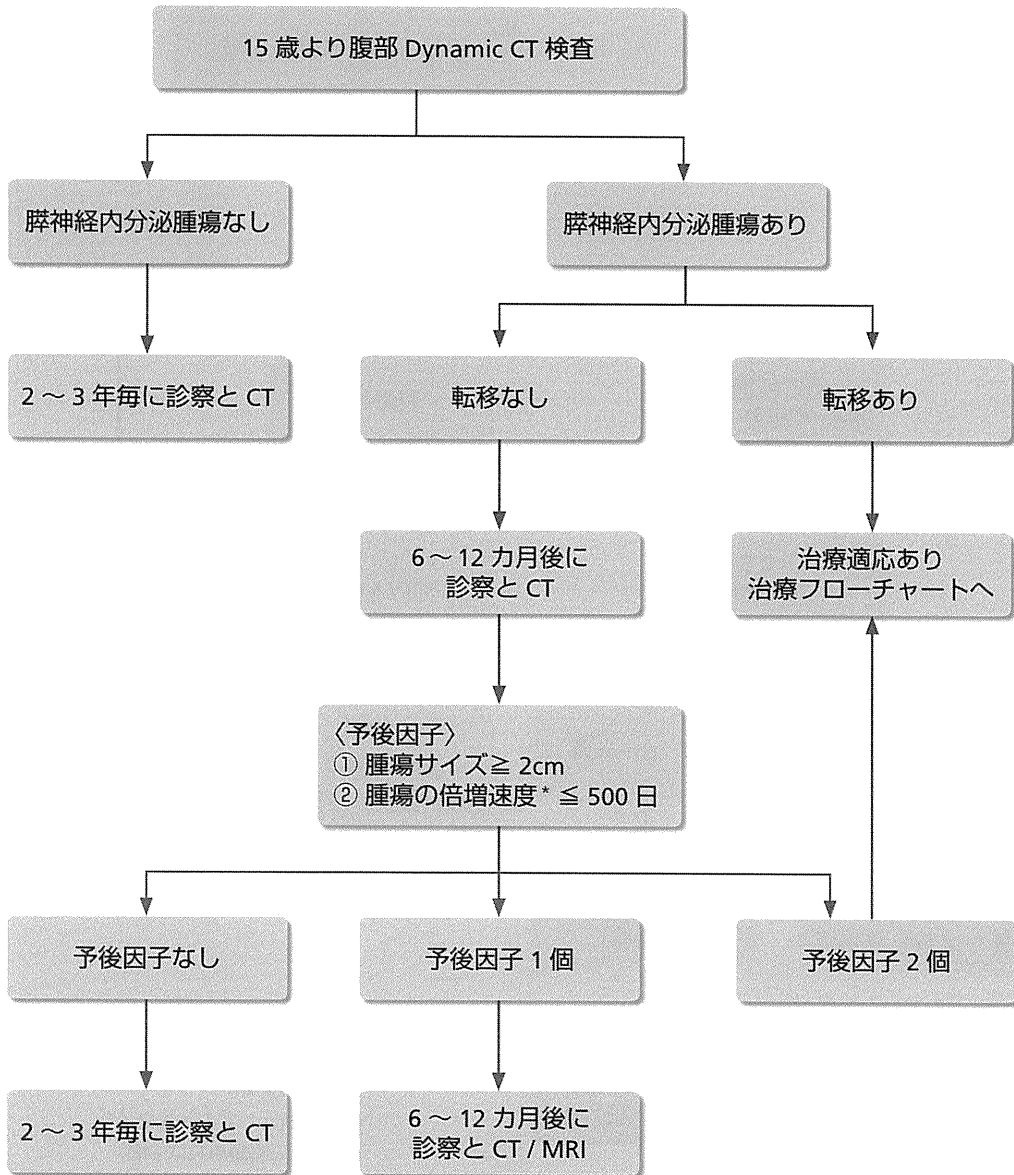


5 > 膵神経内分泌腫瘍

1 経過観察フローチャート



* : 腫瘍の倍増速度

