

- signal transducers and activators of transcription 3 in human glioma. *Mol Cancer Res* 2009;7:2022-30.
3. Ito S, Natsume A, Wakabayashi T, et al. Human neural stem cells transduced with IFN-beta and cytosine deaminase genes intensify bystander effect in experimental glioma. *Cancer Gene Ther* 2010;17:299-306.
 4. Yuki K, Natsume A, Wakabayashi T, et al. Induction of oligodendrogenesis in glioblastoma-initiating cells by IFN-mediated activation of STAT3 signaling. *Cancer Lett* 2009;284:71-9.
 5. Ohno M, Natsume A, Wakabayashi T, et al. Interferon-beta, MCNU, and conventional radiotherapy for pediatric patients with brainstem glioma. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:37-41.
 6. Wakabayashi T, Natsume A, Hatano H, et al. p16 promoter methylation in the serum as a basis for the molecular diagnosis of gliomas. *Neurosurgery* 2009;64:455-61; discussion 61-2.
 7. Ito M, Natsume A, Wakabayashi T, et al. Type I interferon inhibits astrocytic gliosis and promotes functional recovery after spinal cord injury by deactivation of the MEK/ERK pathway. *J Neurotrauma* 2009;26:41-53.
 8. Oi S, Natsume A, Wakabayashi T, et al. Synergistic induction of NY-ESO-1 antigen expression by a novel histone deacetylase inhibitor, valproic acid, with 5-aza-2'-deoxycytidine in glioma cells. *J Neurooncol* 2009;92:15-22.
2. 学会発表
 1. 第27回日本脳腫瘍学会
会場：全日空ゲートタワーホテル大阪（りんくう国際会議場）
日時：平成21年11月8日（日）～10日（火）
 2. 第2回NAGOYA グローバルリトリート
会場：あいち健康プラザ
日時：平成22年2月26日（日）～27日（火）
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
4. 特許取得 該当なし
 5. 実用新案登録 該当なし
 6. その他 該当なし

図1. ウェスタン・ブロッティングによる、Glioma Cell line と、BTSC, DTC におけるリン酸化Akt と Girdin タンパクの発現レベルの比較

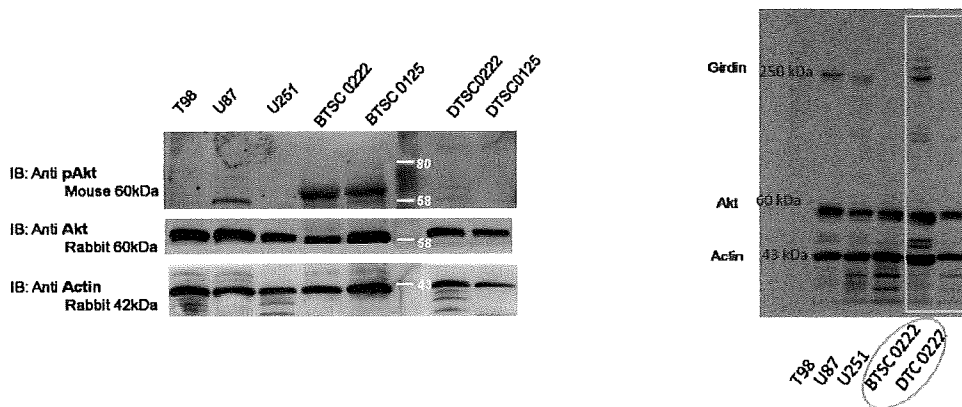


図2. Conventional PCR, Real Time 定量PCR を用いての幹細胞マーカー、分化マーカー発現の比較

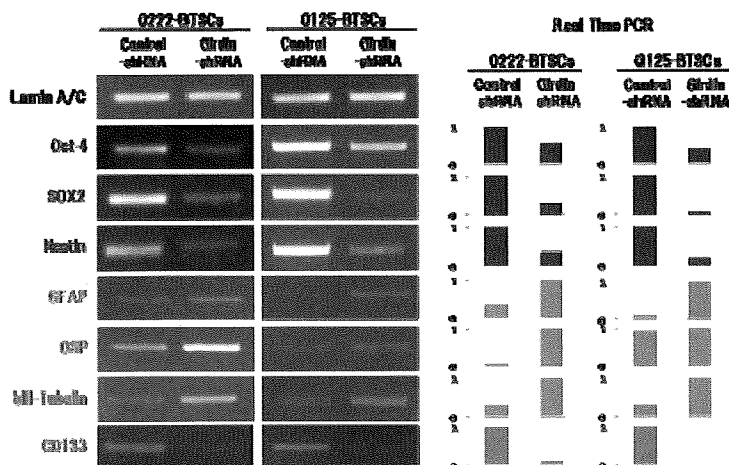
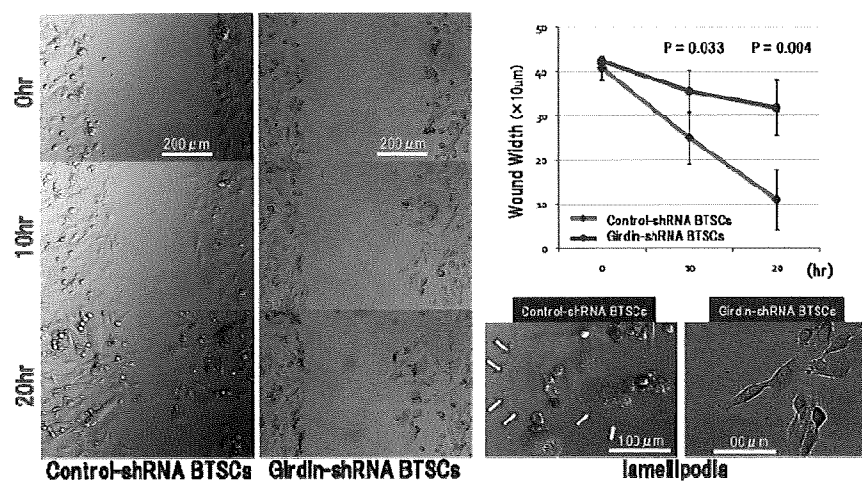


図3. scratch-wound-healing アッセイによる細胞の浸潤性の比較



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

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)

