

## 5 腎癌

- 45) Shinohara N, Nonomura K, Harabayashi T, et al. Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease. *J Urol*. 1995; 154(6): 2016-9.
- 46) Farrell MA, Charboneau WJ, DiMarco DS, et al. Imaging-guided radiofrequency ablation of solid renal tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 2003; 180(6): 1509-13.
- 47) Grubb RL 3rd, Choyke PL, Pinto PA, et al. Management of von Hippel-Lindau-associated kidney cancer. *Nat Clin Pract Urol*. 2005; 2(5): 248-55.
- 48) Matin SF, Ahrar K, Wood CG, et al. Patterns of intervention for renal lesions in von Hippel-Lindau disease. *BJU Int*. 2008; 102(8): 940-5.
- 49) Roupret M, Hopirtean V, Mejean A, et al. Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma and von Hippel-Lindau's disease: a single center experience. *J Urol*. 2003; 170(5): 1752-5.
- 50) 腎癌診療ガイドライン. 日本泌尿器科学会, 編. 2007.  
[http://minds.jcqhc.or.jp/stc/0057/1/0057\\_G0000158\\_GL.html](http://minds.jcqhc.or.jp/stc/0057/1/0057_G0000158_GL.html)

## 6 膵神経内分泌腫瘍

- 51) Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet*. 2003; 361: 2059-67.
- 52) 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.
- 53) 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.
- 54) 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.
- 55) 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.
- 56) 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.
- 57) 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.
- 58) 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.
- 59) Reznick RH. CT/MRI of neuroendocrine tumours. *Cancer Imaging*. 2006; 6: S163-77.
- 60) 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.
- 61) Lairmore TC, Chen VY, DeBenedetti MK, et al. Duodenopancreatic resections in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg*. 2000; 231: 909-18.
- 62) Imamura M. Recent standardization of treatment strategy for pancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol*. 2010; 16: 4519-4525.
- 63) 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.
- 64) Solcia E, Klöppel G, Sobin LH. *Histological Typing of Endocrine Tumours*, ed 2. WHO International Histological Classification of Tumours. Berlin: Springer, 2000.
- 65) 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.
- 66) Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. *WHO classification of tumor of the digestive system*. Lyon: IARC Press, 2010.
- 67) 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.

- 68) 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.
- 69) NCCN guideline for neuroendocrine tumor.  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/neuroendocrine.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/neuroendocrine.pdf)
- 70) 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.
- 71) Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011; 364: 514-23.
- 72) Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011; 364: 501-13.
- 73) Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol*. 2008; 9: 61-72.
- 74) 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.

**7 胰腺囊性病變（漿液性囊腺腫）**

- 75) 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.
- 76) 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.
- 77) Neumann HP, Dinkel E, Brambs H, et al. Pancreatic lesions in the von Hippel-Lindau syndrome. *Gastroenterology*. 1991; 101: 465-71.
- 78) Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet*. 2003; 361: 2059-67.

**8 精巢上體囊腫**

- 79) Choyke PL, Glenn GM, Wagner JP, et al. Epididymal cystadenomas in von Hippel-Lindau disease. *Urology*. 1997; 49(6): 926-31.
- 80) Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet*. 2003; 361: 2059-67.

# 9

## 各腫瘍の経過観察および治療フローチャート

表 各疾患の経過観察について（検査開始時期）

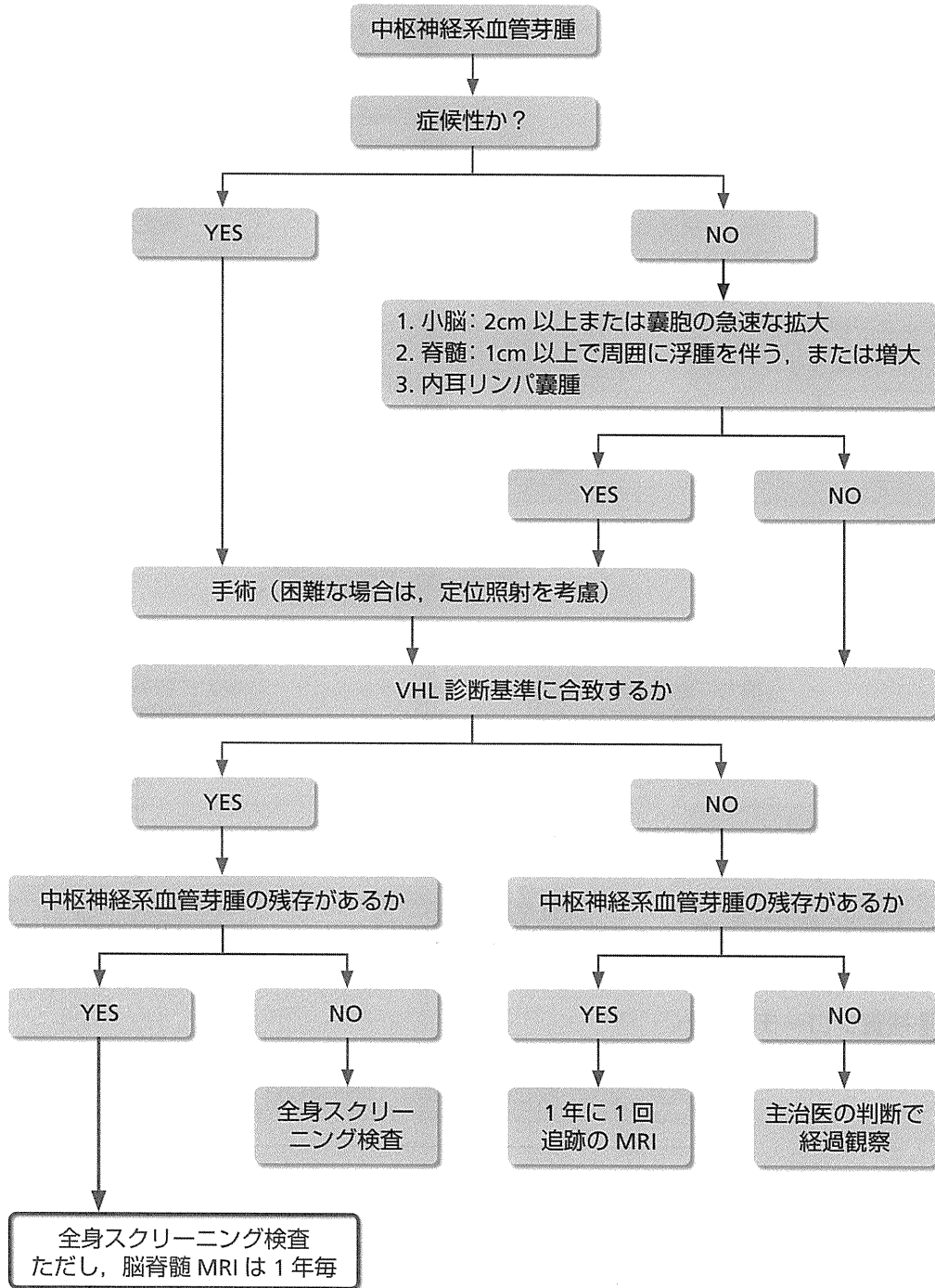
疾患名	0-9 歳	10-19 歳	20 歳以上
網膜血管腫	0 歳～ 眼底検査 <病変なし> 3 年に 1 回 <病変あり> 1 年に 1 回		
褐色細胞腫	2 歳～ 問診・生化学検査	1 年に 1 回 腹部超音波 2～3 年に 1 回 腹部 MRI	1～2 年に 1 回 腹部 CT
中枢神経系血管芽腫 (含む内耳リンパ嚢腫)		11 歳～ 2 年に 1 回脳脊髄 MRI	
腎癌		15 歳～ 腹部 CT* <病変なし> 3 年に 1 回 <病変あり> 1 年に 1-2 回	
膵神経内分泌 腫瘍（膵嚢胞）		15 歳～ 腹部 CT <病変なし> 3 年に 1 回 <病変あり> 1 年に 1-2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

