

201128112A

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23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者

執 印 太 郎

平成24年（2012年）3月

## 目 次

I.	平成23年度構成員名簿	1
II.	総括研究報告	
	平成23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の病態調査と診断治療系確立の研究	11
	菅野 洋 (横浜市立大学医学部脳神経外科学)	
	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： 中枢神経系血管芽腫	17
	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)	
	中村 英夫 (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	19
	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 (北海道大学病院脳神経外科)	
	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	22
	西川 亮 (埼玉医科大学国際医療センター脳神経外科)	
	VHL 結合タンパク Hypoxia inducible factor の機能解析	24
	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・ヒッペルリンドウ病の病態調査と診断治療系確立の研究 腎癌の診断・治療	28
	篠原 信雄 (北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科)	
	フォン・ヒッペルリンドウ (VHL) 病ガイドブックの作成	
	フォン・ヒッペル・リンドウ病難治例の臨床的検討	30
	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)	40
	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 病の病態調査と診断治療系確立の研究：膵病変

	(膵神経内分泌腫瘍、膵のう胞) .....	42
	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23年度研究成果の刊行に関する一覧表 .....	51
V.	研究成果の刊行物・別刷 .....	53
VI.	フォン・ヒッペル・リンドウ (VHL) 病診療ガイドライン .....	79
VII.	フォン・ヒッペル・リンドウ (VHL) 病ガイドブック .....	127
VIII.	平成23年度第1回班会議プログラム .....	181
IX.	平成23年度第2回班会議プログラム .....	183
X.	平成23年度第1回 VHL 病症例検討会 .....	185
XI.	平成23年度第2回 VHL 病症例検討会 .....	187



〔 I 〕

平成 23 年度構成員名簿

平成 23 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	客員准教授
	宝金 清博	北海道大学大学院医学研究科脳神経外科学分野	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外科	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学	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	教 授
	後藤 百万	名古屋大学大学院医学系研究科泌尿器科	教 授
	寺坂 俊介	北海道大学病院脳神経外科	講 師
	三島 一彦	埼玉医科大学国際医療センター脳神経外科	准 教 授
	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
	中村 英夫	熊本大学大学院生命科学研究部脳神経外科学	講 師
	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
	新開 真由美	ほっと Chain (患者会)	会 長
	島田 洋介	ほっと Chain (患者会)	事務局 長

# 〔Ⅱ〕

## 総括研究報告

## 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

### 【研究要旨】

フォン・ヒッペルリンドウ（VHL）病の病態調査として、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、膵嚢胞の病態と治療法の全国病態調査を行った。各病態の発症数、発症頻度、各治療法による臨床的経過を検討した。これに基づき VHL 病診療ガイドライン（以下、ガイドライン）と患者向けガイドブックを作成し運用を図った。成果①病態概要を最終的にまとめた。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（発症頻度、71%）、治療は主に摘出手術で、放射線治療も一定の効果を認めた。腎細胞癌は 206 例（50%）、治療は腎摘出、腎部分切除、ラジオ波焼灼であった。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。これら腫瘍は主に発症の中央値が同型の一般の腫瘍より約 10-30 年早期発症であった。本邦 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各臓器の機能低下が明らかとなった。各学会に報告し、特に副腎と腎臓について日本泌尿器科学会雑誌に投稿した。この結果に基づき②ガイドラインを作成して各専門分野学会（日本脳神経外科学会、日本眼科学会、日本泌尿器科学会、日本膵臓学会）の推薦を得て、ガイドラインは高知大学医学部泌尿器科学教室のホームページに掲載し、各分野の専門医に配布し、VHL 病患者会で報告した。③ガイドラインをわかりやすく簡略化した VHL 病ガイドブックと患者自身が病歴を記載するための「マイカルテ」を作成した。④班員の連携でガイドラインを運用し、VHL 病各症例の診断と治療案を提示する検討を試行した。この成果は多くの希少難病への基本的対応策になると考えられた。

### 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

客員准教授

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 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  
准教授

## A. 研究目的

VHL 病は発症数が少ない(希少)優性遺伝性難治性疾患で過去に国内で大規模に調査された事はない。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根本的な治療法はない。画一的な診断治療・経過観察が困難な疾患である。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について大規模全国調査を行い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判断し国内の VHL 病について各地域の拠点施設による全国ネットワークを構築し VHL 病の治療・経過観察に貢献できる組織の確立と運用を図る。」の 3 点を目的とした。さらに患者向けのガイドライン簡易版である VHL 病ガイドブックの作成を行った。本研究の特色は発症数が少ない難治性疾患 VHL 病について本格的な調査を行い、診断治療指針を作成して、拠点施設による

組織を形成してガイドラインを運用することである。本年度はこのうち、ガイドラインの完成、ガイドブックの作成、VHL 病の治療・経過観察に貢献できる組織の確立と運用に力点を置いて研究を行った。

