

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
中村英二郎 京都大学大学院医学研究科メディカルイノベーションセンター
櫻井 晃洋 札幌医科大学医学部遺伝医学

【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、膵神経内分泌腫瘍に対して根本的な治療はない。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、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 の向上をめざし、早期治療にて病気と共存する事を目的として研究を遂行した。また、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 病ホームページに直接相談可能とした。ガイドラインを利用した診断治療カンファレンスを 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。

平成 25 年度は、VHL 研究班員を主体として医師を対象に重症度分布調査を行ったところ、回答数は 95 名、最重症者は 26% (25/95 名) という結果となった。疾患別では重症度 4 の患者は、中枢神経系腫瘍：13% (12/95 名) 網膜血管腫：6% (6/95 名) 腎癌：2% (2/95 名) 褐色細胞腫：1% (1/95 名) 膵神経内分泌腫瘍：3% (3/95 名) 膵嚢胞：0% (0/95 名) で、患者主体の調査と比べて、重症度 4 の頻度が減少していた。全体的に患者主体のもの比べると、分布傾向はほぼ同様であったが、医師主体の調査では最重症者は減少した。これにより、医師の客観的な判断と患者の判断では重症度の認知が異なることが明らかとなった。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

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
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病態
制御学講座脳神経外科 准教授

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

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
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

中村英二郎

京都大学大学院医学研究科メディカル
イノベーションセンター 特定准教授

櫻井 晃洋

札幌医科大学医学部遺伝医学 教授

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、隣神経内分泌腫瘍、隣のう胞に対して現在のところ、根本的な治療法はない。一般的な診断治療・経過観察が困難な疾患である。平成 25 年度は 24 年

度と同様に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、研究を継続した。VHL 病者会と連携協力して、患者登録や、ガイドライン、ガイドブックの内容を踏襲し 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。昨年と同様に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病の疾患の重症度分類を用いて、重症度判定システムを構築して医師主体にその試験的な運用を行い、昨年の患者主体のものと比較した。

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)

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改良

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、重症度分類の改良を図った。

3．班員による重症度判定システムの運用

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研究班員を主体に医師を対象としたVHL病患者における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6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回答した(表1)。本年の新しい問題として子宮卵巣及びその周囲組織の嚢胞性疾患について診断と治療の相談依頼があり、この点について今後のガイドライン、ガイドブックの拡充の必要性が見いだされた。また、内耳リンパ管腫についても同様の問題が明らかになった。

2．VHL病の各病態について重症度分類の改良

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)を引き続き使用し、調査を継続した。

平成25年は完成されなかったが、上記に挙げた、子宮卵巣周囲の嚢胞性疾患と内耳リンパ管腫についての重症度分類の作成の必要性が明らかとなった。来年度、班の継続が可能となり次第、その点を改良する予定である。

3．班員による重症度判定システムの運用

高知大学医学部倫理委員会にて承認を得て、VHL 病研究班班員の専門医師主体で重症度の分布調査を施行した。

その結果では、回答数 95 名のうち最重症者は、26% (25/95 名) であった。疾患別では重症度 4 の患者は、中枢神経系腫瘍：13% (12/95 名)、網膜血管腫：6% (6/95 名)、腎癌：2% (2/95 名)、褐色細胞腫：1% (1/95 名)、膵神経内分泌腫瘍：3% (3/95 名)、膵嚢胞：0% (0/95 名) で、平成 24 年度に行った患者主体のものと比べると重症度 4 の頻度が減少していた (表 2) (図 1~6)。

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、昨年と同様に 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 6 症例を提示した。

重症度分類については、本年度、新たに子宮卵巣周囲の嚢胞性疾患と内耳リンパ管腫についての疾患の理解と重症度分類の必要性が認識された。

昨年度作成した重症度分類を高知大学医学部倫理委員会の承認を得て、疫学的調査目的で VHL 病研究班班員の専門医主体で重症度の分布調査を行った。その結果では患者主体のものと比べると、分布傾向はほぼ同様であったが、医師主体の調査では最重症者は減少した。医師の客観的な判断と患者の判断では重症度の認知が異なることが明らかとなった。

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。医師主体の重症度分布調査の結果では患者主体のものと比べると、分布傾向はほぼ同様であったが、医師主体の調査では最重症者は減少した。医師の客観的な判断と患者の判断では重症度の認知が異なることが明らかとなった。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

J Transl Med Epidemiol 2(1): 1018,
2014

G . 研究発表

論文発表

- 1) Shuin T, Yamasaki I, et al. A proposed clinical grading system to Define Impaired organ function and quality of life in patients with von Hippel-Lindau (VHL) Disease in Japan.

