

von Hippel-Lindau 病に合併した下大静脈腫瘍血栓を伴う 両側腎細胞癌の 1 例

熊谷総合病院泌尿器科 (医長 : 中津裕臣)

南出 雅弘, 中津 裕臣

千葉大学医学部泌尿器科学教室 (主任 : 島崎 淳教授)

井坂 茂夫, 植田 健, 岡野 達弥, 島崎 淳

横浜市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任 : 穂坂正彦教授)

近藤 慶一, 執印 太郎, 穂坂 正彦

BILATERAL RENAL CELL CARCINOMA WITH EXTENSION INTO THE VENA CAVA ASSOCIATED WITH VON HIPPEL-LINDAU DISEASE : A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

Masahiro MINAMIDE and Hiroomi NAKATSU

From the Department of Urology, Kumagaya General Hospital

Shigeo ISAKA, Takeshi UEDA, Tatsuya OKANO and Jun SHIMAZAKI

From the Department of Urology, Chiba University School of Medicine

Keiichi KONDO, Taro SHUIN and Masahiko HOSAKA

From the Department of Urology, Yokohama City University School of Medicine

We report a case of bilateral renal cell carcinoma with extension into the inferior vena cava associated with von Hippel-Lindau (VHL) disease. A 52-year-old woman was referred to our hospital for further examination of bilateral renal masses which were found on abdominal ultrasound examination. The diagnosis was confirmed with renal angiography, abdominal computed tomography (CT), abdominal magnetic resonance-CT (MRI), cavography and head MRI. Right adjunctive nephrectomy and removal of the tumor thrombus were performed. She has been treated with interferon-alpha after the operation. The analysis of her DNA by using single strand conformational polymorphism revealed a VHL gene abnormality.

(Acta Urol. Jpn. 42 : 361-364, 1996)

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

緒 言

von Hippel-Lindau 病 (以下 VHL) は, 網膜血管腫, 中枢神経系の血管芽腫を主病変とし, 肝, 脾, 腎, 副腎, 精巣上体などに嚢胞や腫瘍を合併する常染色体優性遺伝を示す疾患である. 今回われわれは, VHL に合併した両側腎細胞癌の 1 例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する.

症 例

患者 : 52歳, 女性

主訴 : 右腹部腫瘍, 腹痛, 体重減少

既往歴 : 高血圧症

家族歴 : 長女が 20 歳時に小脳血管芽細胞腫にて腫瘍摘出術, 27 歳時に右腎嚢胞を指摘されている. また次女は脳内出血により 16 歳で死亡している.

現病歴 : 1990 年秋頃より右腹部腫瘍, 腹部鈍痛を自覚するも放置. 1991 年夏迄に従来より 4 kg の体重減少を自覚. 1991 年 9 月 17 日に人間ドックを受け胆嚢ポリープと両側腎腫瘍を指摘された. 10 月 18 日に当科を紹介され受診した.

初診時現症 : 身長 146 cm, 体重 40 kg. 血圧 160/95 mmHg, 脈拍 82/min, 整. 眼瞼結膜に貧血なく, 眼球結膜に黄染なし. 右側腹部に超手拳大の腫瘍を触知するほかは胸腹部に異常を認めなかった.

初診時検査成績 : 血液一般, 血液生化学にて異常を認めず, TPA, IAP, フェリチンはいずれも正常値を示した. 尿検査では尿潜血を認め, 尿細胞診は class I. 染色体分析にて異常を認めなかった.

