

1. VHL 病の歴史

フォン・ヒッペル・リンドウ (von Hippel-Lindau, VHL) 病 (あるいは症候群) (MIM193300) は、常染色体優性遺伝性の疾患で、複数の臓器に腫瘍性あるいは嚢胞性病変を多発する。発症病変としては、網膜血管腫、中枢神経系 (小脳、延髄、脊髄) の血管芽腫、膵臓の神経内分泌腫瘍・嚢胞、副腎褐色細胞腫、腎臓の癌・嚢胞、精巣上体嚢胞腺腫、さらに内耳リンパ嚢の腫瘍や女性の子宮広間膜の嚢胞腺腫なども報告されている。

歴史的には、ドイツの眼科医である Eugen von Hippel が網膜の多発血管腫例、家族例に注目し、19 世紀末から 20 世紀初頭にかけてこれらを報告している^(1, 2)。またスウェーデンの神経病理医である Arvid Lindau は、網膜のみでなく中枢神経系にも血管腫を多発する家族例の病理検索所見を報告した^(3, 4)。その後本疾患の臨床病態が、Melmon ら、さらに Lamiell らによって整理され、本疾患は先の二人の医師名を冠して von Hippel-Lindau 病と呼ばれるようになっていく^(5, 6)。1988 年に Seizinger らは家系の連鎖解析により、ヒト染色体 3 番短腕上に原因遺伝子の局在を推定した⁽⁷⁾。その 5 年後に、米国 NIH/NCI のグループが中心となり、positional cloning 法により 3p25 領域より原因遺伝子の同定に成功し、von Hippel-Lindau 病 (VHL) 遺伝子として 1993 年に報告した⁽⁸⁾。

2. 発生機構、VHL 蛋白の機能

VHL 遺伝子は癌抑制遺伝子 (tumor suppressor gene) に分類され、Knudson が提唱した 2-hit の機構で 2 つのアレル (allele) に変異が起こればその機能が消失し、細胞の腫瘍化が始まると考えられる。VHL 家系患者では、遺伝的変異 (germline mutation) により、出生時に既に片側の VHL 遺伝子の不活性化が起こっており (1-hit)、その後対立 allele に体細胞変異 (somatic mutation) が起こることによって (2-hit)、遺伝子機能が完全に消失する。一方散发例の淡明細胞型腎癌などでも VHL 遺伝子の高頻度の変異、不活性化が検出されるが、この場合には、2 回の体細胞変異が起きている。臨床的に VHL 病と診断された家系患者においては 80~90% で、この遺伝子の遺伝的変異が検出できるので、この遺伝子変異を指標にした、いわゆる遺伝子診断 (DNA test) が行われている。

VHL 遺伝子は 3 つの exon より構成されており、ヒトゲノム上では 3p25.3 上の約 13,000bp の領域に存在し、そこから全長約 4.5kb の mRNA が転写される⁽⁹⁾。mRNA の蛋白翻訳領域は 639 塩基であるが、アミノ酸 1 番と 54 番の 2 か所のメチオニンより翻訳が開始され、それぞれ 213 と 160 アミノ酸 (約 30kd と 19kd のサイズ) の VHL 蛋白が作られ、両者とも腫瘍抑制機能を持っている^(10, 11)。

VHL 蛋白 (pVHL) の機能でこれまでもっともよく解析されているのが、E3 ubiquitin ligase 複合体としての機能であり、転写因子 HIF (hypoxia-inducible factor) (低酸素誘導因子) の分解制御を行っている。pVHL は α 、 β の 2 つの構造機能領域 (domain) からなり、 α -domain で Elongin C、さらに Elongin B、CUL2、RBX1 と結合し、E3 ubiquitin ligase 複合体 (VHL/E3 complex) を形成する^(12, 13, 14)。もう一方の β -domain で標的蛋白と結合するが、このユビキチン化標的蛋白のひとつが、翻訳後修飾 (プロリン残基の水酸化) をうけた HIF α である。転写因子 HIF は HIF α と HIF β の 2 分子のヘテロ複合体を形成し、さらに HIF α に cofactor である CBP/p300 が結合し、転写因子として機能活性を持つ。HIF α は正常酸素圧状態では HIF prolyl hydroxylase (HPH) によりプロリン残基 (HIF1 α では 402、564 番、HIF2 α では 405、531 番のアミノ酸) が水酸化され翻訳後修飾をうける。HPH により水酸化 (翻訳後修飾) された HIF α 蛋白は VHL/E3 complex でポリユビキチン化され、その後 26S proteasome で急速に分解される^(15, 16)。一方低酸素状態では HIF α のユビキチン化と分解が抑制され、HIF α は核内に移行し HIF β と結合し、遺伝子 promoter 内の HRE (hypoxia response element) に結合し様々な遺伝子の転写を促進する⁽¹⁷⁾。

