

したため摘出術を受け、更に今回3箇所箇所に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。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しての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ふ意見が多数を占めた。

#### D. 考察

遺伝性疾患であるVHL病の診断基準は、家族歴がある場合とない場合で異なる。家族歴がある場合はVHL病で見られる病変（網膜血管腫、中枢神経系血管芽腫、腎臓癌、褐色細胞腫、膵臓の嚢胞・腫瘍、精巣上体嚢胞腺腫）が一つでも認められればVHL病と診断できるが、家族歴がない場合はVHL病で見られる腫瘍が中枢神経系（網膜を含む）とそれ以外の臓器に存在すればVHL病と診断される。このような規定では、中枢神経系の多発性血管芽腫はVHL病の診断基準を厳密には満たさなかったが、2003年のLonserらの報告以降、中枢神経系（網膜を含む）に多発性に血管芽腫があれば、他の臓器に病変がなくてもVHL病と診断するというように変わってきている。今回の診断基準もLonserらの報告に準じている。このような診断基準は実際に即しているものと考えられる。

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を超えた時点で手術適応となり、VHL病患者では核出術が望ましいとされる。大きな腎癌でも遠隔転移がなければ手術に踏み切っても差し支えなく、また昨今の腎癌に対する抗がん剤治療成績の向上から、進行がんでも生存期間を延長することは十分可能である。ただ、VHL患者では多発性、両側性に発生する可能性が高いので、手術は機能温存が望まれる。

膵内分泌腫瘍に関しては、腫瘍の部位によって膵頭十二指腸切除という侵襲の大きな手術にならざるを得ないことなどから、手術適応はある程度限定されてくるものと考えられる。膵内分泌腫瘍は、肝転移をきたしやすいが、これに対しては症例1で示したようにTAEが治療として適切であるとされる。ただ、本症例1のようにACTH分泌性の腫瘍は報告も少なく大変珍しい例と考えられる。

#### E. 結論

VHL病の診断基準は、家族歴がある場合はVHL病で見られる病変が一つでも認められればVHL病と診断できるが、家族歴がない場合はVHL病で見られる腫瘍が中枢神経系とそれ以外の臓器に、あるいは中枢神経

系に複数存在すれば VHL 病と診断される。

VHL 病患者を治療するに当たっては、様々な臓器に発生する腫瘍の特徴をよく把握した上で治療に望む必要がある。特に最も発生する可能性が高い中枢神経系血管芽腫を扱う脳神経外科は常に VHL 病を念頭において、治療を考える必要があり、腎癌を扱う泌尿器科医も VHL 病の存在を念頭において安易な腎摘を行わないことが求められる。

#### F. 参考文献

- 1) Lonser R, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan M, Oldfield EH: von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 361: 2059-2067, 2003
- 2) Hes FJ, Hoppener JW, Lips CJ: Pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease. *J Clin Endocrinol Metabol* 88: 969-974, 2003
- 3) フォン・ヒッペル・リンドウ (VHL) 病診療ガイドライン「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
- 4) 菅野 洋: von Hippel-Lindau 病. 日本臨床増刊号 新時代の脳腫瘍学 214-218, 2010、日本臨床社
- 5) 菅野 洋: 脳腫瘍の遺伝子診断-現状と未来-. 日本臨床増刊号 新時代の脳腫瘍学 298-302, 2010、日本臨床社
- Clinical VHL Research Group in Japan. Spinal cord hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *Spinal Cord*. 47:447-452, 2009
- 2) Yamazaki Y, Kanno H, Maeda K, Yoshida T, Kobayashi N, Kubo A, Yamaguchi Y, Saito T. Engrafted VHL peptide-delivered bone marrow stromal cells promote spinal cord repair in rats. *Neuroreport*. 21:287-292, 2010.
- 3) Ito R, Kanno H, Takahashi A, Matsumoto, Kobayashi N, Yoshida T, Saito T. Efficient growth inhibition of human osteosarcoma cells using a peptide derived from the MDM-2-binding site of p53. *Protein Peptide Lett* 17(5): 610-615, 2010
- 4) Higashida, T, Jitsuki S, Kubo A, Mitsushima D, Kamiya Y, Kanno H, Skin-derived precursors differentiate into dopaminergic neuronal cells in the brains of Parkinson's disease model rats. *J Neurosurg* 113(3):648-55, 2010.
- 5) Kanno H, Kuratsu J, et al.: A multicenter epidemiological study of central nervous system hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease (submitted)

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

##### 外国語論文

- 1) Kanno H, Yamamoto I, Nishikawa R, Matsutani M, Wakabayashi T, Yoshida J, Shitara N, Yamasaki I, Shuin T;

##### 和文著書

- 1) 菅野 洋: フォン・ヒッペル・リンドウ病 日本脳腫瘍病理学会編 脳腫瘍臨床病理カラーアトラス第3版、医学書院、東京、172-173, 2009

2) 菅野 洋：von Hippel-Lindau 病. 日本臨床増刊号 新時代の脳腫瘍学 214-218, 2010、日本臨床社

3) 菅野 洋：脳腫瘍の遺伝子診断-現状と未来-. 日本臨床増刊号 新時代の脳腫瘍学 298-302, 2010、日本臨床社

#### 和文論文

1) 菅野 洋：家族性脳腫瘍の基礎と臨床. BRAIN and NERVE. 2012;64(5):557-564.

