

Fig. 1. (A) HIF-1 α is constitutively expressed in IOMM-Lee meningioma cells under normoxic and hypoxic conditions. (B) A DNA-demethylating agent, 5-aza-deoxycytidine (5-aza-CdR), induced the expression of HIF-3 α 4. (C) IOMM-Lee meningioma cells stably expressing GFP-tagged HIF-3 α 4 were generated through cloning and puromycin selection. (D) Lysates from IOMM-Lee cells stably expressing GFP or HIF-3 α 4 were immunoprecipitated using anti-HIF-1 α antibody. We detected a band corresponding to 93-kDa HIF-1 α in the immunoprecipitated lysate from IO-HIF-3 α 4, but not in that from the control IO-GFP. (E) The transcription of VEGF was markedly suppressed in IO-HIF-3 α 4 cells compared to IO-GFP cells.

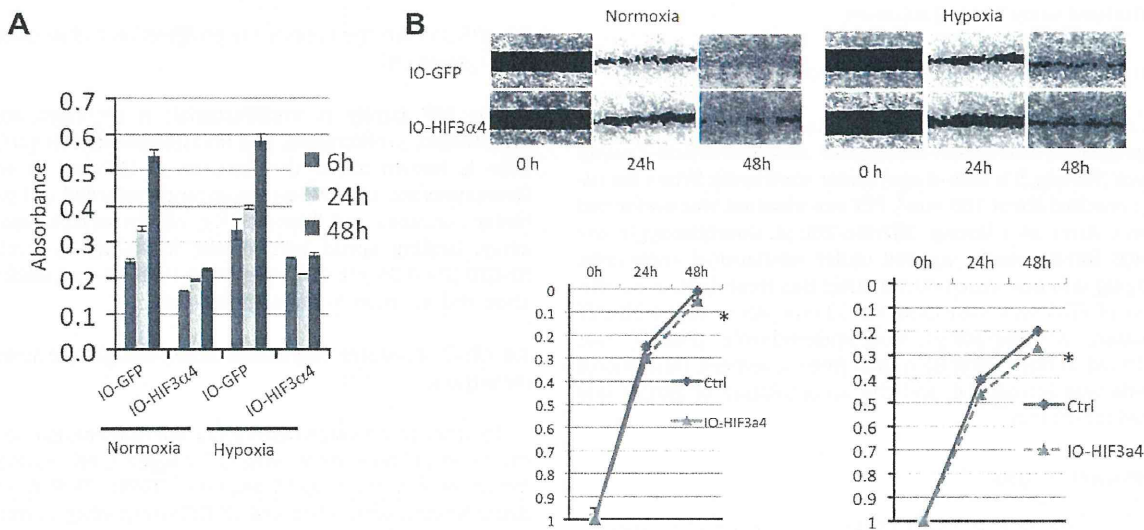


Fig. 2. HIF-3 α 4 directly inhibits the proliferation and invasion of meningioma cells. (A) Overexpression of HIF-3 α 4 significantly retarded cell proliferation under normoxia and hypoxia. (B) In scratch wound healing assay, the healing speed was slower in IO-HIF-3 α 4 cells than in IO-GFP cells ($P < 0.05$).

FMISO PET can image tumor hypoxia by increased FMISO tumor uptake, because FMISO metabolites are trapped exclusively by hypoxic cells [22]. In the control IO-GFP tumors, FMISO uptake was slightly higher than in the normal region. By contrast, HIF-3 α 4 overexpression markedly decreased FMISO uptake. As we discuss later, although HIF-3 α 4 reduced neovascularization (Fig. 3B), reduction of FMISO uptake in IO-HIF-3 α 4 tumors may have resulted from decreased tumor size, rather than HIF-3 α 4-mediated

hypoxia. Indeed, there was a tendency toward correlation between FMISO uptake and tumor volume.

