

多発した血管奇形を有し腎動静脈瘻を伴う 左腎細胞癌に対して左腎摘除術を施行した1例

早瀬 貴徳¹, 鷲野 聡¹, 八木 宏樹⁵, 眞弓翔三朗¹
矢崎 海¹, 中村 勇貴¹, 齊藤 公俊¹, 澤田 明宏²
蛭田 昌宏³, 玉井 宏一⁴, 宮川 友明¹

¹自治医科大学附属さいたま医療センター泌尿器科

²自治医科大学附属さいたま医療センター放射線科

³自治医科大学附属さいたま医療センター病理診断科

⁴自治医科大学附属さいたま医療センター心臓血管外科

⁵東京大学医学部附属病院循環器内科

A CASE OF LEFT RENAL CELL CARCINOMA WITH RENAL ARTERIOVENOUS FISTULA AND MULTIPLE VASCULAR MALFORMATION UNDERGOING NEPHRECTOMY

Takanori HAYASE¹, Satoshi WASHINO¹, Hiroki YAGI⁵, Shozaburo MAYUMI¹,
Kai YAZAKI¹, Yuki NAKAMURA¹, Kimitoshi SAITO¹, Akihiro SAWADA²,
Masahiro HIRUTA³, Koichi TAMAI⁴ and Tomoaki MIYAGAWA¹

¹The Department of Urology, Jichi Medical University Saitama Medical Center

²The Department of Radiology, Jichi Medical University Saitama Medical Center

³The Department of Pathology, Jichi Medical University Saitama Medical Center

⁴The Department of Cardiovascular Surgery, Jichi Medical University Saitama Medical Center

⁵The Department of Cardiovascular Medicine, The University of Tokyo Hospital

A 69-year-old woman was referred to our hospital for the treatment of a left renal tumor found by computed tomography (CT) during examination for microscopic hematuria. Contrast-enhanced CT showed a 5 cm tumor in the inferior pole of the left kidney. Left renal cell carcinoma (RCC) (cT1bN0M0) was suspected. In addition, the left renal and gonadal veins were dilated and enhanced in an arterial phase; renal arteriovenous fistula (RAVF) was suspected. Moreover, there were multiple focal arterial dilatations, suggesting the presence of multiple vascular malformation. Hereditary aortic disease, including vascular Ehlers-Danlos syndrome (vEDS), was a concern. In general, surgery is not recommended for patients with vEDS, due to vascular fragility. As such, a panel analysis of genes for hereditary aortic diseases, including vEDS, was performed; no pathogenic variants in candidate genes including *COL3A1* were identified. After detailed discussions with the patient, she underwent a left nephrectomy, following transcatheter arterial embolization (TAE) of the left renal artery. We prepared a balloon catheter for aortic occlusion as a preventative measure for massive bleeding; this was not the case, as only a small amount of intraoperative bleeding occurred. Thus, the nephrectomy was performed successfully without using the balloon catheter. The patient recovered uneventfully and was discharged on day 8. Pathological examination showed clear-cell RCC (pT1a) and a RAVF near the tumor. Herein we report this case of left RCC with RAVF and multiple arterial malformation, which was successfully managed by evaluating preoperative risks with a genetic test, followed by TAE of the renal artery and open nephrectomy.

(Hinyokika Kiyo 69 : 289-294, 2023 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_69_10_289)

Key words : Renal cell carcinoma, Vascular malformation, Renal arteriovenous fistula

緒 言

腎動静脈瘻は腎細胞癌に随伴することのある所見であるが、これらに加えて多発した血管奇形を伴う症例の報告はこれまでない。本症例のCT所見からは血管型 Ehlers-Danlos 症候群 (vEDS) が疑われた。vEDS

の場合、血管壁の脆弱性から一般的には侵襲的治療は避けるべきとされている。今回、われわれは多発した血管奇形を有し腎動静脈瘻を伴う左腎細胞癌の症例に対して、遺伝性大動脈疾患の原因遺伝子のパネル解析を行うことで周術期リスクを評価した上で、経カテーテル腎動脈塞栓術後に開腹左腎摘除術を施行した1例

