

201231183A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)

フォン・ヒッペル・リンドウ病の診療 指針に基づく診断治療体制確立の研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者

執 印 太 郎

平成25年(2013年)3月

目 次

I.	平成24年度構成員名簿	1
II.	総括研究報告	
	平成24年度総括研究報告	3
	執印 太郎 (高知大学教育研究部医療学系泌尿器科学)	
	田村 和朗 (近畿大学理工学部生命科学科遺伝医学)	
	長谷川奉延 (慶應義塾大学医学部小児科学)	
	齊藤 延人 (東京大学医学部脳神経外科学教室)	
III.	分担研究報告	
	フォンヒッペルリンドウ病に伴う中枢神経系血管芽腫の臨床像に関する研究	17
	菅野 洋 (横浜市立大学医学部脳神経外科学)	
	フォン・ヒッペル・リンドウ病の診療指針に基づく診断治療体制確立の研究	22
	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)	
	フォン・ヒッペル・リンドウ病の診療指針に基づく診断治療体制確立の研究： WEB 会議での症例検討と重症度分類の作成	24
	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 (北海道大学病院脳神経外科)	
	フォン・ヒッペル・リンドウ病の診療指針に基づく診断治療体制確立の研究	26
	西川 亮 (埼玉医科大学国際医療センター脳神経外科)	
	悪性髄膜腫における低酸素誘導因子 HIF-3 α 4 の血管新生抑制効果	28
	安藤 等 (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)	
	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)	
	フォン・ヒッペル・リンドウ病の診療指針に基づく診断治療体制確立の研究 腎癌の診断・治療	32
	篠原 信雄 (北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科)	
	フォン・ヒッペル・リンドウ病の診療指針に基づく診断治療体制確立の研究	34
	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)	
	フォン・ヒッペル・リンドウ病の診療指針に基づく診断治療体制確立の研究	38
	石田 晋 (北海道大学大学院医学研究科眼科学分野)	
	福島 敦樹 (高知大学教育研究部医療学系眼科学)	
	米谷 新 (埼玉医科大学眼科)	

	フォン・ヒッペル・リンドウ病の診療指針に基づく診断治療体制確立の研究 (膵神経内分泌腫瘍、膵のう胞)	40
	伊藤 鉄英 (九州大学大学院医学研究院病態制御内科)	
	西森 功 (西森医院)	
	五十嵐久人 (九州大学大学院医学研究院病態制御内科)	
IV.	平成24年度研究成果の刊行に関する一覧表	45
V.	研究成果の刊行物・別刷	47
VI.	平成24年度第1回班会議プログラム	93
VII.	平成24年度第2回班会議プログラム	95
VIII.	第3回 VHL 病症例検討会	97
IX.	第4回 VHL 病症例検討会	99

〔 I 〕

平成 24 年度構成員名簿

フォン・ヒッペル・リンドウ病の診療指針に基づく診断治療体制確立の研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	執印 太郎	高知大学教育研究部医療学系泌尿器科学	教 授
研究分担者	篠原 信雄	北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科	准 教 授
	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	准 教 授
	菅野 洋	横浜市立大学医学部脳神経外科	客員准教授
	宝金 清博	北海道大学大学院医学研究科脳神経外科学分野	教 授
	西川 亮	埼玉医科大学国際医療センター脳神経外科	教 授
	夏目 敦至	名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科	准 教 授
	倉津 純一	熊本大学大学院生命科学研究部脳神経外科学	教 授
	米谷 新	埼玉医科大学眼科	教 授
	福島 敦樹	高知大学教育研究部医療学系眼科学	教 授
	石田 晋	北海道大学大学院医学研究科眼科学分野	教 授
	西森 功	西森医院	院 長
	伊藤 鉄英	九州大学大学院医学研究院病態制御内科学	准 教 授
	田村 和朗	近畿大学理工学部生命科学科遺伝医学	教 授
	長谷川奉延	慶應義塾大学医学部小児科学	准 教 授
齊藤 延人	東京大学医学部脳神経外科学教室	教 授	
研究協力者	若林 俊彦	名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科	教 授
	後藤 百万	名古屋大学大学院医学系研究科泌尿器科	教 授
	寺坂 俊介	北海道大学病院脳神経外科	講 師
	三島 一彦	埼玉医科大学国際医療センター脳神経外科	准 教 授
	五十嵐久人	九州大学大学院医学研究院病態制御内科	助 教
	中村 英夫	熊本大学大学院生命科学研究部脳神経外科学	講 師
	加瀬 諭	北海道大学病院眼科	医 員
	中富 浩文	東京大学医学部附属病院	講 師
	武笠 晃文	東京大学医学部附属病院	特 任 講 師
	高柳 俊作	東京大学大学院医学系研究科脳神経外科	大 学 院 生
	山崎 一郎	高知大学教育研究部医療学系手術部	講 師
	田村 賢司	高知大学教育研究部医療学系泌尿器科学	助 教
	新開真由美	ほっと Chain (患者会)	会 長
	島田 洋介	ほっと Chain (患者会)	事 務 局 長

