

(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，様々な合併症に対し，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
- ・子どもに遺伝する可能性

<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行える

16 歳以上では親権者とともに対象者の同意も必要となる

(h) プライバシーの保護

(i) 検査を受けることへの自由

上記 (a) - (h) の項目について説明して同意 (informed consent) を得る。

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

検査後は、適宜カウンセリングを継続する。

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 3 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, ほんと Chain (<http://www.vhl-japan.org/>) という患者会が存在する。

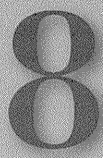
5 その他カウンセリングを行う際に注意すべき項目

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。

参考論文

- 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) 執印太郎, 吉川千明, 芦田真吾. Von Hippel-Lindau 病. 宇都宮譲二, 監修. 恒松由紀子, 湯浅保仁, 数間恵子, 他, 編. 家族性腫瘍遺伝カウンセリング—理論と実際—. 東京: 金原出版; 2000. p.297-301.
- 5) 福島義光. 専門医の行う遺伝カウンセリング. 宇都宮譲二, 監修. 恒松由紀子, 湯浅保仁, 数間恵子, 他, 編. 家族性腫瘍遺伝カウンセリング—理論と実際—. 東京: 金原出版; 2000. p.130-6.



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すで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 など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。この点からいく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」が特別な治療項目として位置づけられており、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 年毎に造影 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、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。

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深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ときに行うが脊髄腫瘍では1cm以上、または増大傾向があ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深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ことがあるので定期的なMRI検査を継続することが重要である。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ことを原則とするが、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みられるものは摘出を行う⁹⁾。

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）。

3 放射線治療

要約

- 外科手術が困難な場合、定位放射線治療が考慮される。
- 脊髄・脳幹部発生のももの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。
- 拡大する嚢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、そのうちの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。拡大する嚢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。

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まれな疾患であるが、欧米では VHL 病の 11-16% に合併することが報告されている^{25, 26)}。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²³⁾。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²³⁾。聴覚の喪失は平均 3～6 カ月かけて進行することもあれば、突然起こることもある^{27, 28)}。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^{29, 30)}。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。

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 ^{31, 32)}

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 ^{31, 32)}

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、網膜光干渉断層検査、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³³⁾。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³³⁾。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³⁴⁾や光線力学療法³⁵⁾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)。

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すすめられる。

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みられる家系もある^{36, 37)}。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³⁸⁻⁴²⁾。

1 経過観察

家族歴より発症の可能性がある場合（VHL type 2 家系）

(a) (2 歳～生涯) : 1× / 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（スクリーニング検査） 随時尿メタネフリン・ノルメタネフリン（Cr 補正）（基準値上限の 3 倍以上を陽性）
 - ② 24 時間酸性蓄尿による、メタネフリン、ノルメタネフリン検査、アドレナリン、ノルアドレナリン検査（基準値上限の 3 倍以上を陽性）
 - ③ 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 1× / 年、腹部 MRI 1× / 2～3 年

(c) (20 歳以上～生涯) :

腹部 CT 1× / 1～2 年

なお、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すすめない。

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、画像検査で偶然みつかった、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、～1×/6カ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すすめる⁴³⁾。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ので、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すすめられる^{43,44)}。

5 > 腎癌

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Dynamic CT（造影早期CT）が推奨される。

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。
- 腎嚢胞については、サイズにかかわらず経過観察が推奨される。

解説

1 腎癌のスクリーニング（診断）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、Dynamic 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（中心部発生例など）、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など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。なお、腎嚢胞につ

いては、サイズにかか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）。

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 カ月後に腹部 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 カ月後に再度腹部 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⁵¹⁾。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⁵¹⁻⁵³⁾，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⁵⁴⁾，また，診断時に遠隔転移のみられる症例は 11～20%と少ない⁵⁴⁾。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⁵²⁾，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⁵²⁾。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^{54, 55)}，定説は得られていない⁵⁶⁾。

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⁵⁷⁾，16 歳の報告例⁵²⁾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⁵⁸⁾，超音波内視鏡（EUS）が最も優れているとの報告もある。肝転移病変では MRI が有効なこともある⁵⁹⁾。なお，腹部造影 CT 検査では腎癌の膵臓転移巣が 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「診断と治療」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^{60, 61)}、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⁶²⁾。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 3cm、② VHL 遺伝子エクソン 3 の変異、③腫瘍の増殖速度 \leq 500 日の 3 つが報告されている⁵²⁾。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みられないのに対し、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⁵²⁾。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⁶³⁾、わが国の 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、増殖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 カ月後に再度腹部 Dynamic CT 検査を行う。この際、腫瘍径 \geq 2cm の症例ではより短い検査間隔(6 カ月後)、腫瘍径 $<$ 2cm 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⁵²⁾、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^{60, 61)}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 2cm、②腫瘍の増殖速度 \leq 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 因子をもつ症例では 6～12 カ月後に 3 回目のサーベイランス CT 検査を行う（第 9 章 経過観察フローチャート参照）。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