## B. 研究方法

### 1. VHL 病診断と治療、経過観察のガイドラインの完成

国内の VHL 病の専門家の合議により国内 VHL 病の病態に適したガイドラインを作成した。さらに平成 21-23 年度の調査結果を集計した結果からガイドラインの内容見直しを行い、海外の指針や開発中の治療方法に従い内容改訂を行った。各専門学会にガイドラインの適否の審査を依頼した。

### 2. 患者向け VHL 病ガイドブックと「マイカルテ」作成

ガイドラインほぼ全体の項目を患者向けに平易に記載して、患者の意向をふまえて VHL 病に関する一般的な質問事項に答えた VHL 病ガイドブックと、患者が一生の病歴



を総括的に記載し手術や投薬履歴なども記載できる「マイカルテ」を作成した。

### 3. ガイドラインの試行的運用

研究代表者と研究分担者間の連携で、個人情報情報を削除してVHL病患者の症例提示と治療案の検討を試行した。ガイドラインを利用して専門家間で討議し、最も適正な治療案を提示して主治医に示すことを試行した。これを行うに当たっては情報漏えいに配慮し守秘性の高いインターネット会議システムを用いた。

### C. 研究結果

#### 1. ガイドラインについて

疾患の解説も含めて診断と治療に関するガイドラインを作成した。構成は下記のように作成した。フォン・ヒッペル・リンドウ (VHL) 病診療ガイドラインは

1. VHL 病の歴史、2. 発症機構とVHL 蛋白の機能、3. 発症する腫瘍とその特徴、4. 臨床診断基準、5. 臨床的分類、6. 診断法（臨床的診断法、遺伝子診断法）、7. 遺伝カウンセリング、8. 各腫瘍の経過観察と治療ガイドライン、9. 各腫瘍の経過観察・治療フローチャート（中枢神経系血管芽腫、網膜血管腫、褐色細胞腫、腎癌、膵神経内分泌腫瘍、精巣上体嚢腫）から構成されている。

下記に各疾患の経過観察開始時期（図2）と中枢神経系血管芽腫フローチャート（図3）、網膜血管腫のフローチャート（図4）、腎癌のフローチャート、（図5）、褐色細胞腫のフローチャート（図6）を示した。さらに [http://www.kochi-ms.ac.jp/~hs\\_urol/html/topics/VHL-guide/VHL-guide.htm](http://www.kochi-ms.ac.jp/~hs_urol/html/topics/VHL-guide/VHL-guide.htm) にVHL 病ガイドライン全文を提示した。

図2 各疾患の経過観察開始時期

疾患名	0-9歳	10-19歳	20歳以上
網膜血管腫	0歳～眼底検査 <病変なし> 3年に1回 <病変あり> 1年に1回		
褐色細胞腫	2歳～ 問診・生化学検査	1年に1回 腹部超音波 2～3年に1回 腹部MRI	1～2年に1回 腹部CT
中枢神経系血管芽腫 (含む内耳リンパ嚢腫)		11歳～ 2年に1回脳脊髄MRI	
腎癌		15歳～腹部CT* <病変なし> 3年に1回 <病変あり> 1年に1-2回	
膵神経内分泌腫瘍 (膵臓癌)		15歳～腹部CT <病変なし> 3年に1回 <病変あり> 1年に1-2回	

\*腎機能障害がある場合は腹部MRI  
腎臓、副腎、膵臓の画像検査は、各診療科の協力によりできる限り、少ない回数で行う。

図3 中枢神経系血管芽腫フローチャート

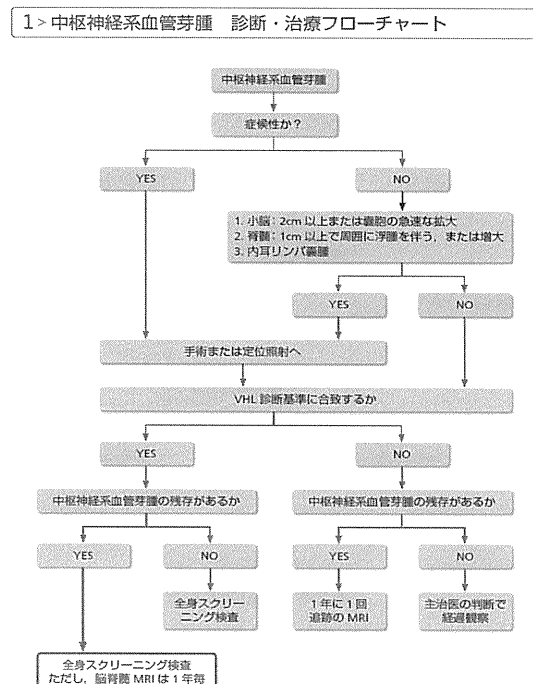
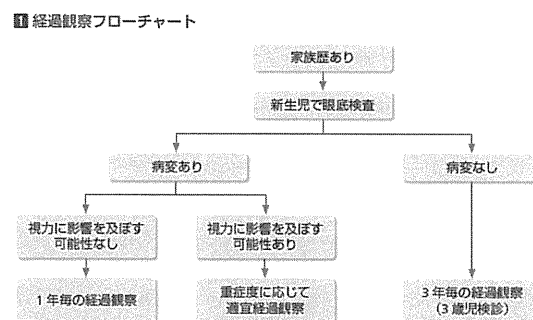


