

研究成果の刊行に関する一覧表

和文書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
執印太郎、他	フォン・ヒッペル・リンドウ病 診療ガイドライン	von Hippel-Lindau 病 の病態調査と診断治 療系確立の研究班	フォン・ヒッペル・リ ンドウ病診療ガイド ライン	中外医学社	東京	2011	
執印太郎、他	フォン・ヒッペル・リンドウ病 ガイドブック	von Hippel-Lindau 病 の病態調査と診断治 療系確立の研究班	フォン・ヒッペル・リ ンドウ病ガイドブッ ク	中外医学社	東京	2012	
執印太郎	von hippel-Lindau 病	日本臨床増刊号	腎臓症候群(第2版)上	日本臨床社	東京	2011	550-554
菅野 洋	von Hippel-Lindau 病	日本臨床増刊号	新時代の脳腫瘍学－ 診断・治療の最前線－	日本臨床社	東京	2010	214-218
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	EBM 脳神経外科疾患の 治療 2010-2011	中外医学社	東京	2010	206-210

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
執印太郎、篠原信雄、 矢尾正祐、他	von Hippel-Lindau 病全国疫学調査における腎癌の臨床的解析	日本泌尿器科学会 雑誌	103	552-556	2012
執印太郎、篠原信雄、 矢尾正祐、他	von Hippel-Lindau 病に伴う褐色細胞腫の特徴：全国疫学調査とその解析結果	日本泌尿器科学会 雑誌	103	557-561	2012
菅野 洋	家族性脳腫瘍の基礎と臨床	BRAIN and NERVE—神 経研究の進歩	64	557-564	2012
嶋嶋雄大、寺坂俊介、 宝金清博、他	巨大延髄背側血管芽腫の1治療例	脳神経外科	40	229-234	2012
松下恵理子、福島敦樹、 石田 晋、他	von Hippel-Lindau (VHL) 病における網膜血管腫発症の全国疫学調査結果	あたらしい眼科	28	1773-75	2011
矢尾正祐	腎がんかかりつけ医から専門医への質問、家族性に腎がんを発症する VHL 病に関して教えてください。	治療	93	1064-66	2011
Kanno A, <u>Shuin T</u> , et al.	Serous cystic neoplasms of the whole pancreas in a patient with von Hippel-Lindau disease.	Intern Med	50	1293-8	2011
Shuib S, <u>Yao M</u> , et al.	Copy number profiling in von Hippel-Lindau disease renal cell carcinoma.	Genes Chromosomes Cancer	50	479-88	2011
Aoyama T, Hida K, <u>Houkin K</u> .	Intramedullary cavernous angiomas of the spinal cord: clinical characteristics of 13 lesions.	Neurol Med Chir (Tokyo).	51(8)	561-6.	2011

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakamura H, <u>Kuratsu J</u> , et al.	Epidemiological study of primary intracranial tumors: a regional survey in Kumamoto prefecture in southern Japan--20-year study.	Int J Clin Oncol	16	314-21	2011
Suzuki M, <u>Ishida S</u> , et al.	Neuroprotective response after photodynamic therapy: role of vascular endothelial growth factor.	J Neuroinflamm	8	176	2011
Tamura K, <u>Nishimori I</u> , <u>Ito T</u> , Yamasaki I, <u>Igarashi H</u> , <u>Shuin T</u> .	Diagnosis and management of pancreatic neuroendocrine tumor in von Hippel-Lindau disease.	World J Gastroenterol	16(36)	4515-8	2010
<u>Natsume A</u> , Kondo Y, Wakabayashi T, et al.	Epigenetic aberrations and therapeutic implications in gliomas.	Cancer Sci	101	1331-6	2010
<u>Nishikawa R</u>	Standard therapy for glioblastoma- A review of where we are.	Neurol Med Chir (Tokyo)	50(9)	713-9	2010
Yamazaki Y, <u>Kanno H</u> , Maeda K, et al.	Engrafted VHL peptide-delivered bone marrow stromal cells promote spinal cord repair in rats.	Neuroreport	21(4)	287-92	2010
Okabarashi T, <u>Nishimori I</u> , et al.	Incidence of and predictive risk factors for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas with ordinary pancreatic cancer.	J Clin Gastroenterol	44(1)	75-6	2010

〔IV〕

研究成果の刊行物・別刷

16. von Hippel-Lindau 病： どのように治療方針を説明するか？

1 序論

von Hippel-Lindau (VHL) 病は、約 3 万 6,000 人に 1 人にみられる常染色体優性の遺伝性疾患であり、中枢神経系と腹部臓器に腫瘍を発生する。この疾患の責任遺伝子は染色体 3p25-26 に存在する von Hippel-Lindau 腫瘍抑制遺伝子である。VHL 病患者では、中枢神経系には小脳・脳幹・脊髄の血管芽腫を高率に発生し、網膜には血管芽腫、側頭骨内には内耳リンパ嚢腫、腹部臓器では腎癌・腎嚢胞、褐色細胞腫、膵嚢胞、膵神経内分泌腫瘍、精巣上体嚢腫、子宮広間膜嚢腫を発生する^{1,2)}。これらの腫瘍のうち、本邦の VHL 病の患者では中枢神経系血管芽腫の発生頻度が最も高く 80% 以上を占めるが、VHL 病に伴う中枢神経系血管芽腫の治療方針について本邦ではこれまで明確な治療指針が示されていない。ここでは、平成 21 年度厚生労働省科学研究「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」班で検討され提案された VHL 病の診断治療指針案を参考にして、VHL 病、特にそれに伴う中枢神経系血管芽腫の推奨される治療方針を述べる。

2 指針

VHL 病の臨床診断基準は、1) 血縁者に VHL 病がいる場合は、網膜血管芽腫、中枢神経系血管芽腫、腎臓癌、褐色細胞腫、膵嚢胞・膵神経内分泌腫瘍、精巣上体嚢胞腺腫を認めるもの、2) 血縁者に VHL 病がない場合は、①中枢神経系血管芽腫と網膜血管腫または多発性中枢神経血管芽腫が過去または現在あるもの、②中枢神経系血管芽腫または網膜血管腫と 1 つ以上の腹部腫瘍（腎臓癌、褐色細胞腫、膵嚢胞、膵神経内分泌腫瘍、精巣上体嚢胞腺腫）を認めるものである。また、VHL 病の責任遺伝子である von Hippel-Lindau 腫瘍抑制遺伝子 (VHL 遺伝子) の解析によって、遺伝子の変異がみられる場合は、VHL 病と診断できる。

以上の診断基準に則って、VHL 病と診断された場合に、MRI にて中枢神経系血管芽腫が確認され、症候性のもは脳幹部髄内腫瘍以外は基本的に腫瘍摘出術が推奨される^{3,4)}。脊髄血管芽腫と脳幹部血管芽腫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が⁵⁻⁸⁾、小脳血管芽腫は原則的に症候性になった後に手術を行う。実質性の腫瘍は全摘出を行い、嚢胞を伴う腫瘍は、嚢胞を開放し壁在結節のみ摘出する。多発性の血管芽腫は、症候性の腫瘍を優先して摘出し、1 回の手術でできるだけ摘出する⁹⁾。無症候性の腫瘍に関しては、腫瘍実質・嚢胞ともに必ずしも一定速度で増大せず、ある時期に急速に増大する傾向があり^{3,4)}、定期的な MRI 検査を継続することが重要である。また嚢胞は腫瘍実質よりも増大速度が速いため注意が必要である³⁾。

小脳の無症候性腫瘍は、1) 直径が 2 cm 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を考慮する⁴⁾。脊髄血管芽腫は無症候性でも、1)

1 cm 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⁴⁾。脳幹部血管芽腫は、症候性または 1 cm 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^{4,7)}。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。

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いと判断される時に第 2 選択肢として用いるが、通常は定位放射線治療を行う¹¹⁻¹⁴⁾。定位放射線治療による中枢神経系血管芽腫の腫瘍制御率は 80% 以上で、脊髄血管芽腫の治療成績は小脳血管芽腫と同様である¹⁴⁾。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⁴⁾。VHL 病特有の問題は、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。

