

(生化学)

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⁽⁴⁾。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^(4,6)。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⁽⁶⁾。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⁽⁷⁾。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⁽⁸⁾。

(スクリーニング)

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

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場合は多いことに注意。

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、(生化学)の項で述べたように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⁽⁹⁾。

(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ため、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^(9, 10)。

術後のフォローは、～1x/6ヶ月の間診と、～1x/年の尿・血液生化学検査とCT検査。(第8章 アルゴリズム参照)

参考文献

1. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, Oldfield EH. von Hippel-Lindau disease. *Lancet*. 2003 Jun 14;361(9374):2059-67.
2. Chen F, Kishida T, Yao M, Hustad T, Glavac D, Dean M, Gnarr JR, Orcutt ML, Duh FM, Glenn G, et al. Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene: correlations with phenotype. *Hum Mutat*. 1995;5(1):66-75.
3. Kaelin WG Jr. Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. *Nat Rev Cancer*. 2002 Sep;2(9):673-82.
4. Walther MM, Reiter R, Keiser HR, Choyke PL, Venzon D, Hurley K, Gnarr JR, Reynolds JC, Glenn GM, Zbar B, Linehan WM. 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 Sep;162(3 Pt 1):659-64.
5. Gimenez-Roqueplo AP, Lehnert H, Mannelli M, Neumann H, Opocher G, Maher ER, Plouin PF; European Network for the Study of Adrenal Tumours (ENS@T) Pheochromocytoma Working Group. Pheochromocytoma, new genes and screening strategies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Dec;65(6):699-705.
 6. Eisenhofer G, Lenders JW, Linehan WM, Walther MM, Goldstein DS, Keiser HR. Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *N Engl J Med*. 1999 Jun 17;340(24):1872-9.
 7. Eisenhofer G, Walther MM, Huynh TT, Li ST, Bornstein SR, Vortmeyer A, Mannelli M, Goldstein DS, Linehan WM, Lenders JW, Pacak K. Pheochromocytomas in von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2 display distinct biochemical and clinical phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 May;86(5):1999-2008.
 8. Eisenhofer G, Huynh TT, Elkahloun A, Morris JC, Bratslavsky G, Linehan WM, Zhuang Z, Balgley BM, Lee CS, Mannelli M, Lenders JW, Bornstein SR, Pacak K. Differential expression of the regulated catecholamine secretory pathway in different hereditary forms of pheochromocytoma. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008 Nov;295(5):E1223-33. Epub 2008 Oct 14
 9. Maranchie JK, Walther MM. Early identification of patients with von Hippel-Lindau disease at risk for pheochromocytoma. *Curr Urol Rep*. 2001 Feb;2(1):24-30.
 10. Yip L, Lee JE, Shapiro SE, Waguespack SG, Sherman SI, Hoff AO, Gagel RF, Arens JF, Evans DB. Surgical management of hereditary pheochromocytoma. *J Am Coll Surg*. 2004 Apr;198(4):525-34; discussion 534-5.

腎細胞癌の診断治療と経過観察の基準

<要約>

経過観察

●腎癌診断のためのスクリーニングは15歳に開始し、生涯にわたり経過観察する。診断方法としてはダイナミックCT（造影早期CT）が推奨される。（推奨グレードA）

診断と治療

●腫瘍径が2cmを超えたところで治療を考慮する。治療法としては腎温存手術が推奨される。（推奨グレードA）

●腎嚢胞については、サイズに関わらず経過観察が推奨される。

<解説>

① 腎細胞癌のスクリーニングおよび経過観察

VHL病に伴う腎癌の発症時期は15歳前後と考えられているため、腎癌のスクリーニングは15歳に開始する。画像診断法としては、ダイナミックCTが最も優れているが、腎機能障害がある場合はMRIを用いる。経過観察中に腫瘍性病変が確認された場合、年1-2回画像診断を行い、腫瘍径が2cmになるまで経過観察する。腫瘍径が2cmになった段階で腎病変に対する治療を考慮する。腎内に腫瘍性病変を認めない場合は、3年毎に画像診断を行なう。腎癌は生涯にわたって発症のリスクがあるため、経過観察については生涯にわたり行う必要がある。