HIF により転写される遺伝子はこれまでに 100 以上が知られており、i) 血管新生、ii) 細胞内アシドーシス補正、iii) グルコースの取り込み・嫌氣的解糖系の促進、クエン酸回路の抑制、iv) 細胞接着性の低下、運動性・転移能の促進、マトリックスの再構成、など様々な機能に関わっている^(17, 18, 19, 20)。一方 VHL が不活性化した細胞では、正常酸素圧状態においても HIF α の分解ができず、HIF はこれらの遺伝子群を恒常的、非生理的に発現させ、これが細胞の腫瘍化に結びついていることが想定されている。i) に関連する遺伝子としては、VEGF、PDGFB、ANGPT2 等が知られており、血管の内皮細胞や周皮細胞 (pericyte) の増殖を促進し、血管の新生・成熟・維持などの作用を持つ。VHL 病で特徴的な血管芽腫や淡明細胞型腎癌では腫瘍血管の造成が顕著であり、VEGF も高発現している。

さらに、VHL 蛋白は HIF 調節以外にも様々な機能を持つことが想定されており、i) 神経細胞の apoptosis 抑制と褐色細胞腫の発生機構、ii) fibronectin (FN1)、type IV collagen との結合と細胞外マトリックスの構成調節、iii) 細胞の primary cilia の形成と嚢胞形成、などについても現在解析が進みつつある^(21, 22)。

3. 発症する腫瘍とその特徴

中枢神経系（脳脊髄）血管芽腫、網膜血管（芽）腫、内耳リンパ嚢腫、膵臓嚢胞、膵臓神経内分泌腫瘍、腎嚢胞、腎細胞癌、褐色細胞腫、精巣状態嚢腫、子宮広間膜嚢腫などが発症する。表1に海外、主に米国での発症年齢と発症頻度を示す。発症する腫瘍はどれも多発性で再発性、若年発症という特徴を持っている。典型は中枢神経系血管芽腫であり多発性、再発性で神経症状を示し、患者のQOLの著しい低下を起こす。腎細胞癌と膵臓神経内分泌腫瘍は、多発性且つ再発性で、他臓器転移を示す悪性腫瘍である。まれに副腎褐色細胞腫が悪性所見を示す。本邦における各腫瘍と嚢胞の発症頻度と患者数は詳細な調査結果がないため不明である。

表1 VHL病で発症する腫瘍

| 臓器 | 病変 | 発症年齢（歳） | 頻度（%） |
|-------------|---------|---------|-------|
| 網膜 | 血管芽腫 | 1-67 | 40-70 |
| 中枢神経系 | 血管芽腫 | 9-78 | 60-80 |
| 小脳 | | | 44-72 |
| 脳幹 | | | 10-25 |
| 脊髄 | | | 13-50 |
| 内耳 | 内耳リンパ嚢腫 | 12-50 | 11-16 |
| 膵 | 嚢胞 | 13-80 | 17-61 |
| | 神経内分泌腫瘍 | 16-68 | 8-17 |
| 腎 | 嚢胞 | 15- | 60-80 |
| | 腎細胞癌 | 20-60 | 25-50 |
| 副腎、パラガングリオン | 褐色細胞腫 | 3-60 | 10-20 |
| 精巣上体（男性） | 嚢腫 | 思春期以降 | 25-60 |
| 子宮広間膜（女性） | 嚢腫 | 16-46 | -10 |

注：本邦における各腫瘍と嚢胞の発症頻度は調査結果がないため不明である。

参考文献

1. von Hippel E. Vorstellung eines Patienten mit einer sehr ungewöhnlichen Netzhaut. Ber Deutsch Ophthal Ges; 24: 269, 1895.
2. Von Hippel E. Über eine sehr seltene erkrankung der Netzhaut. Klinische Beobachtungen. Graefes Arch Ophthalmol; 59: 83-106, 1904.

