

Von Hippel-Lindau 病に合併した両側腎腫瘍の 1 例

金沢大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 久住治男教授)

小松 和人, 三崎 俊光, 久住 治男

金沢大学医学部脳神経外科学教室 (主任: 山本信二郎教授)

山嶋 哲盛, 得田 和彦, 山本信二郎

A CASE OF VON HIPPEL-LINDAU DISEASE ASSOCIATED WITH BILATERAL RENAL CELL CARCINOMA

Kazuto KOMATSU, Toshimitsu MISAKI and Haruo HISAZUMI

*From the Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University
(Director: Prof. H. Hisazumi)*

Tetsumori YAMASHIMA, Kazuhiko TOKUDA and Shinjiro YAMAMOTO

*From the Department of Neurosurgery, School of Medicine, Kanazawa University
(Director: Prof. S. Yamamoto)*

A case of von Hippel-Lindau disease associated with bilateral renal cell carcinoma is presented. A 27-year-old female noticed myodesopsia and underwent laser coagulation of right retinal hemangioma in 1973. In addition, cerebellar hemangioblastomas were removed in 1977, 1978, 1983 and 1987. The patient was referred to the department of urology for further examination of bilateral renal masses which were incidentally found on abdominal computed tomography (CT) and magnetic resonance-CT. Fine needle biopsy performed and microscopic examination revealed the presence of clear cell type renal cell carcinoma (grade 1). Renal arteriography demonstrated multiple neovascularities in the bilateral masses. Complete tumor excision was impossible to retain the minimum of renal function, the patient was conservatively subjected to a follow-up study.

(Acta Urol. Jpn. 34: 1621-1625, 1988)

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

緒 言

Von Hippel-Lindau 病 (以下 VHL) は, 網膜血管腫, 小脳, 延髄, および脊髄の血管芽腫に腎, 脾, 肺, 副腎, 副睪丸や卵巣などの嚢胞, 腫瘍を合併する常染色体性優性遺伝を示す疾患として知られている。VHL に腎腫瘍を合併した例は, 欧米での報告は稀ではないが, 本邦では少なく, われわれの調べ得た範囲ではわずかに 8 例をみるのみであった。今回われわれは, VHL に両側腎腫瘍を合併した 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: 27 歳, 女性

主訴: 両側腎腫瘍の精査

家族歴: 父親が VHL にて 37 歳で死亡

既往歴: 1968 年虫垂切除

現病歴: 1973 年右眼に飛蚊症出現し, VHL 疑いにて近医より金沢大学付属病院眼科紹介, 入院。右網膜血管腫に対してレーザー凝固術施行。同年脳外科にて小脳腫瘍を指摘され, 1977 年, 1978 年, 1983 年と 3 回にわたり小脳血管芽腫摘除術施行。1987 年 4 月より頭痛出現し, 同年 5 月 23 日脳外科入院。頭部 CT 上多発性小脳腫瘍および嚢腫が存在し, 入院後水頭症が進行してきたために, 6 月 16 日小脳腫瘍摘出術施行。水頭症の改善は認められたもののすべての腫瘍を摘除することはできなかった。手術に先立って行われた腹部 CT, MR-CT にて両腎に腫瘍が認められたため, 6 月 27 日精査目的にて当科初診となった。

現症: 身長 151 cm, 体重 42 kg, 右眼は失明, 左眼視力 1.0。腹部平坦。小脳症状を認める。血圧 120/80 mmHg

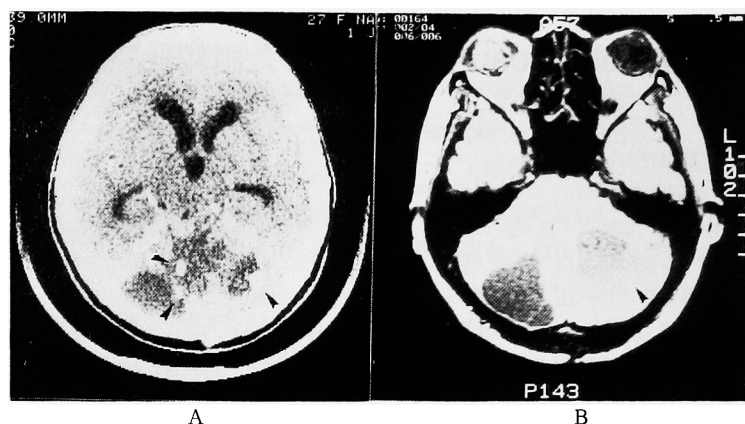


Fig. 1. Brain CT (A) and MR-CT (B) showing cysts and mural nodular tumors.