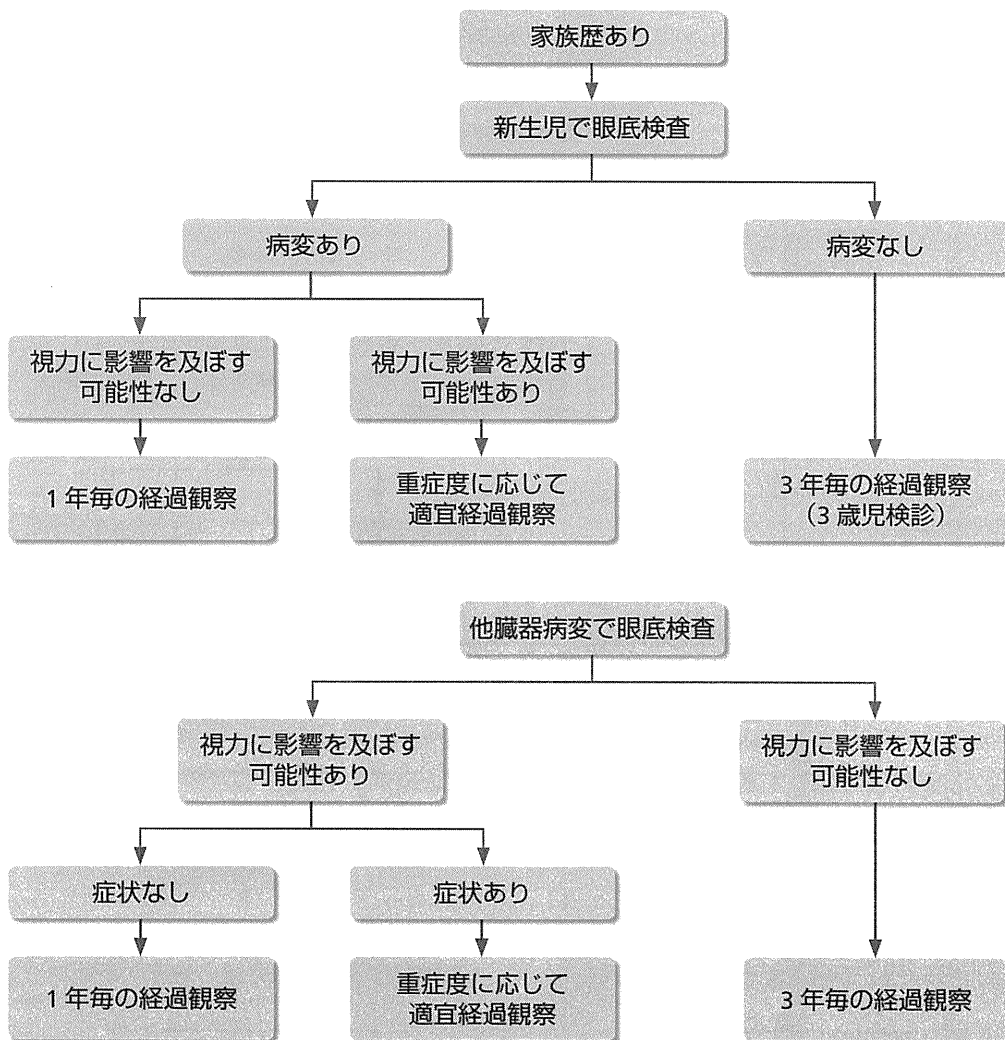
# 1 > 中枢神経系血管芽腫

## ■ 診断・治療フローチャート

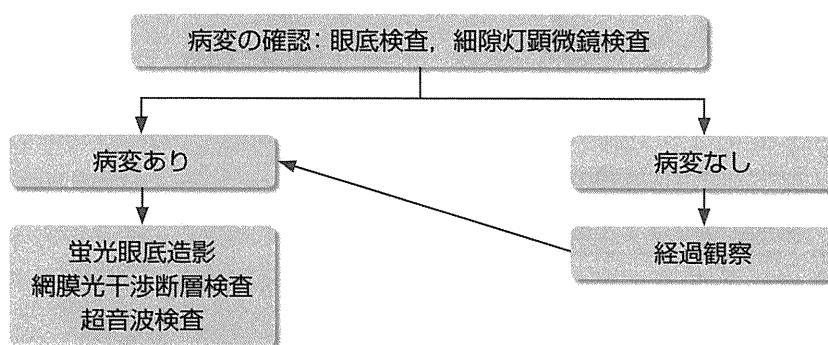


## 2 > 網膜血管腫

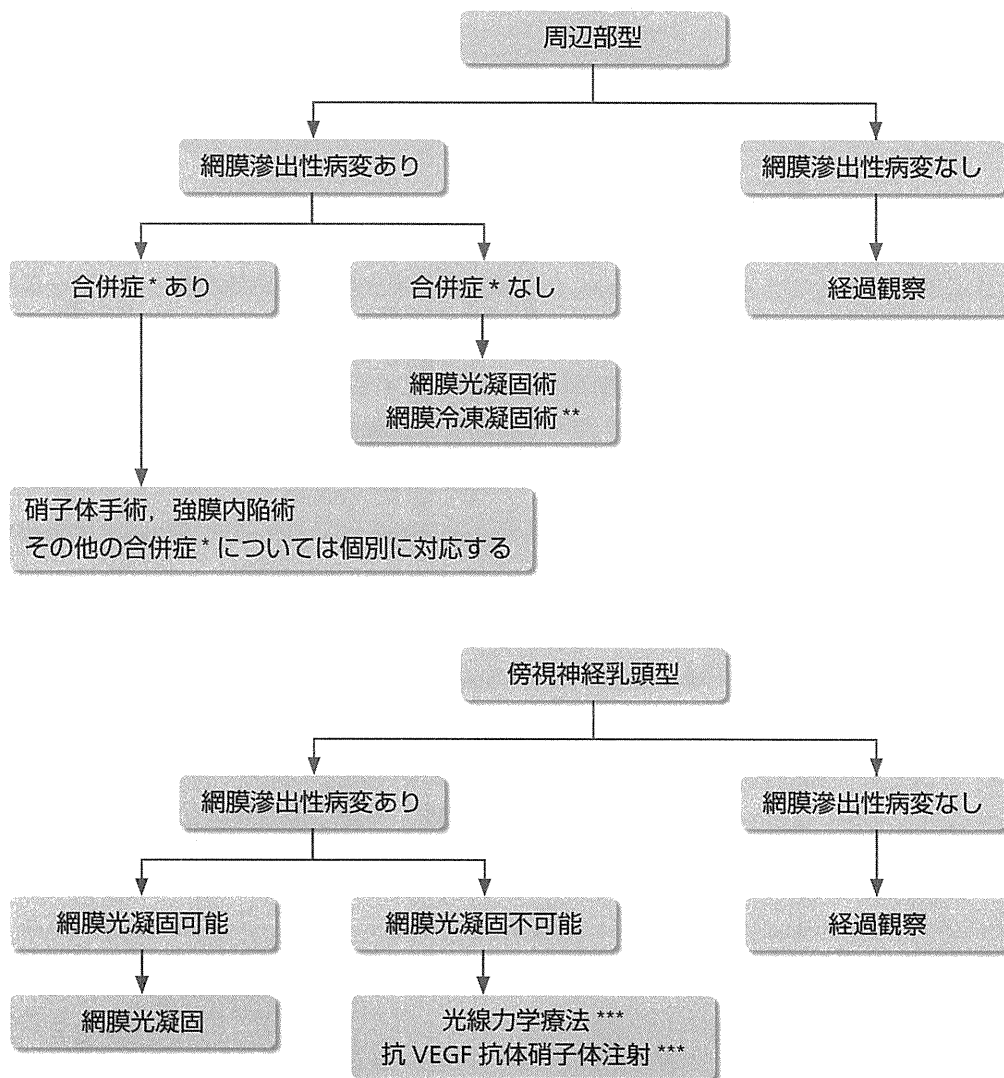
### 1 経過観察フローチャート



### 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**



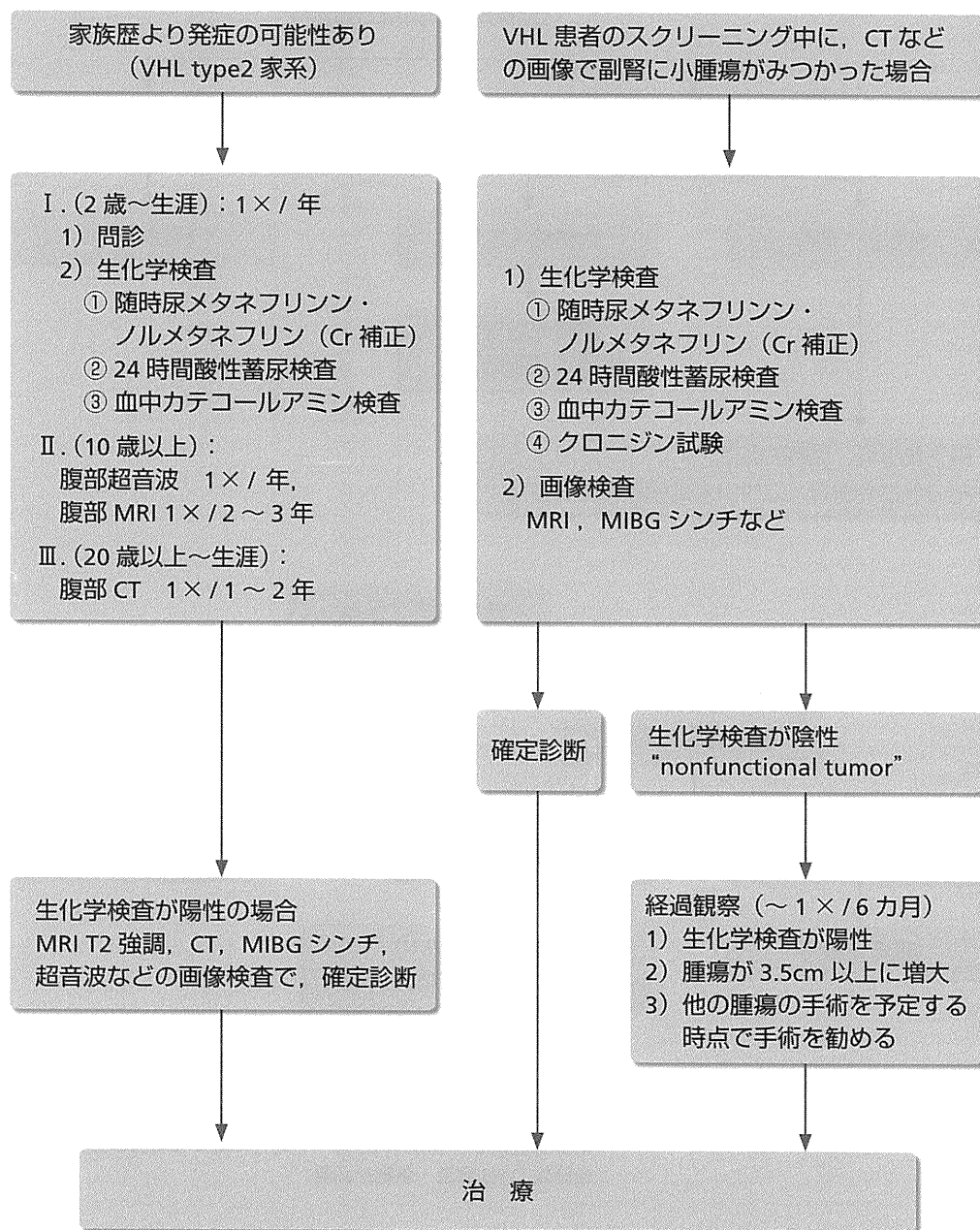
\* : 網膜剥離, 黄斑上膜, その他

\*\* : 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 審査・承認が必要

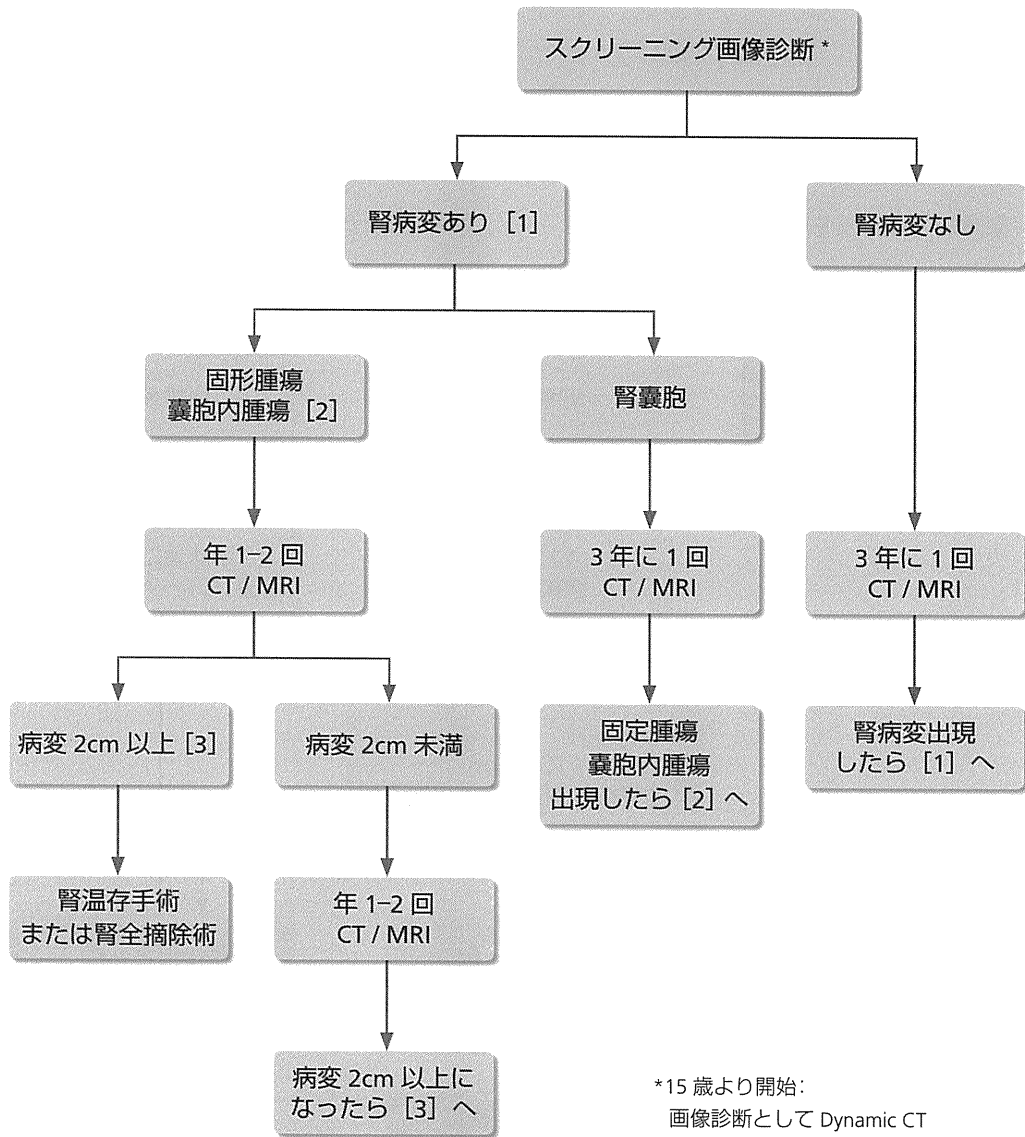
