

者難治例に関して、各領域の専門医参加による web ベースの症例検討、総合討論を行った。

1) 第一回目症例検討会

症例 1 女性

- 30 歳 鞍上部血管芽腫手術 右眼失明
- 33 歳 小脳血管芽腫手術
- 36 歳 脊髄血管芽腫手術
- 38 歳 膵内分泌腫瘍を認められる
- 42 歳 膵内分泌腫瘍肝転移に対して TAE 開始。以後 TAE を続ける
- 48 歳 C1 脊髄血管芽腫摘出施行。術後 4 か月目より両上肢のしびれがある。脱力なし
- 49 歳 高血圧、高血糖、ACTH 高値 (>150) にて薬物療法中

症例 1 の問題点

(1) 脊髄 (C1) の腫瘍手術後に両手にしびれが残っている。これは癒着の影響と考えられるが、このまま経過観察でよいか。

(2) 残存小脳血管芽腫による症状がないが、このまま経過観察でよいか。

倉津先生：嚢胞が残ってなく症状がなければ、このまま経過観察でよいと考える。

(3) 膵内分泌腫瘍は ACTH 産生性と考えられる。現在薬物治療のみ行っているが、根本的な治療が必要か。

五十嵐先生：膵内分泌腫瘍の ACTH 分泌腫瘍に対して、サンドスタチンが有効かどうかは不明。サンドスタチンを投与して症状が抑えられるかを確認するか、あるいはアフィニトールの使用が考えられる。インスリンノーマの合併例に対して、インシュリン分泌作用を抑えることがわかっているが、他の内分泌産生腫瘍に対して、有効かどうか

は現時点では不明である。

西森先生：今までの報告では機能性膵腫瘍はほとんどみられないので、本当に膵内分泌腫瘍が ACTH を産生しているかどうかの確認が必要と考える。もし ACTH を産生しているのであれば、原発腫瘍が大きいので、診断、治療の意味も含めて、摘出術も一つの方法と考える。

執印：ラジオ波焼灼術で肝転移巣の治療はしないのか？

五十嵐先生：ラジオ波焼灼術は、腫瘍の直径が 3cm 以内であれば行う施設もある。腫瘍の直径が 3cm を超えるとあまり治療成績が良くない。

症例 2 男性

- 20 歳 網膜血管芽腫にて右眼失明
- 24 歳 小脳血管芽腫手術
- 28 歳 左腎癌に対して根治的腎摘除術
- 35 歳 脊髄血管芽腫手術
- 39 歳 小脳血管芽腫手術、鞍上部腫瘍は摘出せず
- 45 歳 小脳橋角部腫瘍部分摘出
- 46 歳 右腎癌に対してラジオ波焼灼術施行

症例 2 の問題点

(1) 現在、症状は軽度の歩行障害のみである。脊髄血管芽腫に対してこのまま経過観察でよいか。その他の中樞神経系血管芽腫に対して、症状の増悪がなければこのまま経過観察でよいか。

倉津先生：脊髄血管芽腫は、軽い歩行障害のみであれば、経過観察で良いと考える。また、鞍上部の血管芽腫は、症状がでることは稀なので、これも経過観察で良いと考える。

西川先生：倉津先生と同意見で、このまま経過観察で良いと考える。

(2)腎癌に対しては、既にラジオ波焼灼術が行われているが、このまま経過観察でよいのか。

篠原先生：現時点では、様子を見るしかないと考える。

執印：年齢が47歳なので、まだ再発の可能性はあるか？

篠原先生：再発の可能性は十分あると考える。私の経験では70歳を超えて腫瘍の再発を認めたこともあるので、安心とは言えない。

矢尾先生：自施設の症例で、腎癌の治療経過であるが、初期の治療は、他院で行われており、左腎は腎癌で根治的全摘除術が施行され、その後右腎にも腫瘍ができ、これまでに2回部分切除術が行なわれていた。その後同腎に3回目の再発が起きたため、その治療の際に当院を初診された。2回の部分切除術後であり腎の変形と位置異常がみられた。また腫瘍は腎実質内部で集尿系に近い位置にできており、外科的な腫瘍切除治療でしかも腎機能を温存することはかなり難しいと判断し、低侵襲治療であるラジオ波焼灼術治療を行っている施設を紹介した。この時点では腎腫瘍に対する凍結治療は本邦では行われていなかった。

執印：関東では防衛医大の泌尿器科がラジオ波焼灼術を行っている。

矢尾先生：紹介でラジオ波治療を複数回受け、腎機能は温存され現在も経過観察、通院中である。

症例3 女性

32歳 小脳血管芽腫手術

65歳 かなり大きな小脳血管芽腫腫瘍があり、水頭症による意識障害やふらつきなどがあった。小脳血管芽腫再手術、術後リハビリを行い自宅療養していた。副腎腫瘍と腎癌は治療困難と判断され経過観察されていた。

66歳 自宅で死亡（原因不明）

症例3の問題点

(1)小脳の血管芽腫はかなり大きく手術は難渋したものの、ADLは顕著に改善した。もう少し早く紹介していただけなかったかと考える。

(2)腎癌は大きく副腎に転移していたため手術は困難とされた。何か治療はなかったのか。

篠原先生：PSにもよるが、手術が可能だったかもしれない。ただし手術していたとしても、それが予後の改善につながったかどうかは不明。副腎にしか転移していないので、腎癌がこの方の死因かどうかは疑問が残る。