② 腎細胞癌の治療

腫瘍病変（固形腫瘍および嚢胞内腫瘍）が2cm以上になった時点で、腫瘍に対する治療を勧める。以前は、欧米のガイドラインに従い3cmを基準としていたが、腎温存手術を考えた場合小径で治療を開始したほうが有利なこと、近年経皮的ラジオ波焼灼術（RFA）のような低侵襲治療が可能になったことを考慮して、2cmをカットオフとすることとした。手術の基本は、腎温存手術（腎部分切除術または腫瘍摘出術）であるが、腫瘍の存在部位（中心部発生例等）、腫瘍発見時の腫瘍径が大きいものや腫瘍数が多数である等の理由で腎温存手術が技術的に困難な場合は腎全摘除術も選択される。また近年施設によっては先進治療としてRFA（radiofrequency ablation, ラジオ波焼灼）も可能である。尚、腎嚢胞については、サイズに関わらず経過観察が推奨される。遠隔転移が出現または存在する症例に対しては、一般的な腎癌の有転移例と同様に腎癌診療ガイドラインに従い治療する。（第8章 アルゴリズム参照）

参考文献

1. Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease. Shinohara N, Nonomura K, Harabayashi T, Togashi M, Nagamori S, Koyanagi T. J Urol. 1995 Dec;154(6):2016-9.
2. Imaging-guided radiofrequency ablation of solid renal tumors. Farrell MA, Charboneau WJ, DiMarco DS, Chow GK, Zincke H, Callstrom MR, Lewis BD, Lee RA, Reading CC. AJR Am J Roentgenol. 2003 Jun;180(6):1509-13.
3. Management of von Hippel-Lindau-associated kidney cancer. Grubb RL 3rd, Choyke PL, Pinto PA, Linehan WM, Walther MM. Nat Clin Pract Urol. 2005 May;2(5):248-55.
4. Patterns of intervention for renal lesions in von Hippel-Lindau disease. Matin SF, Ahrar K, Wood CG, Daniels M, Jonasch E. BJU Int. 2008 Sep;102(8):940-5.
5. Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma and von Hippel-Lindau's disease: a single center experience. Roupret M, Hopirtean V, Mejean A, Thiounn N, Dufour B, Chretien Y, Chauveau D, Richard S. J Urol. 2003 Nov;170(5):1752-5.
6. 腎癌診療ガイドライン
http://minds.jcqhc.or.jp/stc/0057/1/0057_G0000158_GL.html 日本泌尿器科学会編、2007.

膵臓神経内分泌腫瘍 (Pancreatic neuroendocrine tumor; P-NET)

i) 膵臓神経内分泌腫瘍の経過観察

<要約>

- 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。
- P-NET のない場合は3年毎に腹部 Dynamic CT 検査を行う。
- P-NET があり、遠隔転移を伴っている症例は治療の適用となる。
(下記「治療の指針」を参照)。
- P-NET 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。
 - ・ 予後因子のない場合は2-3年後に腹部 Dynamic CT 検査を行う。
 - ・ 予後因子が1つの場合は6-12ヶ月後に再度腹部 Dynamic CT 検査を行う。
 - ・ 2つの予後因子が陽性の症例は治療適応となる。

<解説>

各腫瘍の経過観察 (サーベイランス) と治療の指針

(背景)

VHL 病の 8-17% の症例において膵臓神経内分泌性腫瘍 (Pancreatic neuroendocrine tumor; P-NET) の合併がみられる⁽¹⁾。VHL 病に合併する P-NET 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 P-NET 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 P-NET 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 P-NET 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 P-NET の発育は一般に緩徐であり、予後は良好である。P-NET が原因となる死亡例は VHL 病全体の 0.3% (n=633)、P-NET 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 P-NET は褐色細胞腫との合併例が多い傾向にあるが^(4, 5) (type II)、否定的な報告もあり⁽⁶⁾、定説は得られていない。

膵臓神経内分泌腫瘍の経過観察方法 (第8章アルゴリズム参照)

これまでの報告において、P-NET 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 P-NET 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⁾。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隣臓転移巣が P-NET 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 P-NET 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、P-NET 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）。P-NET のサーベイランスにおいて問題となるのは、P-NET 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 P-NET は悪性が多いため、2cm 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 P-NET 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 P-NET 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、② VHL 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度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、P-NET 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（第 8 章 経過観察アルゴリズム参照）。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 P-NET 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) P-NET 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 (第 8 章 経過観察アルゴリズム参照)。一方、2 因子とも陽性の症例は高い転移の可能性がある、何らかの治療が必要と考えられる。

ii) 膵臓神経内分泌性腫瘍の診断治療

<要約>

- 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。
 - ・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では；
 - ・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。
 - ・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。

<解説>

1. 膵臓神経内分泌性腫瘍の治療の指針 (第 8 章 治療アルゴリズム参照)

WHO では P-NET 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 P-NET はすべて非機能性である。一般の (VHL 病のない) 非機能性 P-NET とは病態が異なるが、一般の非機能性 P-NET 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れている⁽¹⁵⁾。

上記のサーベイランス (第 8 章 経過観察アルゴリズム参照) により治療適

用ありとされる症例には以下の原則に従い治療を行う（第 8 章 治療アルゴリズム参照）。すなわち、遠隔転移の有無にかかわらず、切除可能な症例は出術を行う。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。また、膵臓の手術に際し、他の腹部臓器の合併疾患に対する手術時期も考慮する。