3. Lindau A. Angiomatosis retinae. *Acta pathologica et microbiologica Scandinavica*, Copenhagen; Suppl 1: 1-128, 1926.
4. Lindau A. Zur Frage der Angiomatosis Retinae und Ihrer Hirncomplication. *Acta Ophthal*; 4: 193-226, 1927.
5. Melmon KL, Rosen SW. Lindau's disease: review of the literature and study of a large kindred. *Am J Med*. 1964 Apr;36:595-617.
6. Lamiell JM, Salazar FG, Hsia YE. Von Hippel-Lindau disease affecting 43 members of a single kindred. *Medicine (Baltimore)*. 1989 Jan;68(1):1-29.
7. Seizinger BR, Rouleau GA, Ozelius LJ, Lane AH, Farmer GE, Lamiell JM, Haines J, Yuen JW, Collins D, Majoor-Krakauer D, et al. Von Hippel-Lindau disease maps to the region of chromosome 3 associated with renal cell carcinoma. *Nature*. 1988 Mar 17;332(6161):268-9.
8. Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M, Duh FM, Orcutt ML, Stackhouse T, Kuzmin I, Modi W, Geil L, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science*. 1993 May 28;260(5112):1317-20.
9. Renbaum P, Duh FM, Latif F, Zbar B, Lerman MI, Kuzmin I. Isolation and characterization of the full-length 3' untranslated region of the human von Hippel-Lindau tumor suppressor gene. *Hum Genet*. 1996 Dec;98(6):666-71.
10. Iliopoulos O, Kibel A, Gray S, Kaelin WG Jr. Tumour suppression by the human von Hippel-Lindau gene product. *Nat Med*. 1995 Aug;1(8):822-6.
11. Schoenfeld A, Davidowitz EJ, Burk RD. A second major native von Hippel-Lindau gene product, initiated from an internal translation start site, functions as a tumor suppressor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Jul 21;95(15):8817-22.
12. Kamura T, Koepp DM, Conrad MN, Skowyra D, Moreland RJ, Iliopoulos O, Lane WS, Kaelin WG Jr, Elledge SJ, Conaway RC, Harper JW, Conaway JW. Rbx1, a component of the VHL tumor suppressor complex and SCF ubiquitin ligase. *Science*. 1999 Apr 23;284(5414):657-61.
13. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, Clifford SC, Vaux EC, Cockman ME, Wykoff CC, Pugh CW, Maher ER, Ratcliffe PJ. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature*. 1999 May 20;399(6733):271-5.

14. Stebbins CE, Kaelin WG Jr, Pavletich NP. Structure of the VHL-ElonginC-ElonginB complex: implications for VHL tumor suppressor function. *Science*. 1999 Apr 16;284(5413):455-61.
15. Ivan M, Kondo K, Yang H, Kim W, Valiando J, Ohh M, Salic A, Asara JM, Lane WS, Kaelin WG Jr. HIF α targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O₂ sensing. *Science*. 2001 Apr 20;292(5516):464-8. Epub 2001 Apr 5.
16. Jaakkola P, Mole DR, Tian YM, Wilson MI, Gielbert J, Gaskell SJ, Kriegsheim AV, Hebestreit HF, Mukherji M, Schofield CJ, Maxwell PH, Pugh CW, Ratcliffe PJ. Targeting of HIF- α to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O₂-regulated prolyl hydroxylation. *Science*. 2001 Apr 20;292(5516):468-72.
17. Pouyssegur J, Dayan F, Mazure NM. Hypoxia signalling in cancer and approaches to enforce tumour regression. *Nature*. 2006 May 25;441(7092):437-43.
18. Kelly BD, Hackett SF, Hirota K, Oshima Y, Cai Z, Berg-Dixon S, Rowan A, Yan Z, Campochiaro PA, Semenza GL. Cell type-specific regulation of angiogenic growth factor gene expression and induction of angiogenesis in nonischemic tissue by a constitutively active form of hypoxia-inducible factor 1. *Circ Res*. 2003 Nov 28;93(11):1074-81.
19. Ceradini DJ, Kulkarni AR, Callaghan MJ, Tepper OM, Bastidas N, Kleinman ME, Capla JM, Galiano RD, Levine JP, Gurtner GC. Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1. *Nat Med*. 2004 Aug;10(8):858-64.
20. Manalo DJ, Rowan A, Lavoie T, Natarajan L, Kelly BD, Ye SQ, Garcia JG, Semenza GL. Transcriptional regulation of vascular endothelial cell responses to hypoxia by HIF-1. *Blood*. 2005 Jan 15;105(2):659-69.
21. Frew IJ, Krek W. pVHL: a multipurpose adaptor protein. *Sci Signal*. 2008 Jun 17;1(24):pe30.
22. Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau tumour suppressor protein: O₂ sensing and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2008 Nov;8(11):865-73.