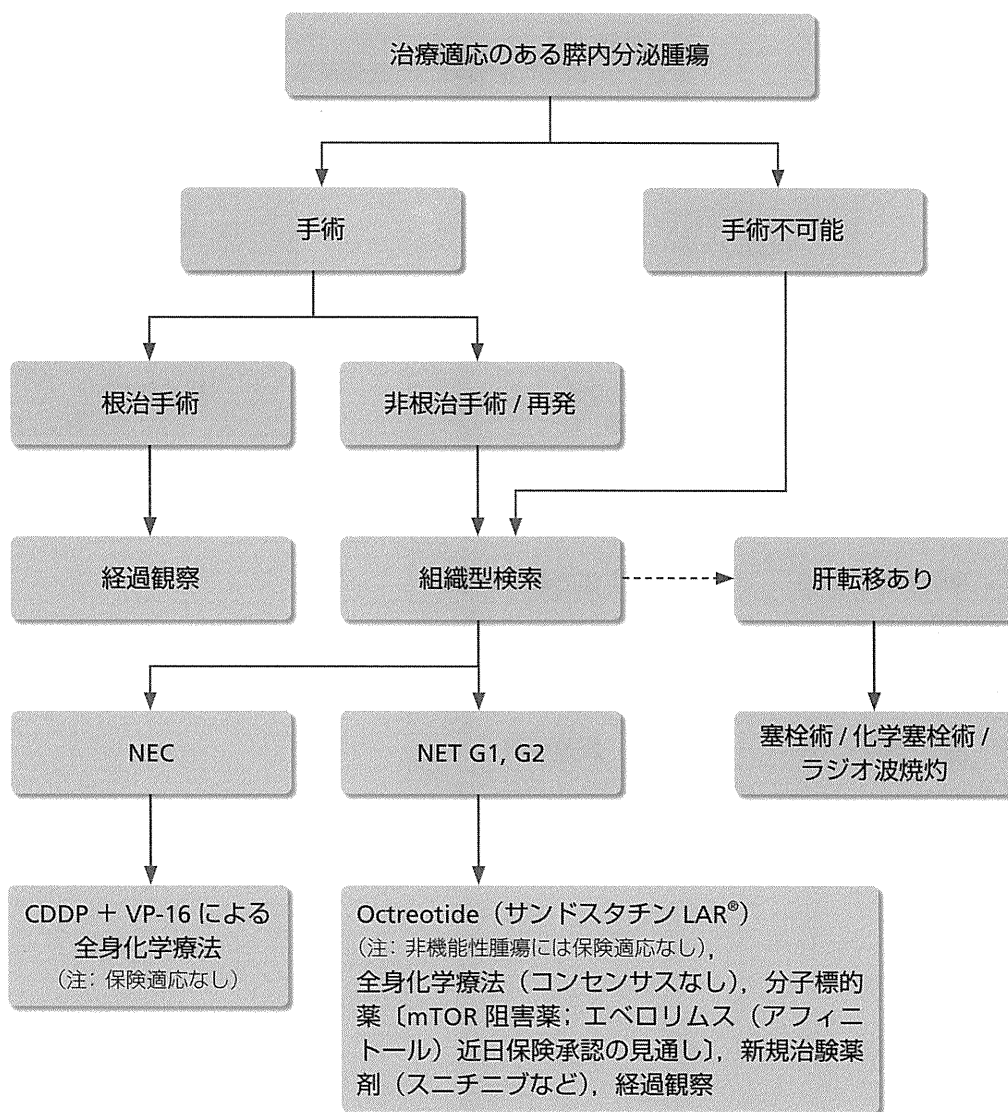
$$T_i \times \log 2 / 3 \times \log (D_i / D_0)$$