を経験したので報告する。

症 例

患 者：69歳，女性

主 訴：顕微鏡的血尿

現病歴：顕微鏡的血尿の精査で撮影したCTで左腎下極に5 cm大の腫瘍を指摘され当科に紹介受診となった。

既往歴：高血圧，発作性上室頻拍，左足骨折

出産歴：4産（経膈分娩）

内服薬：カンデサルタンシレキセチル

家族歴：特記事項なし

血液検査所見：血算・生化学・凝固 正常範囲内，BNP 232.1 pg/ml

尿検査所見：白血球（-），RBC 10～19/HPF

画像所見：造影CTで左腎下極背側に早期濃染・後期wash outを呈する5 cm大の腫瘍（Fig. 1A）を認め，腎細胞癌が疑われた。転移所見はなく

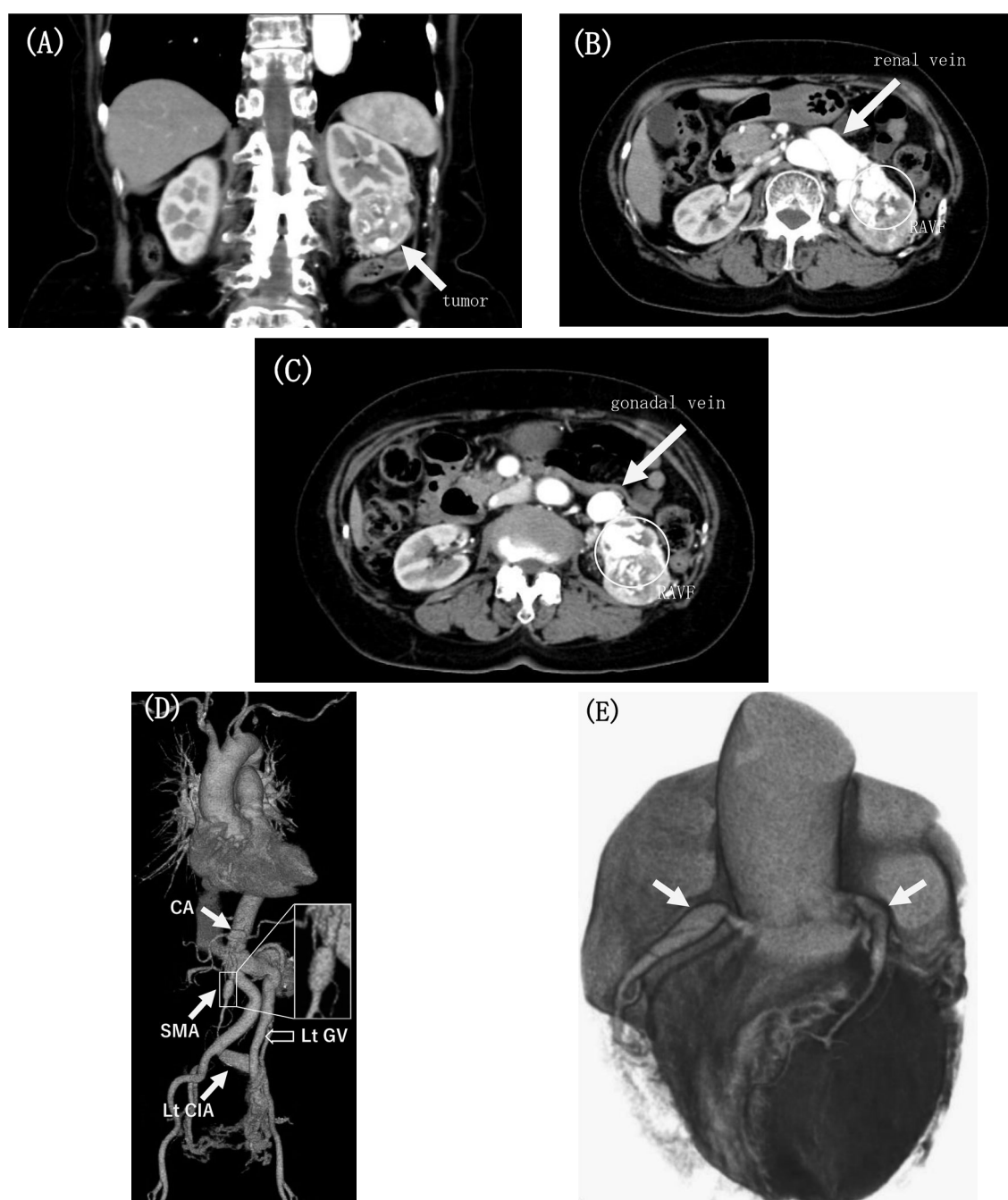


Fig. 1. Contrast-enhanced CT showed a 5 cm tumor in the inferior pole of the left kidney (A). In addition, the left renal and gonadal veins were dilated and enhanced in an arterial phase (arrows) and cirroid-type renal arteriovenous fistula (circle) was suspected (B, C). Moreover, there were multiple focal arterial dilatations including coronary arteries (D, E). RAVF: renal arteriovenous fistula, CA: celiac artery, SMA: superior mesenteric artery, CIA: common iliac artery, GV: gonadal vein.