推奨される経過観察については、他臓器の発症で VHL 病と診断された場合や遺伝子検査により VHL 病と診断された例では、11 歳より 2 年ごとに中枢神経系の造影 MRI 検査を行うのが適当と考えられる。症候性腫瘍もしくは無症候性腫瘍（小脳：2 cm 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ため、半年から 1 年に 1 回の経過観察を行うことを原則とする^{1,3,4)}。

また、VHL 病の中枢神経系血管芽腫患者では、中枢神経系外の他臓器に発生する腫瘍についても配慮する必要がある²⁾。本邦では最初に VHL 病と診断する機会が最も多いのは脳神経外科医と考えられるので、VHL 病では他のいかなる臓器に腫瘍が発生する可能性があるかを理解して患者に説明し、患者を他臓器の専門の医師に紹介することが必要となる。

3

エビデンス

- 1) Ammerman JM, et al. Long-term natural history of hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease: implications for treatment (J Neurosurg. 2006; 105: 248-55)⁴⁾

目的: VHL 病に伴う中枢神経系血管芽腫の大きさの変化より治療を要する時期を検討。

方法: 血管芽腫を有する VHL 病患者の 90 例について 10 年以上にわたり腫瘍実質と嚢胞の体積、臨床経過を調べ、腫瘍の体積の変化を検討した。

結果: 中枢神経系血管芽腫は腫瘍実質・嚢胞ともに一定速度ではなく、ある時期に急速に増大する傾向が見られた。血管芽腫の部位（小脳・脳幹・脊髄）別に腫瘍が症候性となる時期と腫瘍の体積・増大率との間に相関が見られた。

結論: 中枢神経系血管芽腫は、腫瘍の体積と増大率により治療を要する時期を考慮することができる。

- 2) Jagannathan J, et al. Surgical management of cerebellar hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease (J Neurosurg. 2008; 108: 210-22)⁸⁾

目的: VHL 病に伴う小脳血管芽腫の最新の治療と転帰について検討。

方法: 米国衛生研究所 (NIH) で手術を行った VHL 病に伴う小脳血管芽腫 80 例につい

て臨床所見，画像所見，手術記録を解析した。

結果：VHL病に伴う小脳血管芽腫は後頭蓋窩の後部に分布することが多く，その症状の出現は，腫瘍に随伴する嚢胞の拡大と腫瘍周囲の浮腫によることが多かったが，腫瘍切除により症状は軽快し，手術はほとんど安全に施行しえた。術前に水頭症を認める場合も，腫瘍切除により髄液の排除の処置はほとんど不要であった。

結論：小脳血管芽腫の切除は安全で治癒をもたらす治療である。一般的にVHL病に伴う小脳血管芽腫の切除は症候性になってからすべきである。

3] Kanno H, et al. Spinal cord hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease (Spinal Cord. 2009; 47: 447-52)⁹⁾

目的：VHL病に伴う脊髄血管芽腫の臨床像と外科的治療を明らかにすること。

方法：VHL病に伴う脊髄血管芽腫患者48例について，臨床像，合併病変，外科治療転帰について検討した。

結果：脊髄血管芽腫患者48例の95.8%は脊髄以外の中枢神経系にも血管芽腫が認められ，47.9%は脊髄の別の部位にも血管芽腫を認めた。手術は40例に行われてこのうち7例では2回以上の手術が行われた。手術後の神経機能は，83%は改善か不変であった。

結論：脊髄血管芽腫の手術は大部分安全に施行しうる。手術の時期は他の部位の病変の治療も考慮して決定すべきである。

4] Moss JM, et al. Stereotactic radiosurgical treatment of cranial and spinal hemangioblastomas (Neurosurgery. 2009; 65: 79-85)¹⁴⁾

目的：血管芽腫に対する定位放射線治療の長期間の評価を後ろ向きに行うこと。

方法：26例のVHL病を含む31例の血管芽腫例，92病変の血管芽腫に対して，定位放射線治療を行い，これらの例の臨床的，放射線学的評価を行った。

結果：82病変の血管芽腫に対して，平均23.4 Gyの照射を行い，13例(16%)だけが腫瘍拡大を認め，18例(22%)で腫瘍の縮小を認めた。36および60カ月での腫瘍制御率はおのおの85%，82%であった。41病変中36病変では定位放射線治療により症状の改善を示した。

結論：定位放射線治療は血管芽腫の治療に対して安全で効果的であり，VHL病に伴うものも含めて血管芽腫の治療において手術に代わる治療手段となりうる。

4 根拠となった臨床研究の問題点と限界

VHL病に伴う中枢神経系血管芽腫に関する研究は，米国の限られた施設からの報告が多くを占めて本邦からの報告はほとんどなく，それらの研究はすべて後ろ向きである。しかもVHL病に伴う中枢神経系血管芽腫の症例はまれであり，検討しうる症例が少ないため，臨床研究として限界があると考えられる。また，多数の臓器に腫瘍を発生するVHL病においては，中枢神経系血管芽腫だけについて扱うだけでなく，VHL病でみられる他の臓器の腫瘍につい

でも検討した臨床研究も治療指針の参考とすればよいが、そうした臨床研究は難しくその点に関しては限界があると考えられる。

5 患者に適応する際の問題点

欧米では VHL 病に伴う中枢神経系血管芽腫の治療は限られた施設でなされている傾向があるが、本邦では多くの散らばった施設で治療が行われていると思われる。したがって、本邦では VHL 病の治療を初めて経験する施設、医師も少なくないものと考えられる。しかしながら、ここで述べた治療指針はあくまで多数の症例を扱った施設、医師の経験を元に出されたものであるということを前提に考える必要があると思われる。ただ、ここで述べた治療指針に準じて患者に説明を行えば大筋では誤りはないと思われる。

6 コメント

VHL 病、特に中枢神経系の血管芽腫の治療方針に関して、これまでなされてきた臨床研究は少なく、事実上まだ始まったばかりであり、本邦でもようやく厚生労働省科学研究という形で始められている。VHL 病の臨床像、自然経過、中枢神経系血管芽腫の手術治療の転帰はようやく明らかになりつつあり、それらに基づいて治療方針を決めて、それを患者に説明する必要がある。またこうした稀少疾患の場合、しばしば患者自身の方が医師以上に自身の病気について知っている場合があるので、説明する医師は十分調べたのちに最新の治療方針を示すべきであろうと思われる。

■文献■

- 1) Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet*. 2003; 361: 2059-67.
- 2) Shuin T, Yamasaki I, Tamura K, et al. Von Hippel-Lindau Disease: Molecular pathological basis, clinical criteria, genetic testing, clinical features of tumors and treatment. *Jpn J Clin Oncol*. 2006; 36: 337-43.
- 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) 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.
- 5) Kanno H, Yamamoto I, Nishikawa R, et al. Spinal cord hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *Spinal Cord*. 2009; 47: 447-52.
- 6) 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: 106-16.
- 7) Weil RJ, Lonser RR, DeVroomhl HL, et al. Surgical management of brainstem hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg*. 2003; 98: 95-105.
- 8) Jagannathan J, Lonser RR, Smith R, et al. Surgical management of cerebellar hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg*. 2008;

108: 210-22.

- 9) 菅野 洋, 村田英俊. von Hippel-Lindau 病に伴う小脳・脊髄血管芽腫の外科治療. 脳神経外科速報. 2009; 19: 208-16.
- 10) Van Velthoven V, Reinacher PC, Klisch J, et al. Treatment of intramedullary hemangioblastomas with special attention to von Hippel-Lindau disease. Neurosurgery. 2003; 53: 1306-13.
- 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: 28-34.
- 12) Jawahar A, Kondziolka D, Garces YI, et al. Stereotactic radiosurgery for hemangioblastomas of the brain. Acta Neurochir (Wien). 2000; 142: 641-4.
- 13) Kano H, Niranjana A, Mongia S, et al. The role of stereotactic radiosurgery for intracranial hemangioblastomas. Neurosurgery. 2008; 63: 443-50.
- 14) Moss JM, Choi CY, Adler JR Jr, et al. Stereotactic radiosurgical treatment of cranial and spinal hemangioblastomas. Neurosurgery. 2009; 65: 79-85.

