

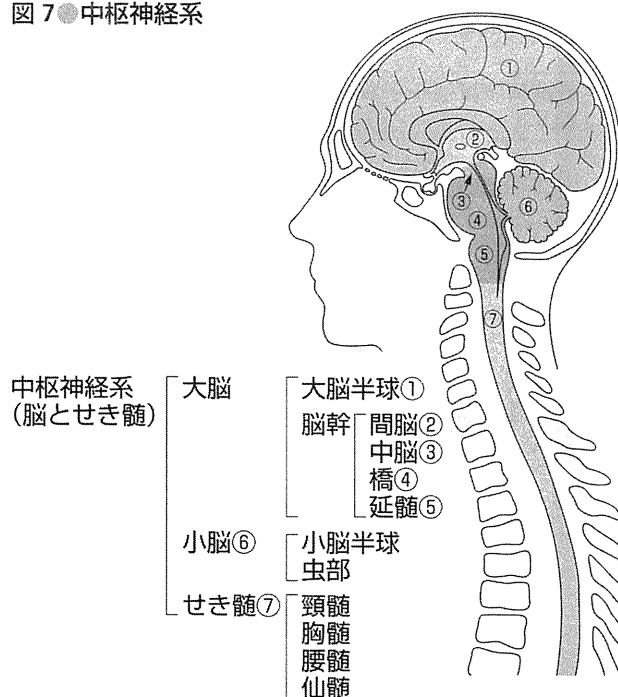
# 3 症状について

## 3.1 中枢神経系

中枢神経系とは、大脳と小脳、脳幹そしてせき髄からなる、人が生活していくうえでとても重要な器官です（図 7）。VHL 病では患者さんの 70% という高い頻度で中枢神経系に血管芽腫が発生します。VHL 病でなくとも突発的に中枢神経系に血管芽腫が発生しますが、VHL 病に発生する血管芽腫は全体の血管芽腫の 3 割以下です。せき髄に発生した血管芽腫の場合は全体の 8 割が VHL 病に合併したのですが、小脳の場合は突発性が大部分を占め、全体の 3 割以下で VHL 病に関連しています。

中枢神経系の中でもっとも大きい大脳に発生することは少なく、耳の後の頭蓋骨内にある小脳にもっとも多く 45~70% の頻度で発生します。ついでせき髄（40~50%）、脳幹（10~20%）の順です。1 個だけではなく 2 個以上の多発性となることもたびたびです。

図 7 ● 中枢神経系



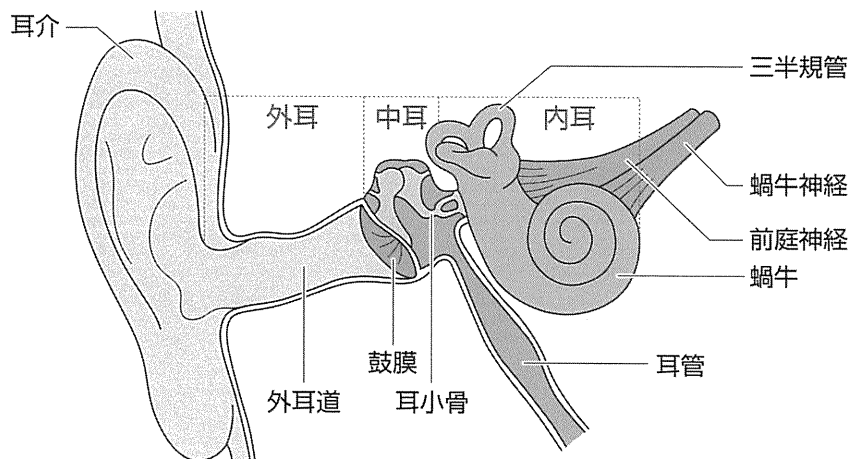
血管芽腫は細い動脈の先っぽが丸くふくらんだ形の腫瘍で、脳の表面近くに埋もれた状態で存在します。たびたび液を含む袋（のう胞）を伴っており、また周囲の脳やせき髄に腫れが生じていることもありますが、一般に周囲との境界ははっきりしています。

血管芽腫による症状が出る年齢は平均して30歳前後ですが、10代から60代までさまざまです。VHL病に発生する血管芽腫は突発性の血管腫の場合より若い年齢で発症します。症状は腫瘍の発生した部位によって異なります。小脳にできた場合の症状は頭痛（75%）がもっとも多く、ついで歩行時のふらつき、物を片手でつかまえにくいなどの測定障害という小脳特有の運動症状をきたします。脳幹にできた場合は歩行時のふらつきや飲み込みにくさを訴えたりします。またせき髄にできた場合は、せき髄は首からお尻までの長さがありますから、どの高さに発生したかにもよりますが、手や背中を触られてもわからない感覚低下がもっとも多く、手足の力が入りにくい、歩きにくいなどの運動障害による症状となります。もしも多発性の場合は、どちらの腫瘍により症状が発生しているのかを判断することは、手術を優先する腫瘍を決定することにおいて重要です。