4. 臨床診断基準

1. 血縁者に VHL 病がいる場合。

網膜血管腫、中枢神経系血管芽腫、腎臓癌、褐色細胞腫、膵臓の病気（膵嚢胞・膵臓の神経内分泌腫瘍）精巣上体嚢胞腺腫があることが診断されている患者さん。

2. 血縁者に VHL 病がない場合。

① 中枢神経血管芽腫と網膜血管腫または多発性中枢神経血管芽腫が過去又は現在ある患者さん。

② 中枢神経血管芽腫または網膜血管腫と以下にのべる病気がある患者さん。

腎臓癌・褐色細胞腫

膵臓の病気（膵嚢胞・膵臓の神経内分泌腫瘍）

精巣上体嚢胞腺腫

<解説>

診断基準は、家族歴がある場合とない場合で異なり、家族歴がある場合は VHL 病で見られる病変が一つでも認められれば VHL 病と診断できるが、家族歴がない場合は VHL 病で見られる腫瘍が異なる 2 つ以上の臓器に存在すれば VHL 病と診断される。多発性血管芽腫は従来、VHL 病の診断基準を厳密には満たさなかったが、2003 年の Lonser らの報告以降、多発性血管芽腫があれば VHL 病と診断するというように変わってきている^(1, 2)。今回の診断基準も Lonser らの報告に準じた。多発性血管芽腫で家族歴がない場合は、厳密には、遺伝子診断で VHL 遺伝子異常が確認されれば確実に VHL 病と診断できる。

参考文献

1. Lonser R, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan M, Oldfield EH: von Hippel-Lindau disease. Lancet 361: 2059-2067, 2003
2. Hes FJ, Hoppener JW, Lips CJ: Pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease. J Clin Endocrinol Metabol 88: 969-974, 2003

5. 臨床的分類

<要約>

表2 VHL病の分類

| 分類 | 腎細胞癌 | 褐色細胞腫 | 網膜血管腫 | 中枢神経系血管芽腫 |
|---------|------|-------|-------|-----------|
| VHL病1型 | + | - | + | + |
| VHL病2型A | - | + | + | + |
| VHL病2型B | + | + | + | + |
| VHL病2型C | - | + | - | - |

<解説>

褐色細胞腫を合併して発症しないか、発症するかで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）と分類する。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。2型のものの多くはVHL蛋白がElongin Cと結合する部位の一部のアミノ酸の異常が多い。全体の中で2型のしめる割合は10-20%といわれる。

6. 診断法

1. 臨床的診断法（検査法）

① 中枢神経血管芽腫

造影 MRI による特徴的な濃染像と嚢胞様の所見で診断する。

② 内耳リンパ嚢腫

造影 MRI（場合により造影 CT 追加）にて診断する。頭部の中枢神経系血管芽腫の診断の際に同時に行っておくことが望ましい。

③ 網膜血管腫

散瞳下眼底検査、細隙灯顕微鏡検査にて特徴的な血管腫像を示す。

④ 褐色細胞腫

（スクリーニング検査）

- i. 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）
- ii. 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、i が、ii より精度が高く、奨められる。

（画像検査）

Dynamic CT（造影 CT の早期相）、単純 MRI で多発性の特徴的な腫瘍所見を示す。

⑤ 腎細胞癌

Dynamic CT（造影 CT の早期相）、単純 MRI で多発性の特徴的な腫瘍所見を示す。多くで腎嚢胞の所見を合併する。同じ CT で膵嚢胞、膵臓の神経内分泌腫瘍を同時に診断することが望ましい。

⑥ 膵嚢胞

腎細胞癌を診断する際の造影 CT、特徴的な多発性嚢胞の所見を示す。

⑦ 膵臓神経内分泌腫瘍

Dynamic CT（造影 CT の早期相）で濃染する腫瘍像を示す。

膵臓癌の診断の際の造影 CT で同時に診断することが望ましい。

<解説>

中枢神経系血管芽腫では造影 MRI（Cr 値が 1.5 を超えない場合）が推奨される。内耳リンパ嚢腫は造影 MRI、造影 CT が推奨される。内耳リンパ嚢腫は中枢神経系血管芽腫の診断時に同時に行えば被爆や医療費の無駄を防ぐことができる。網膜血管腫では散瞳下眼底検査による腫瘍の検索、細隙灯顕微鏡検査によるぶどう膜炎や緑内障などの合併症の有無を確認が推奨される。褐色細胞腫では①尿中アドレナリンまたはノルアドレナリン ②尿中メタネフリンまたはノル

メタネフリン、但し基準値上限の3倍以上を陽性とする。血中カテコールアミン、また部位診断としては単純 T2MRI、MIBG シンチグラフィ、Dynamic CT (造影 CT の早期相) も有用であるが、高血圧発作の誘発に注意が必要である。腎細胞癌では Dynamic CT (造影 CT の早期相)、但し造影剤アレルギー、腎機能障害等で造影 CT が出来ない場合は単純 MRI が推奨される。膵臓神経内分泌腫瘍では Dynamic CT (造影 CT の早期相) が推奨される。そのためこれらの検査は腎細胞癌の診断時に同時に行えば被爆や医療費の無駄を防ぐことができる。これらの詳細は各腫瘍の診断治療指針及び経過観察指針を参考にしていきたい。