<菅野 洋>

IV. 脳腫瘍の診断

脳腫瘍の遺伝子診断—現状と未来—

Molecular genetic diagnosis for brain tumors—Present and future—

菅野 洋

Key words : 脳腫瘍, 遺伝子診断, 遺伝子変異, SNP, エピジェネティクス

はじめに

脳腫瘍の遺伝子の解析の報告は、1985年に膠芽腫において発癌遺伝子 v-erbB の増幅が認められたのが最初である¹⁾。EGFRの増幅は膠芽腫以外の数多くの悪性腫瘍で認められているが、乳癌ではヒトEGFRに類似した癌遺伝子 c-erbB-2 (HER2/neu) の遺伝子産物 human EGFR-related 2 (HER2) の過剰発現が認められ、これに特異的に結合するヒト化モノクローナル抗体治療薬 trastuzumab が乳癌に対する標準治療薬として使用されており、HER2の乳癌における過剰発現は日常診療でルーチンに調べられ、その有無により治療薬が決定されている²⁾。脳腫瘍においては、乏突起膠腫 (oligodendroglioma) における 1p/19q 欠失が化学療法感受性や予後と関連することが示され³⁾、悪性神経膠腫における MGMT のプロモーターのメチル化も temozolomide の治療反応性と関連することが示されている⁴⁾。脳腫瘍組織においては、こうした治療と関連した遺伝子変化以外に、種々の癌遺伝子増幅、腫瘍抑制遺伝子変異、染色体欠失・過剰、エピジェネティック変異、マイクロRNA異常などが認められており、脳腫瘍患者においては、腫瘍抑制遺伝子の生殖細胞系列遺伝子変異が認められる場合がある。脳腫瘍の遺伝子診断は、現在では一部の臨床・病理診断、治療薬の決定、予後の予測に有用であるが、将来的にはその果

たすべき役割は増大することと考えられる。

本稿では、脳腫瘍の遺伝子診断の現状と未来について、概説する。

1. 生殖細胞系列遺伝子診断⁵⁾

この解析の対象は、次世代に受け継がれる可能性のある遺伝子異常で、そのほとんどは腫瘍抑制遺伝子の異常である。生殖細胞系列遺伝子診断では、EDTA管で静脈血を採取して、そこからDNAを抽出し、シークエンサーを用いて direct sequencing 法で塩基配列の異常を調べる。この種の遺伝子診断の対象となる代表的疾患は母斑症で、神経線維腫症1型、2型、結節性硬化症、von Hippel-Lindau 病の4種の疾患が脳腫瘍を伴うものとして代表的なものである。生殖細胞系列遺伝子診断は、診断の時期により、出生前診断、発症前診断、発症後診断に分けられる。

a. 神経線維腫症1型

神経線維腫症1型 (neurofibromatosis type 1: NF1) は、3,000人に1人にみられる遺伝性疾患であり、その原因遺伝子の局在は、17q11.2領域である。この遺伝子は、350kb、59個の exon からなる巨大な遺伝子で、2,818個のアミノ酸をコードしている。中枢神経系腫瘍として神経膠腫が1-3%にみられ、脳幹部神経膠腫もみられる。末梢神経皮膚には網状神経線維腫 (plexiform neurofibroma) を頻発する。NF1の遺伝子変異

Hiroshi Kanno: Department of Neurosurgery, Yokohama City University School of Medicine 横浜市立大学医学部 脳神経外科

0047-1852/10/¥40/頁/JCOPY

の形式は、82%がタンパク切断(truncation)を引き起こすタイプの変異で塩基欠失(deletion)と塩基挿入(insertion)であり、18%がアミノ酸置換を引き起こす missense mutation である。

b. 神経線維腫症2型

神経線維腫症2型(neurofibromatosis type 2: NF2)は35,000人に1人にみられる遺伝性疾患で、この遺伝子の局在は、22q12.2領域である。この遺伝子のサイズは120kbで16個のexonからなり、タンパク翻訳領域は1,785bpで595個のアミノ酸をコードしている。このタンパクは68kDaでmerlinあるいはschwannominと命名されている。中枢神経系では両側性聴神経鞘腫、髄膜腫、脊髄神経鞘腫を頻発し、時に神経膠腫や上衣腫を発生する。この遺伝子の遺伝子型/表現型の関連に関しては、遺伝子型がタンパク切断(truncation)タイプの場合は重症型の表現型(Wishart type)となり、若年時から多数の腫瘍を発生する傾向がある。

c. 結節性硬化症

結節性硬化症(tuberous sclerosis: TSC)は、5,800人に1人にみられる遺伝性疾患であり、この遺伝子の局在は9q34領域にTSC1、16p13.3領域にTSC2が同定されている。TSC1は遺伝子のサイズは8.6kbで23個のexonよりなり、そのタンパクは130kDaでhamartinと命名されている。一方、TSC2は遺伝子のサイズは5.5kbで42個のexonよりなり、そのタンパクは198kDaでtuberinと命名されている。中枢神経系の腫瘍として、上衣下巨細胞星細胞腫(subependymal giant cell astrocytoma)を高率に合併する。遺伝子変異の特徴として、TSC1ではタンパク切断タイプが多く、TSC2では欠失(deletion)とアミノ酸置換(missense mutation)が多く認められる。また、表現型(病態)として精神遅滞に関してはTSC1よりTSC2の方が多く認められる。

d. von Hippel-Lindau 病

von Hippel-Lindau 病(VHL)は36,000人に1人の割合でみられる遺伝性疾患であり、遺伝子の局在は、3p25-26領域である。遺伝子のサイズは6kbであり、3個のexonよりなり、タンパ

ク翻訳領域は636bpで212アミノ酸からなる比較的小さな遺伝子である。中枢神経系では、小脳、脊髄、脳幹部に血管芽腫を認め、それらはしばしば多発性である。この疾患の遺伝子変異は、アミノ酸置換が70%、タンパク切断タイプが30%であり、後者は腎細胞癌を好発する。

e. その他の遺伝性疾患

上記の母斑症以外では、APCを原因遺伝子とし髄芽腫を好発するTurcot/Gardner症候群、NSCSCを原因遺伝子とし髄芽腫を好発するGorlin症候群、PTENを原因遺伝子としdysplastic gangliocytomaを好発するCowden症候群、RETを原因遺伝子とし下垂体腺腫を好発するmultiple endocrine neoplasia(MEN)、TP53を原因遺伝子とし神経膠腫を好発するLi-Fraumeni症候群などがある。

2. 遺伝子多型解析—特にSNP解析について—

約30億からなる遺伝暗号は個人間でかなり多くの部位で異なっており、この遺伝暗号の違い、すなわち塩基の変化が人口中1%以上の頻度で存在するものを遺伝子多型(polymorphism)と呼び、RFLP(restriction fragment length polymorphism)、SNP(single nucleotide polymorphism)などが知られている。SNPは1つの塩基が他の塩基に置き換わっているもので、数百塩基対に1カ所の割合で存在し、ヒトのゲノムでは約1,000万カ所のSNPがあると考えられている。遺伝子多型は、疾患易罹患性、薬剤感受性などに関連があり、脳腫瘍の発生リスクにかかわるSNPの報告も多数なされている。この解析は、通常リンパ球からDNAを抽出し、シーケンサーにて特定の領域の塩基配列をTaqMan PCR法、Invader法などの方法によって決定する。

a. 神経膠腫に関するSNP

膠芽腫の発生リスクの増大にかかわるSNPとしては、ERBB2のプロモーターのSNP、MDM2のSNP 309、DNA修復遺伝子に属するCHAF1およびXRCCのSNPsなどが報告されており、乏突起膠腫の発生リスクの増大にかかわるSNPとして19qの近傍に存在するGLTSCR1およ