研究報告者 篠原 信雄 北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科

【研究要旨】

VHL 病患者に発症する腎癌の診断治療指針の確立を目的に発症年齢と患者実数をアンケート調査した。発症の年齢分布をみると、本邦では腎癌は若年で発症する傾向を認め、欧米に比べ腎疾患の画像診断は比較的早期に行う必要がある。50%の患者さんは治療を2回以上受けており、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と考えられた。治療後の腎機能の推移をみると、経過とともに腎機能の低下があり、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。今後、腎機能を維持しつつ、病変の進行を抑える治療選択が必要である。

A. 研究目的

VHL 病は常染色体優性遺伝性で各種の腫瘍が多発する難治性疾患である。主に中枢神経系と網膜血管芽腫、腎細胞癌、副腎褐色細胞腫、膝腫瘍、内耳リンパ嚢腫、精巣上体嚢腫が発症する。本研究では VHL 病患者に発症する腎癌の診断治療指針の確立を目的に発症年齢と患者実数を調査した。

B. 研究方法

VHL 病患者に発症する腎細胞癌について発症年齢を中心に調査し、各家系における患者実数を調査した。今回は過去の調査をもとに、実際に VHL 病患者さんの診療を行っている脳神経外科、眼科、泌尿器科、内科（膀胱学会会員）221名の医師にアンケートを依頼した。106名から回答が得られアンケートの回収率は48%であった。腎癌

の発症者数、発症年齢分布は今回の調査結果によった。

C. 研究結果

- 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）（図1）
- ③ 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。
- ④ 遠隔転移：転移例は19例（12%）で、転移部位としては肺が50%を占めた。一般腎癌に比べ転移は低率と考えられた。
- ⑤ 手術方法：腎機能を温存する必要があり、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2）
- ⑥ 腎機能：治療回数の増加とeGFRの低下に相関を認めた。（図3）

D. 考察

発症の年齢分布をみると、欧米とは異なり本邦では腎癌は若年で発症する傾向である。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。また50%の患者さんは治療を2回以上受けており、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と考えられた。治療後の腎機能の推移をみると、経過とともに腎機能の低下があり、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。

E. 結論

今後、腎機能を維持しつつ、病変の進行を抑える治療選択が必要である。

F. 参考文献

1. Shinohara N, Nonomura K, Harabayashi T, et al. Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease. J Urol.

1995;154:2016-9.

2. 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.
3. Matin SF, Ahrar K, Wood CG, et al. Patterns of intervention for renal lesions in von Hippel-Lindau disease. BJU Int. 2008;102:940-5.
4. Roupret M, Hopirtean V, Mejean A, et al. Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma and von Hippel-Lindau's disease: a single center experience. J Urol. 2003;170:1752-5.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 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

図1 VHL病における腎細胞癌の発症年齢分布

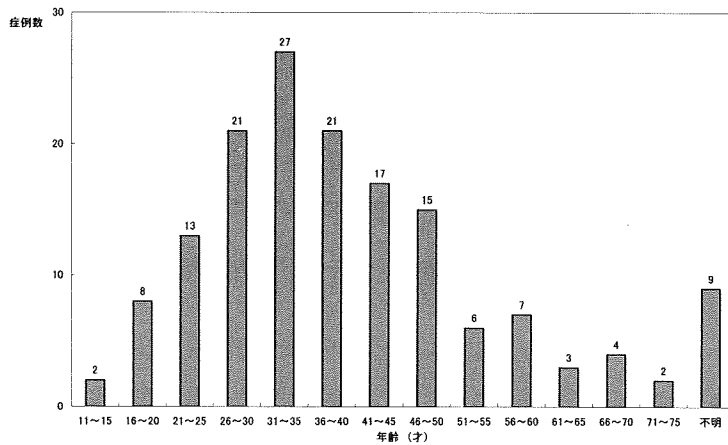


図2 VHL病における腎細胞癌の治療法別治療回数

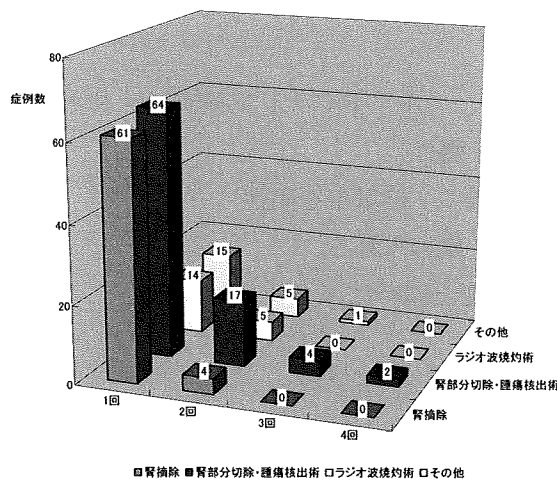
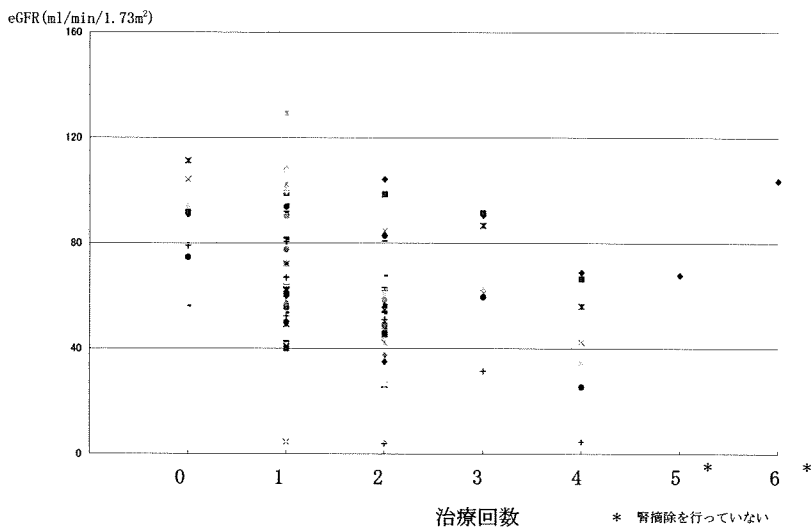