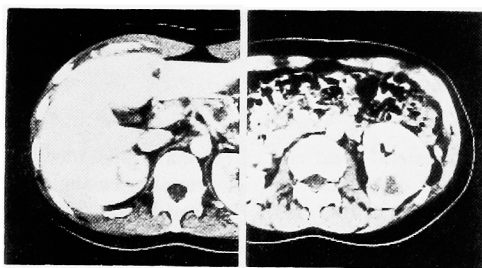


Fig. 2. Abdominal CT demonstrating mass lesions and cysts arisen in bilateral kidney.

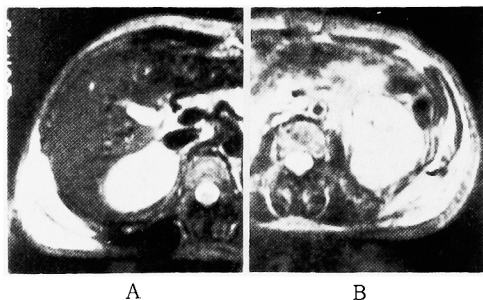


Fig. 3. MR-CT showing mass lesions and cysts in bilateral kidney.

入院時検査成績：末梢血；WBC 4,500, RBC 423 $\times 10^4$, Ht 38.7, Plt 26.7 $\times 10^4$, 血液生化学：TP 6.5g/dl, Na 147 mEq/l, K 4.5 mEq/l, Ca 4.3 mEq/l, BUN 15 mg/dl, Cr 0.8 mg/dl, GOT 24 IU/l, GPT 31 IU/l, ALP 166 IU/l, LDH 162 IU/l, T. Chol. 156 mg/dl, 空腹時血糖 72 mg/dl

検尿：糖（+），蛋白（-），沈査異常なし。

画像診断：頭部 CT, MR-CT 上、小脳半球に嚢胞および多数の結節状腫瘍陰影を認めた（Fig. 1）。腹部

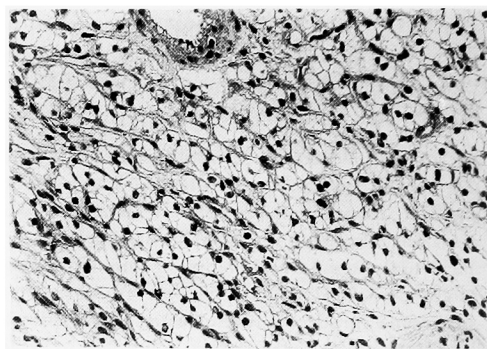


Fig. 4. Microscopic photography showing the presence of renal cell carcinoma (clear cell type, grade 1).

CT, MR-CT 上、左腎上極に嚢胞、左腎中下極および右腎上極に腫瘍陰影を認めるほか脾に多発性嚢胞を認めた（Fig. 2, Fig. 3）。

以上より両側腎腫瘍を疑い、6月29日左腎下極の腫瘍に対して超音波ガイド下に針生検を施行、病理診断は、淡明細胞よりなる腎細胞癌（grade 1）であった（Fig. 4）。さらに7月7日腎動脈造影を施行、両側腎に多発性の新生血管増生を伴う腫瘍陰影を認めた（Fig. 5）。以上より両側多発性腎腫瘍と診断、腎保存手術は困難と考えられ、また患者の希望もあり、現在保存的に経過観察中である。

考 察

VHL に腎癌が合併する症例の報告は、欧米文献では稀ではない。Horton ら¹⁾は、9家族50例の VHL 患者について詳細な検討を加えているが、それによれば VHL に伴う腎癌の頻度は28%であり、これは網

