

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重症度分類

研究報告者 菅野 洋 横浜市立大学医学部脳神経外科学

【研究要旨】

フォン・ヒッペル・リンドウ（VHL）病に伴う中枢神経系血管芽腫は、VHL 病では最も高率に認められる病変であり、平均初発年齢は 20 歳代後半である。中枢神経系血管芽腫は、小脳、脊髄、脳幹、下垂体に好発するが、大脳には認められるのは稀である。VHL 病では、弧発性の血管芽腫と比べて、脊髄の血管芽腫の発生が多く、脊髄血管芽腫は QOL の低下の原因になることが多い。VHL 病に伴う中枢神経系血管芽腫を QOL を指標として、腫瘍が画像上認められないグレード N0 から重度の神経症状を認め著しく日常生活に支障のある 4 まで 5 段階に重症度分類することを試みた。この結果、中枢神経系血管芽腫を認める 109 例中、グレード N1 が 63 例(56.8%)、グレード N2 が 29 例(26.1%)、グレード N3 が 8 例(7.2%)、グレード N4 が 9 例(8.1%)であった。以上の結果、比較的重度のグレード 3,4 に分類されたのは 15.3%であり、大多数は全く症状がないか軽度の障害に留まっていることが明らかとなった。今後は、中枢神経系血管芽腫以外の病変も含めて、総合的に重症度を検討する予定である。

A . 研究目的

フォン・ヒッペル・リンドウ病は、多臓器に腫瘍/嚢胞性病変の生じる常染色体優性の遺伝性疾患で母班症の一種である。同疾患で見られる主な病変は、中枢神経系血管芽腫（約 80%）、網膜血管腫（約 70%）、腎癌（約 50%）、褐色細胞腫（約 20%）、隣神経内分泌腫瘍（約 15%）、内耳リンパ嚢腫（約 10%）である。本疾患では、多臓器に生じる病変のために、QOL が低下してくることがしばしば見られ、特に最も高頻度に認められる病変である中枢神経系血管芽腫は、QOL 低下の原因になることが多い。このため、中枢神経系血管芽腫の患者の重症度分類を

作成し、患者をそれに当てはめて分類することは重要と考えられる。さらに他臓器の病変の重症度を合わせて、評価することで、患者の QOL に対応した分類が可能となり、この総合評価に基づいて、医療サービスの段階を決める目安になるものと期待される。

B . 研究方法

厚生労働省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」の研究班により、全国の主な病院の脳神経外科、泌尿器科、眼科等に対して、アンケート調査を施行した。アンケート調査の結果、フォン・ヒッペル・リンドウ病患者は

294 例集計され、そのうち 200 例が中枢神経系血管芽腫を伴っていた。このうちで、アンケートの記載の整った 109 例を対象とし、以下の表のグレード分類に基づいて分類した。

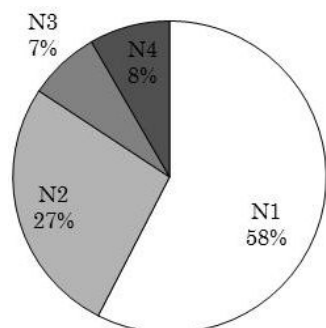
表 1. 中枢神経系血管芽腫の重症度分類

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

C . 研究結果

フォン・ヒッペル・リンドウ病患者 294 例のうち、中枢神経系血管芽腫を認めない患者は 94 例(31.9%)であった。中枢神経系血管芽腫を有し、QOL の評価が可能であったフォン・ヒッペル・リンドウ病患者 109 例のうち、グレード N1 が 63 例(56.8%)、グレード N2 が 29 例(26.1%)、グレード N3 が 8 例(7.2%)、グレード N4 が 9 例(8.1%)であった。以上の結果、比較的重度のグレード N3,4 に分類されたのは 15.3%であり、大部分(84.7%)は全く症状がないか軽度の障害に留まっていることが明らかとなったが、15.3%は日常・社会生活に支障があることも明らかとなった。グレード 1 以上の分布を図で示す。

図 1. 中枢神経系血管芽腫の重症度分布



D . 考察

フォン・ヒッペル・リンドウ病においては、中枢神経系血管芽腫がその病変として最も高頻度に認められ、中枢神経系血管芽腫がフォン・ヒッペル・リンドウ病患者の QOL に関与する病変としても最も高頻度であると思われる¹⁾。中枢神経系血管芽腫は、小脳、脊髄、脳幹に好発するが、弧発性の血管芽腫に比べて、フォン・ヒッペル・リンドウ病患者においては、脊髄血管芽腫の割合が多く、小脳血管芽腫よりも多いとの報告も認められる²⁾。脊髄血管芽腫は、四肢の運動麻痺、知覚障害をその症状とし、四肢の麻痺を生じると QOL に大きな影響がある。多発性に腫瘍が出来やすいのがフォン・ヒッペル・リンドウ病の特徴であり、脊髄血管芽腫でも多発性に生じると治療が困難となり、QOL に響いてくる。また、脊髄血管芽腫では一定以上の大きさになると手術を行ったのちに後遺症を乗じる可能性が高まり、QOL に影響を及ぼすことも報告されている³⁾。QOL に小脳血管芽腫では、小脳半球にある限りは切除しても神経症状が軽度ですむことが多いが、小脳脚付近にある場合や、脳幹に隣接していたり、脳神経を巻き込んでいるような場合は、QOL に大きな影響がある。脳幹血管芽腫は、頻度が少ないが、あれば QOL に大きく影響する。フォン・ヒッペル・リンドウ病では、血管芽腫が多発性に若年から生じ、多数回の手術になることの方が多い。手術の回数は QOL に影響することも分かっているが、年齢が若いときに血管芽腫を発症したほうが、むしろその後に QOL はよいことも分かっている¹⁾。これは、若い時に発症し、その後、医療機関でフォローアップがきちんとなさ