**I . 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

表 1 症例検討会症例一覧

No.	症例 1	年齢・性別	30 歳・男性
現病歴	<p>【既往歴】特に無し 【家族歴】特に無し 【現病歴】強い頭痛とめまいが出現。前医に救急搬送。画像上、小脳腫瘍と水頭症あり、翌日、当院に転送。1 週後、準緊急で開頭腫瘍摘出術を施行 【身体所見】右小脳失調、右聴力低下</p>		
問題点	<p>遺伝子検査上は、VHL 病ではないが、小脳の血管芽腫と腓嚢胞があり、臨床上是 VHL 病と診断される症例である。今後の経過観察はどのように行うべきか。</p>		

No.	症例 2	年齢・性別	58 歳・女性
現病歴	<p>20 歳 両側褐色細胞腫、片側全摘、反対側部分切除、 27 歳 網膜血管腫、凍結療法にて右目失明。 同時に小脳血管芽腫を手術治療した。 現在、延髄に血管腫があるが、約 30 年間腫瘍増大無し。 58 歳 中枢神経系、眼以外の定期検診を受けておらず、今回、腎、腓臓に腫瘍を認めた。 腓臓、腓頭部腫瘍、直径 2cm 以上、腓全摘予定。 腎臓は、左腎下極に大きな腫瘍あり。上記と同じ日に左腎摘予定。 右腎下極に 3-4cm の腫瘍あり、上記の手術とは別に部分切除予定。 手術の内容、方法などについてセカンドオピニオン目的で来院。</p>		
問題点	<p>腓腫瘍は PNET と考えてよいのか。</p>		

No.	症例 3	年齢・性別	18 歳・女性
現病歴	<p>16 歳 頭痛、嘔吐、歩行困難出現 多発性小脳血管芽腫、C3 血管芽腫、Th4 血管芽腫を認めた。 17 歳 小脳血管芽腫摘出術、網膜血管腫に対して光凝固術</p>		

	<p>18 歳 脾嚢胞、副腎嚢胞、C1, C3, Th4 血管芽腫を経過観察中。</p> <p>17 歳の時から下腹部の多嚢胞性病変に対して、経過観察中。2013 年 7 月、月経不順、不正性器出血あり産婦人科受診。</p> <p>2013 年 3 月に直径 5-6cm 大であった右卵巣嚢腫が 8cm 大に増大。</p> <p>腫瘍マーカーは異常なし。腹部症状なし。</p>
問題点	未婚の 18 歳女性であり手術適応があるかどうか。

No.	症例 4	年齢・性別	27 歳・女性
現病歴	<p>2002/10(16 歳) 当院にて脳室血管芽腫摘出術 母親が VHL で加療 (RCC、HB)</p> <p>2009/3 (23 歳) 両腎腫瘍指摘</p> <p>2009/7 (23 歳) 右腎癌に RFA</p> <p>2011/3 (25 歳) 左腎癌に RFA</p> <p>2012/6 (26 歳) 脊髄血管芽腫摘出術施行</p> <p>2012/8 (26 歳) 両側腎癌に対して凍結療法 (3 回)</p> <p>2013/7 (27 歳) 高血圧・糖尿病増悪あり他院で精査</p> <p>腹部 MRI で右副腎に褐色細胞腫の疑いあり。内分泌検査の結果、褐色細胞腫と診断された。2013/11 鏡視下右副腎摘出術(部分切除)施行。</p> <p>腫瘍マーカーは異常なし。腹部症状なし。</p>		
問題点	<ol style="list-style-type: none"> 1. 褐色細胞腫 手術のタイミング 2. 部分切除でよかったか? 3. 今後の Follow はどうすればよいか? 		

No.	症例 5	年齢・性別	28 歳・男性
現病歴	<p>(既往歴) なし、(家族歴) VHL なし</p> <p>(現病歴)</p> <p>2013/2 月 頭痛で発症</p> <p>MRI : 小脳 tumor 大 1 ケ+小複数, HB susp</p> <p>2013/3 月 切除手術 2 ケ、病理: HB、眼底検査: 右血管腫複数</p> <p>腹部 CT: 脾頭部腫瘍 20 mm 大 右腎腫瘍 24 mm 大、両側腎嚢胞複数</p> <p>精巣上体頭部腫瘍右 10mm、左 5mm 大</p> <p>治療経過</p> <p>2013/3 月 小脳 Tumor 2 ケ切除術施行、病理: HB</p> <p>2013/5 月 (brain ope より 39 日目) 胆嚢摘出術+脾腫瘍核出術</p> <p>病理: P-NET, G1</p> <p>2013/9 月 (4mo 後) 右腎腫瘍核出術+嚢胞焼灼術</p> <p>病理: clear cell RCC, 25mm, G1</p> <p>2013/10 月 右網膜血管腫レーザー治療</p>		