#### 和文書籍

1) 菅野 洋：von Hippel-Lindau 病：どのように治療方針を説明するか？ 宮本享ほか編集 EBM 脳神経外科疾患の治療 2011-2012. pp206-210, 2010, 中外医学社.

#### 2. 学会発表

1) Kanno H, Murata H, Kawahara N: Surgical management of CNS hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease, 3rd World

Federation of Neuro-Oncology, Yokohama, 2009.

2) 菅野 洋、村田英俊、川原信隆：脊髄血管芽腫の手術成績 第 69 回日本脳神経外科学会総会（シンポジウム）、（2009 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（2011 年 10 月，横浜）

4) Kanno H: A multicenter epidemiological study of central nervous system hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease in Japan, 10th International VHL Symposium 2012 (Houston, TX, USA, 2012. 1)

#### 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

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

研究報告者 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

【研究要旨】

フォン・ヒッペルリンドウ (VHL) 病は、常染色体優性遺伝の疾患で、複数の臓器に腫瘍性あるいは嚢胞性病変を多発する。臨床的には、VHL 病は中枢神経系に血管芽腫が多発すると同時に、眼病変、腎病変、膵臓等の内分泌臓器に病変を有するために、複数の診療科で横断的に治療をしていく必要がある。今回、我々は、VHL 病に携わるすべての診療科に応用できるガイドブックの作成を行った。VHL 病はあくまで全身性の疾患であり、我々脳神経外科医にとっては、中枢神経系以外の病態も十分に把握して診療すべき疾患である。そこで、複数の診療科より問題となる症例を定期的に検討し、専門の診療科以外の知識を広く共有することを試みた。学会では平成 23 年 11 月に開催された日本脳腫瘍学会にて VHL 病の総説の講演をおこなった。今後も我々脳神経外科医は、中枢神経系の血管芽腫の最適な診断および治療法の確立を、他科と協力して行う予定である。

A. 研究目的

VHL 病における詳細な病態を調査し、その調査結果に基づいた診断治療系を確立する。VHL 病に関連するすべての診療科に応用できるガイドブックを作成する。

B. 研究方法

1. 学術雑誌にて発表されている VHL の臨床的な研究の論文をレビューする。
2. 他科の診療科と共同して、VHL 病の診断、治療全般を網羅するガイドブックを作成する。
3. 診療科を越えて、各診療科より VHL 病

の症例を持ち寄り、検討を加える。

C. 研究結果

各診療科にて VHL 病に伴う疾患の診断と治療におけるガイドブックが、それぞれの疾患の病態に基づいて作成された。VHL 病は複数の診療科で治療することが多く、専門以外の診療科で治療される病変の病態を把握するのに非常に役に立つと思われた。また、症例検討会で、他の診療科の病変を検討することで、VHL 病を全身性の疾患であると認識し、専門以外の病変部の診断法、治療のタイミング等を理解することができ

た。

#### D. 考察

VHL 病は、複数の腫瘍性病変や嚢胞性病変が認められる疾患であるが、的確な診断、治療を行えば、長期生存が期待できると思われる。VHL 病を治療するに当たっては、疾患に対する総合的な理解が必要である。

#### E. 結論

VHL 病を診療するにあたって、我々が作成したガイドブックが有用と思われる。定期的な症例検討会は専門以外の診療科の疾患を把握するのに有用であった。

F. 参考文献 該当なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
- 1) 倉津純一：教育講演「VHLに伴う中枢神経系血管芽腫」第29回日本脳腫瘍学会学術総会（2011年11月、岐阜）

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

## 中枢神経系血管芽腫に対する放射線治療

研究報告者 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 北海道大学大学院医学研究科脳神経外科

### 【研究要旨】

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手術困難と判断される時に第2選択肢として用いられる。約90%の症例に定位放射線治療が行われ、約80%が再発病変に対する照射であった。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年では良好であるが（80%以上）、2010年にAsthagiriらは治療後10年で61%、15年で51%まで腫瘍制御率が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単独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発生・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。

### A. 研究目的

脳脊髄に発生した血管芽腫への放射線治療の方法・照射時期・治療効果を検討する。

### B. 研究方法

VHL病患者に発生する中枢神経系血管芽腫について放射線治療の方法や照射時期に関してアンケート調査を行った。また文献から放射線治療の代表的な治療成績を検索した。

### C. 研究結果

アンケート結果からは中枢神経系血管芽腫62症例82病変に対して何らかの放射線治療がおこなわれていたことが判明した。

1) 照射方法（図1）：定位照射が73病変

（89%）、外照射が9病変（11%）に行われていた。SRS（一回照射）とSRT（分割照射）では文献的にはどちらかが優れているという結論はない。

2) 照射時期（図1）：放射線治療が初発病変への治療として用いられたものは16病変と少なく、多くは再発病変（81%）に用いられていた。また照射部位は小脳病変が最も多く（71%）脳幹病変と脊髄病変は各々14%であった。（図2）

3) 治療効果：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、その内の 2 例が症候性であった。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 Moss らと同様に治療後 5 年までは腫瘍制御率は良好であるが、その後 10 年で 61%、15 年で 51%まで腫瘍制御率が低下することを報告した。小脳血管芽腫への定位放射線治療は比較的安全性が高い。脳幹部血管芽腫は遅発性放射線障害が生じた場合には重篤な神経症状を呈することが懸念されたが、定位放射線治療による遅発性合併症の発生頻度は極めて低い。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単独放射線治療の選択は適切ではない。このような場合には手術によって嚢胞を縮小せしめて残った結節に放射線治療を行う方法がある。VHL 特有の問題は、定位放射線治療をした腫瘍に隣接した部位に新たに腫瘍が発生する場合がある。照射野の重複を防ぐためには無症候性腫瘍に対しての予防的照射は勧められない。