### 3 > 褐色細胞腫

#### ■ スクリーニングと治療フローチャート



## 4 > 腎癌

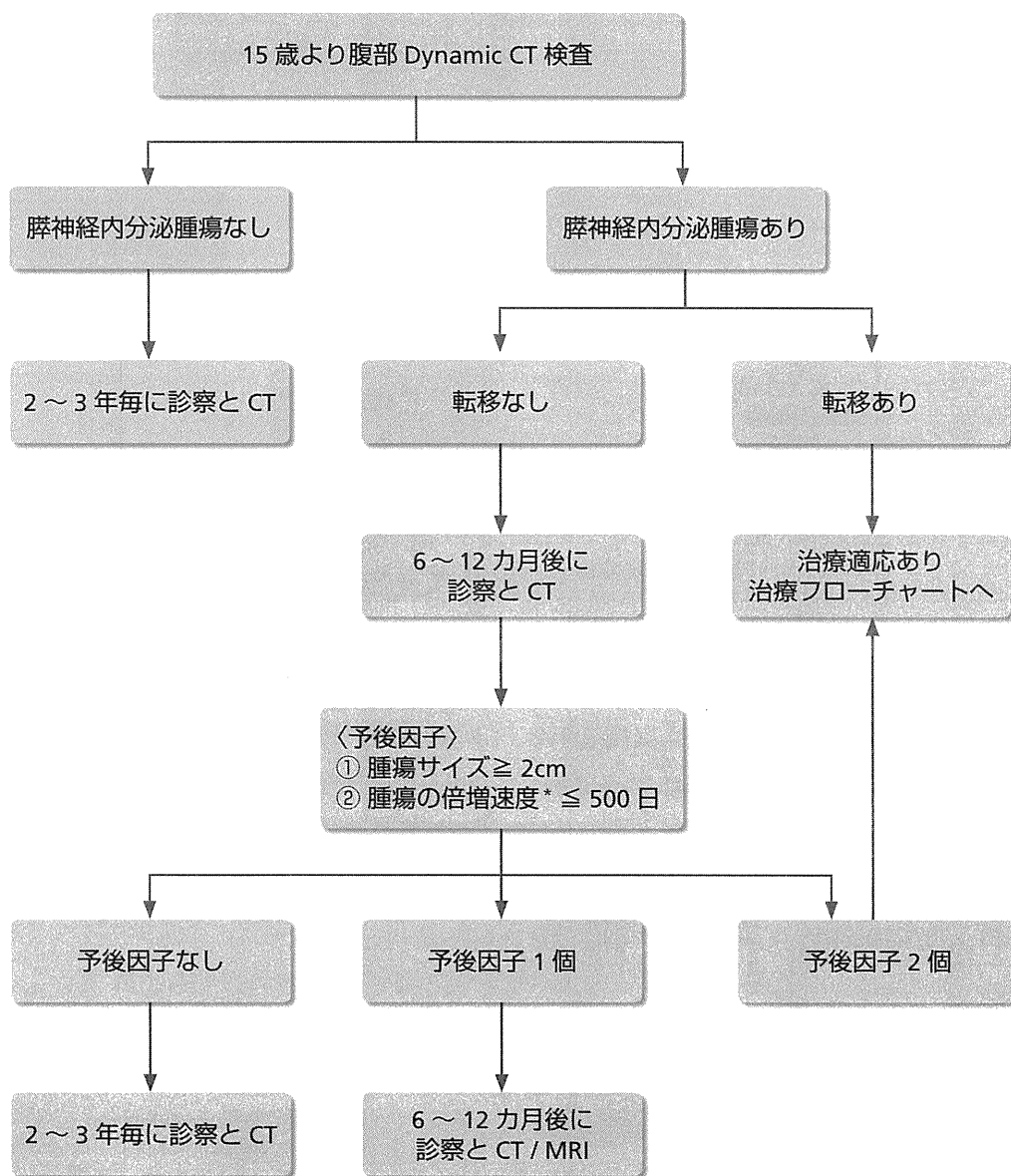
### ■ 診断・治療フローチャート





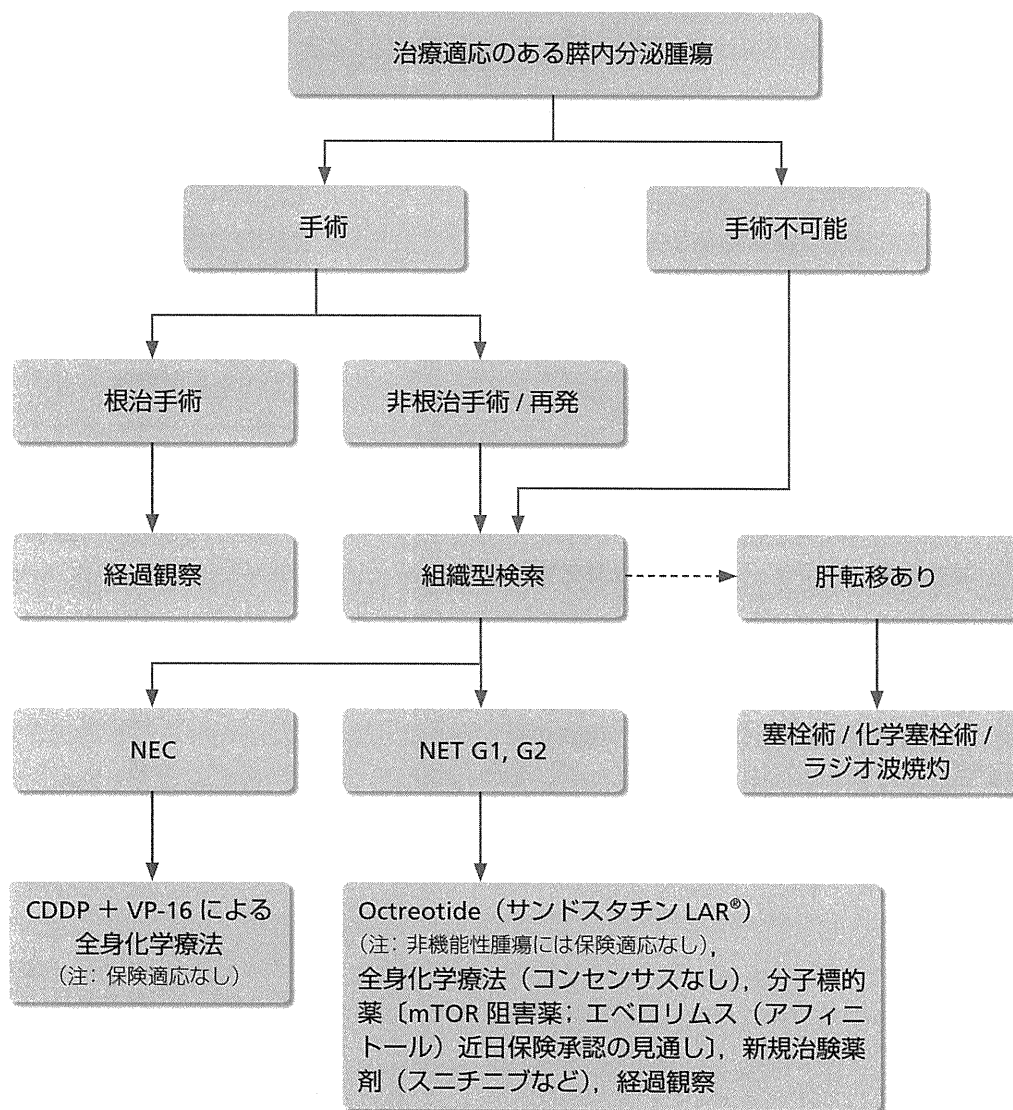
## 5 > 膵神経内分泌腫瘍

### 1 経過観察フローチャート



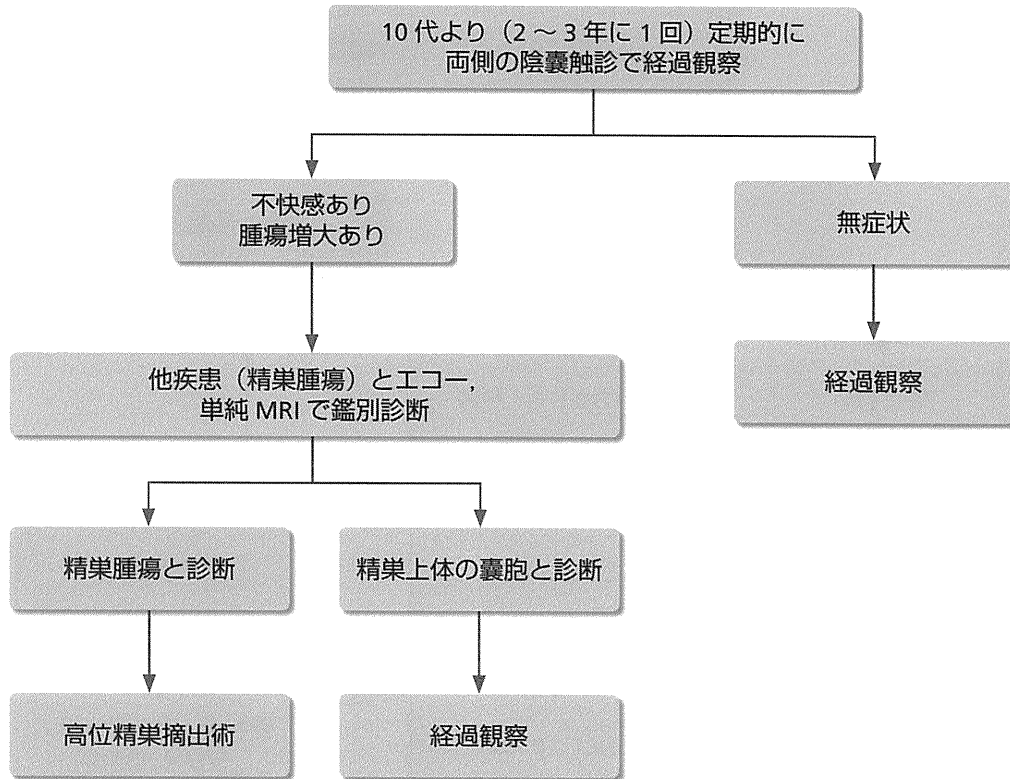
\* : 腫瘍の倍増速度  
 $Ti \times \log 2 / 3 \times \log (Di / D0)$   
 Ti : 観察間隔  
 Di : 最初の腫瘍径  
 D0 : 観察後の腫瘍径

## 2 治療フローチャート



## 6 > 精巣上体嚢腫

### ■ 経過観察フローチャート



遺伝カウンセリング	15	Arvid Lindau	1
