

腎癌を合併した von Hippel-Lindau 病の

1 症例とその家系

—自験例と本邦報告15例の臨床的検討—

西新井病院腎センター（部長：宇田光夫）

伊藤 文 夫，宇田 光夫

東京女子医科大学泌尿器科（主任：東間 紘教授）

東 間 紘

A FAMILY OF VON HIPPEL-LINDAU DISEASE WITH RENAL CELL CARCINOMA—CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

Fumio Ito and Mitsuo Uda

From The Kidney Center, Nishiarai Hospital

Hiroshi Toma

From the Department of Urology, Tokyo Women's Medical College

We report a 63-year-old woman with renal cell carcinoma associated with von Hippel-Lindau disease.

The patient was referred to the department of neurosurgery at our hospital, complaining of gait disturbance. There was a history of retinal hemangioma. After further examination, von Hippel-Lindau disease was the conclusion with evidence of cerebellar hemangioblastoma. An abdominal CT-scan and arteriography revealed multiple hypervascular tumors in the right kidney, but not in the left. She underwent a right radical nephrectomy and lymphadenectomy 2 months after resection of a brain tumor.

Von Hippel-Lindau disease is generally recognized as an autosomal-dominant inherited disorder. The patient had a positive family history, seen in both her younger brother and son. Both were diagnosed with renal cell carcinoma with central nervous system involvement before any sign of disease was found in the patient.

Twenty one cases of von Hippel-Lindau disease associated with renal tumors have been reported in the Japanese literature. The clinical findings of these cases are discussed.

(Acta Urol. Jpn. 37: 157-162, 1991)

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

緒 言 症 例

von Hippel-Lindau 病（以下、HLD と略す）は、網膜血管腫、小脳血管芽腫を主病変とする遺伝性要素の強い疾患である。また本疾患では、脾や腎など腹部臓器に、高頻度にしかも多彩な病変を合併することが知られている。

今回われわれは、HLD に腎癌を合併した63歳の女性の症例を経験したが、本症例の長男および弟も、HLD に腎癌を合併しており、HLD の一家系として、若干の文献的考察を加えて報告する。

患者：W.S., 63歳，女性

主訴：歩行時ふらつき

家族歴：家系調査の項に記載

既往歴：1986年（60歳の時），視力障害を訴えて、N病院を受診し、両眼網膜血管腫と診断された。1989年4月同病院で、光凝固療法を受けている。

現病歴：1989年2月より、歩行時のふらつきを訴えるようになった。同年5月19日、歩行障害が悪化したため、K診療所を経て、当院脳神経外科へ入院となった。頭部CT、MRI、脳血管造影等の精査の結果、左

小脳半球に壁在結節を伴う嚢胞を認め、6月13日、小脳腫瘍摘除術が行われた。摘出標本の組織学的診断は、hemangioblastomaで、悪性像は認められなかった。同科で術前に行われた腹部CTでは、脾嚢胞のほか、両腎に嚢胞性病変および腫瘍性病変が認められたため、6月30日、精査のため当科へ転科となった。

入院時現症：身長150 cm、体重50 kg、血圧128/74、脈拍72、整。意識清明。眼瞼結膜に貧血、黄疸なし。胸部に異常なし。腹部に腫瘤触知せず。皮膚に母斑等の異常を認めず。

入院時検査所見 末梢血検査では、貧血、多血症はみられなかった。生化学検査でも特に異常所見は認めず、血中尿素窒素、クレアチニン、アミラーゼ、空腹時血糖は、いずれも正常域にあった。尿検査では尿糖、潜血反応ともに陰性であった。腫瘍マーカーは、AFP、CEA、CA19-9について測定したが、正常であった。

X線検査所見：胸部単純撮影では、腫瘍影などの異常陰影は認めなかった。IVPでは、腫大した右腎に腫瘤による腎盂、腎杯の高度圧排変形を認めた。選択的腎動脈造影では、右腎各極に腫瘍血管陰影を認め、正常な実質は僅かに上極に認めるのみであった（Fig. 1）。一方、左腎では、静脈相に複数の嚢胞性病変が示唆された。なお腹部大動脈、腹腔動脈の各造影も行ったが、副腎に異常血管の分布はみられなかった。腹部CTでは、腫大した右腎の大部分を占拠する内部densityの不均一な充実性病変を複数認めた。一方、左腎では、内部densityの均一な嚢胞性病変が、同じく複数観察された（Fig. 2）。

