

- Ophthalmol. 1999; 117(3):371-8.
- 3) Singh AD, Nouri M, Shields CL, Shields JA, Perez N. Treatment of retinal capillary hemangioma. *Ophthalmology*. 2002; 109(10):1799-806.
 - 4) Aiello LP, George DJ, Cahill MT, Wong JS, Cavallerano J, Hannah AL, Kaelin WG Jr. 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(9):1745-51.
 - 5) Schmidt-Erfurth UM, Kusserow C, Barbazetto IA, Laqua H. Benefits and complications of photodynamic therapy of papillary capillary hemangiomas. *Ophthalmology*. 2002; 109(7):1256-66.

4. 褐色細胞腫

<要約>

- ▶ VHL 病 2 型家系では、2 歳より問診と尿・血液のホルモン検査を開始、10 歳より画像検査を導入し他の腹部病変と同時にスクリーニングを行う。
- ▶ 手術では可能な限り副腎部分切除を行い、皮質機能温存をはかる。また腹腔鏡などの低侵襲手技が奨められる。

<解説>

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^{1,2)}。発症年齢は 3 歳と早期からみられることがある。一方、VHL 例は一般例よりホルモン活性、臨床症状が軽いものが多い³⁻⁷⁾。

1) 経過観察

2 型家系では、

(a) (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）

(b) (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

(c) (20 歳以上～生涯) :

腹部 CT 1x/1～2 年

尚、MIBG シンチは被検者の負担が大きいため確定診断に用い、通常のスクリーニングとしては奨めない。

2) 診断と治療

診断は一般例の褐色細胞腫と同様に行う。一方画像検査で偶然見つかった小さな、非機能性のもものでは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を奨める⁸⁾。治療は通常例と同様に切除手術を行う。VHL では同時性、異時性に多発し、複数回の手術の可能性があるため、可能な限り部分切除により副腎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^{8,9)}。

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(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) 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; 162(3 Pt 1):659-64.
- 4) 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; 65(6):699-705.
- 5) 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; 340(24):1872-9.
- 6) 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; 86(5):1999-2008.
- 7) 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; 295(5):E1223-33.
- 8) Maranchie JK, Walther MM. Early identification of patients with von Hippel-Lindau disease at risk for pheochromocytoma. *Curr Urol Rep*. 2001; 2(1):24-30.
- 9) 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; 198(4):525-34; discussion 534-5.

5. 腎細胞癌

<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 9 章 フローチャート参照)

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; 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; 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; 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; 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; 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.

6. 膵神経内分泌腫瘍

1) 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、3年毎に腹部 Dynamic CT 検査を行う。
- ▶ P-NET があり、遠隔転移のない場合は治療適応について検討する。
 - 6~12 か月後に腹部 Dynamic CT を再検し、2つの予後因子（①最大腫瘍サイズ $\geq 2\text{cm}$ 、②腫瘍の増殖速度 ≤ 500 日）の数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=0：2-3年後に腹部 Dynamic CT 検査を行う。
 - ・予後因子=1：6-12ヶ月後に再度腹部 Dynamic CT 検査を行う。
 - ・予後因子=2：治療を行う。
- ▶ P-NET があり、遠隔転移を伴っている場合、治療を行う。

<解説>

VHL 病の 8-17%の症例において膵神経内分泌性腫瘍 (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で無症候性であるが¹⁻³⁾、若年より腹部のサーベイランス検査が開始されるため、一般の非機能性 P-NET に比べ早期に発見されることが多く⁴⁾、また、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る。P-NET が死亡原因となる症例は NIH (National Institutes of Health)における検討によると²⁾、VHL 病全体の 0.3% (総数 633 例での検討)、P-NET を合併した VHL 病の 1.9% (総数 108 例での検討) であり、予後は比較的良好である²⁾。VHL 病における P-NET は褐色細胞腫との合併が多い傾向にあるが^{4,5)}、定説は得られていない⁶⁾。