2. 遺伝子診断

<要約>

塩基配列解析法と MLPA 法 (注①) にて 84%で診断できる。

(但し、これらは現在、保険適応はない。)

注① MLPA 法: DNA の大規模な欠失を診断する PCR を利用した検査方法である。

<解説>

遺伝学的検査に関するガイドラインなどによれば発病率が 100%の疾患であり、予防法治療法が確立しており、治療によって QOL が保たれる疾患は遺伝子診断を行うことが出来る疾患とされる。これより VHL 病は遺伝子診断で予後を改善する疾患であると考えられる⁽¹⁾。

遺伝子診断に関する手続きを簡単にのべると、対象者に目的、方法、血縁者への影響も含め予想される結果、検査精度(検査の限界)などを分かり易く説明した上で、被験者の意志により文書の同意で行い、さらに疾患の内容について十分の遺伝カウンセリングを行い、遺伝子診断を施行する。未成年者の場合は親権者の代諾によって行う。結果、開示の際は対象者の意志で知る権利と知らないでいる権利を保障されている。現在、保険適応はなく行っている施設は高知大学医学部泌尿器科のみである。

VHL 遺伝子は 639 塩基 (213 アミノ酸) であるが、splice 部位の以上、3' 側の異常や、大規模な DNA 鎖の欠失なども存在する。過去の解析結果では VHL 病の本邦における遺伝子診断の診断率は本邦例では 84%である⁽²⁾。診断結果の内訳は塩基配列解析で対象者の 75%が診断可能であり、困難な大規模の DNA の欠失を伴い塩基配列解析では不可能などでは MLPA 法によれば残りの 9%が診断可能である^(3, 4)。本邦では VHL 病 2 型の多くはアミノ酸 167 の置換を示す。即ち褐色細胞腫を合併している家系である⁽²⁾。

参考文献

1. 遺伝学的検査に関するガイドライン H15年8月 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.
2. 自験例、未発表
3. Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, Zwiijnenburg D, Diepvens F, Pals G. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Res.* 2002, 30(12):e57.
4. J. S. Huang, C. J. Huang, S. K. Chen, C. C. Chien, C. W. Chen and C. M. Lin Associations between VHL genotype and clinical phenotype in familial von Hippel-Lindau disease. *Euro J Clin Invest.* 2007, 37:492-500

7. 各腫瘍の経過観察と治療の指針

この項で、各腫瘍の診断治療、経過観察、またそのアルゴリズムについて述べる。過去の経験か VHL 病は幼小児期より発症し、VHL 病の家系内で未発症の者や、遺伝子診断によって既に潜在性患者と診断を受けている者の場合は発症前にある年齢から CT、MRI 等の検査を定期的に受けて経過観察を行うことが必要である。また、治療しても多くの腫瘍は再発性でありさらに経過観察を行う必要がある。この点から幾つかの腫瘍では特に発症前の診断を含む経過観察と診断と治療という 2 項目に分けて述べる。また、中枢神経系血管芽腫の項では「放射線治療」が特別な治療項目位置を占めており、その評価を述べる必要があると考えられたので別項目として入れた。

① 中枢神経系血管芽腫の経過観察と診断治療

i) 中枢神経系血管芽腫の経過観察

<要約>

- ハイリスク群（遺伝子検査陽例、または家族歴がある場合、他臓器の発症で VHL 病と診断された場合）は 11 歳より 2 年ごとに造影 MRI 検査を行う。
- 小脳など：2cm 以下、脊髄 1 cm 以下の無症候性腫瘍でも嚢胞や腫瘍周囲に浮腫を伴う場合は急速に増大する可能性がある⁽¹⁾、半年－1 年に 1 回の経過観察を行う。

<解説>

Lonser らの報告⁽¹⁾によると、脳脊髄血管芽腫の平均（範囲）発症年齢は、部位別でそれぞれ、小脳 33（9-78）歳、脳幹 32（12-46）歳、脊髄 33（12-66）歳である。このデータをもとに、他の臓器病変の発症が先行し、VHL 病と診断された場合は、11 歳から脳脊髄 MRI（造影、T1, T2, Flair 像）を 2 年に 1 回行う。症候性腫瘍もしくは無症候性腫瘍（小脳：2cm 以上、脊髄 1 cm 以上）が発見された時点で摘出術もしくは定位照射を行う。そのサイズ以下の無症候性腫瘍でも嚢胞や腫瘍周囲に浮腫を伴う場合は急速に増大する可能性がある⁽²⁾、半年－1 年に 1 回の経過観察を行う。

参考文献

1. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, et al. von Hippel-Lindau disease. Lancet 2003;361:2059-67.
2. Ammerman JM, Lonser RR, Dambrosia J, Butman JA, Oldfield EH. Long-term

natural history of hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease: implications for treatment. J Neurosurg 2006;105:248-55.