T_i : 観察間隔

D_i : 最初の腫瘍径

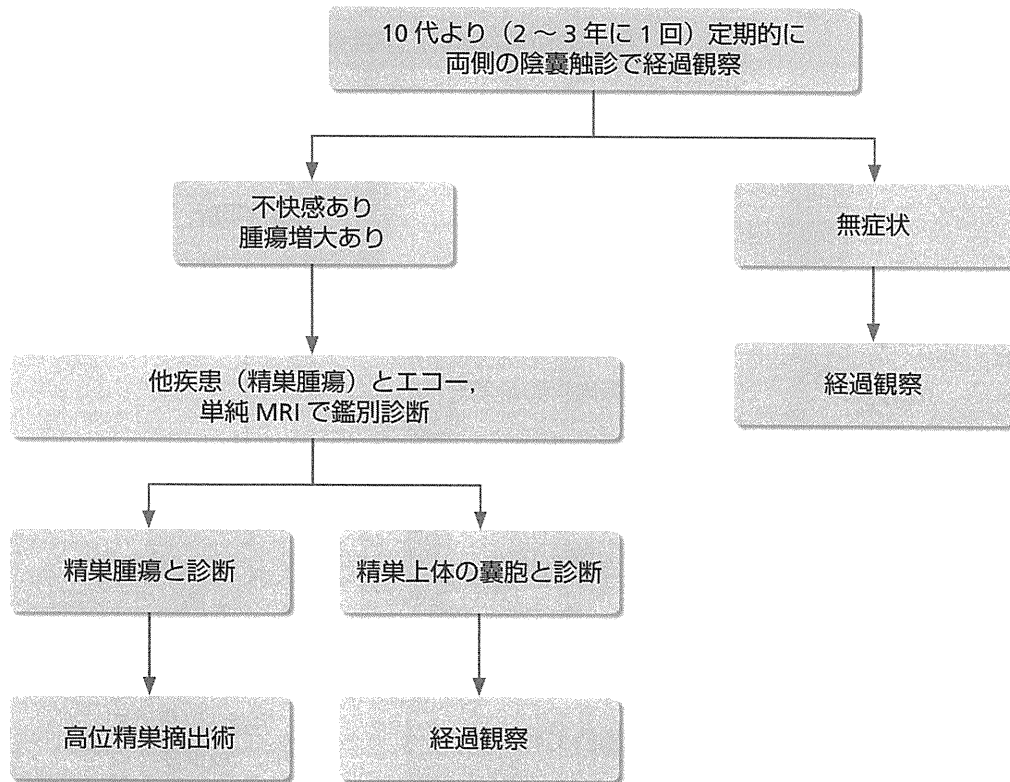
D₀ : 観察後の腫瘍径

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
脾嚢胞性病変	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		

〔資料〕

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

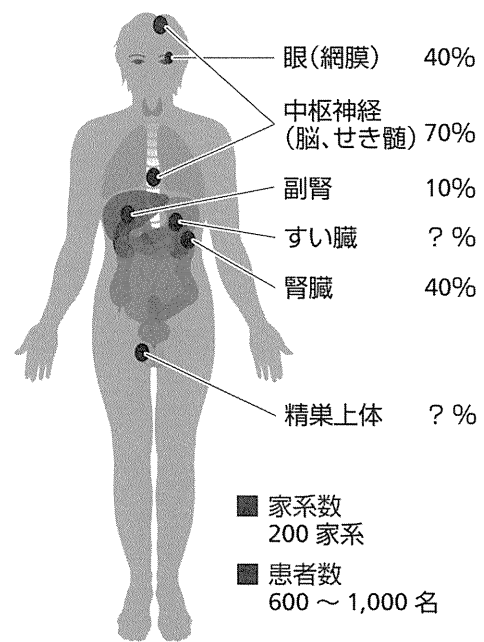
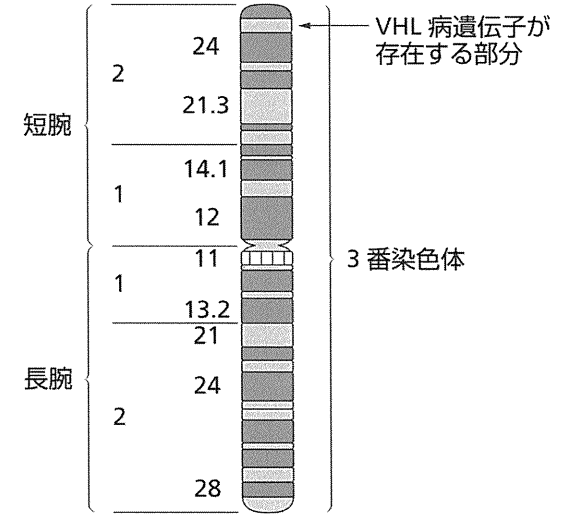