## 3.2 内耳リンパのう腫

内耳リンパのう腫自体は、たいへん珍しい病気ですが、VHL 病の患者さんの約 15%におこるといわれていますので、VHL 病の患者さんにとっては珍しくありません。VHL 病の患者さんには、脳血管芽腫という脳腫瘍がおこることがあり、定期的に脳 MRI を撮影することがすすめられていますので、脳 MRI で内耳の病変も注意してみて、必要があれば耳鼻科に紹介されることがあります。VHL 病の患者さんの半分以上に、何とも表現のしがたい耳の聞こえの変化、耳鳴り、めまい、顔面の筋肉の動きにくさなどを自覚することがあります。そのときは、迷わず、脳神経外科あるいは耳鼻科を受診してください。内耳リンパのう腫が必ず発症するとは限りませんが、発症する年齢は中学生以上といわれています。進行が早い場合もあり、耳の聞こえがまったくなくなることがありますので、早期診断が必要です。

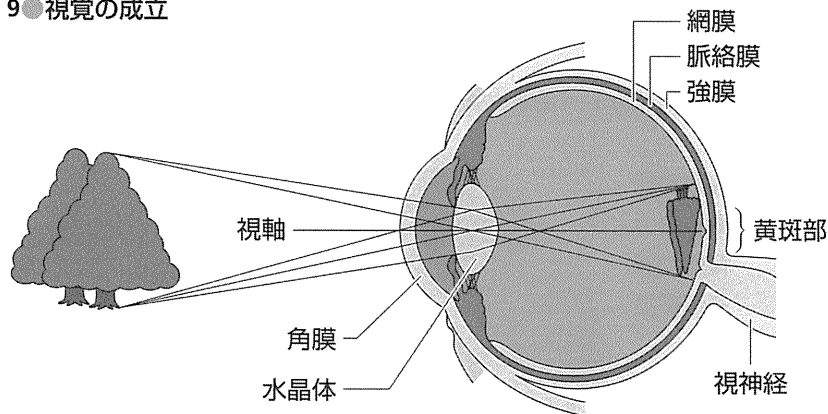
図 8●内耳



### 3.3 網膜血管腫

眼の構造はカメラにたとえられます。レンズに相当する部分は眼球では角膜や水晶体です。フィルムに相当する部分が網膜です（図9）。VHL病の眼では、網膜に障害をみとめます。つまりフィルムに傷がついている状態ですので、カメラで写真を撮るきれいに撮ることができない状態を考えていただければと思います。網膜にはたくさんの血管が走っていますが、VHL病患者さんの眼には網膜血管の中でも、毛細血管に血管芽腫と呼ばれる血管腫ができます。この血管芽腫は血管の壁がもろいため、血液の中の液性の成分が漏れ出る（しんしゅつはん滲出斑と呼びます）、場合によっては赤血球などの血液細胞まで漏れ出ることで出血に至る場合もあります。そのため、網膜が障害され、その部分の網膜がフィルムとしての機能を果たせなくなり、見えにくくなります。

図9●視覚の成立



網膜の血管は視神経が眼球につながる部分（視神経乳頭と呼びます）よりはじまります。図10に示してありますように、網膜の血管は視神経乳頭を中心にそのまわりに放射状に広がります。視神経乳頭のやや耳側に黄斑部と呼ばれる部分があります。この部分は正面からみた場合、網膜のど真ん中に相当します。ここには錐体細胞すいたいと呼ばれる視力や色の識別に重要な細胞が密集しています。黄斑部からはずれると錐体細胞はほとんどなく、杆体と呼ばれる明暗を判別する細胞がほとんどを占めるようになります。すなわち、物を見る（視力）という観点からは黄斑部がきわめて重要になります。

図 10 ● 網膜部位と錐体細胞と杆体細胞

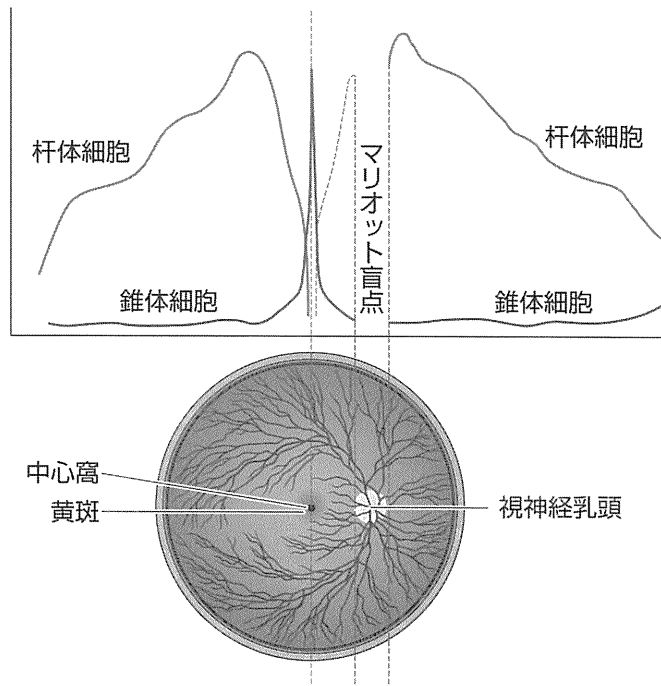
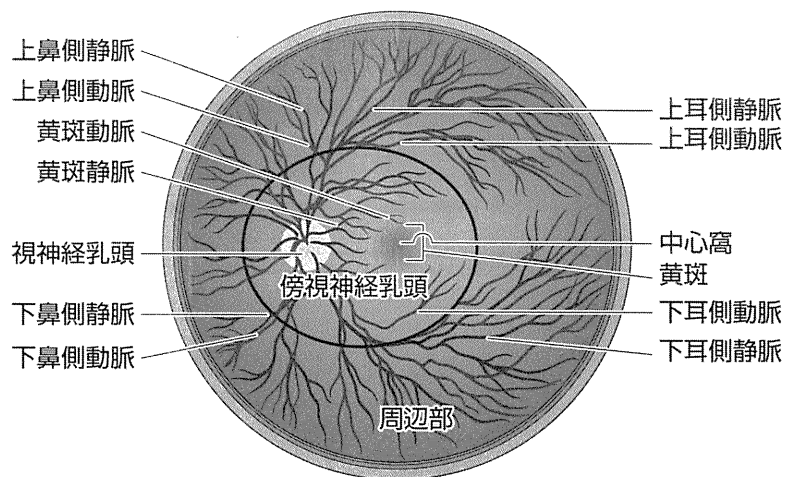


