

200936206A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

# フォン・ヒッペルリンドウ病の 病態調査と診断治療系確立の研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者

執 印 太 郎

平成22年(2010年)3月

## 目 次

I.	平成21年度構成員名簿	1
II.	総括研究報告	
	フォン・ヒッペルリンドウ病の病態調査と診断治療系確立の研究	3
	執印 太郎 (高知大学教育研究部医療学系泌尿器科学)	
III.	分担研究報告	
1.	フォン・ヒッペル・リンドー病の診断基準について	21
	菅野 洋 (横浜市立大学医学部脳神経外科学教室)	
2.	中枢神経系血管芽腫 診断と治療	24
	倉津 純一 (熊本大学大学院医学薬学研究部先端生命医療科学部門脳・神経科学 講座脳神経外科学分野)	
3.	脳脊髄血管芽腫の治療指針(案)について (特に放射線治療、ガンマナイフ、サイバーナイフなどによる治療)	27
	澤村 豊 (北海道大学病院神経外科)	
4.	フォン・ヒッペルリンドウ病に見られる脳脊髄血管芽腫におけるVHL遺伝子のFISH 法による検出方法の確立	30
	西川 亮 (埼玉医科大学国際医療センター脳神経外科)	
5.	中枢神経系血管芽腫の血管新生におけるAkt結合タンパクGirdinの役割	33
	若林 俊彦 (名古屋大学大学院医学系研究科 脳神経病態制御学講座脳神経外科)	
6.	フォン・ヒッペルリンドウ(VHL)病の経過観察と診断治療指針 腎癌の診断治療指針(案)	39
	篠原 信雄 (北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科)	
7.	VHL病:褐色細胞腫の診断治療指針(案)について	42
	矢尾 正祐 (横浜市立大学大学院医学研究科泌尿器分子遺伝学)	
8.	精巣上体嚢腫の診断治療と経過観察	47
	執印 太郎 (高知大学教育研究部医療学系泌尿器科学)	
9.	網膜血管腫の経過観察と診断治療	49
	福島 敦樹 (高知大学教育研究部医療学系眼科学)	
	米谷 新 (埼玉医科大学眼科)	
10.	VHL病における膵臓神経内分泌腫瘍と膵嚢胞性病変に対する 経過観察と治療の指針(案)	53
	西森 功 (西森医院)	
	伊藤 鉄英 (九州大学病院肝臓膵臓胆道内科)	

IV.	平成21年度研究成果の刊行に関する一覧表	63
V.	研究成果の刊行物・別刷	67
VI.	VHL病診断治療ガイドライン(案)	153
VII.	平成21年度第1回班会議プログラム	197
VIII.	平成21年度第2回班会議プログラム	199



〔 I 〕

平成21年度構成員名簿

平成21年度 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業  
 フォン・ヒッペルリンドウ病の病態調査と診断治療系確立の研究班 構成員名簿

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	執印 太郎	高知大学教育研究部医療学系泌尿器科学	教 授
研究分担者	篠原 信雄	北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科	准 教 授
	矢尾 正祐	横浜市立大学大学院医学研究科泌尿器分子遺伝学	准 教 授
	菅野 洋	横浜市立大学医学部脳神経外科学教室	准 教 授
	澤村 豊	北海道大学病院神経外科	講 師
	西川 亮	埼玉医科大学国際医療センター脳神経外科	教 授
	若林 俊彦	名古屋大学大学院医学系研究科脳神経病態制御学講座脳神経外科	教 授
	倉津 純一	熊本大学大学院医学薬学研究部先端生命医療科学部 門脳・神経科学講座 脳神経外科学分野	教 授
	米谷 新	埼玉医科大学眼科	教 授
	福島 敦樹	高知大学教育研究部医療学系眼科学	教 授
	西森 功	高知大学医学部附属病院光学医療診療部 西森医院	准 教 授 院 長
伊藤 鉄英	九州大学病院肝臓膵臓胆道内科	准 教 授	

〔Ⅱ〕

總 括 研 究 報 告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括研究報告書

## フォン・ヒッペルリンドウ病の病態調査と診断治療系確立の研究

研究報告者 執印 太郎 高知大学教育研究部医療学系泌尿器科学

### 【研究要旨】

発症年齢を中心にフォン・ヒッペルリンドウ（VHL）病の病態、国内疫学調査を行い患者と家系の総数を明らかにした。213 家系、334 名の患者の存在が確認された。多臓器に渡る腫瘍の発生が同時性、異時性に多発してみられ、VHL 病の特殊性を認識させられた。また、頻回の手術に伴う患者さんの QOL の低下という深刻な病態が明らかになった。今回、日本の各地域で VHL 病患者と信頼関係を持ち、診療に携わっている主治医の先生とコンタクトをとることができた。これにより主治医に診断治療に関する適切で新しい情報の伝達が可能となり、VHL 病患者さんの治療にも役立つと考えられる。

各分野の専門医により海外の文献を中心に検索して中枢神経系、内耳、網膜、副腎、腎臓、膵臓、精巣上部より発症する腫瘍と嚢胞について VHL 病に関する診断治療のガイドライン（案）を作成した。今後診断治療のガイドライン（案）に今回の国内疫学調査結果を加味して国内 VHL 病の診断治療指針を完成する。