れて、適切は治療を受けられれば、高い状態で QOL が維持できるのではないかと考えられる。

中枢神経血管芽腫の重症度分類は、フォン・ヒッペル・リンドウ病の QOL を評価する上で有用であり、今後は、中枢神経系血管芽腫以外の病変も含めて、総合的に重症度を検討する予定である。

E . 結論

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 5 段階の重症度分類を試みた。この結果、中枢神経血管芽腫を認める患者のうちの 84.7%は全く症状がないか軽度の障害に留まっていることが明らかとなったが、一方 15.3%は日常・社会生活に支障があることも明らかとなった。中枢神経血管芽腫の重症度分類は、フォン・ヒッペル・リンドウ病の QOL を評価する上で有用である。

F . 参考文献

- 1) Kanno H, Yamamoto I, Nishikawa R, Matsutani M, Wakabayashi T, Yoshida J, Shitara N, Yamasaki I, Shuin T, and Clinical VHL Research Group in Japan Spinal cord hemangioblastomas in von Hippel - Lindau disease Spinal Cord 47(6):447-452, 2009
- 2) Wanebo JE, Lonser RR, Glenn GM, Oldfield EH. The natural history of hemangioblastomas of the central nervous system in patients with von Hippel-Lindau disease. J Neurosurg 98:82-94, 2003
- 3) Kanno H, Kuratsu J, Nishikawa R, Mishima K, Natsume A, Wakabayashi T,

Houkin K, Terasaka S, Shuin T: Clinical features of patients bearing central nervous system hemangioblastoma in von Hippel-Lindau disease. Acta Neurochirurgica 155(1):1-7, 2013

G . 研究発表

1. 論文発表

外国語論文

- 1) Kanno H, Higashida T, Kubo A. Role of the von Hippel-Lindau Tumor Suppressor Protein in Neuronal Differentiation of Somatic Stem Cells and its Application to Neuronal Regeneration: A Review. J Transl Med Epidemiol. 2(1); 1013, 2014
- 2) Kanno H, Kuratsu J, Nishikawa R, Mishima K, Natsume A, Wakabayashi T, Houkin K, Terasaka S,, Shuin T: Clinical features of patients bearing central nervous system hemangioblastoma in von Hippel-Lindau disease. Acta Neurochirurgica. 155(1):1-7, 2013
- 3) Kanno H, Kubo A, Yoshizumi T, Mikami T, Maegawa J. Isolation of multipotent nestin-expressing stem cells derived from the epidermis of elderly humans and TAT-VHL peptide-mediated neuronal differentiation of these cells. Int J Mol Sci. 14:9604-9617, 2013.
- 4) Kanno H, Sato H, Yokoyama TA, Yoshizumi T, Yamada S. The VHL tumor suppressor protein regulates

tumorigenicity of U87-derived glioma stem-like cells by inhibiting the JAK/STAT signaling pathway. Int J Oncol. 42: 881-886, 2013.

2. 学会発表

- 1) 菅野 洋, 倉津純一, 西川 亮, 三島一彦, 夏目敦至, 若林俊彦, 寶金清博, 寺坂俊介, 執印太郎. フォン・ヒッペル・リンドウ病における中枢神経系血管芽腫の臨床像. 第 72 回日本脳神経

外科学会、横浜、2013 年 10 月

- 2) 菅野 洋, 中野渡 智, 村田英俊. von Hippel-Lindau 病に伴う中枢神経系血管芽腫の外科治療. 第 31 回日本脳腫瘍学会、宮崎、2013 年 12 月

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・リンドウ病における病態解明の今後の研究に対する展望

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】

最近 iPS 細胞が発見されて以来、その臨床的実用化が試みられている。フォン・ヒッペル・リンドウ (VHL) 病の研究においても、その有用性が指摘されており、VHL 病の病態解明の新しい方法になる可能性がある。しかし、現時点ではどのような方法で iPS 細胞を利用していくか検討中の段階である。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。1993 年に原因遺伝子 (VHL 遺伝子) も同定され、その遺伝子産物の分子生物学的機能についても解明されてきている。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。このような概念からも iPS 細胞によって、多臓器に応用できれば有用性はきわめて高いと思われる。まだ準備段階ではあるが、中枢神経系の血管芽腫の病態解明に iPS 細胞の応用を検討している。

A . 研究目的

VHL 病は常染色体優性遺伝の形式をとる遺伝疾患であり、VHL 家系から発症する場合と、特発的に遺伝子異常が起こり発症する場合がある。中枢神経系では小脳に血管芽腫が発生することが多く、のう胞を伴ったりすることが多い。このような病態に関してはまだまだ解明されておらず、従来の方法では解明できないために、iPS 細胞に期待している。iPS 細胞を用いた中枢神経系血管芽腫の病態解明を研究目的とする。

B . 研究方法

1. VHL 病の iPS 細胞の樹立をおこなう。
2. iPS 細胞を用いた実験計画を構築する。

C . 研究結果

様々な iPS 細胞を用いた研究を理解することによって、VHL 病の iPS 細胞を樹立し、それをどのように使用して研究成果を得るかを検討した。

D . 考察

iPS 細胞を用いた研究は魅力的である反面、費用面や実験の難しさなどが課題としてあがってくる。それぞれの課題をどのように克服していくべきかを検討する必要がある。

E . 結論

今後は、実際に iPS 細胞をもちいた中枢神経系血管芽腫の病態解明という研究に取

り組み、何らかの成果をあげることが最優先課題である。

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

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 ：脳幹部血管芽腫に対する手術治療

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 北海道大学病院脳神経外科

【研究要旨】

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約 10%は脳幹部に発生する。元来血管芽腫は極めて血管富む腫瘍で、脳幹部に発生した場合手術は極めて困難である。我々は機能イメージングによる術前評価、術前塞栓術、術中モニタリング、術中血管造影、術中インドシアニングリーン蛍光血管撮影を行いながら手術をしている。これらのモダリティを駆使することによってより安全な手術が可能となった。

