

201024207A

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22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者
執 印 太 郎

平成23年(2011年)3月

目 次

I.	平成22年度構成員名簿	1
II.	総括研究報告	
	平成22年度総括研究報告	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	
	フォン・ヒッペルリンドウ病における中枢神経系血管芽腫の病態について	17
	菅野 洋 (横浜市立大学医学部脳神経外科学教室)	
	フォン・ヒッペルリンドウ病全国疫学調査の解析およびまとめ	
	: 中枢性神経血管芽腫	22
	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)	
	森岡 基浩 (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)	
	中枢神経系血管芽腫に対する放射線治療	27
	宝金 清博 (北海道大学大学院医学研究科脳神経外科)	
	寺坂 俊介 (北海道大学大学院医学研究科脳神経外科)	
	脳腫瘍における O6-methylguanine-methyltransferase メチル化の新しい測定法	30
	西川 亮 (埼玉医科大学国際医療センター脳脊髄腫瘍科)	
	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	34
	夏目 敦至 (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)	
	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)	
	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)	
	VHL 病全国疫学調査の解析およびまとめ (網膜血管腫)	46
	石田 晋 (北海道大学大学院医学研究科眼科学分野)	
	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)	
	VHL 病全国疫学調査の解析 (膝神経内分泌腫瘍、膝のう胞)	50
	伊藤 鉄英 (九州大学大学院医学研究院病態制御内科)	
	西森 功 (西森医院)	
	五十嵐久人 (九州大学大学院医学研究院病態制御内科)	

IV.	平成22年度研究成果の刊行に関する一覧表	55
V.	研究成果の刊行物・別刷	59
VI.	VHL病診断治療ガイドライン（案）	111
VII.	平成22年度第1回班会議プログラム	159
VIII.	平成22年度第2回班会議プログラム	161
IX.	北海道地区講演会プログラム	163

〔 I 〕

平成22年度構成員名簿

平成 22 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	横浜市立大学医学部泌尿器科	准 教 授
	菅野 洋	横浜市立大学医学部脳神経外科	准 教 授
	宝金 清博	北海道大学大学院医学研究科脳神経外科	教 授
	西川 亮	埼玉医科大学国際医療センター脳脊髄腫瘍科	教 授
	夏目 敦至	名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科学	特任准教授
	倉津 純一	熊本大学大学院生命科学研究部脳神経外科学	教 授
	米谷 新	埼玉医科大学医学部眼科	教 授
	福島 敦樹	高知大学教育研究部医療学系眼科学	教 授
	石田 晋	北海道大学大学院医学研究科眼科学分野	教 授
	西森 功	西森医院	院 長
	伊藤 鉄英	九州大学大学院医学研究院病態制御内科	診療准教授
研究協力者	若林 俊彦	名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科学	教 授
	後藤 百万	名古屋大学大学院医学系研究科泌尿器科学	教 授
	寺坂 俊介	北海道大学大学院医学研究科脳神経外科	助 教
	五十嵐 久人	九州大学大学院医学研究院病態制御内科	助 教
	加瀬 諭	北海道大学病院眼科	医 員
	山崎 一郎	高知大学教育研究部医療学系手術部	講 師
	田村 賢司	高知大学教育研究部医療学系泌尿器科学	助 教

〔Ⅱ〕

總 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

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】

フォン・ヒッペルリンドウ（VHL）病での病態調査として昨年の結果から考えて、発症する最も多い病態である中枢神経系血管芽腫（脳内血管芽腫、脊髄血管芽腫、放射線治療の意義など）、網膜血管腫、腎細胞癌、褐色細胞腫、膵神経内分泌腫瘍、膵嚢胞について病態と治療法の全国病態調査を継続した。各病態について発症数、発症頻度（括弧内）、各治療法による経過などを検討した。2010年度の調査結果で全家系数は276家系、全患者数は409人であった。中枢神経系血管芽腫は294例（71%）、治療法は主に摘出手術、放射線治療も一定の効果を認めた。腎細胞癌は206例（50%）、治療法は腎部分切除であった。網膜血管腫140例（34%）、治療はレーザー凝固であった。褐色細胞腫は62例（15%）、治療法は摘出術であった。膵神経内分泌腫瘍、膵嚢胞は各々、53例（13%）、152例（37%）、治療は各々膵部分切除、経過観察であった。これら病態の発症は主に中央値20歳－35歳と一般の腫瘍より約30年早期であった。本邦のVHL病の生命予後は比較的良好であるが、早期発症と頻回の治療によるQOLの低下の状況がさらに明らかとなった。この結果に基づいて診断と治療指針を全体会議で再度検討したが大きな変更点はなかった。また、VHL病診断治療ガイドライン(案)について各専門分野学会（日本脳神経外科学会、日本眼科学会、日本泌尿器科学会）の各学会よりの推薦を得た。日本膵臓学会については、現在申請中である。