図4 網膜血管腫フローチャート



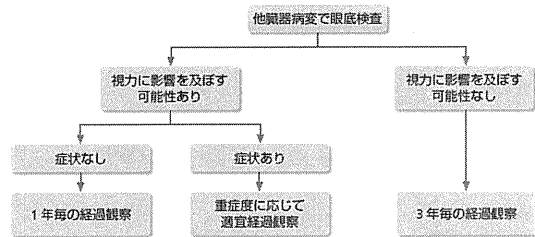


図4 検査フローチャート

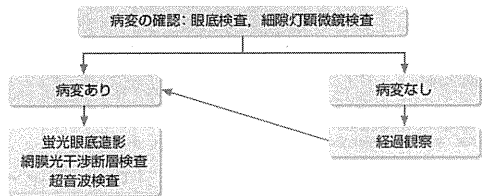
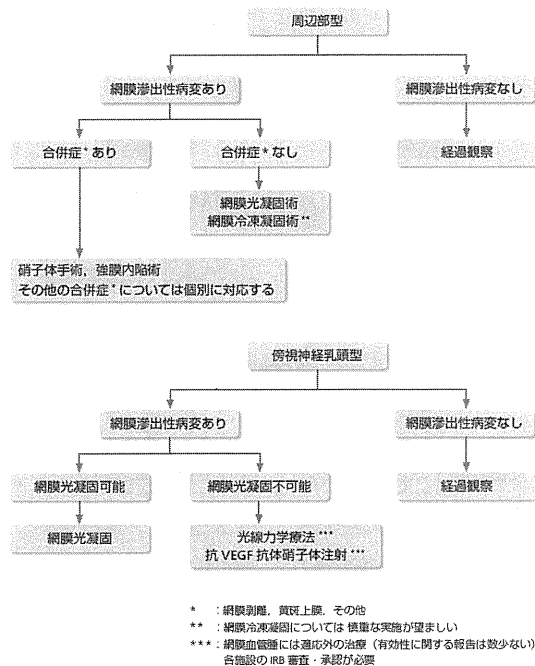


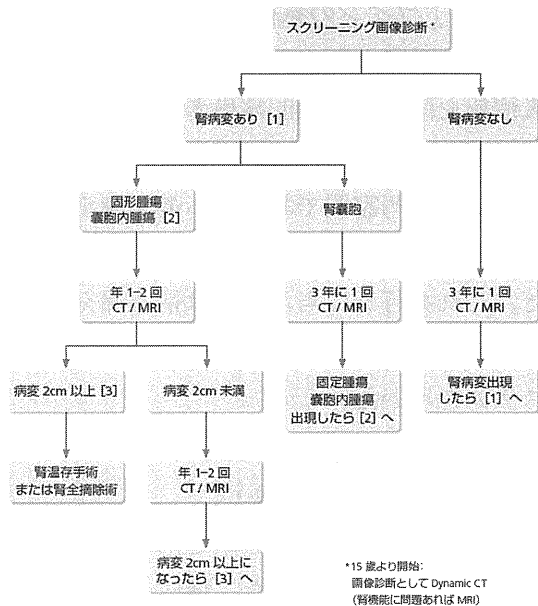
図5 治療導入時期 目標: 機能障害を最小限にする



\* : 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 審査・承認が必要

図5 腎癌フローチャート

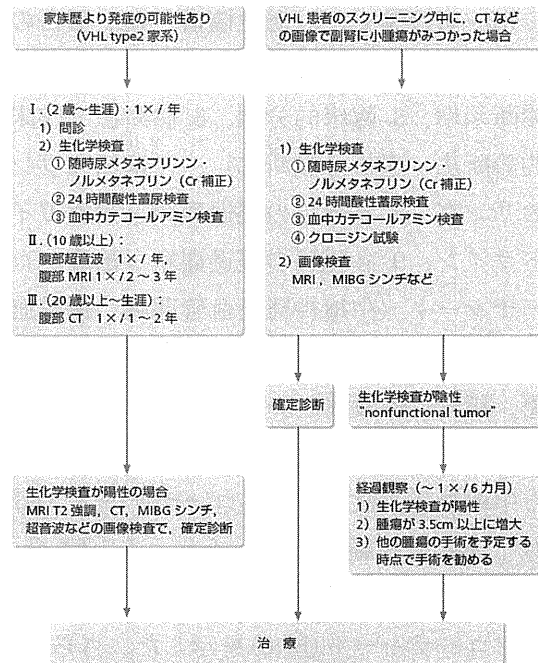
■ 診断・治療フローチャート



\*15 歳より開始: 画像診断として Dynamic CT (腎機能に問題あれば MRI)