手術不可能、非根治手術または術後に再発した症例では組織型検索が必要である。組織学的分化度に加え Ki-67/MIB-1 指数 (%) の検索も重要である。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）⁽¹⁶⁾。高分化型の膵神経内分泌癌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、NCCN ガイドライン (2009 年) では分子標的薬 (mTOR 阻害剤) などの臨床試験、サンドスタチン投与 (非機能性腫瘍には保険適応なし)、または経過観察の選択枝が提示されている⁽¹⁷⁾。最近、切除不能の高分化型非機能性の中腸神経内分泌腫瘍の患者を対象に Octreotide (サンドスタチン LAR[®]) の効果をみた RCT (PROMID 試験) により、Octreotide が無増悪期間を含めた予後を明らかに改善したとの報告があり⁽¹⁸⁾、非機能性の P-NET に対してもその効果が期待されている。低から中等度悪性度の進行性神経移行内分泌腫瘍に対する mTOR 阻害薬 RAD001 と Octreotide (サンドスタチン LAR[®]) の併用臨床第 II 相試験の結果では、部分寛解と不変が計 90% 程度であり腫瘍制御効果が期待されている⁽¹⁹⁾。また、いずれの組織型でも肝転移が存在する場合は、塞栓術、抗癌剤肝動注、ラジオ波焼灼などの治療も考慮すべきである⁽²⁰⁾。

表1. P-NETのWHO分類

WHO分類	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
生物学的活性	良性/低悪性度	低悪性度	高悪性度
転移	-	+/-	+
Ki-67/MIB-1指数(%)	<2	2~20	>20
病理組織学的分化度	高分化	高分化	低分化
血管浸潤	-	+	+

(文献23より改変引用)

膵嚢胞性病変（漿液性嚢胞線腫）

<要約>

膵嚢胞性病変の経過観察

●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。
P-NET 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。

膵嚢胞性病変の診断治療

●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。

<解説>

VHL 病の 7-71%の症例において膵嚢胞性病変が見られ、組織型の判明した症例ではほとんどが漿液性嚢胞線腫（Serous cystadenoma : SCA）である^(3, 6, 21, 22)。膵臓 SCA の悪性化はごく稀であり、嚢胞径が大きくなり他臓器の圧迫症状などの臨床症状が出現するまで、経過観察あるいは治療の必要はない⁽¹⁾。ただし、成人の VHL 症例では、悪性化する可能性のある他の膵嚢胞性病変（膵管内粘液性乳頭腫瘍および粘液性嚢胞腫瘍）との鑑別に注意が必要である。

参考文献

1. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, Oldfield EH. von Hippel-Lindau disease. *Lancet*. 2003;361:2059-67.
2. Blansfield JA, Choyke L, Morita SY, Choyke PL, Pingpank JF, Alexander HR, Seidel G, Shutack Y, Yuldasheva N, Eugeni M, Bartlett DL, Glenn GM, Middleton L, Linehan WM, Libutti SK. 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.
3. Hough DM, Stephens DH, Johnson CD, Binkovitz LA. Pancreatic lesions in von Hippel-Lindau disease: prevalence, clinical significance, and CT findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1994;162:1091-4.
4. Yamasaki I, Nishimori I, Ashida S, Kohsaki T, Onishi S, Shuin T. Clinical characteristics of pancreatic neuroendocrine tumors in Japanese patients with von Hippel-Lindau disease. *Pancreas*. 2006;33:382-5.
5. Binkovitz LA, Johnson CD, Stephens DH. Islet cell tumors in von Hippel-Lindau disease: increased prevalence and relationship to the multiple endocrine neoplasias. *AJR Am J Roentgenol*. 1990;155:501-5.
6. Hammel PR, Vilgrain V, Terris B, Penfornis A, Sauvanet A, Correas

