

表2 各疾患の重症度分類

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<sup>(1)</sup>を認めるが薬物コントロール<sup>(2)</sup>が良好で、日常・社会生活に問題なし
  - Ph3 内分泌症状<sup>(1)</sup>を認め、薬物コントロール<sup>(2)</sup>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<sup>(1)</sup>を認め、薬物コントロール<sup>(2)</sup>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 ( $\alpha$   $\beta$  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。
-

(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

図1~6 患者主体の重症度調査結果

図1 中枢神経系血管芽腫

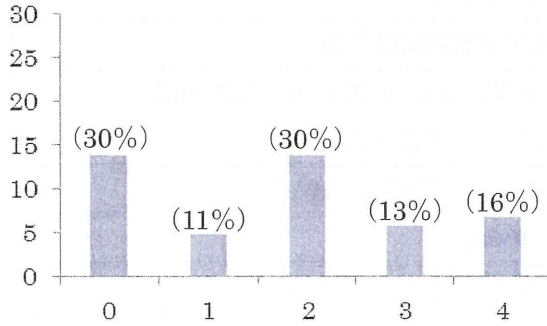


図4 褐色細胞腫

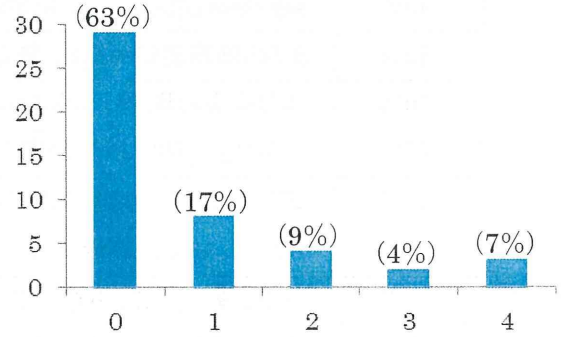


図2 網膜血管腫

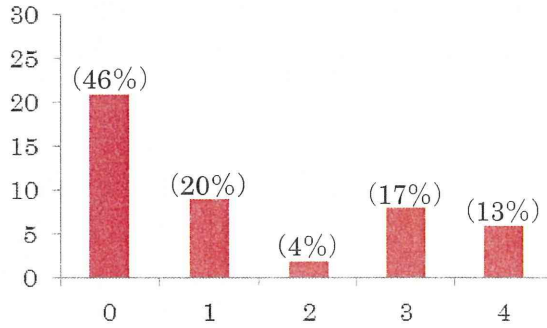


図5 膵神経内分泌腫瘍

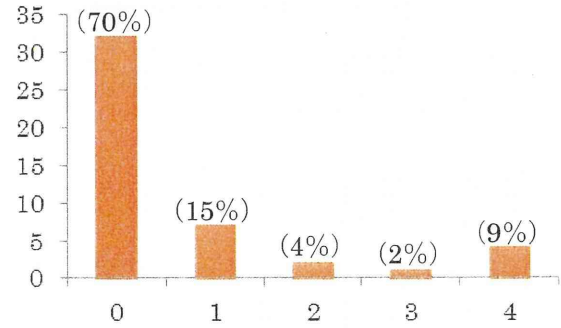


図3 腎癌

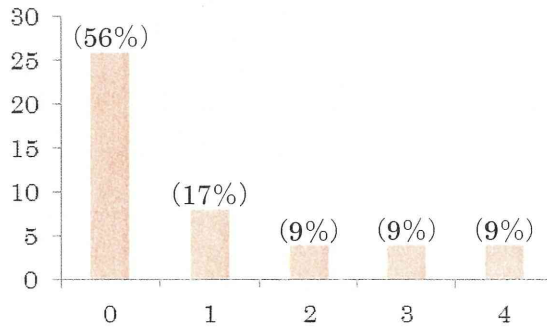


図6 膵のう胞

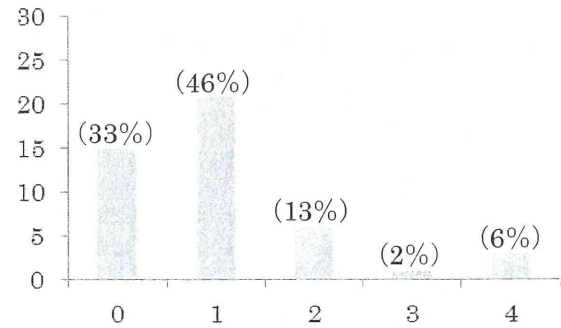


図 7~12 医師主体の重症度調査結果

図 7 中枢神経系血管芽腫

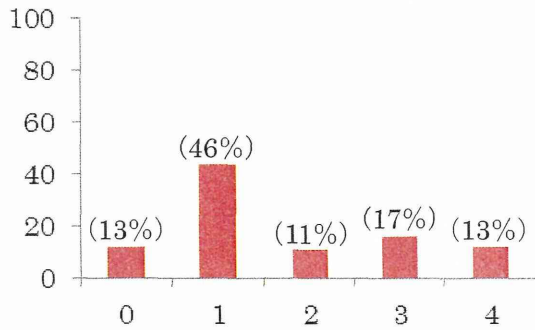


図 10 褐色細胞腫

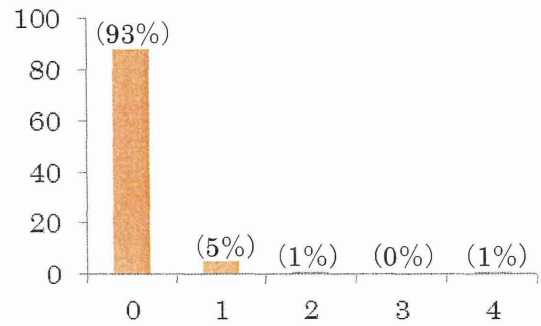


図 8 網膜血管腫

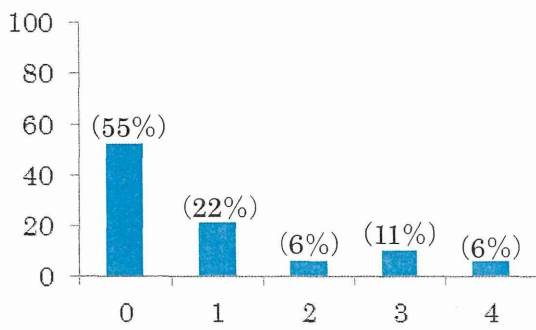


図 11 膝神経内分泌腫瘍

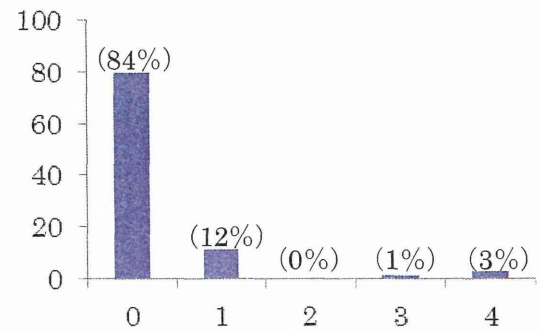


図 9 腎癌

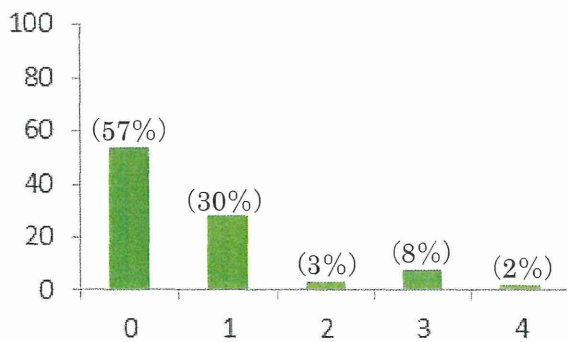
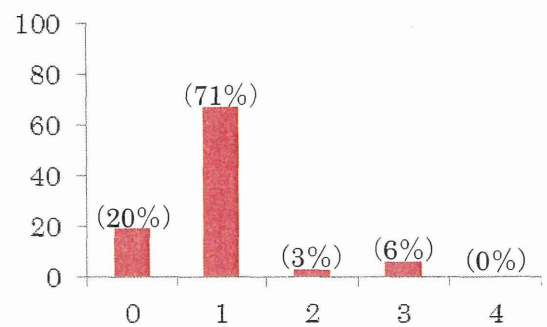