図 11 ● 眼底(網膜上の視神経乳頭から多数の動脈、静脈が出ている)



VHL 病の網膜血管芽腫では、血管芽腫がどこに存在するのかにより、視力経過が大きな影響を受けます。網膜血管芽腫の場所を考えるうえで、黄斑部や視神経乳頭を含む眼球のど真ん中に近い部分を傍視神経乳頭領域<sup>ぼうししんけいにゅうとうりょういき</sup>、それより外側の部分を周辺部と呼びます（図 11）。傍視神経乳頭領域に血管芽腫が存在すると視力が低下したり、物が歪んでみえたり、かすんでみえたりします。周辺部に血管芽腫が存在する場合、患者さんは症状を自覚しないこともあります。病変がある程度大きくなると、視野の異常（みえない部分やみえにくい部分があること）に気づきます。また、血管芽腫から出血すると蚊が飛んでみえるような症状（飛蚊症<sup>ひぶんしょう</sup>）が生じたりかすんでみえたりします。

VHL 病における眼の病変のはじまりは網膜血管芽腫ですが、進行すると網膜剥離<sup>もうまくはくり</sup>に至ることもあります。また、場合によっては血管芽腫のため血液が網膜に十分に供給されず、いわゆる虚血という状態に至ります。虚血に対応するため、血液を供給するために新生血管と呼ばれる非常に毛い血管が新しく生えてきて、その血管が眼の中で増えることにより眼の中の正常な循環を保つことができなくなり、緑内障を合併する場合があります。その際には視力が低下し視野が狭くなるばかりでなく、強い眼の痛みを自覚することもあります。さらに進行すると、最終的には眼球の形を維持する機能もなくなり、眼球ろうと呼ばれる眼球が萎縮した状態になる場合もあります。

### 3.4 腎がん

腎臓はお腹の中の左右にある握りこぶしぐらいの大きさ（約 12 cm）の臓器です（図 12）。腎臓の役割はオシッコを作ることで、身体の水分や塩分のバランスをとることです。VHL 病の患者さんでは、腎臓にのう胞や腫瘍が発生することが多いとされています。のう胞（水の入った袋状のもの）は、基本的には良性の病変とされています。一方、腫瘍（肉の塊）は腎がんという悪性の病変です。悪性の腫瘍は、放っておいた場合、最終的に転移（他の臓器に腎がんの島ができること）をおこす可能性が高く、死につながる病変です。そのため、これに対しては手術により腫瘍自体や腎臓を摘出する必要があるとされています。

これまでに実施した研究の結果、日本人の VHL 病の患者さんでは、男性と女性の間で腎がんの発症頻度には差がありません。一方、VHL 病でない人に発症する腎がんでは男性が女性にくらべ 3 倍ぐらい多いとされています。腎がんの発症する年齢も VHL 病の患者さんとそうでない人の間で大きな差があり、VHL 病の患者さんでは大体 35 歳くらい（若い人では 15 歳くらいから）で腎がんが発症するようです。また、VHL 病の患者さんに発症する腎がんは多発（1 つの腎臓の中に腫瘍が数個から数十個発症する）したり、左右の腎臓に腫瘍が発症したりする特徴があります。これらの点を表 2 にまとめてみます。

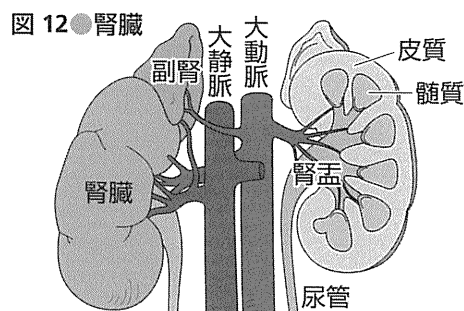


表 2 ● VHL 病の患者さんに発症する腎がんの特徴

1. 男女で同じ割合でがんが発症し発症の割合に差がない
2. 若年で発症する
3. 腎臓内に多数発症する
4. 左右の腎臓に発症する

腎がんは、それ自体の大きさが小さい場合は特徴的な症状はありません。そのため、腫瘍が小さい間は症状を理由に発見することは困難とされています。一方、腫瘍が大きくなると、血尿、腹部の腫瘤の自覚（塊を触れるということです）、腹部の痛みが出るとされています。腎がんが転移すると転移した臓器に特有の症状、肺ならば血痰や咳、骨ならば痛みがおこります。また、このような症状がなく、腫瘍から出す物質によりおこった原因不明の発熱、肝臓の障害などを理由に腎がんが発見されることもあります。