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

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

宝金 清博

北海道大学大学院医学研究科脳神経外科
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

夏目 敦至

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 特任准教授

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

米谷 新

埼玉医科大学眼科 教授

福島 敦樹

高知大学医学部眼科学 教授

石田 晋

北海道大学大学院医学研究科眼科学分野
教授

西森 功

西森医院 院長

伊藤 鉄英

九州大学大学院医学研究院 病態制御内科
診療准教授

A. 研究目的

VHL 病は発症数が少ない優性遺伝性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。多発再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、膵神経内分泌腫瘍に現在は根本的な治療法はない。家系によって全く異なった発症年齢や腫瘍病態などを示すため、画一的な経過観察や治療が困難で、特に個々の病態の治療が非常に難しい疾患である。過去には主治医によって病態の認識がされなかったため治療に難渋した患者さんが多く、悲惨な経過を示す症例が見られた。我々は文献検索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概要を記載して、専門医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。本研究では「1. VHL 病患者の全国の患者数、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国内の患者の概要を解明する。2. 現在の国内の病態に即した診断と治療ガイドライン（案）を作成

し、国内の関連領域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構築し VHL 病の治療と経過観察に寄与できる組織の確立と運用を図る。」の3点を目的とした。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、診断治療ガイドライン（案）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の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、多くの発症数が少ない難病の診断治療に取り組む際に参考となることが期待される。

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各領域の研究者間で連携して活用し、VHL 病患者の全国の患者数、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て全国調査を行った。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した。詳細な調査が必要な点は調査内容を一部変更して調査を継続した。今回、VHL 病で調査対象の中心疾患は中枢神経系血管芽腫、網膜血管腫、腎細胞癌、褐色細胞腫、膵嚢胞、膵神経内分泌腫瘍であった。前年の調査で殆ど報告がみられなかった内耳リンパ嚢腫、精巣上体嚢腫は追加調査を行わなかった。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 20 名の合議により VHL 病の病態に即した VHL 病診断治療ガイドライン(案)を作成した。さらに 22 年度の調査結果を集計してその結果からガイドライン(案)の内容に改訂が必要であるかを再度検討した。
3. 関係する各専門学会に VHL 病診断治療ガイドライン(案)の適否の審査を依頼した。
(倫理面への配慮)
- VHL 病全国疫学調査は、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

2 年間の調査結果では本邦で 276 家系、409 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 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 85%、VHL 病 2 型が 15%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）

全国調査の結果で中枢神経系血管芽腫の全登録症例数は、294 例であった。発症の平均年齢は小脳血管芽腫では初発時平均年齢 30.8 ± 12.7 (SD) 才（図 2）、2 個以上の複数個発生例では 24.2 ± 11.2 才と有意差をもって若年の傾向が見られた ($P < 0.05$; 図 3)。中央値 28 才（7-75 才）。脊髄血管芽腫でも同様であった。その内、中枢神経系血管芽腫を伴っていたものは 200 例（68.1%）、伴っていなかったものは 94 例（31.9%）であった。中枢神経系血管芽腫は合計で 440 個認められ、このうち小脳血管芽腫は 274 個（62.3%）、脳幹血管芽腫は 60 個（13.6%）、脊髄血管芽腫は 106 個（24.1%）であった（図 4、5）

次に中枢性神経系血管芽腫の存在部位などの詳細がすべて明らかとなっている 167 例

について解析を行った。発生部位として小脳 138 例、脊髄 64 例、脳幹部 35 例であり（重複を含める）それらの合併状況を図 6A に示す。3 部位すべて発生した例は 11 例であった。それぞれの合併率について検討すると小脳に発生した場合は、単独発生の可能性が高く、脊髄との合併率 29.0%、脳幹部との合併率 18.1%である。脊髄に発生した場合には小脳に 63%、脳幹部に 25%の合併率である。逆に、脳幹部に発生した場合には単独発生の可能性が低く小脳に 71.4%、脊髄に 46%と高率に合併することが明らかとなった（図 6 B, C, D）。このように脳幹部に発生する患者は多発例が多く最も厳しい発生病態を示し注意を必要とする。また、同一部位に多発する症例では初発時年齢が小脳では 24.2 才、脊髄では 21.8 才と明らかに低年齢であり、長期間の定期観察が必要となる。

(3) 脊髄血管芽腫

脊髄血管芽腫の発症は、全 VHL 病患者の 20%に合併し、その発症部位は頸椎 50%、胸椎 38.8%、腰椎 12.2%であった（図 7）。下部脊椎ほど発症が少ない傾向があった。その発症年齢は平均 25.4 才、26.5 才（13-61 才）であった。手術回数は平均 1.6 回であり、手術回数と performance status (PS) には相関はないが、重度の障害である PS3、4 は約 13%の症例に認められた。

(4) 中枢神経系血管芽腫に対する放射線治療

VHL 病で唯一の非観血的治療である放射線治療について治療効果を調査した。血管芽腫の内 82 症例（41%）に放射線治療がおこなわれていた。小脳血管芽腫への定位放射線治療は比較的安全性が高く、脳幹部血管

芽腫は遅発性放射線障害が生じた場合に重篤な症状を呈することが懸念されたが、定位放射線治療による遅発性合併症の頻度はきわめて低かった。脊髄血管芽腫の治療成績は頭蓋内病変と同様であった。症候性となり手術リスクが高度あるいは手術不能な病巣に対しては積極的に検討されるべきである。しかし予防的治療は適していない。

(5) 網膜血管腫 (RA)