手術所見：以上より腎病変は、HLDに合併した腎癌（右腎）と診断し、7月14日経腹腔的右腎摘出術、リンパ節郭清術を施行した。術中所見としては、腎茎部リンパ節、大動脈周囲リンパ節に腫大を認めなかった。

摘出標本：摘出腎には、上中下各極に径がそれぞれ $7.1 \times 5.4 \times 4.4$ cm、 $4.6 \times 4.0 \times 3.6$ cm、 $6.8 \times 6.5 \times 3.9$ cmの3つの充実性腫瘍が認められ、断面はいずれも黄色で、中心壊死を伴っていた。組織学的には、clear cell、およびgranular cell typeの腎細胞癌が、alveolar, tubular, cysticの各構造を形成するのが観察された（Fig. 3）。被膜外浸潤や所属リンパ節転移はみられなかった。

術後経過：術後経過は順調で、総腎機能低下はみられず、術後45日目に退院となった。術後約1年を経過した現在、外来通院中であり、CT等の検査に再発を疑わせる異常所見はみられない。なお、本例では、末

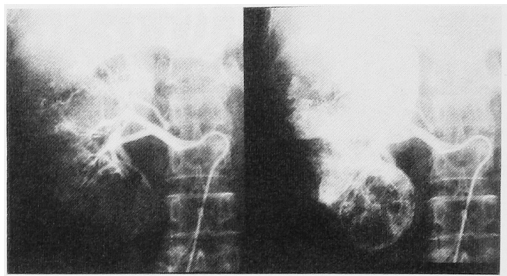


Fig. 1. Right renal arteriogram reveals multiple hypervascular lesions in right kidney.

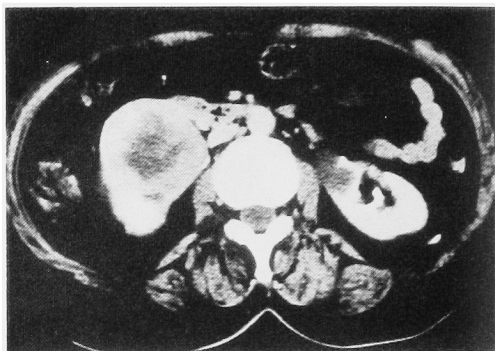


Fig. 2. Contrast-medium CT scan through the upper pole of right kidney shows a large necrotic tumor mass.

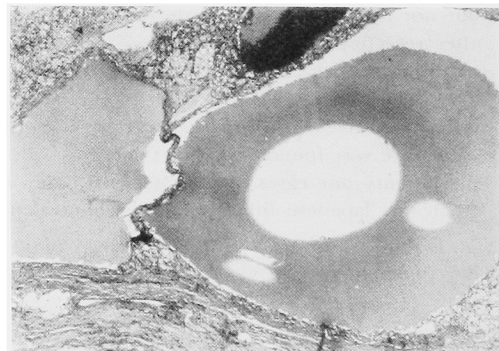


Fig. 3. Microscopic appearance of the renal cell carcinoma. (H & E. $\times 100$)