遺伝子診断	13	E3 ubiquitin ligase 複合体	3
塩基配列解析法	13	Eugen von Hippel	1
褐色細胞腫	24	HIF (hypoxia-inducible factor)	3
症候性腫瘍	19	HIF prolyl hydroxylase (HPH)	3
常染色体優性遺伝性疾患	15	MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification)	14
診断基準	7	NEC (neuroendocrine carcinoma)	30
腺嚢胞性病変	32	P-NET (pancreatic neuroendocrine tumor)	28
精巣上体嚢腫	33	RFA (radiofrequency ablation)	26
内耳リンパ嚢腫	22	VEGF	4
日本人類遺伝学認定遺伝専門医	15	VHL 遺伝子	3
尿中ノルメタネフリン	12	VHL 病1型	8
尿中メタネフリン	12	VHL 病2型A	8
認定遺伝カウンセラー	15	VHL 病2型B	8
ハイリスク群	19	VHL 病2型C	8
発症年齢	6		
発症頻度	6		
ほっと Chain	17		
放射線治療	21		
無症候性腫瘍	19		
網膜血管腫	23		
ラジオ波焼灼術	26		

# 〔VII〕

フォン・ヒッペル・リンドウ病  
ガイドブック

# 1 フォン・ヒッペル・リンドウ (VHL) 病とは？

## 1.1 病気の説明

フォン・ヒッペル・リンドウ (von Hippel-Lindau: VHL) 病 (あるいは症候群) は、常染色体優性遺伝性の病気です。VHL 病では多くの臓器に腫瘍やのう胞を数多く発症し、発症する臓器は、眼 (網膜血管腫)、脳やせき髄 (中枢神経系血管芽腫)、すい臓 (すい神経内分泌腫瘍・のう胞)、副腎 (褐色細胞腫)、腎臓 (腎がん・のう胞)、精巣上体 (のう胞腺腫)、さらに内耳リンパ (のう腫)、子宮広間膜 (のう胞腺腫) などです (図 1)。