全国調査の結果 140 例（34%）（男：女＝70:70）で発症していた。これは欧米の網膜血管芽腫の約 1/2 の頻度である。平均発症年齢は 28.5 才、中央値 28 才（5-68 才）で発症の年齢分布は 15 才から 35 才までの青壮年期に発症しやすい（図 8）。両眼性、多発性（網膜中間周辺部）に発症することが多い。VHL 網膜血管腫の患者分布は、北海道、太平洋沿岸から瀬戸内海地域に帯状に多い。治療法としては網膜血管腫に対してレーザー光凝固術が多く、1 回から最高 10 回までなされていた。レーザー治療ができない大きな血管腫に対しては冷凍凝固術が適応になり、重症例で滲出性網膜剥離により視力低下を来す例では抗 VEGF 療法がなされていた。さらに重症例では硝子体手術となるが失明のリスクを伴っていた。

(6) 腎細胞癌 (RCC)

全国疫学調査結果の腎細胞癌は 206 例（50%）（男性 104 例、女性 102 例）で発症していた。発症平均年齢 37.8 才：中央値 35 才（15-75 才）（図 9）であった。全例が治療を受けており 68 例（44%）が 2 回以上の治療を受けていた。19 例（12%）で遠隔転移があり肺転移が多かった。治療は腎部分切除術・腫瘍核出術が中心である。癌としての予後は良いが治療回数の増加とと

もに eGFR の低下に相関を認め、慢性腎障害 (CKD) の上体となり患者さんの QOL が低下していた。

(7) 褐色細胞腫 (Pheo)

褐色細胞腫の発症数 62 例、頻度は 15.1% であった (男女とも同数)。発症平均年齢 29.7 才であった中央値 31.5 才 (10-75 才) (図 10)。40 才までに 87% が診断されていた。両側例が約 42% であった。約 10% が非機能性として観察されていた。予後は良好であるが、文献的にも非常に希で悪性例が 4 例 (6%) 存在しており褐色細胞腫による死亡例は 5 例 (8%) であった。治療は摘出手術が主で複数回以上の手術例は 19%、両側例ではステロイド補充を行っていた。

(8) 膵神経内分泌腫瘍

発症者数は 53 (男:女=20:33)、頻度は約 12.9%。発症年齢は中央値 34 才 (14-65 才)、30 才から 39 才に発症のピークを認め、平均値 34.7 才であった (図 11)。膵神経内分泌腫瘍と膵嚢胞の合併例は 4.1% (17/409) であった。膵神経内分泌腫瘍例の 32.1% に膵嚢胞の合併がみられた。病期としては stage I 症例の頻度が多かった。一般に嚢胞との合併例は 17 例 (32%) であった。治療は 76.4% (26/34) が膵切除術もしくは核出術を選択していた (表 2)。予後的には膵神経内分泌腫瘍が死因となった症例報告はなく、比較的良好と思われる。本調査では転移についての記載が少なかったが、リンパ節転移や肝転移を来すため十分な注意が必要である。膵神経内分泌腫瘍の進行度や治療内容の詳細なデータが今後の更なる疫学的解析には必要である。

(9) 膵嚢胞

発症者数は 152 (男:女=70:82)、発症頻度:37.1% (152/409) であった。発症年齢:中央値 33 才 (15-68 才)、発症平均は 34.4 才、発症の年齢分布は膵神経内分泌腫瘍と同様に 30 才から 39 才であった (図 12)。膵嚢胞例の 11.2% に膵神経内分泌腫瘍を合併していた。14 例に治療歴あり、手術を受けた患者の多くが膵切除術を選択していた (表 3)。

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

本邦の VHL 病について 2 年目の疫学調査を行った。調査結果は約 50% の回答率であった。その結果で本邦 VHL 病患者は 276 家系、409 名と確認された。各会等における重複を完全に除外できないため、全国的にはこの数値の約 1.5 倍-2 倍の家系と患者数の存在が想定された。

各病態の発症数と各病態の頻度 (括弧内) は、中枢神経系血管芽腫は 294 例 (71%)、腎細胞癌は 206 例 (50%)、網膜血管腫は 140 例 (34%)、褐色細胞腫は 62 例 (15%) であった。海外と同様に低頻度ではあるが悪性褐色細胞腫が存在した。膵神経内分泌腫瘍、膵嚢胞は各々、53 例 (約 13%)、152 例 (37%) であった。各病態は主に平均年齢、中央値とも 20 歳-35 歳と一般の腫瘍より 30 歳ほど早期発症である。これらの発症頻度は欧米に比べて中枢神経系血管芽腫はほぼ同じであり、腎細胞癌は 20% ほど高値であり、網膜血管腫は約半分の頻度であった。