これまで P-NET を合併した VHL 病の最年少報告例は 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、包括的な腹部臓器のサーベイランスとして 15 歳より腹部 Dynamic CT 検査を開始する (第 9 章 経過観察フローチャート参照)。小さい P-NET の描出感度は Dynamic CT 検査が最も優れているが⁸⁾、肝転移病変では MRI が有効なこともある⁹⁾。なお、腹部造影 CT 検査では腎臓癌の膵臓転移巣が P-NET と同様の hypervascular な腫瘍性病変として描出されるため、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、3 年後 (毎) の腹部 Dynamic CT 検査が推奨される。一方、P-NET があり、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。一般の非機能性 P-NET は悪性が多いため、すべて手術の適応と考えられている^{10,11)}、また I 型多発性内分泌腺腫症患者に発症した非機能性 P-NET も、肝転移が認められる前に早期に手術すべきと考えられている¹²⁾。しかし VHL 病における P-NET は 1) 多発あるいは再発が多いこと、2) VHL 病では腎臓癌合併例も少なくなく、それだけで複数回の手術が必要なことがあること、から P-NET 手術適応の決定には慎重を要する。

P-NET を合併した VHL 病の予後因子として、①最大腫瘍径 $\geq 3\text{cm}$ 、②VHL 遺伝子エクソン 3 の変異、③腫瘍の倍增速度 ≤ 500 日の 3 つが報告されている²⁾。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いのに対し、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る²⁾。しかし、遺伝子検査は全症例で施行されないこと、遺伝子異常の検出率は 80%程度であることより¹³⁾、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る。

一方、腫瘍の最大径、倍增速度は悪性度を反映すると考えられ、手術適応を判断するうえで重要な因子である。P-NET があり遠隔転移のない症例では、腫瘍の増殖速度の判定のため、6-12 ヶ月後に再度腹部 Dynamic CT 検査を行う。この際、腫瘍径 $\geq 2\text{cm}$ の症例ではより短い検査間隔 (6 ヶ月後)、腫瘍系 $< 2\text{cm}$ の症例では 1 年後の再検査が推奨される。なお、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) 非機能性 P-NET では腫瘍径にかかわらず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。

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 $\geq 2\text{cm}$ 、②腫瘍の倍增速度 ≤ 500 日) を判定し、経過観察ならびに治療適応を決定する。すなわち、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転移の可能性が高く、何らかの治療が必要である。

2) 診断と治療

<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、治療にあたり腫瘍の分化度(WHO 分類)を考慮する。
 - ・ 低分化型の膵神経内分泌癌の場合、CDDP および VP-16 併用の全身化学療法を考慮する (保険適応なし)。
 - ・ 高分化型の膵神経内分泌癌の場合、全身化学療法についてのコンセンサスはない。他に分子標的薬 (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)、あるいは経過観察とする。
- ▶ 肝転移が存在する場合、いずれの組織型においても腫瘍塞栓術、抗癌剤肝動注、ラジオ波焼灼などの治療を考慮する。

<解説>

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きた。(表 1)^{14,15)}。WHO 分類は 2010 年に更に改訂され、NET G1, G2, NEC (neuroendocrine carcinoma) と分類された。旧分類との対比を表 2 に示す¹⁶⁾。また、VHL 病における P-NET はほとんど非機能性であるが、一般の非機能性 P-NET の場合、低分化腫瘍、結節性の転移、肝転移、Ki-67>5%、体重減少の 5 つの因子と予後に間に有意な相関が見られる¹⁷⁾。従って、これらの予後因子の有無により、治療方針が異なる。

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	—	+	+

表2 膵内分泌腫瘍の WHO 病理組織分類 (2000 年、2010 年)

WHO 2000	WHO 2010
1 Well-differentiated endocrine tumor (WDET)	1 NET G1 高分化 G1: 細胞分裂数<2 個/10 高倍視野 and/or $\leq 2\%$ Ki67 index
2 Well-differentiated endocrine carcinoma (WDEC)	2 NET G2 高分化 G2: 細胞分裂数 2-20 個/10 高倍視野 and/or 3-20% Ki67 index
3 Poorly-differentiated endocrine carcinoma / small cell carcinoma (PDEC)	3 NEC (large cell or small cell type) 低分化 G3: 細胞分裂数>20 個/10 高倍視野 and/or >20% Ki67 index