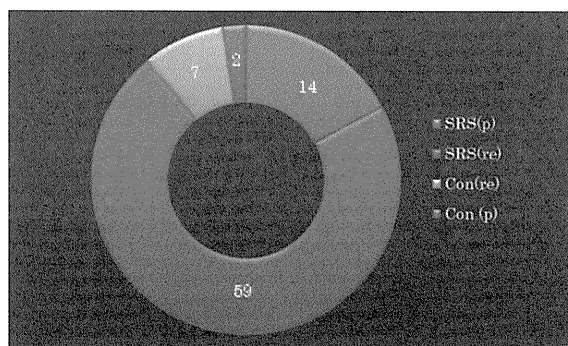


図 1 SRS ; 定位照射、Con; 外照射、p; 初発、re; 再発

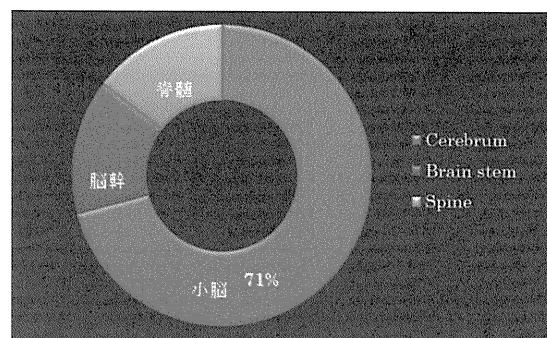


図 2

#### D-E. 考察と結論

中枢神経系血管芽腫に対する定位放射線治療の局所腫瘍制御率は治療後 5 年までは良好である。症候性となり手術リスクが高く手術困難な腫瘍に対しては積極的に検討されるべき治療方法である。無症候性腫瘍への予防的放射線照射は本疾患の特性から極力回避すべきである。

#### F. 参考文献

1. Annerman JM, Lonser RR, Dambrosia J, et al. Long-term natural history of hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease: implication for treatment. *J Neurosurg* 105: 248-55, 2006.
2. Asthagiri AR, Mehta GU, Zach L, et al. Prospective evaluation of radiosurgery for hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *Neuro-Oncology* 12(1):80-86, 2010.
3. Chang SD, Meisel JA, Hancock SL, et al. Treatment of hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease with linear accelerator-based radiosurgery. *Neurosurgery* 43: 28-35, 1998.

4. Jawahar A, Kondziolka D, Garces YI, et al. Stereotactic radiosurgery for hemangioblastomas of the brain. *Acta Neurochir (Wien)* 142(6): 641-4, 2000.
  5. Kano H, Niranjana A, Mongia S, et al: The role of stereotactic radiosurgery for intracranial hemangioblastomas. *Neurosurgery* 63(3): 443-451, 2008.
  6. 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* 69: 1521-6, 2007.
  7. Matsunaga S, Shutti T, Inomori S, et al. Gamma knife radiosurgery for intracranial haemangioblastoma. *Acta Neurochir (Wien)* 149: 1007-13, 2007.
  8. Moss JM, Choi CY, Adler JR, et al. Stereotactic radiosurgical treatment of cranial and spinal hemangioblastomas. *Neurosurgery* 65: 79-85, 2009.
  9. Niemelä M, Lim YJ, Söderman M, et al. Gamma knife radiosurgery in 11 hemangioblastomas. *J Neurosurg.* 85: 591-6, 1996.
  10. Park YS, Chang JH, Chang JW, et al. Gamma knife surgery for multiple hemangioblastomas. *J Neurosurg.* 102: 97-101, 2005.
  11. Patrice SJ, Sneed PK, Flickinger JC, et al. Radisurgery for hemangioblastoma: results of a multiinstitutional experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35: 493-9, 1996.
  12. 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* 18: 1165-1171, 1990.
  13. Tago M, Terahara A, Shin M, et al. Gamma knife surgery for hemangioblastomas. *J Neurosurg.* 102: 171-4, 2005.
  14. Wang EM, Pan L, Wang BJ, et al. The long-term results of gamma knife radiosurgery for hemangioblastomas of the brain. *J Neurosurg.* 102: 225-9, 2005.
- G. 研究発表
1. 論文発表  
日本語論文
    - 1) 鴨嶋雄大、寺坂俊介、下田祐介、小林浩之、黒田敏、浅野剛、山口秀、村田純一、宝金清博：巨大延髄背側血管芽腫の1治療例 No *Shinkei Geka* 2012 ; 40(3): 229-234
  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