図 12 膝のう胞



〔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

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】

中枢神経系血管芽腫は、フォン・ヒッペル・リンドウ病に伴って最も認められる腫瘍であるが、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に関する大規模な調査はほとんど行われていない。本研究班では、フォン・ヒッペル・リンドウ病のアンケート調査を行い、その調査を元に中枢神経系血管芽腫の臨床像を検討し、その結果、中枢神経系血管芽腫の発症年齢と発症部位、日常生活活動度との間に相関関係が認められた。すなわち、40歳未満に中枢神経系血管芽腫が発症し、脳幹・脊髄に発症した場合は多発性になる可能性が高いこと、また20歳未満で中枢神経系血管芽腫が発症した場合は、高い日常生活活動度が保持されることが明らかとなった。また、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段階に重症度分類したところ、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。すなわち、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・リンドウ病の臨床像を全国アンケート調査を元に明らかにすること、特にフォン・ヒッペル・リンドウ病に最も多く認められる中枢神経系血管芽腫に焦点を絞って、その臨床像を明らかにし、重症度分類を明らかにすることを目的とした。

### B. 研究方法

全国の脳神経外科の研修施設にフォン・

ヒッペル・リンドウ病のアンケートを送付し、そのアンケートのうちで、中枢神経系血管芽腫の部位や Performance Status などの各項目の記載の整った111例（男性59例、女性52例）を対象とした。また、このうち109例を対象として、中枢神経系血管芽腫の重症度分類を行った。重症度分類は、以下の表の通りである。

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

アンケート結果は以下に示す。111 例のうち、治療を行なった中枢神経系血管芽腫は 108 例で、未治療は 3 例であった。中枢神経系血管芽腫の発症年齢は 7～73 歳（平均 29.1 歳）であった。ほかの詳細については表 2-3 の通りである。

中枢神経系血管芽腫の重症度分類の結果は、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 1 で示す。

### D. 考察

全国調査の結果からは、中枢神経系血管芽腫は、発症年齢により、腫瘍の発生個数、

部位、日常生活活動度 (performance status) が異なることが明らかとなった。フォン・ヒッペル・リンドウ病で 40 歳以上で中枢神経系血管芽腫を初発の場合は、多発しにくいこと、逆に若年から中枢神経系血管芽腫を発症すると多発しやすく、特に脳幹・脊髄にも発生しやすいが、手術回数は多くなるものの performance status は保たれることが明らかとなった。この結果は、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治療・フォローアップの上で大変参考になるものと考えられた。

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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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生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<sup>3)</sup>。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QOLはよいことも分かっている<sup>1)</sup>。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。

#### 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臨床像は、発症年齢により異なることが明らかになった。このことはフォン・ヒッペル・リンドウ病に伴う中枢神経系血管芽腫の治療・フォローアップにおいて考慮すべきであると考えられる。また、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結果では、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と考えられた。

#### F. 参考文献

1) 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* 155:1-7, 2013.

- 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, 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*; 47:447-452, 2009.

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

##### 外国語論文

- 1) 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
- 2) 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*. 2013;14:9604-9617, 2013.

- 3) 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.

日本語論文

- 1) 菅野 洋: 家族性脳腫瘍の基礎と臨床, *Brain Nerve.* 64(5):557-564, 2012.
2. 学会発表
- 1) 菅野 洋、村田英俊、立石健祐、日暮雅一、末永 潤、川原信隆: von Hippel-Lindau 病に伴う小脳血管芽腫の治療戦略と治療成績. 第 17 回脳腫瘍の外科学会、横浜、2012 年 9 月
- 2) 菅野 洋、村田英俊、立石健祐、日暮雅一: von Hippel-Lindau 病に伴う小脳血管芽腫の重症度分類と治療戦略. 第 71 回日本脳神経外科学会、大阪、2012 年 10 月
- 3) 菅野 洋、矢尾正祐、横山高玲、執印太郎: 血管芽腫における VHL, Aurora A, SSEA1 の発現と血管芽腫の発生起源に関して、第 30 回日本脳腫瘍学会、広島、2012 年 11 月
- 4) 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
- 5) 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