NET: neuroendocrine tumor

NEC: neuroendocrine carcinoma

上記のサーベイランス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9章 治療フローチャート参照)。すなわち、遠隔転移の有無にかかわらず、切除可能な腫瘍は核出術を行う。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、P-NET 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学的検索を行う。WHO 分類における低分化型の膵神経内分泌癌の場合、CDDP および VP-16 併用の全身化学療法への適応となる (保険適応なし)¹⁸⁾。高分化型の膵神経内分泌癌の場合、確立した全身化学療法へのコンセンサスはないが、欧米では Streptozotocin (STZ) + Doxorubicin 併用療法などが用いられている。NCCN ガイドライン (2009 年) では、他に分子標的薬 (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肢が提示されている¹⁹⁾。Octreotide (サンドスタチン LAR[®]) 投与が切除不能の高分化型非機能性の中腸神経内分泌腫瘍の予後を改善したとの報告がある (PROMID 試験)²⁰⁾。また、低から中等度悪性度の進行性神経移行内分泌腫瘍において、mTOR 阻害薬 (RAD001) と Octreotide の併用による腫瘍制御効果の報告 (臨床第 II 相試験) があり²¹⁾、非機能性の P-NET に対してもその効果が期待されている。また最近 Sunitinib の臨床試験が行われ、P-NET に対して有効性が報告されている²²⁾。なお、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^{23,24)}。

7. 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（他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（他臓器の圧迫症状）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^{3,6,25}。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（膵管内乳頭粘液性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, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet*. 2003;361:2059-67.
- 2) Blansfield JA, Choyke L, Morita SY, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Duodenopancreatic resections in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg.* 2000;231:909-18.
 - 12) Imamura M. Recent standardization of treatment strategy for pancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol.* 2010;16:4519-4525.
 - 13) Hattori K, Teranishi J, Stolle C, et al. 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.
 - 14) Solcia E, Klöppel G, Sobin LH. *Histological Typing of Endocrine Tumours*, ed 2. WHO International Histological Classification of Tumours. Berlin, Springer, 2000.
 - 15) Kloppel 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.
 - 16) Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. WHO classification of tumor of the digestive system. IARC Press, Lyon, 2010
 - 17) Bettini R, Boninsegna L, Mantovani W, et al. 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.
 - 18) Vilar E, Salazar R, Pérez-García J, et al. Chemotherapy and role of the proliferation marker Ki-67 in digestive neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer.* 2007;14:221-32.
 - 19) NCCN guideline for neuroendocrine tumor.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/neuroendocrine.pdf
 - 20) Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. 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.
- 21) Yao JC, Phan AT, Chang DZ, et al. 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.
 - 22) Alsamarai S, Libutti SK, Saif MW. Updates in pancreatic neuroendocrine carcinoma. Highlights from the "2010 ASCO Annual Meeting". Chicago, IL, USA. June 4-8, 2010 *JOP.* 2010;11:336-340.
 - 23) Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol.* 2008;9:61-72.
 - 24) Libutti SK, Choyke PL, Bartlett DL, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors associated with von Hippel Lindau disease: diagnostic and management recommendations. *Surgery.* 1998;124:1153-9.
 - 25) 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.