図 2 ● 3 番染色体と VHL 遺伝子の位置



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

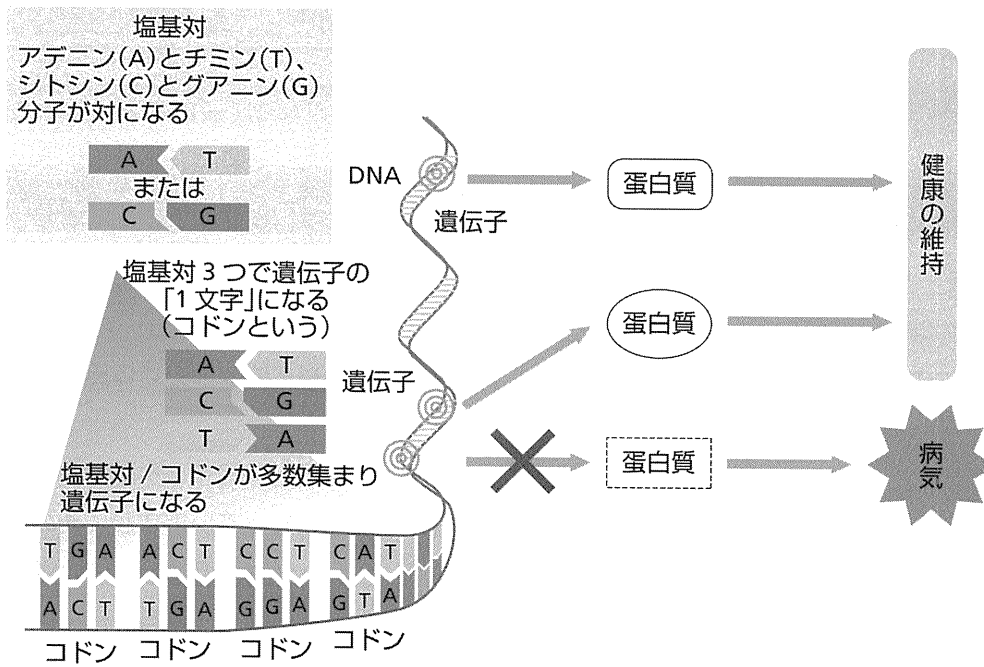
「遺伝」とは、「親の体の特徴や体質が子孫に伝わること」です。「体質」には顔かたち、体つきのほか、病気にかかりやすいことなどが含まれます。人の体のいろいろな特徴は遺伝とともに生まれ育った環境によっても決まりますが、遺伝は基本的な部分で体質や性格の形成に重要な役割を果たしています。

「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

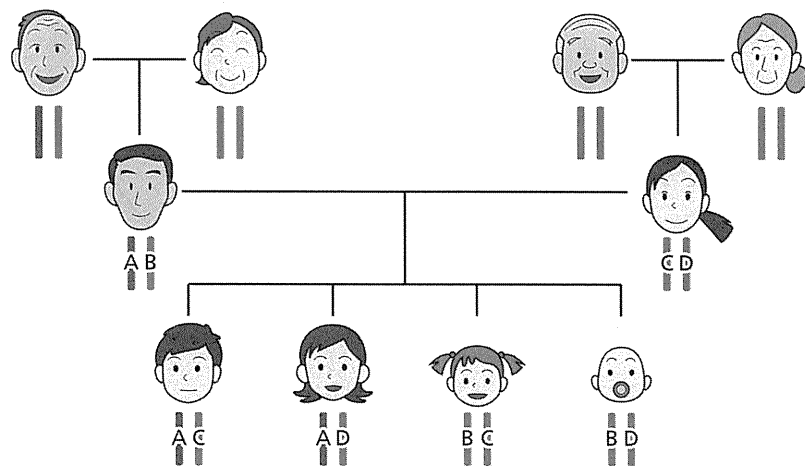


2.2 遺伝子と病気

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が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