び ERCC2 が報告されている。逆に、膠芽腫の 1 年以上の長期生存にかかわる SNP として IL4R の SNP rs1805015 および rs1805016 が報告され、膠芽腫の発生リスク軽減にかかわる SNP として DNA 修復遺伝子に属する XRCC1 の SNP rs1799782 が報告されている⁶⁻¹⁰⁾。

b. 髄膜腫に関する SNP

髄膜腫の発生リスクの増大にかかわる SNP として、いずれも DNA 修復遺伝子に属する BR1R1 の SNP rs4968451, GLTSCR1 の SNP rs1035938, ERCC4 の SNP rs1800067 などが報告されており、逆に髄膜腫の発生リスク軽減にかかわる SNP として NBN の SNP rs1805794 が報告されている⁹⁾。

c. 聴神経鞘腫の SNP

聴神経鞘腫の発生リスク増大にかかわる SNP としては、DNA 修復遺伝子に属する ERCC2 の SNP rs1799793, ERCC5 の SNP rs17655 が報告され、逆に発生リスク軽減にかかわる SNP として PARP の SNP rs136410 が報告されている⁸⁾。

3. 体細胞遺伝子診断

腫瘍組織の DNA から、脳腫瘍関連の特定の遺伝子異常の解析をする体細胞遺伝子診断は、①体細胞変異(somatic mutation)、②ヘテロ接合性消失(loss of heterozygosity: LOH)あるいは染色体欠失(loss)、染色体過剰(gain)、③遺伝子増幅(amplification)、④遺伝子再構成(rearrangement)などの解析に分類される。体細胞遺伝子診断は、手術時に摘出した腫瘍組織の DNA を解析するか、腫瘍細胞の染色体を解析することによって行う。

a. 星細胞系腫瘍(astrocytic tumor)の遺伝子異常

TP53 は星細胞系腫瘍の約 50 % に変異を認め、TP53 変異を認める場合は高率に 17pLOH を伴う。TP53 の変異の割合と悪性度との間に明らかな相関はみられていないが、TP53/MDM2/ARF pathway でみると、膠芽腫ではほぼすべてでいずれかの異常(TP53 変異, MDM2 増幅, p14^{ARF} 変異)を示す。PTEN は、悪性度が高くなるにつれ変異あるいは欠失が高頻度で認められ、

退形成性星細胞腫(anaplastic astrocytoma)では 20 % に、膠芽腫では 30-40 % に変異を認める。p16/CDK4/RB1 pathway は、悪性度が高くなるにつれ異常が高頻度で認められ、膠芽腫では、p16/CDKN2A 欠失, CDK4 増幅, 13qLOH のいずれかをほぼすべてで認める。EGFR 増幅は、悪性度が高くなるにつれて高頻度で認め、primary glioblastoma では約 40 % に認められて EGFRv III 変異を伴うことが多いが、secondary glioblastoma では EGFR 増幅はまれである。LOH は、10q, 11p, 13q, 22q において悪性度が高くなるにつれて高率に認められる。また、CGH 法による解析で、high-grade の星細胞系腫瘍で 6q 過剰, 7p 過剰, 7q 過剰, 19 過剰が認められた場合、予後不良因子という報告がなされている⁹⁾。また最近では、イソクエン酸脱水素酵素(IDH)の IDH1 遺伝子において R132H という変異が、びまん性星細胞腫(diffuse astrocytoma)、退形成性星細胞腫および膠芽腫のうち secondary glioblastoma では 80 % 以上に認められたが、primary glioblastoma では約 5 % にしか認められなかったという報告がなされ、IDH1 の変異の有無は病理診断と予後の予測に有用であるということが示されている¹¹⁾。また、毛様細胞性星細胞腫(pilocytic astrocytoma)では、タンDEMリピートにより KIAA1549/BRAF 融合遺伝子が認められ、これが増殖の下流の経路を活性化することが報告された¹²⁾。

b. 乏突起細胞系腫瘍における遺伝子異常

乏突起膠腫の遺伝子解析に関しては、1p/19qLOH と治療感受性、予後との関連が明らかにされている。1pLOH は乏突起膠腫の grade 2 および 3 とともに 60-80 %、19qLOH は grade 2 の 60-80 %、grade 3 の 50-60 % に認められ、これらの LOH は乏突起膠腫の分子マーカーとして、病理診断の補助診断になる。また、特に 1pLOH の認められる症例では、grade 2 および grade 3 とともに化学療法(特に PCV 療法)・放射線治療に対して著効を示すことが示され、予後においても 1pLOH のみられる場合は grade 3 でも 5 年生存率が 90 % 近くに達するとの報告がなされている³⁾。逆に grade 3 において CDKN2A の欠失

がみられると、不良な予後に関係すると報告されている。また、IDH1 遺伝子変異が、乏突起膠腫、退形成性乏突起膠腫で 100% 認められ、1p/19qLOH と相関が認められている¹¹⁾。

c. 髄芽腫、上衣腫における遺伝子異常

髄芽腫 (medulloblastoma) においては、PTEN 変異 (約 30%)、PTCH 変異 (約 8%)、MYC 増幅 (4-17%)、6q/17q 過剰、isochromosome 17q (i(17)(q10)) (30-50%)、WIP1 増幅 (約 60%)、8p/9p/10q/16q/17p 欠失 (それぞれ約 20%) を認める。このうち 6q/17q 過剰、MYC 増幅、isochromosome 17q は予後不良因子であり、6q 欠失は予後良好因子である¹³⁾。

d. 中枢神経系リンパ腫における遺伝子異常

中枢神経系リンパ腫は、B 細胞あるいは T 細胞による腫瘍性のモノクローナル増殖を特徴とする。B 細胞性リンパ腫の場合は免疫グロブリンの特定の heavy chain の遺伝子が増幅しており、T 細胞性リンパ腫の場合は、特定の T 細胞受容体の遺伝子が増幅しており、これらを遺伝子再構成バンドとして、サザンプロット法で検出できる⁵⁾。

e. 髄膜腫、神経鞘腫、血管芽腫における遺伝子異常

髄膜腫においては、15-60% にその腫瘍細胞に NF2 の変異が認められ、その変異が認められる率は病理組織型によって異なり、meningotheial 25%、fibroblastic 70%、transitional 83% であった。神経鞘腫においては 20-60% にその腫瘍細胞に NF2 の変異が認められている。孤発性の血管芽腫においても 20-40% に VHL 遺伝子の変異が認められ、この変異は脳腫瘍では血管芽腫に特異的にみられる¹⁴⁾。

4. エピジェネティクス解析

DNA の一次構造の変化を伴わない後生的な遺伝子の発現調節がエピジェネティクス (epigenetics) であり、脳腫瘍においてもエピジェネティクスにより様々な遺伝子発現、進展、薬剤耐性などにかかわる遺伝子の発現が調節されており、その主なものは、メチル化とヒストン修飾による制御とマイクロ RNA による制御である。

a. メチル化

遺伝子の機能不全を引き起こす CpG 配列のメチル化に関しては、high-grade の星細胞系腫瘍において、p16/CDKN2 や RB の hypermethylation が報告されている。

MGMT (O6-methylguanine DNA methyltransferase) は、メチル化されたグアニン塩基のメチル基をはずして元に戻す際に働く酵素で、この遺伝子のプロモーターのメチル化が悪性神経膠腫に対する DNA アルキル化剤 temozolomide (TMZ) の効果と関連することが示されている。MGMT のメチル化は、腫瘍細胞の DNA を methylation specific PCR (MSP) 法で調べることにより判定可能であり、メチル化の有無により TMZ の治療反応性が予測できることから臨床的に有用な解析である⁴⁾。

b. マイクロ RNA

2005 年、ゲノムの 70% 以上の部位が転写にかわり、そのうち過半数の RNA がタンパク質をコードしない non coding RNA であり、遺伝子の発現の調節にマイクロ RNA (miRNA) がしばしばかかわっていることが示唆された。miRNA は 19-25 塩基からなる小分子の RNA であるが、標的の mRNA を制御することで遺伝子の発現を調節しており、約 1,000 個ほど散在すると考えられている。癌においては、発癌遺伝子的に機能する miRNA とこれと反対に癌抑制遺伝子的に機能する miRNA が知られている。脳腫瘍では、発癌遺伝的に機能する miRNA として、髄芽腫においては miR-7、miR-10b、miR-21 などが、髄芽腫においては miR-1e17g、miR-19a、miR-20 などが知られている。逆に、腫瘍抑制遺伝的に機能する miRNA としては、髄芽腫において miR-124、miR-137、miR181a/b、髄芽腫において miR-9、miR-124 などが、下垂体腫瘍において miR15a/16 が知られている。また最近の研究によりメチル化などの本来のエピジェネティクス機構に miRNA が関与していることが明らかとなっている¹⁵⁾。