執印：分子標的薬で経過を見ることはできたか？

篠原先生：可能と考える。このように腎癌の原発巣が残っており、副腎転移がある症例に対しネクサバルやスーテントの投与を行っている。ただし、PSが悪い症例は、検討が必要。

執印：アキシチニブが海外で認可になったのでは？

篠原先生：少し前ですが、前治療がある症例に対して、FDAで承認された。

執印：副作用はないのか？

篠原先生：蛋白尿の問題があるので、日本人に使うと必ずしも良いとは言えない。

篠原先生：この症例については、患者さんの希望が最優先だが、分子標的薬で腫瘍を小さくし、手術するという選択肢もあると考える。

矢尾先生：この症例は、前医で20年ぐらい前に腎癌で左腎の腎摘除術、その後右腎にも腫瘍ができて一回部分切除術を受けたとのことであった。当方に初診時は、右腎の上極に約6cm大の腫瘍と右副腎にも4cm大の転移と考えられる腫瘍があった。当院脳外科での小脳手術直後で、ADL、全身状態がまだ悪くこれが改善したら治療法を考えようということで、一旦自宅と前医に戻られた。御家族の話では、ADL、全身状態はいったん改善し小康状態となったがその後また次第に元気がなくなり、朝、気づいたとき自宅で亡くなられていたとのことであった。可能性として腎癌から内出血を起こしたか、もしくは、左腎と左副腎は既に摘出されており、右副腎にも腎癌の転移があったので、副腎機能不全を起こし全身状態が悪化したことなどが考えられるが、詳細は不明である。現在では、腎癌に対する分子標的薬があり、副作用をコントロールしながら使えるので、治療選択肢の一つではと考える。

E. 結論

VHL病は稀な疾患で、かつその病変・病態や罹患年齢等が多岐に渡るため、各領域

の専門医が参加し、症例ごとに最適な診断、治療法について総合的に検討することが非常に有用であると考えられた。

F. 参考文献 該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

外国語論文

- 1) Shuib S, Wei W, Sur H, Morris MR, et al. Copy number profiling in von Hippel-Lindau disease renal cell carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2011;50(7):479-88.

日本語論文

- 1) 矢尾正祐. 【患者・家族の相談に応えるがん診療サポートガイド】腎がん かかりつけ医から専門医への質問、家族性に腎がんを発症するVHL病に関して教えてください。治療増刊、2011;93(4):1064-1066.

2. 学会発表 該当なし

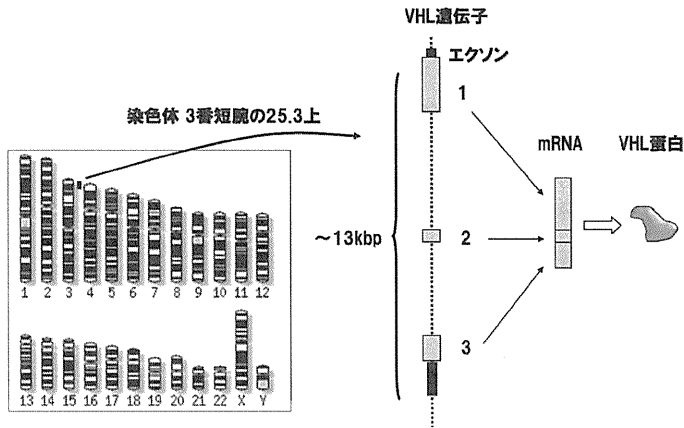
H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 該当なし