図3 VHL病における腎細胞癌の治療回数と eGFR との関係



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

VHL病：褐色細胞腫の診断治療指針（案）について

研究報告者 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

【研究要旨】

本邦のVHL病に伴う褐色細胞腫の経過観察と診断、治療について以下の診断治療指針（案）を作成した。

（経過観察と診断）

家族歴より発症の可能性がある場合（VHL病2型家系）は以下のスクリーニングが推奨される。

1. (2歳～生涯) : 1x/年で、

1) 問診（褐色細胞腫に特有な症状の聴取）

2) 生化学検査

① 24時間酸性蓄尿による、アドレナリン、ノルアドレナリン検査、メタネフリン、ノルメタネフリン検査（基準値上限の3倍以上を陽性）

② 血中カテコールアミン検査（基準値上限の2倍以上を陽性）

生化学検査では、①が、②より精度が高く、奨められる。

2. (10歳以上で画像検査導入、他の腹部病変と同時にスクリーニング) :

腹部超音波 1x/年、腹部MRI 1x/2～3年

3. (20歳以上～生涯) :

腹部CT 1x/1～2年

尿・血液の生化学検査、クロニジン試験が陽性の場合に、MRI、CT、MIBGシンチ等による画像検査で腫瘍の局在、副腎外病変や転移病変の有無を診断する。

また治療では、 α 1遮断剤等の薬物による血圧や循環系のコントロール後に腫瘍切除を行う。可能な限り部分切除により皮質機能温存をはかる。腹腔鏡などの低侵襲手技が奨められる。

A. 研究目的

VHL病に伴う褐色細胞腫の経過観察と診断・治療に関して、本邦の患者に最適な診断治療指針（案）の作成を行う。

さらに欧米の複数の指針案も参考に、本邦患者に最適な診断治療指針（案）を作成した。

B. 研究方法

最近の代表的な論文や総説等を参照し、

C. 研究結果

（スクリーニング法）

家族歴より発症の可能性がある場合（VHL

type 2 家系)、

I. (2 歳～生涯) : 1x/年で、

1) 問診 (褐色細胞腫に特有な症状の聴取)

2) 生化学検査

① 24 時間酸性蓄尿による、アドレナリン、ノルアドレナリン検査、メタネフリン、ノルメタネフリン検査 (基準値上限の 3 倍以上を陽性)

② 血中カテコールアミン検査 (基準値上限の 2 倍以上を陽性)

生化学検査では、①が、②より精度が高く、奨められる。

II. (10 歳以上で画像検査導入、他の腹部病変も同時にスクリーニング) :

腹部超音波 1x/年、 腹部 MRI 1x/2～3 年

III. (20 歳以上～生涯) :

腹部 CT 1x/1～2 年

(留意点)

生化学検査では、ノルアドレナリン、ノルメタネフリンが上昇する機会が多いことに注意。画像検査は被検者の負担が大きいため、10 歳未満ではルーチンのスクリーニングとしては奨めない。MIBG (I-131 あるいは I-123) シンチも被検者の負担が大きいため、スクリーニングとしては奨めない。他病変の手術、妊娠・出産等を予定する場合には、機能性の褐色細胞腫の有無が 6 か月以内に確認されていることが奨められる。

(診断)

I. 尿・血液の生化学検査、クロニジン試験、が陽性の場合に、MRI、CT、MIBG シンチ等による画像検査で腫瘍の局在、副腎外病変や転移病変の有無を評価する。

II. 他病変のスクリーニング中に CT などの

画像で見つかった比較的小さな “nonfunctional tumor” (尿・血液の生化学検査が陰性) では、VHL の褐色細胞腫ではホルモン活性の低いものが多いことから、経過観察が可能である。この場合、～1x/6 ヶ月のフォロー検査を行い、1) 生化学検査が陽性化、2) 腫瘍が 3.5cm 以上に増大、あるいは、3) 他の手術を予定する、時点で褐色細胞腫の手術治療を奨める (1)。

VHL 病褐色細胞腫のスクリーニングと診断アルゴリズムを (図 1) に要約した。

(治療)

通常の褐色細胞腫と同様に、 $\alpha 1$ 遮断剤等の薬物による血圧や循環系のコントロール後に腫瘍切除を行う。VHL では生涯に渡り、同時性あるいは異時性に副腎腫瘍を多発する可能性があること、また複数回の腹部手術の可能性があるので、副腎病変では、可能な限り部分切除により皮質機能の温存をはかる。また腹腔鏡などの低侵襲手技が奨められる (1, 2)。

(術後のフォロー)

～1x/6 ヶ月の問診と、～1x/年の尿・血液生化学検査と CT 検査。

D. 考察

褐色細胞腫は、散発例に加え、複数の遺伝性、家族性の発症が知られている疾患であるが、その遺伝子背景とともに疫学、臨床病態の差異がしだいに明らかにされつつある。VHL 病に伴う褐色細胞腫のスクリーニング、診断、治療に際しても、その特性を十分理解して進めていくことが必要と考えられる。

VHL病に伴う褐色細胞腫の疫学的特徴としては、発症頻度はVHL患者全体では10~20%である(3)。一方VHLでは褐色細胞腫の発症がない家系(1型家系、VHL type 1)と、好発する家系(2型家系、type 2)が知られており、後者では90%以上の患者で褐色細胞腫の発症が見られる家系もある(4)。2型家系はさらに、2A(腎癌発症なし)、2B(腎癌発症あり)、2C(褐色細胞腫のみ発症、他病変なし)に分けることがある(5)。褐色細胞腫の発症年齢は、10歳以前から60歳台と大きな幅があり、本邦では3歳児の診断例もある。2型家系では、褐色細胞腫が初発症状であることも稀でない。VHLの他病変と同様に、同時性・異時性の発症が多く、両側副腎例が約50%、副腎以外の病変が約20%に見られる(6)。一方VHLでは、一般例に比べ悪性例は比較的稀である(NIH:1/64例、1.6%、ヨーロッパ多施設:2/56例、3.6%)(6,7)。

また病態および生化学特徴として、VHL患者の腹部のスクリーニング中にCTなどの画像検査で見つかった褐色細胞腫では、約1/3が“nonfunctional”であり、高血圧などの症状がみられない(6)。またVHLの褐色細胞腫では、一般例より臨床症状が軽いものが多く、発作型の高血圧も稀である(6,8)。その生化学的機序として、1) VHLの褐色細胞腫ではノルアドレナリン分泌が大部分で、アドレナリンが低い、代謝産物もノルメタネフリンが大部分でメタネフリンが低い(8)。2) 腫瘍内の代謝酵素発現では、MEN2の褐色細胞腫に比べ、tyrosine hydroxylase (TH) (L-チロシンからL-ドーパへの変換酵素)が低く、phenylethanolamine N-methyltransferase