3.5. HIF-3 α 4 prolongs the survival time of mice with malignant meningiomas

IO-GFP or IO-HIF-3 α 4 cells (3×10^5 cells) were inoculated into the brain of nude mice. The animals with IO-GFP control tumors

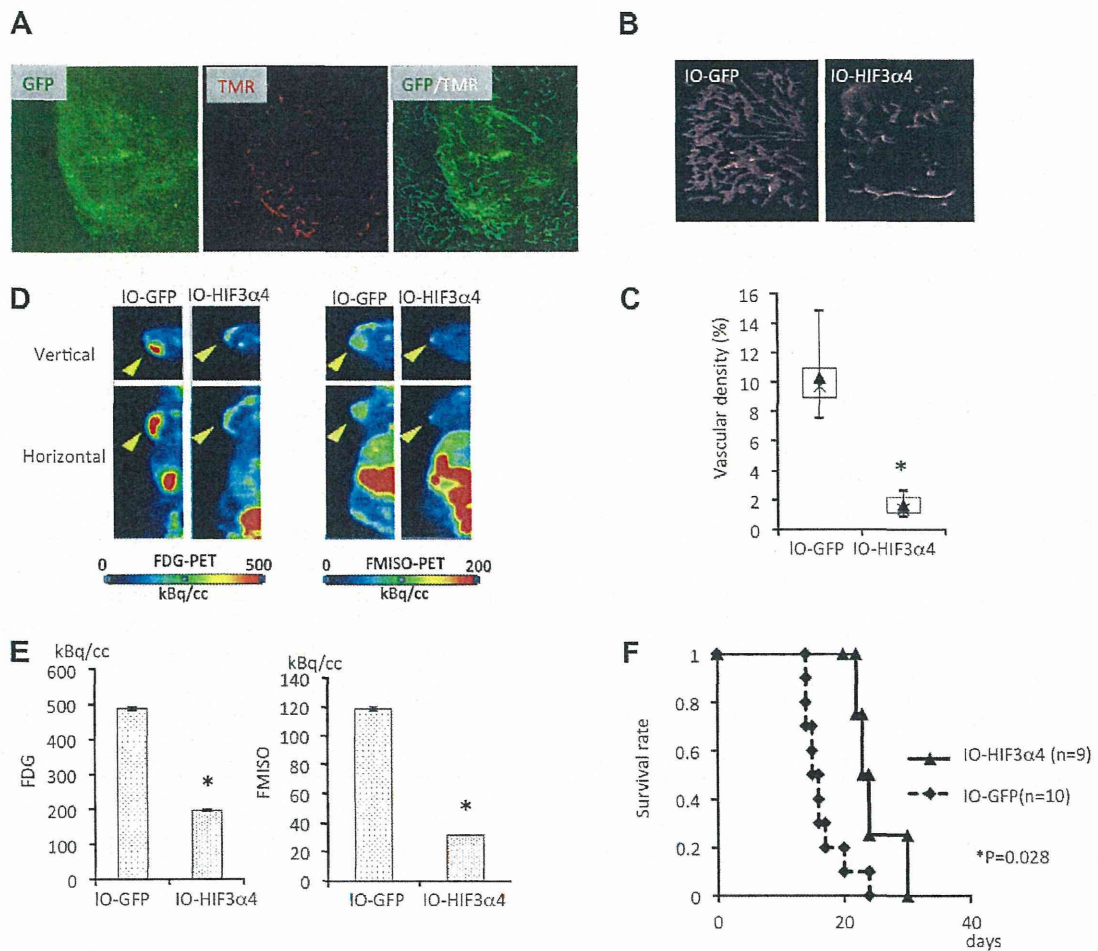


Fig. 3. HIF-3 α 4 reduced neovascularization and glucose metabolism in meningioma. (A) Tetramethylrhodamine (TMR)-stained hyper-dense vessels seen in GFP-expressing tumors. (B) Sequential images along the Z-axis enabled us to create three-dimensional images. (C) The number of vascular voxels per total voxels of the ROI was calculated in IO-HIF-3 α 4 and IO-GFP meningiomas. (D) FDG-PET (left) and FMISO-PET (right). While FDG uptake was extensively high in the control IO-GFP tumors, it was significantly reduced in IO-HIF-3 α 4 tumors. In the control IO-GFP tumors, FMISO uptake was slightly higher than the normal region. By contrast, overexpression of HIF-3 α 4 markedly decreased FMISO uptake.

died by 25 days after inoculation. However, the survival of mice with IO-HIF-3 α 4 tumors was prolonged significantly. This result suggests that the induction of HIF-3 α 4 was unable to cure mice with malignant meningiomas, but it did confer a survival advantage (Fig. 3F).