- 治療適応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，可能な限り臓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。
 - ・ Neuroendocrine carcinoma（NEC）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）。
 - ・ NET G1，G2 の場合，全身化学療法についてのコンセンサスはない。分子標的薬としては mTOR 阻害薬のエベロリムス（アフィニトール）が，本邦にて進行性 P-NET に対し近日中に保険承認される見通しである。他には分子標的薬（スニチニブなど）の臨床試験へ参加，Octreotide（サンドスタチン LAR[®]）投与（非機能性 PNET 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）^{64, 65)}。WHO 分類は 2010 年にさらに改訂され，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⁶⁶⁾。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みられる⁶⁷⁾。したがって，これらの予後因子の有無により，治療方針が異なる。

上記のサーベイランスにより治療適応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，可能な限り臓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 WHO 分類 2010 における 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（保険適応なし）⁶⁸⁾。WHO 分類 2010 における NET G1, G2 の場合、確立した全身化学療法のコセンサスはないが、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⁶⁹⁾。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）⁷⁰⁾。また、Octreotide については、非機能性 P-NET の進展抑制効果も期待されているが保険適応はない。最近行われた臨床試験 RADIANT-3 の結果⁷¹⁾を受け、進行性 P-NET に対し mTOR 阻害薬であるエベロリムス（アフィニトール）の保険適応が、近日中に本邦で承認される見通しである。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⁷²⁾。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^{73, 74)}。

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 ≤ 2% Ki-67 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% Ki-67 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% Ki-67 index

NET: neuroendocrine tumor NEC: neuroendocrine carcinoma

7 > 膵嚢胞性病変（漿液性嚢胞腺腫）

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みられ、組織型の判明した症例ではほとんどが漿液性嚢胞腺腫（Serous cystadenoma: SCA）である⁷⁵⁻⁷⁷。膵臓 SCA の悪性化はごくまれであり、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⁷⁸。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。

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おそれはなく治療の必要はない。

解説

男性患者で1型, 2型にかかわらず同じ頻度で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⁷⁹⁾。両側性の場合には不妊症の可能性がある。ただ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^{79, 80)}。鑑別診断は精巣腫瘍があげられる。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) 中枢神経系血管芽腫

- 1) Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet*. 2003; 361: 2059-67.
- 2) Ammerman JM, Lonser RR, Dambrosia J, et al. Long-term natural history of hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease: implications for treatment. *J Neurosurg*. 2006; 105: 248-55.
- 3) Wanebo JE, Lonser RR, Glenn GM, 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.
- 4) Jagannathan J, Lonser RR, et al. Surgical management of cerebellar hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg*. 2008; 108(2): 210-22.
- 5) Lonser RR, Weil RJ, Wanebo JE, et al. Surgical management of spinal cord hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg*. 2003; 98(1): 106-16.
- 6) Weil RJ, Lonser RR, DeVroom HL, et al. Surgical management of brainstem hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg*. 2003; 98(1): 95-105.
- 7) Ammerman JM, Lonser RR, Dambrosia J, et al. Long-term natural history of hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease: implications for treatment. *J Neurosurg*. 2006; 105(2): 248-55.
- 8) Kanno H, Yamamoto I, Nishikawa R, et al. Spinal cord hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *Spinal Cord*. 2009; 47(6): 447-52.
- 9) Van Velthoven V, Reinacher PC, Klisch J, et al. Treatment of intramedullary hemangioblastomas, with special attention to von Hippel-Lindau disease. *Neurosurgery*. 2003; 53: 1306-14.
- 10) Ammerman JM, Lonser RR, Dambrosia J, et al. Long-term natural history of hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease: implications for treatment. *J Neurosurg*. 2006; 105: 248-55.
- 11) Chang SD, Meisel JA, Hancock SL, et al. Treatment of hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease with linear accelerator-based radiosurgery. *Neurosurgery*. 1998; 43(1): 28-34; discussion 34-5.
- 12) Jawahar A, Kondziolka D, Garces YI, et al. Stereotactic radiosurgery for hemangioblastomas of the brain. *Acta Neurochir(Wien)*. 2000; 142(6): 641-4; discussion 644-5.
- 13) Kano H, Niranjana A, Mongia S, et al. The role of stereotactic radiosurgery for intracranial hemangioblastomas. *Neurosurgery*. 2008; 63(3): 443-50; discussion 450-1.
- 14) Koh ES, Nichol A, Millar BA, et al. Role of fractionated external beam radiotherapy in hemangioblastoma of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 69(5): 1521-6.
- 15) Matsunaga S, Shuto T, Inomori S, et al. Gamma knife radiosurgery for intracranial haemangioblastomas. *Acta Neurochir(Wien)*. 2007; 149(10): 1007-13; discussion 1013.
- 16) Moss JM, Choi CY, Adler JR Jr, et al. Stereotactic radiosurgical treatment of cranial and spinal hemangioblastomas. *Neurosurgery*. 2009; 65(1): 79-85; discussion 85.
- 17) Niemelä M, Lim YJ, Söderman M, et al. Gamma knife radiosurgery in 11 hemangioblastomas. *J Neurosurg*. 1996; 85(4): 591-6.
- 18) Park YS, Chang JH, Chang JW, et al. Gamma knife surgery for multiple hemangioblastomas. *J Neurosurg*. 2005; 102(Suppl): 97-101.
- 19) Patrice SJ, Sneed PK, Flickinger JC, et al. Radiosurgery for hemangioblastoma: results of a multiinstitutional experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996; 35(3): 493-9.
- 20) Smalley SR, Schomberg PJ, Earle JD, et al. Radiotherapeutic considerations in the treatment of hemangioblastomas of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990; 18: 1165-71.
- 21) Tago M, Terahara A, Shin M, et al. Gamma knife surgery for hemangioblastomas. *J Neurosurg*. 2005; 102(Suppl): 171-4.
- 22) Wang EM, Pan L, Wang BJ, et al. 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