- JM, Chauveau D, Balian A, Beigelman C, O'Toole D, Bernades P, Ruszniewski P, Richard S. Pancreatic involvement in von Hippel-Lindau disease. The Groupe Francophone d'Etude de la Maladie de von Hippel-Lindau. *Gastroenterology*. 2000;119:1087-95.
7. Langrehr JM, Bahra M, Kristiansen G, Neumann HP, Neumann LM, Plöckinger U, Lopez-Hänninen E. Neuroendocrine tumor of the pancreas and bilateral adrenal pheochromocytomas. A rare manifestation of von Hippel-Lindau disease in childhood. *J Pediatr Surg*. 2007;42:1291-4.
 8. Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, Eriksson B, Krenning EP, de Herder WW, Goede A, Caplin M, Oberg K, Reubi JC, Nilsson O, Delle Fave G, Ruszniewski P, Ahlman H, Wiedenmann B; European Neuroendocrine Tumour Society. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology*. 2004;80:394-424.
 9. Reznick RH. CT/MRI of neuroendocrine tumours. *Cancer Imaging*. 2006;6:S163-77.
 10. Triponez F, Goudet P, Dosseh D, Cougard P, Bauters C, Murat A, Cadiot G, Niccoli-Sire P, Calender A, Proye CA; French Endocrine Tumor Study Group. Is surgery beneficial for MEN1 patients with small (< or = 2 cm), nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumor? An analysis of 65 patients from the GTE. *World J Surg*. 2006;30:654-62.
 11. Lairmore TC, Chen VY, DeBenedetti MK, Gillanders WE, Norton JA, Doherty GM. Duodenopancreatic resections in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg*. 2000;231:909-18.
 12. Hattori K, Teranishi J, Stolle C, Yoshida M, Kondo K, Kishida T, Kanno H, Baba M, Kubota Y, Yao M. Detection of germline deletions using real-time quantitative polymerase chain reaction in Japanese patients with von Hippel-Lindau disease. *Cancer Sci*. 2006;97:400-5.
 13. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH. *Histological Typing of Endocrine Tumours*, ed 2. WHO International Histological Classification of Tumours. Berlin, Springer, 2000.
 14. Klöppel G, Anlauf M. Epidemiology, tumour biology and histopathological classification of neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:507-17.

15. Bettini R, Boninsegna L, Mantovani W, Capelli P, Bassi C, Pederzoli P, Delle Fave GF, Panzuto F, Scarpa A, Falconi M. Prognostic factors at diagnosis and value of WHO classification in a mono-institutional series of 180 non-functioning pancreatic endocrine tumours. *Ann Oncol.* 2008;19:903-8.
16. Vilar E, Salazar R, Pérez-García J, Cortes J, Oberg K, Tabernero J. Chemotherapy and role of the proliferation marker Ki-67 in digestive neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer.* 2007;14:221-32.
17. NCCN guideline for neuroendocrine tumor.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/neuroendocrine.pdf
18. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Bläker M, Harder J, Arnold C, Gress T, Arnold R; PROMID Study Group. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol.* 2009;27:4656-63.
19. Yao JC, Phan AT, Chang DZ, Wolff RA, Hess K, Gupta S, Jacobs C, Mares JE, Landgraf AN, Rashid A, Meric-Bernstam F. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. *J Clin Oncol.* 2008;26:4311-8.
20. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, Caplin M, Delle Fave G, Kaltsas GA, Krenning EP, Moss SF, Nilsson O, Rindi G, Salazar R, Ruszniewski P, Sundin A. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol.* 2008;9:61-72.
21. Libutti SK, Choyke PL, Bartlett DL, Vargas H, Walther M, Lubensky I, Glenn G, Linehan WM, Alexander HR. Pancreatic neuroendocrine tumors associated with von Hippel Lindau disease: diagnostic and management recommendations. *Surgery.* 1998;124:1153-9.
22. Neumann HP, Dinkel E, Brambs H, Wimmer B, Friedburg H, Volk B, Sigmund G, Riegler P, Haag K, Schollmeyer P, et al. Pancreatic lesions in the von Hippel-Lindau syndrome. *Gastroenterology.* 1991;101:465-71.
23. Klöppel G. Tumour biology and histopathology of neuroendocrine

tumours. Best Prac Res Clin Endocrinol Metab 2007;21:15-31.