〔Ⅱ〕

総括研究報告

フォン・ヒッペル・リンドウ病の診療指針に基づく診断治療体制確立の研究

研究代表者 執印 太郎 高知大学教育研究部医療学系泌尿器科学
研究分担者 田村 和朗 近畿大学理工学部生命科学科遺伝医学
長谷川奉延 慶應義塾大学医学部小児科学
齊藤 延人 東京大学医学部脳神経外科学教室

【研究要旨】

VHL病は発症数が少ない(希少)優性遺伝性難治性疾患である。多発再発性に発症する脳・脊髄の血管芽腫、網膜血管腫、腎細胞癌、褐色細胞腫、膵神経内分泌腫瘍、膵のう胞に対して根本的な治療法はない。本年度は小児科領域の診断と遺伝性に配慮して、専門関連科以外に小児内分泌専門医、遺伝専門医を班員に加えた。さらにVHL病患者会と協力して、患者登録、ガイドラインの実践、VHL病患者の早期診断と治療、予後改善とQOLの向上を目指し、早期治療で病気と共存することを目的として研究を遂行した。平成24年度は患者からの診断治療に関する相談を直接受けることが可能な組織作りを目指し、高知大学医学部泌尿器科学教室のVHL病ホームページから直接相談をすることを可能とした。ガイドラインを利用し、VHL病症例検討会を3回開催した。また脳・脊髄の血管芽腫、網膜血管腫、腎細胞癌、褐色細胞腫、膵神経内分泌腫瘍、膵のう胞に対してQOLを基にした5段階(0, 1, 2, 3, 4)の重症度分類と重症度判定システムを構築した。このうち重症度4または重症度3が2つ以上を示す患者を最重症とした。VHL病患者会を対象にその試験的な運用を行い、重症度判定をしたところ、中枢神経系血管芽腫＝網膜血管腫(30%)>腎癌(18%)>膵神経内分泌腫瘍＝褐色細胞腫(11%)>膵のう胞(9%)で高い頻度の重症度の患者が存在した。最重症者は46%(21/46)という高い値を示した。これらをさらに改善して長期経過を示すVHL病患者の診断治療に貢献する予定である。

研究分担者

篠原 信雄 北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科 准教授	菅野 洋 横浜市立大学医学部脳神経外科 客員准教授
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 准教授	宝金 清博 北海道大学大学院医学研究科脳神経外科 教授

<p>西川 亮 埼玉医科大学国際医療センター脳神経外科 教授</p> <p>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 准教授</p> <p>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 教授</p> <p>米谷 新 埼玉医科大学眼科 教授</p> <p>福島 敦樹 高知大学教育研究部医療学系眼科学 教授</p>	<p>石田 晋 北海道大学大学院医学研究科眼科学分野 教授</p> <p>西森 功 西森医院 院長</p> <p>伊藤 鉄英 九州大学大学院医学研究院病態制御内科 准教授</p> <p>田村 和朗 近畿大学理工学部生命科学科遺伝医学 教授</p> <p>長谷川奉延 慶應義塾大学医学部小児科学 准教授</p> <p>齊藤 延人 東京大学医学部脳神経外科学教室 教授</p>
--	--

A. 研究目的

VHL 病は発症数が少ない(希少)優性遺伝性難治性疾患で過去に国内で大規模に調査された事はなかった。多発再発性に発症する脳・脊髄の血管芽腫、網膜血管腫、腎細胞癌、褐色細胞腫、膝神経内分泌腫瘍に対して現在のところ、根本的な治療法はない。すなわち、一般的な診断治療・経過観察が困難な疾患である。平成 24 年度は小児科領域の診断と遺伝性に配慮して、現在の脳神経外科、泌尿器科、眼科、消化器内科医に加え、小児内分泌専門医、遺伝専門医を班員に加えた。さらに VHL 病患者会と連携協力して、患者登録や、ガイドラインを実践し VHL 病患者の早期診断と治療、予後改善と QOL の向上を図り、VHL 病患者が早期対処により病気と共存することを目的として研究を遂行した。また、研究班と患者会

が双方向のコミュニケーションができる組織作りを目指した。そのため、本研究班は患者からの診断治療に関する相談を直接受けることができるように高知大学医学部泌尿器科学教室の VHL 病ホームページに相談可能な窓口を作成し、直接の電話相談も可能とした。同時に医師、遺伝相談医からの相談もできる窓口を設けた。また、VHL 病が QOL に及ぼす影響を判断するために主な VHL 病の疾患について重症度分類を作成し、それに基づく重症度判定システムを構築してその試験的な運用を行った。

B. 研究方法

1. 多領域専門医の連携による診断治療とその質の向上のための実践的な活動
(Web 会議による診断治療検討会活動)

VHL 病は中枢神経系(脳、脊髄)、網膜、腎臓、副腎、膵臓に多彩な病態を示し、我々、専門医でも単科での判断では治療に苦慮する症例が多く見られる。病気に関する質問として患者会、医師、遺伝専門医などに窓口を広げ、診断、治療、遺伝(家族関係)など具体的な相談を受け内容を匿名化し、定期的に Web 会議で班員に提示してその解決法を検討し模索した。この際、同時にガイドラインを利用してガイドラインの有効性をさらに検討した。

