

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¹²⁻¹⁴⁾。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¹⁷⁻²⁰⁾。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)}。

2. 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、腭嚢嚢胞、腭嚢神経内分泌腫瘍、腎嚢胞、腎細胞癌、褐色細胞腫、精巣上体嚢腫、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。腎細胞癌と腭嚢神経内分泌腫瘍は、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
腭	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。

参考論文

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

- 3) Lindau A. Angiomatosis retinae. *Acta pathologica et microbiologica Scandinavica*, Copenhagen. 1926; 3, Suppl: 1-128.
- 4) Lindau A. Zur Frage der Angiomatosis Retinae und Ihrer Hirncomplication. *Acta Ophthalmol.* 1927; 4: 193-226.
- 5) Melmon KL, Rosen SW. Lindau's disease: review of the literature and study of a large kindred. *Am J Med.* 1964; 36: 595-617.
- 6) Lamiell JM, Salazar FG, Hsia YE. Von Hippel-Lindau disease affecting 43 members of a single kindred. *Medicine (Baltimore).* 1989; 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; 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; 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; 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; 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; 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; 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; 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; 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; 292(5516):464-8.
- 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; 292(5516):468-72.
- 17) Pouyssegur J, Dayan F, Mazure NM. Hypoxia signalling in cancer and approaches to enforce tumour regression. *Nature*. 2006; 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; 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; 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; 105(2):659-69.
- 21) Frew IJ, Krek W. pVHL: a multipurpose adaptor protein. *Sci Signal*. 2008; 1(24):pe30.
- 22) Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau tumour suppressor protein: O₂ sensing and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2008; 8(11):865-73.

3. 臨床診断基準

1. VHL 病の家族歴が明らかである場合

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。

2. VHL 病の家族歴がはっきりしない場合

- 1) 中枢神経系血管芽腫あるいは網膜血管腫を複数個（2 個以上）発症
- 2) 中枢神経系血管芽腫または網膜血管腫と以下にのべる病気がある
 - (a) 腎臓癌
 - (b) 褐色細胞腫
 - (c) 膵臓の病気（膵嚢胞・膵臓の神経内分泌腫瘍）
 - (d) 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。中枢神経系あるいは網膜の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. 2003; 361: 2059-2067.
- 2) Hes FJ, Hoppener JW, Lips CJ: Pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease. J Clin Endocrinol Metabol. 2003; 88: 969-974.

4. 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。

5. 診断法

1. 臨床的診断法

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）

(a) 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）

(b) 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、(a)が、(b)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 シンチグラフィー、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いただきたい。

2. 遺伝子診断法

<要約>

塩基配列解析法（DNA シークエンシング）と欠失/重複検出法（注①）にて約 84%で診断できる。（ただし、これらは現在、保険適応はない。）

注① 欠失/重複検出法：定量的 Southern, FISH, quantitative PCR, real-time PCR, multiplex ligation dependent probe amplification (MLPA), array CGH 法など DNA の大規模な変異を検出する方法

<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 遺伝子の翻訳領域は 639 塩基（213 アミノ酸）であるが、splice 部位の異常、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、さらに約 9%で MLPA 法などの欠失/重複検出法により DNA の大規模な変異が診断可能である^{3,4)}。

参考文献

- 1) 遺伝医学関連の学会等（10学会および研究会）. 遺伝学的検査に関するガイドライン. 2003. 日本人類遺伝学会：<http://jshg.jp/resources/data/10academies.pdf>
- 2) 自験例、未発表
- 3) Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, Zwijnenburg 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

6. 遺伝カウンセリング

<要約>

VHL 病は常染色体優性遺伝性疾患であるため、VHL 病患者を診断治療し、経過観察を行う際は遺伝性疾患として遺伝子診断と遺伝カウンセリングを行い、適切な対応を取ることが望まれる。

<解説>

1. 遺伝性疾患に対する遺伝カウンセリングの必要性

遺伝カウンセリングでは患者と家族が必要とする遺伝学的情報とすべての関連情報を提供し、患者・家族のニーズを理解した上で心理的不安を取り除き、自己決定ができるように支援する行為である。ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に遺伝性疾患の研究の際には遺伝カウンセリングを行うことが推奨されている^{1,3)}。VHL 病は常染色体優性遺伝性疾患で、疾患に特有な症状を持つため、患者さんに遺伝子診断や診断、治療に関する有用な情報を提供して遺伝カウンセリングを行い支援することが必要となる²⁾。現在、国立大学付属病院など主ながん拠点病院には遺伝相談が行える体制があり、人類遺伝学会認定遺伝専門医か医師以外の認定遺伝カウンセラーによりカウンセリングを行うことができる。