cT1bN0M0 の腎細胞癌と診断した。また、動脈相で左腎静脈・性腺静脈への早期流入および静脈径の拡大が認められ、腎動静脈瘻 (RAVF) を併発していると考えられた (Fig. 1B, C)。大動脈弓部に瘤状拡張、左内胸動脈、腹腔動脈、総肝動脈、上腸間膜動脈、左総腸骨動脈など、複数の動脈に限局的な紡錘状の拡張を認めた (Fig. 1D)。

臨床経過: 複数の動脈に限局的拡張 (紡錘状動脈瘤) が認められたことより vEDS による血管形成異常が疑われた。vEDS の場合、血管壁の脆弱性によって出血コントロールが困難となる可能性があり、一般的に侵襲的治療は回避すべき^{1,2)}とされている。本症例は大動脈解離の既往や妊娠期・周産期の大量出血歴もなく、vEDS に特徴的な身体所見も認められなかったものの、安全に外科的治療を行うため、東京大学医学部附属病院循環器内科に依頼し、遺伝性大動脈疾患の原因遺伝子のパネル解析を行った。候補遺伝子の *COL3A1*, *ACTA2*, *MYH11*, *MYLK*, *TGFBR1*, *TGFBR2*, *FBN1*, *SMAD2*, *SMAD3*, *TGFB2*, *TGFB3* のタンパク質コード領域エクソンとその両端のスプライス部位領域を次世代シーケンサーで解析し、アレル頻度0.1%以下の稀なバリエーションが同定されるか検討した。その結果、vEDS の原因遺伝子である *COL3A1* を含め、いずれからも病的バリエーションは認めなかった。加えてこれまでの既往や妊娠期・周産期でも易出血性のイベントはなかったことから、外科的治療は可能と判断した。左 RAVF を伴う左腎細胞癌に対して、当科・放射線科・心臓血管外科と協議の上、シャント血流を減らす目的で経カテーテル腎動脈塞栓術 (TAE) 後、開腹左腎摘除術の予定とした。また、大量出血に備え、大動脈内腎門部で血流遮断できる大動脈閉塞用バルーン (IABO) を待機とした。IABO 使用前の評価として冠動脈の評価を行ったところ、冠動脈 CT (Fig. 1E)、冠動脈造影で冠動脈の一部にも紡錘型拡張病変を認めた。しかし、その他には異常所見なく、手術を行う方針とした。

術中所見:

①TAE: 局所麻酔下で右大腿動脈にシースを留置し、左腎動脈にアプローチした。腹部大動脈から分岐する左腎動脈は1本。末梢に向かうにつれ、腹側枝と背側枝に分岐していた。分岐後の動脈分枝は拡張しており、同動脈からのシャント血流を認めた (Fig. 2A)。それぞれをコイルで塞栓した。塞栓後、左腎下極の異常血管床へ向かう血流は減少した。尿管動脈などを介した供給路が発達しており、左卵巣静脈の描出は残存していたが、これらの血管に対する処置は困難であり終了した (Fig. 2B)。所要時間: 2時間1分、出血量: 少量

②TAE 時に使用した 6 Fr シースはそのまま残し、

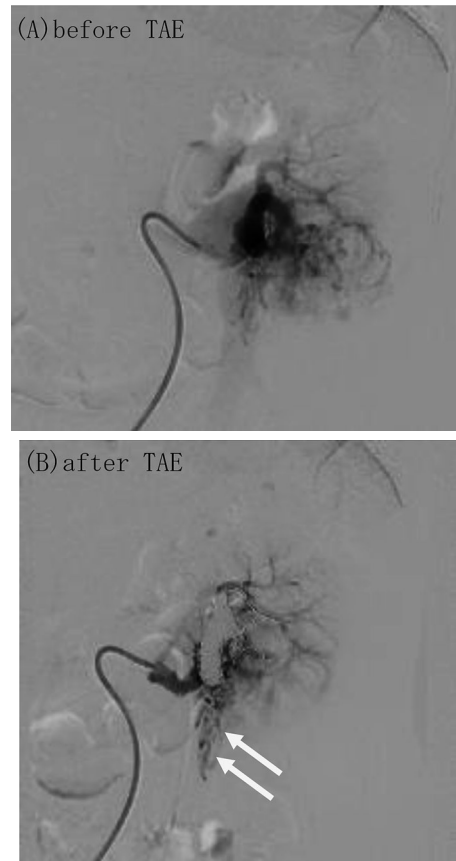


Fig. 2. Blood flow in renal arteriovenous fistula had decreased after transcatheter arterial embolization (A, B). Blood flow through collateral blood vessels such as ureteral artery remained (arrows).

IABO 使用時も利用できるようにした。大量出血時に速やかに対応できるように心臓血管外科医師が待機した状態で開腹腎摘除を開始した。

③開腹左腎摘除術: 仰臥位でL字切開を置き、下行結腸を授動し、腎周囲を露出させた。腎被膜下静脈は怒張しており、sealing deviceを用いて1つの血管に対して3回ずつsealingを行い、血管を処理した。左卵巣静脈は怒張しており、左腎静脈には弱いスリルを触れ、残存した RAVF の影響と考えられた。腎動脈結紮後、易出血性は認めず、手術は問題なく施行できた。腎静脈は容易に結紮可能であった。手術時間: 2時間16分、出血量: 110 ml。

術後経過: 術後 ICU で管理したが、問題なく経過し、第1病日に一般病棟に転棟した。第3病日にドレーン排液 20 ml/day、淡血性で抜去した。術後経過は良好で第8病日に退院とした。現在術後1年、再発なく経過している。

病理組織学的所見: 淡明細胞型腎細胞癌, pT1a (WHO/ISUP Grade 4, rhabdoid change +)。肉眼所見では腫瘍に近接した部位に RAVF が認められた (Fig. 3A)。病理学的には腎腫瘍の近傍に、構築が不