A . 研究目的

頭蓋内血管芽腫は極めて血管に富む腫瘍でありまた脳幹部等の外科的摘出が困難な部位に発生することも稀ではない。その手術戦略は脳動静脈奇形のそれと酷似する。我々が本疾患に対して行っている術前腫瘍塞栓と術中インドシアニンググリーン蛍光血管撮影（ICG-VA）の方法を報告する。

B . 研究方法

術前腫瘍塞栓は術当日の朝に全身麻酔・MEP 等のモニター下に行った。マイクロカテーテルにて選択的なカニューレーションが可能な腫瘍血管に 33% NBCA を slow injection することで塞栓した。術中 ICG-VA は Zeiss 社 OPM Pentero® に搭載された INFRARED800® を使用し ICG 0.1-0.3 mg/kg を末梢静脈から投与し腫瘍血管と正常血管の判別ならびに腫瘍摘出後の残存病変の有無を判定した。

C . 研究結果

術前塞栓では全ての症例で部分塞栓は可能であった。塞栓に伴う頭蓋内出血や静脈梗塞はなかった。術中 ICG-VA では occipital transtentorial approach で摘出した中脳背側病変以外は腫瘍血管と正常血管との分離が良好であった。腫瘍栄養血管を遮断しながら腫瘍内の血流を十分に減じたのちに摘出術を行うことが可能であった。残存病変の評価は全例可能で術後 MRI との乖離はなかった。

D - E . 考察と結論

脳幹部術前腫瘍塞栓は塞栓後の静脈灌流障害や腫瘍内出血を回避するために同日朝に行い塞栓後速やかに手術を行った。また術中 ICG-VA は腫瘍栄養動脈、正常動脈、腫瘍静脈を視覚的に鑑別でき、栄養動脈の確保に極めて有用であった。

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) 寺坂俊介、宝金清博、他：術前腫瘍塞栓と術中インドシアニングリーン蛍光血管撮影を用いた頭蓋内血管芽腫の手術 第18回日本脳腫瘍の外科学会(大津) 2013/09/19-20

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・リンドウ病の診療指針に基づく診断治療体制確立の研究

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】

1. 引き続き血管芽腫症例についてフォン・ヒッペル・リンドウ病の臨床的スクリーニングを行ったが、該当症例は無かった。
2. 昨年作成の重症度分類の評価を行った。
3. ウェブ会議による症例検討会に参加した。

A. 研究目的

1. フォン・ヒッペル・リンドウ病症例を渉猟し、診断する。
2. フォン・ヒッペル・リンドウ病重症度分類を評価する。
3. ウェブ会議による症例検討を定期的に行う。

B. 研究方法

1. 2013年度は4例の血管芽腫症例の手術を行った。診断は病理学的に確認した。フォン・ヒッペル・リンドウ病の以下の診断基準に従って臨床的に検索した。

散発例

二つ以上の網膜もしくは中枢神経血管芽腫

一つの網膜もしくは中枢神経結果芽腫に加えて腎嚢胞、脾嚢胞、腎癌、褐色細胞腫、内リンパ嚢胞腺腫、精巣上体嚢胞腺腫、脾神経内分泌腫瘍の少なくとも1病変を合併する。

家族歴あり

網膜血管腫、中枢神経血管芽腫、褐色細胞

腫、多発性脾嚢胞、精巣上体嚢胞腺腫、多発性腎嚢胞の一つを発症する。

2. 2012年度に作成した重症度分類の評価を、実際の症例を用いて行った。

重症度	記述
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

N3 と N4 の判定基準は、自立できるか否かで判断する。

3. ウェブを用いたテレビ会議を複数回行って症例検討を開催した。

C. 研究結果

1. 2013年度は表の4例の血管芽腫症例の手術を行った。診断は病理学的に確認した。フォン・ヒッペル・リンドウ病

の以下の診断基準に従って臨床的に検索したが、該当する症例は無かった(表1)。

2. 重症度分類の評価は進行中である。
3. 本疾患は全身に病変が発生するために、他臓器の専門家との意見交換が極めて重要である。その意味で、居ながらにして画像を囲んだ会議が可能なウェブ症例検討会は極めて有用であった。

D. 考察

フォン・ヒッペル・リンドウ病は10万人に3人程度の稀な疾患であるが、遺伝子診断が可能であり、診断が確立すれば、各臓器のスクリーニングプロトコルに載せることにより疾患の早期発見と早期治療に結びつけることが出来る。ウェブ会議による症例検討会も含めて、診断のネットワークを広げることが重要である。

また、重症度分類は病態の解明と共に、

診断・治療体系の efficient な確立の為に不可欠である。現在検証が進行中であり、注目される。

E. 結論

1. 当施設においては今年度は本疾患に該当する症例は見いだされなかった。
2. 本疾患の重症度分類については検証が進行中である。
3. ウェブ会議による症例検討会は有用であった。

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 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

脳腫瘍における低酸素状態のメタボローム網羅的解析

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】

VHL 経路は脳腫瘍において低酸素で誘導される。近年、悪性腫瘍において warburg 効果など腫瘍の内部における酸素状態が解糖系に偏ったブドウ糖代謝が見られる。一方、白血病や悪性神経膠腫では、TCA サイクルの一部を担う酵素である isocitrate dehydrogenase (IDH) の変異が高頻度に認められ、変異型腫瘍における代謝が着目されている。本年度は IDH1 変異を有する悪性神経膠腫の網羅的メタボローム解析を行った。