梢血白血球を用いて、染色体分析を行ったが異常は指摘できなかった。

家系調査：Fig. 4に本家族の家系図を示した。

I-1（本症例の父）は49歳の時、原因不明の頭痛に見舞われ、さらに視力障害を訴え、まもなく衰弱死している。

II-4（本症例の弟）は、他医でHLDと診断されており、すでに、脊髄腫瘍摘出術と、腎癌に対する腎摘

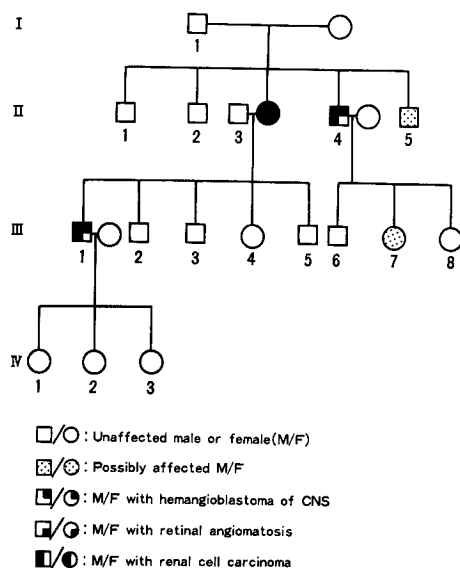


Fig. 4. Pedigree of this family traced through 4 generations showing 3 affected members

術を受けている。遠隔地居住のためその詳細は明らかでない。

II-5 (本症例の弟) は、40歳代で項部痛が出現した。他医で脳腫瘍に対する3度の開頭術の末、55歳で死亡している。

III-1 (症例の長男) は、24歳の時、後頭部痛が出現し、1977年25歳の時、当院脳神経外科を受診した。同年右小脳半球の hemangioblastoma の摘出術を、1983年には、左小脳半球の hemangioblastoma の摘出術をそれぞれ受けた。また、この入院中に行われた腹部 CT で、左腎腫瘍が見つかり、同年経腹腔的左腎摘除術を受けている。組織学的診断は、腎細胞癌で、細胞や構造の type は母親のそれに類似していた。また、術前の一般検査では、血液生化学、尿ともに異常はみられなかった。退院後は、半年に1度の頭部および腹部 CT を行い経過を観察している。現在、再発の徴候はみられない。また、この症例でも末梢白血球を用いて染色体分析を行ったが、異常は認められなかった。

III-7 (II-4 の長女) は、10歳の時、脳腫瘍に対して開頭術を受けたが、再発のため、20歳で死亡している。詳細は明らかでない。

IV-1,2,3 (症例2の子) は、現在のところ自己覚症状はなく、医療機関は受診していない。

本症例の母方には、HLD を疑わせる者は認められない。

考 察

HLD の泌尿器領域における合併症として、腎囊胞、腎細胞癌、腎血管腫、副睾丸 papillary cystadenoma、褐色細胞腫などが知られている¹⁾。本家系でも3名に合併のみられた腎疾患は、以前は、比較的良性のものが多くとされ²⁾。余り治療の対象とされなかった。しかし、その後、腎癌の合併が28~83%^{2,3)}と高頻度であることが報告され、さらに腎癌の40~50%^{2,3)}に遠隔転移を認め、約30%^{2,4)}が死因となりうるものが報告された。一方、本邦では HLD に合併する腎癌の報告は従来少ないとされてきた。中嶋⁵⁾が指摘したように、HLD が稀な疾患であり、腎病変が顕性化する前に大半は脳病変で死亡していたことなどがその原因と考えられる。現在、腎病変の報告は、われわれの知る限りにおいて自験例を含め24例、この内腎癌であることが手術や剖検などで組織学的に確認されているものは15例を数えるようになった (Table 1)。

これら15例の内、生前に腎癌の診断が下されたものは、11例 (73%) であった。しかし初発症状が腎病変に基づくものは1例もなく、大半は網膜血管腫を含む中枢神経系病変に基づくものであった。一方、腎癌に対する手術療法が行われたのは、生前に診断のなされた11例の内10例と予想以上に多い。これは近年、中枢神経病変の治療成績が向上するとともに、本疾患への理解から、全身的な検索が腎症状出現前の早期から進められるようになったことを反映しており、腎癌の発見には、脳神経外科医らの寄与するところが大きいと言える。また死因については、死亡6例の内、4例が中枢神経病変に基づくもので、腎癌によるものは、肺転移の1例であった。なお、遠隔予後については、記載に乏しく今後の課題となろう。