図6 褐色細胞腫フローチャート

■ スクリーニングと治療フローチャート



## 2. 患者向け VHL 病ガイドブックと診療記録ノート「マイカルテ」の作成

患者に VHL 病診断治療が理解できるように内容を平易にした患者向け VHL 病ガイドブックを作成した。VHL 病ガイドブックは

1. フォン・ヒッペル・リンドウ (VHL) 病とは？、2. 遺伝について、3. 症状について、4. 診断法について、5. VHL 病で発病する病気の経過をみる方法と治療法について、6. VHL 病と診断されたら、7. 患者会について、8. Q&A、9. 診療記録ノートについて、10. 参考となる資料から構成されている。

マイカルテは各疾患の診断治療履歴を疾患ごとに患者自身また各疾患の主治医が簡単に記載する形式で、治療歴が追加されればページを増やす形式とした。マイカルテは①プロフィール、②経過年表、③年間診療予定、④受診科（脳神経外科、眼科、泌尿器科、消化器内科、耳鼻科、婦人科、小児科、その他）、⑤検査データの見方/添付スペース、⑥検査結果添付、⑦薬歴メモ、⑧フリースペース（メンタル面・カウンセリング等）とした。

### 3. ガイドラインの試行的運用

匿名化し守秘性の高いインターネット会議システムを用い、各班員は一般の VHL 病患者の主治医からの依頼を受けたものも含めて、診断治療を行い、問題点がある症例を提示し、各専門医の合議による症例検討を試行した。インターネット会議では各患者の病歴、問題点について討議し、その場で治療指針を提示するように行った。その結果は主治医にレポートとして示した。今後、レポートの形式を整えて主治医に提示する予定である。

#### D. 考察

本邦の VHL 病について 3 年目の疫学調査のまとめを行った。

本邦 VHL 病患者は 276 家系、409 名と確認された。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。このように本邦 VHL 病の病態は 3 年間の調査で確実に明らかにできた。どの病態でも治療困難例が存在した。

これら結果に基づき、VHL 病の解説も含めて診断と治療に関するガイドラインを作成した。構成は下記のように作成した。フォン・ヒッペル・リンドウ (VHL) 病診療ガイドラインの内容は、1. VHL 病の歴史、2. 発症機構と VHL 蛋白の機能、3. 発症する腫瘍とその特徴、4. 臨床診断基準、5. 臨床的分類、6. 診断法（臨床的診断法、遺伝子診断法）、7. 遺伝カウンセリング、8. 各腫瘍の経過観察と治療ガイドライン、9. 各腫瘍の経過観察・治療フローチャート（中枢神経系血管芽腫、網膜血管腫、褐色細胞腫、腎癌、膵神経内分泌腫瘍、精巣上体嚢腫）とした。

最終的には文献的な再考察、日本人の考え方、医療の形態に合った形式を考慮して完成させた。また、関連学会の推薦を得た。

さらに本年度はガイドラインを利用してテレビ会議の形態で行った各専門医の合議で、診断治療開始時期も含めて、本邦病態に即したガイドラインを作成し、その運用

による診断、治療の検討会を開催した。担当者が経験した症例以外にも難治例を集めて、本ガイドラインの検証を試みるとともに、今後必要となる VHL 病の重症度判定などにも利用可能かを検討した。

希少疾患であり患者が自己の治療指針を判断しがたい状況があることを理解し、患者会からの要望も加味して、患者向けガイドライン「VHL 病ガイドブック」と患者携帯用の診療記録ノートである「マイカルテ」を作成した。ガイドブックの内容は、1. フォン・ヒッペル・リンドウ (VHL) 病とは？、2. 遺伝について、3. 症状について、4. 診断法について、5. VHL 病で発病する病気の経過をみる方法と治療法について、6. VHL 病と診断されたら、7. 患者会について、8. Q&A、9. 診療記録ノートについて、10. 参考となる資料となっている。これを主治医経由、患者会から各患者に配布することとした。これはまだ、使用されてはいないため今後、患者が使用して、内容の改良を行う。

また、後は重症度分類などを検討する予定である。

## E. 結論

今回の調査結果で 276 家系、409 名の患者数が判明し、VHL 病の各病態の早期発症病態が明らかとなった。VHL 病は診断治療法が確立しつつあり、生命予後は以前より改善しつつあった。頻回（～10 回）の発症で頻回の外科的治療により患者の QOL 低下が明らかとなった。研究結果に基づきガイドラインを作成した。さらにその運用を試みた。ガイドラインを簡略化した「VHL 病ガイドブック」と患者携帯用病歴ノート「マイカルテ」を作成した。今後、専門医連携