精巣上体嚢腫の診断治療と経過観察

<要約>

- 診断は触診と超音波検査によって行う。
- 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。

<解説>

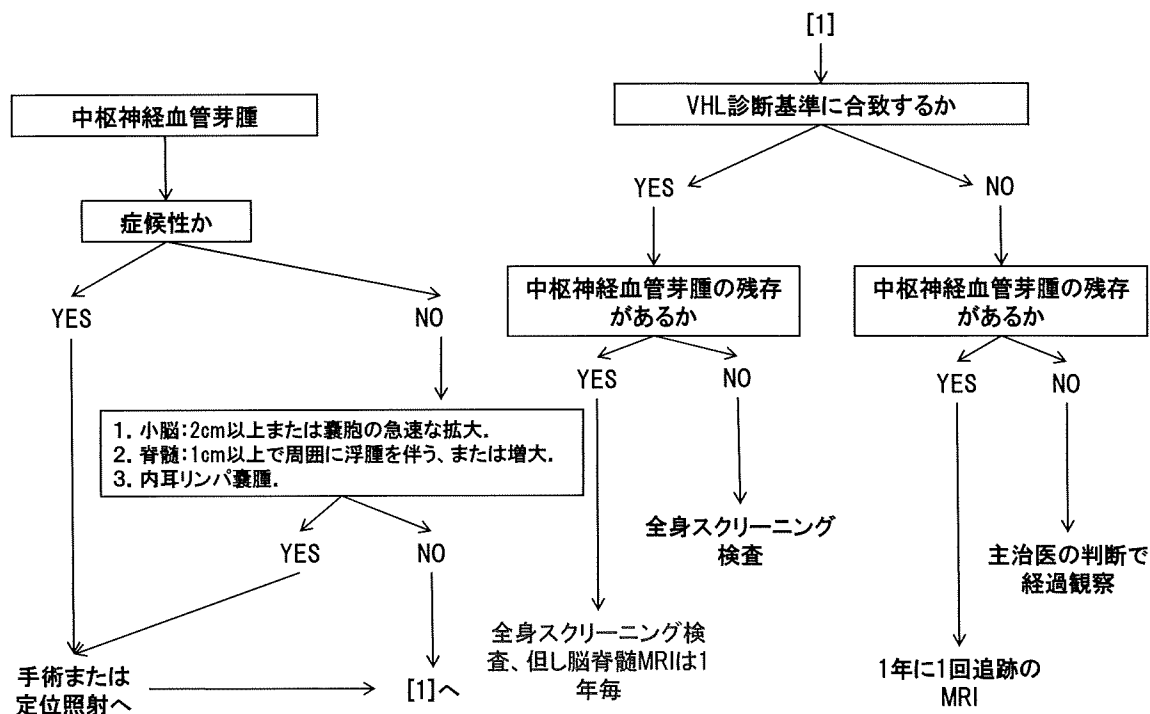
男性患者で1型、2型に関わらず同じ頻度で25-60%の患者に10才代で発生する。片側性、両側性、多発性である。平均、10x14mm程度の大きさとなる。症状としては陰嚢の違和感などがある。病的には拡張した精管の像であり多発性嚢胞を示す⁽¹⁾。両側性の場合には不妊症の可能性はある。但し不妊を防ぐ方法はない。診断は触診と超音波検査によって行う^(1, 2)。鑑別診断は精巣腫瘍が挙げられる。悪性化の可能性はないため腫瘍摘出などの治療は必要なく保存的な経過観察でよい。過去に腎細胞癌の精巣上体転移例があるため注意が必要である（第8章アルゴリズム参照）。

参考文献

3. Choyke PL, Glenn GM, Wagner JP, Lubensky IA, Thakore K, Zbar B, Linehan WM, Walther MM. Epididymal cystadenomas in von Hippel-Lindau disease. *Urology*. 1997 49(6):926-31.
4. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EM, Libutti SK, Linehan, WM, Oldfield EH. von Hippel-Lindau disease. *LANCET*. 2003, 361:2059-67.