8. 精巣上体嚢腫

<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>

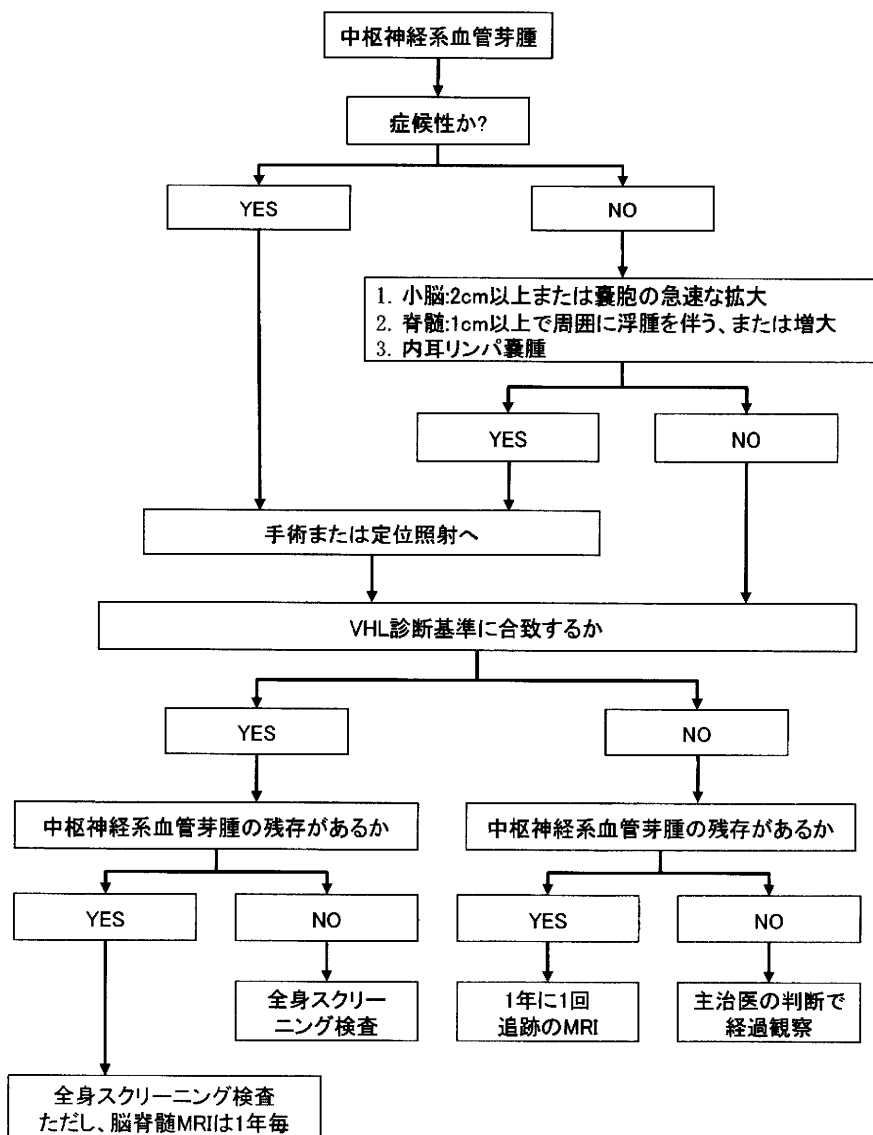
男性患者で1型、2型に関わらず同じ頻度で25-60%の患者に10歳代で発生する。片側性、両側性、多発性である。平均、10×14mm程度の大きさとなる。症状としては陰嚢の違和感などがある。病的には拡張した精管の像であり多発性嚢胞を示す¹⁾。両側性の場合には不妊症の可能性はある。但し不妊を防ぐ方法はない。診断は触診と超音波検査によって行う^{1, 2)}。鑑別診断は精巣腫瘍が挙げられる。悪性化の可能性はないため腫瘍摘出などの治療は必要なく保存的な経過観察でよい。過去に腎細胞癌の精巣上体転移例があるため注意が必要である（第9章フローチャート参照）。

参考文献

1. 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.
2. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EM, Libutti SK, Linehan, WM, Oldfield EH. von Hippel-Lindau disease. *LANCET*. 2003; 361:2059-67.