### 研究分担者

篠原 信雄

北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科  
准教授

西川 亮

埼玉医科大学国際医療センター脳神経外科  
教授

矢尾 正祐

横浜市立大学大学院医学研究科泌尿器分子  
遺伝学 准教授

若林 俊彦

名古屋大学大学院医学系研究科脳神経病態  
制御学講座 脳神経外科 教授

菅野 洋

横浜市立大学医学部脳神経外科学教室  
准教授

倉津 純一

熊本大学大学院医学薬学研究部先端生命医  
療科学部門脳・神経科学講座脳神経外科学  
分野 教授

澤村 豊

北海道大学病院神経外科 講師

米谷 新  
埼玉医科大学眼科 教授

福島 敦樹  
高知大学教育研究部医療学系眼科学 教授

西森 功  
高知大学医学部附属病院光学医療診療部  
准教授

西森医院 院長

伊藤 鉄英  
九州大学病院肝臓膵臓胆道内科 准教授

#### A. 研究目的

VHL病は発症数が少ない優性遺伝性の腫瘍好発難治性疾患であり現在までに国内で大規模に調査をされた事はない。多発性に発症する網膜血管腫、脳脊髄の血管芽腫、腎細胞癌、褐色細胞腫、膵臓悪性腫瘍に対して根本的な治療法はない。VHL病ではこれらの多発性腫瘍が同時期や異なった時期に発症する。また家系によって全く異なった発症病態を示すため、治療や経過観察が難しく担当医師にとって対応が難しい疾患である。そのため治療に難渋する患者さんが多く、どれもが悲惨な経過であった。我々は文献などに基づく小規模調査や治療経験を論文発表しホームページに疾患の内容を説明しながら、医師や患者さんからの診断治療に関する問い合わせに応じてきた。しかしこれでは国内VHL病の病態解明と根本的な診断治療体系の確立は不可能であった。そこで本研究では「①VHL病患者の全国患者数、長期経過における腫瘍の発症と治療経過を大規模に全国調査し概要を解明する。②現在の国内の病態に即した診断と治療指針を作成し、国内の専門医に提示する。③過去の各医療施設の治療経験から国内のVHL病センターと各地域の拠点施設によるネットワークを作成し難病であるVHL病の治療と経過観察に寄与できる組織形成と運

用を図る。」ことを目的としている。本研究は過去に本格的に取り組みされたことのない発症数が少ない難治性疾患であるVHL病について本格的な調査を行い、診断治療指針を作成して、拠点施設による組織体制を形成し、弾力的に運用することが特色である。発症数少ない難治性疾患についての研究は、国内で必要かつ不可欠である。今後、他の発症数が少ない難治性疾患の取り組みに対してモデルとなる点が特色である。本研究によりVHL病の根本的な診断治療と経過観察の体制が確立すれば、他の発症数が少ない難病にも多くの影響をもたらす。

#### B. 研究方法

①泌尿器科、脳神経外科、眼科、内科の各領域の専門医でVHL病調査の研究組織を形成する。調査方法として守秘性の高いインターネットシステムを作成し、各領域の研究者間で連携して活用し、VHL病患者の全国患者数、長期経過における各腫瘍の発症過程と治療経過について各領域で調査形式を作成し全国調査を行った。(研究代表者と研究分担者で各専門領域を分担して各学会と専門医へ調査する。)

調査項目は下記の内容について行った。

1) 性別



- 2) 現在の年齢
- 3) 居住県
- 4) 遺伝子検査の有無
- 5) 初回診断年齢（発症年齢）
- 6) 手術回数（治療内容と結果）
- 7) 現時点での最終経過（ECOG Performance Status 等）
- 8) その他（特記事項）

②国内のVHL病の専門家12名の合議によりVHL病の病態に即した診断と治療、経過観察のガイドライン（案）を作成した。

（倫理面への配慮）

VHL病全国疫学調査計画は、人権保護と匿名化に配慮して作成し、高知大学医学部倫理委員会の承認を得て行った。

## C. 研究結果

### 1. 病態調査について

#### (1) 患者及び家系の総数

これはあくまで今回の調査結果によるものであるが、本邦で213家系、334名のVHL病患者さんの存在が確認された。

VHL病は褐色細胞腫を合併しているかどうかでVHL病1型（褐色細胞腫発症なし）、VHL病2型（褐色細胞腫発症あり）と分類される。2型の中でも腎細胞癌発症の有無でさらに2型A（腎癌なし）、2型B（腎癌あり）に分類し、さらに褐色細胞腫のみが発症するものを2型Cと分類する。表1に今回の調査で判明したVHL病の分類別発生頻度を示す。VHL病1型が86%、VHL病2型が14%であり、欧米の報告とほぼ同様の頻度であった。一方、本邦におけるVHL病患者さんの分布は、図1に示す様に人口の多い大都市部に多く分布していることが判明した。

#### (2) 中枢神経系血管芽腫（HB）

① 症者数：221（男：女=112:109）

② 発症年齢：中央値28才、平均値30才（16-75才）

③発症の年齢分布：本邦の調査結果では10代から発症頻度が上昇し16-35才に高いピークをもつ。55才まで比較的高頻度に発症する（図2）。治療回数の増加に伴い、患者の全身状態の指標となるECOG performance Status(PS)の上昇を認める（図3）。PSの上昇は、患者のQOL悪化を意味する。

#### (3) 網膜血管腫（RA）

①発症者数：90（男：女=46:44）

②発症年齢：中央値28才、平均値28才（3-68才）

③発症の年齢分布：本邦の結果は中枢神経系血管芽腫に似るが、10代と30代に高いピークをもつ。中枢神経系血管芽腫と同様に55才まで比較的高頻度に発症する（図4）。欧米のMaherらの報告に比べて発症年齢が高い傾向がある。

#### (4) 腎細胞癌（RCC）

①発症者数：155（男：女=79:76）

②発症年齢：中央値36才、平均38才（11-75才）

③発症の年齢分布：発症頻度の最も高い年齢は31-35才であるが10代の発症も散見される（図5）。欧米では主に30歳代の後半から40歳代の後半に発症するとされるが、本邦では若年性の傾向があり、VHL病における腎疾患の画像診断は比較的早期に行う必要がある。

