症例報告

嚢胞腎として透析中に発見された結節性硬化症の1例

三股 浩光 谷川 龍彦 高橋 真一 今川 全晴
 佐藤 文憲 野村 芳雄 緒方 二郎
 大分医科大学泌尿器科

key words : 腎血管筋脂肪腫, 結節性硬化症, 慢性腎不全, 腎嚢胞

〈要旨〉

症例は30歳の女性で、8年前から嚢胞腎による慢性腎不全として血液透析を受けていた。1991年5月17日左側腹部痛を訴え、CTで左腎破裂を疑われて同日当科に緊急入院した。CT, MRI および血管造影で左腎腫瘍と腎周囲血腫を認め、嚢胞腎または多嚢胞化萎縮腎に発生した腎細胞癌の自然破裂と診断し、1991年5月31日左腎摘出術を施行した。病理組織診断は腎血管筋脂肪腫であった。さらに顔面皮脂腺腫、てんかんおよび精神遅滞より結節性硬化症と診断した。結節性硬化症で腎不全を呈するのは非常に稀で本邦では2例目であるが、腎のcystic changeが原因と思われるのは本症例が初めてであり、欧米の20例の報告を併せて集計し文献的考察を加えて報告した。

Tuberous sclerosis in a long-term hemodialysis patient previously misdiagnosed as having polycystic kidney

Hiromitsu Mimata, Tatsuhiko Tanigawa, Shin-ichi Takahashi, Masaharu Imagawa, Fuminori Sato, Yoshio Nomura, Jiro Ogata
 Department of Urology, Oita Medical University

A 30-year-old female on long-term hemodialysis presented with a chief complaint of left flank pain. CT, MRI and angiography revealed spontaneous rupture of the left kidney, probably due to renal tumors. Radical nephrectomy was performed and pathological examination revealed renal angiomyolipoma.

Preoperatively, she was diagnosed as having adult type congenital polycystic kidney. Ultimately, tuberous sclerosis with renal cystic change was diagnosed because this patient also had epilepsy, a facial sebaceous adenoma and mental retardation. Chronic renal failure with tuberous sclerosis is very rare, and only 21 cases have been reported in the literature world wide. We have reviewed the previously reported cases and a discussion of the renal lesions associated with tuberous sclerosis is presented herein.

緒言

結節性硬化症に腎血管筋脂肪腫を合併しやすいことはよく知られているが、終末期腎不全をきたすことは非常に稀である。今回我々は腎のcystic changeが原因と思われる慢性腎不全患者で、腎血管筋脂肪腫の自然破裂をきたした結節性硬化症の1例を経験したので報告する。

症例

30歳、女性。

主訴：左側腹部痛。

家族歴：父は54歳で肝疾患にて死亡。母は健康であるが精神遅滞あり。姉は慢性腎不全で血液透析を受けてい

る。

既往歴：精神遅滞あり。幼少より痙攣発作を繰り返していた。昭和58年(22歳時)に他院で先天性嚢胞腎による慢性腎不全と診断され、右側腹部痛が持続するため右腎摘を受けた。術後より無尿状態となり血液透析を導入された。

現病歴：某透析病院で維持透析を受けていたが、1991年5月16日午後11時頃血圧が220/130 mmHgと上昇し、翌17日午前0時頃左側腹部痛が出現し血圧が130/80 mmHgに下降した。同日早朝に最高血圧がさらに90 mmHgまで下降しCTで左腎破裂を疑われて当科を紹

三股 浩光 大分医科大学泌尿器科 〒879-56 大分郡挾間町医大ヶ丘1-1 (0975-49-4411)

[受付：平成4年2月28日, 受理：平成4年12月1日]

図1 Sebaceous adenoma is observed on the face

図2 Simple computed tomogram : An enlarged left kidney is shown with massive bleeding.

介され緊急入院した。

現症：身長 145 cm. 体重 41 kg. 血圧 98/52 mmHg. 脈拍 70 bpm. 体温 36.7°C. 意識状態比較的明瞭。顔面に皮脂腺腫を認める(図1)。眼瞼結膜貧血状。腹部正中に手術瘢痕があり、左側腹部を中心に小児頭大の腫瘤を触知し、著明な圧痛を認めた。

検査成績：赤血球 154 万/mm³. Hb 5.5 g/dL. Ht 15.6%. Plt 10 万/mm³. 白血球 7,100/mm³. TP 5.3 g/dL. Alb 2.96 g/dL. T-Bil 0.13 mg/dL. GOT 45.5 IU/L. GPT 25.2 IU/L. CHE 3.04 IU/L. ALP 169 IU/L. LAP 50 IU/L. γ -GTP 93.8 IU/L. CPK 36 IU/L. LDH 527 IU/L. IP 5.44 mg/dL. Ca 9.4 mg/dL. BUN 49.9 mg/dL. CRNN 6.03 mg/dL. UA 6.8 mg/dL. Na 133.6 mEq/L. K 6.1 mEq/L. Cl 96.4 mEq/L. CRP 1.36 mg/dL.

X線学的検査：KUB では特に異常は認めなかった。単純 CT (図2) では左腎部に出血によると思われる腫瘤を認めた。MRI の T1 強調画像 (図3A) および T2 強調画像 (図3B) では腎組織内の嚢胞と腫瘍を疑わせる mass を認め、腎周囲に血腫がみられた。血管造影(図4) では hypervascular を呈す main tumor と数個の satellite lesion を認めた。

以上より長期透析患者の多嚢胞化萎縮腎に合併した腎細胞癌の自然破裂と診断して 1991 年 5 月 31 日腰部斜切開で左腎摘を施行した。摘出腎 (図5A) は 9×8×5 cm, 重量 88 g で、多数の嚢胞を有し、断面では直径約 4 cm の褐色調の腫瘤を認めた。病理組織では main tumor および satellite lesion のいずれも血管、成熟脂肪細胞および平滑筋細胞からなり (図5B), 腎血管筋脂肪腫と診断された。また嚢胞内腔上皮は好酸性立方上皮からなっていた (図5C)。さらに顔面皮脂腺腫、てんかんおよび精神遅滞から典型的な結節性硬化症と診断した。他院での右腎摘前の CT (図6) では両腎に嚢胞を認めるものの、

図3 T1-(Fig. 3A) and T2-(Fig. 3B) strengthened MRI reveals a left kidney with multiple cysts, a mass and hematoma within Gerota's fascia.

左腎はむしろ萎縮しており、また右腎摘出標本 (図7) では多数の嚢胞が腎実質を占め、一部に腎血管筋脂肪腫

図4 Selective renal arteriogram shows hypervascular tumors within left kidney.

を認めた。以上より結節性硬化症に合併した腎の cystic change および腎血管筋脂肪腫と最終診断した。

考察

結節性硬化症はてんかん、皮脂腺腫および精神遅滞を3主徴とする常染色体優性遺伝の疾患とされていたが、散発的にみられることもあり新たな突然変異による発生も考えられている¹⁾。また多彩な徴候を有することがあり、最近 Gomez²⁾ は表1に示すような Criteria を提唱している。結節性硬化症のこれらの徴候はいずれも多臓器の過誤腫や過誤組織によるもので、必ずしも従来の3主徴を呈さなくともかまわないとされている。したがって結節性硬化症の診断は全身所見の詳細な検討によって初めて可能であり、従来の3主徴のみにとらわれていると結節性硬化症を看過する可能性がある。

結節性硬化症で腎不全をきたすのは稀で、これまで本邦および欧米を合わせて21例の報告^{4~8)}しかない。我々の症例を加えた22例について検討すると(表2)、男5例、女17例で年齢は15歳から46歳で平均27.8歳である。腎不全の原因として両腎ともAMLによって正常腎実質がほとんど置換されたのが3例(症例2, 4, 12)あり、大量出血のため腎摘をしたものが3例(症例10, 18, 19)ある。その他は嚢胞によるものと考えられ、先天性嚢胞腎の合併例として3例(症例8, 9, 21)報告されている。本邦では今井ら⁵⁾の報告があるのみで、それは巨大なAMLによって両側腎実質がほとんど置換され

図5 Cut surface of the left kidney shows a brown tumor which is about 4 cm in diameter (A). Histologic section reveals small vessels, matured fat cells and smooth muscle cells in tumor, which is diagnosed as renal angiomyolipoma (B). Cysts were covered with eosinophilic cuboidal cells (C).

たために腎不全となった症例である。我々の症例では両腎ともAMLはごく一部を占めるにすぎず、AMLそのものが腎不全の原因とは考えられなかった。図5および図7に示すように両腎とも無数の嚢胞で占められてお

図 6 Computed tomogram on August 4 in 1973 shows enlarged right kidney and atrophic left kidney.

図 7 Cut surface of the right kidney shows many cystic lesions which entirely occupied the kidney.

り、むしろ腎の cystic change が腎不全の原因と考えられた。死亡例は 4 例あるが症例 12 は全身の AML によるもので、他の 3 例 (症例 11, 14, 15) は家族の希望で透析療法等を拒否したためである。腎移植は 11 例に行われており、生体腎移植は 5 例 (症例 3, 8, 9, 10, 17)、死体腎移植は 6 例であるが、いずれも良好な成績で, Bal-ligand ら⁷⁾は結節性硬化症を合併した腎不全患者は腎移植の良好な適応であるとしている。

結節性硬化症に伴う腎病変は腎血管筋脂肪腫がよく知られているが、最近 Stillwell ら³⁾は結節性硬化症の 59% に腎血管筋脂肪腫を合併し、嚢胞形成は AML について多く 29% にみられたと報告している。しかし Okada ら⁴⁾の指摘するように腎不全となる例では腎の cystic

表 1 Diagnosis of tuberous sclerosis (Gomez, 1988)

1. Criteria for a definitive diagnosis (one or more of the following lesions)
cortical tuber; subependymal glial nodules; retinal hamartoma; facial angiofibroma; ungual fibroma; forehead or scalp fibrous plaque
2. Criteria for a presumptive diagnosis (two or more of the following signs and lesions)
infantile spasms; myoclonic, tonic or atonic seizures; hypomelanotic macules; peripapillary retinal hamartoma; gingival fibromas; enamel pits; renal tumors; renal cysts; cardiac rhabdomyoma; pulmonary lymphangiomyomatosis; wedge-shape cortical or subcortical calcification in the brain; multiple subcortical hypomyelinated lesions in brain CT scans; subcortical hyperintense lesions in magnetic resonance scans of the head; first-degree relative with tuberous sclerosis

change を伴う例が多いようで、22 例中 17 例にみられ、成人型の先天性嚢胞腎との鑑別が問題とされている。Dommergues ら⁹⁾は結節性硬化症の場合は先天性嚢胞腎に比べて高血圧の合併が少なく、またより若年で腎不全になることを鑑別点として挙げている。東原と奴田原¹⁰⁾は本邦での先天性嚢胞腎を 316 例集計し、そのうち 72 例が終末期腎不全に達しており、その時の平均年齢は 52.0 ± 11.8 歳であったと述べている。一方我々の集計した 22 例のうち終末期腎不全に達した症例は 19 例で、その時の平均年齢は 23.7 歳であり、明らかに先天性嚢胞腎に比べてより若年で終末期腎不全となっている。また先天性嚢胞腎では 62% が高血圧を合併すると報告されているが、我々の集計した 22 例のうち高血圧の記載があるのは 3 例のみであった。我々の症例でも 22 歳で終末期腎不全になっており、また当時の血圧は 108/60 mmHg と高血圧もみられなかった。

Bernstein ら¹¹⁾によると結節性硬化症では組織学的に豊富な好酸性細胞質を有する嚢胞内皮細胞が数層からなるのが特徴としており、他の嚢胞性疾患と異なっている。臨床的に先天性嚢胞腎と結節性硬化症における腎の cystic change を鑑別することは現段階では極めて困難と思われる。結節性硬化症では腎の cystic change がまず最初に現れることが多いため⁶⁾、先天性嚢胞腎と誤診したまま終末期腎不全となり血液透析を導入されている症例が少なからずあるものと考えられる。したがって先天性嚢胞腎と診断されている慢性腎不全患者で、特に若年で終末期腎不全となった症例では結節性硬化症の検索が必要と思われる。最近嚢胞腎の遺伝子が 16 番目の染色体の短腕にあり α -globin の遺伝子群に隣接している

表 2 Review of 22 reported cases of renal failure in tuberous sclerosis

	Author	Age/Sex	Skin lesion	Brain	Renal function	Renal pathology
1	Gonzales-Angulo et al.	35/M			Cr=5.3 mg/dl	Cysts, AML
2	Anderson & Tannen	19/F	adenoma sebaceum	epilepsy, calcification	hemodialysis	Cysts, AML
3	Jochimsen et al.	31/F	facial angiofibroma	epilepsy	renal transplant	Cysts
4	Chonko et al.	22/F	adenoma sebaceum		hemodialysis	AML
5	Rosenberg et al.	22/F	facial angiofibroma	epilepsy, hamartoma	renal transplant	Cysts
6	O'Callaghan et al.	31/M			Cr=2.3 mg/dl	Cysts, AML
7	Feldman et al.	19/F	facial angiofibroma	epilepsy	renal transplant	Cysts, AML
8	Barbour & Casali	28/M	adenoma sebaceum	calcification	renal transplant	Cysts, AML
9	Lynne et al.	27/F	adenoma sebaceum subungual fibroma	calcification	renal transplant	Cysts, AML, RCC
10	Meyrier et al.	43/F	facial angiofibroma ungual fibroma		renal transplant	AML
11	Okada et al.	31/M	adenoma sebaceum subungual fibroma	epilepsy mental retardation	Cr=15.3 mg/dl	Cysts, AML
12	Imai et al.	32/F	adenoma sebaceum	epilepsy, calcification	died in uremia	AML
13	Yu et al.	15/F	adenoma sebaceum	epilepsy mental retardation	Cr=8.7 mg/dl	Cysts
14	Svendsen et al.	33/F	adenoma sebaceum	epilepsy	died in uremia	Cysts, AML
15	Svendsen et al.	18/F	adenoma sebaceum	epilepsy	died in uremia	Cysts, AML
16	Svendsen et al.	18/F	facial angiofibroma	calcification	renal transplant	Cysts, AML
17	Brown et al.	19/F			renal transplant	AML
18	Balligand et al.	27/F	facial angiofibroma	epilepsy, calcification	renal transplant	Cysts, AML
19	Balligand et al.	34/F	facial angiofibroma ungual fibroma	calcification	renal transplant	AML
20	Balligand et al.	46/M	ungual fibroma	epilepsy	renal transplant	Cysts, AML
21	Jonsson et al.	32/F	adenoma sebaceum		Cr=1.8 mg/dl	Cysts, AML
22	Our case	30/F	adenoma sebaceum	epilepsy, infarction mental retardation	hemodialysis	Cysts, AML

ことが明らかになっている。一方結節性硬化症の遺伝子は9番目あるいは11番目の染色体に存在すると報告されており、嚢胞腎と結節性硬化症における腎の cystic change は将来は遺伝子診断で鑑別できるかもしれない。

結語

腎の cystic change が原因と思われる慢性腎不全を呈し、さらに腎血管筋脂肪腫の自然破裂をきたした結節性硬化症の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。

文献

- 1) Smith M, Smalley S, Cantor R, Pandolfo M, Gomez MI, Baumann R, Flodman P, Spence MA,

Weeks D, Conneally M : Mapping of a gene determining tuberous sclerosis to human chromosome 11 q14-11q23. Genomics 6 : 105-114, 1990

- 2) Gomez M : Tuberous Sclerosis. Raven Press, New York, 1988 (文献1)より引用)
- 3) Stillwell TJ, Gomez MR, Kelalis PP : Renal lesions in tuberous sclerosis. J Urol 138 : 477, 1987
- 4) Okada RD, Platt MA, Fleishman J : Chronic renal failure in patients with tuberous sclerosis association with renal cysts. Nephron 30 : 85-88, 1982
- 5) 今井裕一, 中本 安, 三木一伸, 宮国 毅, 秋浜哲雄, 三浦偉久男, 三浦 亮, 円谷智夫, 原 昌興 : 腎不全を呈し全身性血管筋脂肪腫を合併した結節性

硬化症の1剖検例. 日内会誌 72 : 778-783, 1983

- 6) Yu DT, Sheth KJ : Cystic renal involvement in tuberous sclerosis. Clin Pediatr 24 : 35-39, 1985
- 7) Balligand J, Pirson Y, Squifflet J, Cosyns J, Alexandre GPG, Strihou CY : Outcome of patients with tuberous sclerosis after renal transplantation. Transplantation 49 : 515-518, 1990
- 8) Jonsson E, Sueoka BL, Spiegel PK, Richardson JR, Heaney JA : Angiographic management of retroperitoneal hemorrhage from renal angiomyolipoma in polycystic kidney disease. J Urol 145 : 1248-1250, 1991
- 9) Dommergues JP, Pollet F, Valayer J : Maladie polykystique rénale à révélation précoce : première manifestation d'une sclérose tubéreuse de Bourneville. Arch Fr Pediatr 39 : 31, 1982
- 10) 東原英二, 奴田原紀久雄 : 常染色体優性遺伝 (成人型) 嚢胞腎. 日泌尿会誌 82 : 1545-1560, 1991
- 11) Bernstein J, Evan AP, Gardner KD : Epithelial hyperplasia in human polycystic kidney diseases ; its role in pathogenesis and risk of neoplasia. Am J Pathol 129 : 92-101, 1987