2. 遺伝カウンセリングの過程と内容

1) 病歴の調査と家系図の作成

VHL 病の場合は中枢神経系血管芽腫、網膜血管腫、腎細胞癌、膵嚢胞、膵腫瘍（神経内分泌腫瘍）、精巣上体嚢胞、希に皮膚の血管腫などがあることに留意して行う。第1度近親者から、第2度近親者、第3度近親者までの血縁者について性、生年月日、既往歴（発症歴）、年齢、生死（死因）などを聴取する^{3,4,5)}。

2) VHL 病の遺伝子検査を行う際の説明事項

- (a) VHL 病について具体的な説明（常染色体優性遺伝性疾患、浸透率 100%）
- (b) 検査目的と検査方法の具体的説明
- (c) 遺伝子検査の方法と正しく結果が出る確率
高知大学医学部泌尿器科で塩基配列解析と MLPA 法で併せて約 85% の確率である。
- (d) 予想される利益

<陽性の結果が得られたとき>

- ・陽性と確定して不確実性からの不安から解放
- ・発症のリスクを予測できる
- ・予防的措置（禁煙や特定の薬物の回避、健康診断の受診など）を選択でき、早期診断に役立ち、さまざまな合併症に対し、早期に対応できる
- ・遺伝子の変異の場所がわかり、家族の方の遺伝子診断に役立つ

<陰性の結果が得られたとき>

- ・陰性が確定して不確実性の不安から解放され、それ以上の心配や検査などをせずに済む

(e) 予想されるリスクと不利益

<陽性の結果が得られたとき>

- ・家族との関係に問題が生じる可能性、親族に伝える必要性
- ・生命保険加入の問題
- ・精神的ショックを受ける可能性
- ・子供に遺伝する可能性

<陰性の結果が得られたとき>

- ・陰性の結果が出ても VHL 病の可能性は完全に否定できない
- ・上記のため VHL 遺伝子が正常でも発症のリスクがある場合もある
- ・家族中に陽性者がいる場合、問題が生じる可能性がある

(f) 検査を行わないことの利点、欠点

- ・発症前診断はできないため、一般の臨床診断で対応する
- ・将来に対する病気の発症についての不確実性がある

(g) 未成年者では 15 歳までは親権者の同意のみでおこなえる

16 歳以上では親権者と共に対象者の同意も必要となる

(h) プライバシーの保護

(i) 検査を受けることの自由

上記(a)–(h)の項目について説明して同意 (informed consent) をとる

3) 遺伝的リスクの推定と評価 (再発率と浸透率)

- | | |
|------------------------|--------------|
| (a) 再発率 (子孫に遺伝する確率) | 50% (2 分の 1) |
| (b) 浸透率 (発症するかどうかの可能性) | 100% |

4) 遺伝子検査の結果の説明

遺伝子検査の結果は(a)–(d)に該当する。

(a) 病的遺伝子変異

VHL 病の場合は病気を発症することが確定する遺伝子異常が塩基配列解析、MLPA 法 (大規模の遺伝子欠失を解析する方法) により約 84% で確定できる。また、VHL 病 1 型 (Pheo-)、VHL 病 2 型 (Pheo+)

が過去の文献的な結果から推定できる。定期的臨床検査で早期診断が可能である。

(b) 病的かどうか判断が困難な変異

SNP（遺伝子多型による一塩基置換）などと判別が困難な変異が時に存在する。

家族内の既発症患者の遺伝子検査の結果より推定する。

(c) 病的な意義のない変異

(d) 異常が認められない場合

この場合は臨床的診断に頼ることとなる。

5) 遺伝子検査後のフォローアップ

3. 遺伝カウンセリングの方法

遺伝カウンセリングでは非指示的対応、共感的理解、受容的態度のカウンセリングの三原則を守る必要がある。遺伝カウンセリングでは正確な遺伝医学の知識をわかりやすく伝えることにより、遺伝的問題で悩む患者家族の不安を取り除く。相談者の考え方、感受性、事前の知識、理解力、不安の大きさ、医療に対する信頼感が個々で異なることに注意する。