ii) 中枢神経系血管芽腫の診断と治療

<要約>

- 中枢神経系の血管芽腫は症候性のものは脳幹部髄内腫瘍を除いて手術摘出を行う。
- 無症候性腫瘍には原則的には症候性となった時に行うが脊髄腫瘍では 1cm 以上、または増大傾向が有るものは無症状でも手術が推奨される。

<解説>

中枢神経系の血管芽腫は主に小脳、脳幹、脊髄に発生する。MRI にて腫瘍が確認された症候性のものは脳幹部髄内腫瘍の場合を除いて基本的に腫瘍摘出術が推奨される。脊髄腫瘍と脳幹部腫瘍は症状が進行すると摘出を行っても症状の著明な改善が少ないことから、症状が軽度であるうちに摘出手術を考慮する。実質性の腫瘍は全摘出を行い、嚢胞を伴う腫瘍は、壁在結節のみ摘出する。無症候性の腫瘍に関しては、腫瘍実質・嚢胞ともに一定速度で増大するとは限らず、ある時期に急速に増大する事があるので定期的な MRI 検査を継続する事が重要である。また嚢胞は実質腫瘍よりも増大速度が速いため注意が必要である。

小脳の無症候性腫瘍は症候性になってから手術を行う事を原則とするが、1) 直径が 2cm 以上、2) 画像上腫瘍または嚢胞の急速に拡大をみたものは無症候性であっても手術による摘出が推奨される。

脊髄腫瘍は無症候性でも 1) 1cm 以上、2) 腫瘍の周辺に浮腫を伴うもの、または 3) 定期的な MRI により腫瘍または嚢胞の増大が見られるものは摘出を行う。(文献 7 参照)

脳幹部腫瘍は、症候性または 1cm 以上の無症候性のもので、なおかつ脳幹表面に位置するものは早期手術による摘出術を考慮する。脳幹深部に存在するのは手術による摘出が困難なものもあり放射線治療も考慮する(第 8 章 アルゴリズム参照)。

参考文献

1. Wanebo JE, Lonser RR, et al: The natural history of hemangioblastomas of the central nervous system in patients with von Hippel-Lindau disease. J Neurosurg 98:82-94., 2003
2. Jagannathan J, Lonser RR, et al. Surgical management of cerebellar

- hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease. J Neurosurg. 108(2):210-222., 2008
3. Lonser RR, Weil RJ, et al. Surgical management of spinal cord hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease. J Neurosurg. 98(1):106-116., 2003
 4. Weil RJ, Lonser RR, et al. Surgical management of brainstem hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease. J Neurosurg. 98(1):95-105., 2003
 5. Ammerman JM, Lonser RR, et al. Long-term natural history of hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease: implications for treatment. J Neurosurg. 105(2):248-255., 2006
 6. Kanno H, Yamamoto I, Nishikawa R, et al. Spinal cord hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. Spinal Cord. 47(6):447-452, 2009
 7. Vera Van Velthoven, Peter C. Reinacher, Joachim Klisch, et al., Treatment of intramedullary hemangioblastomas, with special attention to Von Hippel-Lindau disease. Neurosurgery 53:1306-1314., 2003

iii) 中枢神経系血管芽腫に対する放射線治療

<要約>

- 外科手術の適応がないと判断された場合に定位放射線治療は考慮される
- 脊髄・脳幹部発生のもも含めて効果は期待される
- 腫瘍制御率は8割ほどである
- 拡大するのう胞には適切な治療法ではない

<解説>

放射線治療は、症候性となったものあるいは増大傾向を続ける腫瘍に対して、手術摘出リスクが高く適応でないと判断される時に第2選択肢として用いられる。文献上の報告例では定位放射線治療による腫瘍制御率（少なくとも腫瘍が増大しない）は80%以上である。2009年のMossらの報告では、定位放射線治療をされた31例82病変での局所制御率は、3年で85%、5年で82%であったとされる。5例で放射線壊死（平均腫瘍辺縁線量 28.2Gy）が発生し、その内の2例が症候性であった。一方、照射前に症候性であった41病変中の36病変（88%）で臨床症状が改善した。脊髄血管芽腫の治療成績は頭蓋内病変と同様である。拡大するのう胞成分が問題となる例には放射線治療の選択は適切ではない。VHL特有の問題は、定位放射線治療をした腫瘍に近接した部位に新たに腫瘍が増大した場合に、追加の照射では放射線照射野の重複が生じることである。