④腫瘍の多発性：50%の患者さんは治療を2回以上受けていた（図6）。6回治療を受けた患者さんもあり、いかに腎機能を温存するかが問題となる。そのため初回治療か

ら腎摘除術よりも腎部分切除術・腫瘍核出術が選択される場合が多い(図7、図8)。

⑤遠隔転移：本調査内で確定した転移は19例(12%)で、転移部位としては肺が50%を占める(図9)。一般の腎癌に比べ転移は低率と考えられる。

⑥腎機能：治療回数の増加とeGFR(表2)の低下に相関を認め(図10)、慢性腎臓病ステージが進む(表3)。今回の調査でも7名が血液透析を受けていた。高度の腎機能障害はQOLを著しく損なうため、同時性異時性に多発する腎細胞癌にどう対処するかが重要な問題である。

#### (5) 褐色細胞腫(Pheo)

①発症者数：46

②発症年齢：中央値30.5才、平均31才(9-75才)

③発症の年齢分布：欧米からの報告では、VHL病に伴う褐色細胞腫の発症頻度は10-20%である。今回の調査における発症頻度は13.7%であり、また幅広い年齢で発症がみられる点もほぼ欧米と同じであった(図11)。

④腫瘍の多発性：図12に示す様に16例(39%)が2回以上治療を受けている。両側副腎摘除を行えば、ステロイド補充療法が必須となるが、一側副腎摘除+対側副腎部分切除・腫瘍核出術を施行した50%の症例でもステロイド補充療法が行われており、初回治療時から副腎機能温存を考慮した治療を検討する必要があると考えられる(図13)。

⑤悪性褐色細胞腫：5例(10.8%)の悪性褐色細胞腫の報告あった。全例死亡しており悪性褐色細胞腫に対する治療法の確立が急がれる。

#### (6) 膵嚢胞

①発症者数：99(男：女=48:51)

②発症年齢：中央値35才、平均値36才(15-69才)

③発症の年齢分布：10代後半から発症頻度が上昇し26-40才に高いピークをもつ(図14)。欧米ではVHL病の7-71%の症例において膵嚢胞性病変が見られる。本邦でもほぼ同様の傾向である。

#### (7) 膵臓神経内分泌腫瘍

①発症者数：34(男：女=13:21)

②発症年齢：中央値35才、平均値36才(14-65才)

③発症の年齢分布：本邦の結果は膵嚢胞と同様に、26-40才に発症のピークを認める(図15)。LonserによるとVHL病の8-17%の症例において膵臓神経内分泌腫瘍の合併がみられる。本邦でもほぼ同様の傾向である。

#### (8) 内耳リンパ嚢腫

①発症者数：1

②発症年齢：33才

今回の調査では、発症は1例(発生頻度0.3%)のみであった。欧米ではVHL病の11-16%に合併がみられると報告されている。この極めて内耳リンパ嚢腫の発生頻度が低いことが本邦のVHL病の特徴であるのか、あるいは見落とされているのか、追加調査を行う必要があると考える。

#### (9) 精巣上体嚢腫

①発症者数：14

②発症年齢：中央値30才、平均32才(15-56才)

③発症の年齢分布21-25才に発症のピークを認める(図16)。

今回の調査では、発生頻度が4%で欧米の25-60%と比較し、本邦では発生頻度が低い

傾向であった。発症は欧米と同様に10歳代から認められた。5例で手術が行われていた。

#### <考察>

VHL病の病態、特に発症年齢を中心に調査を行った。また、患者と家系の総数を明らかにした。最低でも213家系、334名の患者の存在が確認された。多臓器に渡る腫瘍の発症が同時性、異時性に多発してみられ、VHL病の特殊性を再認識させられた。また、頻回の手術に伴う患者さんのQOLの低下という深刻な問題が明らかになった。腎細胞癌治療に伴う腎機能障害が明らかになったが、視力や聴力障害の問題もあり、その実態の究明が必要である。

今後、我々は耳鼻咽喉科医や臨床遺伝専門医にもアンケート調査を行い、継続的にVHL患者の調査を行う予定である。耳鼻咽喉科医の協力が得られれば、今回1例しか報告がなかった内耳リンパ嚢腫の実態の解明が期待される。

今回、日本の各地域でVHL病患者と信頼関係を持ち、診療に携わっている主治医の先生とコンタクトをとることができた。これにより主治医の先生に診断治療に関する適切で新しい情報の伝達が可能となり、VHL病患者さんの治療にも役立つと考えられる。今回の調査ではプライバシーの問題から協力が得られなかった例もありこの調査の難しさが明らかとなった。

#### <参考文献>

1. Hemminki K, Li X, Collins VP. A population-based study of familial central nervous system hemangioblastomas. *Neuroepidemiology* 2001;20:257-61.
2. Niemelä M, Lemeta S, Summanen P, et al. Long-term prognosis of haemangioblastoma of the CNS: impact of von Hippel-Lindau disease. *Acta Neurochir* 1999;141:1147-56.
3. Hammel PR, Vilgrain V, Terris B, et al. Pancreatic involvement in von Hippel-Lindau disease. *The Groupe Francophone d'Etude de la Maladie de von Hippel-Lindau. Gastroenterology* 2000;119:1087-95.
4. Singh AD, Nouri M, Shields CL, et al. Retinal capillary hemangioma: a comparison of sporadic cases and cases associated with von Hippel-Lindau disease. *Ophthalmology* 2001;108:1907-11.
5. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 2003;361:2059-67.
6. 執印太郎、多発性嚢胞腎の全て IV. 周辺の嚢胞性腎疾患、 7. von Hippel-Lindau 病 (小出輝、東原英二編)、2001;183-187.
7. 執印太郎、癌の臨床、ヒト腎細胞癌とその遺伝子診断について、2001;47: 517-522.
2. 診断と治療のガイドラインについて  
疾患の解説も含めて下記の診断と治療に関するガイドライン(案)を作成した。(第VI章を参照)