- 23) Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet*. 2003; 361: 2059-67.
- 24) Ammerman JM, Lonser RR, Dambrosia J, et al. Long-term natural history of hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease: implications for treatment. *J Neurosurg*. 2006; 105: 248-55.

- 25) Manski TJ, Heffner DK, Glenn GM, et al. Endolymphatic sac tumors. A source of morbid hearing loss in von Hippel-Lindau disease. *JAMA*. 1997; 277: 1461-6.
- 26) Choo D, Shotland L, Mastroianni M, et al. Endolymphatic sac tumors in von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg*. 2004; 100: 480-7.
- 27) Lonser RR, Kim HJ, Butman JA, et al. Tumors of the endolymphatic sac in von Hippel-Lindau disease. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2481-6.
- 28) Kim HJ, Butman JA, Brewer C, 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.
- 29) Sugiura M, Naganawa S, Teranishi M, et al. Three-dimensional fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging findings in patients with sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope*. 2006; 116: 1451-4.
- 30) Jagannathan J, Butman JA, Lonser RR, et al. Endolymphatic sac tumor demonstrated by intralabyrinthine hemorrhage. Case report. *J Neurosurg*. 2007; 107: 421-5.

3 網膜血管腫

- 31) 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.
- 32) Webster AR, Maher ER, Moore AT. Clinical characteristics of ocular angiomas in von Hippel-Lindau disease and correlation with germline mutation. *Arch Ophthalmol*. 1999; 117(3): 371-8.
- 33) Singh AD, Nouri M, Shields CL, et al. Treatment of retinal capillary hemangioma. *Ophthalmology*. 2002; 109(10): 1799-806.
- 34) 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(9): 1745-51.
- 35) Schmidt-Erfurth UM, Kusserow C, Barbazetto IA, et al. Benefits and complications of photodynamic therapy of papillary capillary hemangiomas. *Ophthalmology*. 2002; 109(7): 1256-66.

4 褐色細胞腫

- 36) Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet*. 2003; 361(9374): 2059-67.
- 37) Chen F, Kishida T, Yao M, et al. Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene: correlations with phenotype. *Hum Mutat*. 1995; 5(1): 66-75.
- 38) 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.
- 39) Gimenez-Roqueplo AP, Lehnert H, Mannelli M, et al. 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.
- 40) Eisenhofer G, Lenders JW, Linehan WM, et al. 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.
- 41) Eisenhofer G, Walther MM, Huynh TT, et al. 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.
- 42) Eisenhofer G, Huynh TT, Elkahloun A, et al. Differential expression of the regulated catecholamine secretory pathway in different hereditary forms of pheochromocytoma. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008; 295(5): E1223-33.
- 43) 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.
- 44) Yip L, Lee JE, Shapiro SE, et al. Surgical management of hereditary pheochromocytoma. *J Am Coll Surg*. 2004; 198(4): 525-34; discussion 534-5.