

Von Hippel-Lindau 病に合併した両側腎癌の1例

横須賀共済病院泌尿器科（部長・里見佳昭）

福田 百邦・里見 佳昭・仙賀 裕・臼田 和正

横須賀共済病院脳神経外科（部長：塩沢堯夫）

塩 沢 堯 夫

BILATERAL RENAL CELL CARCINOMA ASSOCIATED
WITH VON HIPPEL-LINDAU DISEASE

Momokuni FUKUDA, Yoshiaki SATOMI, Yutaka SENGÅ and Kazumasa USUDA

*From the Department of Urology, Yokosuka Kyosai Hospital**(Chief: Dr. Y. Satomi)*

Akio SHIOZAWA

*From the Department of Neurosurgery, Yokosuka Kyosai Hospital**(Chief: Dr. A. Shiozawa)*

A 52-year-old man was referred to the department of neurosurgery of our hospital for evaluation of left occipital pain on September 27, 1982. Brain CT and arteriography showed midcerebellar tumor and an operation was performed on October 7, 1982. Histopathologically, the tumor was hemangioblastoma (solid type). His whole-body CT showed bilateral multiple renal tumors but no angioma retinae were found. Angiography revealed that the lesions were bilateral multiple (more than 20) renal tumors, bilateral adrenal tumors and left retroaortic renal vein. The patient underwent bilateral radical nephrectomy and lymphadenectomy on December 15, 1982. Renal cell carcinoma (grade II>III) with adrenal and left renal vein involvement were noted on the pathologic specimen. Postoperatively, he received supplement therapy with hydrocortisone and hemodialysis, but died of bleeding from the recurrent hemangioblastoma on July 7, 1983.

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

緒 言

Von Hippel-Lindau 病に腎癌が合併した報告例は、欧米では多数みられるが、本邦においては、われわれが調べた範囲では、本症例以前では4例をみるにすぎない。今回、われわれは、von Hippel-Lindau 病（以下、VHL と略す。）に合併した両側腎癌の1例を経験したので報告し、若干の考察を加えた。

症 例

患者：I.K., 52歳, 男性

初診：1982年9月27日

主訴：左後頭部痛

家族歴：父親の兄弟8人中2人が人工透析を施行しているが、詳細は不明である。

既往歴 1957年、肺結核症にて2年6ヵ月入院加療した。

現病歴：1982年8月、左後頭部痛が出現し、9月27日、当院神経外科を受診。脳腫瘍が疑われ、精査のため入院となった。CT および脳血管造影で小脳虫部に腫瘍が発見されたため、10月7日、小脳腫瘍摘除術を施行。病理組織学的に、solid type の hemangioblastoma と診断された。術前より顕微鏡的血尿が続き、精査中、腎 CT にて両腎に腫瘍が認められたため、11月27日、当科へ転科となった。

現症：身長 159 cm, 体重 58 kg. 血圧 148~90 mmHg. 脈拍78, 整. 皮膚に café au lait spot や皮膚線条は認められなかった。

入院時検査所見・尿所見で赤血球が1視野に2~5個出現している以外、赤血球増多も認めず、各種の生

化学検査, ホルモン学的検査も正常であった。

X線検査所見: 胸部単純撮影では, 既往の肺結核症のためと思われる点状石灰化陰影を認めるが, 他に異常はない。IVP では, 左腎上極部の腫大と, 腫瘤による上, 中腎杯の圧排変形を認めるが, 右腎には特に変化を認めなかった (Fig. 1)。選択的腎動脈造影では, 左腎は腎上部を中心に腎の約半分を占める腫瘍血管陰影を認め, 副腎にも軽度の pooling が観察された。また静脈相で, 腎静脈と下大静脈の合流部が正常よりかなり低位であることが認められた (Fig. 2A)。右腎は, 腎の比較的末梢部に軽度の puddling を認め, 副腎には, pooling と多数の新生血管像が観察された (Fig. 2B)。また, 腎 CT では, 両側とも多発性の腎腫瘍を疑わせる像が観察された (Fig. 3)。