2. VHL 病の各病態について重症度分類の作成と重症度判定システムの構築

VHL 病の中枢神経系(脳、脊髄)、網膜、腎臓、副腎、膵臓の各病態について、他の難病の重症度分類を参考として各専門医により重症度分類を作成し、提案した。さらに具体的に班会議で討論し、総合的な重症度判定システムを構築した。

3. VHL 病患者会を対象とした重症度判定システムの試験的な運用

疫学的調査を高知大学医学部倫理委員会にて承認を得て VHL 病患者会の会員(40 家系総数 61 名)を対象とし、重症度の分布調査を行った。

C. 研究結果

1. 多領域専門医の連携による診断治療とその質の向上のための実践的な症例検討会の開催

Web 会議システムを用いて隔月で年間に 3 回の症例検討会を行った。その間に国内の患者、医師から症例についての相談を受けた 8 症例についてを班員に提示し、診断治

療と経過観察の方法、遺伝子診断、また患者さん個々の問題点について検討し、結果を症例提示者にて回答した。この 1 年間の症例の内容のサマリーを表 1 に示す。腎癌・腎のう胞に関する相談が 4 回、褐色細胞腫が 1 回、脳腫瘍が 4 回、膵神経内分泌腫瘍が 1 回、遺伝に関する相談が 4 回であった。

2. VHL 病の各病態について重症度分類の作成と重症度診断システムの構築

他の難病の重症度を参考にして VHL 病の中枢神経系(脳、脊髄)血管芽腫、網膜血管腫、腎癌、傍神経節腫瘍を含む副腎褐色細胞腫、膵神経内分泌腫瘍、膵のう胞の各病態について重症度分類(案)を提示し、2012 年 9 月 27 日に平成 24 年度第 2 回班会議を開き、各領域の班員で検討し作成した。他の難病、例えば神経難病や潰瘍生大腸炎などの場合は単一の臓器に由来する症状であり重症度は比較的一元的な内容で作成できる。しかし、VHL 病は中枢神経系(脳、脊髄)血管芽腫、網膜血管腫、腎癌、副腎褐色細胞腫、膵神経内分泌腫瘍、膵のう胞などに多彩な病態を示し発病時期も各疾患で異なる。

中枢神経系(脳、脊髄)腫瘍では知覚麻痺、運動麻痺の症状を引き起こす。網膜血管腫では視力障害、視野障害を起こし、腎癌では頻回の手術の結果による腎機能障害と癌の転移などによる多臓器障害、副腎褐色細胞腫では摘出の結果による副腎機能障害と副腎褐色細胞腫による高血圧、発汗などの不快な症状、膵神経内分泌腫瘍では膵臓切除の結果による膵機能障害と、腫瘍の転移による肝臓など重要臓器の機能障害、膵の

う胞では嚢胞の圧迫による腹痛など、多彩な障害と症状を引き起こす。これらの点から単一の観点の基準による判断は不可能であると判断した。そこで我々は生活の質の障害という観点で個々の臓器機能障害を5段階の障害度(0, 1, 2, 3, 4)とし、生活の質の低下では障害なしを0、最も軽度の障害を1とし、最も重度の障害を4、すなわち最重症とし、その間に障害度2と3を設けた。また、個々の臓器障害では障害度は3でも、2つ以上の臓器に障害度3がある場合も障害度4と同等に最重症と判定するとした。重症度4の患者の場合は診断や治療を補助することを念頭に置いた。重症度の内容は患者さん側からも比較的簡単に理解し、自己評価できるように内容をなるべく平易なものとした。各疾患の重症度分類を表2に示す。

3. VHL 病患者会を対象とした重症度判定システムの試験的な運用

高知大学医学部倫理委員会にて承認を得て、VHL 病患者会の会員を対象とし、重症度の分布調査を行った。46名から回答を得た。重症度の調査は無記名で行った。

調査結果は、重症度3, 4を各病態における程度の高い重症者と考えると、重症度3, 4を多く示す疾患は、中枢神経系血管芽腫＝網膜血管腫>腎癌>褐色細胞腫＝膵神経内分泌腫瘍>膵のう胞となった。中枢神経系血管芽腫に由来する症状を持つ患者では重症度3は6名(13%)、重症度4は7名(16%)で重症度4の割合が最も多かった。次いで重症患者が多い疾患は網膜血管腫であり、重症度3は8名(17%)、重症度4は6名(13%)であった。次いで腎癌では

重症度3は4名(9%)、重症度4は4名(9%)、膵神経内分泌腫瘍では重症度3は1名(2%)、重症度4は4名(9%)、褐色細胞腫では重症度3は2名(4%)、重症度4は3名(7%)、膵のう胞では重症度3は1名(2%)、重症度4は3名(6%)であった。