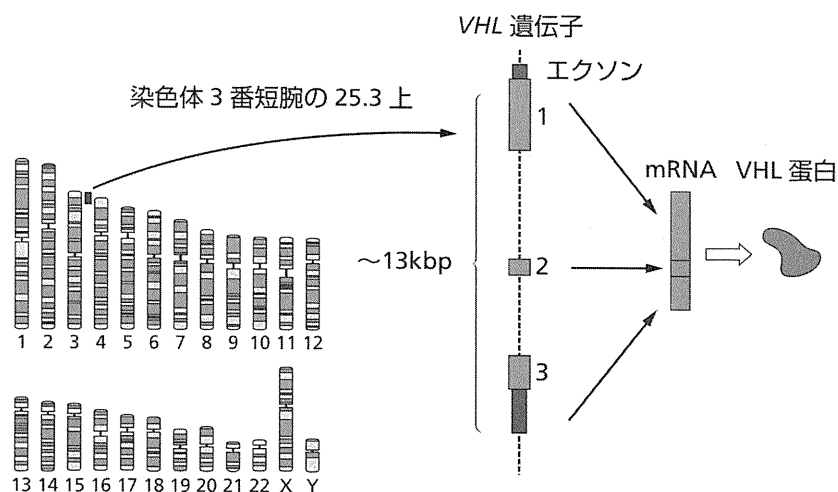


2.3 VHL 病と VHL 遺伝子

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。この病気の人はいくばく数万人に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（エクソン）は約600個の塩基でできています（図5）。

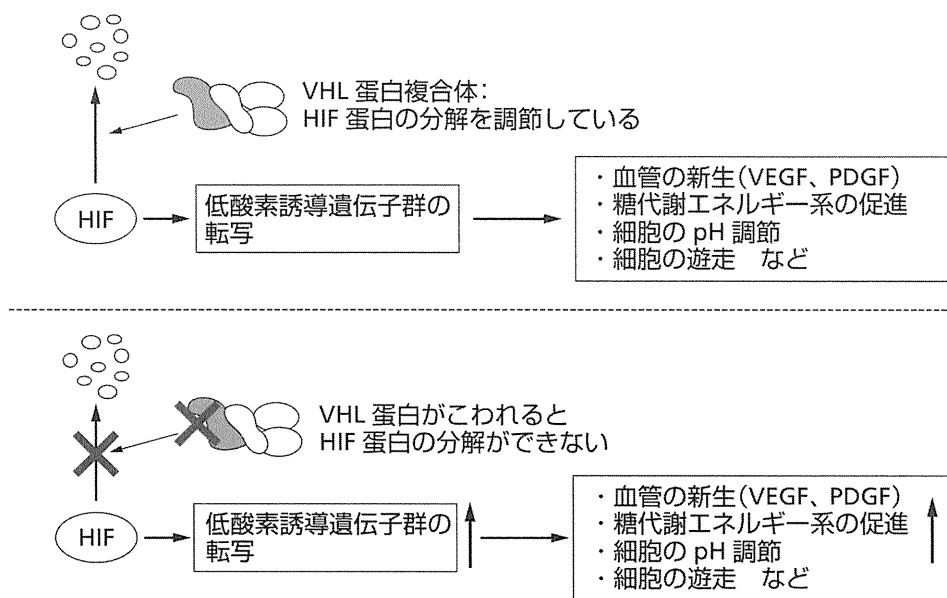
図5 ● VHL 遺伝子の局在と構造



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さり (「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 遺伝子に変化が起こり、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



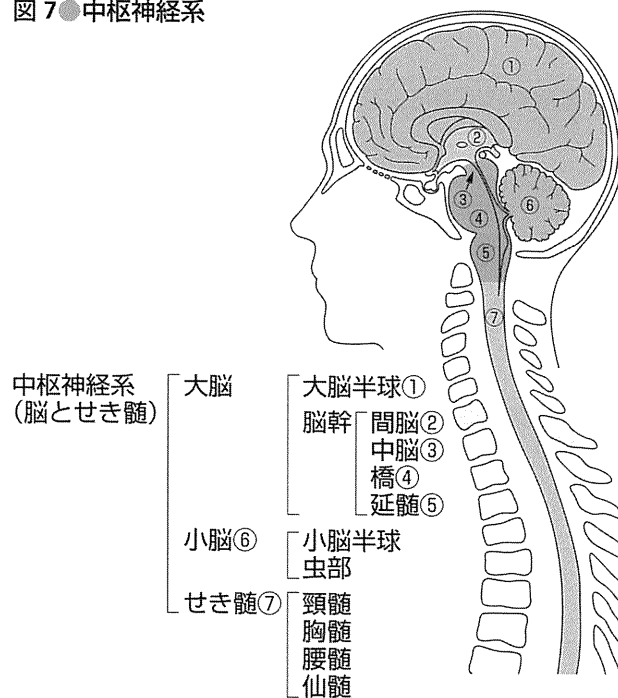
3 症状について

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病に合併したものですが、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