5. 脳腫瘍の遺伝子診断の未来

脳腫瘍の遺伝子診断は、確定診断、病理診断、

予後予測, 薬剤奏効性予測, 治療方針決定, 発生リスク予測などに有用である. 高速シーケンサーの開発により, 現在では最高で2Gbの塩基数の解析が可能であるが, パーソナルゲノムシーケンスが可能になれば, 個人の種々の遺伝子変異やSNPを解析することにより, 疾患罹患性や薬剤の副作用の出現を予測することができるようになる. 脳腫瘍の発生リスクが明らかになれば, 発生リスクが高い人には定期的にMRIで脳腫瘍の発生をスクリーニングすることが可能になる. また, 脳腫瘍発症後には, 脳腫瘍組織の疾患関連遺伝子で網羅的に解析することで, 病理診断, 悪性度, 薬剤感受性などにかかわる遺伝子の異常を解析することが可能となるであろう. また, 脳腫瘍, 特に悪性神経膠腫は現在もなお難治性であり長期の生存を得ることはできないが, これは悪性神経膠腫の発

生のメカニズムが解明されていないことにもよるところが少なくない. 脳腫瘍の遺伝子の解析に関しては, 米国で現在The Cancer Genome Atlasプロジェクトが進行中で, 膨大な新しい知見が明らかになりつつあるが, 悪性神経膠腫の克服のためにも続けていかねばならない研究であり, 更にその研究の進展が望まれる.

おわりに

脳腫瘍の遺伝子診断の現状と未来について, 概観した. 脳腫瘍における遺伝子診断が最初に行われてから, 4半世紀が経過し, 2010年4月からは, 我が国で神経膠腫組織の1p/19q欠失の検査が保険診療で認められた. 今後, 脳腫瘍の遺伝子診断はますます臨床で日常的に行われる検査として定着してゆくと思われる.

■ 文 献

- 1) Libermann T, et al: Amplification, enhanced expression and possible rearrangement of EGF receptor gene in primary human brain tumours of glial origin. *Nature* 313: 144-147, 1985.
- 2) Pefram M, et al: Inhibitory effects of combinations of HER-2/neu antibody and chemotherapeutic agents used for treatment of human breast cancers. *Oncogene* 18: 2241-2251, 1999.
- 3) Cairncross J, et al: Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst* 90: 1473-1479, 1998.
- 4) Stupp R, et al: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 987-996, 2005.
- 5) 菅野 洋, 山本勇夫: 脳腫瘍の遺伝子診断. *脳神経外科ジャーナル* 12: 466-475, 2003.
- 6) Scheurer M, et al: Polymorphism in interleukin-4 receptor gene are associated with better survival in patients with glioblastoma. *Clin Cancer Res* 14: 6640-6646, 2008.
- 7) Kiuru A, et al: XRCC1 and XRCC3 variants and risk of glioma and meningioma. *J Neurooncol* 88: 135-142, 2008.
- 8) Rajaraman P, et al: DNA repair gene polymorphisms and risk of adult meningioma, glioma, and acoustic neuroma. *Neuro Oncol* 12: 37-48, 2010.
- 9) Yang P, et al: Polymorphism in GLTSCR1 and ERCC2 are associated with the development of oligodendrogliomas. *Cancer* 103: 2363-2372, 2005.
- 10) Wiltshire RN, et al: Comparative genomic hybridization analysis of astrocytomas: prognostic and diagnostic implications. *J Mol Diagn* 6: 166-179, 2004.
- 11) Yan H, et al: IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 360: 765-773, 2009.
- 12) Jones DT, et al: Tandem duplication producing a novel oncogenic BRAF fusion gene defines the majority of pilocytic astrocytomas. *Cancer Res* 68: 8673-8677, 2008.
- 13) Pfister S, et al: Outcome prediction in pediatric medulloblastoma based on DNA copy-number aberrations of chromosomes 6q and 17q and the MYC and MYCN loci. *J Clin Oncol* 27: 1627-1636, 2009.
- 14) Kanno H, et al: Somatic mutations of the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene in sporadic central nervous system hemangioblastomas. *Cancer Res* 54: 4845-4847, 1994.
- 15) Turner J, et al: The many roles of microRNAs in brain tumor biology. *Neurosurg Focus* 28: 1-7, 2010.

von Hippel-Lindau 病全国疫学調査における腎癌の臨床的解析

¹⁾ 高知大学医学部泌尿器科学教室, ²⁾ 北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科学分野, ³⁾ 横浜市立大学医学部泌尿器病態学

執印 太郎¹⁾ 篠原 信雄²⁾ 矢尾 正祐³⁾

山崎 一郎¹⁾ 田村 賢司¹⁾ 鎌田 雅行¹⁾

要旨:

(目的) 本邦 von Hippel-Lindau (VHL) 病患者に発症する腎癌の臨床的特徴を解明する。

(方法) 平成 21~23 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業により, 本邦初の VHL 病患者疫学調査を行い, 腎癌の臨床的特徴を解析した。発症年齢, 性別, 居住県, 治療内容, 腎障害の程度, 転移部位, 死亡情報, ECOG Performance Status (PS) を調査した。

(結果) 全患者 409 例中, 腎癌は 206 例 (50.3%) に発症し, 性差なく発症平均年齢 37.8 ± 0.92 歳, 中央値 35 歳, 分布は 15~75 歳で幅広く最多発症年齢 20~50 歳, 有転移者は 23/206 (11.1%), 主な部位は肺 14/23 (60%) であった。報告のある 203 例の治療内容は腎部分切除又は腫瘍核出 (46%), 腎摘出 (31%), ラジオ波焼灼 (14%) で, 外科治療歴は平均 1.6 回, 最多 6 回, 2 回以上の症例は 44%, 治療回数増加で eGFR が低下し, 7 例 (3%) が透析を受けていた。PS1 以上は 42% で, 腎癌死亡者数は 6 例 (2.9%), 10 年生存率は 94% と非遺伝性腎癌に比べ予後が良好であった。

(結論) 本邦の VHL 病発症腎癌の特徴は合併頻度が欧米よりやや高く, 若年の同時性多発性と異時性発症が確認された。頻回治療で腎機能が低下する事が明らかとなった。

(日泌尿会誌 103(3) : 552~556, 2012)

キーワード : von Hippel-Lindau 病, 腎癌, 疫学調査

緒 言

VHL 病は, 染色体 3 番短腕に原因遺伝子が存在する常染色体優性遺伝性疾患である。欧米では発症頻度は 36,000 人~53,000 に 1 人とされている。VHL 病では中枢神経系, 内耳, 網膜, 副腎, 腎臓, 脾臓, 精巣上体, 子宮間膜等の多数の臓器に腫瘍や嚢胞性病変を 10 歳未満という幼少児期から 70 歳までのほぼ生涯に渡り発症し, 治療回数が非常に多いとされる。治療の結果, 多くの後遺症を残すため QOL の悪い難治性疾患とされ, 過去には腎癌の進行と転移による死亡例や中枢神経系血管芽腫で下肢麻痺を起こす症例がみられた。VHL 病の臨床診断基準は表 1 のようになっている¹⁾²⁾。病型は主に褐色細胞腫の有無により褐色細胞腫発症のない VHL 病 1 型, 褐色細胞腫発症のある VHL 病 2 型 A, B, C に分けられている (表 2)。欧米では過去に VHL 病の疫学的な病態調査が行われている^{3)~6)}。しかし, 本邦では大規模な病態調査は全くなされていなかった。特に腎癌は 20 歳代からの発症もみられるため経過観察が必要とされるが, 一般の疾患における診療ガイドラインなどの様に診療の手引きとなるものは本邦には存在しなかった。

今回, 我々は本邦で初めて平成 21~23 年度にかけて厚

生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業の研究奨励疾患として, 全国の泌尿器科, 脳神経外科, 眼科, 消化器内科の専門医を対象に VHL 病で発症する各病態の疫学調査を行った。この疫学調査をもとに日本人 VHL 病患者に発症する腎癌の臨床的特徴を検討したので報告する。