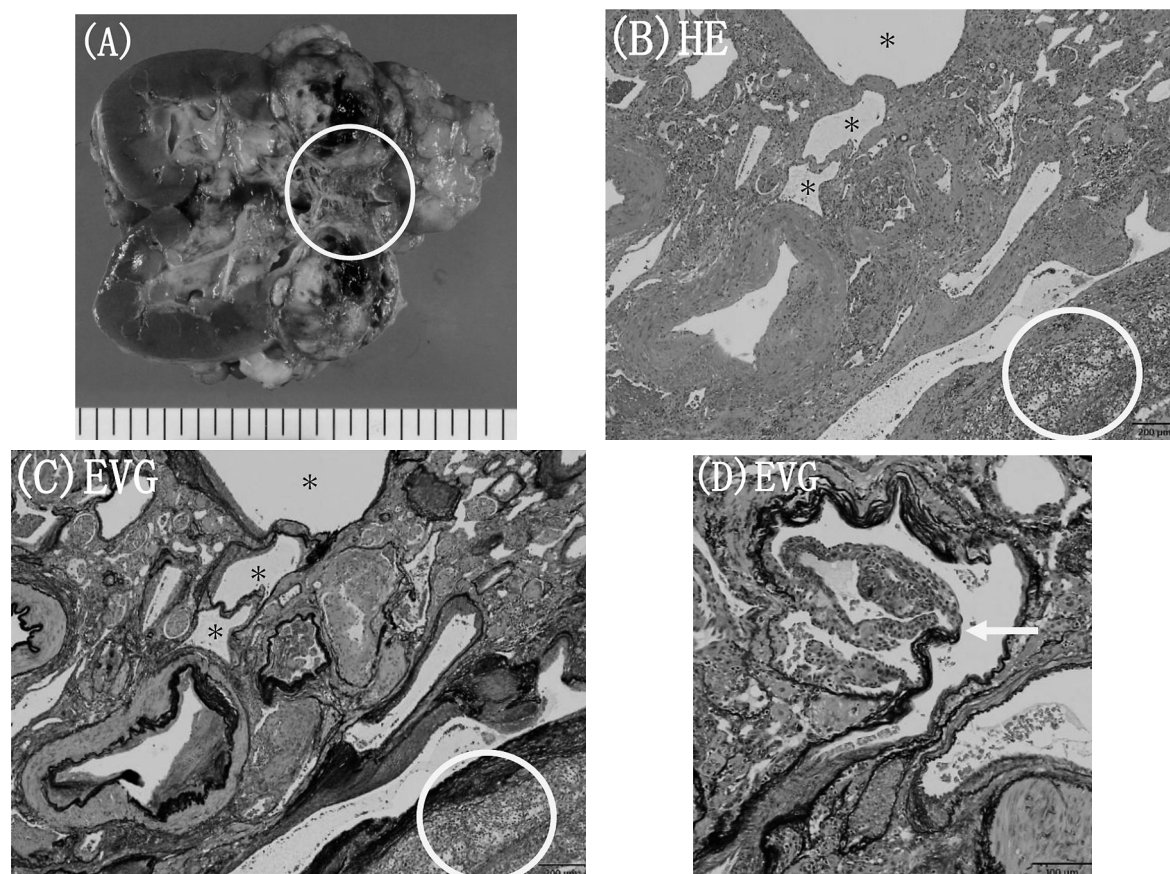


Fig. 3. (A) Clustered blood vessels near the tumor are shown (circle). Pathological examination shows clear-cell renal cell carcinoma (circles) and dilated vascular lumen with indistinct construction (B: HE staining; C: EVG staining) which lacked internal elastic plates migrating from artery to vein without capillaries (D).

明瞭な拡張した血管腔の増生を認めた (Fig. 3B, C). 内弾性板が途中で欠如し、動脈から静脈に移行している奇形血管が認められた (Fig. 3D). また、中枢の腎動脈には肉眼的・組織学的に異常所見は認められなかった。

考 察

Cirroid type の RAVF を合併した腎細胞癌に対して TAE を施行後、開腹左腎摘除術を施行した 1 症例を経験した。本症例は複数の動脈に限局的拡張 (紡錘状動脈瘤) を認め、血管の形成異常が示唆されたが、遺伝学的検査では vEDS の原因遺伝子である *COL3A1* から病的バリエントは同定されなかった。