VHL 病の患者さんでは、多くの場合、定期的な検査（CT、MRI、エコー検査）で症状がない小さな病変の間に腎がんが発見されます。それは、この病気を診てくれている先生が、VHL 病の患者さんに腎がんが発生しやすいことを知っているからです。もし先生から CT 検査や MRI 検査が必要だといわれたら、ぜひ検査を受けてください。そうすることで、腎がんの早期発見が可能になります。

### 3.5 褐色細胞腫

褐色細胞腫は副腎の髄質から発生する腫瘍です。副腎は腎臓のすぐ上に左右1つずつあり、大きさは3~4 cm、厚みが1 cmほどの小さな臓器で、外側の皮質と、内側の髄質に分けられ、それぞれから大事なホルモン群を分泌しています(図13)。また褐色細胞腫は副腎以外の傍神経節(パラガングリオンとも呼びます)という神経細胞の塊から発生することがあります。この細胞の塊は、首から骨盤内の膀胱の近くまで、動脈という体の中の大きな血管に沿うように並んでおり(図14)、そこから発生した腫瘍は副腎外あるいは異所性の褐色細胞腫と呼ばれ、VHL病の褐色細胞腫の10~15%ぐらいを占めています。また褐色細胞腫は良性が大部分ですが、VHL病では2~6%で悪性例(転移をおこします)がみられることがあります。

褐色細胞腫ではアドレナリン、ノルアドレナリンなどの副腎髄質ホルモン(カテコールアミンあるいはカテコラミンともいいます)が過剰に分泌されます。これらは本来、血液の循環、体温調節や内臓の動きなど自律神経系を調節しているホルモンで、緊張したときや恐怖に襲われたときに出るホルモンです。ところが褐色細胞腫からこのホルモンが大量に分泌されてしまうことで、高血圧や動悸、頭痛、体の熱感、過剰な発汗、冷たく湿っぽい皮膚、胸や胃の痛み、吐き気、視覚障害、不安感などのさまざまな症状が現れます。これらの症状が突然現れた場合はパニックに襲われたようになります。症状は急におこりまた消えることがあります。これは腫瘍からのホルモン分泌がそのときの気分や腫瘍の圧迫・刺激などによってひきおこされるからです。またある種の薬剤(麻酔薬やベータ遮断薬など)でもホルモン分泌がひきおこされるので、手術や出産など医療処置を受ける場合には注意が必要です。

図13 ● 副腎・腎臓の位置とかたち

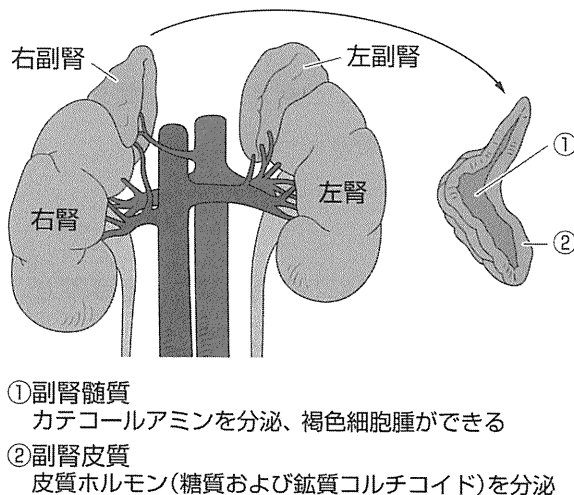
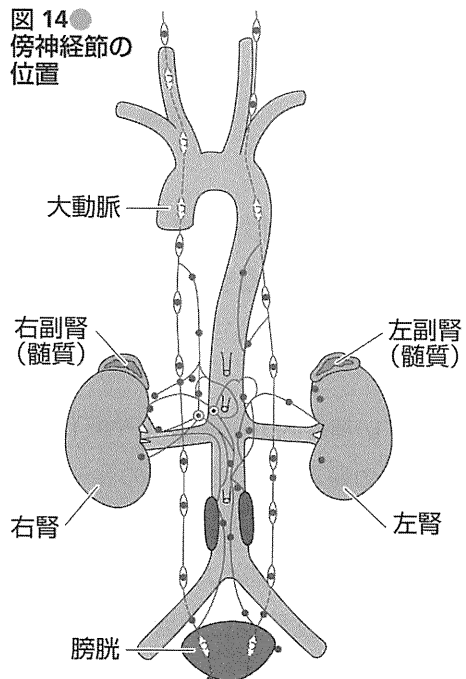


図14 ● 傍神経節の位置



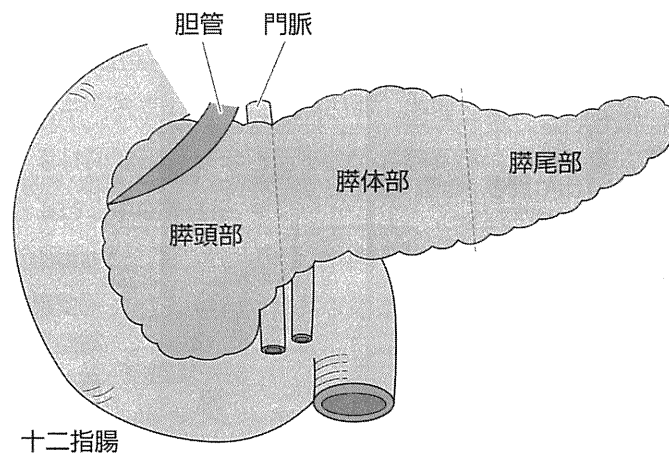


## 3.6 すい神経内分泌腫瘍（PNET）・すいのう胞

### ■ すい臓とは

すい臓は腰椎の1番目から3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（図15）。すい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）」をもちます。外分泌腺では食物を分解する消化酵素が作られます。消化酵素はすい液としてすい臓を貫く「すい管」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すい液が混ざり消化がはじまります。すい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おり、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おこないます。内分泌腺が障害されれば糖尿病がおこってきます。