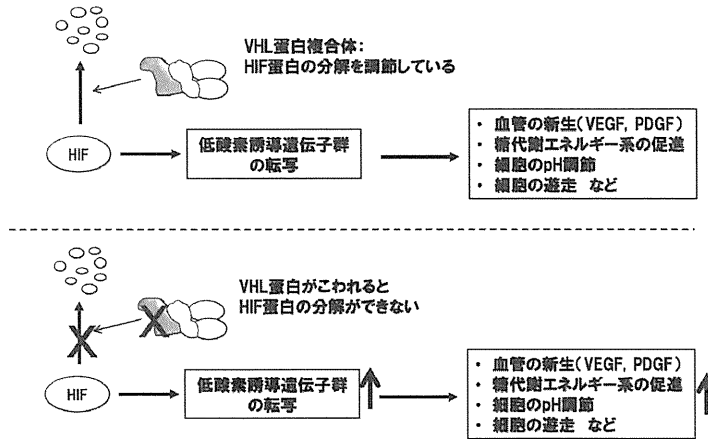
2. 実用新案登録 該当なし

3. その他 該当なし

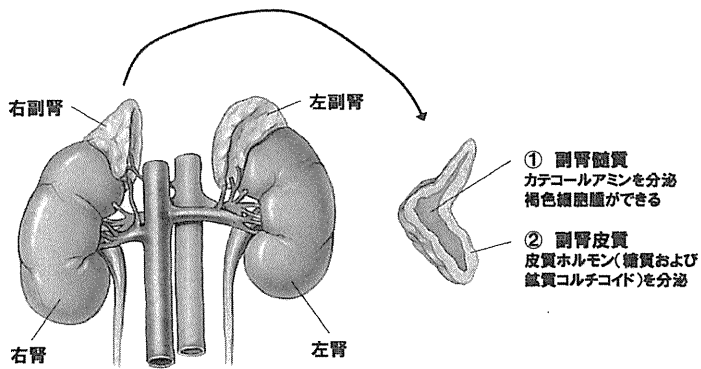
(図2.1-1) VHL遺伝子の局在と構造



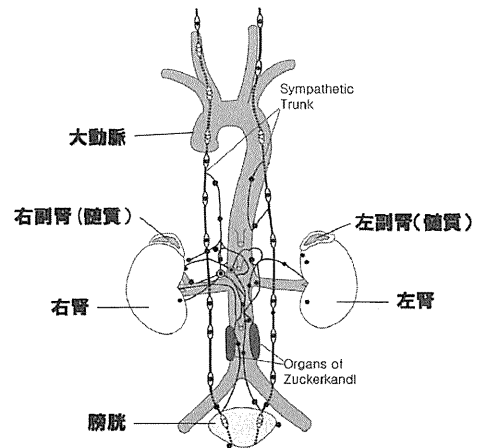
(図2.1-2) VHL蛋白の働き



(図3.5-1) 副腎、腎臓の位置とかたち



(図3.5-2) 傍神経節の位置



Lee KY, Am J Roentgenol. 2006;187:492-504 より改変

VHL 病全国疫学調査の解析およびまとめ（網膜血管腫）

研究報告者 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

【研究要旨】

VHL に合併する網膜血管腫について全国疫学調査結果を学会ならびに論文として発表した。要点は、1) VHL 病患者の網膜血管腫の発症数は 140 名で、VHL 病全患者の 34% に合併していた、2) 男女比は 1:1、発症年齢は 5 から 68 歳で、平均値 28.5 歳であった、3) 北海道、太平洋沿岸から瀬戸内海地域に帯状に多い傾向にあった、4) 治療に関しては網膜光凝固術を施行されている症例が最も多く、ついで冷凍凝固術、抗 vascular endothelial growth factor (VEGF) 抗体硝子体注射など新たな治療に取り組む施設もあった。患者ならびに家族に VHL に合併する網膜血管腫を理解してもらうガイドブックも作成した。ガイドブックでは眼の構造、網膜血管腫の発症部位による経過予後の違い、そして以前作成したアルゴリズムならびに疫学調査結果を基にどのように経過観察し治療していくかについて述べた。

A. 研究目的

- 1) VHL 病全国疫学調査の調査結果を解析し、平成 21 年度に作成した VHL 網膜血管腫の診療アルゴリズムの妥当性を検討する。
- 2) VHL 病全国疫学調査の解析結果を形として残す。
- 3) 患者向けガイドブックを作成する。

態を詳細に把握することによってアルゴリズム改良の必要性を検討した。

- 2) 上記の結果を解析し、学会ならびに論文として発表した。
- 3) アルゴリズムやアンケート調査結果をもとに患者に網膜血管腫を理解してもらえるような構成のガイドブックを作成した。

B. 研究方法

- 1) 網膜血管腫について発症年齢、性別、発症地域分布、治療法、死亡情報について VHL 病患者を診療している医師にアンケート調査を依頼した。回収された結果から、わが国の網膜血管腫の実

C. 研究結果

- 1: 網膜血管腫は、VHL 病の 34% に認められた。
- 2: 性差はなかった。
- 3: 発症年齢は、小児から高齢者まで幅広いが 15 歳から 35 歳までの若年発症が多か

った。性差なく青壮年期に発症する傾向については、海外の既報と同様の結果であった。

4：患者の分布は、北海道、太平洋沿岸から瀬戸内海地域にかけて帯状に広がって多く分布する傾向がみられた。

5：死亡例については、VHL 全体（42%）と網膜血管腫（34%）で明らかな差はなかった。

6：治療については、網膜レーザー光凝固が最も多く行われていた。

7：今回の結果からは、われわれが昨年作成した網膜血管腫の診療アルゴリズムに変更を加える必要は生じなかった。

8：以上の結果を、日本臨床眼科学会で口演発表した。

9：以上の結果を、あたらしい眼科に論文として発表した。

10：患者ならびに家族に VHL に合併する網膜血管腫を理解してもらうガイドブックを作成した。ガイドブックでは眼の構造、網膜血管腫の発症部位による経過予後の違い、そしてアルゴリズムならびに疫学調査結果を基にどのように経過観察し治療していくかについて述べた。

D. 考察

平成 21 年度に作成したアルゴリズムの妥当性が平成 22 年度の全国疫学調査結果解析より検証された。これらの結果を、平成 23 年度に学会ならびに論文として発表した。平成 23 年度の学会ならびに論文発表結果から、VHL 病患者の網膜血管腫の疫学、治療方針などの基本路線が確立されたと考えられる。また患者ならびに家族向けのガイドブックを作成し、患者ならびに家族に

啓蒙できるようになった。今後はこれらの資料を活用し、患者ならびに社会に向けて VHL 病患者の網膜血管腫が認知されるように活動したいと考える。

E. 結論

平成 22 年度は疫学調査を行うことにより平成 21 年度に作成したアルゴリズムの妥当性を検証した。平成 23 年度は 21 年度、22 年度の成果を形として報告した。

F. 参考文献 該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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 28:1773-1775, 2011

2. 学会発表

- 1) 松下恵理子, 福島敦樹, 石田晋, 白木邦彦, 米谷新, 執印太郎(「VHL 病の病態調査と診断治療系確立の研究」班). フォン・ヒッペル・リンダウ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. 日本臨床眼科学会, 東京, 2011.