(PNMT) (ノルアドレナリンからアドレナリンに変換)がほとんど無い(図2)(9)。3) 一方VHLの褐色細胞腫では、カテコラミンの血中への放出が常に高く、腫瘍細胞内に蓄積される量が少ない(MEN2の褐色細胞腫では放出が低く、蓄積量が多い)ことが知られている(10)。

VHL病の遺伝子診断(いわゆるDNA test)は、欧米先進国においては診断法の一つとして現在その位置づけが確立されつつあるが、本邦での臨床現場ではまだ確立されたものとはなっておらず、今回疾患のスクリーニング、診断項目より外すこととした。今後その適正な施行に向けてさらなる検討が必要と考えられる。

E. 結論

VHL病に伴う褐色細胞腫の経過観察と診断・治療に関して、本邦の患者に最適な診断治療指針(案)の作成を行った。

F. 参考文献

1. Maranchie JK, Walther MM. Early identification of patients with von Hippel-Lindau disease at risk for pheochromocytoma. *Curr Urol Rep.* 2001; 2:24-30.
2. Yip L, Lee JE, Shapiro SE, et al. Surgical management of hereditary pheochromocytoma. *J Am Coll Surg.* 2004; 198:525-34; discussion 534-5.
3. Lonsler RR, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet.* 2003; 361:2059-67.
4. Chen F, Kishida T, Yao M, et al. Germline mutations in the von

- Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene: correlations with phenotype. Hum Mutat. 1995; 5:66-75.
5. Kaelin WG Jr. Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. Nat Rev Cancer. 2002; 2:673-82.
 6. 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.
 7. Gimenez-Roqueplo AP, Lehnert H, Mannelli M, et al. Pheochromocytoma, new genes and screening strategies. Clin Endocrinol (Oxf). 2006; 65:699-705.
 8. Eisenhofer G, Lenders JW, Linehan WM, et al. Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. N Engl J Med. 1999; 340:1872-9.
 9. Eisenhofer G, Walther MM, Huynh TT, et al. Pheochromocytomas in von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2 display distinct biochemical and clinical phenotypes. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86:1999-2008.
 10. Eisenhofer G, Huynh TT, Elkahloun A, et al. Differential expression of the regulated catecholamine secretory pathway in different hereditary forms of pheochromocytoma. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2008; 295:E1223-33.
- G. 研究発表
1. 論文発表 該当なし
 2. 学会発表 該当なし
- H. 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