図15 ● すい臓



### ■ VHL 病におけるすい病変

VHL 病におけるすい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。すい病変としては①すい神経内分泌腫瘍（PNET）と②すいのう胞が知られています。

#### ①すい神経内分泌腫瘍（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、日本でもほぼ同様の傾向です。発症のピークは30～40歳といわれています。

PNETは上に述べた「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みられない非機能性腫瘍が存在します。VHL 病に合併するPNETはほとん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さまざまな症状をおこしてきます。たとえば腫瘍によって胆汁の通り道（胆管）がふさがれると黄疸・肝臓障害が出現します。またすい液が通るすい管が押された場合やふさがれた場合は、上腹部の痛みや背中の痛みがみとめられます。腹部の不快感が発見のきっかけになることもあります。すい臓内に複数みとめられた場合や大きな腫瘍がある患者さんの中には、上に述べたすい臓の働きが低下し、消化吸収不良や糖尿病がみとめられることがあります。診断時、すでに10～20%の患者さんで肝臓やリンパ節、骨などへの転移がみとめられるといわれていますが、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さまざまな症状をおこします。

## ②すいのう胞

のう胞は袋状のもので「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%の患者さんにみとめられ、30歳代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<sup>しょうえきせい</sup>のう胞腺腫<sup>ぼうせんしゅ</sup>（さらさらした水分がたまった袋状の腫瘍という意味）と呼ばれる良性腫瘍で、悪性化はごくまれです。ほとんどの患者さんには症状がありませんが、のう胞が大きくなると胃を圧迫し不快感がみとめられることがあります。多数ののう胞をみとめる患者さんの場合、上に述べたPNETと同様に、できた部位によって腹痛や黄疸、さらに消化不良や糖尿病をきたすことがあります。

### 3.7 精巣上体のう腫

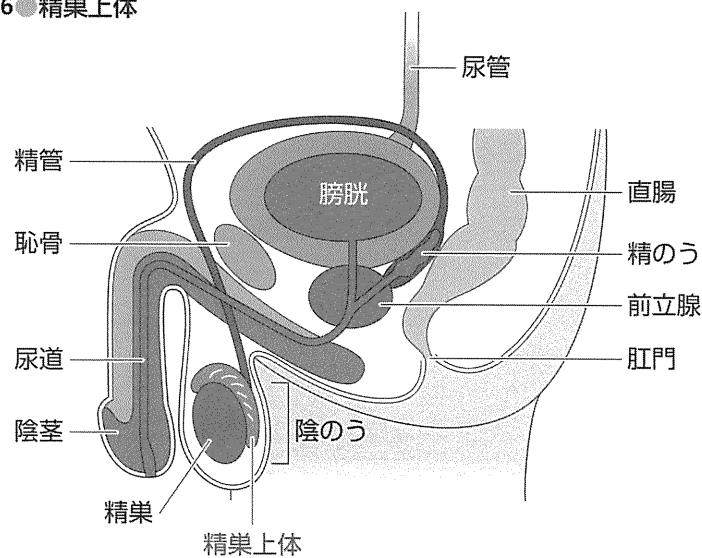
精巣上体とは、精巣すなわち睪丸の隣にあるひだのようなものです（図 16）。精巣で作られた精子がそこを通過して前立腺までたどりつき、射精時に排出されます。

精巣上体のう腫では、そのひだに袋のような固まりができて、中に分泌物が溜まって直径が 2 cm 程度のかたまりになります。片側や両側にでき、場合によっては数多くのう腫（袋状の腫瘍）を作ることもあります。VHL 病のすべての男性患者で発症する可能性があります。

この病気による重い症状、痛みはなく、ときに違和感を伴うこともあります。結果として、精巣上体を圧迫して精子の通る道をふさいでしまうため、患者さんは不妊症になる可能性があります。この病気でがんになる可能性はありません。

病気が出る時期については、はっきりとした調査がなされていません。また、発症する割合はわかっていませんが、海外の文献では、VHL 病患者さんの 25～60%でこの病気が発症するといわれています。

図 16 ● 精巣上体



# 4 診断法について

## 4.1 検査法

### ■ 一般の検査法

VHL 病ではいろいろな臓器に病気ができる可能性があるため、それらの臓器や病気が最初にできる年齢に応じて医学的な検査が必要です。しかしすべての検査を同時に受ける必要はまったくありません。医学的検査にはそれぞれ長所、短所があり、検査を受けることでよくわかることとわからないことがあります。また検査には体の負担や苦痛、副作用も伴います。VHL の病気ではそれらができやすい年齢もおおよそわかっており、患者さんごとに発症しやすい病気のパターンの違いもみられます。そこで自分自身に必要な検査を、適切な時期と間隔で、主治医の先生と相談しながら受けることが大切です。