画像診断 : 排泄性腎盂造影では両腎腫大と両側腎盂および腎杯の変形を認めた. 腹部 CT では, 右腎上極および中 下極と左腎上極に内部 density 不均一な

充実性病変を認めた。また下大静脈の拡張を認め、下大静脈腫瘍血栓の存在が疑われた (Fig. 1)。肝嚢胞、脾嚢胞、副腎腫瘍は認めなかった。腎超音波検査では両腎に内部エコー不均一な充実性病変を認めた。1991年11月10日、精査加療目的にて千葉大学医学部附属病院泌尿器科に入院した。腎動脈造影では右腎中・下極と左腎上極に腫瘍濃染像を認めた (Fig. 2)。Magnetic resonance imaging (MRI) T1 強調画像では、右腎静脈より下大静脈に進展した腫瘍血栓を認め (Fig. 3)、下大静脈造影でも確認された。VHL に伴う他の合併病変の検索では、網膜血管腫はなく、頭部 MRI で脳幹腫瘍を認め延髄血管腫と考えられた。

以上より、von Hippel-Lindau 病、下大静脈腫瘍血栓を伴う両側腎腫瘍 (右は T3V2N0M0、左は T3V0N0M0)、延髄血管腫と診断、以下の理由により右腎摘除術を当面の治療として選択した。①両側腎摘除、血液透析には患者の同意がえられなかった。②腫

瘍は左右両側とも部分切除術や核出術では治癒的切除は不可能と考えられる所見であった。③右腎腫瘍が患者のおもな症状の原因となっていると考えられた。④右腎腫瘍からの下大静脈内腫瘍血栓は、近い将来に遠隔転移や肺梗塞をきたす恐れが強いと考えられた。これらにより1991年11月21日に右腎摘除術および下大静脈合併切除を施行した。

病理組織学的所見：摘出した右腎には上極に $1.2 \times 1.2 \times 1.0$ cm、下極に $8.5 \times 7.5 \times 4.5$ cm の腫瘍を認め、ともに充実性、黄褐色を呈していた。また右腎静脈より下大静脈にかけて黄金色の腫瘍血栓形成を認めた。病理組織診断は、renal cell carcinoma, alveolar type, clear cell subtype, grade 2>3, pT3, pV2 であった (Fig. 4)。

遺伝子解析：VHL 遺伝子の遺伝子変異の有無について検討した。方法はすでに報告している方法に従い¹⁾、以下のように polymerase chain reaction (以下 PCR) と single-strand conformational polymorphism (以下 SSCP) 解析を行った。ヘパリン加血液 30 ml より白血球を分離し、フェノール・クロ

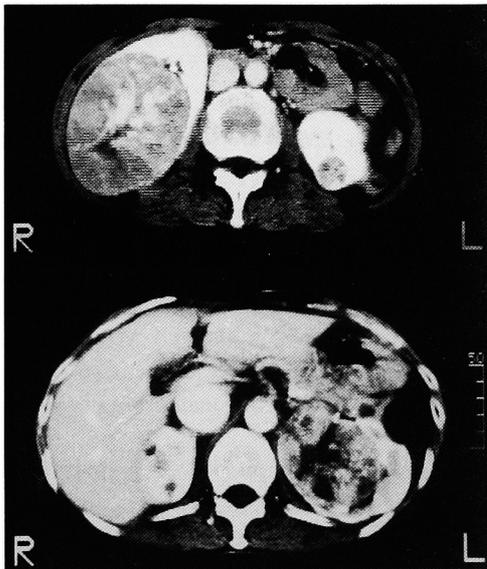


Fig. 1. Enhanced CT scan demonstrates bilateral renal tumors and dilatation of the vena cava.

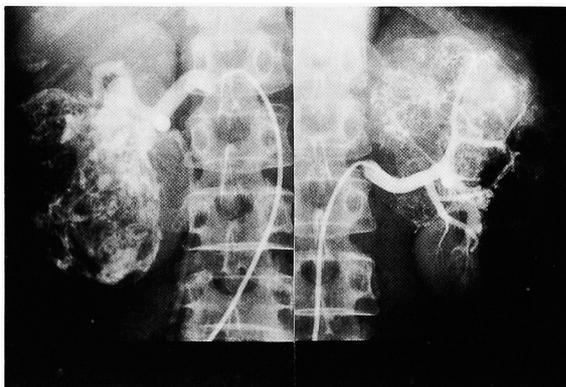


Fig. 2. Selective renal arteriograms show bilateral hypervascular tumors.