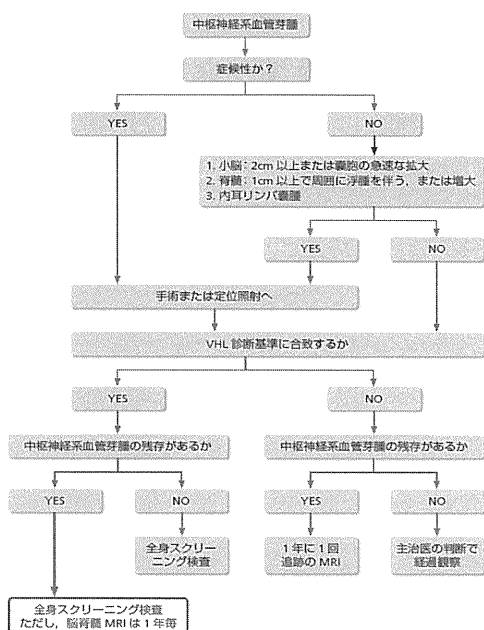
## フォン・ヒッペルリンドウ病の病態調査と診断治療系確率の研究

研究報告者 西川 亮 埼玉医科大学国際医療センター脳神経外科

### 【研究要旨】

フォン・ヒッペルリンドウ病診療ガイドラインの作成：中枢神経系血管芽腫について分担し、文献を渉猟し、ガイドラインを作成した。特に診断・治療フローチャートを担当し、数回の討論を経てこれを完成させた。

#### 1> 中枢神経系血管芽腫 診断・治療フローチャート



### A. 研究目的

フォン・ヒッペルリンドウ病診療ガイドラインの作成

### B. 研究方法

特に中枢神経系血管芽腫について分担し、文献を渉猟し、数回にわたって討論を行った。

### C. 研究結果

診断・治療フローチャートを完成させた(図)。

### D. 考察

自験例についてガイドラインに従った診療を行うことができた。

61 歳女性

頸髄 C1/C2 レベルの血管芽腫 (図 1)

の手術を行った。網膜血管腫，腓嚢胞，多発嚢胞性腎腫瘍(図)が認められ，遺伝子診断によってフォン・ヒッペルリンドウ病であることが確定した (VHL 遺伝子全欠失)．消化器内科にて膵臓を，泌尿器科にて腎臓を，脳・脊髄腫瘍科において中枢神経を定期的に検査する体制を整えた．

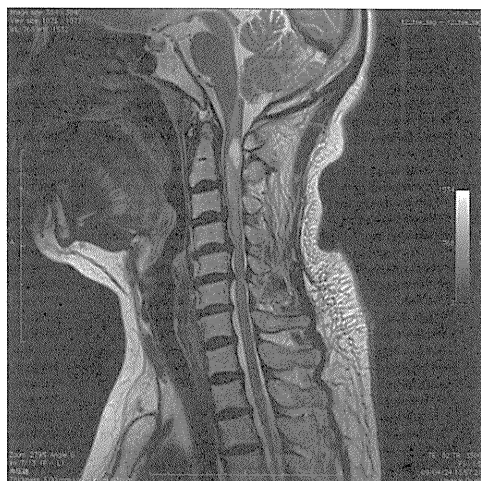


図 1

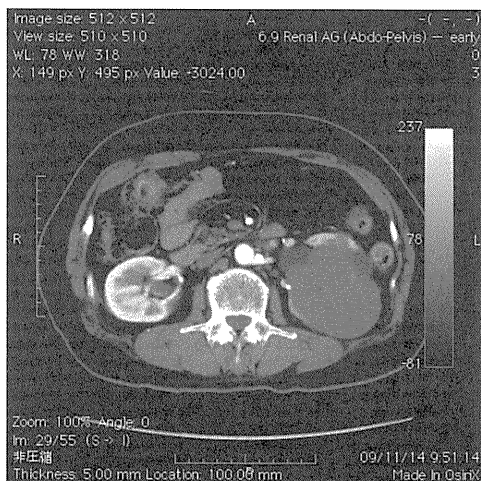


図 2

#### E. 結論

臨床的に有用な診療ガイドラインを構築し発表することが出来た．

F. 参考文献 該当なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
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

## 脳脊髄血管芽腫の経過観察と内耳リンパ嚢腫の発症リスク

研究報告者 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

### 【研究要旨】

脳脊髄血管芽腫の経過観察のタイミングと方法について検討をした。また、フォン・ヒッペル・リンドウ病に稀に合併されると考えられていた内耳リンパ嚢腫の発症リスクについて文献報告を検索してみると、15%も合併することが明らかになり決して稀でないので診断に注意が必要である。

### A. 研究目的

フォン・ヒッペル・リンドウ病は中枢神経系（脳脊髄）血管芽腫、網膜血管（芽）腫、内耳リンパ嚢腫、膝嚢胞、膝神経内分泌腫瘍、腎嚢胞、腎細胞癌、褐色細胞腫、精巣状態嚢腫、子宮広間膜嚢腫などが発症する。発症する腫瘍はどれも多発性で再発性、若年発症という特徴を持っている。典型は中枢神経系血管芽腫であり多発性、再発性で神経症状を示し、患者のQOLの著しい低下を起こす。腎細胞癌と膝神経内分泌腫瘍は、多発性且つ再発性で、他臓器転移を示す悪性腫瘍である。まれに副腎褐色細胞腫が悪性所見を示す。本邦における各腫瘍と嚢胞の発症頻度と患者数は詳細な調査結果がないため不明である。

### B. 研究方法

文献検索をしたあとで、班会議で検討をしながら、ガイドラインを作成した。

### C. 研究結果

#### i) 中枢神経系血管芽腫の経過観察

##### <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年ごとに造影MRI検査を行う。
- 小脳など：2cm以下、脊髄1cm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ので、半年-1年に1回の経過観察を行う。

##### <解説>

Lonserらの報告によると、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, 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1cm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ので、半年-1年に1回の経過観察を行う。