HLD に合併する腎癌の特徴として、両側性、多発性に生じ易いことが知られている。文献的には、同時性ないし非同時性に両腎に癌の発生する割合が60%⁶⁾~70%⁷⁾、多発性のことが80%前後⁶⁾であるとされている。本邦報告例では、記載の明らかな12例の内、両側性ないし多発性のものは過半数の7例であった。こうした特徴は、治療上の重要な争点となってきた。1977年 Fetner ら⁸⁾は、両側腎癌の治療上、腎の一部を残した場合、多発性故に、残腎での再発の可能性が高いことを述べ、結果的に血液透析を必要としても、根治的両側腎摘術が適当であることを説いた。これに対して、1980年 Pearson ら⁹⁾は3例の両側腎癌に腎保存術を行い、6~36カ月経過を観察して、予後良好なことを示した。また1986年 Kevin ら⁷⁾も、5例の両側

Table 1. Summary of cases with renal tumor associated with HLD reported in Japan

Case No.	Reporter	Yr.	Age/Sex	Initial complaints/ Lesion	Age	Manifestation of renal lesion (Urinalysis)	Roentgen examination	Renal lesion Size (cm)	Operation for renal lesion	Outcome
1	Sato	66	38/M	Headache/ Cerebellar HA	36	Asymptomatic (Normal)	Angio	Bilat. cysts	—	Alive
2	Kitano	77	42/M	* / Cystadenoma of Epididymis	22	Asymptomatic (Normal)	IP (Negative) Angio	Rt. hypervascular tumor	—	Alive
3	Yoshida	78	24/M	* / Retinal angioma	12	Asymptomatic (Normal)	IP Angio	Rt. solitary cyst or benign tumor φ1.5	—	Alive
④	Noda Shiguma	79 80	26/F	Blindness/ Retinal angioma ?	15	Asymptomatic (Normal)	CT Angio	Lt. solitary RCC	Lt. radical nephrectomy	*
⑤	Hayashida Terao	80 81	25/M	Headache/ Cerebellar HA	24	Asymptomatic (*)	*	Multiple bilat. cysts and rt. RCC	—	Died of tonsillar hernia/ Autopsy
⑥	Hayashida Terao	80 81	38/F	Facial paresthesia/ Abdominal mass	36	(*)	*	Multiple bilat. cysts and RCC	—	Died of metastatic paraganglioma/ Autopsy
7	Hayashida	80	18/F	Headache/ Cerebellar HA	17	Asymptomatic (*)	CT	Lt. cystic lesion	—	Alive
8	Hayashida	80	63/F	Abdominal mass/ *	36	(*)	Angio	Lt. vascular tumor	—	Alive
⑨	Nakajima	82	23/F	Headache/ Cerebellar HA	23	Asymptomatic (Microhematuria)	CT Angio	Lt. solitary RCC 1.8×1.4×1.2	Lt. enucleation	Alive
⑩	Yoshimine Oka	82 82?	56/M	* / Cerebellar HA	37	Macrohematuria	IP CT Angio	Bilat. RCC	Rt. radical nephrectomy Lt. partial nephrectomy	Alive
11	Konishi	82	18/F	Headache/ *	10?	Asymptomatic (*)	CT (Negative)	Small tumor	—	Died a few years later/ Autopsy
⑫	Takimoto	84	50/F	Diabetes/ Cystadenoma of Pancreas	36	(*)	*	Multiple bilat. cysts Bilat. RCC 2×2×2, 2×2×2	—	Died 7 months post-op. from complications/ Autopsy
⑬	Iida	84	39/F	Impairment of visual acuity/ Retinal angioma	33	Asymptomatic (Microhematuria)	IP CT Angio	Lt. solitary RCC 1.5×1.5×1.4	Lt. radical nephrectomy	Alive
⑭	Funabashi	84	52/M	Blindness/ Retinal angioma	In infancy	(*)	IP CT Angio	Rt. solitary RCC 5×6×4	Rt. radical nephrectomy	Died 21 days after operation from complications/Autopsy ; Pulmonary metastases (RCC)
⑮	Tadokoro	85	57/F	Myiodesopsia/ Retinal angioma	43	Asymptomatic (Microhematuria)	IP CT Angio	Lt. multiple RCC 4.7×4×3, 4×2.5×2.5, 2.4×2×2	Lt. radical nephrectomy	Alive
⑯	Fukuda	87	52/M	Headache/ Cerebellar HA	52?	Asymptomatic (Microhematuria)	IP CT Angio	Multiple bilat. RCC	Bilat. radical nephrectomy	Died 7 months post-op. of intra-cranial hemorrhage during hemodialysis