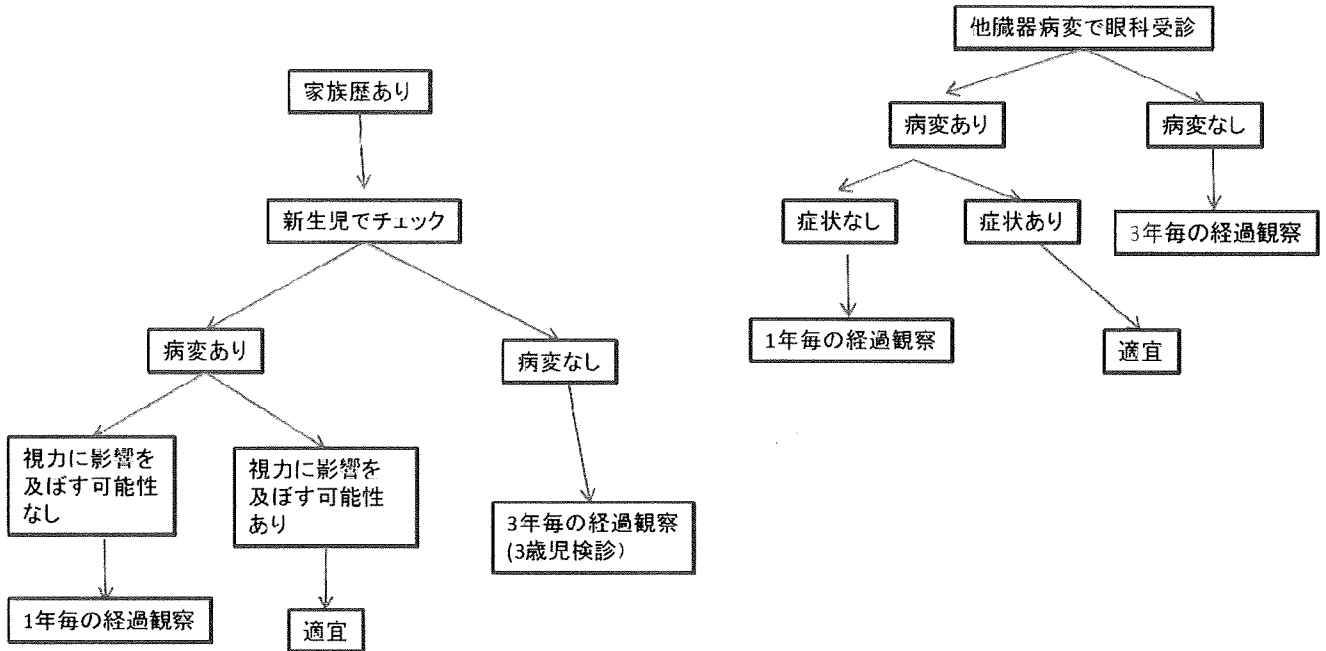
8. VHL 病の経過観察と診断治療：アルゴリズム

i. 中枢神経系血管芽腫診断・治療アルゴリズム

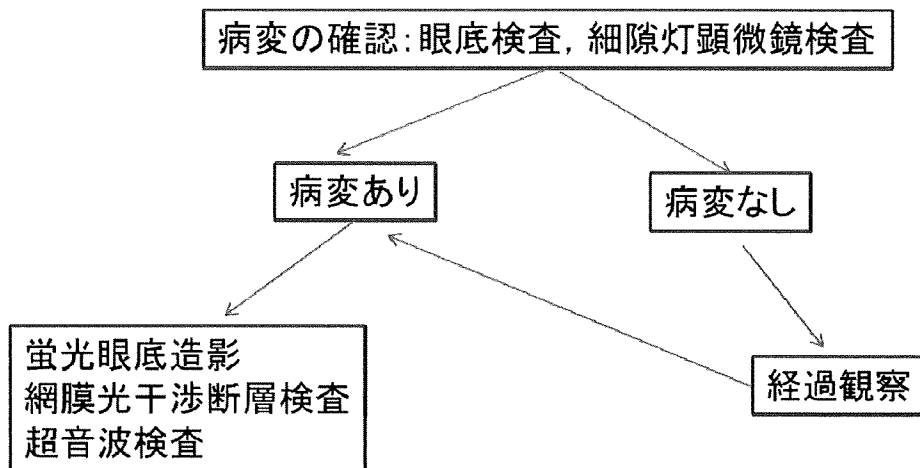


ii. 網膜血管腫 アルゴリズム

1) 網膜血管腫 経過観察

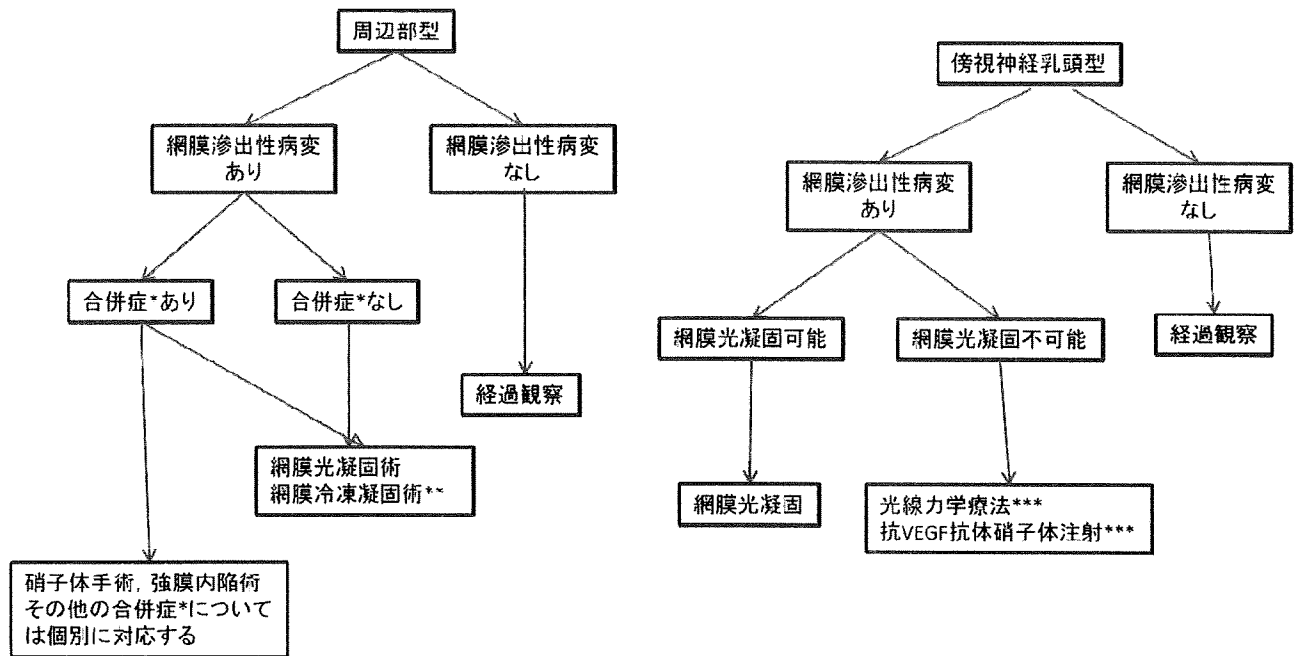