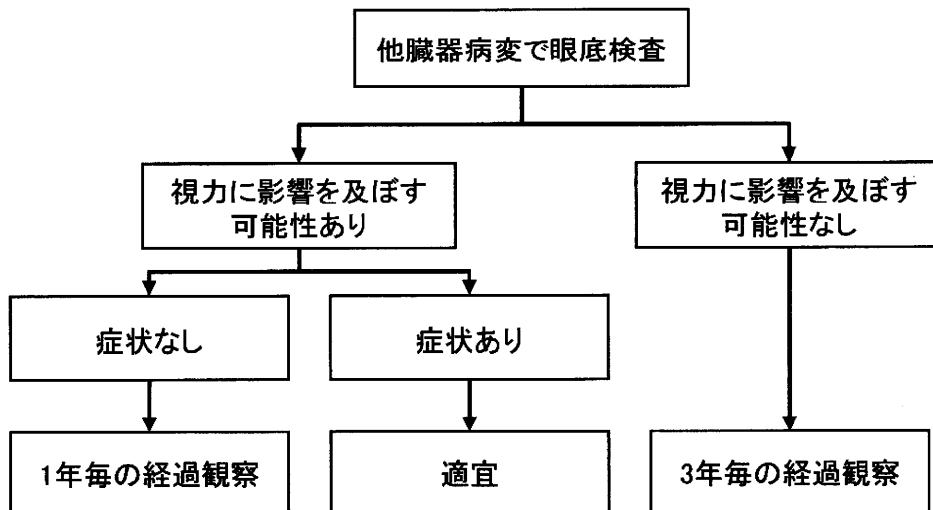
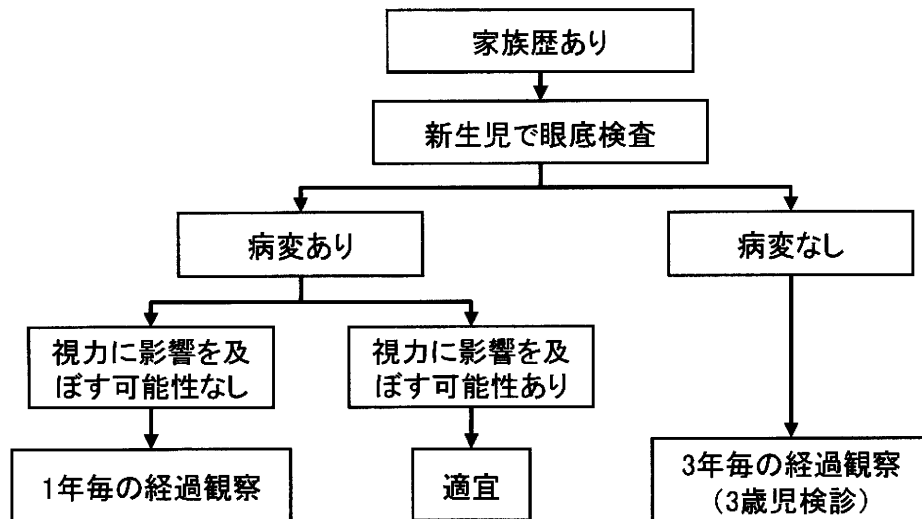
8. 各腫瘍の経過観察および治療フローチャート

