von Hippel-Lindau 病に伴う両側 T2 腎細胞癌に対して二期的腎部分切除術を施行した 1 例

井口　亮，兼松　明弘，中村英二郎，清水　崇
渡部　淳，宗田　武，神波　大己，吉村　耕治
西山　博之，賀本　敏行，小川　修
京都大学医学部泌尿器科教室

TWO-STAGE NEPHRON-SPARING SURGERY FOR BILATERAL T2 RENAL CELL CARCINOMA AND VON HIPPEL-LINDAU DISEASE: A CASE REPORT

Ryo Iguchi, Akihiro Kanematsu, Eijiro Nakamura, Takashi Shimizu, Jun Watanabe, Takeshi Soda, Tomomi Kamba, Koji Yoshimura, Hiroyuki Nishiyama, Toshiyuki Kamoto and Osamu Ogawa
The Department of Urology, Kyoto University

A 32-year-old man was referred to our hospital for evaluation of bilateral renal tumors 8 cm each in diameter. His cousin also had a renal tumor, and she had been genetically diagnosed as von Hippel-Lindau (VHL) disease. Bilateral nephron-sparing surgery was performed in separate stages under clinical diagnosis of renal cell carcinoma and VHL disease. Histological examination revealed clear cell renal cell carcinoma (pT2). There was no evidence of local recurrence or metastasis 6 months after the second operation. In the treatment of renal cell carcinoma and VHL disease, nephron-sparing surgery is recommended to achieve a disease-free status without renal replacement therapy.

(Hinyokika Kiyo **55**: 483-485, 2009)

Key words: von Hippel-Lindau disease, Renal cell carcinoma, Nephron sparing surgery

緒　言

von Hippel-Lindau（VHL）病に伴う腎細胞癌は，異時性多発性で一般に低悪性であるという特徴を持つ[1,2]．今回われわれは，両側に最大径 8 cm の腫瘍を認める多発腎細胞癌に対して二期的に両側腎部分切除術を施行し，腎機能を温存して無病状態を得ることができた VHL 病の 1 例を経験したので，若干の文献的考察を加えて報告する．

症　例

患者：32歳，男性

主訴：両側腎腫瘍精査加療

既往歴：特記すべきことなし

家族歴：兄　脳・脊髄腫瘍，従姉妹　腎腫瘍（他院の遺伝子診断にて VHL 病と判明）

現病歴：咳嗽の精査中，胸部 CT にて偶然両側腎腫瘍を指摘された．前医にて，両側腎癌の診断のもと両側腎摘除術を提示されたが本人は腎機能温存を希望した．セカンドオピニオン目的に当科紹介され精査加療目的に入院となった．

入院時現症：胸腹部に異常所見なし．腹部腫瘤触知せず．精巣および精巣上体に異常所見なし．脳神経外科受診し，MRI にて脊髄に複数の血管芽腫を指摘された．眼科受診では特に異常所見を指摘されなかった．

入院時検査所見：一般生化学検査にて CRP 7.4 mg/dl と高値．その他には一般血液検査・尿検査にて異常所見なし．腹部造影 CT にて，腎に左右とも最大径 8 cm の腫瘤性病変あり．その他にも両側に径 2 cm 大程度の小腫瘤も認めた（Fig. 1-A）．腫瘤は早期相で濃染，後期相で wash out され，腎細胞癌と画像診断された．両側副腎に異常所見なし．胸部 CT では肺野に異常所見を認めなかった．以上より，VHL 病に伴う両側腎細胞癌 cT2N0M0 と診断した．レノグラムにおける腎摂取率は，右腎13.05%，左腎15.43%であった．

入院後経過：本症例の治療方針として，可能な限り腎機能温存治療を選択することとした．右腎腫瘍の方が腎茎部に近く，全摘となるか部分切除による大幅な機能低下を示す可能性が高いと判断された（Fig. 1B, C）．そこで，まず左側の手術を先行させ，左残腎機能のみで透析回避可能なことを確認後に右側の手術を行う方針とした．全身麻酔下に腰部斜切開にて左腎に

Fig. 1. A: Enhanced abdominal CT showed bilateral renal tumors 8 cm in diameter. B: Main trunk of right renal artery ran directly into the tumor. C: Left renal tumor was located anteriorly. There was adequate margin between the tumor and main renal vessels.