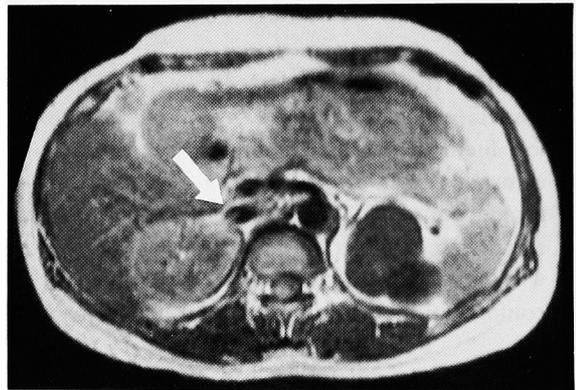


Fig. 3. MR imaging on T1 weighted image demonstrates right renal tumor with extension into the vena cava (arrow).

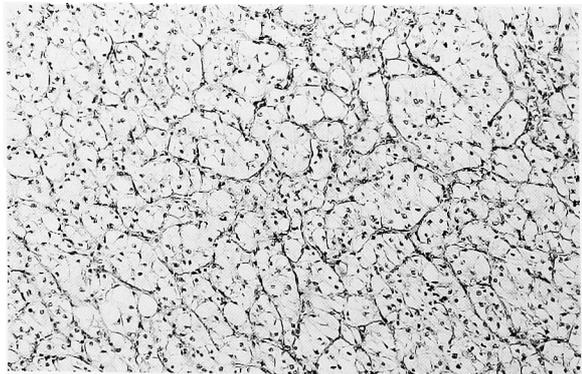


Fig. 4. Histological examination reveals renal cell carcinoma of the right kidney. (alveolar type, clear cell subtype, grade 2>3)

ロホルム法により高分子 DNA を抽出した. 単離した VHL 遺伝子の cDNA は 3 つの exon を含む 852 bp の open reading frame より構成されているため, VHL 遺伝子の遺伝子配列に従い 6 対の primer を作成し PCR を行った (Fig. 5A). PCR は鋳型として 50~100 ng の genomic DNA を用いた. PCR 産物は MDE ゲル (Hydrolink, AT biochemical) に電気泳動した後ゲルを乾燥し X 線フィルムに感光し, 異常な電気泳動パターンの有無につき検討を加えた.

SSCP 解析では, Exon 3 の解析において異常なバンドが検出された (Fig. 5B), VHL 遺伝子 cDNA の塩基配列解析の結果によりヌクレオチド 675 番の adenine が thymine への変異が発見された.

術後経過: 1991年11月30日よりスミフェロン (以下 IFN α) 600万単位/日を 2 週間連日投与し, 12月14日に退院. 以後当科にて週 3 回で 3 カ月間投与, 顆粒球減少症のため一時休薬としたが, 再開後, 週 3 回継続投与中である. 患者は職場に復帰しており, 術後 36 カ月の現在 CT 上左腎腫瘍の増大を認めていない.

考 察

VHL に合併した腎細胞癌は, 欧米では Horton ら²⁾が 50 例の VHL 患者について検討し, 28% に見ら

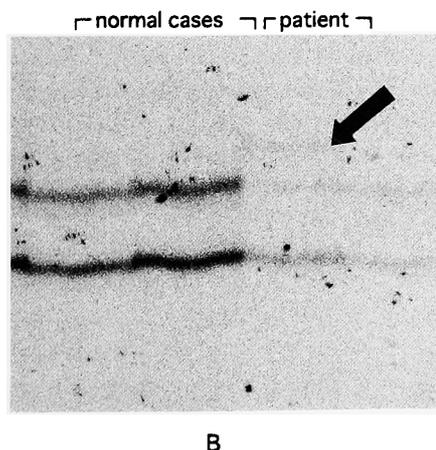
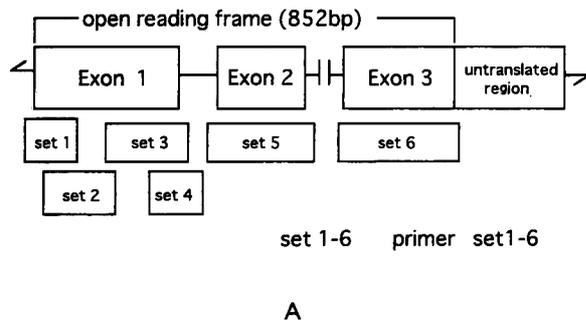