VHL 病で発症する主要な病態の治療方法はほぼすべての病態で確立しており、中枢神経系血管芽腫の治療は主に摘出手術であり、手術困難例では放射線治療も一定期間は治療効果を示した。腎細胞癌の治療は、最近では腎部分切除が中心となっており、次いでラジオ波焼灼であった。しかしながら治療回数が増えるほど腎機能 (eGFR) の低下を認めた。網膜血管腫の治療はレーザー凝固であるが、最近の治療傾向として滲出性病変を伴う重症例で分子標的治療薬である抗 VEGF 抗体の眼内注入療法が行われていた。褐色細胞腫の中心的治療は副腎摘出術であった。時に部分切除なども試みられていた。両側副腎摘出例ではステロイド補充が行われ、これによる合併症での死亡例も認められていた。膵神経内分泌腫瘍、膵嚢胞の治療は各々、膵部分切除、経過観察であった。膵神経内分泌腫瘍の発症数は比較的少ないが、腎臓に並ぶ腹部の重要臓器であり温存手術が困難な臓器であるため、治療に難渋する傾向があった。VHL 病における各病態は同時に多発し、各臓器に複数回以上発症するため、各患者さんの治療歴では頻回治療がされており、各臓器で一生にわたり 5 回以上 - 10 回などの例も見られた。これにより発症の好発年齢を中心に各病態に対する継続的な経過観察と早期治療の重要性が明らかとなった。専門医に VHL 病という疾患の認識が向上した結果と治療法が確定され進歩した結果、本邦 VHL 病の生命予後は以前に比べて比較的良好である。しかし、早期発症と頻回にわたる長期間の治療による QOL 低下の状況が明らかとなった。患者さんは一般人とは異なり病気に対する大きな負担感を強いられている。この結果に基

づいて診断と治療ガイドライン (案) を全体会議で再度検討したが大きな変更点はなかった。

今後、医師側の長期の経過観察の重要性と、患者さん側の各病態について経過観察を受ける必要性の認識の向上が本疾患の予後を改善すると考えられ特定疾患として認定を受ける必要性がさらに明らかになった。

E. 結論

今回の調査結果では 276 家系、409 名の患者数が判明した。中枢神経系血管芽腫は 294 例 (71%)、腎細胞癌は 206 例 (50%)、網膜血管腫は 140 例 (34%)、褐色細胞腫は 62 例 (15%) であった。膵神経内分泌腫瘍、膵嚢胞は各々、53 例 (約 13%)、152 例 (37%) であった。各病態は主に発症平均年齢、中央値とも 20 歳 - 35 歳と一般の腫瘍より 30 歳ほど早期発症であった。専門医により VHL 病という疾患の認識がなされた結果、すべての病態で摘出手術などの治療法がされており、本邦の VHL 病は診断治療法が確立しつつあるため、生命予後は比較的良好となっている。しかし、各病態が早期発症であり、複数回以上 (-10 回) 発症のための頻回の外科的治療により患者さんの QOL 低下の状況がさらに明らかとなった。

F. 健康危険情報 該当なし

G. 参考文献

1. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. Hippel-Lindau disease. *Lancet* 2003;361:2059-67.
2. 執印太郎、多発性嚢胞腎の全て IV. 周辺の嚢胞性腎 von 疾患、 7. von

- Hippel-Lindau 病 (小出輝、東原英二編)、2001;183-187.
3. 菅野 洋、von Hippel-Lindau 病、日本臨床増刊号、日本臨床社、東京、2010; 214-214.
 4. 菅野 洋、von Hippel-Lindau 病：どのように治療方針を説明するか？ 宮本享ほか編集、EBM 脳神経外科疾患の治療 2010-2011、中外医学社、東京、2010;206-210.
 5. Asthagiri AR, Mehta GU, Zach L, Li X, et al. Prospective evaluation of radiosurgery for hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *Neuro Oncol.* 2010;12(1):80-6.
 6. Singh AD, Nouri M, Shields CL, et al. Treatment of retinal capillary hemangioma. *Ophthalmology.* 2002;109(10):1799-806.
 7. 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.
 8. 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.
 9. 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(3 Pt 1):659-64.
 10. Yamasaki I, Nishimori I, Shuin T, et al. Clinical characteristics of pancreatic neuroendocrine tumors in Japanese patients with von Hippel-Lindau disease. *Pancreas.* 2006;33:382-5.
- H. 研究発表
- 論文発表
1. Tamura K, Nishimori I, Ito T, Yamasaki I, Igarashi H, Shuin T. Diagnosis and management of pancreatic neuroendocrine tumor in von Hippel-Lindau disease. *World J Gastroenterol.* 2010;16(36):4515-8.
- 学会発表
1. 田村賢司、執印太郎、他. von Hippel-Lindau 病の病態調査. 日本人類遺伝学会第 55 回大会 (埼玉). 平成 22 年 10 月 28 日.
- 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	348 (85%)
VHL病2型A	30 (7%)
VHL病2型B	20 (5%)
VHL病2型C	11 (3%)