対象と方法

平成 21~23 年度にかけて厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業の研究奨励疾患として VHL 病に合併する腎癌について全国 VHL 病の疫学調査を, 国内泌尿器科 (1,200 施設), 脳神経外科 (1,141 名), 眼科 (1,149 名), 消化器内科 (1,055 名) の各専門医を対象に行った。これらの調査は, 日本泌尿器科学会学術委員会の許諾を得て, 泌尿器科の教育施設および教育関連施設に調査を依頼した。またその他関連学会の事務局の許可を得て調査を行った。まず, VHL 病患者を診療した経験の有無を調査し, 診療経験有りと回答のあった医師 (240 名) に対して, 調査項目を提示し二次調査を行った。二次調査への回答率は 70.4% (回答有り : 146 名, 二次調査回答不可能 : 23 名) であった。腎癌についての調査項目は発症年齢, 性別, 居住県, 治療内容, 腎障害の有無, 他臓器転

表1 VHL 病の臨床診断基準¹⁾

VHL 病の家族歴が明らかである場合
中枢神経系血管芽腫, 網膜血管腫, 腎癌, 褐色細胞腫, 膵臓の病気 (膵嚢胞・膵神経内 分泌腫瘍), 精巣上体嚢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のべる病気がある
腎癌
褐色細胞腫
膵臓の病気 (膵嚢胞・膵臓の神経内分泌腫瘍)
精巣上体嚢胞腺腫

表2 VHL 病の臨床的病型¹⁾

分類	腎臓癌	褐色細胞腫	網膜血管腫	中枢神経系血管芽腫
VHL 病 1 型	+	-	+	+
VHL 病 2 型 A	-	+	+	+
VHL 病 2 型 B	+	+	+	+
VHL 病 2 型 C	-	+	-	-

移の部位, 死亡情報, ECOG Performance status 等であった。他臓器転移については全経過での転移の有無を調査した。これらの疫学調査は高知大学医学部の倫理委員会審査にて承認を得た。

疾患特異生存率については, 腎癌診断日を起算日とし, 腎癌による死亡日または生存例では最終観察日までの期間で Kaplan-Meier 法を用い算出した。

結 果

1) 発症病態の調査結果

VHL 病の診断治療の経験があった各科専門医師より回答された VHL 病腎癌の発症は 206 例で, VHL 病として報告された患者 409 例の 50.3% に合併していた。発症年齢の平均年齢は 37.8 ± 0.92 歳, 中央値 35 歳, 発症年齢分布は 15 歳から 75 歳で幅広いが, 20 歳~50 歳の若年発症が多かった (図 1)。男女比は男:女 = 104:102 と性差はなく, 腎癌の他臓器転移は 23 例で腎癌を合併する患者の 11.1% であり, 転移臓器は肺 14/23 (全転移患者の 60%), リンパ節 5/23 (同 21%), 膵臓 3/23 (同 13%), 脳 2/23 (同 8%) の順であった。一般腎癌に比べ転移は低率と考えられた (表 3)。VHL 病における腎癌患者の発症地域には特徴を認めなかった。

2) 治療内容, eGFR の推移, 予後についての調査結果

治療内容が記載されている 203 例での治療内容は腎部分切除術または腫瘍核出術 (46%), 腎摘出術 (31%), ラジオ波焼灼術 (14%), その他の順になっていた (図 2)。203 例中で 44% の症例は治療を 2 回以上受けていた。平均治療回数は 1.6 回で, 最多 6 回の治療歴を持つ症例が存在した。治療回数による eGFR の推移を検討すると, 治療回数の増加と eGFR の低下に傾向を認め, 治療回数の増加とともに eGFR の低下傾向を認めた (図 3)。しか

し, 多くの患者が多岐にわたる治療を受けているため, 両側腎摘除術を行った 4 例と治療回数 5 回以上の 6 症例は検討から除外し, 治療詳細と eGFR の記載のあった 123 例で治療回数と腎摘除の有無に関して統計学的に検討した (表 4)。治療回数 1, 2, 3 回で腎摘出術を行った治療では, 他の治療法に比べて, 有意に eGFR の低下を認めた。また, 腎摘除が行われた症例では, 追加治療を行うことで eGFR の低下を認めた。これに対して, 腎摘除を行わずに腎部分切除のみの症例では, 治療回数 3 回までで, 有意な eGFR の低下は認めなかった。

腎癌治療後に維持血液透析が必要になった患者は 7 例で, 腎癌を合併する患者の 3% であった。ECOG の performance status (PS) を調査した結果, 186 例の回答の中で軽作業のみが可能な 1 より悪い患者の割合は 79 例 (42%) であった。内訳は PS1: 49 例, PS2: 7 例, PS3: 15 例, PS4: 8 例であった。

予後については, VHL 病で報告された全死亡者 16 例の内, 腎癌が死因となっている者は 6 例 (6/206, 2.9%) であった。各種治療の実施により 10 年疾患特異生存率 95% (95% 信頼区間 91~99%) と予後良好であった (図 4)。また, 10 年全生存率は 94% (95% 信頼区間 89~98%) であった。

考 察

我々は平成 21~23 年度にかけて本邦で初めて VHL 病で発症する腎癌とその治療内容について国内の泌尿器科, 脳神経外科, 眼科, 消化器内科の各専門医を対象に全国疫学調査を行った。

今回, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業の研究奨励疾患として全国疫学調査の結果より, その特徴を発表した。調査の結果, VHL 病における腎癌の

図1 VHL病における腎癌の発症年齢分布

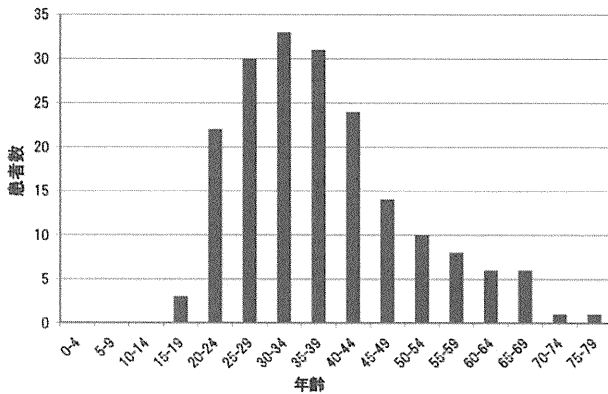


図2 VHL病における腎癌の治療回数と治療方法

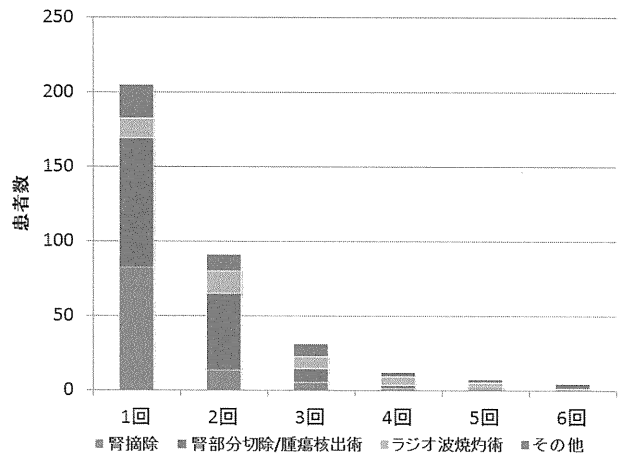
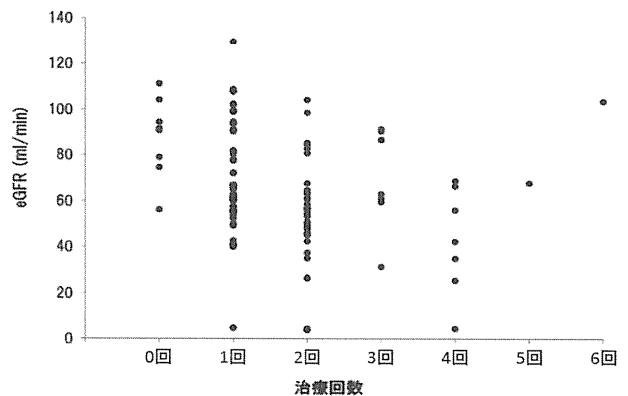