過去の歴史をみると、ドイツの眼科医であるフォン・ヒッペル博士が網膜に多くの血管腫ができる家族に注目し、報告しています。またスウェーデンの神経専門の病理医であるリンドウ博士は、網膜だけでなく脳やせき髄にも血管腫が多くできる家族について報告しました。その後、2 人の名前をもとにしてフォン・ヒッペル・リンドウ病と名づけられました。1993 年にアメリカ国立衛生研究所 (NIH) とアメリカ国立癌研究所のグループが中心となり、3 番染色体の 3p25-p26 領域に原因遺伝子があることを明らかにし、VHL 遺伝子としてサイエンス誌に報告しました (図 2)。

図 1 ● VHL 病で腫瘍が発症する臓器とその割合

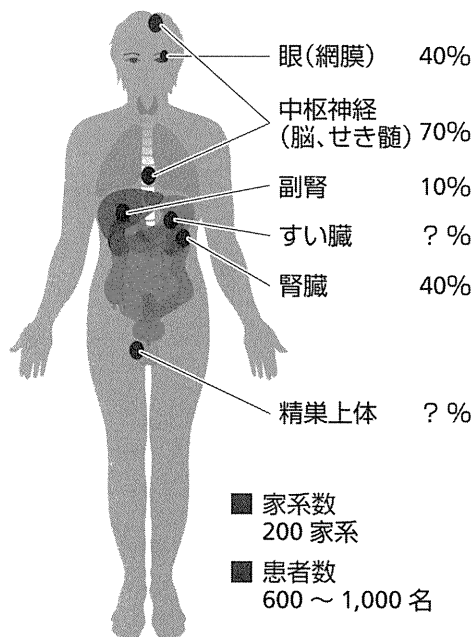
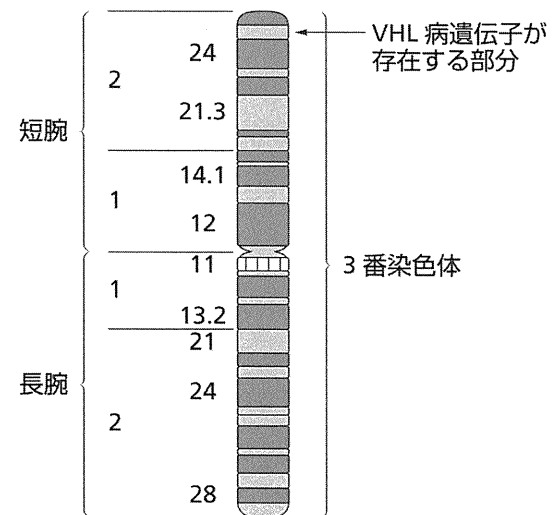