Fig. 2. Enhanced abdominal CT after bilateral nephron sparing surgery.

アプローチし，左腎動脈本幹を遮断して冷却しながら部分切除術を施行した．径 8 cm の主腫瘍に加え，下極の径 2 cm 大の小腫瘍も切除した．手術時間は267分（腎動脈遮断時間92分），出血量 1,050 ml，自己血輸血 1,200 ml を施行した．術後12日目に退院した．術後腹部造影 CT では，温存した左腎中部から下極にかけては良好な造影効果を認めた．レノグラムおよび24時間クレアチニンクリアランス検査にて，推定左残腎機能は Ccr で 26.2 ml/min であり，右腎摘除となった場合でも即時透析は回避可能と判断した．初回手術から 2 カ月目に右側の手術を行った．腰部斜切開にて右腎にアプローチし，術中超音波検査などの所見から部分切除可能と判断して，これを施行した．径 2 cm 大の小腫瘍も切除した．手術時間は282分（腎動脈遮断時間85分），出血量 430 ml，自己血輸血 400 ml を施行した．2 回の手術とも，周術期の合併症なく経過した（Fig. 2）．

病理所見：切除した計 4 個の腫瘍は，肉眼的には黄色から黄白色の充実性腫瘍であった．組織学的には，嚢胞性変化が目立ち線維性隔壁を有した．左側主腫瘍は clear cell renal cell carcinoma，G2，expansive type，INFα，v-，pT2．右側主腫瘍も同様に clear cell renal cell carcinoma，G1，expansive type，INFα，v-，pT2 であった．両側とも小腫瘍は clear cell renal cell carcinoma であった．

術後経過：総腎機能は，血清 CRE 値 0.8 mg/dl（術前）→1.0 mg/dl（左腎部分切除後）→1.1 mg/dl（右腎部分切除 5 カ月後）と良好に温存された．右腎部分切除 5 カ月後に施行したレノグラムにおける腎摂取率は，右腎8.97%（術前13.05%），左腎11.35%（術前15.43%）であり，術前の予測の通り左腎機能の方が多く温存された．術後 6 カ月経過の時点で明らかな転移・再発所見は認めていない．

考　　察

von Hippel-Lindau（VHL）病は，3 番染色体短腕に原因遺伝子をもつ常染色体優性遺伝疾患であり，表現型として腎細胞癌のほか中枢神経系血管芽腫など様々な疾患が存在する[1,3]．腎細胞癌は VHL 患者の24～45%に発生し，その主要な死因となるとされている[3]．孤発性腎細胞癌と比較すると，VHL 腎細胞癌の特徴として，若年発症であること，多発性・両側性であること，増大速度が遅く低悪性であること，局所再発率が高いことなどが挙げられる[3]．

遺伝性のない孤発性の限局性腎細胞癌に対する標準治療方針は根治的腎摘除術であるが，直径 4 cm 以下のもの（T1a）に対しては腎部分切除術の適応もあり，無再発期間および長期生存率は根治的腎摘除術と同様であるとされる[4]．

一方，VHL 腎細胞癌の治療方針は孤発性腎細胞癌に対するそれとは異なる．Duffy らは，VHL 腎細胞癌の腫瘍径と遠隔転移の検討において，直径 3 cm 以下の VHL 腎細胞癌では遠隔転移を認めなかったと報告し，手術回数の減少や腎代替療法導入延期の観点から直径 3 cm 以上を部分切除の適応として，それ以下のサイズのものに対しては経過観察が有用と結論付けている[3]．外科的治療としては腎部分切除術や片側もしくは両側根治的腎摘除術が行われるが，腎部分切除術の適応は孤発性腎細胞癌に対するそれとは異なり腫

瘍径の上限に対する明確な基準は存在していない．VHL 腎細胞癌は，その背景に遺伝子異常があるために局所再発率は高い．Roupret らは，腎部分切除術後の 5 年無局所再発率を76%，8 年無局所再発率を20%と報告している[1]．しかし，生命予後に関して言えば，Ploussard らは，上述の理由で直径 3 cm 以上を手術適応とした T1 および T2 の VHL 腎細胞癌の治療成績を検討し，腎部分切除術が遠隔転移のリスクを上げないことを報告している[5]．同様に，Steinbach らは，VHL 腎細胞癌に対する手術療法の多施設研究において，腎部分切除術と根治的腎摘除術で 5 および10年生存率に有意差はなく，腎部分切除術は VHL 腎細胞癌に対する初期治療として有効であると報告している[6]．