No.	症例 6	年齢・性別	38 歳・男性
現病歴	<p>主訴：膵内分泌腫瘍の肝転移に対するセカンドオピニオン 病歴</p> <p>1989 年 高血圧加療開始</p> <p>1989 年 右網膜血管腫に対してレーザー治療</p> <p>1990 年 両側褐色細胞腫に対して両側副腎摘出。 デキサメタゾン 0.5mg/day 内服中。</p> <p>2004 年 人間ドックで膵頭部に 4cm 大の腫瘤と多発性肝転移を指摘される。</p> <p>2005 年 3 月幽門輪温存膵頭十二指腸切除術施行。</p> <p>2008 年 2 月 CT にて肝転移の個数、サイズともに増大。 サンドスタチン LAR の治療開始、肝転移巣は徐々に増大。</p> <p>VHL 遺伝子検査 Exon2, 371 番目の C T 変異により、Thr Ile へアミノ酸置換。</p>		
問題点	<p>(1) 肝転移巣が徐々に増大している。今後の治療法はどうすればよいか？</p> <p>(2) 15 歳と 12 歳の 2 人の子供は、現在のところ症状がないため VHL 病に対する検査は、遺伝子検査を含め受けていない。VHL 病の説明や検査を受けるタイミングは、いつが良いか？</p>		

表 2 医師主体の重症度分類分布調査結果一覧

No.	年齢	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	41	1	0	1	0	0	3	
2	45	1	3	1	0	0	1	
3	22	1	1	0	0	0	1	
4	35	1	2	0	0	0	1	
5	38	1	1	1	0	0	1	
6	33	1	0	0	0	0	1	
7	40	1	0	0	0	0	0	
8	24	1	0	0	1	0	1	
9	42	0	0	0	0	0	1	
10	46	1	3	0	1	1	1	
11	16	1	0	0	0	0	0	
12	38	4	1	0	0	0	1	最重症
13	47	3	0	0	2	1	1	
14	61	1	0	0	0	0	1	
15	41	1	0	1	0	0	1	
16	35	1	0	1	0	0	1	
17	69	0	0	0	0	0	1	
18	42	2	3	0	0	0	1	
19	46	1	2	0	0	0	1	
20	33	2	0	0	0	0	1	
21	39	1	0	0	0	0	1	
22	44	1	0	0	0	0	1	
23	37	1	0	0	0	0	1	
24	29	1	2	0	0	0	1	
25	69	1	3	0	0	0	1	
26	52	3	1	0	0	4	0	最重症
27	50	3	3	3	0	0	1	最重症
28	78	2	0	0	0	0	1	
29	42	2	0	0	0	1	1	
30	48	1	0	1	0	0	1	
31	32	4	3	0	0	0	1	最重症
32	45	3	0	1	0	0	1	
33	20	0	0	0	0	0	1	

34	48	1	0	1	0	0	1	
35	43	1	0	0	0	0	1	
36	38	2	0	1	0	0	1	
37	41	3	0	1	0	0	1	
38	16	4	0	1	0	0	1	最重症
39	58	1	0	1	0	0	1	
40	59	1	1	0	0	0	1	
41	50	2	1	0	0	0	1	
42	45	2	0	4	1	0	2	最重症
43	47	4	4	1	0	0	1	最重症
44	24	3	0	3	0	0	1	最重症
45	33	0	0	0	0	0	1	
46	49	3	1	2	0	0	3	最重症
47	39	2	0	0	0	0	1	
48	84	4	1	1	0	0	1	最重症
49	59	1	1	1	0	0	1	
50	37	1	0	1	0	0	1	
51	61	1	1	4	0	0	2	最重症
52	27	3	1	1	0	1	3	最重症
53	77	1	0	1	0	0	2	
54	47	2	0	3	0	0	1	
55	52	3	4	1	0	0	1	最重症
56	46	4	0	1	0	0	1	最重症
57	31	1	0	0	1	0	1	
58	27	3	3	1	0	0	1	最重症
59	46	1	1	1	0	0	1	
60	42	1	0	0	0	0	0	
61	25	0	0	1	0	0	1	
62	62	1	2	3	1	0	1	
63	50	4	4	3	0	1	1	最重症
64	39	1	0	0	0	0	0	
65	50	4	0	3	0	0	1	最重症
66	66	1	0	0	0	1	1	
67	36	1	3	1	0	0	1	
68	39	4	4	2	0	1	1	最重症
69	46	1	1	0	0	3	0	
70	41	1	0	0	0	1	3	
71	43	0	0	0	0	0	3	
72	27	3	2	0	0	0	1	
73	47	4	3	1	0	0	0	最重症
74	43	1	0	0	0	0	1	
75	16	3	2	2	0	0	0	
76	28	1	0	0	0	0	1	
77	30	1	0	1	0	0	1	
78	51	0	0	0	0	0	1	
79	20	3	0	0	0	0	0	
80	38	1	1	0	4	4	1	最重症
81	25	2	4	0	0	0	0	最重症
82	7	0	0	0	0	0	0	
83	65	3	1	0	0	0	1	
84	43	3	1	0	0	0	0	
85	34	1	0	0	0	0	0	
86	5	0	0	0	0	0	0	
87	36	4	1	0	0	0	0	最重症
88	49	1	1	0	0	0	0	
89	65	4	0	3	0	4	0	最重症
90	37	1	1	1	0	1	1	
91	11	0	1	0	0	0	0	
92	12	0	4	0	0	0	0	最重症
93	57	2	0	1	0	1	1	
94	27	3	3	0	0	0	3	最重症
95	55	0	1	3	0	1	1	