#### D. 考察

難治性疾患であるVHL病について本邦で初めての本格的な国内疫学調査を開始して、1年が経過した。今回は不完全なものでは

あるが VHL 病の国内患者さんの病態が部分的に解明された。中枢神経系血管芽腫、内耳リンパ嚢腫、網膜血管腫、副腎褐色細胞腫、腎細胞癌より発症する腫瘍、嚢胞はどれも若年発症で、再発性、多発性であることが多く、患者さんはこれらの腫瘍の治療を一生の期間で数回以上行っており、結果として多くの障害を残している。精神的な QOL も低下していることが多い。今後、この調査をさらに継続して国内患者の病態を明らかにしていく予定である。

VHL 病に関する診断と治療のガイドラインは、国内の 12 名の各分野の専門家の合議の結果、合意によりガイドライン(案)として作成された。主に欧米の診断、治療に関する文献を参考にして作成されている。ガイドライン(案)は VHL 病の歴史、腫瘍と嚢胞の発生機構と VHL 蛋白の機能、発症する腫瘍とその特徴、臨床診断基準、臨床的分類、診断法、臨床的診断法、遺伝子診断法、各腫瘍の経過観察と治療の指針(中枢神経系血管芽腫(診断と治療、放射線治療)、内耳リンパ管腫、網膜血管芽腫、褐色細胞腫、腎細胞癌、膵臓神経内分泌腫瘍、膵嚢胞性病変、精巣上体嚢腫)、VHL 病の経過観察と診断治療のアルゴリズムの項目で作成されている。国内の VHL 病の病態は今回の疫学調査で解明されつつあるが、細かい点で欧米のものとは異なっている。我々は、疫学調査の結果を加味して VHL 病の診断治療指針を完成することとしている。

今回作成されたガイドライン(案)は各専門分野学会からの評価委員より判断と評価を受けて学会でも公認を受けたものとする予定である。今後、各専門分野の担当者の方々に評価をお願いする予定である。

## E. 結論

難治性疾患である VHL 病について本邦で初めての本格的な国内疫学調査を行った。また、VHL 病の診断と治療のガイドライン(案)を作成した。今後、双方とも完成を目指して次年度の研究を継続する。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 参考文献

1. Lindau A. Angiomatosis retinae. Studien über kleinhirncysten. Bau, Pathogenese und Beziehungen zur Angiomatosis retinae, Acta pathologica et microbiologica Scandinavica 1926;3:1-128.
2. Melmon KL, Rosen SW. Lindau's disease: review of the literature and study of a large kindred. Am J Med. 1964;36:595-617.
3. Latif F, Tory K, Gnarr J, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. Science 1993;260:1317-20.
4. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. Nature 1999;399:271-5. (1-4. 歴史、他)
5. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease. Lancet 2003;361:2059-67. (臨床診断基準)

6. 遺伝学的検査に関するガイドライン、日本人類遺伝学会、家族性腫瘍における遺伝子診断の研究とこれを応用した遺伝子診断のガイドライン家族性腫瘍研究会 2000。(遺伝子診断)
7. Ammerman JM, Lonser RR, Dambrosia J, et al. Long-term natural history of hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease: implications for treatment. *J Neurosurg.* 2006;105:248-55. (中枢神経系血管芽腫)
8. Chang SD, Meisel JA, Hancock SL, et al. Treatment of hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease with linear accelerator-based radiosurgery. *Neurosurgery.* 1998;43(1):28-34; discussion 34-5. (中枢神経系血管芽腫の放射線治療)
9. Sugiura M, Naganawa S, Teranishi M, et al. Three-dimensional fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging findings in patients with sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope.* 2006;116:1451-4. (内耳リンパ管腫)
10. Dollfus H, Massin P, Taupin P, et al. Retinal hemangioblastoma in von Hippel-Lindau disease: a clinical and molecular study, *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43:3067-74. (網膜血管腫)
11. Aiello LP, George DJ, Cahill MT, et al. Rapid and durable recovery of visual function in a patient with von Hippel-Lindau syndrome after systemic therapy with vascular endothelial growth factor receptor inhibitor su5416, *Ophthalmology.* 2002;109:1745-51. (網膜血管腫)
12. Walther MM, Reiter R, Keiser HR, et al. Clinical and genetic characterization of pheochromocytoma in von Hippel-Lindau families: comparison with sporadic pheochromocytoma gives insight into natural history of pheochromocytoma. *J Urol.* 1999;162:659-64. (褐色細胞腫)
13. Grubb RL 3rd, Choyke PL, Pinto PA, et al. Management of von Hippel-Lindau-associated kidney cancer. *Nat Clin Pract Urol.* 2005;2:248-55. (腎臓癌)
14. 腎癌診療ガイドライン [http://minds.jcqhc.or.jp/stc/0057/1/0057\\_G0000158\\_GL.html](http://minds.jcqhc.or.jp/stc/0057/1/0057_G0000158_GL.html)、日本泌尿器科学会編、2007。(腎臓癌)
15. Blansfield JA, Choyke L, Morita SY, et al. Clinical, genetic and radiographic analysis of 108 patients with von Hippel-Lindau disease (VHL) manifested by pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNETs). *Surgery.* 2007;142:814-8; discussion 818. e1-2. (膵内分泌腫瘍、膵臓嚢胞)
16. Choyke PL, Glenn GM, Wagner JP, et al.