A . 研究目的

腫瘍細胞にみられるグルコース代謝の変化を Warburg 効果という。ミトコンドリアによるピルビン酸の酸化ではなく、細胞質での乳酸発酵とそれに続く解糖系によってエネルギーを産生する。グルコースの取り込みが大幅に増え、酸素が使えるにもかかわらず乳酸発酵が行われる。

Isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1)は細胞質に存在し、NAD(P)存在下で isocitrate を脱炭酸し、 α -ketoglutarate (α -KG)を生成する酵素であるが、脳腫瘍の代表格である神経膠腫 (glioma) や急性骨髄性白血病(AML)においては高頻度に R132H のアミノ酸残基の変異が認められる。

変異型 IDH1 は α -KG を 2-hydroxyglutarate (2-HG)に変換する。2-HG は α -KG と構造が酷似しており、 α -KG と競合的に作用して α -KG 依存性酵素の活性を低下させるなど、oncometabolite とし

て作用すると考えられている。

今回、手術で摘出された低悪性度神経膠腫のうち、IDH1-R132H 変異を有する腫瘍 20 検体と IDH1 変異がない腫瘍 13 検体の代謝産物の定量を CE-TOF-MS を用いて網羅的に行った。

B . 研究方法

(1) メタボローム解析

生物は代謝によって多様な有機化合物 (代謝産物)を生産する。生体内に存在する全代謝産物を網羅的に解析することを「メタボローム解析」と呼ぶ。生体には、DNA、RNA、タンパク質といった高分子の他にも、比較的 low molecular weight であるアミノ酸、有機酸、脂肪酸といった物質も多く含まれる。細胞全体の働きを理解するためには、こうした低分子の物質を解析することも必要不可欠である。こうした低分子の代謝産物を解析するための方法として、メタボローム解析が発達してきた。本研究では、CE-TOFMS を用

いてメタボローム解析を行った。名古屋大学病院および関連病院で手術によって摘出された腫瘍から DNA を抽出し、ダイレクトシーケンスを行い IDH1 変異の有無を解析。その中から、IDH1 WT 13 検体、IDH1 R132H 20 検体においてメタボローム解析を行った。

(2) 細胞株の樹立

IDH1 全長を PCR によって増幅し、レトロウイルスベクターに組み込んだ。

シーケンスによって IDH1 が組み込まれたことを確認した。ベクターをウイルス産生細胞にトランスフェクションし、産生されたウイルスを HEK293 および脳腫瘍細胞株：U87 にインフェクションした。ピューロマイシンでセレクションを行い、細胞株を樹立した。ウエスタンブロッティングにより、IDH1 野生型および変異型タンパクの発現を確認した。

(3) Glutaminase 阻害

glutaminolysis では glutaminase によって glutamine が glutamate に変換される。glutamate は glutamate dehydrogenase によって KG に変換される。Glutaminase 阻害剤 DON を用いて、glutaminolysis を阻害し、低酸素状態における細胞増殖能を検討した。

C . 研究結果

IDH1 変異のある腫瘍および細胞株では 2-hydroxyglutamate 生成され、KG 低下、TCA サイクル活性低下が認められた。

その代わりに、glutaminolysis 亢進により不足物質を補充してエネルギー産生が認められた。グルタミナーゼ阻害により腫瘍細胞増殖抑制された (図 1-4)。

D . 考察

IDH1-R132H 変異を有する腫瘍において顕

著に 2-HG が新生成されることが確認された。さらに興味深いことに、変異を有する腫瘍で glutamine と glutamate の有意な低下が認められ、glutaminolysis の亢進により、-KG を補っている可能性が示唆された。

そこで、HEK293 細胞および神経膠腫細胞株 U87 細胞に wild-type IDH1 または IDH1-R132H を遺伝子導入した安定発現細胞株を樹立した。これらの細胞を用いて、glutaminase 阻害剤である 6-diazo-5-oxo-l-norleucine (DON) を 0-2.0 mM の濃度で投与したところ、IDH1-R132H 発現細胞において、濃度依存性に細胞増殖抑制効果が認められた。これらのことから IDH1 変異を有する癌腫において、glutaminolysis が亢進し、それを標的とした治療の開発は有望であることが示唆される。

腫瘍細胞はワールブルク効果を新たに利用するようになっているにもかかわらず、ミトコンドリアの代謝機能、特にグルタミンを分解して ATP と乳酸を生産する glutaminolysis にも依存し続ける。グルタミンは、がん細胞における生合成のための重要なエネルギー源、窒素源であり、同化過程の炭素基質でもあって、増殖中の細胞に大量に取り込まれるが、グルタミン代謝の調節については詳しく解明されていない。これによってグルタミン異化反応が促進される。

グルタミナーゼがグルタミンをグルタミン酸に変換すると、このグルタミン酸が、ATP 生産のために TCA 回路で代謝されたり、グルタチオン合成の基質に使われたりする。

E . 結論

手術で摘出された低悪性度神経膠腫のうち、IDH1-R132H 変異を有する腫瘍 20 検体と IDH1 変異がない腫瘍 13 検体の代謝産物の定量を CE-TOF-MS を用いて網羅的に行った。

その結果、IDH1-R132H 変異を有する腫瘍において顕著に 2-HG が新生成されることが確認された。さらに興味深いことに、変異を有する腫瘍で glutamine と glutamate の有意な低下が認められ、glutaminolysis の亢進により、-KG を補っている可能性が示唆された。

F . 参考文献 該当なし

G . 研究発表

1. 論文発表

外国語論文

- 1) Ohka F, Ito M, Ranjit M, Senga T, Motomura A, Motomura K, Saito K, Kato K, Kato Y, Wakabayashi T, Soga T, Natsume A: Quantitative metabolome analysis profiles activation of glutaminolysis in glioma with IDH1 mutation. *Tumour Biol.* 2014 Mar 5.