図1 褐色細胞腫：スクリーニングと診断アルゴリズム

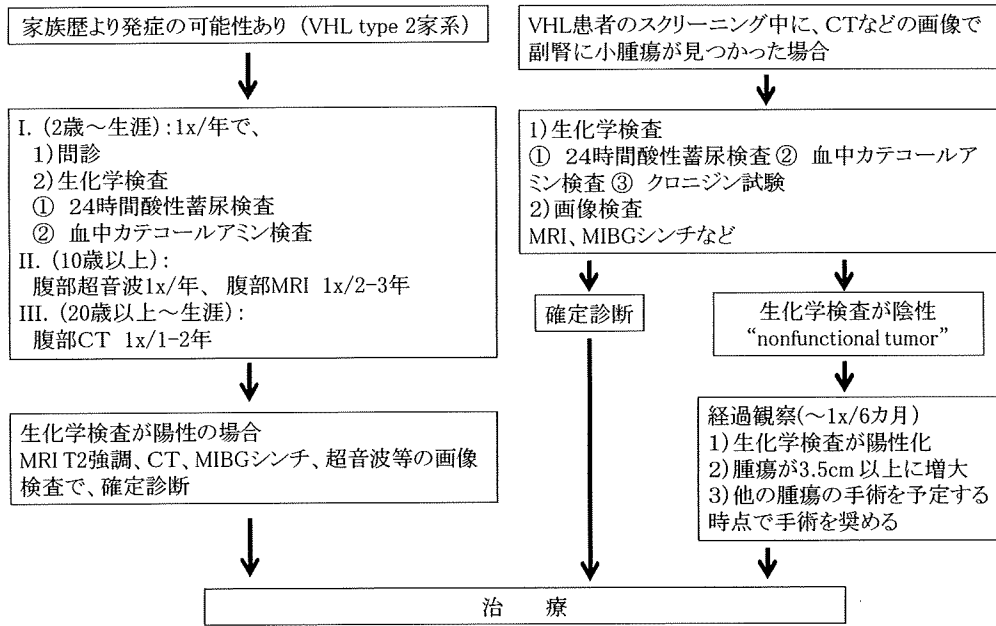


図1. 褐色細胞腫：スクリーニングと診断アルゴリズム

図2 カテコラミン代謝経路

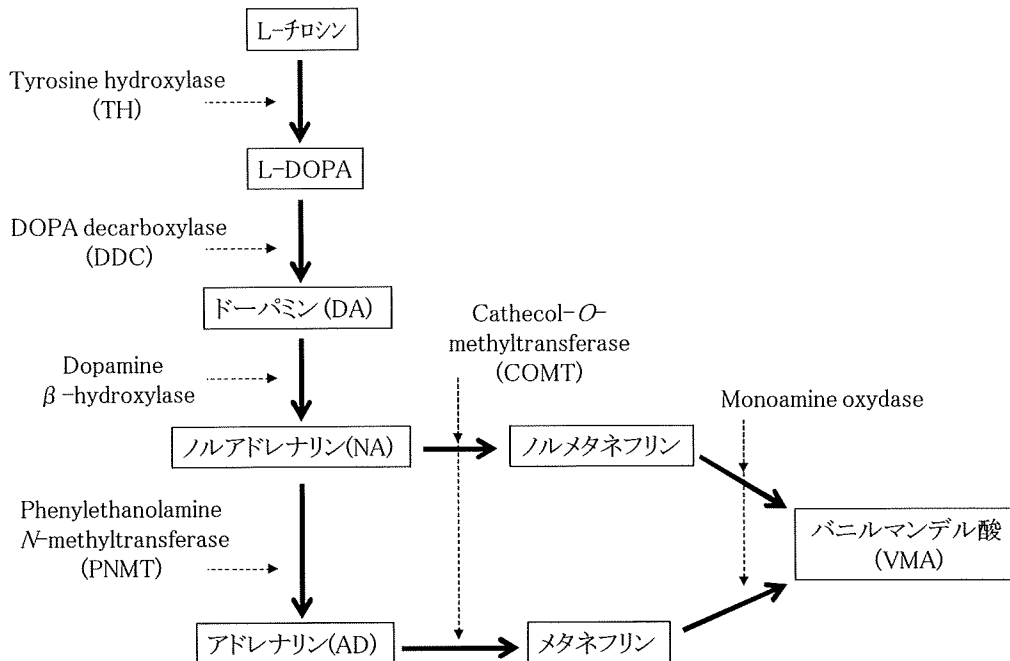


図2. カテコラミン代謝経路

精巣上体嚢腫の診断治療と経過観察

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】

精巣上体嚢腫は男性患者で1型、2型に関わらず同じ頻度で25-60%の患者に10才代以後で発生する。片側性、両側性、多発性である。平均、10x14mm程度の大きさとなる。症状としては陰嚢の違和感などがある。病的には拡張した精管の像であり多発性嚢胞を示す⁽¹⁾。両側性の場合には不妊症の可能性はある。但し不妊を防ぐ方法はない。診断は触診と超音波検査によって行う^(1, 2)。鑑別診断は精巣腫瘍が挙げられる。一般に無症状で悪性化の可能性はないため腫瘍摘出などの治療は必要なく保存的な経過観察でよい。過去に腎細胞癌の精巣上体への転移例があるため注意が必要である。

A. 研究目的

精巣上体嚢腫は男性のVHL病患者で一定の割合で発症するがその発症頻度や性質は不明である。また、精巣上体嚢腫に対しての対処方法も不明である。本研究ではVHL病で発症する精巣上体嚢腫についてその発症頻度や腫瘍の性質、対処方法を明らかにする目的で過去の文献的な調査を行い、その対処方法についてガイドラインを作成するための資料とした。

B. 研究方法

VHL病で発症する精巣上体嚢腫について、国内外の文献調査を行い、腫瘍としての性質を明らかにし、国内のVHL病について対処方法を検討しガイドラインを作成した。

C. 研究結果

下記の内容が主に海外の文献調査で判明した。

- 1) 精巣上体嚢腫は男性患者で1型、2型に関わらず同じ頻度で25-60%の患者に10才代で発生する。片側性、両側性、多発性である。
- 2) 平均、10x14mm程度の大きさとなる。症状としては陰嚢の違和感などがある。病的には拡張した精管の像であり多発性嚢胞を示す⁽¹⁾。
- 3) 両側性の場合には不妊症の可能性はある。不妊を防ぐ方法はない。
- 4) 診断は触診と超音波検査によって行う^(1, 2)。
- 5) 一般に無症状であり悪性化の恐れはなく治療の必要はない。

D. 考察

上記5項目の研究結果が明らかとなった。しかし、この結果はあくまで国外の文献検索で明らかになったものであり、今後、国内の調査結果を完遂して、その調査結果を

解析後に再度、考察を加える予定である。

E. 結論

精巣状態嚢腫は男性 VHL 病患者さんで 15 才以後に 25-60%で発症する。無症状で悪性化の恐れはない。しかし、両側性では不妊症になる可能性がある。

診断は触診と超音波検査によって行う。一般に治療の必要はなく経過観察とする。

F. 参考文献

1. Choyke PL, Glenn GM, Wagner JP, et al. Epididymal cystadenomas in von Hippel-Lindau disease. Urology.

1997;49:926-31.

2. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease. Lancet. 2003;361:2059-67.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

網膜血管腫の経過観察と診断治療

研究報告者 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

【研究要旨】

網膜血管腫の経過観察と診断・治療に関するアルゴリズムを作成した。本アルゴリズムのポイントは以下の3点である。1) 新生児より経過観察を開始する、2) 眼底検査により診断するが、蛍光眼底造影検査などの補助検査も重要である、3) 治療の基本は網膜光凝固であり合併症に対して手術を行うが、傍視神経乳頭型では網膜光凝固が不可能な場合もある。アンケート調査を進め、網膜血管腫患者の実態を詳細に把握することにより、本アルゴリズムが改良される。

A. 研究目的

網膜血管腫の経過観察、診断、治療に関するアルゴリズムの作成。

B. 研究方法

1) 網膜血管腫の経過観察、診断、治療に関する過去の論文を参考にし、アルゴリズムを作成した。

2) 網膜血管腫について発症年齢を中心に調査し、各家系における患者実数を調査した。今回は過去の調査をもとに、実際にVHL病患者さんの診療を行っている脳神経外科、眼科、泌尿器科、内科（膵臓学会会員）221名の医師にアンケートを依頼した。

C. 研究結果

1) アルゴリズムの作成
経過観察、検査、治療と導入時期に関して、以下のアルゴリズムが作成できた。(図1-3)

2) アンケート調査結果

106名から回答が得られアンケートの回収率は48%であった。本邦の結果は中枢神経血管芽腫に似るが、10代と30代に高いピークをもつ。中枢神経血管芽腫と同様に55才まで比較的高頻度に発症する。欧米の報告に比べて発症年齢が高い傾向がある。(図4)

D. 考察

1) 経過観察

アンケート調査の結果からも5歳未満で発症する症例が存在し、発症年齢が不明の症例も多いことが分かり、アルゴリズムに提唱した「新生児で眼底検査を行うこと」の意義が確認できた。しかし、どの程度の間隔で経過観察すべきかについては、アンケート調査を進め、発症から治療を受け始めるまでの期間などを把握する必要がある。

2) 検査

網膜光干渉断層検査など新しい検査機器が開発され精度の高い検査を行うことができるようになった。

3) 治療

周辺部型、傍視神経乳頭型にかかわらず網膜光凝固が基本である。しかし、後者では網膜光凝固を行うことのできない症例が存在する。以前はこれらの症例に対する治療法はなかったが、近年、生物学的製剤硝子体注射や光線力学療法が試みられ、その有効性が報告されている。適応外治療であり、各施設の倫理委員会で審査を受ける必要がある。これらの治療がVHL網膜血管腫に適応となることが期待される。

E. 結論

網膜血管腫の経過観察、診断、治療に関するアルゴリズムを作成した。アンケート調査を進め、本アルゴリズムを改変することにより、VHL網膜血管腫の早期発見、早期治療に役立つと考えられる。

F. 参考文献

1. 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.
2. Webster AR, Maher ER, Moore AT. Clinical characteristics of ocular

angiomatosis in von Hippel-Lindau disease and correlation with germline mutation. *Arch Ophthalmol.* 1999;117:371-8.