Hippel-Lindau disease. Urology.  
1997;49:926-31. (精巣上体嚢腫)

H. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

I. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

表1 本邦におけるVHL病分類別発生頻度

分類	症例数
VHL病1型	288 (86%)
VHL病2型A	19 (6%)
VHL病2型B	14 (4%)
VHL病2型C	13 (4%)

表2 慢性腎臓病のステージ分類 (CKD診療ガイド2007より引用)

病期ステージ	重症度の説明	GFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )
1	腎障害は存在するが、GFRは正常または亢進	90以上
2	腎障害が存在し、GFR軽度低下	60～89
3	腎障害が存在し、GFR中等度低下	30～59
4	腎障害が存在し、GFR高度低下	15～29
5	腎不全	15未満

日本人成人のeGFR(推算GFR)は、下記の計算式から求めることができる。

GFR推算式(第51日本腎臓学会学術総会にて発表)

男性:eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) = 194xCr<sup>-1.094</sup> x 年齢<sup>-0.287</sup>

女性:eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) = 194xCr<sup>-1.094</sup> x 年齢<sup>-0.287</sup> x 0.739

表3 VHL病における腎細胞癌の治療回数と慢性腎臓病ステージとの関係

CKD 病期	治療回数						
	0回	1回	2回	3回	4回	5回	6回
1期	5	15	2	2	0	0	1
2期	2	20	11	3	2	1	0
3期	1	13	18	2	3	0	0
4期	0	0	2	0	1	0	0
5期	0	2	2	0	1	0	0