## ii) 中枢神経系血管芽腫の診断と治療

### <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時に行うが脊髄腫瘍では1cm以上、または増大傾向が有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事があるので定期的なMRI検査を継続する事が重要である。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事を原則とするが、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見られるものは摘出を行う。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。

## 内耳リンパ嚢腫の経過観察と診断治療

### <要約>

●中枢神経系血管芽腫 Screening時のMRIで同時に内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>

内リンパ嚢腫自体は稀な疾患であるが、VHL病の11-16%に合併する(3, 4)。また片側の内リンパ嚢腫を合併するVHL病患者の約30%は対側の内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(1)。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(1)。聴覚の喪失は平均3~6ヶ月かけて進行することもある(5, 6)。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(7, 8)。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。

#### D. 考察

中枢神経系血管芽腫の経過観察では、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年ごとに造影MRI検査を行う。小脳など:2cm以下、脊髄1cm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ため、半年-1年に1回の経過観察を行う。

中枢神経系血管芽腫の診断と治療は中枢神経系の血管芽腫は症候性のもは脳幹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時に行うが脊髄腫瘍では1cm以上、または増大傾向が有るものは無症状でも手術が推奨される。

内耳リンパ嚢腫の経過観察と診断治療は、中枢神経系血管芽腫 Screening時のMRIで同時に内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。

#### E. 結論

中枢神経系血管芽腫と内耳リンパ嚢腫の経過観察における診断と治療のガイドライ

ンを作成した。

#### F. 参考文献

1. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet*, 2003;361:2059-67.
2. Ammerman JM, Lonser RR, Dambrosia J, Butman JA, Oldfield EH. 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, 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):210-222.
5. Lonser RR, Weil RJ, et al. Surgical management of spinal cord hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg*, 2003;98(1):106-116.
6. Weil RJ, Lonser RR, 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, et al. Long-term natural history of hemangioblastomas in patients with

- von Hippel-Lindau disease: implications for treatment. J Neurosurg, 2006;105(2):248-255.
8. Kanno H, Yamamoto I, Nishikawa R, et al. Spinal cord hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. Spinal Cord, 2009;47(6):447-452.
  9. Vera Van Velthoven, Peter C. Reinacher, Joachim Klisch, et al., Treatment of intramedullary hemangioblastomas, with special attention to Von Hippel-Lindau disease. Neurosurgery, 2003;53:1306-1314.
  10. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, et al. von Hippel-Lindau disease. Lancet, 2003;361:2059-67.
  11. Ammerman JM, Lonser RR, Dambrosia J, Butman JA, Oldfield EH. Long-term natural history of hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease: implications for treatment. J Neurosurg, 2006;105:248-55.
  12. Manski TJ, Heffner DK, Glenn GM, Patronas NJ, Pikus AT, Katz D, et al. Endolymphatic sac tumors. A source of morbid hearing loss in von Hippel-Lindau disease. JAMA, 1997;277:1461-6.
  13. Choo D, Shotland L, Mastroianni M, Glenn G, van Waes C, Linehan WM, et al. Endolymphatic sac tumors in von Hippel-Lindau disease. J Neurosurg, 2004;100:480-7.
  14. Lonser RR, Kim HJ, Butman JA, Vortmeyer AO, Choo DI, Oldfield EH. Tumors of the endolymphatic sac in von Hippel-Lindau disease. N Engl J Med, 2004;350:2481-6.
  15. Kim HJ, Butman JA, Brewer C, Zalewski C, Vortmeyer AO, Glenn G, 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.
  16. Sugiura M, Naganawa S, Teranishi M, Nakashima T. Three-dimensional fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging findings in patients with sudden sensorineural hearing loss. Laryngoscope, 2006;116:1451-4.
  17. Jagannathan J, Butman JA, Lonser RR, Vortmeyer AO, Zalewski CK, Brewer C, et al. Endolymphatic sac tumor demonstrated by intralabyrinthine hemorrhage. Case report. J Neurosurg, 2007;107:421-5.
- G. 研究発表**
1. 論文発表 該当なし
  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

## 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

研究報告者 篠原 信雄 北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科

### 【研究要旨】

VHL 病患者に発症する腎癌の診断治療指針の確立を目的に発症年齢と患者実数をアンケート調査した。発症の年齢分布をみると、本邦では腎癌は若年で発症する傾向を認め、50%の患者さんは治療を2回以上受けていた。治療後の腎機能の推移をみると、経過とともに腎機能の低下がみられた。今後、腎機能を維持しつつ、病変の進行を抑える治療選択が必要である。

これらの点を考慮し診断治療指針が作成された。しかし、内容はむずかしく一般的な医師や患者さんにはわかりにくいという点があり診断治療指針を解説するガイドブックの作成をおこなった。一方、今年度から実施された VHL 症例検討会議は、1 症例に発症する多彩な疾患を、Web システムを通して各専門領域のエキスパートの議論が可能という点で非常にすぐれたものである。

### A. 研究目的

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。

本研究では VHL 病患者に発症する腎癌の診断治療指針の確立を目的に発症年齢と患者実数を調査する。また疾患を広く周知するため診断治療指針に基づくガイドブックの作成を行う。あわせて、施設間で情報を共有するシステムの確立を目的に VHL 症例検討会議（Web 会議）の実践を行う。

### B. 研究方法

1) VHL 病患者に発症する腎細胞癌について

て発症年齢を中心に調査し、各家系における患者実数を調査した。

- 2) VHL 病患者に発症する腎癌の診断治療指針に基づくガイドブックの作成した
- 3) VHL 症例検討会議を Web 会議の形で実施し、その有用性を評価した。