重症度4を複数以上持つ患者もおり、重症度4を3疾患持つ患者は3名(7%)であった。その内訳は、中枢神経系血管芽腫＋網膜血管腫＋腎癌が1名、膵神経内分泌腫瘍＋褐色細胞腫＋膵のう胞が1名、もう1名では中枢神経系血管芽腫＋膵神経内分泌腫瘍＋膵のう胞の患者であった。重症度4を2疾患持つ患者は4名(9%)であり、中枢神経系血管芽腫＋網膜血管腫の患者が1名、網膜血管腫＋腎癌で2名、褐色細胞腫＋膵神経内分泌腫瘍が1名であった。重症度4を1疾患のみ示す患者は10名(22%)であり、内訳は中枢神経系血管芽腫が4名、網膜血管腫2名、腎癌1名、褐色細胞腫1名、膵神経内分泌腫瘍1名、膵のう胞1名の結果であった。次いで重症度3を2つ以上示す患者は4名(9%)であった。

診断治療の補助が必要な最重症を示すVHL病患者数は本調査では比較的高く、21名(46%)であった。これらの詳細は表3、図1～6に示した。

D. 考察

VHL病は発症数が少ない(希少)優性遺伝性難治性疾患で過去に国内で大規模に調査された事はなく、多発再発性に発症する脳・脊髄の血管芽腫、網膜血管腫、腎細胞癌、褐色細胞腫、膵神経内分泌腫瘍に対し

て分子標的療法などの抜本的な治療法はない。それゆえに一般的な方法での診断治療・経過観察が困難な疾患である。我々は昨年度までに VHL 病の診断治療ガイドラインを作成してその有効性検討した。本年度の研究では小児科領域の診断と遺伝性に配慮して、今までの専門医に加えて小児内分泌専門医、遺伝専門医を班員に加え、さらに VHL 病患者会と協力して、患者登録や、ガイドライン実践による患者の早期診断治療と予後改善と QOL の向上を図り、VHL 病患者の疾患発症に対して早期対処を図ることを目的として研究を遂行した。

外部への情報漏洩を遮断した方法で、4 ヶ月に 1 回程度、Web 会議により診断治療検討会を開催した。この方法で泌尿器科において腎癌、副腎褐色細胞腫症例、脳神経外科にて脳、脊髄の血管芽腫症例、膵神経内分泌腫瘍などの症例を提示でき、治療困難な症例に対して専門医の指導による適切な治療法の回答がなされた。合計で 8 症例を提示した。この方法の長所はガイドラインの内容が有効であるという確認がなされ、適切な運用が図れたことである。問題点は数か月に 1 回程度の症例検討会であるため急いで結果を求める際の相談の場合は回答が遅れる点であった。これをさらに継続的に開催し、緊急時は、例えばメール会議などのような形で、開催する等の方法を講じるなどの対策が必要と考えられた。また、これらの記録は症例提示者および患者の許可を取って匿名化のうえ、症例ライブラリとして保存し公開して、解説をつけるなどして医師および医療関係者、患者などに対して適切な助言の資料とすることが今後必要と考えられた。

重症度分類については、腫瘍の進行や切除手術などの結果による臓器の機能障害と、癌の転移という 2 つの観点にも着目し作成した。特に腎癌と膵神経内分泌腫瘍では他臓器への遠隔転移が臓器障害以外で問題となる。それ以外の臓器由来である中枢神経系血管芽腫、網膜血管腫、褐色細胞腫、膵のう胞では転移という問題は存在しないため重症度分類には盛り込んでいない(表 2 参照)。当面はこの判断基準で作成して適切な内容であるかをさらに検討する予定である。我々の予測では VHL 病は主に 15~20 歳から発症し、60 歳前後で発症の頻度は低下するため、患者さんの年齢分布から考えて壮年者(30 歳台)以後に重症者が多く表れると考えられる。

上記の重症度分類を高知大学医学部倫理委員会にて承認を得て、疫学的調査目的で VHL 病患者会の会員(回答者 46 名)に対して調査用紙には無記名で、重症度の分布調査を行った。その結果、中枢神経系血管芽腫では重症度 3、4 の割合が多く(それぞれ、13%、16%)、それに次いで網膜血管腫で、重症度 3、4 患者が多く見られた(それぞれ、17%、13%) (図 1、図 2 参照)。腎癌、褐色細胞腫、膵神経内分泌腫瘍では重症度 3、4 の患者の割合は比較的少なかった。当初の予想と異なり重症を示す患者は重複例が多く、3 疾患で重症度 4 の患者が 3 名(7%)、2 疾患で重症度 4 の患者は 4 名(9%)であった。1 疾患で重症度 4 の患者は 10 名(22%)であった。全体で重症度 4 を示す患者数は 17 名(37%)であった。これ以外に重症度 3 を 2 つ以上持つ患者 4 名を重症度 4 と考えると全体で 21 名(46%)という非常に高い結果となった。

これは試みの調査であり、患者会は比較的重症患者の集まりであるという可能性も否定できず、正確な判定とは考えにくいので次年度も調査を継続して行う。これらの結果は VHL 国際学会などで発表して、国際的な比較も試み、その後に論文化を行っていく予定である。