図1 VHL 病家系の全国分布

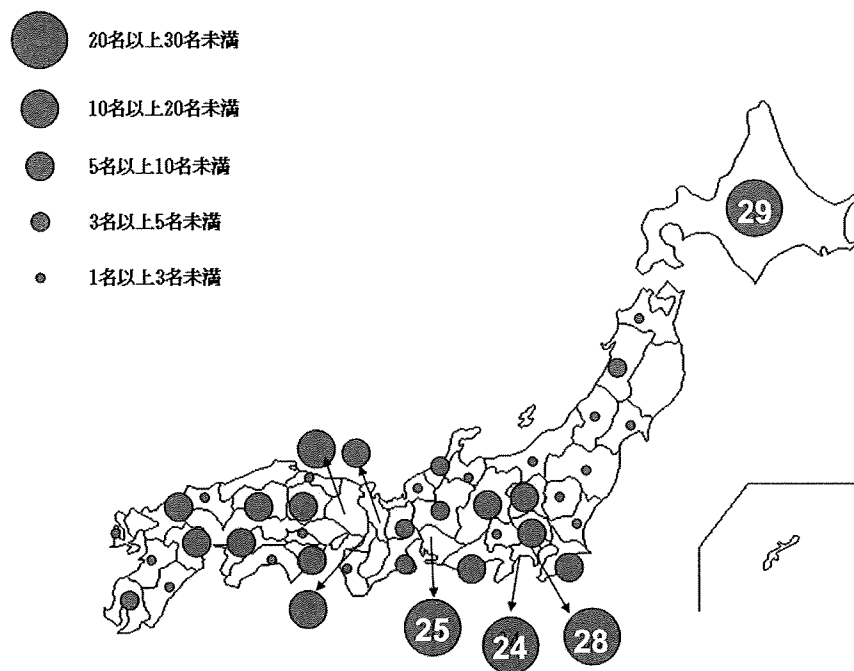


図2 VHL 病における中枢神経血管芽腫の発症年齢分布

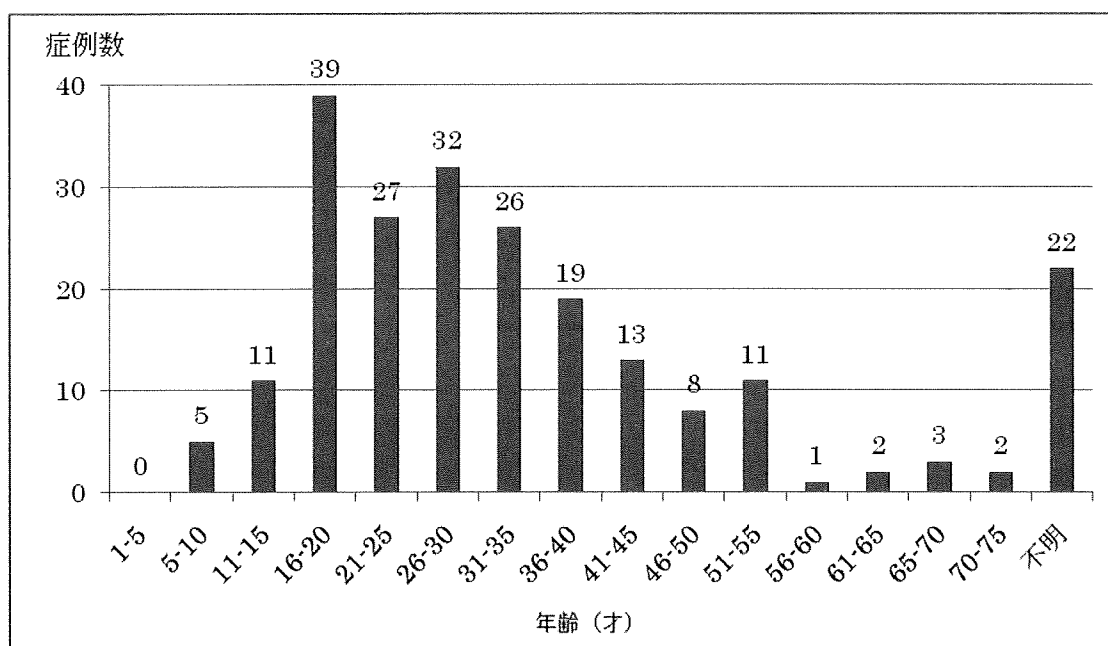


図3 中枢神経系血管芽腫：治療によるPerformance Status への影響

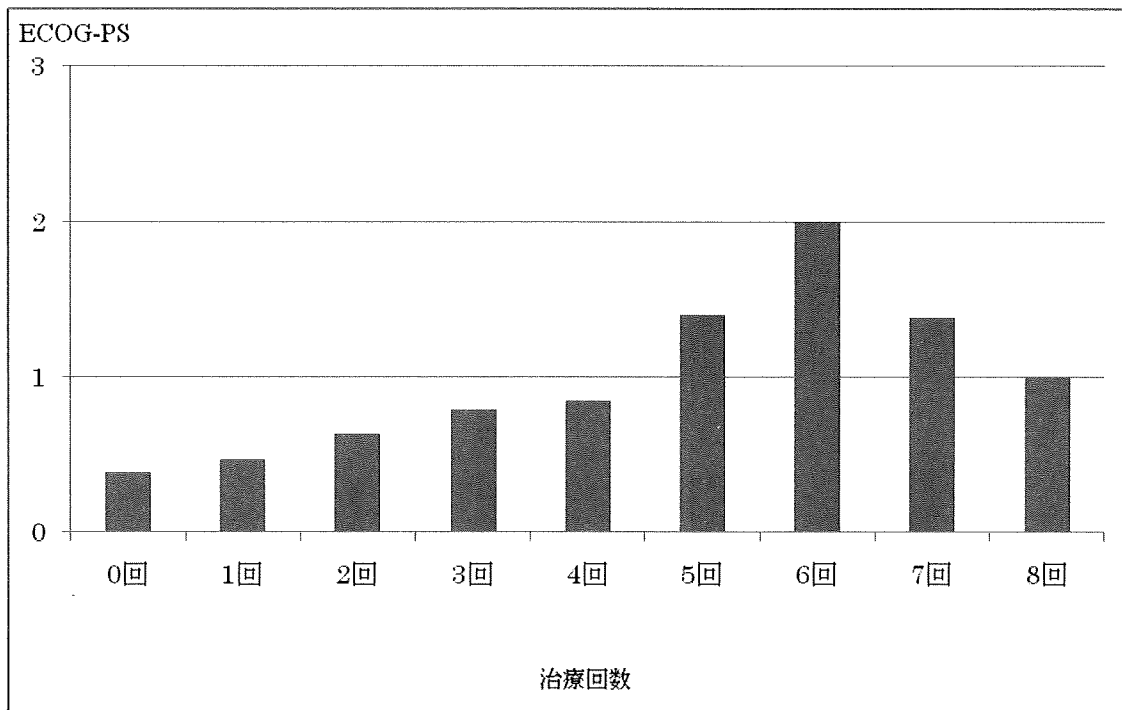