によるガイドライン、ガイドブックの運用が重要と判断された。

## F. 健康危険情報 該当なし

## G. 研究発表

### 論文発表

1. 執印太郎、篠原信雄、矢尾正祐、山崎一郎、田村賢司、鎌田雅行. von Hippel-Lindau 病全国疫学調査における腎癌の臨床的解析、日本泌尿器科学会雑誌、2012;103(3):552-556.
2. 執印太郎、矢尾正祐、篠原信雄、山崎一郎、田村賢司. 本邦 von Hippel-Lindau 病に伴う褐色細胞腫の特徴：全国疫学調査とその解析結果、日本泌尿器科学会雑誌、2012;103(3):557-561.
3. 松下恵理子、福島敦樹、石田晋、白木邦彦、米谷新、執印太郎. von Hippel-Lindau (VHL) 病における網膜血管腫発症の全国疫学調査結果、あたらしい眼科、2011;28(12):1773-75.
4. Kanno A, Satoh K, Hamada S, Hirota M, Masamune A, Motoi F, Egawa S, Unno M, Ishida K, Kimura K, Shuin T, Shimosegawa T. Serous cystic neoplasms of the whole pancreas in a patient with von Hippel-Lindau disease. Intern Med. 2011;50(12):1293-8.
5. Shuib S, Wei W, Sur H, Morris MR, McMullan D, Rattenberry E, Meyer E, Maxwell PH, Kishida T, Yao M, Latif F, Maher ER. Copy number profiling in von Hippel-Lindau disease renal cell



- carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2011;50(7):479-88.
6. Aoyama T, Hida K, Houkin K. Intramedullary cavernous angiomas of the spinal cord: clinical characteristics of 13 lesions. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2011;51(8):561-6.
  7. Nakamura H, Makino K, Yano S, Kuratsu J; Kumamoto Brain Tumor Research Group. Epidemiological study of primary intracranial tumors: a regional survey in Kumamoto prefecture in southern Japan--20-year study. *Int J Clin Oncol*. 2011;16(4):314-21.
  8. Suzuki M, Ozawa Y, Kubota S, Hirasawa M, Miyake S, Noda K, Tsubota K, Kadonosono K, Ishida S. Neuroprotective response after photodynamic therapy: Role of vascular endothelial growth factor. *J Neuroinflamm*. 2011;8:176.
- <研究課題の実施を通じた政策提言>
1. フォン・ヒッペル・リンドウ病診療ガイドライン. 平成 21-23 年度「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. 2011 年 12 月. 中外医学社, 東京.
  2. 腎癌診療ガイドライン 2011 年版. 日本泌尿器科学会編. 2011 年 11 月. 金原出版, 東京.
- <和文書籍>
1. 執印太郎: von hippel-Lindau病, 日本臨床増刊号 腎臓症候群 (第2版) 上 2012 ; 550-554, 日本臨床社, 東京.
  2. フォン・ヒッペル・リンドウ病診療ガイドライン. 平成21-23年度「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. 2011年12月. 中外医学社, 東京.
  3. フォン・ヒッペル・リンドウ病ガイドブック. 平成21-23年度「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. 2012年2月. 中外医学社, 東京.
- 学会発表
1. 山崎 一郎、執印太郎 : von Hippel Lindau (VHL) 病の病態調査、第 17 回日本家族性腫瘍学会学術集会、平成 23 年 6 月 17 日 (京都)
  2. 福島敦樹、執印太郎 :フォン・ヒッペルリンドウ (VHL) 病網膜血管腫に対する診療アルゴリズムの作成とその評価、第 65 回日本臨床眼科学会、平成 23 年 10 月 (東京)
  3. 菅野 洋、村田英俊、川原信隆 : von Hippel-Lindau 病に伴う中枢神経系血管芽腫の治療戦略、第 70 回日本脳神経外科学会、平成 23 年 10 月 12 日 (横浜)
  4. 執印太郎 : VHL 診療ガイドライン、第 76 回日本泌尿器科学会東部総会「教育講演 6」平成 23 年 10 月 21 日 (横浜)
  5. 執印太郎、倉津純一 : von Hippel Lindau 病、第 29 回日本脳腫瘍学会学術集会教育セミナー「1. 遺伝性脳腫瘍」①フォン・ヒッペル・リンドウ病、平成 23 年 11 月 29 日 (岐阜)
  6. 執印太郎 : von Hippel Lindau 病の病態調査と診断治療系確立の研究、第 100 回日本泌尿器科学会総会、平成 24 年 4

月 23 日 (横浜)

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

# 〔Ⅲ〕

## 分担研究報告

## 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 菅野 洋 横浜市立大学医学部脳神経外科学

### 【研究要旨】

フォン・ヒッペル・リンドウ（VHL）病は、遺伝性多発腫瘍性疾患で、中枢神経系血管芽腫、網膜血管腫、腎細胞癌、褐色細胞腫、膝病変などを発症する約3万6千人に1人にみられるが、本邦におけるVHL病の病態はまだ不明な部分が多い。

中枢神経系血管芽腫は本邦のVHL病患者では最も高率にみられる種類の腫瘍であり、VHL病患者の約70%以上に発症する。VHL病の血管芽腫は、弧発性の血管芽腫と同様に小脳、脊髄に好発する。ここでは、血管芽腫を伴った典型的なVHL病3症例を呈示し、その問題点について検討した。