また臓器によってはお互いが近くにあり、1 種類の検査で、同時に診断できる場合があります。たとえば、「小脳、延髄の血管芽腫と内耳のリンパのう腫」では頭の造影 MRI（あるいは CT）で同時にみることが可能です。一方、せき髄の血管芽腫では部位が離れており、頭とは別に造影 MRI 検査が必要になります。また眼の病気も頭の MRI では細かくわかりません。

「すい臓・腎臓のう胞や腫瘍性の変化、副腎やお腹の中にできる副腎外褐色細胞腫」も腹部の CT（ダイナミック造影検査）（あるいは腹部 MRI 検査）で同時に検査することができます（なお、腹部の CT、MRI ではせき髄は詳しくわかりません）。CT や MRI 検査ではそれぞれに専用の造影剤を使用することで、より細かく病気の状態を調べることができます。これらは注射薬ですが、アレルギー反応など体質に合わない人がときにいます。まれに造影剤注射で皮膚に発疹が出たり、体調が悪くなることもあります。他の薬などにアレルギーがある場合には、検査の際、事前に担当医、看護師や検査技師にそのことを話すことが大切です。

また患者さんや家族ごとの病気のパターンの違いでは、褐色細胞腫ができない家系、できやすい家系はかなりはっきりと分かれており、褐色細胞腫ができやすい家系は全体の 10～15%と頻度は低いですが、高率に褐色細胞腫ができるので、VHL 病 2 型家系と呼んで区別しています。2 型家系では、褐色細胞腫からカテコールアミンの過剰分泌がおこるので、血液や尿中のそれらの量を測ることができます。一方 VHL 病の他の腫瘍では血液や尿による特異的な腫瘍マーカー検査はまだありません。

ここに年齢ごとに必要な検査を大まかにまとめました。

【0 歳より】

- ①網膜血管腫のある家系では、眼底検査

【2 歳より 10 歳】

- ①網膜血管腫のある家系では、眼底検査
- ②褐色細胞腫のある家系では、褐色細胞腫の問診、生化学検査

【11 歳より 19 歳】

- ①網膜血管腫のある家系では、眼底検査
- ②褐色細胞腫のある家系では、褐色細胞腫の問診、生化学検査
- ③脳の神経学的検査
- ④頭部、せき髄の造影 MRI 検査
- ⑤腹部超音波検査や必要なら MRI など
- ⑥男性では精巣上体の触診検査

表 3 ●各検査の開始時期

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 (含む内耳リンパのう腫)		11 歳～ 2 年に 1 回脳せき髄 MRI	
腎がん		15 歳～腹部 CT* 〈病変なし〉 3 年に 1 回 〈病変あり〉 1 年に 1～2 回	
すい神経内分泌腫瘍 (すいのう胞)		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、すい臓の画像検査は、各診療科の協力によりできる限り、少ない回数で行う。

**【20 歳以後】**

- ①網膜血管腫のある家系では、眼底検査
- ②褐色細胞腫のある家系では、褐色細胞腫の問診、血液・尿カテコールアミン検査
- ③脳の神経学的検査
- ④頭部、せき髄の造影 MRI 検査
- ⑤腹部超音波検査や必要なら MRI など
- ⑥男性では精巣上体の触診検査
- ⑦腹部 CT（造影）検査（あるいは MRI）

**■ 遺伝子診断**

VHL 病は、VHL 遺伝子の異常がある場合には発病する確率が 100%の病気です。遺伝子検査の学会で定められた「遺伝学的検査に関するガイドライン」によると治療法が確立しており、治療によって QOL（生活の質）が保たれる遺伝性の病気は遺伝子診断をおこなうことができるかとされています。

遺伝子診断に関する手続きを簡単に述べます。まず、対象者に目的、方法、血縁者への影響も含め、予想される結果、検査がうまくいく確率や、検査の限界などをわかりやすく説明したうえで、対象者より文書による同意を得ます。同時に病気の内容について十分に遺伝カウンセリング（後述）をおこない、遺伝子診断をおこないます。未成年者の場合は親から代わりに同意を得ておこないます。検査には少し時間がかかりますが、検査結果がわかって説明する際は、再度、対象者が本当に診断結果を知りたいかを確認のうえ、結果を説明します。現在（2012年2月）、高知大学医学部泌尿器科学教室にて、研究の一環として無料で VHL 病の遺伝子診断をおこなっています。ご希望の方は、主治医にご相談の上、主治医経由でご連絡ください。

VHL 遺伝子は 639 個の塩基（213 個アミノ酸）からなっていますが、遺伝子の周囲の部分の塩基配列異常や、大きな DNA 鎖の欠失なども存在するとされています。過去の解析結果では、日本では VHL 病の遺伝子診断がうまくいく率は 84%です。

