病に合併した両側腎癌の1例. *日腎会誌* **24**: 1426-1427, 1982
- 6) Takayasu K, Yuhki K, Ohkura H, et al.: Imaging diagnosis of von Hippel-Lindau disease. *Jpn J Clin Oncol* **18**: 261-267, 1988
- 7) 富樫正樹, 原田 浩, 吉田保男, ほか: 腎保存手術を行った von Hippel-Lindau 病に合併した腎癌の2例. *泌尿器外科* **2**: 937-941, 1989
- 8) 西銘圭蔵, 仲地研吾, 内間良二: 両側腎癌で人工透析に到った von Hippel-Lindau 病の1例. *日腎会誌* **31**: 1353-1354, 1989
- 9) 大熊浩彰: Lindau 病に合併した両側腎腫瘍の父子例. *西日泌尿* **54**: 719, 1991
- 10) 浜尾 巧, 滝川 浩, 三宅範明, ほか: von Hippel-Lindau 病に合併した両側腎細胞癌の1例. *西日泌尿* **54**: 2187-2191, 1992
- 11) Fetner CD, Barilla DE, Scott T, et al.: Bilateral renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau syndrome: treatment with staged bilateral nephrectomy and hemodialysis. *J Urol* **117**: 534-536, 1977
- 12) Loughlin KR and Gittes RF: Urological management of patients with von Hippel-Lindau's disease. *J Urol* **136**: 789-791, 1986
- 13) Pearson JC, Weiss J and Tanagho EA: A plea for conservation of kidney in renal adenocarcinoma associated with von Hippel-Lindau disease. *J Urol* **124**: 910-912, 1980
- 14) 栃本真人, 松本哲夫: 腎細胞癌に対する腫瘍核出術に関する研究—摘出腎を用いた組織学的検討一. *日泌尿会誌* **85**: 1097-1105, 1994

(Received on February 22, 1995)  
(Accepted on May 16, 1995)