3. Singh AD, Nouri M, Shields CL, et al. Treatment of retinal capillary hemangioma. *Ophthalmology.* 2002;109:1799-806.
4. 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.
5. Schmidt-Erfurth UM, Kusserow C, Barbazetto IA, et al. Benefits and complications of photodynamic therapy of papillary capillary hemangiomas. *Ophthalmology.* 2002;109:1256-66.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 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

図 1

経過観察

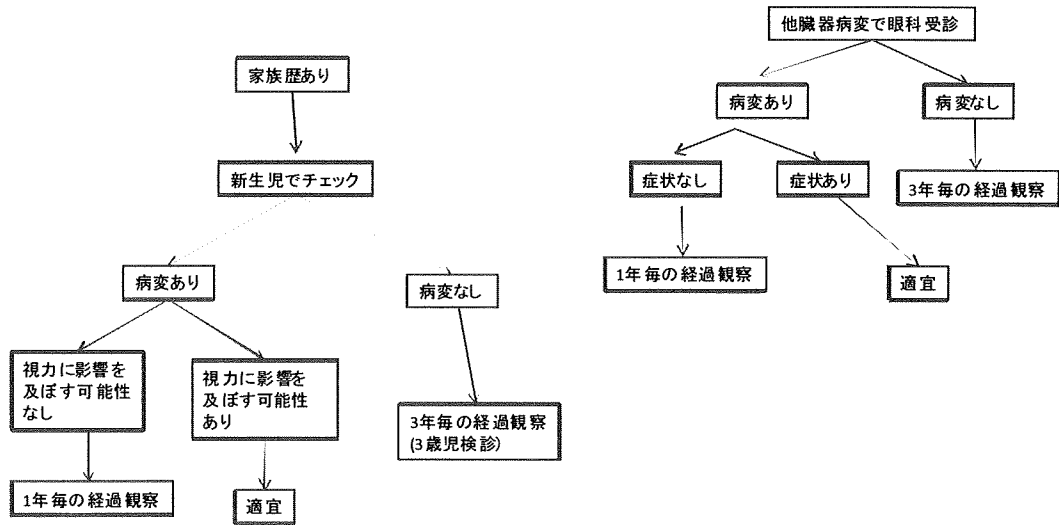


図 2

検査

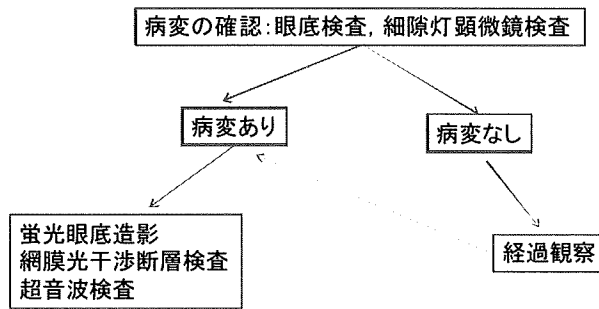
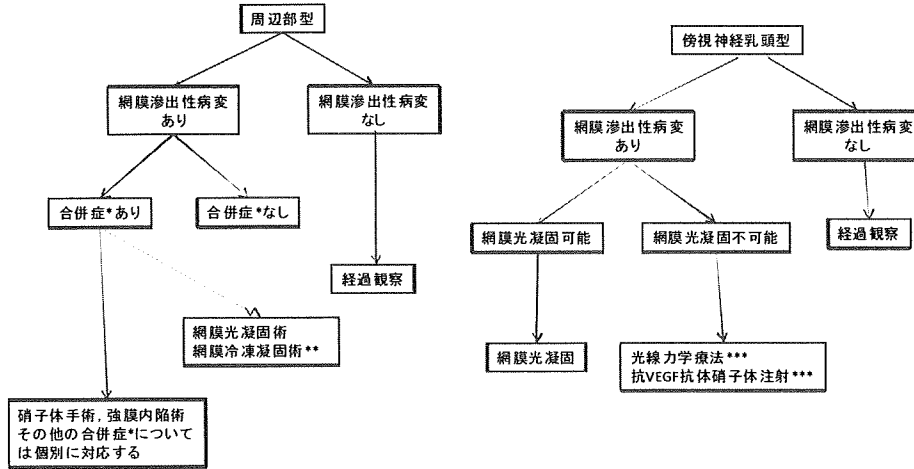


図 3

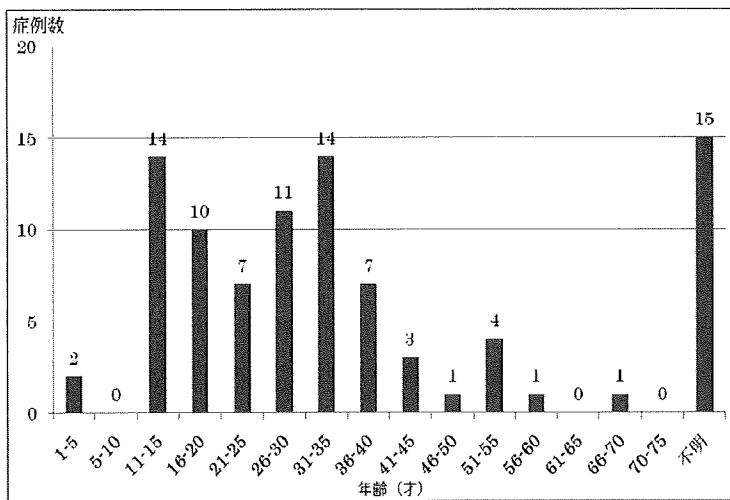
治療と導入時期

目標: 機能障害を最小限にする



*網膜剥離, 黄斑上膜, その他
 **網膜冷凍凝固は網膜硝子体への影響を考えると推奨できない
 ***網膜血管腫には適応外の治療(有効性に関する報告は数少ない). 各施設のIRB受審が必要