4. Discussion

First, the present study demonstrated that the HIF-1 α expressed at considerable levels even under normoxic condition in IOMM-Lee meningioma cells. Taking into account that meningioma is one of the most hypervascular tumors, such levels of HIF-1 α expression may be reasonable. The gene expression of endogenous HIF-3 α 4 appeared to be silenced probably due to DNA methylation [15]. Therefore the following experiments were performed under normoxia to assign a focus on the function of transfected HIF-3 α 4.

Previously, Heikkil et al. indicated that HIF-3 α 4 directly bound to HIF-1 α to inhibit its transcriptional activity [10]. In the present study, we confirmed the interaction between GFP tagged HIF-3 α 4 and HIF-1 α in IO-HIF3 α 4 cells by immunoprecipitation assay (Fig. 1D). Next we addressed the effect of HIF-3 α 4 on proliferation, invasion, angiogenesis, glucose-metabolism, and hypoxic state by

cell growth assay, wound scratch assay, vascular imagings, FDG-PET, and FMISO-PET, respectively. As the results, all of these activities were decreased in IO-HIF3 α 4 cells (Figs. 2 and 3). As Rankin and Giaccia, and Semenza et al. reported, the expression of various genes such as VEGF, GLUT-1, EPO, E-CADHERIN and others, relevant to angiogenesis, metabolism, proliferation and invasion/metastasis, are regulated by HIF-1 α [4,6,7,10,17,20,23]. Also, as mentioned above, I confirmed the interaction between HIF-1 α and HIF-3 α 4 and the suppression of VEGF expression in IO-HIF3 α 4 cells. These results together suggest that overexpression of HIF-3 α 4 might inhibit transcription activity of HIF-1 α . Since HIF-1 α has many other target genes, their functions should also be examined in future. To clarify the function of HIF-3 α 4, studies using the knock down system for HIF-3 α 4 would also be required.

Energy in the tumor is produced by a high rate of glycolysis followed by lactic acid fermentation in the cytosol, rather than by a low rate of glycolysis followed by oxidation of pyruvate (Warburg effect), leading to high FDG uptake [24,25]. High FDG/FMISO-uptake in IO-GFP cells tumor (Fig. 3D and E) might be due to constitutive transcriptional activity of HIF-1 α , leading to high rate tumor growth and thus high demands for glucose and oxygen. By contrast, IO-HIF3 α 4 cells tumor grew slower than IO-GFP cells tumor, possibly resulted in lower demand for glucose and oxygen. Thus

FDG and FMISO uptake in IO-HIF3 α 4 cells kept at low levels. It is very likely that this difference in tumor growth rate caused the difference in overall survival time in the mouse xenograft model (Fig. 3F). From these results, the association between the expression of HIF-3 α 4 and vascular density or tumor growth in clinical meningioma samples should be examined in future.

In conclusion, present study suggested that overexpression of HIF-3 α 4 might suppress tumor activities of the meningioma cell line. Although further studies are required, strategies to express high levels of HIF-3 α 4 could possibly contribute to establish a new treatment for malignant meningiomas.