H. 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

VHL 病の病態調査と診断治療系確立の研究：腓病変
(腓神経内分泌腫瘍、腓のう胞)

研究報告者 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

【研究要旨】

VHL 病は常染色体優性遺伝性で各種の腫瘍が多発する難治性疾患で、主に中枢神経系と網膜血管芽腫、腎細胞癌、副腎褐色細胞腫、腓腫瘍、内耳リンパ嚢腫、精巣上体嚢腫が発症する。今回我々は腓病変について「フォン・ヒッペル・リンドウ (VHL) 病診療ガイドライン」を作成し、平成 23 年 12 月に発刊した。更に患者向けに VHL 病の腓病変について解説したガイドブックを作成中である。VHL 病は単一診療科の医師のみでの診療では不十分な疾患である。今回本研究班で、国内で初めてインターネットを用いた各診療科の専門医による症例検討会が行われた。これら疫学調査、診療ガイドライン、患者向けガイドブック、症例検討会を通じて、VHL 病病態解明、国内全体の VHL 病診療の向上に寄与できると考える。

A. 研究目的

フォン・ヒッペル・リンドウ (VHL) 病は常染色体優性遺伝性で各種の腫瘍が多発する難治性疾患である。主に中枢神経系と網膜血管芽腫、腎細胞癌、副腎褐色細胞腫、腓腫瘍、内耳リンパ嚢腫、精巣上体嚢腫が発症する。発症頻度は欧米では 3-4 万人に 1 人とされる。国内での病態は不明であり、この病気に特化したガイドラインは発刊されていなかった。本研究では平成 21-22 年度に VHL 病に合併する腓神経内分泌腫瘍と腓嚢胞について疫学的調査を行ったところ、発症頻度については、欧米との大きな差異は認められなかった。その結果をふまえ、「フォン・ヒッペル・リンドウ (VHL) 病診療ガイドライン」作成に取り組んだ。本研

究班の目的は難治疾患である VHL 病の病態解明、および一般医師、患者サイドへの啓発活動を行い、国内における VHL 病の診療向上に寄与することである。

B. 研究方法

平成 23 年度、当研究班では以下のことに取り組んできた。

1. 診療ガイドラインの発刊
2. VHL 病ガイドブックの作成
3. インターネット症例検討会 それぞれについて以下に結果を報告する。

C. 研究結果

- 1 : 診療ガイドラインの発刊

昨年度当研究班で行った疫学調査により、

300名以上の患者さんが確定されたが、希少疾患であるがゆえに、診療ガイドラインの作成が患者側からも要望された。当研究班では国内で初めて「フォン・ヒッペル・リンドウ（VHL）病診療ガイドライン」¹⁾を作成し、平成23年12月に発刊した。（中外医学社）

国内においてVHL病についての高いエビデンスを示す報告は少なく、そのため専門家集団によって提示された「診療の方向性」を示す意味合いが強い。

膵病変についての項目の要約を以下に示す。
膵神経内分泌腫瘍

1) 経過観察

・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腫瘍の倍増速度 ≤ 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。

2) 診断と治療

・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無い。

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。

膵嚢胞性病変（漿液性嚢胞線腫）

1) 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。

2) 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。

ガイドラインでは更に経過観察と治療フローチャートを臓器病変ごとに巻末に示した。

2：ガイドブック作成

医療者向けのガイドライン作成後、患者向けにVHL病について解説したガイドブック

クの作成に取り組んだ。膵に関する内容を以下に示す。

1) 膵臓とは

膵臓は腰椎の一番目から三番目くらいの高さで、胃の裏側に位置し、十二指腸から横に長く伸びている臓器です。膵臓は外分泌腺と内分泌腺と呼ばれる2つの「腺：分泌物を出すところ」を持ちます。外分泌腺では食物を分解する消化酵素が作られます。消化酵素は膵液として膵臓を貫く「膵管」を通り十二指腸に流れていきます。十二指腸内で食べ物と膵液が混ざり消化がはじまります。膵臓の病気などで外分泌腺の働きが低下すれば消化吸収障害が起こり、脂肪性下痢や腹部不快感が出現します。進行例では体重減少など栄養状態が悪くなります。内分泌腺は主にインスリンなどを分泌し血糖の調節を行います。内分泌腺が障害されれば糖尿病が起こってきます。

2) VHL 病における膵病変

VHL 病における膵病変は他の病変と比較し、頻度が少ないと考えられています。膵病変としては①膵神経内分泌腫瘍（以下 PNET）と②膵嚢胞が知られています。

①膵神経内分泌腫瘍（PNET）：欧米の報告では VHL 病の 8-17% の患者さんにおいて PNET の合併がみられますが、本邦でもほぼ同様の傾向です。発症のピークは 30-40 歳とされています。

PNET は上述した「内分泌腺」が腫瘍化したものです。一般的に種々のホルモンを分泌する機能性腫瘍と分泌の見られない非機能性腫瘍が存在します。VHL に合併する PNET は殆どが非機能性のため、発見時には症状のない患者さんが少なくありません。しかし大きな腫瘍や腫瘍の発生した部位によっ