### C. 研究結果

#### 1. 実態調査

- ①発症者数：155（男：女=79：76）
- ②発症年齢：中央値 36 才、平均 38 才（11-75 才）
- ③腫瘍の多発性：50%の患者さんは治療を2回以上受けていた。
- ④遠隔転移：転移例は 19 例（12%）で、転移部位としては肺が 50%を

占めた。一般腎癌に比べ転移は低率と考えられた。

⑤手術方法：腎機能を温存する必要があり、初回治療から腎摘除術よりも

腎部分切除術・腫瘍核出術が選択される場合が多い。(図1)

⑥腎機能：治療回数の増加とeGFRの低下に相関を認めた。

## 2. ガイドブック：

腎癌の症状・経過観察の方法と治療法について、診断治療指針にそったものを作成し得た。今後患者さんを含めた多くの方の目を通し、内容の評価をうける予定である。

## 3. VHL 症例検討会議：

2/6/2012 に実施された第1回のWeb会議に参加した。腎癌を有し、治療に難渋した2症例について、コメントした。左腎摘除後で残腎である右腎に発生した腎癌に関し、診断治療指針に基づいて経過観察の重要性を指摘した。また有転移例に対する治療法として、一般的な腎癌に用いられる分子標的療法剤の有用性を指摘した。

## D. 考察

発症の年齢分布をみると、欧米とは異なり本邦では腎癌は若年で発症する傾向である。欧米では主に30歳代の後半から40歳代の後半に発症するとされるが、本邦では若年性の傾向があり、VHL病における腎疾患の画像診断は比較的早期に行う必要がある。また50%の患者さんは治療を2回以上受けており、腎機能を温存するかが問題となる。そのため初回治療から腎摘除術よりも腎部分切除術・腫瘍核出術が選択される場合が多いと考えられた。治療後の腎機能の推移をみると、経過とともに腎機能の低

下があり、7名が血液透析を受けていた。高度の腎機能障害はQOLを著しく損なうため、同時性異時性に多発する腎細胞癌にどう対処するかが重要な問題である。

この結果に欧米の報告も加え、診断治療指針が作成された。ただ、その内容の多くは専門的であり、専門医以外の医師や患者さんにはその内容が理解しえないと思われる。その点で、今回作成したガイドブックは、広く本症を周知する意味で有意義なものと考えられる。今後多くの目を通してよりわかりやすいものに変えていく必要がある。一方、各症例に関するWeb会議は、日本各地に存在する専門医の情報共有、コンサルテーションシステムとして非常に有用であると思われた。回数をかさねることで、より洗練された形でのWeb会議の確立が必要である。

## E. 結論

今後、腎機能を維持しつつ、病変の進行を抑える治療選択が必要である。そのため、適切な診断治療指針の作成、そしてそれを周知させるためのガイドブックの作成とWeb会議の実施が重要である。

## F. 参考文献

- 1) Shinohara N, Nonomura K, Harabayashi T, Togashi M, Nagamori S, Koyanagi T. Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease. J Urol, 1995;154(6):2016-9.
- 2) Grubb RL 3rd, Choyke PL, Pinto PA, Linehan WM, Walther MM. Management of von Hippel-Lindau-associated kidney cancer. Nat Clin Pract Urol,



2005;2(5):248-55.

J Urol, 2003;170(5):1752-5.

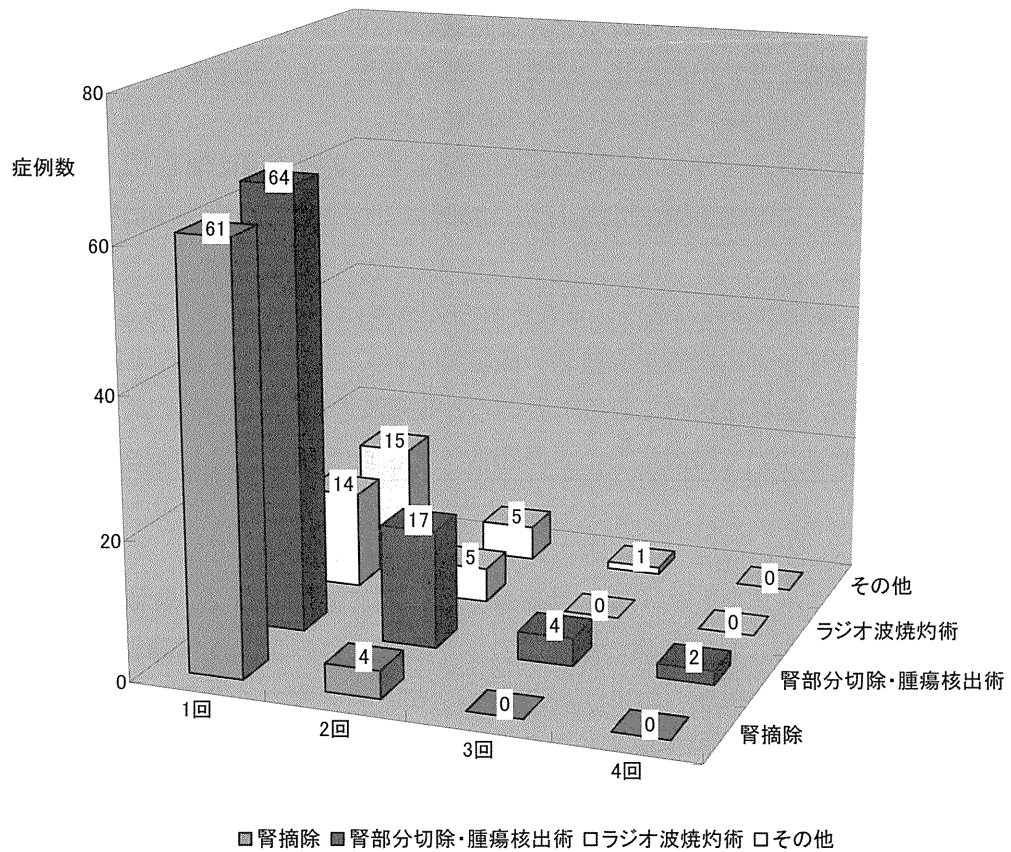
- 3) Matin SF, Ahrar K, Wood CG, Daniels M, Jonasch E. Patterns of intervention for renal lesions in von Hippel-Lindau disease. BJU Int, 2008;102(8):940-5.
- 4) Roupert M, Hopirtean V, Mejean A, Thiounn N, Dufour B, Chretien Y, Chauveau D, Richard S. Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma and von Hippel-Lindau's disease: a single center experience.