2) 網膜血管腫 検査



3) 網膜血管腫 治療導入時期

目標: 機能障害を最小限にする

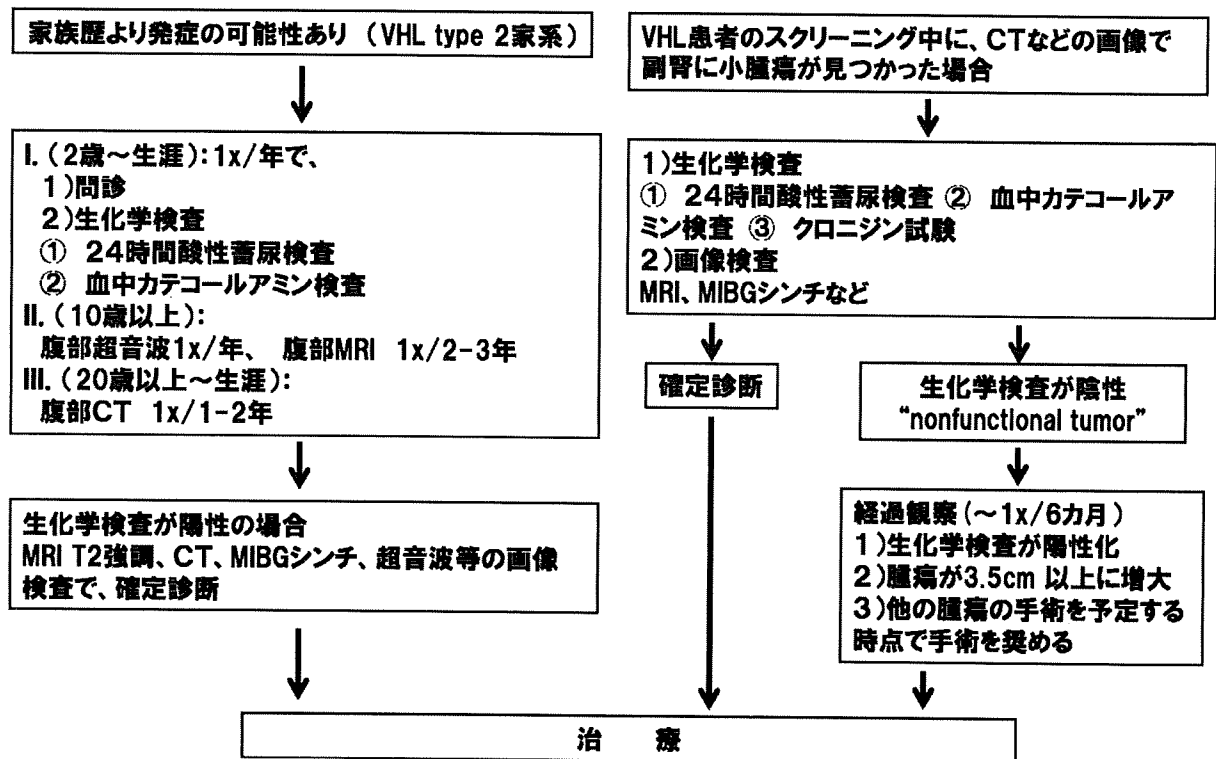


*網膜剥離, 黄斑上膜, その他

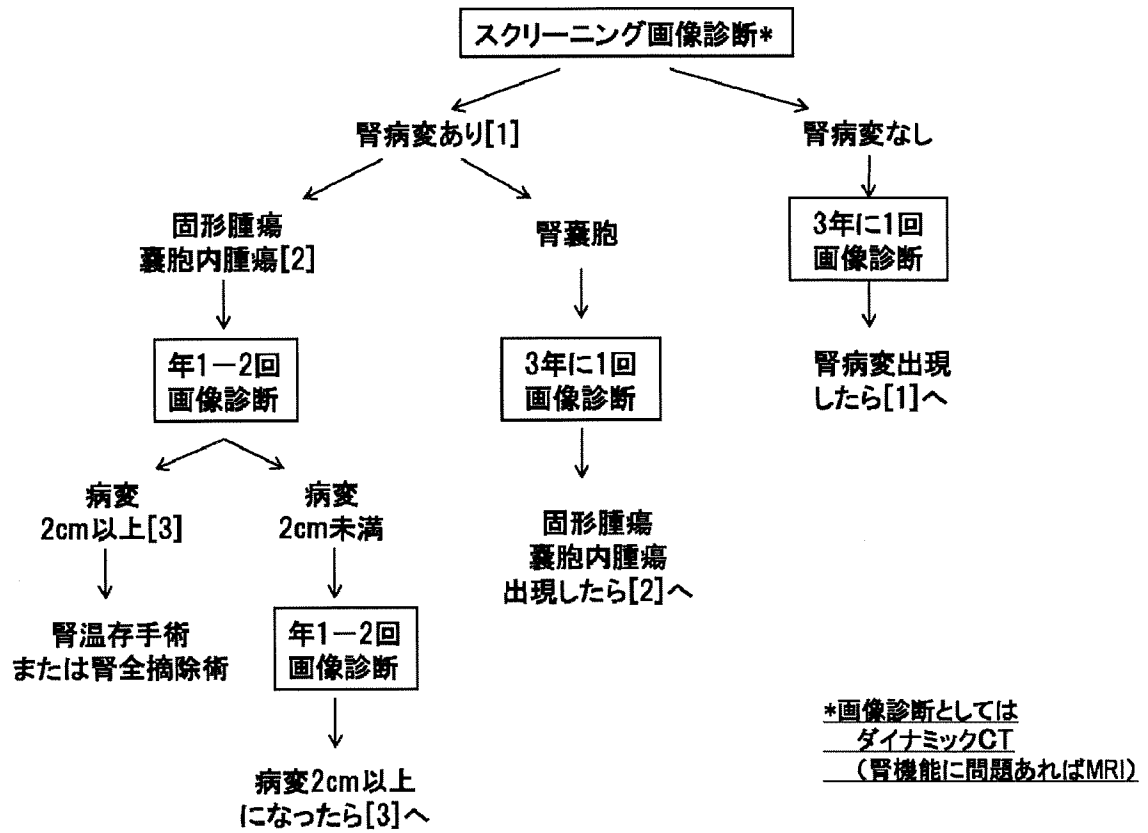
**網膜冷凍凝固は網膜硝子体への影響を考えると推奨できない