ては様々な症状を起こしてきます。例えば腫瘍によって胆汁の通り道（胆管）が塞がれると黄疸・肝障害が出現します。また膵液が通る膵管が押された場合や塞がれた場合は、上腹部の痛みや背中への痛みが認められます。腹部の不快感が発見の契機になることもあります。膵臓内に複数認められた場合や大きな腫瘍がある患者さんの中には、上述した膵の働きが低下し、消化吸収不良や糖尿病が認められることがあります。診断時、既に 10-20% の患者さんで肝臓やリンパ節、骨などの転移が認められると言われていますが、一般的に腫瘍の発育はゆっくりです。肝臓に転移しても腫瘍が小さな間は症状がほとんどありません。肝臓への転移巣が大きくなったり、腫瘍が多発すると黄疸や、肝臓の働きが低下し様々な症状を来します。

②膵嚢胞：嚢胞は袋状の構造物で「水袋」と患者さんに説明されることがあります。VHL 病の 7-71% の患者さんに認められ、30 台に発見される患者さんが多いと報告されています。ほとんどが漿液性嚢胞線腫と呼ばれる良性腫瘍で悪性化はごく稀です。ほとんどの患者さんには症状がありませんが、嚢胞が大きくなると胃を圧迫し不快感が認められることがあります。多数の嚢胞を認める患者さんの場合、上述した PNET と同様に出来た部位によって腹痛や黄疸、更に消化不良や糖尿病を来すことがあります。

3) PNET の治療方針

VHL 病でない人の非機能性 PNET は一般的に悪性が多いため、手術が可能なものは、すべて手術の適応と考えられています。たとえ肝転移が認められても手術可能な腫瘍に対しては同様です。手術が出来ない VHL

患者さんに発生した PNET の場合はどうでしょうか？ VHL 患者さんの場合、①多発例、再発例も認められる。②他の腫瘍（腎癌など）を合併することがある、などの特徴があります。そのため、明らかな転移がない場合でも手術をすべきかどうかは慎重な検討が必要で、主治医の先生と良く話し合うことが大切です。症状がある場合、大きい腫瘍の場合、発育スピードが速い場合は手術の適応となります。一方無症状の小さい腫瘍の場合、腫瘍の大きさが変化していない場合は、定期的な CT 検査などの画像検査を行いながら経過観察が可能な場合もあります。

転移のために手術ができないと判断された場合は、腫瘍の一部をとって顕微鏡でみる組織検査を行った後に治療方針を決定します。2010 年に PNET の組織分類が改訂されました。それにより PNET は G1、G2、G3 とグループ分けされることになりました。最も悪性度が高い G3 と診断された場合は、肺の小細胞癌の治療に使用する抗癌剤と同じ薬剤を用いて治療を行います。G1 もしくは G2（低～中等度悪性度）の場合、欧米ではストレプトゾシンという抗癌剤を中心に治療が行われますが、日本国内では使用できず、標準的な治療が決まっていません。最近、2011 年 12 月よりエベロリムスという分子標的薬と呼ばれる薬が、進行性 PNET に対して保険診療内で使えるようになりました。他にも進行性 PNET に対して様々な薬剤の臨床試験が現在進んでいます。

転移が肝臓に限定されている場合は、血管造影を用いて、腫瘍を栄養する動脈の血液の流れを遮断し、抗癌剤を動脈内に注入する方法があります。また、肝臓の腫瘍内

に針を刺した後にラジオ波電流を用いて腫瘍自体を焼くという治療法もあります。どの治療を選択すべきかについては、主治医の先生と良く協議すべきですが、重要なことは VHL 病の他の臓器症状の程度を踏まえて決定することです。

4) 膵嚢胞の治療方針

ほとんどが良性であるため、自覚症状が無い場合は経過観察が可能です。経過観察は他の臓器（腎臓など）の定期検査（CT 検査など）と同時に行うのが良いと考えます。胃など周囲臓器を圧迫して不快感、腹痛を認める場合は手術の適応となります。手術の方法は嚢胞を含めた膵切除術や、嚢胞と小腸を吻合する手術などがありますが、病状に応じて決定します。胆管や膵管を圧迫して黄疸や膵炎を起こしている場合も手術が検討されます。

5) その他の治療

PNET や膵嚢胞により膵臓の機能が低下した場合は、病状に応じて膵消化酵素薬の内服治療や糖尿病の治療を行うことがあります。

3 : インターネット症例検討会

平成 23 年度の終わりには、インターネット症例検討会を行った。各施設より VHL 病の症例が web カンファとして提示され、参加した分担研究者/研究協力者により討議された。

1 回目は平成 24 年 2 月 6 日に行われた。

1) 症例 1 : 50 歳、女性

鞍上部血管芽腫手術、小脳血管芽腫手術、脊髄血管芽腫手術の既往有り。

42 歳時より PNET 指摘、肝転移に対し TAE を施行 48 歳時に C1 脊髄血管芽腫提出施行

したが術後4ヶ月目から両上肢のしびれ出現。49歳時に高血圧、高血糖、血中ACTH高値にて薬物療法中。

この症例に対し以下の内容が討議・検討された。

a) しびれについては経過観察とする。残存小脳血管芽腫についても、嚢胞が残存せず症状がなければ、経過観察で良い。

b) VHL病に合併したPNETの報告には機能性腫瘍は殆ど認められない。本症例のPNETがACTHを産生しているかどうか確認が必要である。診断も含めて原発巣の摘出術も一つの方法である。

c) PNETの治療としてソマトスタチンアナログやエベロリムス、肝転移巣に対するラジオ波焼灼術について提示された。

2) 症例2: 47歳、男性

20歳時に網膜血管芽腫にて右眼失明。24歳時に小脳血管芽腫手術。28歳時に左腎癌に対して根治的腎摘出術。35歳時に網膜血管芽腫手術。39歳時に小脳血管芽腫手術施行も鞍上部腫瘍は摘出せず。