### G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
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



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

フォン・ヒッペル・リンドウ（VHL）病診療ガイドラインの作成  
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

研究報告者 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

【研究要旨】

1) 本邦初の医療関係者向けの、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た。このうちの、1) VHL 病の歴史、2) 発症機構と VHL 蛋白の機能、3) 褐色細胞腫、の項目を中心に分担作成を行った。

2) VHL 病診療ガイドラインおよび本邦の VHL 病全国疫学調査結果にもとづいて、一般患者などを対象に想定した、「フォン・ヒッペルリンドウ病ガイドブック」の作成に取りかかり、以下の項目を中心に分担作成を行った。1) 遺伝について：DNA と原因遺伝子、2) 症状について：褐色細胞腫、3) 診断法について：一般検査法、4) 経過観察と治療法について：褐色細胞腫、5) VHL 病と診断されたら：日常生活。

3) フォン・ヒッペル・リンドウ病難治例に関して、病難治例に関して、多施設専門医参加による Web ベースの症例検討会を行い、診断および最適な治療法等に関して総合討論を行った。

VHL 病の研究、臨床は多岐に渡り、またそれらの成果は日進月歩であることから、本ガイドラインやガイドブックの内容を今後逐一改定していくことが肝要と考えられる。また VHL 病は稀な遺伝性、全身性疾患であることから、各領域の専門医が参加し、VHL 患者個別の最適な診断、治療について検討することが非常に有意義であると考えられた。

A. 研究目的

フォン・ヒッペルリンドウ（VHL）病診療ガイドラインのうち、1) VHL 病の歴史、2) 発症機構と VHL 蛋白の機能、および 3) 褐色細胞腫の項目を中心に分担作成をおこなう。さらに診療ガイドラインおよび本邦の全国疫学調査結果にもとづいて、一般患者などを想定した平易で読みやすい形式の「フォン・ヒッペルリンドウ病ガイドブック」の分担作成を進める。

B. 研究方法

関連領域の論文、総説などを集積し、さらに本邦の全国疫学調査結果をもとにして、VHL 病診療ガイドラインおよびガイドブックを分担作成した。

C-D. 研究結果と考察

「フォン・ヒッペルリンドウ（VHL）病診療ガイドライン」について

1) VHL 病の歴史

フォン・ヒッペル・リンドウ (von Hippel-Lindau, VHL) 病 (あるいは症候群) (MIM ID#193300) は、常染色体優性遺伝性の疾患で、複数の臓器に腫瘍性あるいは嚢胞性病変を多発する。発症病変としては、網膜血管腫、中枢神経系 (小脳、延髄、脊髄) の血管芽腫、膵臓の神経内分泌腫瘍・嚢胞、副腎褐色細胞腫、腎臓の癌・嚢胞、精巣上体嚢胞腺腫、さらに内耳リンパ嚢の腫瘍や女性の子宮広間膜の嚢胞腺腫なども報告されている。

歴史的には、ドイツの眼科医である Eugen von Hippel が網膜の多発血管腫例、家族例に注目し、19 世紀末から 20 世紀初頭にかけてこれらを報告している (1, 2)。またスウェーデンの神経病理医である Arvid Lindau は、網膜のみでなく中枢神経系にも血管腫を多発する家族例の病理検索所見を報告した (3, 4)。その後本疾患の臨床病態が、Melmon ら、さらに Lamiell らによって整理され、本疾患は先の二人の医師名を冠して von Hippel-Lindau 病と呼ばれるようになっていく (5, 6)。1988 年に Seizinger らは家系の連鎖解析により、ヒト染色体 3 番短腕上に原因遺伝子の局在を推定した (7)。その 5 年後に、米国 NIH/NCI のグループが中心となり、positional cloning 法により 3p25 領域より原因遺伝子の同定に成功し、von Hippel-Lindau 病 (VHL) 遺伝子として 1993 年に報告した (8)。