以上の結果から VHL に合併した両側腎, 副腎腫瘍が疑われたため, さらに他臓器の精査をすすめたが, 両側眼底に, 血管腫は観察されず, 肝は CT で右葉後面に 1 箇所, 嚢胞を認めたにとどまった。

このため, 1982年12月15日, 肋骨弓下経腹腔的到達法にて, 両側根治的腎摘除術, リンパ節郭清術を施行した。

手術所見: 左腎門部のリンパ節は母指頭大に腫張しており, 左腎静脈は, retroaortic renal vein であることが確認された。副腎は両側とも結節状腫瘤を触知したため, 肉眼的に正常であった右副腎上極付近のみ残し, 両側とも摘除した。肝は触診上, 結節は不明であった。

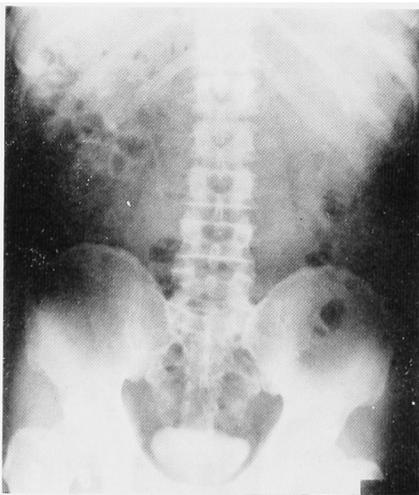


Fig. 1. IVP demonstrates large renal mass occupying upper half of left kidney with deformity of upper and middle calices.

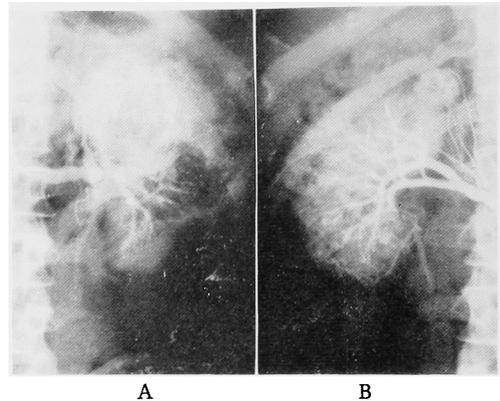


Fig. 2. Renal arteriogram. A, (left) hypervascular tumor in upper pole of the kidney and tumor stain in the adrenal gland. B, (right) multiple hypervascular tumors in the kidney and the adrenal gland.

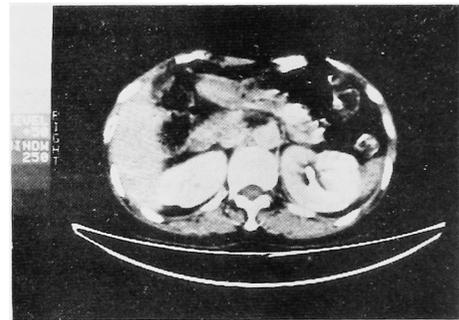


Fig. 3. Renal CT: Solid masses arising in bilateral kidneys.

摘出標本: 右腎 340 g, 左腎 470 g で両腎とも腫瘍は多数結節状に腎外に突出しており, 一部被膜を破って浸潤していた。剖面では, 腎実質の比較的末梢部に多数の腫瘍が散在しており, 両側とも20個以上確認された。また左腎では, 腫瘍の腎静脈内浸潤が認められた (Fig. 4A, B)。左副腎はほぼ腫瘍組織で占められ, 右副腎は数個の結節状腫瘍が認められた (Fig. 4C)。

病理組織学的所見 両腎とも腫瘍部は, renal cell carcinoma の像であり, grade は II で, 一部 III (Fig. 5A, B)。副腎は両側とも髓質を中心に同様の所見を示した (Fig. 5C)。また右副腎断端部に腫瘍は認められなかった。リンパ節転移はなく, 反応性炎症性変化のみであった。