### A. 研究目的

VHL病は、中枢神経系、網膜、腎臓、膵臓、副腎などの種々の臓器に主に嚢胞性の腫瘍を生じる常染色体遺伝性疾患であり、その原因遺伝子は3p25領域に同定されており、639残基、123アミノ酸よりなる。この遺伝性疾患は、病変が種々の臓器に及ぶことから、様々の分野が関わることになり、それぞれが個別に対応するだけでなく、総合的に病気全体を把握している専門医が求められるが、現状ではそうした専門医は数少ない。中枢神経系血管芽腫の再発を繰り返し、なおかつ多臓器の病変も有するVHL患者は少なくない。こうした患者の場合、現在の治療方針でよいのか、あるいは別の治療の方が望ましいか定かではない。こうしたVHL患者に関して、当該研究班で議論をしてその患者にとって適切な治療法を検討した。

### B. 研究方法

症例を呈示して、その症例毎に患者背景、これまでの治療歴、頭部あるいは腹部の画像所見(MRI, CT)、検査データなどを呈示し、現在の症状、画像所見も示した。これをインターネット回線で会議を行い、全国の施設（北海道大学、埼玉医科大学、横浜市立大学、名古屋大学、高知大学、熊本大学、九州大学）を繋いで議論した。

### C. 研究結果

症例1. 49歳女性。30歳時、鞍上部血管芽腫手術し、血管芽腫が右視神経に浸潤していただけ摘出し右眼失明となる。33歳時に、嚢胞を伴った小脳血管芽腫のため、ふらつき、頭痛出現し、小脳血管芽腫手術。その後、36歳時に、上位頸髄の脊髄血管芽腫手術を施行したが、これは部分摘出とな



り、画像でフォローアップとなった。38歳時、膵内分泌腫瘍(P-NET)認められたが、そのまま経過観察となった。42歳時、膵内分泌腫瘍の肝転移が認められ、これに対してTAE開始。以後TAEを十数回施行(図3, 4)。肝転移は治癒にいたっていないが、症状の悪化は見られず。48歳時に、当院(横浜市大病院)に相談で来院し、C1の脊髓血管芽腫摘出施行(図1, 2)。術後、後遺症は両上肢の軽い知覚障害のみであり、運動麻痺は認めなかった。ところが、49歳時に収縮期200mmHgを超える高血圧と高血糖を認め、それと共に身体の不調を訴えた。ACTH高値(>150)を呈し、膵内分泌腫瘍からのACTH分泌と考え、クッシング症候群の診断でメトピロンを用いた薬物療法中である。現在、頭蓋内病変としては、図3, 4に示すように小脳血管芽腫と側脳室下角の血管芽腫が認められるのみで、これらによる症状は認めていない。



図1 C1の頸髄血管芽腫(術前)



図2 C1の頸髄血管芽腫(術後)