また、今後はこれらの疫学研究や診断治療組織の構成に関する研究のみならず iPS 細胞の作成を行っているグループを班員に加えてお互いに研究協力を行いながら新規治療薬の開発などにも貢献できるような研究組織を目指して研究班の活動を遂行する予定である。

E. 結論

本年度は小児内分泌専門医、遺伝専門医を班員に加え、VHL 病患者会と協力して、登録、ガイドライン実践、VHL 病患者の早期診断と治療、予後改善と QOL の向上を目的として研究を遂行した。ガイドラインを利用した症例検討会を 3 回開催した。また脳・脊髄の血管芽腫、網膜血管腫、腎細胞癌、褐色細胞腫、膵神経内分泌腫瘍に対して QOL を基にした 5 段階 (0, 1, 2, 3, 4) の重症度分類と重症度判定システムを構築した。その試験的に運用し、重症度判定をしたところ、重症度の高い 3, 4 を示す者が、中枢神経系血管芽腫 (29%)、網膜血管腫 (30%)、腎癌 (18%)、褐色細胞腫 (11%)、膵神経内分泌腫瘍 (11%)、膵のう胞 (8%) で、最重症者は全体で 46% (21/46) という高頻度を示した。今後、VHL 病患者の早期診断と治療、予後改善と QOL の向上と、重症度判定システムの改善を図って、希少難

治疾患である VHL 病患者の診断治療に貢献することを目指す。

F. 健康危険情報 該当なし

G. 研究発表

論文発表

論文発表

- 1) **執印太郎**、篠原信雄、矢尾正祐、山崎一郎、田村賢司、鎌田雅行：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、2012;103 (3) :552-556.
- 2) **執印太郎**、矢尾正祐、篠原信雄、山崎一郎、田村賢司：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、日本泌尿器科学会雑誌、2012;103 (3) :557-561.

<和文書籍>

- 1) **執印太郎**：Ⅲ. 母斑症 53. Von Hippel-Lindau 症候群、皮膚科臨床アセット 15「診療最前線の母斑と母斑症」、2013 年春、中山書店、東京.

学会発表

- 1) **執印太郎**、山崎一郎、矢尾正祐、篠原信雄、田村賢司：von Hippel Lindau (VHL) 病の病態調査と診断治療系確立の研究、第 100 回日本泌尿器科学会総会、平成 24 年 4 月 23 日 (横浜)
- 2) **執印太郎**、他：本邦 von Hippel Lindau (VHL) 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、第 18 回日本家族性腫瘍学会、平成 24 年 6

月 16 日 (大阪)

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

I. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

表 1 VHL 病症例検討会サマリー

No.	症例 1	年齢・性別	37 歳・女性
現病歴	18 歳 左卵巣腫瘍手術 20 歳 小脳血管芽腫手術、脊髄血管芽腫手術 22 歳 小脳血管芽腫手術、脊髄血管芽腫手術、右卵管腫瘍手術 24 歳 小脳血管芽腫に対してガンマナイフ、V-P シヤント		
問題点	1. 弟さんの腓腫瘍は内分泌腫瘍であったが、このまま多発腓嚢胞を経過観察してよいか？ 2. 左腎腫瘍は直径約 8mm と小さいが、2 年目と比較すると増大してきている。治療の必要性はあるか？		

No.	症例 2	年齢・性別	15 歳・女性
現病歴	7 歳 小脳血管芽腫で発症し、手術施行 9 歳 小脳血管芽腫再発。横浜市大病院を希望して受診し、再手術施行 14 歳 頸髄 C3/4, 頭蓋頸髄移行部背側、小脳に腫瘍認められ、経過観察となる。現在、無症状、網膜血管芽腫なし、腎癌なし、腓嚢胞なし		
問題点	・頸髄・頭蓋頸髄移行部の腫瘍の手術時期は ・多臓器の腫瘍のフォローアップに関する間隔は？ ー網膜血管腫 ー腎癌, 褐色細胞腫, 腓病変		

No.	症例 3	年齢・性別	36 歳・女性
現病歴	2005/8/24 当院で両側腎癌に対し、右腎部分切除術+腫瘍核出術、焼灼術、左腎腫瘍核出術、焼灼術施行。 2011/6 右腎背側に 15mm ほどの腫瘍を認めた。 2012/7 CT で 2cm となる。 再検査で左副腎に 1cm の腫瘤を認めた。		

問題点	<p>1) まずは左副腎腫瘍の精査が必要か。褐色細胞腫などを考え、内分泌、および MIBG シンチなど 生検するか？</p> <p>2) もし副腎転移と考えた場合 右腎および左副腎の全摘がよいのか？ ラジオ波での焼灼でもよいのか？ 生検できない、はっきりしない場合に、フォローして、大きくなるなら、手術/焼灼などでよいのか？</p> <p>3) 副腎原発の腫瘍だった場合 無機能なら放置 摘除必要な腫瘍だった場合、焼灼してもいいのか？</p>
-----	---