図1 VHL病患者の全国分布

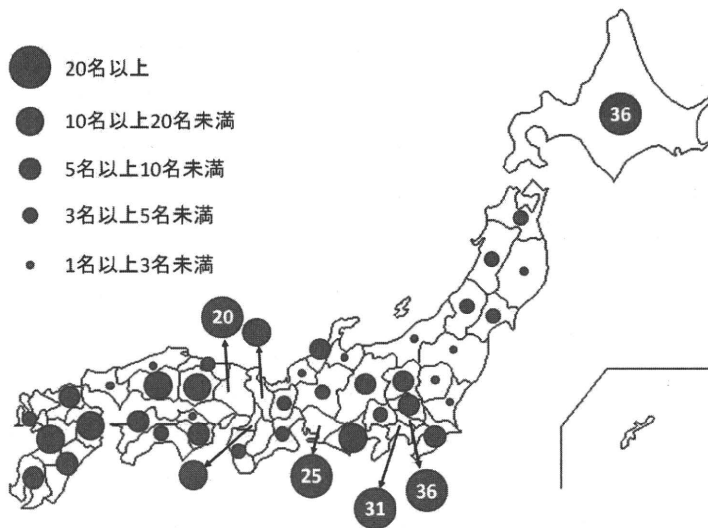


図2 VHL病における中枢神経系血管芽腫の初回診断時年齢分布

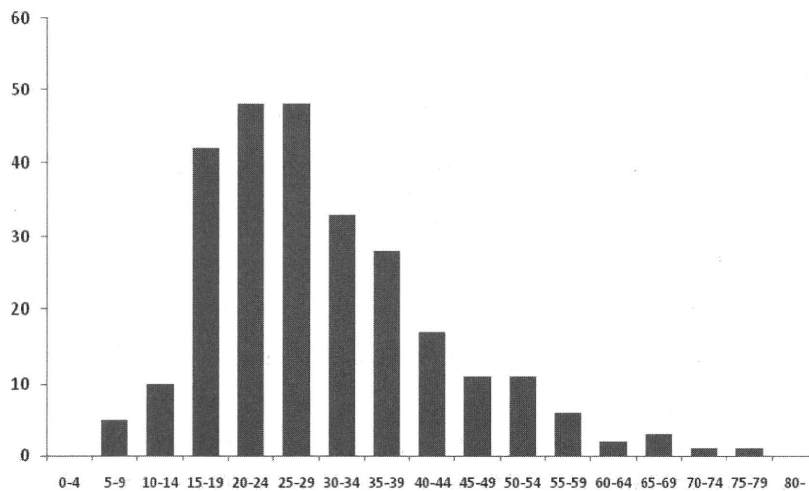


図 3

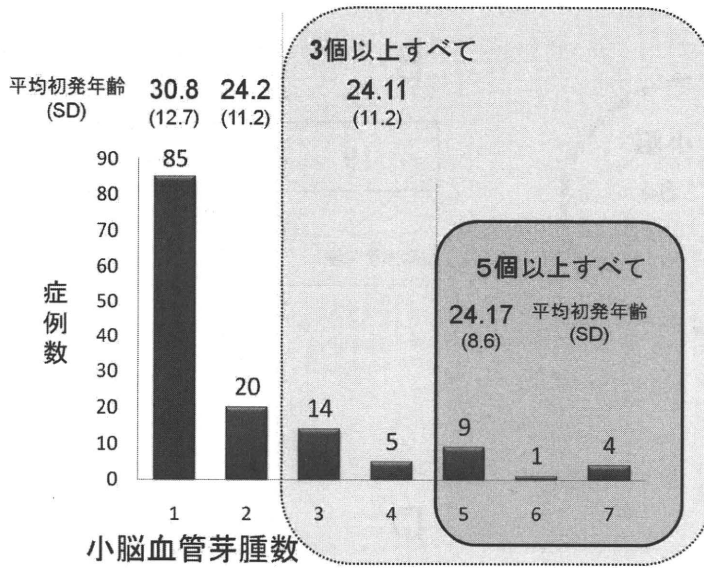
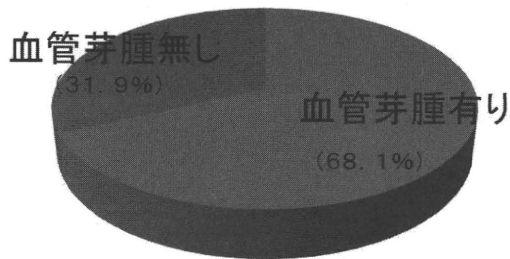