本症例は複数の動脈に限局的拡張 (紡錘状動脈瘤) を認め、その CT 所見は vEDS に類似していた。vEDS 症例の画像所見を検討した研究では、78% の症例に多発性の動脈瘤、動脈解離、動脈拡張、動脈閉塞などの血管奇形の所見が認められたと報告されており³⁾。本症例は vEDS などの血管組織の奇形・脆弱性を呈する疾患の存在が疑われた。血管組織の奇形・脆弱性を呈する遺伝性大動脈疾患は、若年期に大動脈解離や大動脈瘤を発症し突然死の原因となりうる。

vEDS 以外に Marfan syndrome (MFS) や Loeys-Dietz Syndrome (LDS) などが知られている。その中で vEDS は MFS や LDS と異なり、血管脆弱性に伴う周術期の合併症のリスクから、侵襲的治療は可能な限り回避すべきとされており^{1,2)}、術後生存率は 52% 程度との報告もある⁴⁾。本症例は大動脈解離・消化管破裂の既往や妊娠期・周産期の大量出血歴もなく、臨床経過は vEDS に典型的ではなかった。しかし、八木らは、比較的高齢の中小動脈の解離症例から予想に反し *COL3A1* の病的バリエントが同定され、非典型的な臨床経過を呈する vEDS の症例がいることを報告している⁵⁾。これらの症例は動脈病変以外の臨床的特徴を持たず、遺伝子検査をして初めて判明した症例であった。本症例においても、非症候群性の vEDS の可能性が検討され、侵襲的治療に対するリスク評価のために、vEDS を含む血管脆弱性の原因となる遺伝子 (*COL3A1*, *ACTA2*, *MYH11*, *MYLK*, *TGFBR1*, *TGFBR2*, *FBN1*, *SMAD2*, *SMAD3*, *TGFB2*, *TGFB3*) のパネル解析を行った。結果、これらの遺伝子に病的バリエントは認めず、vEDS を含む遺伝性大動脈疾患は否定的であった。また、結節性多発動脈炎や顕微鏡的多発血管炎などの中小血管を侵す血管炎も鑑別とし

て挙げ、血液検査でスクリーニングを行ったが、有意な所見は得られず、本症例の動脈拡張の原因は不明であった。しかし、vEDS の原因遺伝子から病的バリエーションが同定されなかったこと、これまでの既往や妊娠期・周産期でも出血で苦慮することはなかったことから、侵襲的治療は可能と判断し、TAE、手術の方針とした。

RAVF は形態的に 1 本の著明に拡張した動静脈間の交通血管からなる aneurysmal type と nidus と呼ばれる多数の蛇行した交通血管からなる cirroid type に分類され、本症例の形態は cirroid type に分類される。また、RAVF は先天性、後天性、特発性に分類され、後天性は全体の 70~75% を占める⁶⁾。本症例のような cirroid type は一般的には先天性に多いとされているが^{7,8)}、後天性の RAVF においても報告されている⁹⁾。また腎腫瘍における RAVF の合併頻度は 12~16% と報告されており¹⁰⁻¹²⁾、腎腫瘍における RAVF の合併は珍しくはない。腎細胞癌に伴う RAVF の発生機序としては、腎動脈壁への腫瘍浸潤により内弾性板が断裂し、血管壁の破綻により静脈との交通が生じる機序¹³⁾や、血管を栄養する小血管網に微小腫瘍塞栓により広範囲な血管壁の虚血性変化が生じ、それを誘引として RAVF が発生する機序が考えられている¹⁴⁾。本症例は、RAVF が腎腫瘍に接していたことなども考慮すると、腎腫瘍により後天的に RAVF が発生した可能性が高いと考えられた。