1. 中枢神経系血管芽腫 診断・治療フローチャート

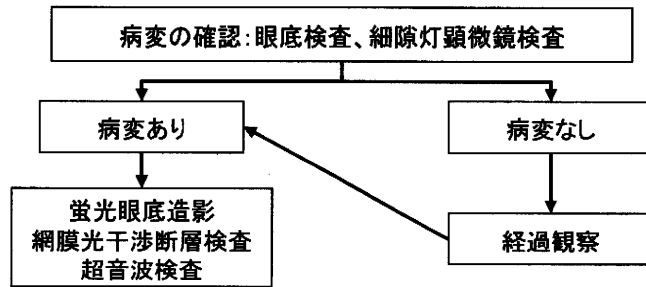


2. 網膜血管腫

1) 経過観察フローチャート

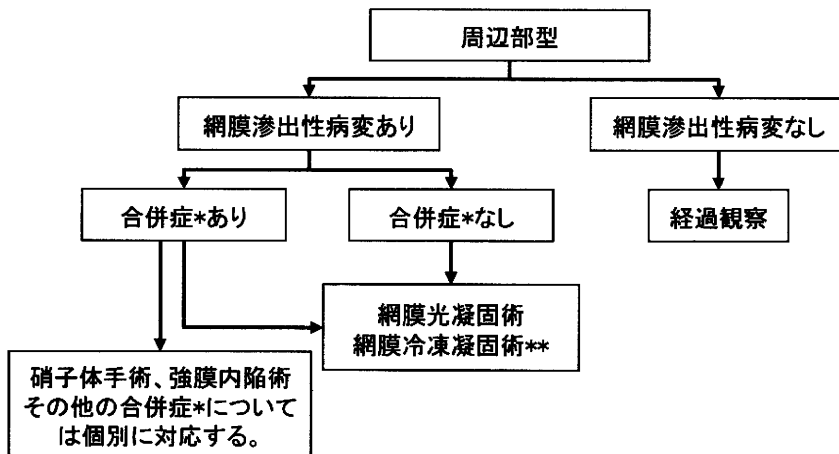


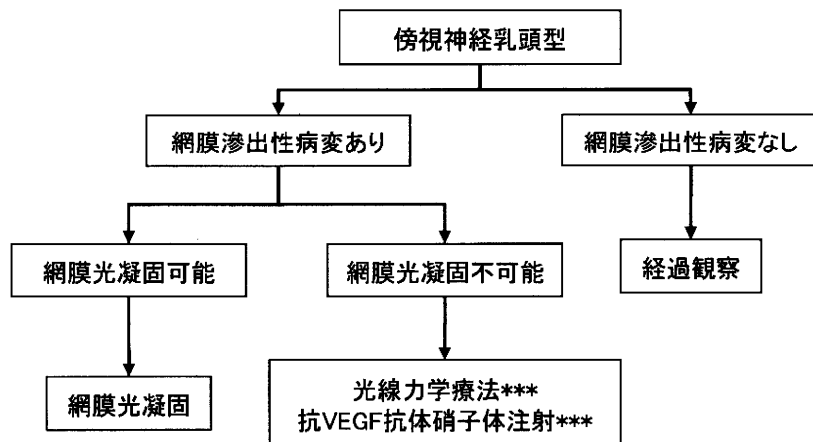
2) 検査フローチャート



3) 治療導入時期

目標: 機能障害を最小限にする