Fig. 5. A: This figure shows the constructure of VHL gene and the location that PCR has been done. B: The arrow indicates an abnormal band observed in SSCP of DNA in the patient with VHL disease.

れたと報告している. また VHL の 10% が腎細胞癌で発症し VHL の死因の 32% を占めたとしている. 今回われわれは本邦報告例のうち自験例を含め, 病理学的検索にて腎細胞癌と確認された 28 症例につき集計した.

年齢は 19~63 歳, 平均 39.3 歳で, 男性 13 例, 女性 15 例と性差は認めなかった. 発症のピークは 50 歳代にあり 9 例, ついで 20 歳代と 30 歳代が各 7 例, 40 歳代が 3 例, 10 歳代と 60 歳代が各 1 例であった.

腎細胞癌による症状としては, 明確な記載のみられた 19 例では, 無症候性が 14 例 (74%) と多く, ついで腹痛が 3 例, 肉眼的血尿が 2 例に認められた. これは大多数の症例において, 小脳血管芽腫をはじめとする中枢神経系の腫瘍による頭痛 歩行障害などの症状や, 網膜血管腫による視力低下により VHL が発症し, 合併症検索の段階で腎細胞癌が発見されるためである. 合併病変については 25 例に記載があり, 小脳血管芽腫が 19 例 (76%) と最も多く, ついで膝嚢胞 11 例, 網膜血管腫 9 例, 腎嚢胞 6 例, 副腎褐色細胞腫 2 例, 精巣上体嚢胞 1 例, また膀胱癌 1 例, 腎細胞癌の精索・精巣上体転移を 1 例に認めた. 腎細胞癌の腫瘍の局在は, 片側性が 14 例 (右側 6 例, 左側 8 例), 両側性が 14 例であった. また腫瘍数は一側につき 2 個以上の多発例が 13 例と多く, 単発例は 8 例が認められた.

診断は前述したごとく脳外科・眼科領域の疾患より VHL が疑われ, 合併症の検索段階で腹部 CT により診断された症例が大多数をしめる. 一般的にスクリーニングとして行われる CT は 10 mm スライスであるが, 治療を行うにあたって腎小病変の診断には不十分であり Levine ら³⁾は 5 mm スライスの CT が必要としている. 自験例では CT・超音波検査にて下大静脈内腫瘍血栓が強く疑われ MRI と下大静脈造影で確認した. MRI のみで腫瘍血栓先端の把握は可能と考えられたが, 下大静脈への腫瘍の浸潤に対する術前診断には下大静脈造影は不可欠と考え, 両者を併用した.

Christenson ら⁴⁾は VHL に合併した腎嚢胞と腎細胞癌において, 嚢胞壁を構成する細胞と腎細胞癌の細胞とは病理組織学的に同一であったと報告している. 家族歴につき記載のみられた 15 例中 14 例 (93%) に VHL の家族内発症が認められたことより, 患者の近親者につき十分な検索と経過観察が必要である. Latif ら⁵⁾は 1993 年 VHL の原因遺伝子に単離することに成功した. この遺伝子異常は腎細胞癌の中で clear cell subtype に高率に検出されることが執印¹⁾により報告された. 自験例でも患者および長女に VHL 遺伝子異常が検出された. 分子遺伝学的検査は, 家系の中から発病危険群を予知するのに有用な方法となると考えられる.