参考文献

1. Ammerman JM, Lonser RR, Dambrosia J, Butman JA, Oldfield EH: Long-term natural history of hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease: implications for treatment. *J Neurosurg* 105: 248-255, 2006
2. Chang SD, Meisel JA, Hancock SL, Martin DP, McManus M, Adler JR Jr.: Treatment of hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease with linear accelerator-based radiosurgery. *Neurosurgery*. 1998 Jul;43(1):28-34; discussion 34-5.
3. Jawahar A, Kondziolka D, Garces YI, Flickinger JC, Pollock BE, Lunsford LD.: Stereotactic radiosurgery for hemangioblastomas of the brain. *Acta Neurochir (Wien)*. 2000;142(6):641-4; discussion 644-5.
4. Kano H, Niranjana A, Mongia S, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD.: The role of stereotactic radiosurgery for intracranial hemangioblastomas. *Neurosurgery*. 2008 Sep;63(3):443-50; discussion 450-1.
5. Koh ES, Nichol A, Millar BA, Ménard C, Pond G, Laperriere NJ.: Role of fractionated external beam radiotherapy in hemangioblastoma of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Dec 1;69(5):1521-6. Epub 2007 Sep 14.
6. Matsunaga S, Shuto T, Inomori S, Fujino H, Yamamoto I.: Gamma knife radiosurgery for intracranial haemangioblastomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2007 Oct;149(10):1007-13; discussion 1013. Epub 2007 Aug 23.
7. Moss JM, Choi CY, Adler JR Jr, Soltys SG, Gibbs IC, Chang SD.: Stereotactic radiosurgical treatment of cranial and spinal hemangioblastomas. *Neurosurgery*. 2009 Jul;65(1):79-85; discussion 85.
8. Niemelä M, Lim YJ, Söderman M, Jääskeläinen J, Lindquist C.: Gamma knife radiosurgery in 11 hemangioblastomas. *J Neurosurg*. 1996 Oct;85(4):591-6.
9. Park YS, Chang JH, Chang JW, Chung SS, Park YG: Gamma knife surgery for multiple hemangioblastomas. *J Neurosurg* 102 [Suppl]:97-101, 2005.
10. Patrice SJ, Sneed PK, Flickinger JC, Shrieve DC, Pollock BE, Alexander E 3rd, Larson DA, Kondziolka DS, Gutin PH, Wara WM, McDermott MW, Lunsford LD, Loeffler JS.: Radiosurgery for hemangioblastoma: results of a multiinstitutional experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996

Jun 1;35(3):493-9.

11. Smalley SR, Schomberg PJ, Earle JD, Laws ER Jr, Scheithauer BW, O' Fallon JR: Radiotherapeutic considerations in the treatment of hemangioblastomas of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18:1165-1171, 1990.
12. Tago M, Terahara A, Shin M, Maruyama K, Kurita H, Nakagawa K, Ohtomo K.: Gamma knife surgery for hemangioblastomas. *J Neurosurg.* 2005 Jan;102 Suppl:171-4.
13. Wang EM, Pan L, Wang BJ, Zhang N, Zhou LF, Dong YF, Dai JZ, Cai PW, Chen H.: The long-term results of gamma knife radiosurgery for hemangioblastomas of the brain. *J Neurosurg.* 2005 Jan;102 Suppl:225-9.

内耳リンパ嚢腫の経過観察と診断治療

<要約>

- 中枢神経系血管芽腫 Screening 時の MRI で同時に内リンパ嚢胞腺腫の有無を経過観察時に診断する。
- 発見された場合は聴力低下に注意しながら積極的に手術を行う。

<解説>

内リンパ嚢腫自体は稀な疾患であるが、VHL 病の 11–16%に合併する^(3, 4)。また片側の内リンパ嚢腫を合併する VHL 病患者の約 30%は対側の内リンパ嚢腫もいずれ発症する。平均（範囲）発症年齢は 22（12–50）歳である⁽¹⁾。画像で腫瘍を認めた時点での症状は、聴力障害（100%）、耳鳴り（77%）、めまい、平衡感覚失調（62%）、顔面神経麻痺（8%）である⁽¹⁾。聴覚の喪失は平均 3～6 ヶ月かけて進行することもある^(5, 6)。一度聴力を失えばその回復は非常に困難である。早い段階で症状を監視し慎重に対処することは聴覚を温存するためには重要である。VHL 患者の約 60%にとらえがたい聴覚変調がある。画像検査では MRI の Flair 像が有用で、膜迷路で血腫を示唆する異常な信号は、微小な内リンパ嚢腫を示す所見であり、その時点で手術ができれば聴力を温存することが可能であると報告されている^(7, 8)。したがって、脳脊髄血管芽腫と同様に 11 歳時から経過観察を行い、聴力の問診を忘れず、内リンパ嚢腫の存在を念頭に入れて、頭蓋内 MRI（特に Flair 像）で本腫瘍を見逃さないようにする。見つければ手術を積極的に行う。