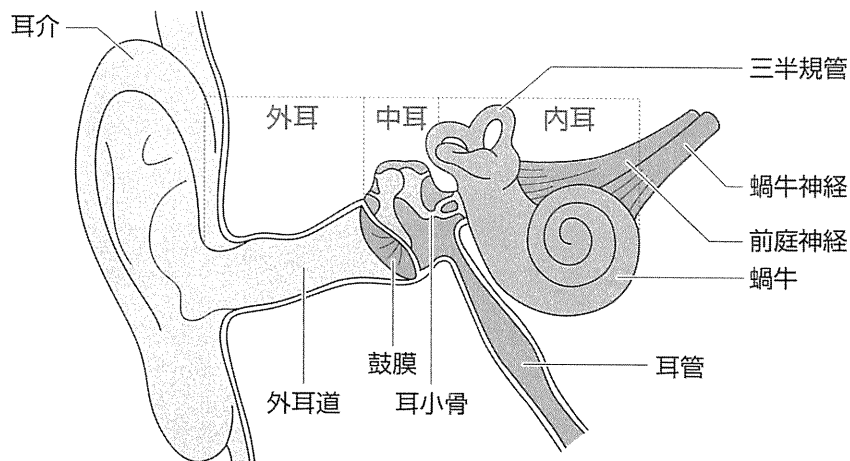
血管芽腫は細い動脈の先っぽが丸くふくらんだ形の腫瘍で、脳の表面近くに埋もれた状態で存在します。たびたび液を含む袋（のう胞）を伴っており、また周囲の脳やせき髄に腫れが生じていることもあります。一般に周囲との境界ははっきりしています。

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。

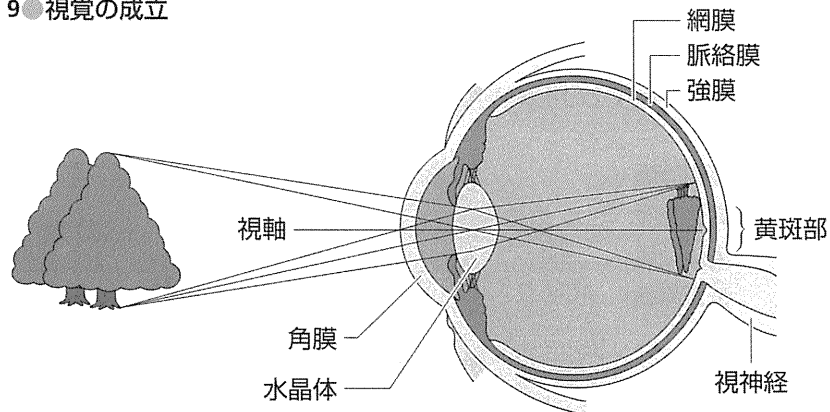
図 8 ●内耳



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見た場合、網膜のど真ん中すいたいに相当します。ここには錐体細胞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