No.	症例 4	年齢・性別	33 歳・男性
現病歴	<p>2004 年 4 月 (25 歳) 小脳 HB で発症、腫瘍摘出術 (都内 某大学病院) VHL 疑い、全身精査をしたところ、左 RCC 3 ヶ (2-3cm 大) と脾の multiple cyst が見つかる</p> <p>2004 年 7 月 左腎は RCC のため腎摘手術を受ける。その後、横浜市大病院へ紹介となる。脊髄と頭蓋頸椎移行部に小さな腫瘍 (血管芽腫) を認める</p> <p>2010 年 (31 歳), 左腎 RCC 5 ヶ (max 14mm) を横浜市大病院にて、全て核出術施行、嚢胞性病変も可能な限り切除あるいは焼灼。</p> <p>2011 年 (32 歳), 右 RA 2 ヶみつきり、フォロー中。血管芽腫は数年前に比べやや増大傾向を示す。症状はごくわずかの上肢のしびれのみ。</p>		
問題点	<p>腎癌・腎嚢胞の治療・フォローアップは？</p> <p>頸髄・頭蓋頸椎移行部の腫瘍の手術時期？</p>		

No.	症例 5	年齢・性別	23 歳・女性
現病歴	<p>2012 年 1 月、母親が腎癌に対するラジオ波治療を受ける際に、遺伝相談を希望された。これまで VHL 病に関する検査を受けたことはない。VHL 遺伝子解析で、Exon 1, codon 233, A→G missense mutation を認めた。</p>		
問題点	<p>1. 23 歳未婚女性、VHL 遺伝子変異結果あり。遠方の方で、遺伝カウンセリング等の精神的サポートをどの様に受けることができるか？</p> <p>2. 初回検査で、治療が必要と考えられる 3 病変が確認された。ガイドラインで推奨されている年齢からのスクリーニングが重要と考えられる。VHL 病患者さんにどのように情報を伝えるか？</p>		

No.	症例 6	年齢・性別	15 歳・女性
現病歴	<p>・2010 年 9 月頃から 2 回/月のペースで起床時の頭痛、幻暈、嘔気あり、月経が消失したため、近医小児科を受診。</p> <p>・起立性調節障害の診断で内服加療（漢方薬：詳細不明）が開始となった。</p> <p>・一時的に症状は改善したが、2011 年 12 月頃から徐々に頭痛が増悪し、食欲も低下して（体重：39→35.2kg）登校不可能となった。</p> <p>・同院での脳 MRI で異常を指摘されて当院脳神経外科に紹介となった。</p>		
問題点	<p>思春期に発症しており今後の精神的サポートや遺伝相談をどのように進めていけばよいかご意見を伺いたい。</p> <p>中枢神経系血管芽腫に対する抗 VEGF 抗体（アバスタチン、スーテント）、mTOR 阻害剤（アフィニトール）等のご経験があればその効果をお伺いしたい。</p>		

No.	症例 7	年齢・性別	70 歳・女性
現病歴	<p>55 歳 小脳に嚢胞を指摘</p> <p>58 歳 拡大傾向のため、開頭開窓術</p> <p>62 歳 再度拡大し、嚢胞内にチューブ留置</p> <p>69 歳 歩行時ふらつき、認知機能障害出現</p> <p>70 歳 VP shunt 術</p>		
問題点	<p>今症例の経過や強い vasculogenesis の亢進は、はたして血管芽腫としては非典型的なのか？他に、同様な症例はないのか？</p> <p>VHL 病の他の良性腫瘍でも、同様な経過をたどるものは存在するのか？</p>		

No.	症例 8	年齢・性別	40 歳・男性
現病歴	<p>2008 年 8 月、他院で右腎癌に対する腎部分切除を受けたが、経過観察中に右腎癌を認めたため、ラジオ波治療を希望し、2011 年 1 月当科を受診した。</p>		
問題点	<p>1. 腎癌に対してラジオ波治療を行い、腎機能を温存できているが、将来的に根治手術が必要となる可能性もある。根治手術を考慮し、ラジオ波治療の回数制限が必要か？</p> <p>2. 5 歳になる子供は、これまで VHL 病の検査をうけたことがない。遺伝子検査を含め、何歳ごろに検査を開始すれば良いか？もし VHL 病と分かった時に、どこでもカウンセリング等の必要な対応ができる体制が整えられていない。</p>		

表2 von Hippel-Lindau (VHL) 病 重症度分類 (Ver. 1.0)

1. 中枢神経系血管芽腫

神経症状

-
- N0 中枢神経系血管芽腫を画像上認めない
 - N1 中枢神経系血管芽腫を画像上認めるが神経症状なし
 - N2 軽度の神経症状を認めるが、日常・社会生活に問題なし
 - N3 神経症状を認め、日常・社会生活に問題あるが軽度
 - N4 神経症状を認め、日常・社会生活に支障が大きい
-

2. 網膜血管腫

-
- 0 網膜血管腫を認めない
 - 1 網膜血管腫を認めるが、(網膜滲出性病変がないため)治療の必要がなく、日常・社会生活に問題なし(視力低下なし)
 - 2 網膜血管腫を認め、(網膜滲出性病変に対する)治療によく反応して、日常・社会生活に問題なし(視力低下なし)
 - 3 網膜血管腫を認め、(網膜滲出性病変への)治療に対する反応が不十分で、日常・社会生活に軽度の問題あり(視力低下あり)
 - 4 網膜血管腫を認め、(網膜滲出性病変に対する)治療が困難で、日常・社会生活に支障が大きい(視力低下が著しい)
-