図4 VHL 病における網膜血管腫の発症年齢分布

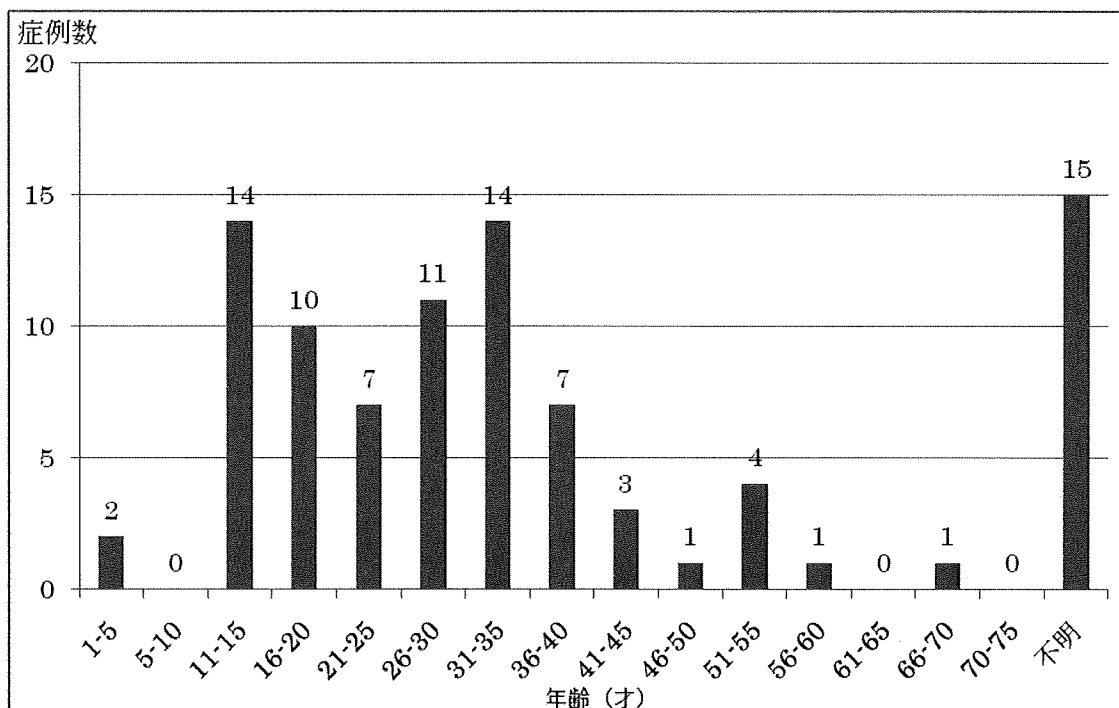


図5 VHL病における腎細胞癌の発症年齢分布

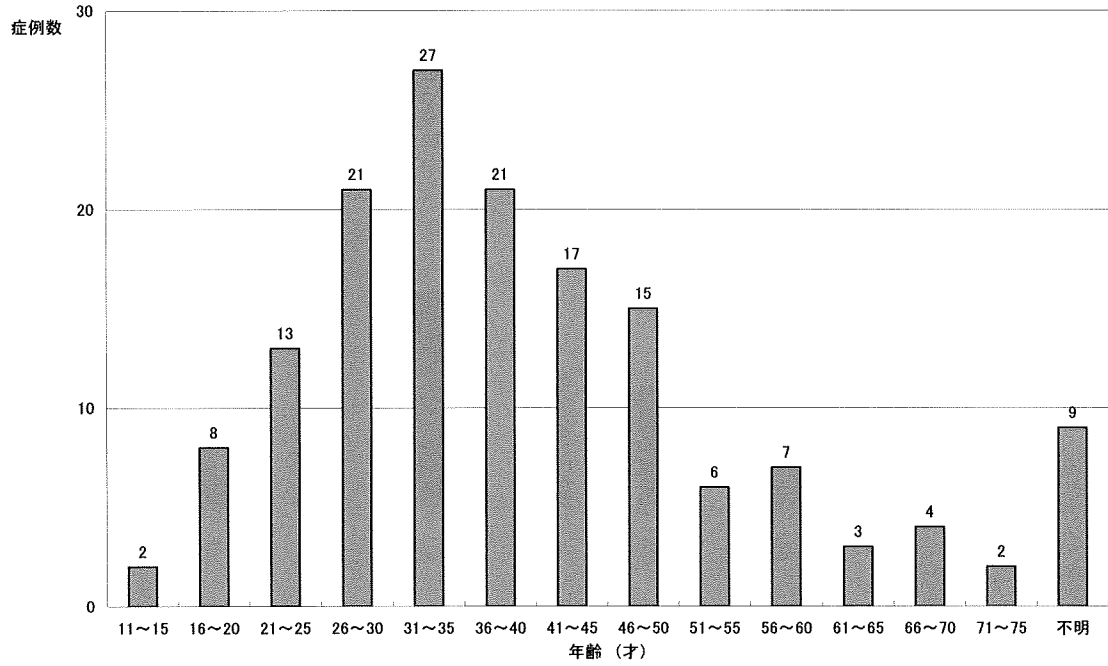


図6 VHL病における腎細胞癌の治療回数

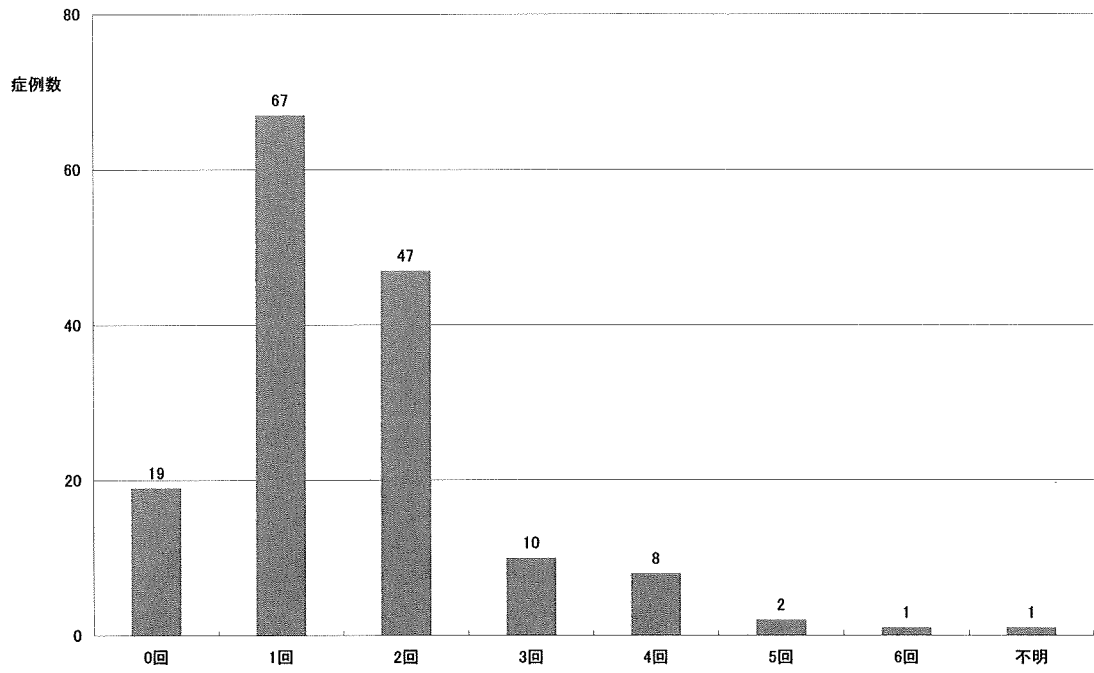




図7 VHL病における腎細胞癌の治療法別治療回数