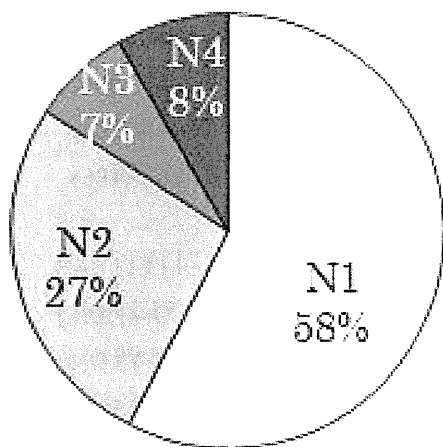
表 2 CNS hemangioblastomas

Onset age of CNS HB (mean years±sd.)	7 to 73 (29.1±12.6)
VHL patients with a single HB	34.4±15.8
VHL patients with multiple HBs	25.7±9.8
Period of follow-up (mean years±s.d.)	0.6 to 39.2 (12.5±9.3)
ECOG Performance status(PS) (mean score±s.d.)	0.77±1.16
ECOG PS 0	63(56.8%)
ECOG PS 1	29(26.1%)
ECOG PS 2	8(7.2%)
ECOG PS 3	6(5.4%)
ECOG PS 4	3(2.7%)
ECOG PS 5	2(1.8%)
Distribution of all CNS HBs	264
Cerebellum	172(65.2%)
Spinal cord	63(23.9%)
Brainstem	26(9.8%)
Pituitary	3(1.1%)
Distribution of onset CNS HBs in VHL patients	111
Cerebellum	79(71.2%)
Spinal cord	21(18.9%)
Brainstem	10(9.0%)
Pituitary	1(0.9%)
Total number of operation	251
Times of operation per patient(mean times±s.d.)	1 to 9 (2.2±1.8)

表 3 Onset age of CNS HB and other clinical features

Onset age of CNS HB (years)	-19 (N=26)	20-29 (N=41)	30-39 (N=24)	40- (N=20)
Male/Female	11/15	26, 15	14/10	9/11
Single/Multiple	7/19	17/24	8/16	15/5
Follow up period	13.54±9.14	13.61±8.92	13.54±10.87	7.5±6.81
Total number of CNS HB	75	103	62	24
Mean number of CNS HB	2.88±1.97	2.51±1.80	2.58±1.86	1.2±0.52
Distribution of all CNS HB	C47/B12/S15/P1	C58/B12/S33/P1	C52/B1/S9	C15/B1/S6/P1
Distribution of onset CNS HB	C19/B2/S4/P1	C28/B6/S7	C18/B1/S5	C14/B1/S5
Total number of operation	67	101	63	20
Mean number of operation	2.58±1.94	2.46±1.83	2.63±1.95	1±0.65
Mean ECOG-PS score	0.29±0.46	0.73±1.11	0.83±1.34	0.89±1.18
ECOG-PS score single	0	0.5±1.03	0.13±0.35	0.77±1.17
ECOG -PS score multiple	0.41±0.51	0.88±1.15	1.19±1.51	1.2±1.3

図 1 中枢神経系血管芽腫の重症度分布



## 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および 今後の展望

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】

我々は、VHL 病に携わるすべての診療科に応用できるガイドブックの作製を行った。ガイドブックすでに完成し、実用可能な状態である。更に 24 年度は、VHL 病に関連する各臓器別の重症度分類の作成を行うべく討議し、ほぼ完成した。VHL 病はあくまで全身性の疾患であり、我々脳神経外科医にとっては、中枢神経系以外の病態も十分に把握して診療すべき疾患である。そこで、複数の診療科より問題となる症例を定期的に検討し、専門の診療科以外の知識を広く共有することを 24～25 年度と継続して試みた。報告としては 24 年度に中枢神経系の VHL 病に関する診断や治療についての総説を脳神経外科ジャーナルという雑誌に発表した。25 年度になり、VHL 病に関する病態解明の基礎的研究の必要性を検討し、iPS 細胞を使った実験について検討した。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と思われる。