17	Kubo	87	46/F	Diabetes/ Hemangioma of pancreas	36	Bilat. flank mass (*)	Angio	Multiple bilat. hypervascular tumor	—	*
18	Kubo	87	20/M	Bilat. flank mass/ Renal tumor	19	Bilat. flank mass (*)	CT Angio	Multiple bilat. hypervascular tumor	—	*
⑬	Kubo	87	20/M	Nuchal rigidity/ Cerebellar HA	20	Asymptomatic (*)	*	Multiple bilat. RCC ♀4	—	Died from a post-op. cerebellar hemorrhage/ Autopsy
20	Hino	87	53/F	Gait disturbance/ Cerebellar HA	35	Asymptomatic (Normal)	CT Angio	Multiple bilat. cysts Hemangioma	—	Alive
⑳	Kato	87	36/F	Headache/ Cerebellar HA	16	Lt. flank mass (Normal)	IP CT Angio	Multiple bilat. RCC 7×7×7, 2.5×2×2	Rt. radical nephrectomy Lt. partial nephrectomy	Alive

HA : hemangioblastoma, RCC : renal cell carcinoma

"*" denotes that the information is lacking and "???" shows that the information is uncertain.

腎癌に両側腎部分切除術を行い、1～8年の経過観察の結果、4例に再発のないことを述べている。Palmerらも一般の両側腎癌の治療成績ではあるが、同様の報告を行っており、現在の趨勢としては、両側腎癌のみならず、一側腎に発生した癌であっても、腎保存術が選ばれる傾向にある。一方、根治的腎摘術は、原発巣が大きく、機能温存の望めない症例に限られている。われわれの症例では、対側腎に複数の嚢胞を認め、後述するように今後腎癌の発生をみる可能性が示唆された。しかし原病巣が大きく、腎門部への進展がみられたため、機能温存は望めないものと判断し、経腹的右腎摘除術を行った。また、われわれは本症例とは別に、両側腎癌を合併した HLD 症例に対し、片側腎摘出および他側腎部分切除術を行っているが、3年を経過した現在再発を認めていない。

HLD に合併する腎病変の治療上の問題点として、この他、腎嚢胞の取り扱いがあげられる。腎嚢胞は腎病変として最も頻度の高い合併症であるが、腎癌同様、以前は治療の必要がないものとされてきた。しかし近年、腎嚢胞より腎癌の発生をみたとする症例が報告され、注目されるようになった。1988年 Solomonら¹⁰⁾は、HLD 患者からの摘出腎7体に認められた嚢胞計49個の組織解析を行い、22%に腎癌を、39%に上皮の過形成を認め、嚢胞はすべて、悪性化の可能性をもつことを主張している。同様に嚢胞を潜在的に悪性として扱う意見は多く、Christensonら¹¹⁾は、肉眼的に悪性を否定できない嚢胞については、術中迅速生検を行う必要があるとしている。ただし、迅速生検では小さな病巣を見逃す恐れがあるとする意見もあり、Spencer¹²⁾、Kevin⁷⁾らが主張するように、術中可能な限り、嚢胞も切除するのが好ましいと考えられる。自験例の摘出腎には嚢胞を認めなかった。しかし、残腎に CT 上多数の嚢胞を認めることから、経過を慎重に観察する必要がある。

予後の向上には、以上述べてきた治療成績の向上もさることながら、腎保存術後の残腎をも含めた病変の早期発見が重要と言える。患者の家族構成員も含めたスクリーニングは、潜在性病変を明らかにする上で、最も望ましい検査と考えられる。本家系でも認められた様に、HLD では世代が進むにつれ、発症年齢が低年齢化することが知られている。そこで Neumann¹³⁾は、患者家族は、たとえ無症状であっても、少なくとも midyouth の内に最初の検査を済ませておくべきであると述べている。