4. 遺伝カウンセリングの際に考慮すべき事柄

遺伝カウンセリングは、予約制で時と場所を定めて行い、事前に血縁関係のわかる家系図を準備するよう患者に伝えることが望まれる^{4,5)}。

多くの遺伝病で、そのサポートグループが結成されている。患者の希望があればそのグループに連絡をとることを勧めてもよい。医療者側からは得られない情報、患者は自分だけではないという安堵感が得られる。VHL病では、ほっと Chain (<http://www.vhl-japan.org/>) という患者会が存在する。

5. その他カウンセリングを行う際に注意すべき項目

就職、結婚、妊娠についても注意を払う。

今後も継続して遺伝カウンセリングができることを保障する。

参考文献

- 1) ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成16年12月28日全部改正）
- 2) 遺伝医学関連の学会等（10学会および研究会）. 遺伝学的検査に関するガイドライン. 2003. 日本人類遺伝学会ホームページ：
<http://jshg.jp/resources/data/10academies.pdf>

- 3) 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部編ホームページ[Genotopia] :
<http://genetopia.md.shinshu-u.ac.jp/genetopia/basic/basic2.htm>
- 4) 家族性腫瘍遺伝カウンセリングー理論と実際ー
宇都宮譲二監修、恒松由紀子、湯浅保仁、数間恵子、田村智英子編、金原出版 2000 年、執印太郎、吉川千明、芦田真吾 Von Hippel-Lindau 病、pp297 - 301.
- 5) 家族性腫瘍遺伝カウンセリングー理論と実際ー
宇都宮譲二監修、恒松由紀子、湯浅保仁、数間恵子、田村智英子編、金原出版 2000 年、福島義光 専門医の行う遺伝カウンセリング、pp130-136.

7. 各腫瘍の経過観察と治療ガイドライン

この項で、各腫瘍の診断治療、経過観察について述べる。過去の経験から 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のある年齢から 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

1) 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.

2) 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⁷⁾。

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も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 9 章 フローチャート参照)。

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. 2003; 98:82-94.
- 2) Jagannathan J, Lonser RR, et al. Surgical management of cerebellar

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

3) 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
- 無症候性病変に対する予防的照射は勧められない
- 腫瘍制御率は治療後5年で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）は治療後5年で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。しかし2010年にAsthagiriらは治療後5年の腫瘍制御率はMossらの報告同様83%であるが、10年では61%、15年では51%まで低下することを報告している。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.* 2006; 105: 248-255.
- 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; 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; 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; 69(5):1521-6.
- 6) Matsunaga S, Shuto T, Inomori S, Fujino H, Yamamoto I.: Gamma knife radiosurgery for intracranial haemangioblastomas. *Acta Neurochir (Wien).* 2007; 149(10):1007-13; discussion 1013.
- 7) Moss JM, Choi CY, Adler JR Jr, Soltys SG, Gibbs IC, Chang SD.: Stereotactic radiosurgical treatment of cranial and spinal hemangioblastomas. *Neurosurgery.* 2009; 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; 85(4):591-6.
- 9) Park YS, Chang JH, Chang JW, Chung SS, Park YG: Gamma knife surgery for multiple hemangioblastomas. *J Neurosurg.* 2005; 102 [Suppl]:97–101.
- 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; 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.* 1990; 18:1165–1171.

- 12) Tago M, Terahara A, Shin M, Maruyama K, Kurita H, Nakagawa K, Ohtomo K.: Gamma knife surgery for hemangioblastomas. J Neurosurg. 2005; 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; 102 Suppl:225-9.

2. 内耳リンパ嚢腫

<要約>

- 中枢神経系血管芽腫 Screening 時の MRI で同時に内耳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>

内耳リンパ嚢腫自体は稀な疾患であるが、欧米では VHL 病の 11-16% に合併することが報告されている^{3,4)}。また片側の内耳リンパ嚢腫を合併する VHL 病患者の約 30% は対側の内耳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、微小な内耳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、内耳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.

3. 網膜血管腫

<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)}

新生児で眼底検査を行う。眼底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底検査を行う場合は、病変を認めなければ2年毎に観察する。病変を認め視力に影響を及ぼす場合は適宜、視力に影響を及ぼす可能性の低い場合は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、網膜光干涉断層検査、超音波検査を行う。

3) 治療

(a) 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。網膜冷凍凝固については慎重な実施が望ましい。

(b) 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9章 フローチャート参照)

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(9):3067-74.
- 2) Webster AR, Maher ER, Moore AT. Clinical characteristics of ocular angiomas in von Hippel-Lindau disease and correlation with germline mutation. Arch