3. 腎癌

-
- R0 腎腫瘍を認めない
 - R1 腎腫瘍を認めるが、即座の治療の必要がなく、日常・社会生活に問題なし。(腎機能障害なし)
 - R2 腎腫瘍を認め、即座の治療が必要である。日常・社会生活に問題なし。(腎機能障害なし)
 - R3 腎腫瘍を認め、即座の治療が必要である。日常・社会生活に問題があるが軽度。(腎機能障害軽度)
 - R4 ① 腎腫瘍を認め、即座の治療が必要である。日常・社会生活に支障が大きい。(腎機能障害高度)
 - ② 遠隔転移巣を有する。
-

注] 治療後で腫瘍はないが、腎機能障害がある場合も eGFR の基準に準じる。

腎機能正常とは eGFR が 60ml/min 以上の例とする。

腎機能障害軽度とは eGFR が 30-60ml/min 以上の例とする。

腎機能障害高度とは eGFR が 30ml/min 未満の例とする。

4. 褐色細胞腫

- Ph0 画像および内分泌生化学検査上、褐色細胞腫を認めない
- Ph1 褐色細胞腫を画像上認めるが、内分泌症状なし
- Ph2 内分泌症状⁽¹⁾を認めるが薬物コントロール⁽²⁾が良好で、日常・社会生活に問題なし
- Ph3 内分泌症状⁽¹⁾を認め、薬物コントロール⁽²⁾が不十分で、日常・社会生活に軽度の問題あり (カルノフスキーPS 90-70)
- Ph4 ① 内分泌症状⁽¹⁾を認め、薬物コントロール⁽²⁾が困難で、日常・社会生活に支障が大きい(カルノフスキーPS 60 以下)
② 悪性褐色細胞腫で、遠隔転移巣を有する。

(1) 内分泌症状とは、褐色細胞腫からのカテコラミン過剰分泌状態、あるいは手術後で副腎皮質ホルモンの低下あるいは不全状態を含む

(2) 薬物コントロールとは、カテコラミン過剰分泌時の降圧剤(α β 遮断薬など)、あるいは副腎機能低下時の皮質ホルモン補充を含む

5. 膵神経内分泌腫瘍

- PNET 0 膵神経内分泌腫瘍を認めない。
- PNET 1 膵神経内分泌腫瘍を認めるが経過観察で良く、日常・社会生活に支障なし。
- PNET 2 膵神経内分泌腫瘍を認め、治療が必要である。日常・社会生活に問題ないか、軽度の支障あり。
- PNET 3 膵神経内分泌腫瘍および遠隔転移を認め、治療が必要である。日常・社会生活に問題ないか、軽度の支障あり。
- PNET 4 膵神経内分泌腫瘍および遠隔転移を認め、治療が必要である。日常・社会生活に支障が大きい。

6. 膵のう胞

- PC0 膵嚢胞を認めない。
 - PC1 膵嚢胞を認めるも症状なし。日常・社会生活に支障なし。
 - PC2 膵嚢胞により症状を認めるが、治療の必要がなく、日常・社会生活に支障は軽度である。
 - PC3 膵嚢胞により腹痛などの症状や膵内外分泌機能低下を認め、治療が必要である。日常・社会生活に支障は軽度である。
 - PC4 膵嚢胞により腹痛などの症状や膵内外分泌機能低下を認め、治療が必要である。日常・社会生活に支障が大きい。
-

チェックリスト 平成 年 月 日

	中枢神経系 血管芽腫	網膜 血管腫	腎癌	褐色 細胞腫	腓神経 内分泌腫瘍	腓のう胞
0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

※ 重症度は、「4」が1つ、もしくは「3」が2つ以上を最重症とする。

(参考資料)

カルノフスキー(Karnofsky)指標

PS 指標	意味
100%	正常、臨床症状なし
90%	軽い臨床症状あるが、正常の活動可能
80%	かなり臨床症状あるが、努力して正常の活動可能
70%	自分自身の世話はできるが、正常の活動・労働することは不可能
60%	自分に必要なことはできるが、ときどき介助が必要
50%	病状を考慮した看護および定期的な医療行為が必要
40%	動けず、適切な医療および看護が必要
30%	全く動けず、入院が必要だが死はさしせていない
20%	非常に重症、入院が必要で精力的な治療が必要
10%	死期が切迫している
0%	死