表3 他臓器転移の内訳

単発症例 (16例)	
肺	8
リンパ節	2
脳	2
睪臓	3
副腎	1
肺+リンパ節	1
肺+肝臓	1
肺+脳+甲状腺+副腎	1
肺+リンパ節+脳+骨	1
肺+肝臓+リンパ節+脳	1
肺+脳	1
不明	1
計	23

図3 VHL病患者における腎癌治療に伴う腎機能低下



合併は約50%であり、欧米では文献的には40%以下と報告されているため^{3)~6)}、今回の調査結果では日本人ではやや高い傾向にあることが推察された。

本邦におけるVHL病腎癌の発症年齢は最も若年で15歳、発症年齢の中央値は35歳、平均年齢は37.8歳であることが明らかとなり、非遺伝性腎癌の発症年齢とは異なり若年発症の傾向が明らかとなった。この結果に基づき、我々は、CTなどの画像検査によるVHL病診断開始と経過観察の開始年齢を15歳が妥当であると考えた^{7)~10)}。

VHL病に合併する腎癌の臨床的な特徴は若年での同時多発、異時的な発症であるとされる。今回の調査でも患者1人当たりの平均治療回数は1.6回であり、2回以上治療している患者の割合は44%、最多6回であり、多発や、異時的な発症により治療回数が増加したものと考えられた(図2)。しかし、非遺伝性腎癌に比べて他臓器転移の頻度は低く、他臓器転移は23例で腎癌を合併する患者の11.1%であった。転移部位は非遺伝性腎癌と同様であった。生命予後は10年生存率94%と比較的よい。非遺伝性の淡明細胞型腎癌ではVHL病と同じVHL病癌抑制遺伝子が発症の起点とされているが、肥満や動脈硬化、高血圧などが発症関連因子とされている¹¹⁾。VHL病腎癌は、非遺伝性腎癌とはこの点で発症と進行起点が

異なると考えられた。発症の男女比についても非遺伝性腎癌と異なり、男女比は、ほぼ1対1であることが明らかとなった。非遺伝性腎癌では男女比は2~3:1とされており、VHL病腎癌は非遺伝性腎癌と異なった病態であると考えられる¹²⁾。

治療内容は腎部分切除術や核出術などの腎機能温存手術が第1選択となっていた(図2)が、我々も腫瘍径が非常に大きなVHL病での腎癌や、癌の発症部位が腎門部や腎の中心部である症例を経験しており、腫瘍径が大きいため、または部分的に部分切除やラジオ波治療が困難で、腎摘出術を選択せざるを得ない事があると考えられる。ラジオ波焼灼などの局所療法も有効であるが、残念ながら現在は保険収載されていないため臨床試験か、自費での治療となっていることが問題点である。この点は改善されるべきと考える。

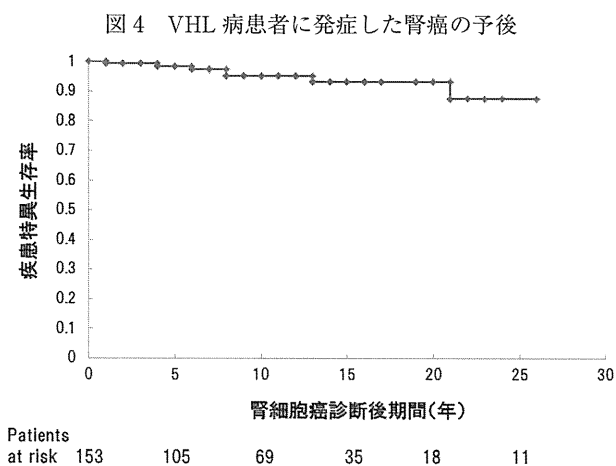
VHL病腎癌に対する複数回の治療により慢性腎機能障害(Chronic kidney disease: CKD)の状態となり(図3,表4)、維持血液透析が必要となる症例も認められた。またECOGのPSの調査結果からも、早期にVHL病の診断を行い、障害を最小限とするためにできるかぎり腎機能温存を図ることが今後とるべき方策であると考えられる。

表4 治療内容と eGFR

	eGFR (ml/min/1.73m ²)	
	平均値	標準偏差
無治療 (11 例)	81.2	21.5
治療 1 回		
腎摘除 (23 例)	56.0	15.7
腎摘除・腎部分切除 (3 例)	55.7	16.8
腎部分切除 (26 例)	86.1	17.1
その他# (9 例)	86.2	17.1
治療 2 回		
腎摘除・腎部分切除 (15 例)	48.9	14.8
腎摘除・その他 (3 例)	40.4	21.0
腎部分切除 2 回 (9 例)	66.2	19.5
その他 (4 例)	76.9	15.0
治療 3 回		
腎摘除・その他 (7 例)	* 32.9 *	18.7
腎部分切除 3 回 (3 例)	89.5	2.5
その他 (6 例)	60.4	2.5
治療 4 回		
腎摘除・その他 (1 例)	56.1	
腎部分切除・その他 (3 例)	61.8	10.1

*t-test or 多重比較 p<0.05

#その他: 焼灼術 (ラジオ波, マイクロ波), 冷凍術, 腎動脈塞栓法



今回の調査結果はあくまでもアンケートに基づいたものであり、国内の全症例調査が行えているとはいえない。おそらく VHL 病と認識されず治療を受けている症例や、今回のアンケートに参加されなかった医師も存在すると予測される。しかし、欧米の VHL 病の特徴とは多くの点で類似しているため、本邦 VHL 病で発症する腎癌の特徴をよく反映していると思われた。今後、これを公にして VHL 病患者の診断治療、経過観察の開始時期に反映させるべきと考えている。

結 論

VHL 病患者の腎癌の発症と進行の特徴を全国疫学調査の結果に基づいて述べた。VHL 病症例の約 50% に発症し、若年時の同時性、または異時性の多発性発症が特徴である。頻回の治療で腎機能の低下が著しいことが明

らかとなった。

本研究は、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業による助成を受けて行われた。本アンケート調査に協力頂いた全国の泌尿器科、脳神経外科、眼科、消化器内科、その他診療科の先生方に感謝いたします。

文 献

- 1) Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM and Oldfield EH: von Hippel-Lindau disease. *Lancet*, 361(9374), 2059—2067, 2003.
- 2) Maher ER, Neumann HP and Richard S: von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet*, 19(6), 617—623, 2011.
- 3) Maddock JR, Moran A, Maher ER, Teare MD, Norman A, Payne SJ, Whitehouse R, Dodd, C, Lavin M, Harley N, Super M and Evans DGR: A genetic Registry for von Hippel-Lindau disease. *J MED Genet*, 33(2), 120—127, 1996.
- 4) Maher ER, Yates JR, Harries R, Benjamin C, Harris R, Moore AT and Ferguson-Smith MA: Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease. *Q J Med*, 77(283), 1151—1163, 1990.
- 5) Richard S, Campello C, Taillandier L, Parker F and Resche F: Haemangioblastoma of the central nervous system in von Hippel-Lindau disease. *French VHL Study Group. J Intern Med*, 243(6), 547—553, 1998.
- 6) Richard S, Chauveau D, Chrétien Y, Beigelman C, Denys A, Fendler JP, Fromont G, Paraf F, Hélénon

- O, Nizard S, Proye C, Resche F and Plouin PF: Renal lesions and pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease. *Adv Nephrol Necker Hosp*, **23**, 1—27, 1994.
- 7) 執印太郎: 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「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」, 平成22年度 総括・分担研究報告書.
- 8) Shinohara N, Nonomura K, Harabayashi T, Togashi M, Nagamori S and Koyanagi T: Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease. *J Urol*, **154**(6), 2016—2019, 1995.
- 9) Grubb RL 3rd, Choyke PL, Pinto PA, Linehan WM and Walther MM: Management of von Hippel-Lindau-associated kidney cancer. *Nat Clin Pract Urol*, **2**(5), 248—255, 2005.
- 10) Matin SF, Ahrar K, Wood CG, Daniels M and Jonasch E: Patterns of intervention for renal lesions in von Hippel-Lindau disease. *BJU Int*, **102**(8), 940—945, 2008.
- 11) Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF Jr and Järnholm B: Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med*, **343**(18), 1305—1311, 2000.
- 12) Naito S, Yamamoto N, Takayama T, Muramoto M, Shinohara N, Nishiyama K, Takahashi A, Maruyama R, Saika T, Hoshi S, Nagao K, Yamamoto S, Sugimura I, Uemura H, Koga S, Takahashi M, Ito F, Ozono S, Terachi T, Naito S and Tomita Y: Prognosis of Japanese metastatic renal cell carcinoma patients in the cytokine era: a cooperative group report of 1463 patients. *Eur Urol*, **57**(2), 317—325, 2010.