診断技術については、CT ならびに血管造影が、現在、不可欠な診断手技となっている。Levineら¹⁴⁾は、

HLD の疑われる患者の first choice の診断法に、5 mm 厚 CT の有効性を挙げている。これは、HLD に合併する腎病変の径が、多くの場合 1 cm 以下であることに基づく。また彼等は、経過観察の手段としても、CT 検査を年に 1 度は行うことを推奨している。

近い将来、CT に替わりうる診断法として期待される MRI については、Sato ら¹⁵⁾が、HLD 患者 18 名を対象に、CT との比較を行っている。頭蓋内病変の描出については、MRI が CT より優れていたが、腎病変の描出では、両者に有意差は認められなかった。ただし、対象群に腎病変が少ないなどの問題点もあり、評価は今後に持ち越された。

血管造影の有用性は、術前検査や術後、特に腎保存術後の経過観察の場で、高く評価されている。Kadir³⁾らは、腎動脈造影に拡大撮影法を用い、さらに通常の腹背撮影に斜位撮影を追加することで、0.4 cm 程度の血管性病変まで検出しようとし、これにより、病変の 7 割以上が術前に同定され、enucleation が、より正確かく容易なものとなったことを報告している。彼等はまた、腎保存術後には、6～12カ月毎に血管造影を行うことを推奨し、残存病変や新病変が、急速ないしは 1 cm 以上に増大した場合、あるいは腎盂腎杯に閉塞の恐れのある場合に、再手術の適応があると述べている。

HLD では、発症から死亡までの期間が、平均して約 10 年であるとの報告がある¹⁶⁾。一方、今日まで死因の半数以上を占めてきた中枢神経系病変は、発症年齢が、腎癌より約 10～20 年若いとされている。したがって、中枢神経系病変の予後向上は、結果として腎癌の発症を増し、近い将来、腎癌が生命予後を大きく左右する可能性がある。しかし、現在主流となりつつある腎保存術では、術後の局所再発は、必ずしも避けられるものではなく、局所再発をいかに早期に診断するかが、腎癌の治療成績、ひいては、HLD の予後を向上させる重要な課題と言える。

本論文の要旨は第 54 回日本泌尿器学会東部総会で発表した。

文 献

- Melmon KL and Rosen SW: Lindau's disease-review of the literature and study of a large kindred. *Am J Med* **36**: 595-617, 1964
- 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
- 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
- Hardwig P and Robertson DM: von Hippel-Lindau disease. *Ophthalmology* **91**: 263-270, 1984
- 中嶋 和喜, 並木 重吉, 上原 哲, ほか: von Hippel-Lindau disease に合併した腎癌の 1 例. *臨泌* **36**: 777-780, 1982
- Fill WL, Lamiell JM and Polk NO: The radiographic manifestations of von Hippel-Lindau disease. *Radiology* **133**: 289-295, 1979
- Kevin RL and Ruben FG: Urological management of patients with von Hippel-Lindau's disease. *J Urol* **135**: 789-791, 1986
- 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
- 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
- Solomon D and Schwartz A: Renal pathology in von Hippel-Lindau disease. *Hum Pathol* **19**: 1072-1079, 1988
- Christenson PJ, Craig JP, Bibro MC, et al.: Cyst containing renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease. *J Urol* **128**: 798-800, 1982
- Spencer WF, Novick AC, Montie JE, et al.: Surgical treatment of localized renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau's disease. *J Urol* **139**: 507-509, 1988
- Neumann HPH: Basic criteria for clinical diagnosis and genetic counselling in von-Hippel Lindau syndrome. *VASA* **16**: 220-226, 1987
- 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
- Sato Y, Waziri M, Smith W, et al.: Hippel-Lindau disease: MR imaging. *Radiology* **166**: 241-246, 1988
- Neumann HPH: Prognosis of von Hippel-Lindau syndrome. *VASA* **16**: 309-311, 1987

(Received on February 22, 1990)
(Accepted on April 24, 1990)