表3 VHL 病患者の重症度分類 一覧表

No.	中枢神経系	網膜血管腫	腎癌	褐色細胞腫	膵神経 内分泌腫瘍	膵のう胞	
1	0	0	0	2	1	0	
2	0	0	0	4	0	0	最重症
3	2	0	0	1	0	1	
4	2	0	0	0	0	1	
5	0	0	1	1	0	2	
6	3	3	3	0	0	0	最重症
7	0	3	2	0	1	1	
8	3	0	2	0	0	2	
9	0	0	0	0	0	1	
10	1	1	0	0	0	0	
11	2	1	0	0	0	0	
12	4	4	0	0	0	1	最重症
13	2	1	2	1	1	1	
14	4	0	3	0	0	1	最重症
15	1	1	3	1	1	1	
16	0	0	0	2	4	0	最重症
17	2	3	2	0	0	0	
18	0	0	4	0	1	1	最重症
19	0	4	1	0	0	1	最重症
20	3	0	1	0	2	3	
21	0	1	0	4	4	4	最重症
22	2	0	0	1	0	1	
23	0	3	1	2	3	0	最重症
24	0	4	4	0	0	1	最重症
25	4	4	4	0	0	2	最重症
26	0	2	0	3	0	0	
27	2	0	0	0	0	1	
28	4	0	0	0	0	1	最重症
29	1	3	0	3	0	0	最重症
30	2	4	4	0	0	1	最重症
31	1	0	0	0	0	2	
32	4	1	0	0	0	0	最重症
33	3	0	1	0	1	1	
34	2	0	1	0	0	1	
35	2	0	0	2	2	0	
36	2	1	0	0	0	4	最重症
37	1	2	0	1	0	2	
38	0	1	0	4	4	0	最重症
39	4	3	1	1	1	1	最重症
40	2	0	0	0	0	1	
41	2	0	0	0	0	0	
42	0	3	0	1	0	0	
43	3	4	0	0	0	1	最重症
44	4	3	0	0	4	4	最重症
45	3	0	3	0	0	1	最重症
46	2	1	1	0	0	2	

最重症者 21

図 1~6 各疾患の重症度分類分布

図 1 中枢神経系血管芽腫

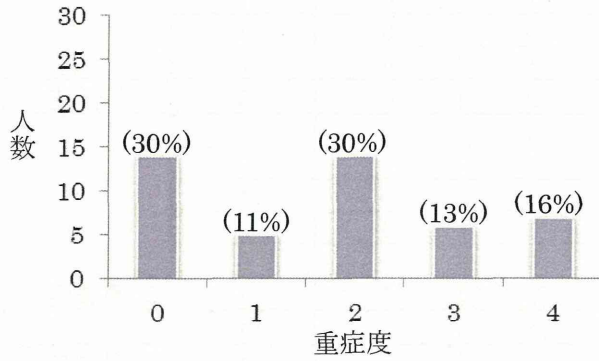


図 4 褐色細胞腫

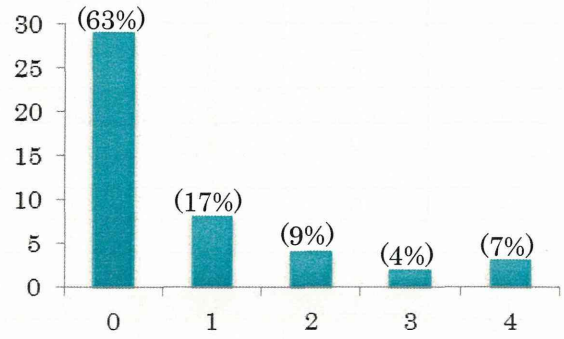


図 2 網膜血管腫

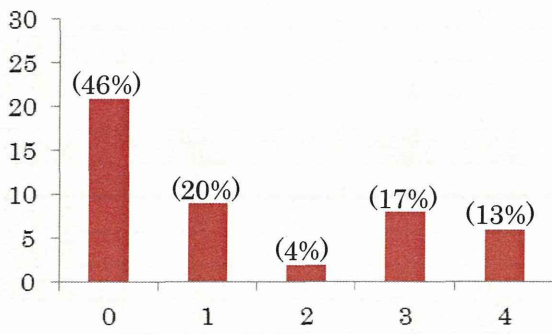


図 5 膵神経内分泌腫瘍

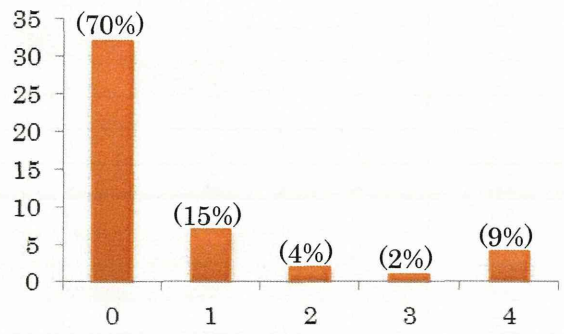


図 3 腎癌

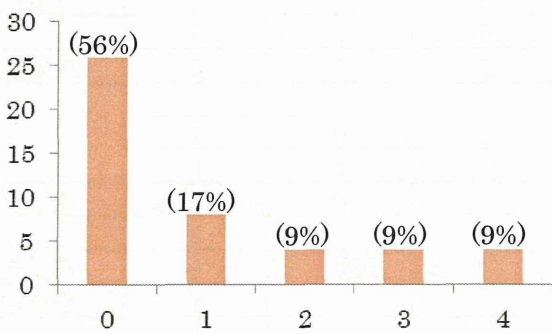


図 6 膵のう胞