病理組織学的検索では14例に細胞型の記載があり clear cell subtype が11例, mixed subtype が3例であった。また12例に異型度の記載があり, G1~G2 よりなるものが10例, 自験例を含め2例が G2>G3 であった。

治療法としては, 片側性14例中9例(64%)に根治的腎摘除術が行われ, その他の5例で行われた腎保存手術でも根治性が保たれていた。しかるに両側性14例では, 根治的腎摘除術+腎保存手術が6例, 両側腎保存手術が2例, 片側のみ手術が3例, 両側根治的腎摘除術が1例などの外科的治療がなされていた (Table 1)。また自験例を含め3例に術後 IFN α が投与されていた。VHL に合併した腎細胞癌の治療に際して, 根治性と腎機能温存という相反する命題については議論の分かれるところである。VHL に合併した腎細胞癌の一般的な特徴として, 両側性・多発性の傾向があり, 比較的良好に被包化され, 転移や腎静脈内浸潤が比較的小さいことが指摘されている^{6,7)}。片側例では根治的腎摘除術で良いと考えるが, 両側例では上述の特徴をふまえ, 合併した他臓器病変の治療状況・予後を十分検討したうえで, 可能なかぎり腎機能温存を目指すべきと考えられる。Pearson ら⁷⁾, Loughlin ら⁸⁾も同様の立場をとっている。自験例では根治性を求め, 両側腎摘後血液透析を勧めたが, 患者の同意をえられ

なかった。右側のみ腎摘除術 IFN α 投与となったが, 術後左腎腫瘍の増大および遠隔転移を認めていないことより, 患者にとって良好な quality of life が維持できたと考えられた。

結 語

von Hippel-Lindau 病合併した両側腎細胞癌の1例を報告した。本症例は本邦報告例の第28例目, 下大静脈腫瘍血栓を伴う例としては本邦第1例目と考えられた。

本論文の主旨は1994年1月の第1回千葉泌尿器科同門会において報告した。

文 献

- 1) Shuin T, Kondo K, Torigoe S, et al.: Frequent somatic mutations and loss of heterozygosity for the von-Hippel-Lindau tumor suppressor gene in primary human renal cell carcinomas. *Cancer Res* **54**: 2852-2855, 1994
- 2) Horton WA, Wong V and Eldridge K: von Hippel-Lindau disease. *Arch Intern Med* **136**: 769-777, 1976
- 3) Levine E, Lee KR, Weigel JW, et al.: Computed tomography in the diagnosis of renal carcinoma complicating Hippel-Lindau syndrome. *Radiology* **130**: 703-706, 1979
- 4) Christenson PJ, Craig JP, Bibro MC, et al.: Cysts containing renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease. *J Urol* **128**: 798-800, 1982
- 5) Latif F, Tory K, Zbar B, et al.: Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science (Washington DC)* **260**: 1317-1320, 1993
- 6) Kadir S, Kerr WS and Athansoulis CA: The role of arteriography in the management of renal cell carcinoma associated with von Hippel-Lindau disease. *J Urol* **126**: 316-319, 1981
- 7) 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
- 8) Loughlin KR and Gittes RF: Urological management of patients with von Hippel-Lindau's disease. *J Urol* **136**: 789-791, 1986

Table 1. Treatments for renal cell carcinoma with von Hippel-Lindau disease in the Japanese literature

Treatments	Cases
Unilateral (14 cases)	
Nephrectomy	9
Enucleation	3
Partial	2
Bilateral (14 cases)	
Nephrectomy+partial	3
Nephrectomy+enucleation	3
Bil. partial	2
Unil. nephrectomy	2
Unil. enucleation	1
Bil. nephrectomy	1
Biopsy	1
Autopsy	1

Unil.: unilateral, Bil.: bilateral, Partial: partial nephrectomy

(Received on February 23, 1995)
(Accepted on February 29, 1996)