***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

iii. 褐色細胞腫 スクリーニングと診断

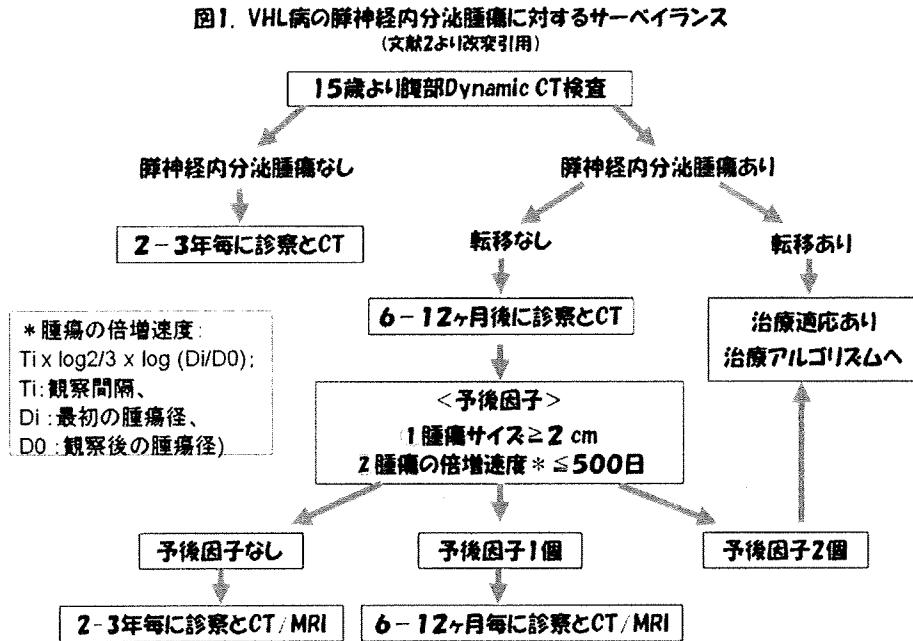


iv. 腎癌 診断・治療アルゴリズム



v. 膵臓神経内分泌腫瘍

1) 経過観察 アルゴリズム



2) 治療 アルゴリズム

図2. VHL病に伴う膵神経内分泌腫瘍の治療アルゴリズム