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

図 1

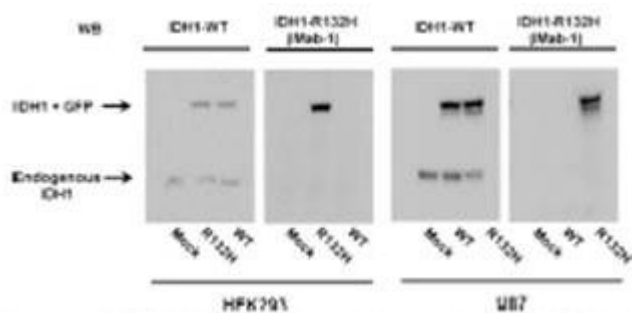
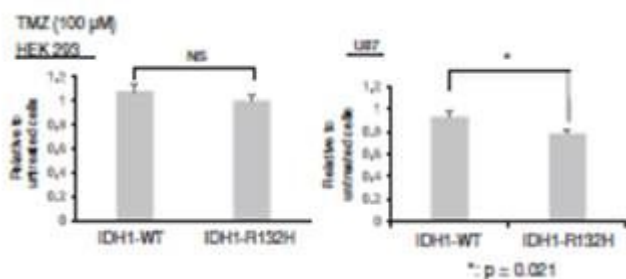
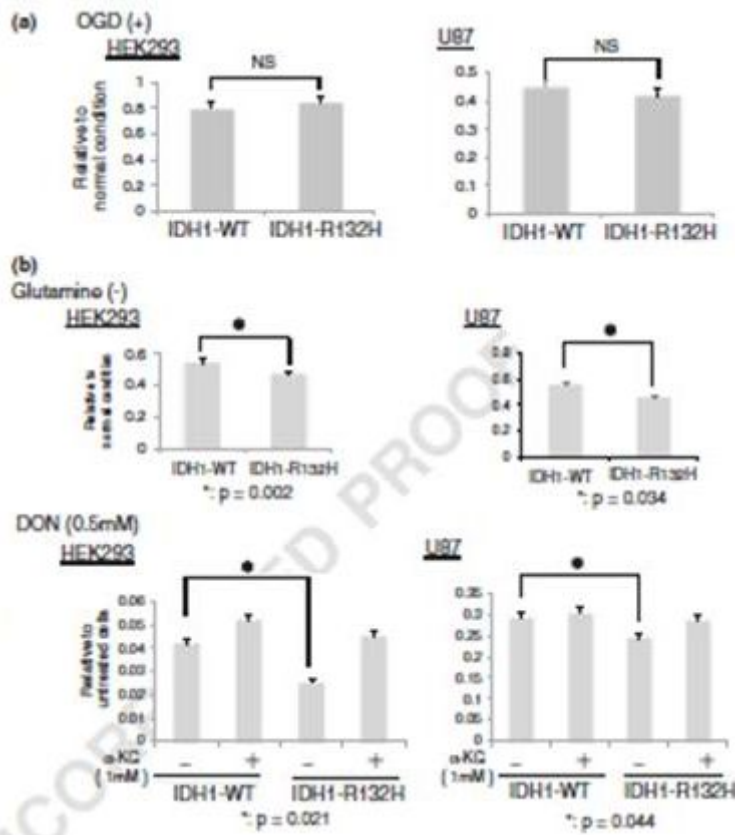


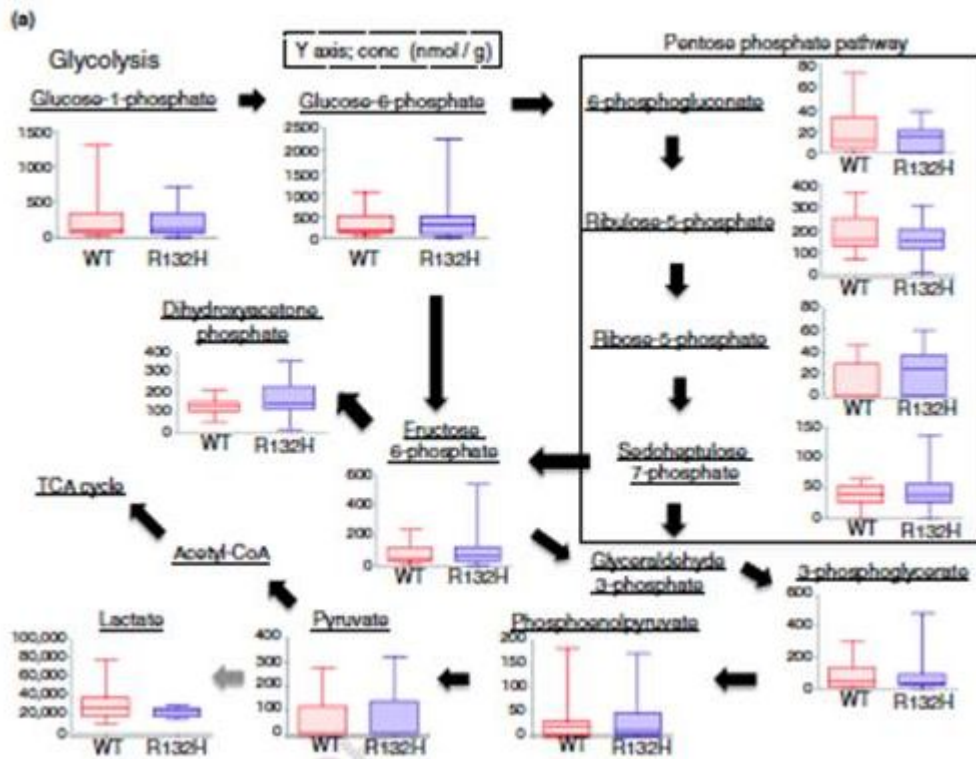
図 2



☒ 3



☒ 4



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

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は、若年発生・多発性・両側性という特性がある。これらの点を考慮し適切な治療方針を決定するための診断治療指針、また一般的な医師や患者さん向けにガイドブックの作製が作成された。昨年度作成された von Hippel-Lindau (VHL) 病 重症度分類 (Ver. 1.0) に関し、患者さん主体に検討が加えられた。その結果重症度 3,4 のいわゆる最重症に分類される患者さんが 46 例中 8 例(18%)であった。今後国内多施設の医師への調査も加え、この重症度分類の問題点を検討する必要がある。一方、昨年度から実施されている VHL 症例検討会議は、1 症例に発症する多彩な疾患に対し、全体会議または 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。本年度も症例報告を通じ、多くの臨床的課題が検討された。