図 4



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

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）

研究報告者 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
伊藤 鉄英 九州大学病院肝臓膵臓胆道内科

【研究要旨】

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について以下の指針（案）を策定した。

1. 膵臓神経内分泌腫瘍の経過観察方法

- ・包括的な腹部臓器の経過観察の一環として 15 歳より Dynamic CT 検査を行う。
- ・同腫瘍のない場合、3 年毎に腹部 Dynamic CT 検査を行う。
- ・同腫瘍があり遠隔転移のない症例では、6-12 か月後に再度腹部 Dynamic CT 検査を行い、2 つの予後因子（①最大腫瘍サイズ $\geq 2\text{cm}$ 、②腫瘍の倍増速度 ≤ 500 日）の有無により次の検査時期ならびに治療適応を決定する。

- ・同腫瘍があり遠隔転移のある症例は治療（下記）の適用とする。

2. 膵臓神経内分泌性腫瘍の治療指針

- ・遠隔転移の有無にかかわらず、切除可能な症例は手術を行う。
- ・手術は腫瘍核出術を基本とし、可能な限り膵機能を温存する術式を考慮する。
- ・手術不可能、非根治手術または術後に再発した症例の場合、低分化型の膵神経内分泌癌であれば CDDP および VP-16 併用の全身化学療法が適応となる（保険適応なし）。高分化型の膵神経内分泌癌では分子標的薬（mTOR 阻害剤）などの臨床試験、Octreotide 投与（非機能性腫瘍には保険適応なし）、または経過観察とする。

- ・肝転移が存在する症例では、塞栓術、抗癌剤肝動注、ラジオ波焼灼などの治療を考慮する。

3. 膵嚢胞性病変（漿液性嚢胞線腫）の経過観察方法と治療の指針

- ・臨床症状（多臓器の圧迫症状など）のない場合、特に経過観察の必要はないが、膵臓神経内分泌腫瘍に対する経過観察に際し膵嚢胞性病変についても評価する。
- ・臨床症状の出現時に切除術を考慮する。

A. 研究目的

VHL 病に見られる腫瘍型のなかで、膵臓

神経内分泌性腫瘍（Pancreatic neuroendocrine tumor）は死亡原因となる

病変である。一方、VHL 病に見られる膵嚢胞性病変は原則的に良性であるが、時に他の膵嚢胞性腫瘍病変との鑑別を要することがある。これまで、VHL 病における膵病変の診断や経過観察については、主として欧米からの報告が散見されてきたが、本邦での報告は皆無に等しい。本研究で VHL 病に見られる膵病変の診断と経過観察について、本邦のコンセンサス（案）を策定し、全身疾患である VHL 病に対する系統的な経過観察と治療指針の策定を目指す。

B. 研究方法

VHL 病に見られる膵病変（膵臓神経内分泌性腫瘍、膵嚢胞性病変）についての文献を検索した。これらの報告をもとに、わが国の臨床および研究の実態を考慮し、VHL 病に見られる膵病変の診断と経過観察について、専門医によるコンセンサス（案）を策定した。

C. 研究結果

VHL 病における膵臓神経内分泌性腫瘍と膵嚢胞性病変に対する経過観察と治療について以下の指針（案）を策定した。

1. 膵臓神経内分泌腫瘍

1-1. 経過観察（サーベイランス）方法

- ・包括的な腹部臓器の経過観察の一環として 15 歳より Dynamic CT 検査を行う。
- ・同腫瘍のない場合は 3 年毎に腹部 Dynamic CT 検査を行う。
- ・同腫瘍があり遠隔転移のない症例では、6-12 か月後に再度腹部 Dynamic CT 検査を行い、2 つの予後因子（①最大腫瘍サイズ $\geq 2\text{cm}$ 、②腫瘍の倍増速度 ≤ 500 日）の有無により次回の検査時期ならびに治療適応を

決定する。

- 1) 予後因子=0、2-3 年後に腹部 Dynamic CT 検査を行う。
- 2) 予後因子=1、6-12 ヶ月後に再度腹部 Dynamic CT 検査を行う。
- 3) 予後因子=2、治療適応（下記）とする。

・同腫瘍があり遠隔転移のある症例は治療（下記）の適用とする。

1-2. 治療の指針

・治療適用ありとされる症例には以下の原則に従い治療を行う。

- 1) 遠隔転移の有無にかかわらず、切除可能な症例は手術を行う。
- 2) 手術は腫瘍核出術を基本とし、可能な限り膵機能を温存する術式を考慮する。
- 3) 手術不可能、非根治手術または術後に再発した症例：低分化型の膵神経内分泌癌（WHO 分類 3）であれば CDDP および VP-16 併用の全身化学療法が適応となる（保険適応なし）。高分化型の膵神経内分泌癌（WHO 分類 2）では現在まで確立した全身化学療法のコンセンサスはないが、分子標的薬（mTOR 阻害剤）などの臨床試験、Octreotide（サンドスタチン LAR®）投与（非機能性腫瘍には保険適応なし）、または経過観察とする。
- 4) 肝転移が存在する場合は、いずれの組織型においても塞栓術、抗癌剤肝動注、ラジオ波焼灼などの治療も考慮する。

2. 膵嚢胞性病変（漿液性嚢胞線腫）

2-1. 経過観察（サーベイランス）方法

- ・臨床症状（多臓器の圧迫症状など）のない場合、特に経過観察の必要はない。膵臓神経内分泌性腫瘍に対する経過観察に際し、膵嚢胞性病変についても評価する。

2-2. 治療の指針

・臨床症状（多臓器の圧迫症状）の出現時に切除術を考慮する。

D. 考察

1. 膵臓神経内分泌腫瘍

1-1. 背景（一般的臨床事項）

VHL 病の 8-17% の症例において膵臓神経内分泌性腫瘍の合併がみられる¹。VHL 病に合併する膵臓神経内分泌性腫瘍のほとんどは非機能性（無症候性）であり、小さな腫瘍では症状のないことが多い¹⁻³。一方、VHL 病では比較的若年より腹部のサーベイランス検査が行われるため、VHL 病のない一般の非機能性膵臓神経内分泌性腫瘍に比べ、早期（小さな腫瘍サイズ、遠隔転移なし）に発見されることが多い⁴。また、一般の（VHL 病のない）非機能性膵臓神経内分泌性腫瘍の 60-90% の症例では診断時すでに遠隔転移が見られるのに対し、VHL 病における膵臓神経内分泌性腫瘍の診断時に遠隔転移の見られる症例は 11-20% と少ない⁴。VHL 病の有無によらず膵臓神経内分泌性腫瘍の発育は一般に緩徐であり、予後は良好である。膵臓神経内分泌性腫瘍が原因となる死亡例は VHL 病全体の 0.3%（n=633）、膵臓神経内分泌性腫瘍を合併した VHL 病の 1.9%（n=108）と報告されている²。VHL 病における膵臓神経内分泌性腫瘍は褐色細胞腫との合併例（type II）が多い傾向にあるが^{4, 5}、否定的な報告もあり⁶、定説は得られていない。