45歳時、小脳橋角部腫瘍部分摘出 46歳時右腎癌に対してラジオ波焼灼術。

3) 症例3: 66歳、女性

32歳時に小脳血管芽腫手術。65歳時に大きな小脳血管芽腫があり、水頭症による意識障害やふらつきがあった。小脳血管芽腫再手術後、自宅療養。副腎腫瘍と腎癌は治療困難と判断。66歳時、自宅で死亡(原因不明)

症例2、3については血管芽腫、腎癌の治療方針について検討された。

3月8日に第2回の症例検討会が行われ、腓

頭部の2cm程度のPNETに対しての手術療法について討議された症例を含め、3症例が検討された。

D. 考察

VHL病の8-17%の症例において腓神経内分泌性腫瘍(Pancreatic neuroendocrine tumor; PNET)の合併がみられる²⁾。VHL病に合併するPNETのほとんどは非機能性で無症候性であるが、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PNETに比べ早期に発見されることが多く、また、診断時に遠隔転移の見られる症例は11-20%と少ない。これまでPNETを合併したVHL病の最年少報告例は12歳(女性)で、16歳の報告例が続く。今回の本邦の調査では14歳が1名に認められた。今回作成された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、本邦のガイドラインでは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検査を開始することとした¹⁾。初回の腹部CTサーベイランス(15歳時)においてPNET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、PNETがあり、遠隔転移を伴っている症例は治療適用となる。

VHL病におけるPNET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PNET手術適応の決定には慎重を要する¹⁾。

腫瘍の最大径、倍増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³⁾。PNET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ヵ月後に再度腹部 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ヵ月後）、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腫瘍の倍増速度 ≤ 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ヵ月後に3回目のサーベイランスCT検査を行うこととした。

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。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、PNET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¹⁾。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。WHO2010分類における低分化型の膵神経内分泌癌(NEC)の場合、CDDP および VP-16 併用の全身化学療法の適応となる⁴⁾（保険適応なし）。高分化型の膵神経内分泌癌（NET G1/G2）の場合、確立した全身化学療法のコンセンサスはないが、欧米では Streptozocin (STZ) + Doxorubicin 併用療法などが用いられている⁴⁾。近年進行性 PNET に対する mTOR 阻害薬である everolimus の有効性が示され⁵⁾、本邦でも 2011 年 12 月より afinitol が保険適応となった。また最近 Sunitinib の臨床試験が行われ⁶⁾、P-NET に対して有効性が報告されている。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⁴⁾。

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)⁷⁾⁸⁾ である。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。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。

VHL 病は希少疾患であり、複数の診療科にまたがる疾患である。これまで国内における診療の指針は無く、一般医師のみならず各臓器の専門医でも対応に苦慮する場合が少なくない。また患者側も診断時に、今後起こりうる他臓器の症状、スクリーニング検査や follow up の必要性を正しく理解ことは難しい。医師側、患者側ともに本疾患についての理解が必要であり、本疾患の啓発が重要である。その点でも今回、我々が作成し発刊された「ガイドライン」と、「ガイドブック」が今後それらに寄与することが期待される。

さらに今回国内で初めて、インターネットを用いた各診療科の専門医による症例検討会が行われた。VHL 病は単一診療科の医師のみでの診療では不十分な疾患である。現在は研究分担者/協力者の施設で経験された症例の検討を行っているが、今後こうした症例検討会を充実させ他施設で難渋している症例の検討を行えるようになれば、国内全体の診療の向上に寄与できると考え

る。

E. 結論

本研究班で平成 23 年度に行ってきた研究内容につき、膵病変について報告した。今後更なる症例の蓄積と解析が病態解明に必要である。

F. 参考文献

- 1) 執印太郎 他. 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編. フォン・ヒッペル・リンドウ (VHL) 病診療ガイドライン. 2011 年 中外医学社 (東京)
- 2) Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, Oldfield EH. von Hippel-Lindau disease. *Lancet*. 2003;361:2059-67.
- 3) 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.
- 4) NCCN guideline for neuroendocrine tumor. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/neuroendocrine.pdf
- 5) Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, Hobday TJ, Okusaka T, Capdevila J, de Vries EG, Tomassetti P, Pavel ME, Hoosen S, Haas T, Lincy J, Lebwohl D, Öberg K; RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364:514-523.
- 6) Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, Valle J, Metrakos P, Smith D, Vinik A, Chen JS, Hörsch D, Hammel P, Wiedenmann B, Van Cutsem E, Patyna S, Lu DR, Blanckmeister C, Chao R, Ruszniewski P. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364: 501-513.
- 7) 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.
- 8) 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.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

(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

H. 知的財産権の出願・登録状況

〔IV〕

平成 23 年度研究成果の
刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

和文書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
執印太郎、他	フォン・ヒッペル・リンドウ病 診療ガイドライン	von Hippel-Lindau 病 の病態調査と診断治 療系確立の研究班	フォン・ヒッペル・リ ンドウ病診療ガイド ライン	中外医学社	東京	2011	
執印太郎、他	フォン・ヒッペル・リンドウ病 ガイドブック	von Hippel-Lindau 病 の病態調査と診断治 療系確立の研究班	フォン・ヒッペル・リ ンドウ病ガイドブッ ク	中外医学社	東京	2012	
執印 太郎	von hippel-Lindau 病	臨床増刊号	腎臓症候群(第2版)上	日本臨床社	東京	2011	550-554