## 4.2 診断基準

特定の病気と診断する場合の決め手になる病気の特徴をわかりやすくまとめた内容を医学用語で「診断基準」といいます。VHL 病の診断基準は、血縁の家族に VHL 病で発病するとされる病気がすでに出ている場合と、出していない場合で異なります。VHL 病で出る病気がすでに出ている場合（家族歴がある場合）は、病気が 1 つでもみとめられれば VHL 病と診断できますが、家族歴がない場合は、VHL 病でみられる腫瘍が異なる 2 つ以上の臓器に存在すれば VHL 病と診断されます。中枢神経系あるいは網膜の多発性血管芽腫は、VHL 病の診断基準を厳密には満たしてはませんが、2003 年にアメリカのロンサー医師らが報告して以降は、多発性血管芽腫があれば VHL 病と診断するというように変わってきています。今回の診断基準もロンサー医師らの報告に基づいています。多発性血管芽腫で家族歴がない場合は、厳密には、遺伝子診断で VHL 遺伝子異常が確認されれば確実に VHL 病と診断できます。

### [VHL 病の家族歴が明らかである場合]

網膜血管腫、中枢神経系血管芽腫、腎がん、褐色細胞腫、すい臓の病気（すい臓のう胞・すい臓の神経内分泌腫瘍）、精巣上体のう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述べる病気がある。
  - ・腎がん
  - ・褐色細胞腫
  - ・すい臓の病気（すい臓のう胞・すい臓の神経内分泌腫瘍）
  - ・精巣上体のう胞腺腫

# 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

VHL病では10歳以下でもいろいろな病気が発症してくるので0歳からVHL病に関係する病気のチェックをする必要があるとされます。ほとんどの病気は治療する方法がほぼ決まっています。ここではそれらについて説明します。

## 5.1 中枢神経系

### ■ 経過をみる時期と方法

症状が出ていない血管芽腫の場合は経過を観察することが原則です。経過観察していくと、一律に大きくなるのではなく、徐々に大きくなる期間と、そして成長が止まったままの静止の期間があることが知られています。この静止の期間は平均で2年半ほどといわれています。しかし、血管芽腫にのう胞や周囲の脳やせき髄に腫れを伴っている場合は、伴っていない充実部だけの場合よりも大きくなる速度が速く、無症候性であってもまもなく症状が出る可能性が高くなります。

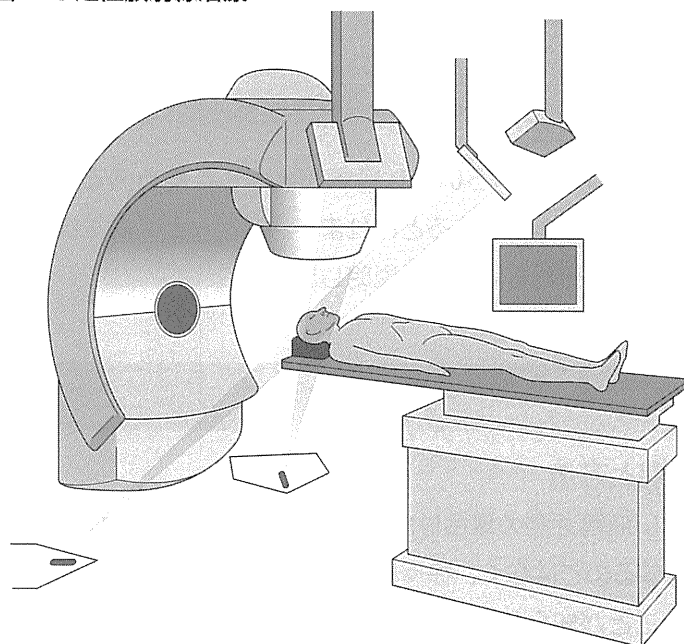
### ■ 治療法

症状を伴う血管芽腫に対しては治療をおこなわねばなりません。症状がある場合には治療法は手術による摘出が第一選択です。しかしVHL病は中枢神経系だけでなく、腎臓やすい臓、眼などにも病気が発生する全身性疾患です。このために他の臓器の状態も検討しながら中枢神経系の治療にあたる必要があります。ある程度の大きさがあつたり、のう胞や周囲の腫れがあり、症状がまもなく出やすい場合も摘出を検討した方がよいと思われます。中枢神経系に発生した腫瘍の場合、ほんの少しの大きさの変化で短期間のうちに深刻な事態に陥ることもありますので、早めの対応が求められます。小脳や脳幹にできた場合は後頭の部分の頭蓋骨を外しておこなう開頭術をおこなう必要があります。せき髄にできた場合は背中の子宮の骨を外しての摘出となります。そして手術用顕微鏡を用いて、周囲の脳やせき髄の大事な組織から腫瘍を分けて摘出します。周囲組織との境界ははっきりしていますから比較的簡単に摘出することができます。

しかし、血管芽腫が脳やせき髄の深部にあつたりして、後遺症を考えると全部摘出することが難しい場合は、定位放射線治療を選択することもあります。これは放射線を多方向から血管芽腫の部分にあわせて照射し、すべての放射線が重なる部分の病変だけを破壊するので、正常組織のダメージと副作用を最小限に抑えることができます(図17)。この治療法



図 17 ● 定位放射線治療



は手術におきかわるものではなく、腫瘍による症状があり、サイズが2 cm 以上、そしてのう胞を合併している場合は適応となりません。治療後の合併症は少ないとしても、腫瘍がすぐに小さくなるのではなく、大きくなることを予防できると考えた方がよいかと思えます。