図 4



全登録例数	294
血管芽腫有り	200
血管芽腫無し	94

図 5 VHL 病における脊髄血管芽腫の初回診断時年齢分布

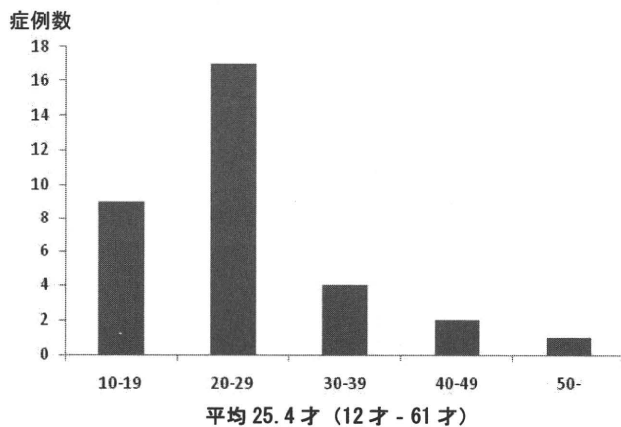


図 6

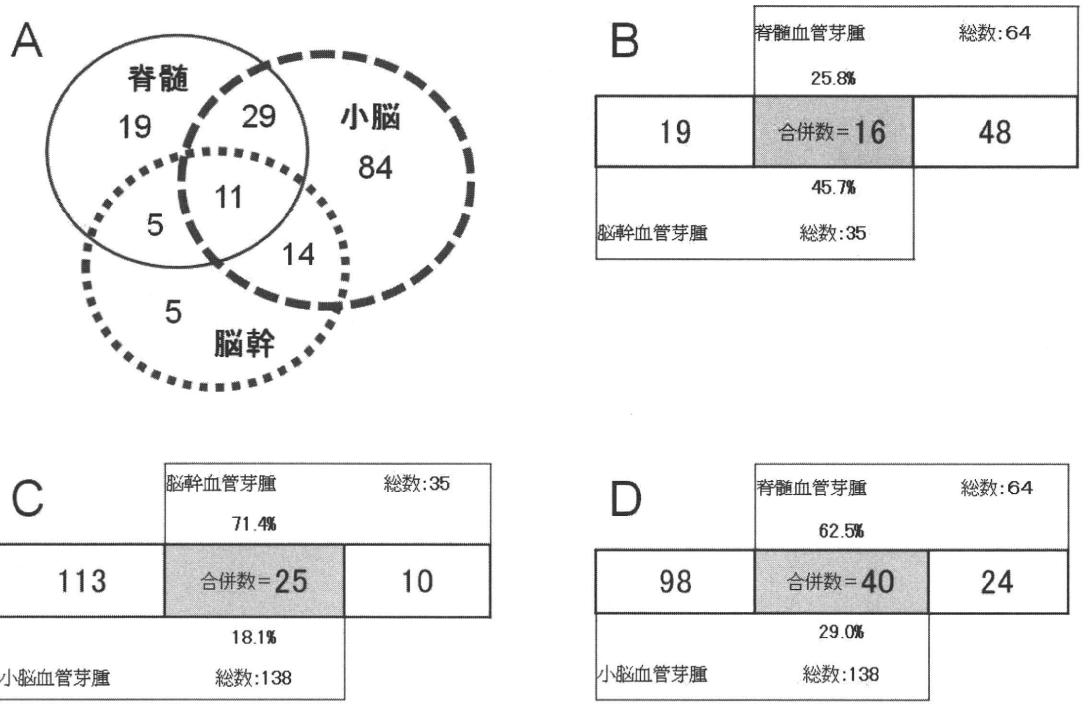


図 7

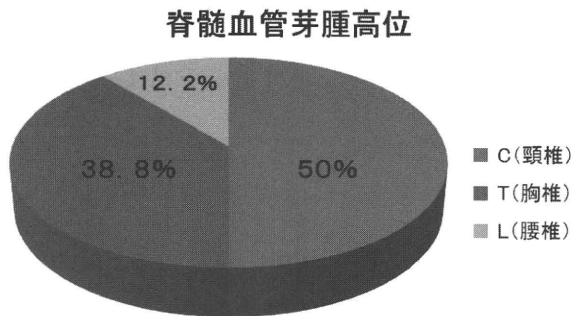


図8 VHL病における網膜血管腫の発症年齢分布