術後経過: 術後, 人工透析およびハイドロコチゾン補充療法を開始し, 遠隔転移もなく, 外来にて経過観察していたが, 1983年5月頃より, 頭痛が激しくな

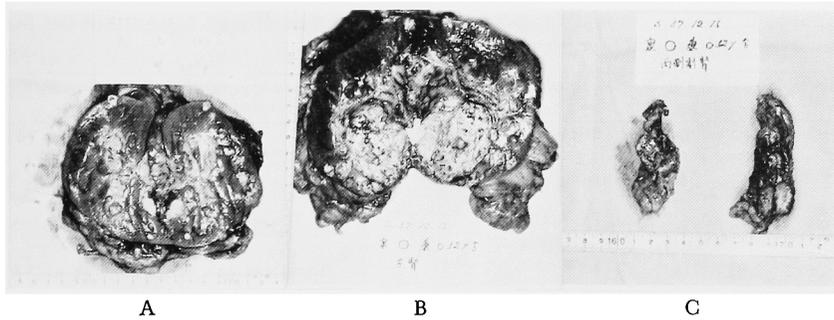


Fig. 4. Macroscopic appearance. A, more than 20 small masses scattered in right kidney with minimal capsular invasion. B, multiple tumors in left kidney with minimal capsular and renal vein involvement (white arrow). C, tumor masses in bilateral adrenal glands.

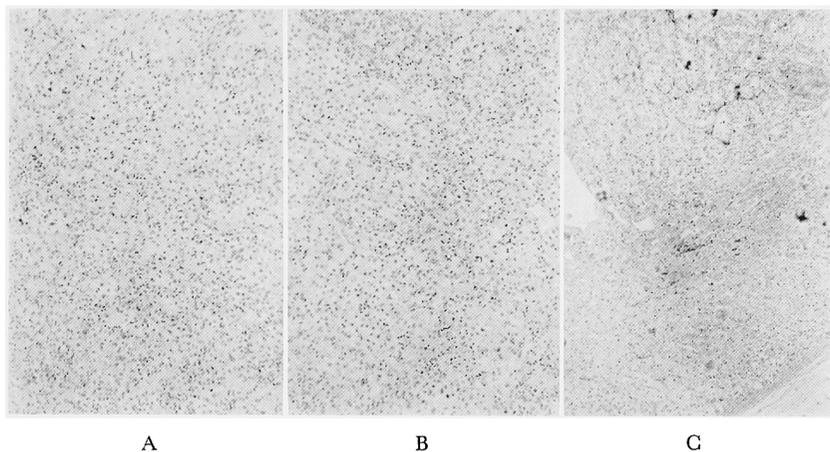


Fig. 5. Microscopic appearance. A, right kidney ($\times 100$). B, left kidney ($\times 100$). C, right adrenal gland ($\times 40$). Bilateral renal cell carcinoma (clear cell type grade II \geq III) with bilateral adrenal involvement.

り、脳 CT を施行したところ、右側脳室に hemangioblastoma と思われる腫瘍が発見されたこのため、脳神経外科外来で定期的に経過観察していたが、1983年7月7日、人工透析中に脳出血を起こし、死亡した。

考 察

1895年 von Hippel は網膜にみられた hemangioblastoma について報告、ついで1926年、Lindau は小脳の hemangioblastoma について詳細な検討を行ない、小脳と網膜の疾患は病理学的に同じものであり、両者は合併が多く、また肝、脾、腎などに嚢腫性変化を伴いやすいことを報告し、以後この疾患群は、von Hippel-Lindau 病 (VHL) と呼ばれている。

VHL に腎癌が合併する割合は、報告者により、まちまちであり、35~40%¹⁾とするものや、83%²⁾に認められるとするものまでであるが、かなり高頻度に合

併するといつて差しつかえないようである。

本邦における合併例は、われわれが調べた範囲では、腎癌の可能性のあるものも含めて、自験例を入れて8例である (Table 1)。しかし、与芝ら³⁾の症例は、腎動脈造影で右腎に腫瘤陰影を認めたという記載にとまり、林田ら⁴⁾の2例も、1例は腎動脈造影で左腎に血管性腫瘍陰影を認め、もう一例は、試験開腹で右腎に小指頭大から母指頭大の実質性腫瘍を数個認めたという記載であり、腎癌であるかどうか、組織学的には明らかでない。このため、明らかに腎癌であるという症例は、志熊ら⁵⁾の報告以後、本症例を含め、5例にとどまるようである。

このように、本邦では、VHL に合併する腎癌の報告が少ないが、その理由として、中嶋ら⁶⁾は、VHL そのものが稀な疾患であること、腎病変の有無についてあまり関心が払われなかったことなどに起因していると述べている。

Table 1. Cases of renal tumors associated with von Hippel-Lindau disease in Japanese literature.