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。本年度の研究では、昨年度作成された VHL 病患者に発症する腎癌における von Hippel-Lindau (VHL) 病 重症度分類 (Ver. 1.0) につき検討を加える。あわせて、昨年度より実施している VHL 症例検討会議 (Web 会議) を実践し、腎癌に対する治療法を検証する。

B . 研究方法

1. VHL 病患者に発症する腎癌における von Hippel-Lindau (VHL) 病 重症度分類 (Ver. 1.0) に基づき、VHL 病患者の重症度判定を行う。

2. VHL 症例検討会議を実施し、その有用性を評価する。

C . 研究結果

1. 昨年度作成した von Hippel-Lindau (VHL) 病 重症度分類 (Ver. 1.0) を用い重症度判定を行った。その結果、調査に協力いただいた 46 例の患者さんにおいて、重症度 0 が 26 例(56%)、1 が 8 例(17%)、2 が 4 例(9%)、3 が 4 例(9%)、4 が 4 例(9%)であった。これらの結果から患者さんからの評価では、腎癌について最重症と考えられる患者さんの割合は 46 例中 8 例(18%)であることが明らかになった。今後、同様の調査を医療機関側にも依頼し、重症度評価を再度加えることが決定され、現在解析中である。

2. VHL 症例検討会議：

本年度も第 1 回、2 回の症例検討会において VHL 病患者の治療が検討された。そのうち、腎癌が問題になったのは 2 例であった。1 例は小径であり、腹腔鏡下手術も検討されたが、やはり VHL 患者で腎癌を有する場合は、初回手術で安全に完全な切除が必要との意見もあり、最終的には開放腎部分切除術が適切であるというコンセンサスが得られた。

D . 考察

VHL 病のように希少な疾患は、その病態・経過が明確にはなっていない。その点で、多くのエキスパートによるコンサルテーションが重要である。本年度も症例検討会をへて、適切な治療方針が得られた。一方、今後の課題として、重症度に関する客観的指標が必要で、これらを昨年度作成した。今年度は、患者さん側からの評価がなされ、最重症に分類される例が 18%と、我々が想定したより多いことが示された。この点については、医療者側からの評価も必要とされた。これらを通し、我々が作成した重症度分類の有用性を評価する必要があると思われた。

これらに加え、今後の展開を考える場合、我々のみならず日本各地に存在する本疾患に関する専門医の情報共有が必要である。

その点で現在実施されている症例検討会および Web 会議の活動の強化・拡充が必要である。また、検討会で議論された治療難渋例を教訓事例として、何らかの形で情報発信するシステムの構築も必要と思われた。

E . 結論

VHL 病患者に発症する腎がんに関し、von Hippel-Lindau(VHL)病 重症度分類 (Ver. 1.0)を作成し、評価を加えた。症例検討会 (Web 会議) の実施は臨牀的に有用であると思われた。

F . 参考文献 該当なし

G . 研究発表

1. 論文発表

外国語論文

1) Shinohara N, Shuin T:

Clinicopathological features and prognosis of renal cell carcinoma in Japanese patients with von Hippel-Lindau disease. J Transl Med Epidemiol 2(1): 1017, 2014

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・リンドウ病の診療指針に基づく診断治療体制確立の研究

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】

フォン・ヒッペル・リンドウ(VHL)病の診療指針に基づく診断治療体制の確立を目的に、各領域専門医の参加によるVHL病症例検討会を行うとともに、研究班で作成した診療指針の有用性の確認を行った。また研究班で新たに作成したVHL病の重症度分類(案)を用いて、自身で診療中の患者について疾患全般の重症度判定を試みた。VHL病は多臓器に腫瘍病変を多発する難治性疾患であり、診療指針を参考にしつつ、各領域専門医参加型の検討を継続し、患者個別の最適な治療法やフォロー法を探ることが重要である。また疾患の重症度分類に関しては、今後その有用性についての検証が必要である。

A. 研究目的

フォン・ヒッペル・リンドウ(VHL)病の診療指針に基づく、本邦での診断治療体制の確立を目指す。

B. 研究方法

各領域の専門医が参加したweb baseによるVHL病症例検討会を継続的に開催し、本研究班で作成したVHL病診療指針を実際に運用しながら、症例ごとに総合的な討論を行い、その有用性について検証を行った。さらに本研究班で新たに作成したVHL病の重症度分類(案)を用いて、自身が治療あるいは経過観察中の患者について重症度判定を試みた。

C. 研究結果

VHL病の個別患者に対する症例検討会は4回行われ、それぞれの症例に対して各領域専門医より様々な意見が出され、また本研究班で作成したVHL病診療指針を実際に運用しながら総合的な討論が行われた。ま

た本研究班で新たに作成したVHL病の重症度分類(案)を用いて、自身が治療あるいは経過観察中の患者30数名について重症度判定を行い、データは匿名化後に研究班の集計に提出した。