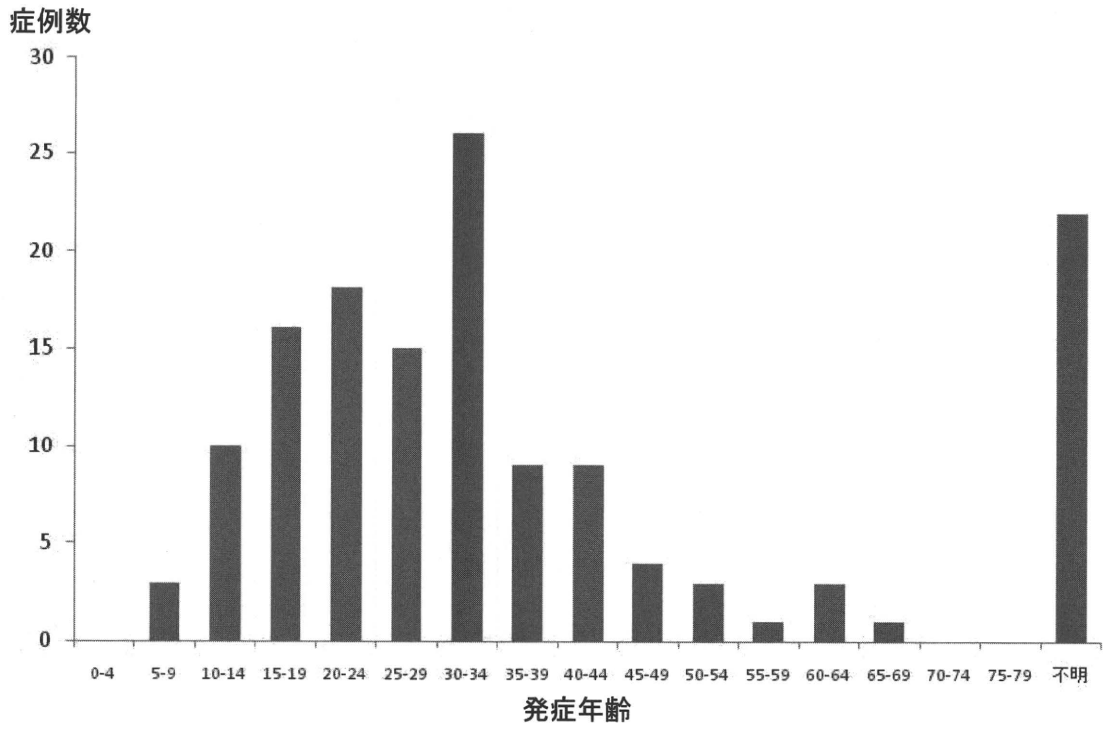


図9 VHL病における腎細胞癌の発症年齢分布

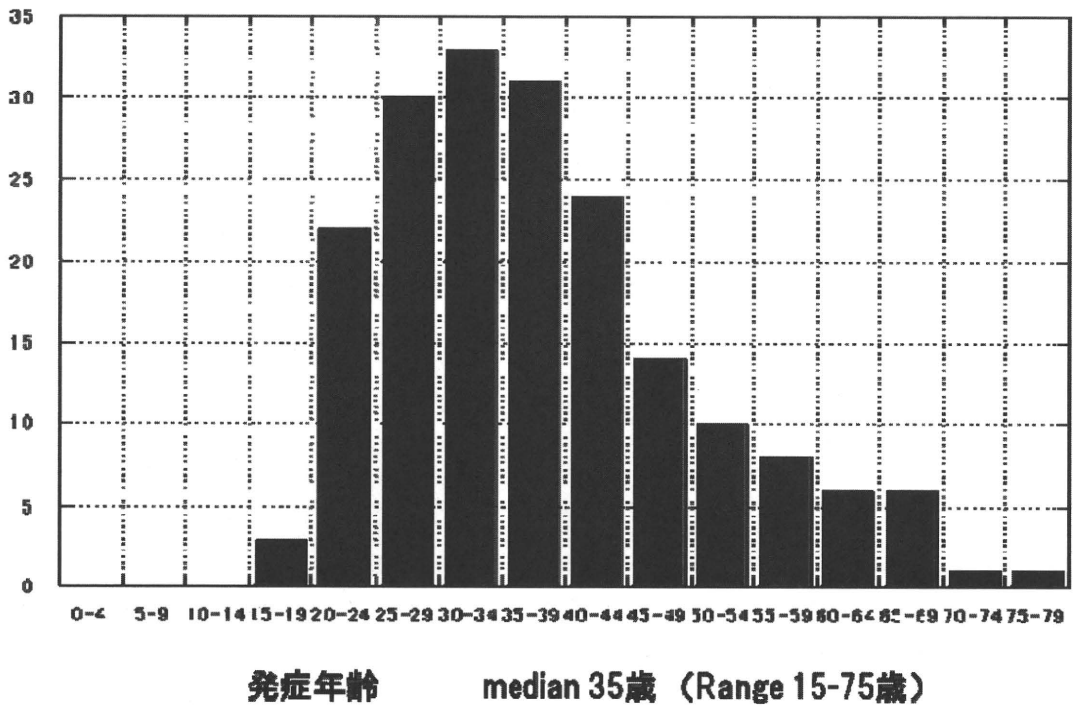


図 10 VHL 病における褐色細胞腫の発症年齢分布

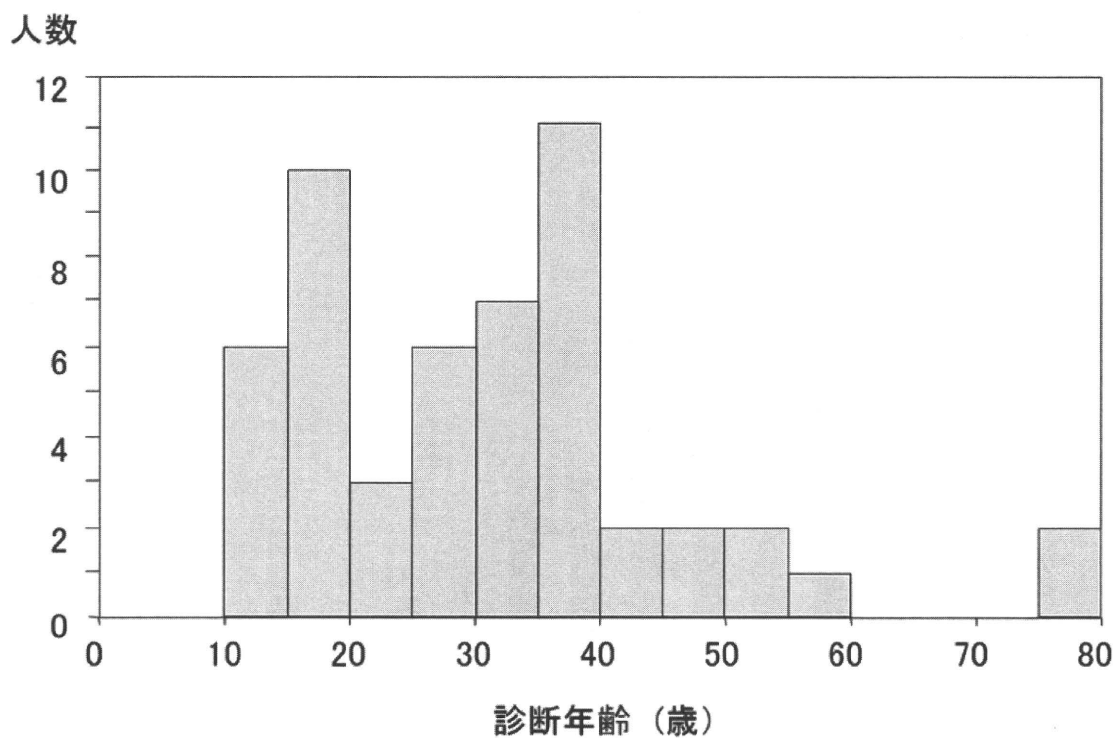


図 11 VHL 病における膵神経内分泌腫瘍の発症年齢分布

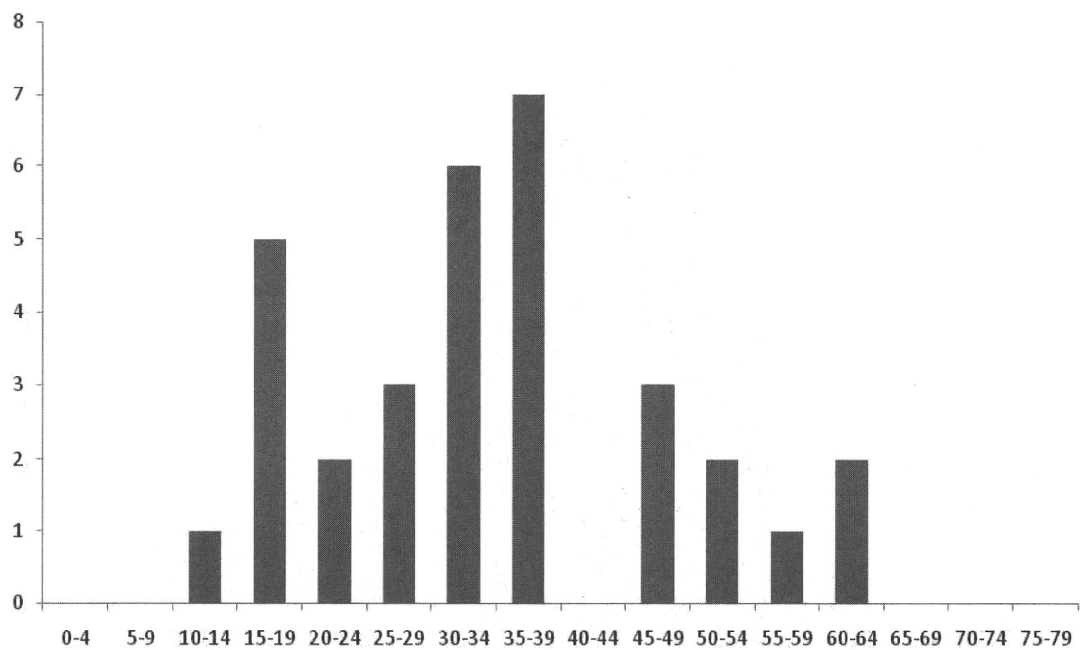