Case No.	Age	Sex	Renal tumors	Procedure	Pathological findings	Authors
1	24	M	Rt.solitary	?	?	Yoshida et al. (3) (1978)
2	63	F	Lt.solitary	?	?	Hayashida et al. (4) (1980)
3	38	F	Rt.multiple	?	?	//
4	26	M	?	?	Renal cell ca.	Shiguma et al. (5) (1980)
5	?	?	? solitary	? nephrectomy	Renal cell ca.	Noda et al. (6) (1981)
6	23	M	Lt.solitary	Lt.tumor enucleation	Renal cell ca.	Nakajima et al. (7) (1982)
7	39	F	Lt.solitary	Lt.nephrectomy	Renal cell ca.	Iida et al. (8) (1984)
8	52	M	Bil.multiple	Bil.nephrectomy	Renal cell ca.	Present case

しかし、Kadir ら²⁾によれば、統計上、VHLの患者の32%が腎癌で死亡しており、小脳の hemangioblastoma による死亡の53%に次ぐ高い値であり、VHL患者の腎病変の有無については、十分に検討されなければならないと思われる。

VHLに合併する腎癌は、1) 両側性、多発性である傾向があること、2) CTや腎動脈撮影などによって腫瘍が小さいうちに発見できること、3) これらの小さな腫瘍は通常、非浸潤性で厚い被膜に包まれており、転移や腎静脈内浸潤が比較的少ないといわれていること、4) 両側腎癌の場合に両側腎摘除術を施行した際、術後の人工透析や腎移植による免疫抑制のために悪性腫瘍が発生する危険があることなどから、現在は、腎摘除術でなく、より保存的な、腫瘍摘出術を施行することが主流となっているようである^{2,9,10)}。

Pearson ら⁹⁾は、3例のVHLに合併した両側腎癌を、腎動脈造影で検討後、腫瘍摘出術または、腎部分切除術を施行し、6カ月から36カ月にわたって経過観察し、この間に転移や再発は認められなかったと述べている。

また、Kadir ら²⁾も、腎動脈造影やCTによって腫瘍の存在を詳細に検討し、VHLに合併した4例の両側腎癌、および1例の片側腎癌の全例に腫瘍摘出術を施行している。彼らは、腎血管造影によって、数ミリの大きさの腫瘍まで術前診断が可能であり、ほぼ80~100%の腫瘍を摘出できたと述べている。また、新たに発生した腫瘍や、取り残された腫瘍は、発育の早いものや、1cm以上の大きさのものに限り、再度の腫瘍摘出術を考えており、両側腎摘除術を施行することは、反対の立場をとっている。

一方、Fetner ら¹¹⁾は、両側性に腎癌が存在する場

合、VHLに合併した腎癌は、多発性であるという性質上、腎実質を残すことは、そこから腫瘍の発生をみる可能性があり、治療法としては問題が残り、両側腎摘除術施行後、人工透析を施すべきであると述べている。

今回のわれわれの症例は、両腎とも20個以上の腫瘍が認められ、副腎にも浸潤し、左腎では、腫瘍の腎静脈内浸潤も認められたため、腎の一部を残すことは、技術的にも不可能であると判断し両側腎摘除術を施行した。

VHLに合併した腎癌は、通常の腎癌とは、両側性、多発性に生じやすいという点などでかなり性質を異にするが、これらの腎癌の組織学的な検討、たとえば grade に関して高いものが多いのか、低いものが多いのか、どの程度の大ききになると浸潤性となるのかなどについては、あまりなされていないようである。