図 2 ● 3 番染色体と VHL 遺伝子の位置



## 1.2 病気の分類

VHL 病では、褐色細胞腫という副腎の腫瘍を全体の 1~2 割の割合で発病しますが、これを発病するか、しないかで 2 つに分類されています。褐色細胞腫を発症しないものを VHL 病 1 型、褐色細胞腫を発症するものを VHL 病 2 型とします。2 型の中でも腎癌の発病があるかないかでさらに分けられ、腎がんがないものを 2 型 A、腎がんがあるものを 2 型 B とします。さらに褐色細胞腫のみを発症するものを 2 型 C とします (表 1)。この分類は患者さんも自分の体のどの部分に病気が出るかという点である程度は知っておく必要があります。

表 1 ● VHL 病の分類

分類	腎がん	褐色細胞腫	網膜血管腫	中枢神経系血管芽腫
VHL 病 1 型	発症あり	発症なし	発症あり	発症あり
VHL 病 2 型 A	発症なし	発症あり	発症あり	発症あり
VHL 病 2 型 B	発症あり	発症あり	発症あり	発症あり
VHL 病 2 型 C	発症なし	発症あり	発症なし	発症なし

# 2 遺伝について

## 2.1 遺伝子と遺伝

「遺伝」とは、「親の体の特徴や体質が子孫に伝わること」です。「体質」には顔かたち、体つきのほか、病気にかかりやすいことなどが含まれます。人の体のいろいろな特徴は遺伝とともに生まれ育った環境によっても決まりますが、遺伝は基本的な部分で体質や性格の形成に重要な役割を果たしています。

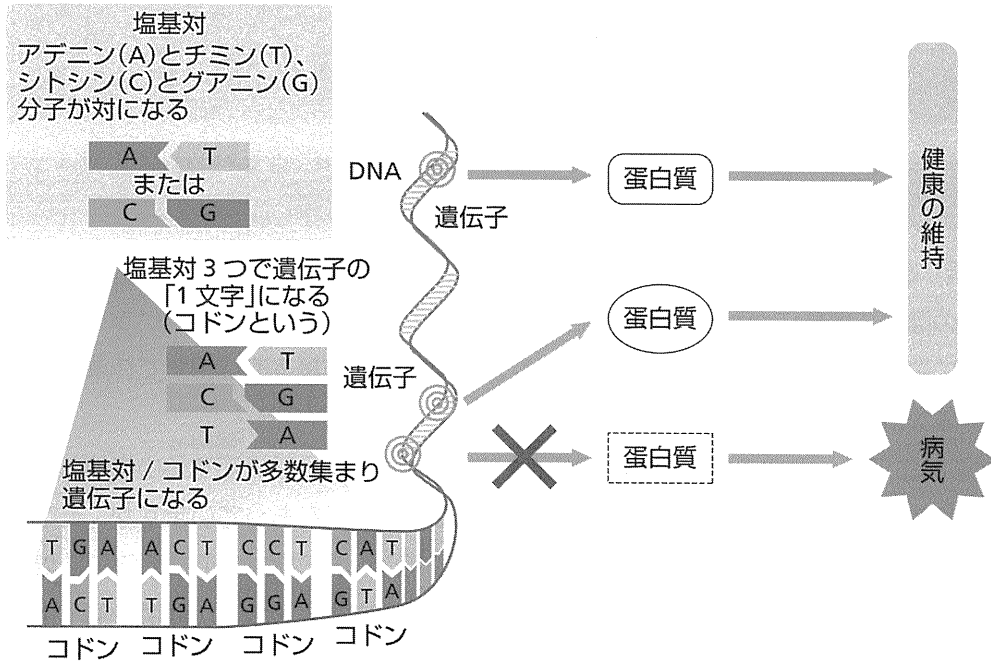
「遺伝」に「子」という字がつき「遺伝子」となると、「遺伝を決定する小単位」という科学的な言葉になります。人の場合には、2万数千個の遺伝子をもっていますが、その本体は「DNA」という物質です。「DNA」は、A、T、G、Cという4つの印（正確には塩基といいます）の連続した鎖です。印は全体では約30億個もあり、その印が何百～何千個という単位でまとまり、それぞれの遺伝子（小単位）を作っています。1つの細胞の中には2万数千個の遺伝子すべてが存在しています。

遺伝子DNAは細かく巻かれた染色体という形で細胞内の核の中に存在しています。ヒトでは1番から22番までの22種類の常染色体と、X、Yという性染色体があります。ヒトの細胞は全部で46本の染色体をもっていますが、その内訳は1から22番までの常染色体が1対ずつ（各2本ずつ）で合計44本、さらに男性ではXY、女性ではXXという組み合わせで性染色体を2本もつからです。この対のうち的一方は父親、残りは母親由来の遺伝情報です。

人間の体全体は約60兆個の細胞からなりたっていますが、細胞の1つ1つにすべての遺伝情報が含まれています。それぞれの遺伝子はそれぞれ特有の働きをもっています。実際にはこの遺伝子DNA（設計図）をもとにしてメッセンジャーRNA（mRNA）というものがまず作られ、そこからさらに蛋白ができます。この蛋白が細胞や体の一部品となり実際の働きをおこないます。これまでの研究でこれら遺伝子の配列やそこからできる蛋白の働きも少しずつわかってきています。遺伝子には2つの重要な働きがあります。1つは、遺伝子は精密な「体の設計図」です。受精した1つの細胞は分裂を繰り返して増え、1個1個の細胞が、「これは眼の細胞」、「これは腸の細胞」と決まりながら、最終的には約60兆個まで増えて人体を形作ります。2つめは「種の保存」です。先祖から現在まで「人間」という種が保存されてきたのも、遺伝子の働きによります（図3）。