表2 VHL病における膵神経内分泌腫瘍の治療

手術の種類	症例数
膵切除術もしくは核出術	26
膵全摘出術	3
バイパス術	1
その他	2
記載なし	2

図12 VHL病における膵嚢胞の発症年齢分布

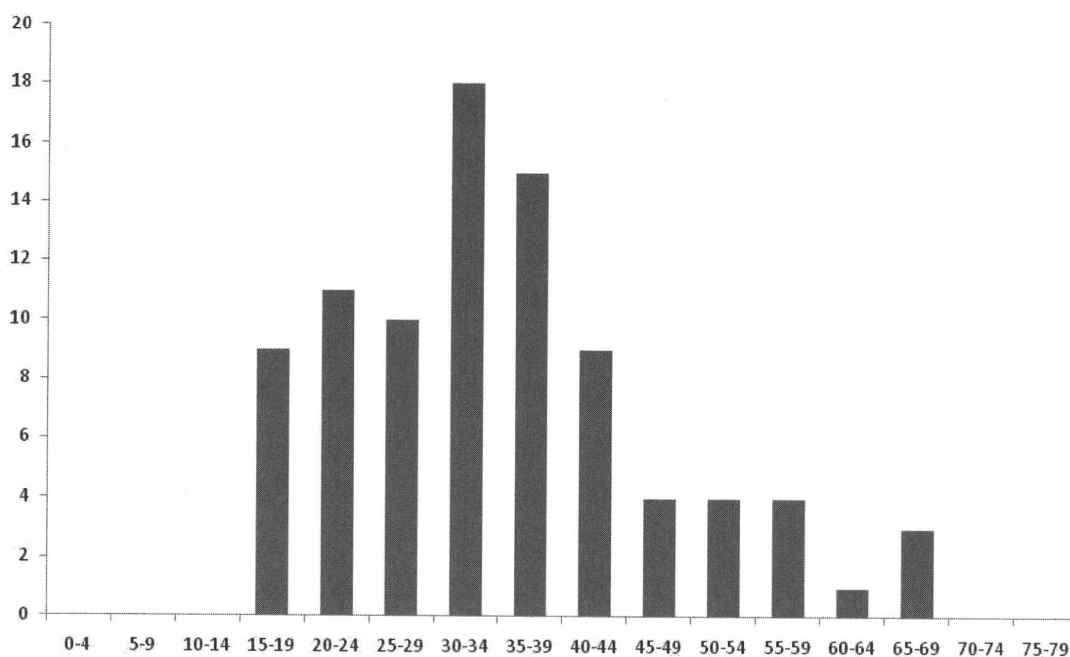


表3 VHL病における膵嚢胞の治療

治療内容	症例数
嚢胞切除術	1
膵切除術	8
膵全摘術	1
嚢胞穿刺	1
肝管空腸吻合術	1
膵管ステント留置	1
胆管ステント留置	1

〔Ⅲ〕

分 担 研 究 報 告