図1 中枢神経系血管芽腫

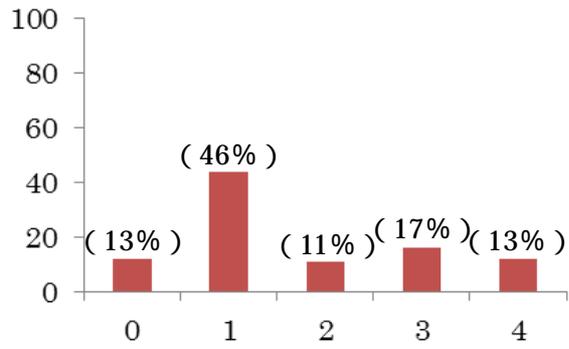


図4 褐色細胞腫

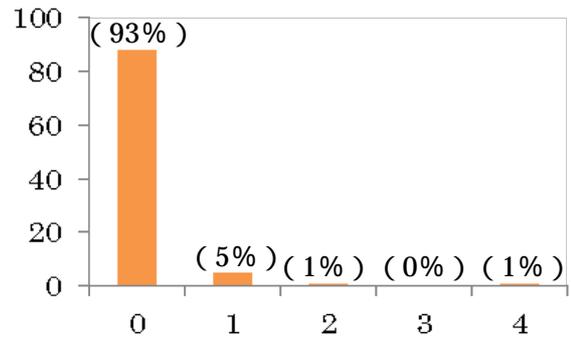


図2 網膜血管腫

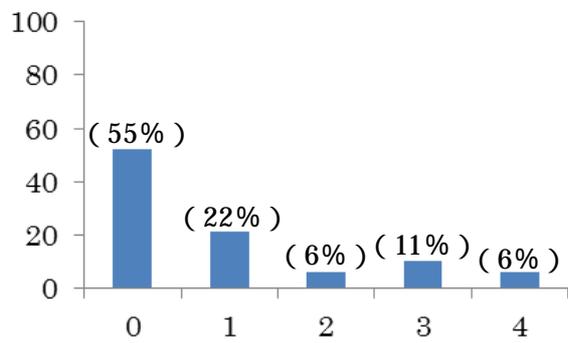


図5 膵神経内分泌腫瘍

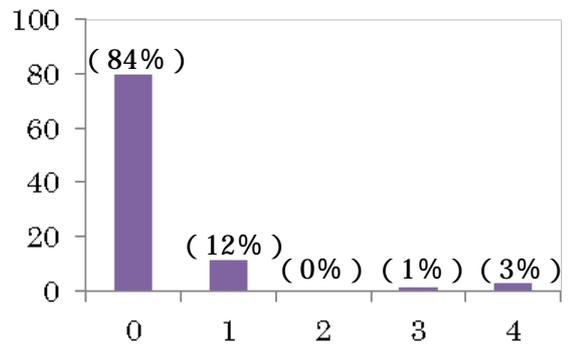


図3 腎癌

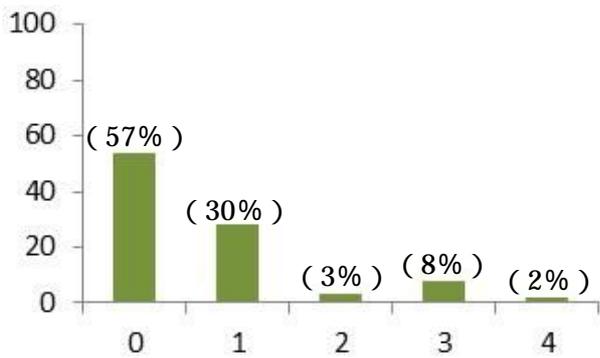


図6 膵のう胞