本症例では RAVF によるシャントにより左腎静脈が拡張しており、手術時に腎静脈を損傷した場合に出血コントロールが困難となる可能性を懸念し、TAE を施行した。TAE 施行に際して RAVF の流入流出血管径が太い場合、塞栓物質の逸脱による肺塞栓のリスクが高いとされるが、一定した見解はない。本症例は cirroid type の RAVF であり、動脈は徐々に tapering (細くなる) していくため、物理的にコイルが静脈側に逸脱するリスクは低いと判断し、シャント血流を減少させる目的で術当日・術前に腎動脈分枝にコイル塞栓を施行した。また、血流が速い場合には腎動脈をバルーン閉塞して血流コントロール下に coiling を行うことがあるが、腎動脈本幹からの距離があったこと、first coiling の際のコイル動態が安定していたことから、free flow 下で処置を行った。RAVF を合併した腎癌の治療経験は本邦から報告された原著論文では自験例を含め 16 例^{11,12,14-21)}が報告されており、そのうち自験例を含む 5 例^{14,18-20)}は術前に TAE を行った後、手術を行っている。既報の 5 例のうち、術当日に TAE を施行しているのは本症例のみである。術当日に TAE を施行するメリットとしては塞栓後に発生する発熱や疼痛 (post embolization syndrome)、浮腫、側副血行路の出現を最小限に抑えることができると考える。ま

た、本症例では、術中の大量出血時に備えて IABO を準備した。TAE 時に使用した 6 Fr シースを残し、IABO 使用時も利用できるようにしたことも TAE を術当日に施行したメリットである。シースに関してはガイディングシースのままでは先端が左腎動脈内にあるため、移動時の動脈損傷のリスクがありえるが、ガイディングシースを通常のシースに交換することでシースによる動脈損傷のリスクを回避した。

本症例では腎動脈本幹のコイル閉塞は施行しなかった。理由としては、腎動脈本幹の距離が短く、腎摘除術時の腎動脈結紮の際にコイルが結紮の妨げになる可能性が高いと考えられたためである。また、あらかじめ腎門部に IABO を留置し、有事にバルーンを inflate する方法も考慮したが、体内でスタンバイする際には ACT を 150~200 sec 程度にコントロールしなければならず、腎摘の際に出血を助長してしまうことが懸念された。そのため、体内への留置は行わない方針とした。本症例では TAE 時のコイルの逸脱はなく、TAE によりシャント血流を減少させることができ、大量出血することなく腎摘除術を施行できた。

RAVF を有する症例ではシャント血流によって心負荷が増大し、心不全を来すことがある。本邦報告の 15 例のうち、6 例^{11,12,14,18,20,21)}が心不全を認めており、心不全症状の精査で腎腫瘍が見つかった症例もある。本症例は心不全症状は認められなかったものの、手術前後では BNP が 232.1→25.6 pg/ml と改善しており、RAVF を認める症例では心負荷や心機能を考慮する必要があると考えられた。

結 語

術前 CT で多発した限局性動脈拡張を有し、RAVF を伴う腎細胞癌に対して、遺伝子学的検査により周術期リスクを検討した上で、TAE 後に開腹左腎摘除術を安全に施行した 1 症例を経験した。多発した限局性動脈拡張を有する症例では vEDS を含む遺伝性大動脈疾患を考慮する必要がある。vEDS は周術期の合併症のリスクが高く、遺伝子検査による遺伝性大動脈疾患の可能性を評価した後に侵襲的治療を施行しなければならないと考えられた。

文 献

- 1) 八木宏樹, 武田憲文: 大動脈疾患 up-to-date 近年急増する大動脈疾患の最新知見. 医と薬学 **77**: 1623-1634, 2020
- 2) 水野翔大, 清島 亮, 岡林剛史, ほか: 血管型 Ehlers-Danlos 症候群患者の下部消化管穿孔に対して保存的加療が奏効した 1 例. 日消外会誌 **54**: 556-562, 2021
- 3) Zilocchi M, Macedo TA, Oderich GS, et al.: Vascular Ehlers-Danlos syndrome: imaging findings. AJR

- 189: 712-719, 2007
- 4) 齋藤 心, 小林伸久, 仁平芳人, ほか: 3度の後腹膜出血を来した Ehlers-Danlos 症候群IV型の1例. 日臨外会誌 **65**: 2482-2487, 2004
 - 5) Yagi H, Takeda N, Amiya E, et al.: Nonsyndromic arteriopathy and aortopathy and vascular Ehlers-Danlos syndrome causing *COL3A1* variants. *Am J Med Genet* **188**: 2777-2782, 2022
 - 6) 南雲義之, 小森ひろか, 梨井隼菱, ほか: 腎細胞癌と鑑別を要した巨大な腎静脈瘤を伴う Aneurysmal type 腎動静脈瘻の1例. 日泌尿会誌 **106**: 118-122, 2015
 - 7) 宮地禎幸: 腎動静脈瘻. 臨泌 **65**: 33-37, 2011
 - 8) 大橋朋悦, 錦見俊徳, 服部恭介, ほか: 血管閉塞用バルーンカテーテルの補助下に腎摘出術を施行した Aneurysmal type の巨大腎動静脈瘻の1例. 日泌尿会誌 **109**: 116-121, 2018
 - 9) 鈴木梨江, 権藤麻子, 自見加奈子, ほか: 腎生検施行後より10年以上経過して発見された腎動静脈瘻の2症例. 日腎会誌 **58**: 33-37, 2016
 - 10) McAlhany JC Jr, Black HC Jr, Hanback LD Jr, et al.: Renal arteriovenous fistula as a cause of hypertension. *Am J Surg* **122**: 117-120, 1971
 - 11) 大西哲郎, 増田富士男, 佐々木忠正, ほか: 腎動静脈瘻を伴った腎細胞癌6症例の臨床的検討. 日泌尿会誌 **73**: 316-325, 1982
 - 12) 仲田浄治郎, 町田豊平, 増田富士男, ほか: 心不全症状を呈した腎動静脈瘻を伴う腎細胞癌の1例. 泌尿紀要 **29**: 901-905, 1983
 - 13) Maldonado JE, Sheps SG, Bernatz PE, et al.: Renal arteriovenous fistula. *Am J Med* **37**: 499-513, 1964
 - 14) 渡邊大祐, 堀口明男, 磯野 誠, ほか: 腎動静脈瘻により心不全を併発した腎細胞癌の治療経験. 日泌尿会誌 **106**: 35-39, 2015
 - 15) 前川正信: 腎動静脈瘻: 腎癌性動静脈瘻症例ならびに腎動静脈瘻の分類法について. 日泌尿会誌 **59**: 837-846, 1968
 - 16) 徳原正洋, 西尾徹也: 腎動静脈瘻. 臨泌 **23**: 712-713, 1969
 - 17) 安達雅史, 青木 光, 鈴木信行, ほか: 腎動静脈瘻を伴った腎腫瘍の1例. 泌尿紀要 **26**: 677-682, 1980
 - 18) 飯尾昭三, 松本充司, 西村一孝, ほか: 腎細胞癌に伴う腎動静脈瘻による心不全の1例. 愛媛医 **3**: 184-188, 1984
 - 19) 大枝忠史, 野崎邦浩, 堀川雄平, ほか: 著明な腎動静脈瘻と特異な側副血行路を伴った腎癌の1例. 広島医 **66**: 193-196, 2013
 - 20) 古御堂純, 青柳俊紀, 谷口成実, ほか: 腎動静脈瘻により重症心不全を発症した左腎細胞癌の1例. 腎移植・血管外 **29**: 66-69, 2018
 - 21) Tobe A, Tanaka A, Yoshida S, et al.: High-output heart failure caused by a tumor-related arteriovenous fistula: a case report and literature review. *Intern Med* **60**: 2979-2984, 2021

(Received on March 28, 2023)
(Accepted on June 16, 2023)