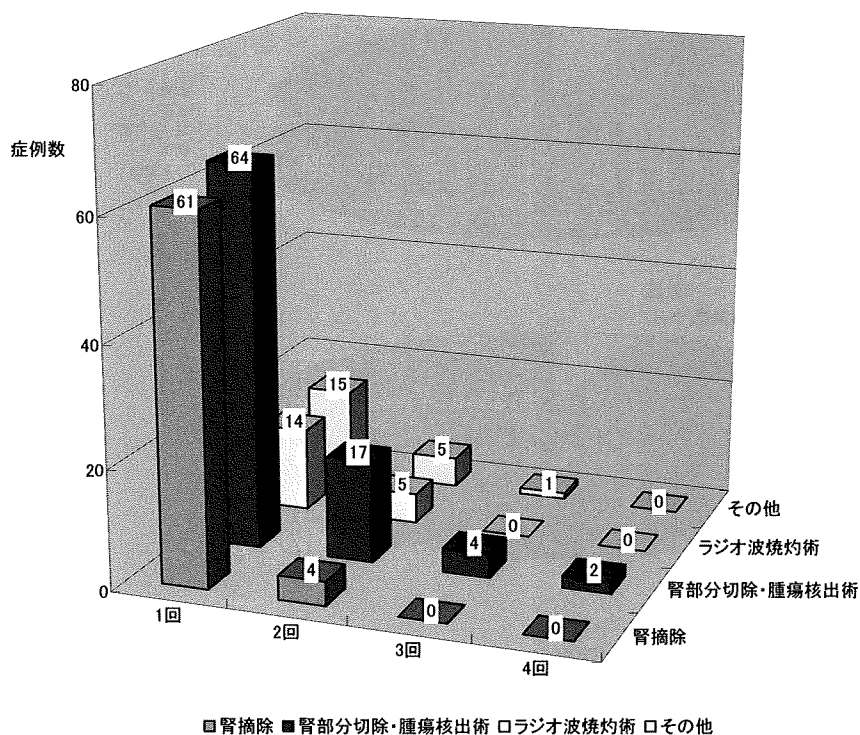


図8 VHL病における腎細胞癌の治療回別の治療方法

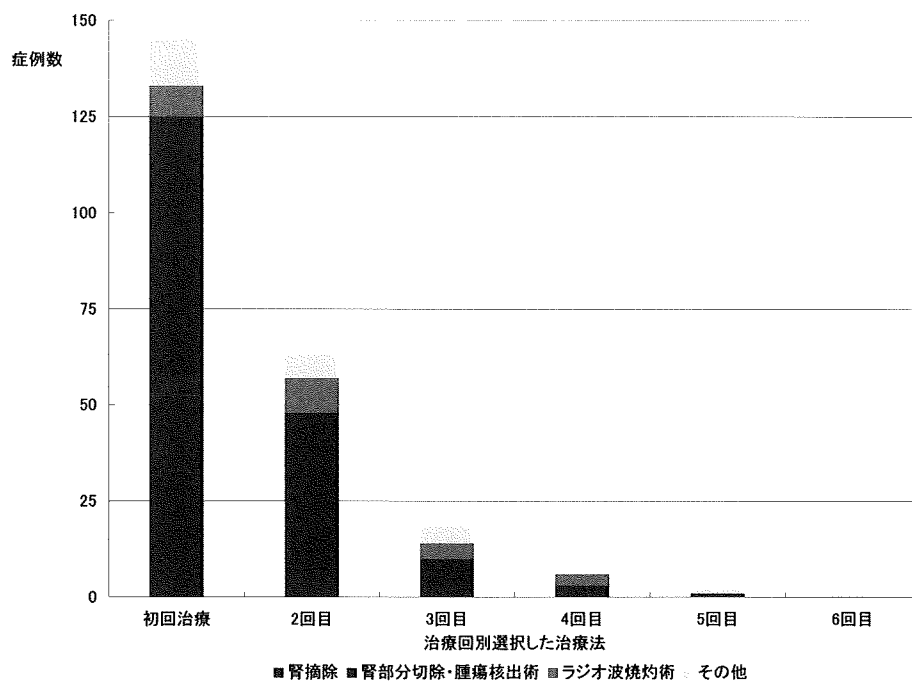


図9 VHL病における腎細胞癌の転移

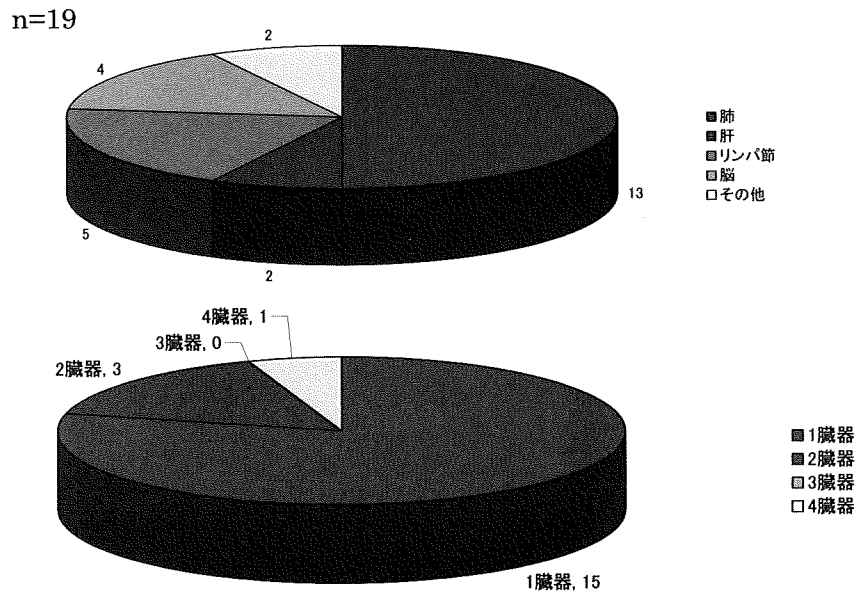


図10 VHL病における腎細胞癌の治療回数とeGFRとの関係