D. 考察

VHL病は他臓器に腫瘍病変を多発する難治性疾患であり、また患者ごとの合併疾患や病態の多様性が大きいことから、各領域専門医参加型の総合的な検討を継続していくことが重要であると考えられた。また本研究班で作成した診療指針が概ね有用であるとの印象を持った。一方VHL病は非常に稀な疾患であるため、検討会では班員もほとんど経験がないような症例も見受けられ、海外の専門医にも広く意見を仰いでいくことも重要であると考えられた。また本研究班で新たに作成したVHL病の重症度分類(案)についても実際の患者に当てはめてみて、その有用性について今後検証を進め

る必要がある。

E . 結論

VHL 病の診療指針に基づく診断治療体制の確立を目的に、各領域専門医が参加した VHL 病症例検討会を行い、また VHL 病診療指針（ガイドライン）の有用性について検討を行った。

F . 参考文献

1. 「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(研究代表者: 執印太郎) 『フォン・ヒッペル・リンドウ (VHL) 病診療ガイドライン』、中外医学社、東京 . ISBN978-4-498-04806-5、2011 年 12 月 .

G . 研究発表

論文発表

外国語論文

- 1) Yao M, Shinohara N, Yamazaki, Tamura K, Shuin T. Von Hippel-Lindau disease-associated pheochromocytoma: epidemiology, clinical characteristics, and screening and surveillance protocols in Japan. J Transl Med Epidemiol 2(1): 1014, 2014

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

VHL 病全国疫学調査の重症度調査結果（網膜血管腫）

研究報告者 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

【研究要旨】

昨年度作成した重症度分類を用いて、VHL 病網膜血管腫の患者の重症度分類を試みた。その結果、グレード 0 は 21 人、グレード 1 は 9 人、グレード 2 は 2 人、グレード 3 は 8 人、グレード 4 は 6 人であった。%表示ではグレード 0 は 45.6%、グレード 1 は 19.6%、グレード 2 は 4.3%、グレード 3 は 17.4%、グレード 4 は 13.0%であった。

A . 研究目的

VHL 病における網膜血管腫の重症度分類を用いて、各重症度の割合を評価する。

B . 研究方法

VHL 病網膜血管腫で、重症度分類に必要な情報を持ち合わせた 46 名を対象とした。

C . 研究結果

グレード 0 は 21 人、グレード 1 は 9 人、グレード 2 は 2 人、グレード 3 は 8 人、グレード 4 は 6 人であった。%表示ではグレード 0 は 45.6%、グレード 1 は 19.6%、グレード 2 は 4.3%、グレード 3 は 17.4%、グレード 4 は 13.0%であった。

D . 考察

症例数が少ないため、さらに症例を増やす必要があると考えられた。

E . 結論

重症度分類を用いることにより、網膜血管腫をグレード分けできることが判明した。

F . 参考文献 該当なし

G . 研究発表

論文発表

外国語論文

- 1) Kase S, Ishida S. Retinal Capillary Hemangioma in von Hippel-Lindau Disease: Current Concept, Diagnosis and Managements, J Transl Med Epidemiol 2(1): 1010, 2014

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・リンドウ病の診療指針に基づく診断治療体制確立の研究：
膵病変（膵神経内分泌腫瘍、膵のう胞）**

研究報告者 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

【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、膵腫瘍、内耳リンパ嚢腫、精巣上体嚢腫が発症する。25年度は更にVHL病における疾患別の重症度基準を作成したが、患者の主体的な判断では最重症が予想以上に多かった。複数の臓器に病変を有する患者が少なくないこと、患者主体の判定では重症度を重く判定されたことが考えられた。本年度は医師主体で判定基準を見直す作業と、昨年度も行ったVHL病のweb症例検討会を行った。VHL病は複数の臓器に病変を来とし、一施設にすべての専門医がいることは少なく、このような形態の症例検討会が有用と考えられた。

A . 研究目的

フォン・ヒッペル・リンドウ (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、膵腫瘍、内耳リンパ嚢腫、精巣上体嚢腫が発症する。発症頻度は欧米では3 - 4万人に1人とされる。しかし、国内での病態は不明であり、この病気に特化したガイドラインは発刊されていなかった。本研究班では、24年度までにVHL病に合併する膵神経内分泌腫瘍と膵嚢胞について疫学的調査を行い、日本におけるガイドラインを作成^{1, 2}、更には患者用のガイドブックの作成・発刊³を行った。25年度は更に1) VHL病における疾患別の重症度基準を作成し、重症度判定と予後調査を行う。2) インターネット会議(3eConference)を用いたVHL病症例検討会の継続を行うことを行った。

VHL病に合併する膵病変には1)膵神経内分泌腫瘍、および2)膵嚢胞があり⁴、下記のようにそれぞれ独立させた重症度判定基準を作成した。

膵神経内分泌腫瘍

PNET0: 膵神経内分泌腫瘍を認めない。
PNET1: 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。
PNET2: 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。
PNET3: 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。
PNET4: 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。

当初は疾患の進行度を主体とした重症度

判定基準を提案したが、治療の必要性和日常・社会生活への影響度を主体とした上記の形に修正した。

膵嚢胞

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。

各臓器の診断基準を用いてVHL病患者会への調査を実施し、この診断基準の妥当性がまず検証された。重症度は「4」が一つ、もしくは「3」が2つ以上を最重症として検討した。膵疾患に着目すると膵神経内分泌腫瘍においては「0」70%、「1」15%、「2」4%、「3」2%、「4」9%と殆どが膵神経内分泌腫瘍を認めないか、軽症患者であった。ただし重症者も少なからず存在することが判明した。膵のう胞では、「0」33%、「1」46%、「2」13%、「3」2%、「4」6%との結果であった。調査結果では、回答のあった46人中21人(45%)が最重症の判定となり、予想に反して重症者が多いことが判明した。理由として患者主体の調査のため、このような結果になった可能性、同時に複数の病変を有する患者が多く存在したと考えられ、最重症の基準を高く設定した方が良い可能性、など種々の要因が考えられる。