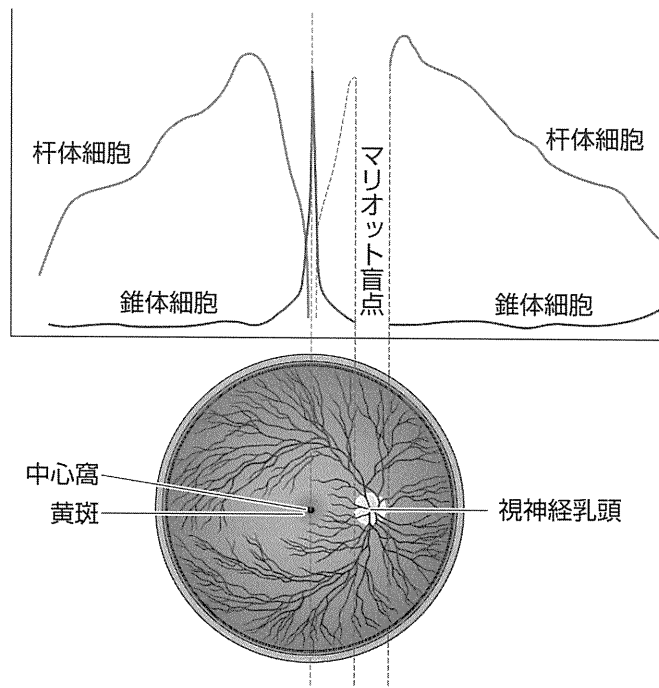
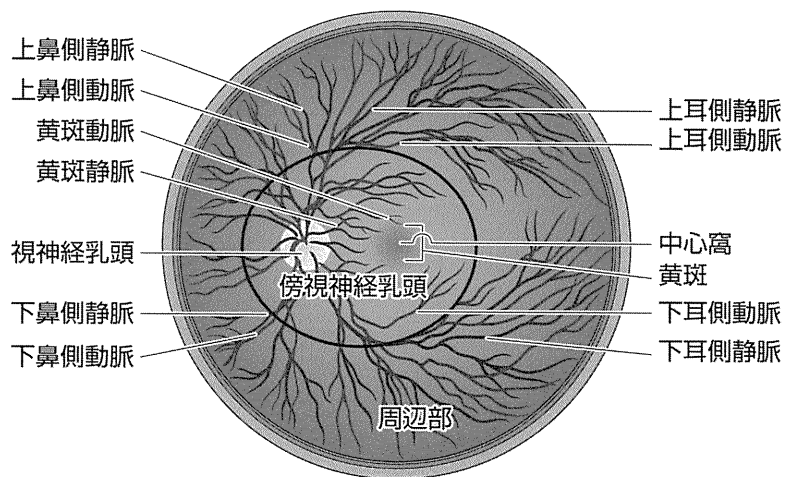


図 11 ● 眼底(網膜上の視神経乳頭から多数の動脈、静脈が出ている)



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^{（ぼうし しんけい にゅうとうりょういき）}、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^{（ひぶんしょう）}（飛蚊症）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^{（もうまくはくり）}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もろ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。

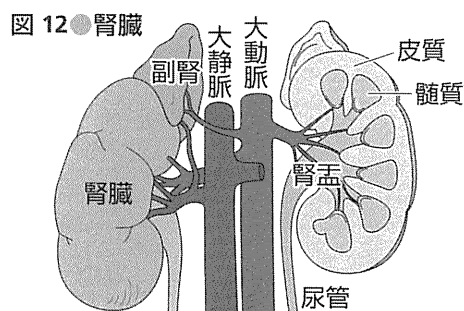


表 2 ● VHL 病の患者さんに発症する腎がんの特徴

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、腫瘍が大きくなってくると、血尿、腹部の腫瘍の自覚（塊を触れるということ）、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、体温調節や内臓の働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

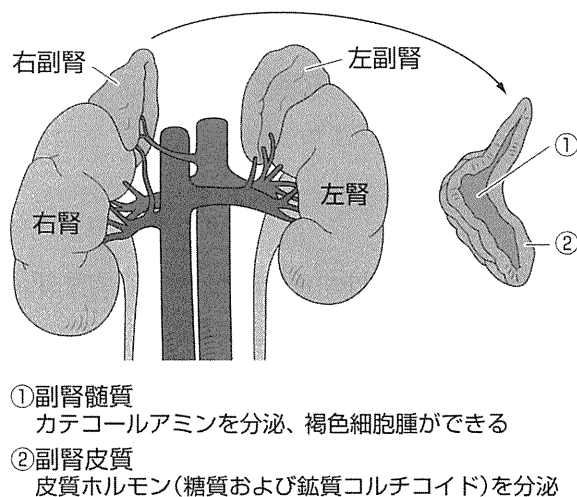


図14 ● 傍神経節の位置