## 5.2 中枢神経系の放射線治療

脳やせき髄に発生した血管芽腫の治療はまず手術で腫瘍を摘出することです。しかし手術をおこなうと重い後遺症が出る可能性が高いと判断された場合には放射線治療を考えます。血管芽腫の治療には多方向から放射線を集中させる定位放射線照射が適しています。この方法を用いると周囲の正常組織に当たる放射線量を極力減少させることができますが、大きな病変には照射ができない場合があります。定位放射線照射は照射回数で2つに分かれ、1回での照射することを定位手術的照射、数回に分割して照射することを定位放射線治療といいます。1回照射の代表的な装置はガンマナイフで、分割照射の代表的な装置はリニアックです。両者は放射線の線源の違いはありますが（ガンマ線とエックス線）、治療効果には大きな差はないといわれています。ただ腫瘍の形によって向き・不向きがありますので放射線治療医とよく相談してから治療をはじめることが大切です。文献では定位放射線照射がおこなわれた病変の8割は5年間大きくなっていないことが報告されています。また照射前にあった症状もほとんどの方で改善しています。

放射線治療の問題点として、①まれに放射線障害がおこること、②照射後15年を超えると約半分の腫瘍が再び大きくなること、が報告されています。放射線障害ではないのですが放射線治療後に一時的に腫瘍の体積が増加することがあります。

せき髄や脳幹部に発生した血管芽腫に対しても放射線の効果は期待されますが、小さくともう胞を伴う病変や症状を出していない病変に対する放射線治療は推奨されていません。これは放射線治療をした腫瘍の近くに新たな腫瘍が発生した場合にその病変に対する放射線治療ができなくなることを防ぐためです。

### 5.3 内耳リンパのう腫

VHL 病の患者さんの約 15%におこるといわれています。また、中学生ごろから症状が出てくるといわれています。ガイドラインでは、11 歳時から 2 年に 1 回、脳 MRI を撮影することがすすめられています。脳 MRI で内耳の病変も注意してみて、耳の聞こえが大丈夫であるかを外来で確認します。内耳リンパのう腫が疑われたら、より精密な MRI を撮り直し、耳鼻科へ紹介し、聴力検査をします。内耳リンパのう腫は良性腫瘍ですが、大きくなると脳神経を圧迫し、顔面にしびれがきたりして、より大きな症状が出てきますので、みつかりと手術で取ることとなります。その手術では、耳の聞こえを保つことや回復させることができません。また、片方の耳に内耳リンパのう腫ができた場合、反対側にもできることが 30%くらいありますので、さらに注意が必要になります。その場合は、両方の耳の聞こえがなくなってしまうので、手話を覚える必要が出てきます。

## 5.4 網膜血管腫

### ■ 経過をみる時期と方法

わが国のVHL病の30～40%（海外の報告だと40～70%）に網膜血管腫が合併します。網膜血管腫の診断や治療の介入は眼科医の眼底検査によって判断されます。ですから、経過観察のための診療フローチャート（図18）に従って眼科医にかかることが大事です。最初は眼底検査という網膜を直接観察する検査をおこないます。

### ■ 治療法

網膜血管腫の治療の目的は、血管腫が視力に影響することを防ぐことです。視力に影響する理由は、大きくなったり、血管から血液成分が漏れて浮腫（むくみ）や網膜剥離になったり、まれですがひどい場合は血流が悪くなって緑内障（眼圧が高くなって失明に至る）をおこしたりするからです。

網膜血管腫が網膜の周辺部にある場合の一般的な治療法としては、レーザー光凝固や冷凍凝固といった血管腫を破壊して萎縮させる治療をします（図19左）。レーザー光凝固では、レーザーを照射した網膜の病変部位は火傷（やけど）がおこって萎縮します（図19右）。これがもっともおこなわれる標準的な治療です。しかし、浮腫や網膜剥離が邪魔をしようまく火傷をおこせない場合があります。その場合は止むを得ず、冷凍凝固をします。冷凍凝固では、マイナス80度の金属棒を眼の外側（強膜）にあてて低温が網膜に伝わるとそこにある病変部位は凍結されて萎縮します。しかし、冷凍凝固は炎症をおこすので基本的には推奨できず、浮腫や網膜剥離が強くなる前にレーザー光凝固で治療したいものです。

網膜血管腫が視神経乳頭のまわりにある場合は、レーザー光凝固では、視神経や黄斑部といった視力のために大事な部分まで凝固（火傷）が及んでしまう可能性が高くなります。このような危険が伴う場合はレーザー光凝固が躊躇され、治療法は確立されていないのが現状です。しかしながら、加齢黄斑変性という他の疾患におこなわれる新しい治療法が試みられています。新しい治療法は2つあって、光線力学療法と抗VEGF療法です。光線力学療法は、レーザー光凝固が正常な組織まで火傷が及んでしまうという弱点を克服するために確立した治療です。加齢黄斑変性も網膜血管腫も、血管が新生する病気です。そこで、新生血管にとりこまれるように工夫された光感受性物質を静脈注射してから、火傷をおこさない低発熱性レーザーを病変（新生血管）に照射します。すると、光感受性物質が活性化して新生血管を選択的に（まわりの正常組織に影響せず）破壊します。もう1つの抗VEGF療法ですが、VEGFとは血管内皮増殖因子（Vascular Endothelial Growth Factor）の略です。読んで字のごとく、新生血管を作る（血管内皮細胞を細胞分裂させて増殖させる）蛋白質です。抗VEGF療法とは、VEGFのこの働きを阻害する薬（VEGF阻害薬）を眼に注射（硝