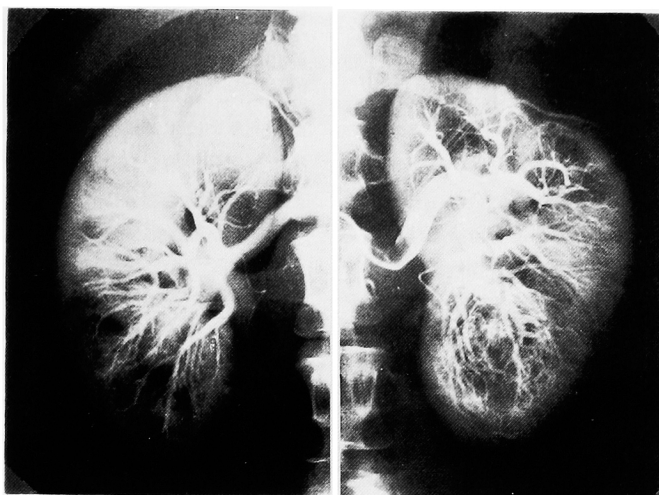


Fig. 5. Renal arteriography demonstrating multiple neovascularities in bilateral kidneys.

Table 1. Renal cell carcinoma with von Hippel-Lindau disease
—Review of case reports in Japanese literature—

Case	Age, Sex	Family history	Renal cell carcinoma		Other manifestations
			site	treatment	
1 ⁷⁾	26, M	positive	left	nephrectomy	retinal hemangioma, cerebellar and spinal hemangioblastoma
2 ⁸⁾	?	positive	?	nephrectomy	?
3 ¹¹⁾	23, F	negative	left	nephrectomy	pancreatic cyst, retinal hemangioma, cerebellar hemaogio-blastoma
4 ⁹⁾	50, M	positive ?	bilat.	rt. nephrectomy lt. partial nephrectomy	retinal hemangioma, cerebellar and spinal hemangioblastoma
5 ¹²⁾	39, F	positive ?	left	nephrectomy	retinal hemangioma, cerebellar hemangioblastoma
6 ¹³⁾	57, F	positive	left	nephrectomy	retinal hemangioma, cerebellar hemangioblastoma
7 ¹⁰⁾	36, F	?	bilat.	rt. nephrectomy lt. partial nephrectomy	retinal hemangioma, cerebellar and spinal hemangioblastoma
8 ¹⁴⁾	52, M	?	bilat.	bilat. nephrectomy	cerebellar hemangioblastoma
9*	27, F	positive	bilat.	no operation	retinal hemangioma, cerebellar hemangioblastoma

*: present case.

膜血管腫58%, 小脳血管芽腫36%に続いている。諸家の報告でも Malek ら^{2,3)} は、23例中8例、Levine ら⁴⁻⁶⁾ は17例中6例に腎癌が合併したと述べている。VHL において腎癌を初発とするものは10%であるが、50%には遠隔転移を認め、VHL の死因のうち小脳腫瘍による53%に続いて32%を占めたという報告がみられ¹⁾、患者の予後を左右する重要な合併症といえることができる。腎癌以外の泌尿器科的合併疾患は29例の剖検例によれば¹⁾、腎嚢胞59%、副腎褐色細胞腫17%、腎腺腫14%、副睪丸腺腫10%であり剖検例でみるかぎり、泌尿器科的疾患の合併はかなり高頻度といえるよう。

一方、本邦では VHL に合併した腎癌の報告は稀であり、組織学的診断のなされているものは、学会報告の4例⁷⁻¹⁰⁾を含めても8例に過ぎず¹¹⁻¹⁴⁾、自験例は本邦第9例目と思われた (Table 9)。

VHL に合併する腎癌は一般の腎癌に比べてさまざまな特徴があるといわれている。つまり、1)発症年齢が比較的若いこと2)嚢胞の合併頻度が高いこと3)両側性、多発性であることが多いこと、などでありこれらの事実は診断、治療にかかわる重要な問題点となっている。