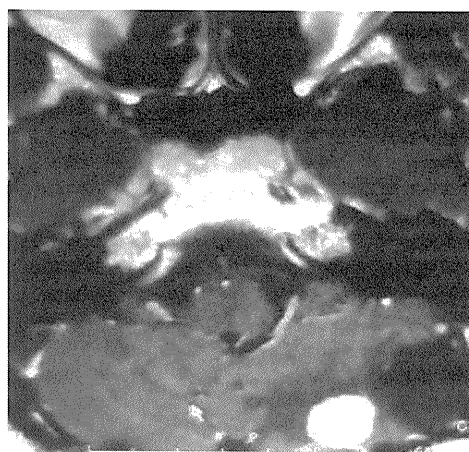


図3 小脳血管芽腫



図4 側脳室下角の血管芽腫

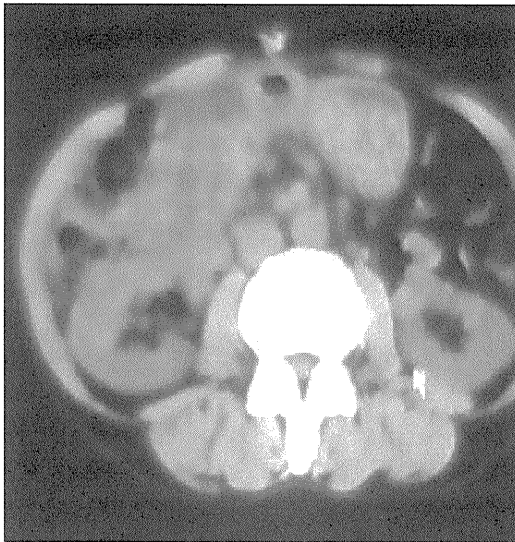


図5 膵内分泌腫瘍

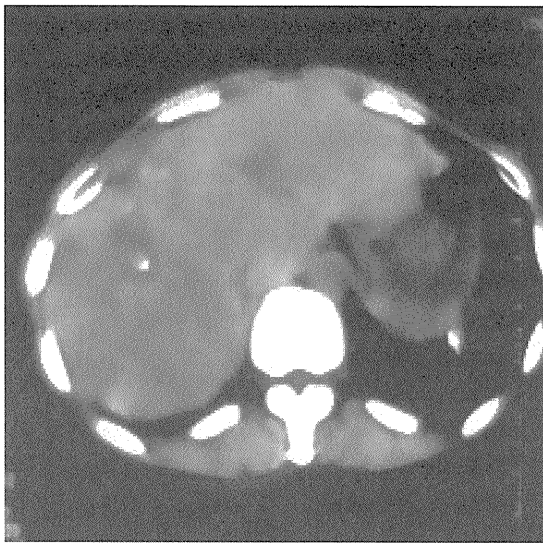


図6 膵内分泌腫瘍の多発肝転移

この症例の場合、問題点として1) 脊髄(C1)の腫瘍の手術後に、両上肢知覚障害(しびれ)が残っており、これは癒着のためとも考えられるが、このまま経過観察でよいか、癒着を剥離する手術をすべきか。2) 現在認められる小脳血管芽腫と側脳室下角の腫瘍は症状もないので、経過観察でいいか。3) 膵内分泌腫瘍は肝転移しているだけでなく、一部はACTH分泌性と考えられ、これに対し

ては、現在薬物治療のみが根本的な治療は可能か。という3つの問題点を提起した。これらに対する意見としては、1)のC1の脊髄血管芽腫術後のしびれは致し方なく、癒着を剥離するような手術はすべきでないという意見が多数であった。また、2)の中脳神経系血管芽腫に関しては、現在症状もないことから経過観察でよいであろう、もし増大するような場合は直達手術を施行した方がよいとの意見が多数であった。3)のACTH産生の膵内分泌腫瘍の治療に関しては、根治的手術は困難であり、現在の治療で仕方ないのではないかという意見が多数であった。

症例2. 47歳男性で、20歳時、網膜血管芽腫にて右眼失明。24歳時、小脳血管芽腫手術を受け、28歳時、左腎細胞癌に対して左腎摘を施行。35歳時、多発性の胸髄の脊髄血管芽腫手術を受け、39歳時には、小脳血管芽腫の手術を施行したが、鞍上部腫瘍(血管芽腫)は摘出せず、残した。その後、紹介となり、45歳時に嚢胞性の小脳橋角部腫瘍(血管芽腫)を部分摘出。46歳時には、右腎に対して高周波治療を施行した。

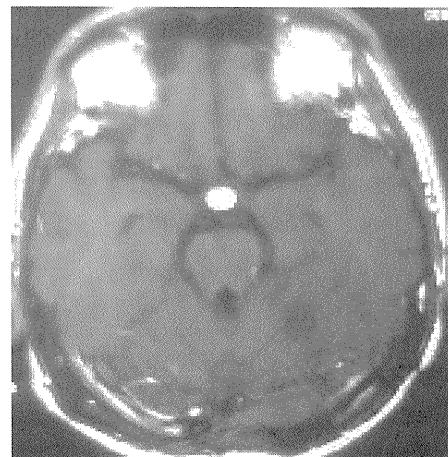


図7 鞍上部の血管芽腫

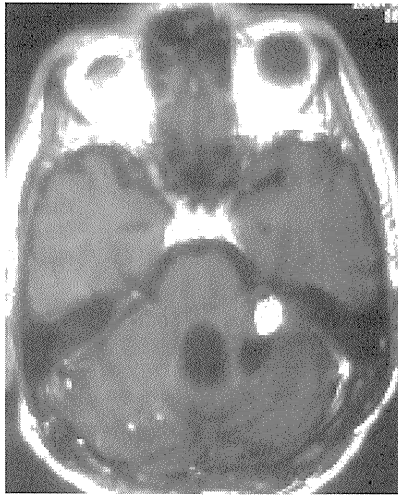


図 8 小脳橋角部の血管芽腫



図 9 症例 2 の頸髄・上位胸髄



図 10 症例 2 の胸髄

現在、中枢神経系には鞍上部と小脳橋角部に血管芽腫を認め、頸髄から胸髄全体に脊髄空洞症様所見を認め、細かい脊髄血管芽腫を多数認める。

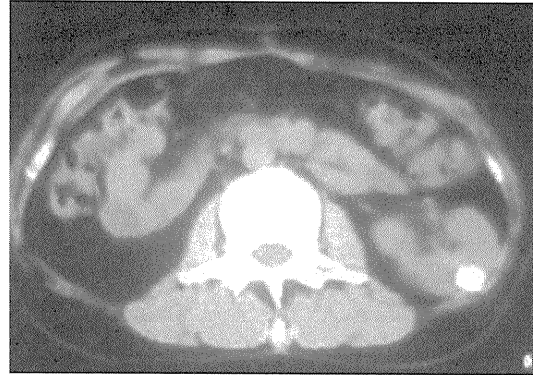


図 11 症例 2 の腹部 CT (単純)