今回われわれが経験した症例は，32歳という若年発症で，両側とも T2 の腎細胞癌であった．前医で提示された両側腎摘除はもちろん選択肢の 1 つであったが，その場合何らかの腎代替療法が必要となる．欧米では VHL 患者に対しても腎移植が行われており，Goldfafarb らは VHL に対して腎移植（生体および死体）を受けた群と，VHL 以外の原因による慢性腎不全に対して腎移植を受けた群とでは，graft および patient survival に有意差はないと報告している[7]．しかし，われわれの調べえた範囲では本邦における VHL 患者に対する腎移植は 1 例しか報告されておらず[8]，本邦において両側の VHL 腎癌患者に対して両側腎摘除および腎移植を行うという治療法は一般的とは言えない．すなわち，両側腎摘除という治療法を選択した場合，即時維持透析導入が必要となる．

Nakai らは，本邦における透析患者の期待余命を報告しているが，同姓・同年代の一般人口と比較し，透析患者全年齢では期待余命が40～60%に短縮されるとしている．本症例のような32歳男性では一般人口の期待余命が47.31年であるのに対し維持透析患者では25.66年となる[9]．VHL 腎細胞癌平均診断年齢は33（range 29～69）歳と若年であるが[10]，壮年期での透析導入は生活や就業に大きな制限を与えると考えられる．一方，VHL 腎細胞癌に対する腎部分切除術後の10年生存率は前述のように81%と比較的良好である[5,11]．

以上のような理由を総合的に判断して，今回われわれは二期的な両側腎部分切除術を施行した．再発による再手術が必要となる可能性は高いものの，一時的ではあれ無病状態が得られるのであれば，腎代替療法導入を遅らせることを可能とする腎部分切除術は，VHL 腎細胞癌の治療において重要であると考える．

結　　語

両側とも長径 8 cm の VHL 腎細胞癌に対して二期的に両側腎部分切除術を施行し腎機能を温存して無病状態を得ることができた 1 例を経験したので，若干の文献的考察を加えて報告した．腎機能温存手術により腎代替療法導入を遅らせることは VHL 腎細胞癌の治療において重要である．

本論文の要旨は第202回日本泌尿器科学会関西地方会において発表した．

文　　献

1）Roupret M, Hopirtean V, Mejean A, et al.: Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma and von Hippel-Lindau disease: a single center experience. J Urol **170**: 1752-1755, 2003
2）Hes FJ, Slootweg PJ, van Vroonhoven TJMV, et al.: Management of renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease. Eur J Clin Invest **29**: 68-75, 1999
3）Duffy BG, Choyke PL, Glenn G, et al.: The relationship between renal tumor size and metastases in patients with von Hippel-Lindau disease. J Urol **172**: 63-65, 2004
4）Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, et al.: Renal Cell Carcinoma Guideline. Eur Urol **51**: 1502-1510, 2007
5）Ploussard G, Droupy S, Ferlicot S, et al.: Local recurrence after nephron-sparing surgery in von Hippel-Lindau disease. Urology **70**: 435-439, 2007
6）Steinbach F, Novick AC, Zincke H, et al.: Treatment of renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease: a multicenter study. J Urol **153**: 1812-1816, 1995
7）Goldfarb DA, Neumann HP, Penn I, et al.: Results of renal transplantation in patients with renal cell carcinoma and von Hippel-Lindau disease. Transplantation **64**: 1726-1729, 1997
8）林　哲也，井上　均，難波行臣，ほか：生体腎移植を施行した von Hippel-Lindau 病（VHL 病）の 1 例．泌尿紀要 **50**：908，2004
9）Nakai S, Masakane I, Akiba T, et al.: Overview of regular dialysis treatment in Japan (as of 31 December 2005). Ther Apher Dial **11**: 411-441, 2007
10）Neumann HPH: Basic criteria for clinical diagnosis in genetic counseling in von Hippel-Lindau disease. Vasa **16**: 220-226, 1987
11）Goldfarb DA: Nephron-sparing surgery and renal transplantation in patients with renal cell carcinoma and von Hippel-Lindau disease. J Intern Med **243**: 563-567, 1998

(Received on January 7, 2009
Accepted on March 19, 2009)