発症年齢について、本邦の報告例のうち自験例を含め年齢のあきらかな8例の年齢分布は23~57歳、平均39.5歳であり、Malek³⁾、Levine⁶⁾、Loughlin¹⁵⁾、Person¹⁶⁾、Das¹⁷⁾、Kadir¹⁸⁾ らの報告をまとめると24~60歳、平均39.5歳であり、VHL に合併する腎癌の発症が若年であることは、明らかである。自験例は27歳であったが、1973年13歳時に VHL の診断を既を受けており腎癌の診断ももっと早くつけられていた可能性もある。VHL と診断された症例に対しては全身的な合併症の検索が重要と思われる。

腎嚢胞の合併について、Levine ら⁴⁾は、VHL の76%に腎嚢胞が合併し、腎癌症例についてはその全例に嚢胞が合併したと報告している。VHL に合併する腎癌は、実質性腫瘍のごとく描出されることもあるが、自験例のように腫瘍が嚢胞内に存在するようにみえることも多く、また Christenson ら¹⁹⁾は嚢胞内壁を構成する細胞は合併する腎癌を構成する細胞と病理学的には同一であったと報告している。諸家の報告にもあるように¹⁸⁻²⁰⁾、VHL に合併する腎癌は、一側性充実腫瘍の形をとるものから両側性、多発性嚢胞の形をとるものまで多様なスペクトラムを持つと考えらるべきであり、嚢胞の悪性転化にも今後注意を払う必要がある。

両側発生の腎癌は、Vermillion らの報告によれば329例の腎癌症例中6例、1.8%とされ²¹⁾、一方 VHL

においては、本邦での報告例では8例中4例、50%⁷⁻¹⁴⁾、欧米での複数の報告をまとめる26例中17例、約65%が両側性である^{3,6,15,18)}。両側性腎癌の治療に関しては、根治性を重視して両側腎摘除術を施行するか、あるいは生命維持に不可欠な腎機能を保存する意味で腎保存手術を行うのかの選択が最も大きな問題であろう。

両側腎摘除後血液透析を施行した症例については、Jacobs ら²²⁾の成績では6例中3例が透析合併症で死亡しており、福田¹⁴⁾、藤澤²³⁾の症例報告でも原疾患の根治性は保たれながら透析合併症により死亡しているようである。腎摘除後の腎移植に関しては腎保存手術の不可能な症例にとっては理想的な治療法と考えられるが担癌患者に対し長期間の免疫抑制剤使用の危険性を危惧する意見があり^{22,24,25)}、腎提供者の確保が困難な日本においては現時点では現実的な治療法とは考えにくい。これに対し腎部分切除を行った Jacobs ら²²⁾の成績では、5年生存率が69%、局所再発率が10%とされ、腫瘍核出術を行った Novick ら²⁴⁾の成績でも、3年生存率が90%、局所再発率が6%と報告されており、腎部分切除、腫瘍核出などの腎保存手術の成績は比較的良好であるとの報告が多いようである^{25,26)}。

VHL に合併した両側性腎癌についても Fenter ら²⁷⁾は VHL に合併する腎癌が多中心性であることを重視して、両側腎摘除術に価値を見出ししており Loughlin¹⁵⁾、Pearson ら¹⁶⁾は VHL に合併する腎癌は比較的良く被包化されており摘出は容易であることや、両側腎摘除術の予後が良くないことなどを理由に、技術的に可能であるかぎり腎保存手術をするべきと述べている。自験例においては、血管造影上両側腎の上極から下極にわたり多発性の新生血管増生が認められたため腎保存手術は不可能と判断され、さらに小脳腫瘍の完全摘除が不可能であったことや患者自身の希望なども考慮して保存的に経過観察とした。VHL 症例の腹部病変の診断に関して、Levine ら⁴⁾は31例の VHL 患者および家族に対して CT を施行し4例の腎腫瘍を含む15例に腹部病変が発見されたと述べており、VHL 患者は年1回の、その家族に対しても10代からの CT による検索を勧めている。Kadir ら¹⁸⁾は腎の小病変の検索には血管造影が優れていると述べ、直径数 mm のものまで診断可能としている。自験例においても CT で診断されない小病変が血管造影にて発見されており手術術式の選択の際などには、有効な手段と考えられた。