#### 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。脳神経外科領域において中枢神経系の血管芽腫が発見された場合に、VHL 病にともなう血管芽腫かどうかを見極める必要がある。VHL 病に伴う血管芽腫である場合には、他の全身性の病変の検索、診断も行う必要がある。臨床的な VHL 病的確な診断、治療法の確立を研究目的とする。更には VHL 病の発症様式などの病態解

明のための iPS 細胞を用いた実験計画を検討している。

#### B. 研究方法

1. 他科の診療科と共同して、VHL 病の重症度分類を作成する。
2. 診療科を越えて、各診療科より VHL 病の症例を持ち寄り、検討を加える。
3. iPS 細胞を用いた実験計画を構築する。

#### C. 研究結果

各診療科にて VHL 病に伴う各臓器別の重症度分類が、それぞれの疾患の病態に基づいて作成された。24～25 年度を通じて数回

症例検討会をおこない、他の診療科の病変を検討することで、VHL 病を全身性の疾患であると認識し、専門以外の病変部の診断法、治療のタイミング等を理解することができた。さらに VHL 病の iPS 細胞を樹立することで VHL 病の病態解明に対する有用性を検討できた。

#### D. 考察

VHL 病は、複数の腫瘍性病変や嚢胞性病変が認められる疾患であるが、的確な診断、治療を行えば、長期生存が期待できると思われる。VHL 病を治療するに当たっては、疾患に対する総合的な理解が必要である。iPS 細胞をいかに利用するかによって、病態解明できる可能性が示唆され、今後の展開が期待された。

#### E. 結論

24～25 年度を通じて定期的な症例検討会を行ってきたことは、専門以外の診療科の

疾患を把握するのに非常に有用であった。さらなる VHL 病に対する理解を深めるためには、新しい研究の必要性が示唆され、VHL 病の iPS 細胞への期待が高まった。

#### F. 参考文献 該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 中村英夫、倉津純一、執印太郎：VHL 病に伴う中枢神経系血管芽腫、脳神経ジャーナル、22(1)：52-61, 2012

##### 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  
：WEB 症例検討・重症度分類の作成・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・リンドウ病は常染色体優生遺伝で複数の臓器に腫瘍性・嚢胞性病変を呈する難治性疾患である。我々は過去に診療ガイドラインを作成したが、VHL 病の症例検討を通じて本ガイドラインの有用性や問題点を検証したが、稀少疾患ゆえに WEB 等を利用して行う症例検討には大きな意義があった。重症度分類の作成においては偏りや本基準が真に重症度を反映しているかを検証することとなった。脳幹部に発生する血管芽腫における我々の治療方針を検討した。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

我々は過去に診療ガイドラインを作成したが、VHL 病の症例検討を通じて本ガイドラインの有用性や問題点を検証する。また重症度分類を作成し、特定疾患治療研究事業対象疾患認定を目指す。頭蓋内血管芽腫は極めて血管に富む腫瘍で脳幹部に発生したものは外科的摘出が困難である。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

- 1) WEB 会議にて症例検討を行う
- 2) 中枢神経系血管芽腫に対する重症度分類を作成する
- 3) 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

- 1) 15 歳の若年発症の VHL 症例を提示し、
  - A) 遺伝相談をどのようにすすめるか、
  - B) 中枢神経系血管芽腫に対する薬物治療、に関して検討した。
- 2) 中枢神経系血管芽腫に対しては以下の

重症度分類が提案された。

#### 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

- 3) 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。栄養血管へのクリップを用いて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

本疾患は稀少疾患であり個々の医師の経験数は非常に少ない。よって WEB 等を利用して行う症例検討には大きな意義があった。提示した症例の検討項目に関しては 1) 遺伝相談: VHL 遺伝子検査を行い VHL 病の 1 型か 2 型の予測がつけば、将来、褐色細胞腫が発症する可能性が分かる、2) 薬物治療: アメリカで行われた中枢神経系血管芽腫に対する抗 VEGF 抗体治療は無効であった、との意見が出され有益な情報を得た。