THE CURRENT CLINICAL STATUS OF KIDNEY CANCERS IN PATIENTS WITH THE VHL DISEASE IN JAPAN: A NATIONWIDE EPIDEMIOLOGICAL SURVEY

Taro Shuin¹⁾, Nobuo Shinohara²⁾, Masahiro Yao³⁾, Ichiro Yamasaki¹⁾, Kenji Tamura¹⁾ and Masayuki Kamada¹⁾

¹⁾*Department of Urology, Kochi University School of Medicine*

²⁾*Department of Renal and Genitourinary Surgery, Hokkaido University Graduate School of Medicine*

³⁾*Department of Urology, Yokohama City University Graduate School of Medicine*

Abstract:

(Purpose) To understand the current clinical features of kidney cancers in patients with von Hippel-Lindau (VHL) disease in Japan.

(Subject and result) We performed a nationwide epidemiological survey of patients with VHL disease using the epidemiology program for incurable disease by the Ministry of Health, Labour and Welfare. The content of the survey included age of onset of VHL disease, sex, residential area, treatment modalities, kidney function, ECOG performance status, and prognosis. Here, we report the results of kidney cancer. The incidence rate of kidney cancer in VHL disease in Japan is 50.3% (206/409). Males and females are equally affected. The mean age of onset is 37.8 ± 0.92 years. The median age of onset is 35 years. The ages of onset are distributed between 15 and 75 years. The mostly affected age of onset is between 20 and 50 years. The incidence rate of patients with metastasis is 11.1% (23/206). The most common site for metastasis is the lung (60%, 14/23). Due to multiple numbers of tumors at initial diagnosis and the metachronous development of tumors, patients received treatment on multiple occasions (mean 1.6 times), including partial nephrectomy (46%), total nephrectomy (31%) or radiofrequency ablation (14%) up to 6 times. The multiple treatments resulted in deterioration of the kidney function, causing chronic dialyses in 7 cases (3%). The ECOG performance status was scored as more than 1 in 42% of patients. The ten-year survival rate in VHL patients with kidney cancer was 94%, which is relatively high compared with that survival rates in sporadic kidney cancers.

(Conclusion) The current study indicates that the age of onset of kidney cancers in VHL disease is relatively young, and kidney cancers have features of metachronous development. The clinical features of kidney cancer developed in VHL disease among Japanese population are very similar with those in European countries. Multiple treatments result in deterioration of the kidney function.

(Jpn. J. Urol 103(3): 552-556, 2012)

Keywords: von Hippel-Lindau (VHL) disease, kidney cancer, nationwide epidemiological survey

Received: September 29, 2011, Accepted: December 15, 2011

© 2012 Japanese Urological Association

本邦 von Hippel-Lindau 病に伴う褐色細胞腫の特徴：全国疫学調査とその解析結果

¹⁾ 高知大学医学部泌尿器科学教室, ²⁾ 横浜市立大学医学部泌尿器病態学, ³⁾ 北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科学分野

執印 太郎¹⁾ 矢尾 正祐²⁾ 篠原 信雄³⁾
山崎 一郎¹⁾ 田村 賢司¹⁾

要旨：

(目的) 本邦 von Hippel-Lindau (VHL) 病に伴う褐色細胞腫の臨床的特徴を明らかにする。

(対象と方法) 平成 21～23 年度厚生労働科学研究費補助金難治疾患克服研究事業にて VHL 病患者全国疫学調査を本邦で初めて施行し、発症年齢、性別、居住県、治療内容、副腎不全の有無、予後等の臨床情報を集積し VHL 病に伴う褐色細胞腫の特徴を明らかにした。

(結果) 褐色細胞腫は全患者 409 例中 62 例 (15.1%) に合併していた。発症率は欧米と同等で性差なく、発症年齢は平均 29.7 ± 2.0 歳、中央値 31.5 歳、年齢分布は 10～75 歳で、最多発症年齢は 15～20 歳と 35～40 歳の二峰性を示した。両側 26 例 (41.9%)、副腎外発症 8 例 (12.9%)、悪性 4 例 (6.4%) であった。手術回数は 1 回が 65%、2～3 回が 19.3% で、6 例 (10%) は無症候性で経過観察がなされ、両側例 26 例中 14 例 (56%) で術後のステロイド補充療法が行われていた。褐色細胞腫関連死は 5 例で、内訳は悪性転移 4 例、術後ステロイド補充中の感染症 1 例で循環器系合併による死亡例はなかった。

(結論) 本邦 VHL 病褐色細胞腫の特徴は、発症頻度 15% で、若年例、多発性異時性に発症、両側例、悪性例等、多彩な特徴が明らかとなった。

(日泌尿会誌 103(3) : 557～561, 2012)

キーワード：von Hippel-Lindau 病, 褐色細胞腫, 全国疫学調査

緒 言

von Hippel-Lindau 病 (以下、VHL 病) は、染色体 3 番短腕に原因遺伝子が存在する常染色体優性遺伝性の腫瘍多発症候群である。欧米ではその発症頻度は 36,000～53,000 に 1 人といわれている。VHL 病では中枢神経系、内耳、網膜、副腎、腎臓、膵臓、精巣上体、子宮間膜等の多数の臓器に腫瘍や嚢胞性病変を、10 歳未満という幼少期から 70 歳までのほぼ生涯に渡り発症する。そのため、全ての患者で外科的治療回数が必然的に多くなることが容易に推定される。さらには治療に伴い多くの後遺症も残るため QOL の悪い難治性疾患とされる¹⁾²⁾。また、過去には腎癌の進行、転移による死亡例や、中枢神経系血管芽腫で麻痺や致死的な合併症を起こす症例も少なからずみられた。

VHL 病の臨床診断基準は、現在表 1 のようにまとめられており¹⁾²⁾、さらにその臨床病型は、褐色細胞腫の発症の有無により、褐色細胞腫がみられない VHL 病 1 型とこれを発症する VHL 病 2 型 A, B, C に分けられている (表 2)。VHL 病に伴う褐色細胞腫は、VHL 病患者全体では 10～20% に起こるとされているが、2 型家系患者に限れば、70～80% という高頻度で若年性に発症することが

知られている。高血圧発作などを含む特有の症状や複数回の手術、また術後の副腎機能不全などで、やはり QOL を大きく損なう可能性が考えられる。欧米諸国では過去に VHL 病の疫学的な病態調査が行われてその臨床的特徴が明らかにされている^{3)～5)}。一方、本邦では大規模な病態調査はこれまで全くなされておらず、特に褐色細胞腫は 10 歳以下の発症もみられるため長期の経過観察が必要とされるが、一般の疾患における診療ガイドラインなどの様に手引きとなるものも全く存在しなかった。

今回、我々は本邦で初めて、平成 21～23 年度に厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業の研究奨励疾患として、泌尿器科、脳神経外科、眼科、消化器内科の専門医を対象に VHL 病の病態に関する全国的な疫学調査を行ったが、特にそのうちの褐色細胞腫について解析を行い報告する。

対象と方法

平成 21～23 年度にかけて厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業の研究奨励疾患として VHL 病の疫学調査を全国の泌尿器科 (1,200 施設)、脳神経外科 (1,141 名)、眼科 (1,149 名)、消化器内科 (1,055 名) を対象に行った。泌尿器科、脳神経外科、眼科は全国の各教