1-2. 経過観察（サーベイランス）方法（図 1 アルゴリズムを参照）

これまでの報告において、膵臓神経内分

泌性腫瘍を合併した VHL 病の最年少例は 12 歳（女性）で⁷、16 歳の報告例²が続く。腎癌に対するサーベイランスは 15 歳から開始されること、放射線被曝の影響、造影剤による腎障害などを考慮し、膵臓を含めた包括的な腹部臓器のサーベイランスは 15 歳より腹部 Dynamic CT 検査を行うことが推奨される（初回腹部 CT サーベイランス）。小さい膵臓神経内分泌性腫瘍の描出感度は Dynamic CT 検査が最も優れており、診断は容易であることが多いが⁸、肝転移病変では MRI が有効なこともある⁹。海外では octreotide scintigraphy が有用とされているが日本では施行できない。なお、VHL 病の特殊性として、腎癌を有する、あるいは腎癌の手術歴のある症例では、腹部造影 CT 検査において腎臓癌の膵臓転移巣が膵臓神経内分泌性腫瘍と同様の hypervascular な腫瘍性病変として描出されるため、鑑別に注意が必要である。

初回の腹部 CT サーベイランス（15 歳時）において膵臓神経内分泌性腫瘍のない場合は、腎臓癌、褐色細胞腫を含めた腹部サーベイランスとして、3 年後（毎）の腹部 Dynamic CT 検査が推奨される（図 1）。一方、膵臓神経内分泌性腫瘍があり、さらに遠隔転移を伴っている症例は治療適用となる（下記「治療の指針」を参照）。膵臓神経内分泌性腫瘍のサーベイランスにおいて問題となるのは、膵臓神経内分泌性腫瘍があり遠隔転移のない症例の取り扱いである。一般の（VHL 病のない）非機能性膵臓神経内分泌性腫瘍は悪性が多いため、2 cm を超える腫瘍はすべて手術の適応と考えられている^{10, 11}。一方、VHL 病における膵臓神経内分泌性腫瘍は多発あるいは再発が多いた

め、手術適応の決定には慎重を要する。

Blansfieldらは膵臓神経内分泌性腫瘍を合併したVHL病108症例を転移の有無で群別し(転移例9例)、臨床像を比較検討した²。その結果、①最大腫瘍径 ≥ 3 cm、②VHL遺伝子エクソン3の変異、③腫瘍の増殖速度 ≤ 500 日の3つが予後因子として抽出された。すなわち、これら3つの予後因子のない症例あるいは1因子のみを有する症例では遠隔転移が見られなかったのに対し、2因子をもつ症例では33%、3因子を有する症例では67%に遠隔転移が見られた²。以上の結果より、彼らは予後因子なしの症例では2-3年毎、1因子の症例では6-12ヶ月毎の診察と腹部CT検査を行い、2-3因子を持つ症例では手術を考慮することを推奨している²。しかし、我が国では遺伝子検査を希望されない場合があり、また遺伝子異常の検出率も80%程度に留まる¹²。従って、我が国のVHL病サーベイランスに遺伝子検査結果を含むのは時期尚早と考えられ、今回のサーベイランスから除外した。

一方、腫瘍の増殖速度は腫瘍の悪性を反映すると考えられ、経過観察中に手術適応を判断するうえで重要な因子であり、今回のサーベイランスに採用した。腫瘍の増殖速度の判定には少なくとも2度のCT検査が必要であり、膵臓神経内分泌性腫瘍があり遠隔転移のない症例では6-12ヶ月後に再度腹部Dynamic CT検査を行う。この際、腫瘍径 ≥ 2 cmの症例ではより短い検査間隔(6ヶ月後)、腫瘍系 < 2 cmの症例では1年後の再検査が推奨される。2回目のサーベイランスCT検査により2つの予後因子(①最大腫瘍サイズ ≥ 2 cm、②腫瘍の増殖速度 ≤ 500 日)を判定し、経過観察ならびに治療

適応を決定する(図1)。なお、本サーベイランスでは予後因子の最大腫瘍径として2cm以上を採用した。Blansfieldらの提唱した予後因子の腫瘍径は3cm以上であるが²、上記のように遺伝子検査結果を予後因子から除外したこと、2cm径の膵臓神経内分泌性腫瘍でも遠隔転移のある症例があること²、一般の(VHL病のない)膵臓神経内分泌性腫瘍では腫瘍径2cm以上で手術が推奨されていること^{10,11}を考慮し、予後因子における最大腫瘍径を2cm以上とした。これら2つの予後因子のない症例は2-3年後に、1因子を持つ症例では6-12ヶ月後に3回目のサーベイランスCT検査を行う(図1)。一方、2因子とも陽性の症例は高い転移の可能性があり、何らかの治療が必要と考えられる。

1-3. 治療の指針(図2アルゴリズムを参照)

WHOでは膵臓神経内分泌性腫瘍を生物学的活性、転移の有無、Ki-67/MIB-1指数、病理組織学的分化度、血管への浸潤、腫瘍径に基づいて、高分化型膵神経内分泌腫瘍、高分化型膵神経内分泌癌、低分化型膵神経内分泌癌に分類している(表1)^{13,14}。低分化型膵神経内分泌癌は高分化型に比較し悪性度が高い。従って、切除可能な症例は手術が原則であるが、組織型また転移の有無により治療方針が異なる(図2)。前述のようにVHL病における膵臓神経内分泌性腫瘍はすべて非機能性である。一般の(VHL病のない)非機能性膵臓神経内分泌性腫瘍とは病態が異なるが、一般の非機能性膵臓神経内分泌性腫瘍では、低分化腫瘍、結節性の転移、肝転移、Ki-67 $> 5\%$ 、体重減少の5因子が有意に予後と相関することが報告さ