また、Palmer ら¹²⁾は、通常の腎癌が両側性に生じた場合、両側腎摘除術施行後、人工透析を施行するよりも、腎部分摘除術を施行したほうが予後が良いと述べているが、このことが、そのままVHLに合併した腎癌にもあてはまるかどうか疑問が残る。また、腫瘍摘出術や腎部分切除術を施行しても、残存する腎実質からの腫瘍発生の頻度が高いのであれば、何回も腫瘍摘出術や腎部分切除術を繰り返し施行することは、技術的にも困難になるものと思われる。

また、VHLは、本来全身性の疾患であり、合併した腎癌の治療法も、他臓器の状況によって変更を余儀なくされる場合も生じるものと思われる。

以前は、VHLに合併した腎疾患は、比較的良性的のものが多いという報告¹³⁾があり、あまり治療の対象とならなかった時期があった。その後、腎癌の合併が高

頻度にみられるという報告から、積極的に腎摘除術を施行した時期を経て、現在はより保存的な腫瘍摘出術を施行することが主流となった時期にきていると思われる。

今後は、VHL に合併した腎癌の病理組織学的な検討を行なう一方で、腫瘍摘出術ならびに腎部分切除術を施行した症例の予後を詳しく検討していかねばならないと思われる。

結 語

52歳、男性にみられた von Hippel-Lindau 病に合併した両側腎癌の 1 例を報告し、若干の文献的考察を加えた。

なお本論文の要旨は第 416 回日本泌尿器科学会東京地方会において報告した。

文 献

- 1) Fill WL, Lamiell JM and Polk NO: Radiographic manifestations of von Hippel-Lindau disease. *Radiology* **133**: 289~295, 1979
- 2) Kadir S, Kerr Jr WS 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) 与芝 真・板橋 明・松本俊夫：Lindau 病の一家系，日内会誌 **67**：55~60, 1978
- 4) 林田哲郎・河野輝昭・柴田尚武・森 和夫・吉田卓郎：Lindau 病の一家系，臨床神経学 **20**：94~99, 1980
- 5) 志熊道夫・梶川 博・太田富雄：多発性（網膜，小脳，脊髄）病変をみた von Hippel-Lindau 病の 1 例。臨床神経学 **20**：378, 1980
- 6) 野田春夫・高崎 登・出村 幌・小野秀太・金田州弘・長谷川信夫・荻田 卓・宮崎 重：von Hippel-Lindau disease に合併した腎細胞癌の 1 例。日泌尿会誌 **72**：391~392, 1981
- 7) 中嶋和喜・並木重吉・上原 哲・石倉 彰・松本恵美子・中嶋憲一・立野育郎・白尾 裕・武村肇・渡辺駿七郎：von Hippel-Lindau 病に合併した腎癌の 1 例。臨泌，**36**：777~780, 1982
- 8) 飯田宜志・星野英章・長田恵弘・勝岡洋治・河村信夫：von Hippel-Lindau 病に合併した腎細胞癌の 1 例。臨泌 **38**：229~231, 1984
- 9) Pearson JC, Weiss J and Tanago EA: A plea for conservation of kidney in renal adenocarcinoma associated with von Hippel-Lindau disease. *J Urol* **124**: 910~912, 1980
- 10) Jakesz R und Wuketich S: Familiäres bilaterales Nierenzellkarzinom und zerebellares Hamangioblastom. *Dtsch Med Wschr* **103** : 2040~2045, 1978
- 11) Fetner CD, Barilla DE, Scott T, Ballard J and Peters P: Bilateral renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau syndrome: treatment with staged bilateral nephrectomy and hemodialysis. *J Urol* **117**: 534~536, 1977
- 12) Palmer JM and Swanson DA: Conservative surgery in solitary and bilateral renal carcinoma: indications and technical considerations. *J Urol* **120**: 113~117, 1978
- 13) Malek RS and Greene LF: Urologic aspects of Hippel-Lindau syndrome. *J Urol* **106**: 800~801, 1981

(1986年5月15日受付)