本年度の研究目的として1) 医師主体の調査を行い、検討する。2) インターネット会議(3eConference)を用いたVHL病症例検討会の継続を行うことをあげた。

B. 研究方法

1) 当研究班の班員所属施設に重症度分類票と症例票が送付され、患者ではなく医師が主体的に重症度判定を行うこととした。

2) VHL病症例検討会は7月22日(班会議会場およびインターネットによる参加者による)、11月13日(インターネット会議(3eConference))、12月19日(インターネット会議(3eConference))、2月27日(インターネット会議(3eConference))に行なわれた。

C. 研究結果

1) 調査票が平成25年度末までに各班員の施設に送付された。今後、調査票回収後に解析、患者主体による判定結果と比較検討し本重症度評価を検証する予定。

2) 症例検討

平成25年7月22日

症例1: 30歳、男性。小脳血管芽腫と診断されたことを契機に、全身検索にて膵のう胞を指摘。今後の経過観察について討議され、膵嚢胞性腫瘍の鑑別 精巣上体に異常がないかの検査 褐色細胞腫のスクリーニングの必要性が提案された。

平成25年11月13日

症例1: 58歳、女性。両側褐色細胞腫、網膜血管腫、小脳血管芽腫延髄に血管腫の既往有り。今回、膵頭部腫瘍(直径2cm以上) 左腎下極に大きな腫瘍あり。右腎下極に3-4cmの腫瘍が指摘された。膵腫瘍の鑑別、膵腫瘍手術術式、腎癌手術方針などについて討議が行われた。

症例2: 18歳、女性。多発性小脳血管芽腫

の既往有、膵嚢胞、副腎嚢胞、血管芽腫を経過観察中。経過観察されていた右卵巣嚢腫の増大に対し治療方針について討議が行われた。

平成25年12月19日

症例1: 27歳、女性。脳室血管芽腫摘出術、両側腎癌に対するRFA、脊髄血管芽腫摘出術、両側腎癌に対する凍結療法の既往有り。右副腎に褐色細胞腫を認め、鏡視下右副腎摘出術(部分切除)施行。手術時期と術式、他の治療法について討議された。

症例2: 28歳、男性。小脳血管芽腫、網膜血管腫、膵頭部腫瘍(2cm) 右腎腫瘍、精巣上体腫瘍あり。小脳腫瘍術後、膵腫瘍核手術後にPNETと診断。右腎腫瘍核出術+のう胞焼灼術、網膜血管腫に対するレーザー治療が行われた経緯の紹介があった。PNETに対する核出術、腹腔鏡下手術の可能性などについて討議された。

平成26年2月27日: PNET術後の肝転移再発の患者で、徐々に増大傾向にあった。自覚症状はないが術後病理所見でKi-67指数5%とNET G2であり分子標的薬の適応と考えられた。

D. 考察

VHL病は難治性疾患であり、種々の腫瘍性疾患を併発する。同時に複数の腫瘍に罹患することも稀ではなく、治療に難渋し日常・社会生活に支障が出る患者も認められる。昨年度までに本邦における診療ガイドライン、患者向けのハンドブック作成を行い、更にVHL病の病態を疾患ごとではなく包括的に捉えるために重症度判定基準が提唱され作成された。作成の過程に提唱された問題点としては、1) 重症度判定は一定期間もしくは、治療後に見直しを行うか、2) 膵嚢胞や網膜血管腫などの生命予後に

直接かかわらない疾患の重症度分類と、腎癌や褐色細胞腫などを同等に扱ってもよいのか、などが挙げられた。今回これらの重症度分類について本邦 VHL 病患者会に協力を依頼し調査を行ったところ、膵神経内分泌腫瘍患者については 1 割弱重症例が認められ、全体でも予想以上に重症例が多い結果となった。この要因としては、1) 患者の主観的な評価であったこと。「日常・社会生活における支障」の評価において医療者と患者間で捉え方が異なる可能性、2) 複数の病変を 1 人の患者が有することが多いため、現在の判定基準では重症例が増える結果となった可能性などが挙げられる。現在、医師主体による判定を行い現行基準の再評価を行っており、今後の検討が待たれるところである。

一方、インターネットによる症例カンファレンスは、本年度は 6 症例検討した。いずれも複数の臓器にわたって疾患を持ち単一診療科で治療方針を決定することが難しい症例であった。複数の異なった領域の専門家によるインターネットカンファレンスは、VHL 病患者の診療において非常に有用であり、複数の診療科を患者が受診する必要がなかった。VHL 病患者にとって理想的な診療体系の一つとみなされ、今後も継続すべきと考えられる。

E . 結論

本研究班で平成 25 年度に行ってきた研究内容について報告した。重症度判定基準については更なる検証が必要であり、症例検討会も継続が望まれる。

F . 参考文献

- 1) 執印太郎 他 . 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編 . フォン・ヒッペル・リンド

ウ (VHL) 病診療ガイドライン . 2011 年、中外医学社 (東京)

- 2) Tamura K, Nishimori I, Ito T, Yamasaki I, Igarashi H, Shuin T. Diagnosis and management of pancreatic neuroendocrine tumor in von Hippel-Lindau disease. World J Gastroenterol. 16(36):4515-8, 2010
- 3) 執印太郎 他 . 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編 . フォン・ヒッペル・リンドウ病ガイドブック . 2011 年 中外医学者 (東京)
- 4) Igarashi H, Ito T, Nishimori I, Tamura K, Yamasaki I, Tanaka M, Shuin T. Pancreatic involvement in the Japanese patients with von Hippel-Lindau disease: results of a nationwide survey. J Gastroenterol. 49(3):511-6, 2014

G . 研究発表

論文発表 該当なし
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)

4. 特許取得 該当なし
5. 実用新案登録 該当なし
6. その他 該当なし