References

- [1] J.Y. Kim, Y.G. Cha, S.W. Cho, E.J. Kim, M.J. Lee, J.M. Lee, J. Cai, H. Ohshima, H.S. Jung, Inhibition of apoptosis in early tooth development alters tooth shape and size, *J. Dent. Res.* 85 (2006) 530–535.
- [2] O. Warburg, On the origin of cancer cells, *Science* 123 (1956) 309–314.
- [3] M. Preusser, M. Hassler, P. Birner, M. Rudas, T. Acker, K. Plate, G. Widhalm, E. Knosp, H. Breitschopf, J. Berger, Microvascularization and expression of VEGF and its receptors in recurring meningiomas: pathobiological data in favor of anti-angiogenic therapy approaches, *Clin. Neuropathol.* 31 (2012) 352–360.
- [4] A. Weidemann, R. Johnson, Biology of HIF-1 α , *Cell Death Differ.* 15 (2008) 621–627.
- [5] M.A. Maynard, Human HIF-3 4 is a dominant-negative regulator of HIF-1 and is down-regulated in renal cell carcinoma, *FASEB J.* 19 (2005) 1396–1406.
- [6] T. Tanaka, M. Wiesener, W. Bernhardt, K.U. Eckardt, C. Warnecke, The human HIF(hypoxia-inducible factor)-3 α gene is a HIF-1 target gene and may modulate hypoxic gene induction, *Biochem. J.* 424 (2009) 143–151.
- [7] A. Pasanen, M. Heikkilä, K. Rautavuoma, M. Hirsilä, K.I. Kivirikko, J. Myllyharju, Hypoxia-inducible factor (HIF)-3 α is subject to extensive alternative splicing in human tissues and cancer cells and is regulated by HIF-1 but not HIF-2, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 42 (2010) 1189–1200.
- [8] Y. Makino, Inhibitory PAS domain protein (IPAS) is a hypoxia-inducible splicing variant of the hypoxia-inducible factor-3 α locus, *J. Biol. Chem.* 277 (2002) 32405–32408.
- [9] Y. Makino, R. Cao, K. Svensson, G. Bertilsson, M. Asman, H. Tanaka, Y. Cao, A. Berkenstam, L. Poellinger, Inhibitory PAS domain protein is a negative regulator of hypoxia-inducible gene expression, *Nature* 414 (2001) 550–554.
- [10] M. Heikkilä, A. Pasanen, K.I. Kivirikko, J. Myllyharju, Roles of the human hypoxia-inducible factor (HIF)-3 α variants in the hypoxia response, *Cell. Mol. Life Sci.* (2011) 1–17.
- [11] J.W. Lee, K.W. Kang, S.H. Park, S.M. Lee, J.C. Paeng, J.K. Chung, M.C. Lee, D.S. Lee, 18F-FDG PET in the assessment of tumor grade and prediction of tumor recurrence in intracranial meningioma, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 36 (2009) 1574–1582.
- [12] H. Maier, D. Öfner, A. Hittmair, K. Kitz, H. Budka, Classic, atypical, and anaplastic meningioma: three histopathological subtypes of clinical relevance, *J. Neurosurg.* 77 (1992) 616–623.
- [13] T. Backer-Grøndahl, B.H. Moen, S.H. Torp, The histopathological spectrum of human meningiomas, *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 5 (2012) 231.
- [14] M.K. Aghi, B.S. Carter, G.R. Cosgrove, R.G. Ojemann, S. Amin-Hanjani, R.L. Martuza, W.T. Curry Jr, F.G. Barker, Long-term recurrence rates of atypical meningiomas after gross total resection with or without postoperative adjuvant radiation, *Neurosurgery* 64 (2009) 56–60.
- [15] Y. Kishida, A. Natsume, Y. Kondo, I. Takeuchi, B. An, Y. Okamoto, K. Shinjo, K. Saito, H. Ando, F. Ohka, Epigenetic subclassification of meningiomas based on genome-wide DNA methylation analyses, *Carcinogenesis* 33 (2012) 436–441.
- [16] P.Y. Wen, J. Drappatz, Novel therapies for meningiomas, *Expert Rev. Neurother.* 6 (2006) 1447–1464.
- [17] G.L. Semenza, HIF-1: upstream and downstream of cancer metabolism, *Curr. Opin. Genet. Dev.* 20 (2010) 51–56.
- [18] W.G. Kaelin Jr, P.J. Ratcliffe, Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway, *Mol. Cell* 30 (2008) 393–402.
- [19] P. Maxwell, G. Dachs, J. