

神経線維腫症 1 型に合併した腎動脈狭窄病変を 血管内超音波で観察した腎血管性高血圧の 1 例

草場 哲郎* 小國 敦彦 成宮 博理 原田 早苗
佐々木 享 武田 和夫 中村 敏行** 西村 恒彦
中川 雅夫*

Intravascular ultrasound imaging of the renal artery in patients with renovascular hypertension caused by neurofibromatosis 1

Tetsuro KUSABA*, Atsuhiko OGUNI, Hiromichi NARUMIYA, Sanae HARADA,
Susumu SASAKI, Kazuo TAKEDA, Toshiyuki NAKAMURA**,
Tsunehiko NISHIMURA, and Masao NAKAGAWA*

*Second Department of Internal Medicine, **Department of Radiology,
Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

A 26-year-old woman with neurofibromatosis 1 was admitted to our hospital for investigation of prolonged hypertension after toxemia of pregnancy. Plasma renin activity was elevated. From the renogram, stenosis of right renal artery was suspected and we performed renal arteriography, which revealed proximal right renal artery stenosis. The intravascular ultrasound (IVUS) image showed concentric stenosis with intimal and medial hypertrophy, which was iso-echoic and partly high echoic. Percutaneous transluminal renal angioplasty was performed and the lesion was well dilated. After angioplasty, blood pressure normalized in a week. From the clinical course and the IVUS image, we suspected that renal artery stenosis was due to neurofibromatosis 1.

Jpn J Nephrol 2003 ; 45 : 32-36.

Key words : renovascular hypertension (RVH), neurofibromatosis 1, intravascular ultrasound (IVUS), percutaneous transluminal renal angioplasty (PTRA)

はじめに

腎血管性高血圧(renovascular hypertension : RVH)の原因として、小児においては神経線維腫症 1 型(von Recklinghausen 病)によるものが約 15%を占めるとの報告がある^{1,2)}が、成人では線維筋性異形成、粥状硬化症、大動脈炎症候群によるものが多く、神経線維腫症 1 型によるものは稀である。また、これまで神経線維腫症 1 型の腎動脈狭窄病変を血管内超音波(intravascular ultrasound : IVUS)を用いて観察したという報告はない。今回、その臨床経過

より原因に神経線維腫症 1 型の関与が疑われ、IVUS を用いて腎動脈の狭窄病変を観察し、経皮的腎動脈形成術(percutaneous transluminal renal angioplasty : PTRA)にて良好に拡張できた成人腎血管性高血圧の症例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 26 歳, 女性
主 訴 : 高血圧の精査

* 京都府立医科大学第 2 内科, ** 同 放射線科

Table. Laboratory data on admission

Urinalysis		T-cho	183 mg/dl
Protein	(-)	TG	93 mg/dl
Sugar	(-)	HDL-C	95 mg/dl
Occult blood	(-)	FBS	94 mg/dl
Peripheral blood		Serological test	
RBC	$461 \times 10^4/\mu\text{l}$	CRP	0.0 mg/dl
Hct	35.3 %	C3	87.0 mg/dl
Hb	11.4 g/dl	C4	14.9 mg/dl
WBC	$6,300/\mu\text{l}$	CH50	40.0 U/ μl
Plt	$39.3 \times 10^4/\mu\text{l}$	ESR	11 mm/hr
Blood chemistry		Endocrinological data	
TP	7.4 g/dl	PRA	10.7 ng/ml/hr
Alb	4.6 g/dl	aldosterone	33.5 ng/dl
BUN	12.8 mg/dl	adrenaline	< 0.01 ng/ml
Cr	0.43 mg/dl	noradrenaline	0.47 ng/ml
Na	138 mmol/l	dopamine	< 0.02 ng/ml
K	4.2 mmol/l	Renal function	
Cl	105 mmol/l	CCr	121.2 ml/min

家族歴：母親に神経線維腫症 1 型

既往歴：生来より神経線維腫症 1 型，23 歳と 26 歳時に人工妊娠中絶，その際妊娠中毒症，高血圧は認めず。

現病歴：1999 年(26 歳)，妊娠中に近医で尿蛋白を指摘され，妊娠中毒症と診断されたが，それ以前の妊婦検診や健康診断を含め高血圧を指摘されたことはなかった。同年 10 月中旬(妊娠 19 週)，不正性器出血を認め，近医で常位胎盤早期剝離および子宮内胎児死亡と診断され，当院救急搬送され帝王切開術が行われた。その術後より高血圧出現し，改善傾向を認めないため当科に紹介された。血漿レニン活性(plasma renin activity：PRA)が高値であり，レノグラムより右腎動脈の狭窄が疑われたため精査目的で入院した。

入院時身体所見：身長 153 cm，体重 45 kg，血圧 170/90 mmHg で左右差なし，脈拍 72/分・整。胸腹部および背部全体にわたり大小さまざまな大きさの cafe-au-lait spot および神経線維腫を認める。呼吸音清明，心音は第 2 肋間胸骨左縁に最強点をもつ収縮期駆出性雑音(Levine II/VI)を聴取する。腹部は血管雑音を聴取せず，臍下部正中に手術痕を認める。四肢にも cafe-au-lait spot は散見されるが，浮腫なし。神経学的に異常なし。上腕動脈，大腿動脈，足背動脈は左右とも良好に触知された。

入院時検査所見：血算，赤沈に異常なく，一般生化学検査においても糖尿病，高脂血症を疑う所見はなく，CRP は陰性であった。尿検査は定性にて異常なく，24 時間クレアチニンクリアランスは 121.2 ml/min/1.48 m² と正常

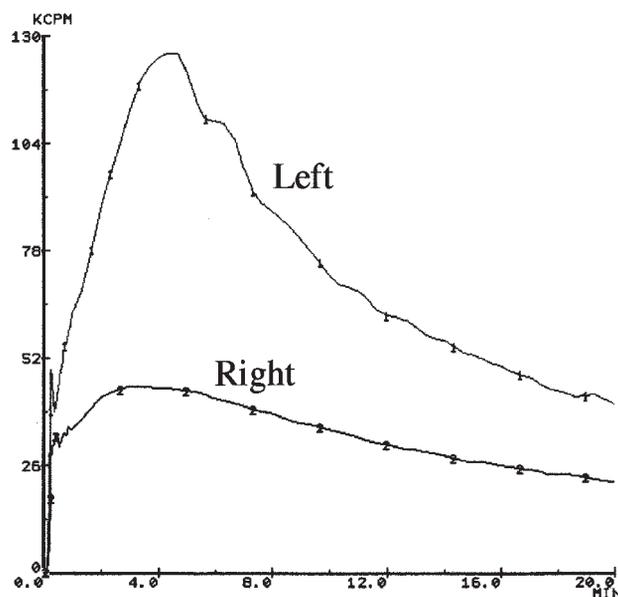


Fig. 1.

^{99m}Tc-MAG3 renogram showed the reduced uptake in the right kidney.

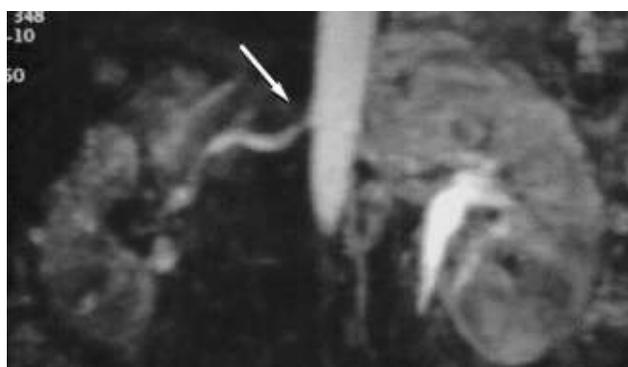


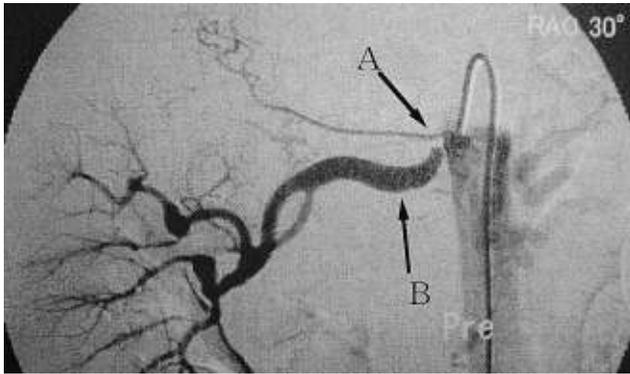
Fig. 2.

Gadolinium-enhanced MR angiogram showed proximal right renal artery stenosis (arrow), right kidney atrophy and left kidney enlargement.

であった。血中カテコラミン 3 分画も正常範囲内であったが，PRA は 10.7 ng/ml/hr と高値であった (Table)。なお胸部 X 線，心電図，心臓超音波断層法を行ったが異常所見はなく，心拡大，心肥大などの心臓の高血圧性変化は認めなかった。

レノグラム：第 1 相に左右差はなかったが，右腎では第 2 相の傾きが低下し，max value の低下，T_{1/2} の延長を認めた (Fig. 1)。

ガドリニウム造影 MR アンジオグラム：右腎動脈起始部に狭窄の存在が疑われ，右腎は軽度萎縮し，左腎の代償性肥大を認めた (Fig. 2)。

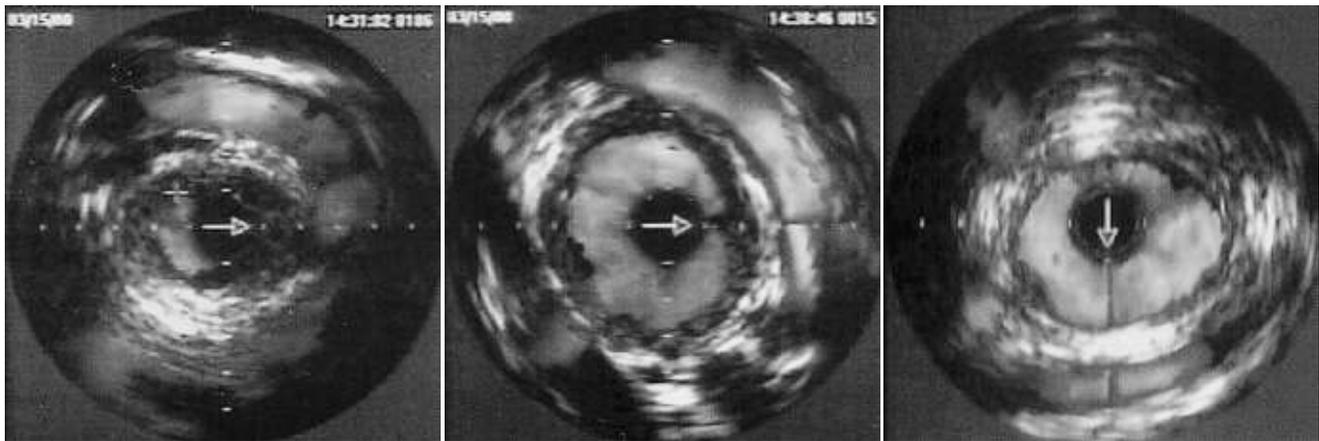


◀ Fig. 3.

Selective right renal arteriogram showed severe proximal right renal artery stenosis. (Arrow A indicates the IVUS image Fig. 4a, and arrow B indicates Fig. 4b)

▼ Fig. 4.

Intravascular ultrasound (IVUS) image showed concentric intimal and medial hypertrophy, which was iso-echoic and partly high-echoic (a). IVUS image in the distal renal artery showed concentric stenosis with intimal and medial hypertrophy that was mild in degree (b). After PTRA, the lesion was well dilated, and there was no dissection and no recoil (c). Arrow indicates the guiding wire.



カテーテル検査：腎動脈造影では、左腎動脈に狭窄はなく、右腎動脈の起始部に局限した99%狭窄を認めた (Fig. 3)。IVUSを行ったところ、狭窄部では全周性に中内膜の求心性肥厚を認め、肥厚部位のエコー輝度は iso echoic で、一部やや high echoic の部分があり、血管内腔は 2.2×2.5 mm と、IVUS のカテーテル外径とほぼ同じであった (Fig. 4a)。また、狭窄部より遠位部の造影上正常と思われた部位でも、IVUS では軽度の求心性の中内膜肥厚を認め、内腔は径約 5 mm であった (Fig. 4b)。分腎静脈採血における PRA は、右腎静脈 33.8 ng/ml/hr、左腎静脈 17.9 ng/ml/hr、左右比 1.89 と右腎で有意に高値であった。そこで、同部位に対し径 5.0 mm のバルーンで PTRA を行い、造影上狭窄率 0% となった。拡張部位を IVUS で観察したところ、正円形に内径 5 mm まで良好に拡張されており、内膜解離や recoil などの合併症は認めなかった。 (Fig. 4c, Fig. 5)。

術後経過：PTRA 後血圧は速やかに低下し、投与していた降圧薬を中止した。血圧はその後も上昇することなく、術後約 1 週間で 110/80 mmHg 程度、術 2 カ月後も 120/80 と正常血圧を維持している。



Fig. 5.

Selective right renal arteriogram after PTRA showed no residual stenosis in the right renal artery (arrow).

考 察

今回われわれは、神経線維腫症 1 型患者に生じた右腎動脈起始部狭窄による腎血管性高血圧の 1 例を経験した。成人の RVH において 90% 以上が粥状動脈硬化症、線維筋性異形成、高安静脈炎が原因とされ、神経線維腫症 1 型に合併するものは 1 例報告として散見されるものの、正確な頻

度は不明である。腎血管性高血圧の治療の第一選択は 1978 年に Gruntzig³⁾ の発表以後、今や PTRA が主流を占めているが、その原因疾患によって成功率や再狭窄率が異なるため、その鑑別を行うことは重要である。1998 年の成松らによる報告⁴⁾ では、線維筋性異形成によるものは再狭窄率が 16% と低く、動脈硬化症、大動脈炎症候群によるものはそれぞれ 33%、60% と高率である。その鑑別のためには動脈硬化の危険因子の有無、炎症所見、造影所見に加え、近年、IVUS を用いた血管壁の質的診断が可能となり臨床応用されている⁵⁻⁸⁾。粥状動脈硬化と線維筋性異形成による腎動脈狭窄の IVUS による観察は、1991 年に Sheikh らをはじめいくつかの報告がある⁹⁾。粥状硬化症では、脂肪成分を多く含む soft plaque においては low echoic を呈し、線維成分を多く含む hard plaque では high echoic に、また石灰化部分は高度に high echoic で音響陰影を伴う偏心性病変が多い。線維筋性異形成ではその増殖部位が内膜、中膜、外膜といずれの部位でも起こりうるが、中膜に生じることが 70~90% と多く⁹⁾、IVUS 所見の報告も中膜の増殖に関する記載が多い⁵⁻⁷⁾。増殖成分の線維成分と筋成分の含有比の違いによりエコー輝度の報告は様々であるが、病変内エコーは比較的均一である。高安動脈炎においては、腎動脈狭窄病変を IVUS で観察したという報告はないが、大動脈狭窄病変では IVUS で著明な炎症に伴う線維化により、high echoic な中内膜肥厚を認めたと報告されている⁸⁾。腎動脈狭窄病変の IVUS 所見での対比はできないが、炎症所見、腎動脈以外の狭窄病変はなく、臨床的に鑑別は容易であると考えられる。本症例における腎動脈狭窄の IVUS 所見は中・内膜の全周性、求心性肥厚を認め、そのエコー輝度は比較的均一で iso echoic であったことから、high echoic に写る線維成分、石灰化成分、low echoic に写る脂肪成分などは乏しいことが示唆された。

以上より粥状硬化症、高安動脈炎は否定的であり⁹⁾、IVUS 所見のみからは線維筋性異形成との鑑別は困難であったが、患者は生来神経線維腫症 1 型を有していること、小児において腎動脈狭窄の合併は文献的にも多数報告されていることから、その関与が疑われた¹⁻¹¹⁻¹⁴⁾。神経線維腫症 1 型に合併する血管病変の IVUS 所見については今まで報告されていないが、その病理所見は内膜、中膜の平滑筋細胞の内膜での増殖、内膜の線維性肥厚、血管内皮細胞と血管平滑筋細胞の結節性増殖とされており^{15,16)}、今回の IVUS 所見と矛盾しないと考えられる。

また、IVUS は冠動脈疾患において、その狭窄部の質的

診断のみならず、断層法による狭窄率の測定、冠動脈形成術後の評価、合併症の有無などを検索するのに汎用されている。また、血管造影では内腔径しか計測できないが、IVUS を用いることにより血管外径も計測できることで、バルーンサイズの選択にも一利あると考えられ、冠動脈病変では予後の改善に寄与しているとされている¹⁷⁾。本症例においては、他の検査結果から原疾患の推定が困難であり、実際に狭窄病変を観察することで質的診断を行う必要があったこと、若年であり今後の抗凝固療法を回避するために適切なデバイスの選択が求められたこと、以上の 2 つの観点から IVUS を行った。また、拡張後の観察において、内膜の解離や recoil を生じていないことを確認でき、ステントの挿入を行うことなく手技を終了し得、その質的診断により今後の再狭窄予測を行えた。

以上のことを踏まえると、適切なデバイスの選択や、PTRA による合併症の予防に IVUS が有用であると考えられ、今後の長期予後を推定するためにもより多くの症例での IVUS 所見、使用デバイスの選択、その成績の対比を行う必要がある。

神経線維腫症 1 型は約 3,000 人に 1 人の頻度で認められる常染色体優性の遺伝性疾患で、その内の約 1% の頻度で腎血管性高血圧の合併を認めるとされている¹⁸⁾。特に小児においてその合併頻度は高く、小児腎血管性高血圧患者 94 人中 17 例を占めていたとの報告がある²⁾。また、神経線維腫症 1 型の小児 106 例中の 8 例に高血圧を合併し、その内 5 例が腎血管性高血圧であったとの報告がある¹⁹⁾。成人における症例の報告は少ない²⁰⁾ が、潜在症例も存在すると考えられるため正確な頻度は不明である。同疾患に合併する血管病変は無症候性のことが多いが、腎血管性高血圧や Willis 動脈輪閉塞症を契機に発見されることがある²¹⁾。神経線維腫症 1 型の腎動脈狭窄病変に対する PTRA の報告は検索範囲内で 3 例あり、そのうち拡張成功例が 2 例で、症例数が少ないため今後より多くの症例での検討が必要と考えられる^{3,11,22)}。また、そのなかで McTaggart らは神経線維腫症に生じた腎血管狭窄症例は PTRA にて拡張困難であり、外科的手術を推奨している¹¹⁾ が、今回の症例では比較的容易に拡張可能であり、一度は PTRA を試みる価値があると考えられる。ただし、神経線維腫症 1 型の血管病変は進行性といわれ、PTRA 後数カ月以内に再狭窄をきたした症例も存在し、今後も血圧の推移を目安に再狭窄の有無を観察していく必要があると考えられた²²⁾。

結 語

神経線維腫症 1 型に合併した腎血管性高血圧の 1 例を経験し、その腎動脈狭窄病変を IVUS にて確認し、PTRA で良好に拡張し得たため報告した。

文 献

- Robinson L, Gedroyc W, Reidy J, Saxton HM. Renal artery stenosis in children. *Clin Radiol* 1991 ; 44 : 376-82.
- Deschenes G, Zitek M, Gubler MC. Renal artery pathology and its therapeutic indications in the child. *Ann Pediatr (Paris)* 1991 ; 38 : 387-92.
- Gruntzig A, Kuhlmann U, Vetter W, Lutolf U, Meier B, Siegenthaler W. Treatment of renovascular hypertension with percutaneous transluminal dilatation of a renal-artery stenosis. *Lancet* 1978 ; 1 : 801-2.
- 成松芳明, 竹田利明, 平松京一. 腎血管性高血圧に対する経皮経管の血管形成術. *脈管学* 1998 ; 38 : 21-6.
- Sheikh KH, Davidson CJ, Newman GE, Kisslo KB, Schwab SJ. Intravascular ultrasound assessment of the renal artery. *Ann Intern Med* 1991 ; 115 : 22-5.
- 田辺一明, 大野美和, 浅沼俊彦, 他. 血管内超音波法による腎血管性高血圧症の評価—経皮的腎血管形成術への応用. *Jpn J Med Ultrasonics* 1994 ; 21 : 583-7.
- Hoshino Y, Nakano A, Oguri M, Suguta M, Tomita T, Fujimaki E, Imai S, Nakamura T, Hasegawa A, Kurabayashi M. Intravascular ultrasound detects coarctation of the renal artery in a patient with Moyamoya disease. *Hypertens Res* 2001 ; 24 : 283-7.
- Feltrin GP, Chiesura-Corona M, Miotto D, Savastano S, Castellani L, Torracca A. Intravascular ultrasound evaluation for assessment and therapeutic decisions in aortic diseases. *Angiology* 1994 ; 45(1) : 7-16.
- 下川泰史. 冠攣縮性狭心症を合併し、経皮的腎血管形成術に血管内超音波とステントが有用であった入口部狭窄腎血管性高血圧の一例. *呼と循* 2000 ; 48 : 301-4.
- Harrison EG Jr, McCormack LJ. Pathologic classification of renal arterial disease in renovascular hypertension. *Mayo Clin Proc* 1971 ; 46 : 161-7.
- McTaggart SJ, Gelati S, Walker RG, Powell HR, Jones CL. Evaluation and long-term outcome of pediatric renovascular hypertension. *Pediatr Nephrol* 2000 ; 14 : 1022-9.
- Mengden T, Marincek B, Zynamon A, Vetter W. Skin spots, skin nodules, gangrene of the toes. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1990 ; 79 : 74-8.
- Pollard SG, Hornick P, Macfarlane R, Calne RY. Renovascular hypertension in neurofibromatosis. *Postgrad Med J* 1989 ; 65 : 31-3.
- Sklaroff HJ. Neurofibromatosis of von Recklinghausen : a rare cause of renovascular hypertension. *Mt Sinai J Med* 1980 ; 47 : 38-9.
- Finley JL, Dabbs DJ. Renal vascular smooth muscle proliferation in neurofibromatosis. *Hum Pathol* 1988 ; 19 : 107-10.
- Norton KK, Xu J, Gutmann DH. Expression of the neurofibromatosis 1 gene product, neurofibromin, in blood vessel endothelial cells and smooth muscle. *Neurobiol Dis* 1995 ; 2 : 13-21.
- Frey AW, Hodgson JM, Muller C, Bestehorn HP, Roskamm H. Ultrasound-guided strategy for provisional stenting with focal balloon combination catheter : results from the randomized Strategy for Intracoronary Ultrasound-guided PTCA and Stenting (SIPS) trial. *Circulation* 2000 ; 102(20) : 2497-502.
- Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. *N Engl J Med* 1981 ; 305 : 1617-27.
- O'Regan S, Mongeau JG. Renovascular hypertension in pediatric patients with neurofibromatosis. *Int J Pediatr Nephrol* 1983 ; 4 : 109-12.
- 渡辺彩子. 腎血管性高血圧を合併した Von Recklinghausen 病の一例. *血圧* 1997 ; 4(4) : 102-7.
- Konseff BG, Gilbert-Barnes EF. "Vascular neurofibromatosis" and infantile gangrene. *Am J Med Genet* 1989 ; 34 : 221-6.
- Gardiner GA Jr, Freedman AM, Shlansky-Goldberg R. Percutaneous transluminal angioplasty : delayed response in neurofibromatosis. *Radiology* 1988 ; 169 : 79-80.