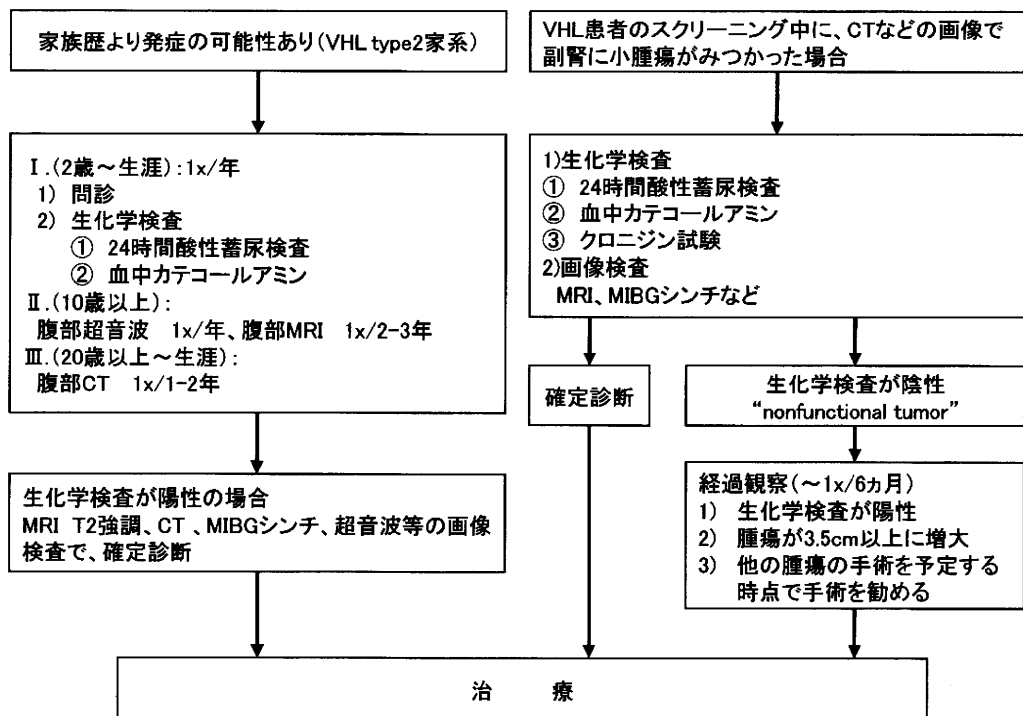
* 網膜剥離、黄斑上膜、その他

** 網膜冷凍凝固については 慎重な実施が望ましい

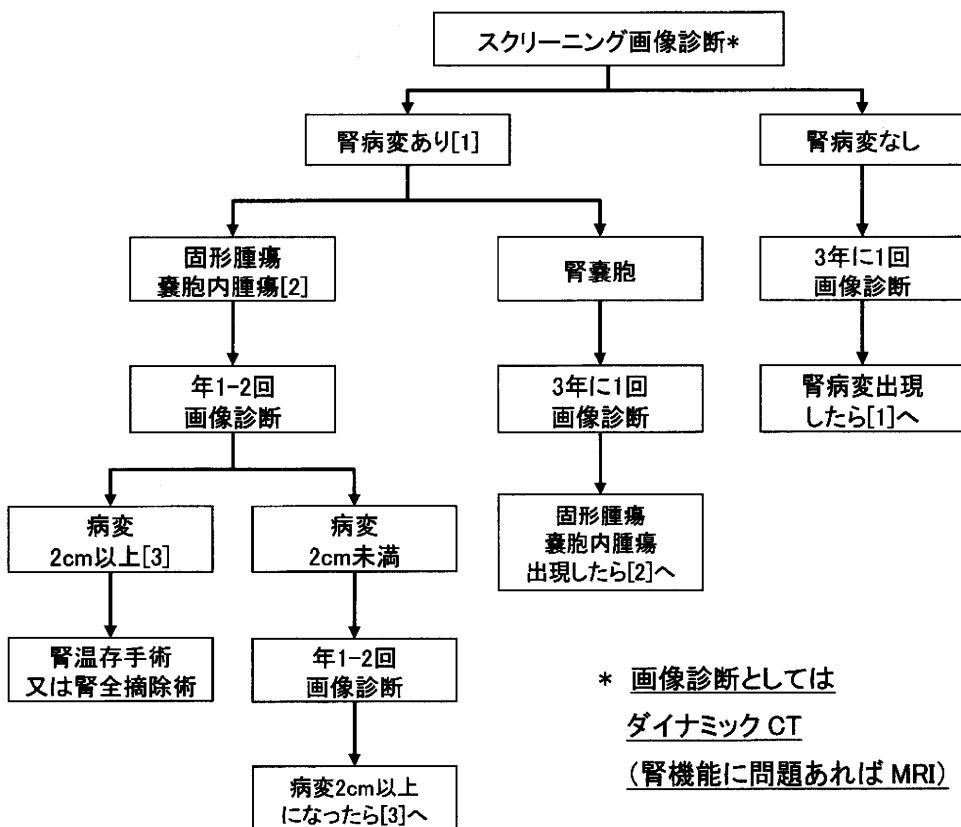
*** 網膜血管腫には適応外の治療(有効性に関する報告は数少ない)

各施設の IRB 受審が必要

3. 褐色細胞腫 スクリーニングと治療フローチャート



4. 腎細胞癌 診断・治療フローチャート



5. 膵神経内分泌腫瘍

1) 経過観察フローチャート