図3 ● DNA と遺伝子の構造と病気の発症

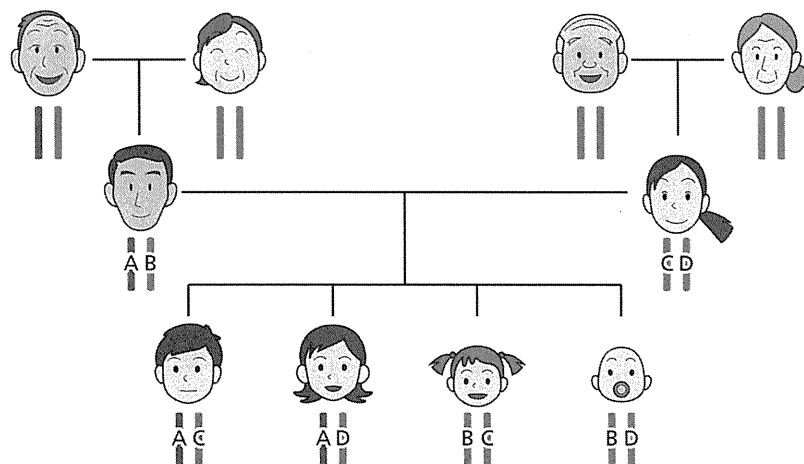


## 2.2 遺伝子と病気

こうした役割をもつ遺伝子の配列や構造には、人それぞれにわずかな違いがあり、それが各人の個性や特徴のもとになっていると考えられます。またその違いの中にはさまざまな病気の原因となるようなものもあります。完成された人体の細胞で遺伝子が増殖し、特別な構造をもつようになると、その細胞を中心にその人限りの病気が発生することがあります。これを体細胞変異といい、がんがその結果としておこる代表的な病気です。一方、ある遺伝子が生まれつき病気をおこしやすい構造をしていると、この遺伝子が伝わった子孫ではそのために病気をおこる可能性があります。このように説明すると、遺伝子配列や構造の変化が必ず病気をひきおこすと思われるかもしれませんが、遺伝子の変化が病気をひきおこすことはきわめてまれなことと考えられています。たとえば、1人1人の顔や指紋が違うのと同じように、生まれつき遺伝子にも違いがありますが、その大部分は病気との直接的な関わりがないことがわかってきました。また、人体を形作る約60兆個の細胞では頻りに遺伝子の変化がおきていますが、そのほとんどは病気との関わりがありません。遺伝子の構造の変化のうちごく一部のみが病気をひきおこし、遺伝する病気として現れます。

しかし、遺伝病は決してまれなものではありません。すべての新生児の5%以上は遺伝性や先天性の病気をもちます。どんな人でもおよそ10種類くらいの劣性遺伝病の遺伝子変化をもっていると考えられています。家族・親戚に同じ病気の人がいなくても遺伝病がおこってくるのがしばしばあるのは、突然変異だけではなく、その劣性遺伝病の原因となる遺伝子の変化をもっている健康な人どうしがたまたま結婚したことによるのです(図4)。

図4●常染色体優性遺伝とは

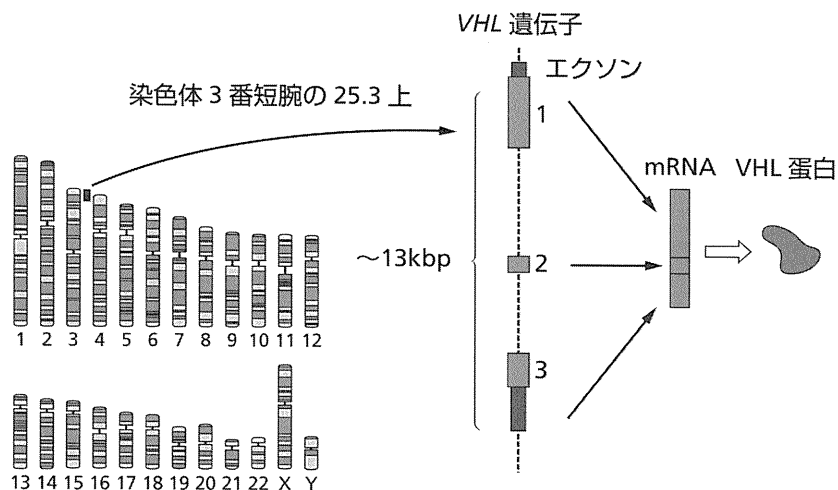


## 2.3 VHL 病と VHL 遺伝子

フォン・ヒッペル・リンドウ（VHL）病は、遺伝性の病気で、50年以上前にフォン・ヒッペルとリンドウという2人の医学者の名をとって名づけられました。フォン・ヒッペルは眼科医で、網膜にできる血管腫という腫瘍を100年以上前に報告しました。またリンドウは病理医で、小脳にできる血管芽腫という良性の脳腫瘍を報告しています。この両疾患はしばしば1人の患者で同時にみられ、また遺伝することがその後わかりました。この病気は、常染色体優性遺伝という形式をとって遺伝し、夫婦のどちらかがこの病気をもっていると、その夫婦から生まれる子供は性別に関係なく、半分の確率でVHL病になります。この病気の人には数万人に1人いるとされています。親からこの病気を受け継ぐ場合が多いですが、突然変異でこの病気の体質を新たにもつ人もいます。この新しい突然変異はVHL病の家系では約20%にみられます。

この病気の遺伝子の本体は、1993年に米国で解明されました。ヒトの3番目の染色体にある比較的小さな遺伝子で、フォン・ヒッペル・リンドウ病腫瘍抑制遺伝子（「VHL遺伝子」と呼ばれています）といい、蛋白を作る設計図の部分には約600個の塩基でできています（図5）。

図5 ● VHL 遺伝子の局在と構造



## 2.4 VHL 蛋白の働き

VHL 遺伝子がみつかった後、その蛋白の働きが細かく調べられてきました (図 6)。VHL 蛋白は細胞内で、別のいくつかの蛋白と組み合わせ (「VHL 複合体」と呼びます)、HIF (低酸素誘導因子) という別の蛋白の分解を調節していることがこれまでにわかってきました。VHL 遺伝子に変化がおこり、正常な VHL 蛋白が作れなくなると、HIF 蛋白が不必要に強く働き、その結果、①血管をたくさん作る蛋白群 (VEGF、PDGF など)、②ブドウ糖の分解代謝を促進し細胞のエネルギーを作るような酵素や蛋白群、③細胞の運動を促進させるような蛋白群、などがたくさんできてしまい腫瘍やのう胞性病変の発生に関わっていることがわかりつつあります。実際、血管芽腫や腎がんでは小さな血管がたくさん作られていて、腫瘍に栄養分を補給したり、あるいは腫瘍内で出血をおこしやすいことも知られています。そこで血管をたくさん作る蛋白の作用を特異的に抑えるような新しい薬剤が近年開発され、腎がんや VHL 病の腫瘍の治療薬として使えるようになってきました。

図 6 ● VHL 蛋白の働き