重症度分類に関しては今後実際の患者さ

んを分類し、偏りや本基準が真に重症度を反映しているかを検証することとなった。

脳幹部血管芽腫に対する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手術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

##### 外国語論文

- 1) 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 Neurochir (wien) 155(1): 1-7, 2013

##### 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】

平成 24・25 年度は、前年までの研究で完成された本疾患の診療ガイドラインに基づく、実際の診断治療体制確立を目的として、実践的な活動を行い、体制の検証を行った。重症度分類を提案し検証すると共に、ウェブ会議を立ち上げて、症例検討会を行い、診断と治療体制におけるネットワークの構築に参加した。

A. 研究目的

1. フォン・ヒッペル・リンドウ病の重症度分類を作成し評価する。
2. フォン・ヒッペル・リンドウ病診療ガイドラインに則って実際の症例の評価を行うために、ウェブ会議による症例検討会を立ち上げる。
3. フォン・ヒッペル・リンドウ病症例を渉猟するために、臨床的スクリーニングを行う。

B. 研究方法

1. フォン・ヒッペル・リンドウ病の重症度分類を作成し、討議検討を行った後、実際の症例を用いて検証した。
2. ウェブ会議による症例検討会を複数回行った。
3. 血管芽腫症例について臨床的に診断基準を当てはめて本疾患のスクリーニングを行った。

C. 研究結果

1. 提案された重症度分類は下記の通りである。現在実際の症例にこれを用いて検証中である。

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。

2. ウェブ会議を複数回行って症例検討会に参加した。
3. 2012 年度には当科において血管芽腫手術例は 0 であったが、2013 年度において経験した血管芽腫は 4 例であった。

症例	発端 病変	手術	診断基準
70 歳 女性	小脳血 管芽腫	2013/ 4/11	多臓器に病変なし。家族歴無し。
59 歳 男性	小脳血 管芽腫	2013/ 6/20	多臓器に病変なし。家族歴無し。
40 歳 男性	小脳血 管芽腫	2013/ 12/5	多臓器に病変なし。家族歴無し。
77 歳 男性	小脳血 管芽腫	2014/ 2/20	多臓器に病変なし。家族歴無し。

これを診断基準に則って、眼底、全身CT/MRIで評価したが、フォン・ヒッペル・リンドウ病に該当する症例は無かった。

#### 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ー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。しかし、病変が多臓器に渡るために、診断、治療、スクリーニングには複数の専門家の関与が必要で、また全体像が把握しにくいという問題点があった。2012年度2013年度の本研究によって、ウェブ会議による症例検討会を軌道

に乗せることが出来た。脳神経外科、泌尿器科、腹部外科、眼科などの複数の専門家が、居ながらにして検討会に参加出来る本システムは、本疾患においては画期的なものであり、極めて意義深い。

前年までの研究によって作成することができた診療ガイドラインに続いて、今期は重症度分類を提案することができた。これは病態の解明と共に、診断・治療体系のefficientな確立の為にも不可欠である。現在検証が進行中であり、注目される。

#### E. 結論

本疾患における重症度分類を提案し検証中である。また複数の専門家によるウェブ会議症例検討会が立ち上がり、極めて有意義であった。

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

## 悪性脳腫瘍における低酸素誘導における血管新生と網羅的メタボローム解析

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】

これまで我々は、髄膜腫の網羅的メチル化解析を行い、ある遺伝子群のメチル化が独立した再発予後因子である可能性を示した。この遺伝子群には VHL 経路である hypoxia inducible factor 3 $\alpha$  (HIF3 $\alpha$ )が含まれる。HIF タンパクは $\alpha$ 、 $\beta$ サブユニットからなる二量体で、 $\alpha$ サブユニットには HIF-1 $\alpha$ 、2 $\alpha$ 、3 $\alpha$ の3つのアイソフォームがある。HIF-1 $\alpha$ 、2 $\alpha$ は、 $\beta$ サブユニットと結合して核内に移行し、血管新生など腫瘍進展に関連する様々な遺伝子を転写誘導する。一方 HIF-3 $\alpha$ には近年様々なスプライシングバリエントが判明しているが、それぞれの機能は未だ不明な点が多い。我々は本研究で、かねてから HIF-1 $\alpha$ 、2 $\alpha$ の negative regulator と言われてきた HIF-3 $\alpha$ 4 に着目した。悪性髄膜腫ではメチル化によって HIF-3 $\alpha$ 4 がサイレンシングされているが、これを安定発現させたところ、腫瘍細胞の増殖および遊走能の抑制、抗血管新生、代謝および組織低酸素改善を認めた。