## 2) 発症機構と VHL 蛋白の機能

VHL 遺伝子は癌抑制遺伝子 (tumor suppressor gene) に分類され、Knudson が提唱した 2-hit の機構で 2 つのアレル

(allele) に変異が起こることによってその機能が消失し、細胞の腫瘍化が始まると考えられる。VHL 家系患者では、遺伝的変異 (germline mutation) により、出生時に既に片側の VHL 遺伝子の不活性化が起こっており (1-hit)、その後対立 allele に体細胞変異 (somatic mutation) が起こることによって (2-hit)、遺伝子機能が完全に消失する。一方散発例の淡明細胞型腎癌などでも VHL 遺伝子の高頻度の変異、不活性化が検出されるが、この場合には、2 回の体細胞変異が起きている。臨床的に VHL 病と診断された家系患者においては 80~90% で、この遺伝子の遺伝的変異が検出できるので、この遺伝子変異を指標にした、いわゆる遺伝子診断 (DNA test) が行われている。

VHL 遺伝子は 3 つの exon より構成されており、ヒトゲノム上では 3p25.3 上の約 13,000bp の領域に存在し、そこから全長約 4.5kb の mRNA が転写される (9)。mRNA の蛋白翻訳領域は 639 塩基であるが、アミノ酸 1 番と 54 番の 2 か所のメチオニンより翻訳が開始され、それぞれ 213 と 160 アミノ酸 (約 30kd と 19kd のサイズ) の VHL 蛋白が作られ、両者とも腫瘍抑制機能を持っている (10, 11)。

VHL 蛋白 (pVHL) の機能でこれまでもっともよく解析されているのが、E3 ubiquitin ligase 複合体としての機能であり、転写因子 HIF (hypoxia-inducible factor) (低酸素誘導因子) の分解制御を行っている。pVHL は  $\alpha$ 、 $\beta$  の 2 つの構造機能領域 (domain) からなり、 $\alpha$ -domain で Elongin C、さらに Elongin B、CUL2、RBX1 と結合し、E3 ubiquitin ligase 複合体 (VHL/E3 complex) を形成する (12-14)。

もう一方の  $\beta$ -domain で標的蛋白と結合するが、このユビキチン化標的蛋白のひとつが、翻訳後修飾（プロリン残基の水酸化）をうけた HIF  $\alpha$  である。転写因子 HIF は HIF  $\alpha$  と HIF  $\beta$  の 2 分子のヘテロ複合体を形成し、さらに HIF  $\alpha$  に cofactor である CBP/p300 が結合し、転写因子として機能活性を持つ。HIF  $\alpha$  は正常酸素圧状態では HIF prolyl hydroxylase (HPH) によりプロリン残基 (HIF1  $\alpha$  では 402、564 番、HIF2  $\alpha$  では 405、531 番のアミノ酸) が水酸化され翻訳後修飾をうける。HPH により水酸化（翻訳後修飾）された HIF  $\alpha$  蛋白は VHL/E3 complex でポリユビキチン化され、その後 26S proteasome で急速に分解される (15, 16)。一方低酸素状態では HIF  $\alpha$  のユビキチン化と分解が抑制され、HIF  $\alpha$  は核内に移行し HIF  $\beta$  と結合し、遺伝子 promoter 内の HRE (hypoxia response element) に結合し様々な遺伝子の転写を促進する (17)。

HIF により転写される遺伝子はこれまでに 100 以上が知られており、i) 血管新生、ii) 細胞内アシドーシス補正、iii) グルコースの取り込み・嫌氣的解糖系の促進、クエン酸回路の抑制、iv) 細胞接着性の低下、運動性・転移能の促進、マトリックスの再構成、など様々な機能に関わっている (17-20)。一方 VHL が不活性化した細胞では、正常酸素圧状態においても HIF  $\alpha$  の分解ができず、HIF はこれらの遺伝子群を恒常的、非生理的に発現させ、これが細胞の腫瘍化に結びついていることが想定されている。i) に関連する遺伝子としては、VEGF, PDGFB, ANGPT2 等が知られており、血管の内皮細胞や周皮細胞 (pericyte) の増殖を促進し、血管の新生・成熟・維持などの作

用を持つ。VHL 病で特徴的な血管芽腫や淡明細胞型腎癌では腫瘍血管の造形成が顕著であり、VEGF も高発現している。

さらに、VHL 蛋白は HIF 調節以外にも様々な機能を持つことが想定されており、i) 神経細胞の apoptosis 抑制と褐色細胞腫の発生機構、ii) fibronectin (FN1)、type IV collagen との結合と細胞外マトリックスの構成調節、iii) 細胞の primary cilia の形成と嚢胞形成、などについても現在解析が進みつつある (21, 22)。

#### 参考文献

- 1) von Hippel E. Vorstellung eines Patienten mit einer sehr ungewöhnlichen Netzhaut. Ber Deutsch Ophthal Ges. 1895; 24: 269.
- 2) Von Hippel E. Über eine sehr seltene erkrankung der Netzhaut. Klinische Beobachtungen. Graefes Arch Ophthalmol. 1904; 59: 83-106.
- 3) Lindau A. Angiomatosis retinae. Acta pathologica et microbiologica Scandinavica, Copenhagen. 1926; 3, Suppl: 1-128.
- 4) Lindau A. Zur Frage der Angiomatosis Retinae und Ihrer Hirncomplication. Acta Ophthal. 1927; 4: 193-226.
- 5) Melmon KL, Rosen SW. Lindau's disease: review of the literature and study of a large kindred. Am J Med. 1964; 36: 595-617.
- 6) Lamiell JM, Salazar FG, Hsia YE. Von Hippel-Lindau disease affecting 43 members of a single kindred. Medicine (Baltimore). 1989; 68(1):