参考文献

1. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 2003;361:2059-67.
2. Ammerman JM, Lonser RR, Dambrosia J, Butman JA, Oldfield EH. Long-term natural history of hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease: implications for treatment. *J Neurosurg* 2006;105:248-55.
3. Manski TJ, Heffner DK, Glenn GM, Patronas NJ, Pikus AT, Katz D, et al. Endolymphatic sac tumors. A source of morbid hearing loss in von Hippel-Lindau disease. *JAMA* 1997;277:1461-6.
4. Choo D, Shotland L, Mastroianni M, Glenn G, van Waes C, Linehan WM, et al. Endolymphatic sac tumors in von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg* 2004;100:480-7.
5. Lonser RR, Kim HJ, Butman JA, Vortmeyer AO, Choo DI, Oldfield EH. Tumors of the endolymphatic sac in von Hippel-Lindau disease. *N Engl J Med*

2004;350:2481-6.

6. Kim HJ, Butman JA, Brewer C, Zalewski C, Vortmeyer AO, Glenn G, et al. Tumors of the endolymphatic sac in patients with von Hippel-Lindau disease: implications for their natural history, diagnosis, and treatment. *J Neurosurg* 2005;102:503-12.
7. Sugiura M, Naganawa S, Teranishi M, Nakashima T. Three-dimensional fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging findings in patients with sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 2006;116:1451-4.
8. Jagannathan J, Butman JA, Lonser RR, Vortmeyer AO, Zalewski CK, Brewer C, et al. Endolymphatic sac tumor demonstrated by intralabyrinthine hemorrhage. Case report. *J Neurosurg* 2007;107:421-5.

網膜血管腫の経過観察と診断治療

<要約>

- 新生児より経過観察を開始する。
- 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。
- 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。
傍視神経乳頭型では網膜光凝固が不可能な場合もある。

<解説>

1. 経過観察^(1, 2)

家族歴のある場合は新生児で検査を行う。病変を認めない場合、3年毎に観察する。病変を認め視力に影響を及ぼす場合は適宜、影響を及ぼす可能性の低い場合は1年毎に観察する。他臓器病変を認めたため眼科検査を行う場合は、病変を認めなければ2年毎に観察する。病変を認め症状を認めた場合は適宜、症状がない場合は1年毎に観察する。

2. 検査^(1, 2)

眼底検査と細隙灯顕微鏡検査により診断する。病変を認める場合は蛍光眼底造影検査、網膜光干渉断層検査、超音波検査を行う。

3. 治療

i、周辺部型

網膜滲出性病変があれば網膜光凝固を行う⁽³⁾。網膜光凝固には病巣血管凝固と栄養血管凝固の2種類がある。合併症に対しては強膜内陥術や硝子体手術を行う。冷凍凝固術は網膜硝子体への影響を考えると推奨できない。

ii、傍視神経乳頭型

網膜滲出性病変を認め網膜光凝固可能な場合は網膜光凝固を行う⁽³⁾。不可能な場合の治療法は確立されていない。生物学的製剤硝子体注射⁽⁴⁾や光線力学療法⁽⁵⁾の効果が報告されているが、各施設の倫理委員会で審査を受ける必要がある。

(第8章 アルゴリズム参照)

参考文献

1. H Dollfus, P Massin and P Taupin *et al.*, Retinal hemangioblastoma in von Hippel-Lindau disease: a clinical and molecular study, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43 (2002), pp. 3067-3074
2. AR Webster, ER Maher and AT Moore, Clinical characteristics of ocular angiomas in von Hippel-Lindau disease and correlation with germline mutation, *Arch Ophthalmol* 117 (1999), pp. 371-378
3. AD Singh, M Nouri, CL Shields, JA Shields and N Perez, Treatment of

- retinal capillary hemangioma, *Ophthalmology* 109 (2002), pp. 1799–1806.
4. LP Aiello, DJ George and MT Cahill *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* 109 (2002), pp. 1745–1751.
 5. Schmidt–Erfurth UM, Kusserow C, Barbazetto IA, Laqua H. Benefits and complications of photodynamic therapy of papillary capillary hemangiomas. *Ophthalmology*. 109 (2002), pp. 1256–66.

褐色細胞腫の経過観察と診断治療

<要約>

●screeningとして家族歴より発症の可能性がある場合（VHL病2型家系）は下記が推奨される。

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的の場合に、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。

● $\alpha 1$ 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。

●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。

<解説>

(疫学、病態)

褐色細胞腫の発症頻度はVHL患者全体では10～20%である⁽¹⁾。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⁽²⁾。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⁽³⁾。

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⁽⁴⁾。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%）^(4,5)。