いずれにせよ CT や血管造影の普及に伴い腎病変の早期発見が可能となり、今後は腎保存手術の可能な

症例も増加してくることが予想された。

結 語

27歳, 女性にみられた von Hippel-Lindau 病に合併した両側腎腫瘍の1例を報告し文献的考察を加えた。

(本論文の要旨は第338回日本泌尿器科学会北陸地方会にて発表した。

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) Malek RS and Greene LF: Urologic aspects of Hippel-Lindau syndrome. *J Urol* 106: 800-801, 1971
- 3) Malek RS, Omess PJ, Benson RC and Zincke H: Renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau syndrome. *Am J Med* 82: 236-238, 1987
- 4) Levine E, Collins DL, Horton WA and Shimke RN: CT screening of the abdomen in von Hippel-Lindau disease. *AJR* 139: 505-510, 1982
- 5) Levine E, Lee KR, Weigel JW and Farber B: Computed tomography in the diagnosis of renal carcinoma complicating Hippel-Lindau syndrome. *Radiology* 130: 703-706, 1979
- 6) Levine E, Weigel JW and Collins DL: Diagnosis and management of asymptomatic renal cell carcinomas in von Hippel-Lindau syndrome. *Urology* 21: 146-150, 1983
- 7) 志熊道天, 梶川 博, 太田富雄: 多発性(網膜, 小脳, 脊髄, 腎)病巣をみた von Hippel-Lindau 病の1例. *臨床神経学* 20: 378, 1980
- 8) 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
- 9) 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一例. *日腎誌* 27: 1426-1427, 1982
- 10) 加藤尚子, 中沢速和, 谷合信行, 東間 紘, 吉田美喜子: von Hippel-Lindau 病に合併した両腎腫瘍の1症例. *日泌尿会誌* 78: 742, 1987
- 11) 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, 渡辺麒七郎: von Hippel-Lindau 病に合併した腎癌の1例. *臨泌* 36: 777-780, 1982
- 12) 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
- 13) 田所 茂, 中島洋介, 古寺研一, 金田 智, 高木康行, 実川正道: von Hippel-Lindau 病に合併した片側多発性腎癌の1例. *臨泌* 39: 593-596, 1985
- 14) 福田百邦, 里見佳昭, 仙賀 裕, 臼田和正, 塩沢堯夫: Von Hippel-Lindau 病に合併した両側腎癌の1例. *泌尿紀要* 33: 925-929, 1987
- 15) Loughlin KR and Gittes RF: Urological management of patients with von Hippel-Lindau's disease. *J Urol* 136: 789-791, 1986
- 16) 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
- 17) Das S, Egan RM and Amar AD: von Hippel-Lindau syndrome with bilateral synchronous renal cell carcinoma. *Urology* 18: 599-600, 1981
- 18) Kadir S, Kerr 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
- 19) Christenson PJ, Craig JP, Bibro MC and O'Connell KJ: Cysts containing renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease. *J Urol* 128: 798-800, 1982
- 20) Sharif HS, Furneaux C and Srivatsa SR: Unusual urographic findings in a case of von Hippel-Lindau disease. *Br J Radiol* 56: 132-136, 1983
- 21) Vermillion CD, Skinner DG and Pfister RC: Bilateral renal cell carcinoma. *J Urol* 108: 219-222, 1972
- 22) Jacobs SC, Berg SI and Lawson RK: Synchronous bilateral renal cell carcinoma: total surgical excision. *Cancer* 46: 2341-2345, 1980
- 23) 藤澤保仁, 箕田 薫, 田中史彦, 坂本公考: 両側腎癌の治療—自験例からみた治療術式の検討—. *日泌尿会誌* 78: 912-916, 1987
- 24) Novick AC, Zincke H, Neves RJ and Topley HM: Surgical enucleation for renal cell carcinoma. *J Urol* 135: 235-238, 1986
- 25) Palmer JM: Role of partial nephrectomy in solitary or bilateral renal tumors. *JAMA* 249: 2357-2361, 1983
- 26) Palmer JM and Swanson DA: Conservative surgery in solitary and bilateral renal carcinoma: indications and technical considerations. *J Urol* 120: 113-117, 1978
- 27) Fenter 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

(1987年9月9日受付)