さらに、この知見を発展させ、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

髄膜腫は腫瘍血管が豊富で、vascular endothelial growth factor (VEGF)の分泌による腫瘍血管の増生から、VHL-HIF 経路の関与が示唆されている。我々はこれまでの研究で、ある遺伝子群のエピジェネティックな変化（メチル化）が細胞増殖や悪性化など髄膜腫の臨床性格に強く関与することを示した。この遺伝子群の中には hypoxia inducible factor 3 $\alpha$  (HIF-3 $\alpha$ )が含まれていた。

もともと髄膜腫や神経鞘腫では腫瘍形成・進展に強く関与する hypoxia inducible factor 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ )が高発現しているこ

とは知られていた。一方、最近 HIF-3 $\alpha$ には様々なスプライシングバリエントの存在が判明し、それぞれの機能は未だ不明な点が多い。本研究の目的は、HIF-3 $\alpha$  スプライシングバリエントのなかでも HIF-1 $\alpha$ 、2 $\alpha$ に対して negative regulator として働くと言われてきた HIF-3 $\alpha$ 4 の機能を解析と代謝イメージングである。

一方、Isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1)は細胞質に存在し、NAD(P)存在下で isocitrate を脱炭酸し、 $\alpha$ -ketoglutarate ( $\alpha$ -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 IDH 1 は  $\alpha$ -KG を 2-hydroxyglutarate (2-HG) に変換する。2-HG は  $\alpha$ -KG と構造が酷似しており、 $\alpha$ -KG と競合的に作用して  $\alpha$ -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。

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

レトロウイルスを用いて、悪性髄膜腫のセルライン (IOMM-Lee) に、GFP タグをつけた HIF-3 $\alpha$ 4 をトランスフェクションして安定発現株を得た。この細胞を *in vitro* で正常酸素下および低酸素下で培養し、増殖能、遊走能を調べた。またこの細胞をマウス脳内に xenograft して増殖能、腫瘍血管造成能、生存期間を評価した。更に PET を用いて糖代謝、腫瘍微細環境の低酸素状態の変化も検証した。

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 検体におけるメタボローム解析を行った。

## C. 研究結果

レトロウイルスを用いて GFP タグ付き HIF-3 $\alpha$ 4 を安定発現させた細胞株を作成し、これを IO-HIF3 $\alpha$ 4 とした。これを用いてウェスタンブロッティングを行ったところ、HIF-3 $\alpha$ 4 の発現を確認することができた。この細胞株をマウス皮下に xenograft し、FDG-PET、FMISO-PET を行った結果ではいずれも核種取り込みが減少しており、糖代謝低下、腫瘍微細環境の低酸素状態改善が示唆された (Fig. 3D, E)。さらにマウス脳内に腫瘍細胞を xenograft した腫瘍モデルの生存期間を調べたところ、IO-HIF3 $\alpha$ 4 群で生存期間が有意に延長していた (図 1)。

また、メタボローム解析では、IDH1 変異のある腫瘍および細胞株では 2-hydroxyglutamate 生成され、 $\alpha$ 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 2)

## D. 考察

HIF-1 $\alpha$  は VEGF をはじめ、EPO、GLUT1 など 100 を超える様々な遺伝子の転写因子であり、腫瘍形成・進展に重要な役割をもつことはよく知られているが、本来通常酸素条件下では VHL システムによって速やかに分解される。一方、髄膜腫は非常に豊富な血管をもち、HIF-1 $\alpha$  と VEGF の高発現が特徴的で、この理由として VHL タンパク異常などが考えられている。以前我々は、ある遺伝子群のメチル化が独立した髄膜腫の再発・予後予測因子であることを示したが、この遺伝