左腎は摘出されており、右腎は石灰化を認めるが腎癌は認めない。この症例 2 の問題点としては、1) 中枢神経系の血管芽腫に対して、現在、症状は軽度の歩行障害のみなので、脊髄空洞症となっている脊髄に対してはそのまま経過観察でよいのか、また、その他の中枢神経系血管芽腫に対しては症状の増悪がなければそのまま経過観察でよいのか、2) 腎癌に対しては、高周波治療が行われたものの、これはそのまま経過観察でよいのかということが挙げられる。1) に関しては、全員一致した意見として、このまま経過観察でよいとのことで、2) に関しては、高周波治療で腎癌は治療できているので このまま経過観察でよいという意見で一致した。

症例 3. 16 歳時、網膜血管腫に対し、レーザー治療を受ける。18 歳時、脊髄血管芽腫(Th12)の摘出術を受ける (図 12)。術後一過性に両下肢麻痺となるも完全に回復し

た。22歳時、腎細胞癌の核出術を施行。腎癌に関してはその後再発なし。24歳時、多発性小脳血管芽腫を摘出。その後、28歳時に小脳血管芽腫を摘出したが、小脳血管芽腫が再発したため摘出術を受け、更に今回3箇所小脳血管芽腫が発生し、そのうちテント下の一番大きな腫瘍だけを摘出した。残り2個の腫瘍がテント下と小脳扁桃に残存している(図13、14)。

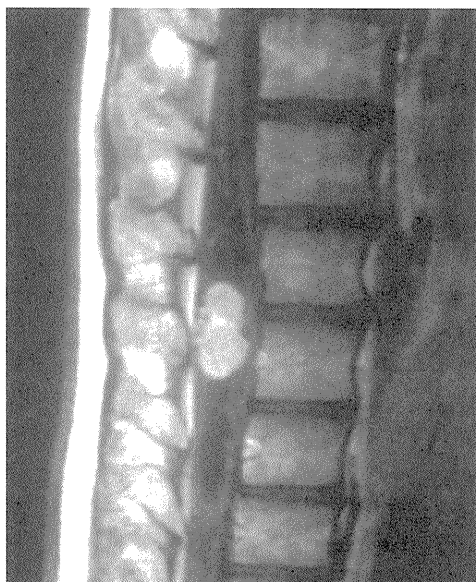


図12 Th12の脊髄血管芽腫。嚢胞を伴っている。

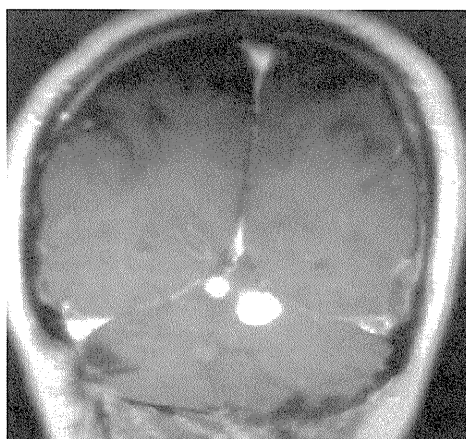


図13 多発性小脳血管芽腫

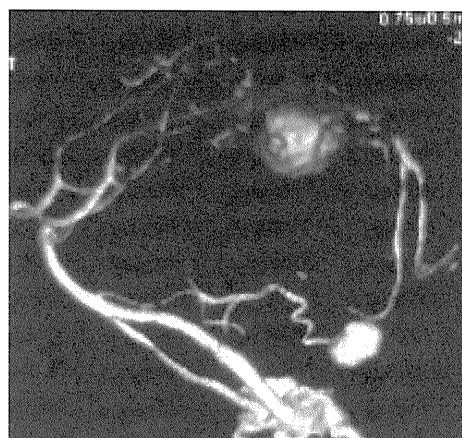


図14 3次元CT血管撮影

症例3の問題点として、残存した2個の小脳血管芽腫に対する治療として直達手術がよいか、ガンマナイフ治療がよいかという選択肢が考えられたが、これに対して、直達手術の方が安全であり、それが推奨されるという意見が多数を占めた。

#### D. 考察

小脳血管芽腫、腎癌、膵内分泌腫瘍の治療方針に関して、様々な意見があるものの、今回、研究班で作成したガイドラインに沿った形で治療方針を決めてゆくのが適切であると考えられた。小脳血管芽腫に関しては、外科的摘出が原則であり、それが最も安全であること、ガンマナイフ治療を安易に使用することは腫瘍周囲の浮腫を増強させる観点からも慎むべきであると考えられた。脊髄血管芽腫に関しては、症状が出現してからの手術を原則とするが腫瘍径が1cmを超えてくれば手術に踏み切ってもよいという指針がガイドラインには盛り込まれた。

腎癌は径3cmまでは遠隔転移をしないことが分かっているが2cmを超えた時点で手