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
執印太郎、篠原信雄、 矢尾正祐、他	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	103	552-556	2012
執印太郎、篠原信雄、 矢尾正祐、他	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	103	557-561	2012
菅野 洋	家族性脳腫瘍の基礎と臨床	BRAIN and NERVE—神 経研究の進歩	64	557-564	2012
鴨嶋雄大、寺坂俊介、 宝金清博、他	巨大延髄背側血管芽腫の1治療例	脳神経外科	40	229-234	2012
松下恵理子、福島敦樹、 石田 晋、他	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	28	1773-75	2011
矢尾正祐	腎がんかかりつけ医から専門医への質問、家族性に腎がんを発症する VHL 病に関して教えてください。	治療	93	1064-66	2011
Kanno A, <u>Shuin T</u> , et al.	Serous cystic neoplasms of the whole pancreas in a patient with von Hippel-Lindau disease.	Intern Med	50	1293-8	2011
Shuib S, <u>Yao M</u> , et al.	Copy number profiling in von Hippel-Lindau disease renal cell carcinoma.	Genes Chromosomes Cancer	50	479-88	2011
Nakamura H, <u>Kuratsu J</u> , et al.	Epidemiological study of primary intracranial tumors: a regional survey in Kumamoto prefecture in southern Japan--20-year study.	Int J Clin Oncol	16	314-21	2011
Suzuki M, <u>Ishida S</u> , et al.	Neuroprotective response after photodynamic therapy: role of vascular endothelial growth factor.	J Neuroinflamm	8	176	2011

[V]

研究成果の刊行物・別刷

von Hippel-Lindau 病全国疫学調査における腎癌の臨床的解析

¹⁾ 高知大学医学部泌尿器科学教室, ²⁾ 北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科学分野, ³⁾ 横浜市立大学医学部泌尿器病態学

執印 太郎¹⁾ 篠原 信雄²⁾ 矢尾 正祐³⁾
山崎 一郎¹⁾ 田村 賢司¹⁾ 鎌田 雅行¹⁾

要旨:

(目的) 本邦 von Hippel-Lindau (VHL) 病患者に発症する腎癌の臨床的特徴を解明する。

(方法) 平成 21~23 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業により, 本邦初の VHL 病患者疫学調査を行い, 腎癌の臨床的特徴を解析した。発症年齢, 性別, 居住県, 治療内容, 腎障害の程度, 転移部位, 死亡情報, ECOG Performance Status (PS) を調査した。

(結果) 全患者 409 例中, 腎癌は 206 例 (50.3%) に発症し, 性差なく発症平均年齢 37.8 ± 0.92 歳, 中央値 35 歳, 分布は 15~75 歳で幅広く最多発症年齢 20~50 歳, 有転移者は 23/206 (11.1%), 主な部位は肺 14/23 (60%) であった。報告のある 203 例の治療内容は腎部分切除又は腫瘍核出 (46%), 腎摘出 (31%), ラジオ波焼灼 (14%) で, 外科治療歴は平均 1.6 回, 最多 6 回, 2 回以上の症例は 44%, 治療回数増加で eGFR が低下し, 7 例 (3%) が透析を受けていた。PS1 以上は 42% で, 腎癌死亡者数は 6 例 (2.9%), 10 年生存率は 94% と非遺伝性腎癌に比べ予後が良好であった。

(結論) 本邦の VHL 病発症腎癌の特徴は合併頻度が欧米よりやや高く, 若年の同時性多発性と異時性発症が確認された。頻回治療で腎機能が低下する事が明らかとなった。

(日泌尿会誌 103(3): 552~556, 2012)

キーワード: von Hippel-Lindau 病, 腎癌, 疫学調査

緒 言

VHL 病は, 染色体 3 番短腕に原因遺伝子が存在する常染色体優性遺伝性疾患である。欧米では発症頻度は 36,000 人~53,000 に 1 人とされている。VHL 病では中枢神経系, 内耳, 網膜, 副腎, 腎臓, 脾臓, 精巣上体, 子宮間膜等の多数の臓器に腫瘍や嚢胞性病変を 10 歳未満という幼少児期から 70 歳までのほぼ生涯に渡り発症し, 治療回数が非常に多いとされる。治療の結果, 多くの後遺症を残すため QOL の悪い難治性疾患とされ, 過去には腎癌の進行と転移による死亡例や中枢神経系血管芽腫で下肢麻痺を起こす症例がみられた。VHL 病の臨床診断基準は表 1 のようになっている¹⁾²⁾。病型は主に褐色細胞腫の有無により褐色細胞腫発症のない VHL 病 1 型, 褐色細胞腫発症のある VHL 病 2 型 A, B, C に分けられている (表 2)。欧米では過去に VHL 病の疫学的な病態調査が行われている^{3)~6)}。しかし, 本邦では大規模な病態調査は全くなされていなかった。特に腎癌は 20 歳代からの発症もみられるため経過観察が必要とされるが, 一般の疾患における診療ガイドラインなどの様に診療の手引きとなるものは本邦には存在しなかった。

今回, 我々は本邦で初めて平成 21~23 年度にかけて厚

生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業の研究奨励疾患として, 全国の泌尿器科, 脳神経外科, 眼科, 消化器内科の専門医を対象に VHL 病で発症する各病態の疫学調査を行った。この疫学調査をもとに日本人 VHL 病患者に発症する腎癌の臨床的特徴を検討したので報告する。

対象と方法

平成 21~23 年度にかけて厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業の研究奨励疾患として VHL 病に合併する腎癌について全国 VHL 病の疫学調査を, 国内泌尿器科 (1,200 施設), 脳神経外科 (1,141 名), 眼科 (1,149 名), 消化器内科 (1,055 名) の各専門医を対象に行った。これらの調査は, 日本泌尿器科学会学術委員会の許諾を得て, 泌尿器科の教育施設および教育関連施設に調査を依頼した。またその他関連学会の事務局の許可を得て調査を行った。まず, VHL 病患者を診療した経験の有無を調査し, 診療経験有りと回答のあった医師 (240 名) に対して, 調査項目を提示し二次調査を行った。二次調査への回答率は 70.4% (回答有り: 146 名, 二次調査回答不可能: 23 名) であった。腎癌についての調査項目は発症年齢, 性別, 居住県, 治療内容, 腎障害の有無, 他臓器転

表1 VHL 病の臨床診断基準¹⁾

VHL 病の家族歴が明らかである場合
中枢神経系血管芽腫, 網膜血管腫, 腎癌, 褐色細胞腫, 膵臓の病気 (膵嚢胞・膵神経内分泌腫瘍), 精巣上体嚢胞腺腫があることが診断されている。
VHL 病の家族歴がはっきりしない場合
・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
・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
腎癌
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

表2 VHL 病の臨床的病型¹⁾

分類	腎臓癌	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	-	+	-	-

移の部位, 死亡情報, ECOG Performance status 等であった。他臓器転移については全経過での転移の有無を調査した。これらの疫学調査は高知大学医学部の倫理委員会審査にて承認を得た。

疾患特異生存率については, 腎癌診断日を起算日とし, 腎癌による死亡日または生存例では最終観察日までの期間で Kaplan-Meier 法を用い算出した。

結 果

1) 発症病態の調査結果

VHL 病の診断治療の経験があった各科専門医師より回答された VHL 病腎癌の発症は 206 例で, VHL 病として報告された患者 409 例の 50.3% に合併していた。発症年齢の平均年齢は 37.8 ± 0.92 歳, 中央値 35 歳, 発症年齢分布は 15 歳から 75 歳で幅広いが, 20 歳~50 歳の若年発症が多かった (図 1)。男女比は男:女 = 104:102 と性差はなく, 腎癌の他臓器転移は 23 例で腎癌を合併する患者の 11.1% であり, 転移臓器は肺 14/23 (全転移患者の 60%), リンパ節 5/23 (同 21%), 膵臓 3/23 (同 13%), 脳 2/23 (同 8%) の順であった。一般腎癌に比べ転移は低率と考えられた (表 3)。VHL 病における腎癌患者の発症地域には特徴を認めなかった。

2) 治療内容, eGFR の推移, 予後についての調査結果

治療内容が記載されている 203 例での治療内容は腎部分切除術または腫瘍核出術 (46%), 腎摘出術 (31%), ラジオ波焼灼術 (14%), その他の順になっていた (図 2)。203 例中で 44% の症例は治療を 2 回以上受けていた。平均治療回数は 1.6 回で, 最多 6 回の治療歴を持つ症例が存在した。治療回数による eGFR の推移を検討すると, 治療回数の増加と eGFR の低下に傾向を認め, 治療回数の増加とともに eGFR の低下傾向を認めた (図 3)。しか

し, 多くの患者が多岐にわたる治療を受けているため, 両側腎摘除術を行った 4 例と治療回数 5 回以上の 6 症例は検討から除外し, 治療詳細と eGFR の記載のあった 123 例で治療回数と腎摘除の有無に関して統計学的に検討した (表 4)。治療回数 1, 2, 3 回で腎摘出術を行った治療では, 他の治療法に比べて, 有意に eGFR の低下を認めた。また, 腎摘除が行われた症例では, 追加治療を行うことで eGFR の低下を認めた。これに対して, 腎摘除を行わずに腎部分切除のみの症例では, 治療回数 3 回までで, 有意な eGFR の低下は認めなかった。

腎癌治療後に維持血液透析が必要になった患者は 7 例で, 腎癌を合併する患者の 3% であった。ECOG の performance status (PS) を調査した結果, 186 例の回答の中で軽作業のみが可能な 1 より悪い患者の割合は 79 例 (42%) であった。内訳は PS1: 49 例, PS2: 7 例, PS3: 15 例, PS4: 8 例であった。

予後については, VHL 病で報告された全死亡者 16 例の内, 腎癌が死因となっている者は 6 例 (6/206, 2.9%) であった。各種治療の実施により 10 年疾患特異生存率 95% (95% 信頼区間 91~99%) と予後良好であった (図 4)。また, 10 年全生存率は 94% (95% 信頼区間 89~98%) であった。

考 察

我々は平成 21~23 年度にかけて本邦で初めて VHL 病で発症する腎癌とその治療内容について国内の泌尿器科, 脳神経外科, 眼科, 消化器内科の各専門医を対象に全国疫学調査を行った。

今回, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業の研究奨励疾患として全国疫学調査の結果より, その特徴を発表した。調査の結果, VHL 病における腎癌の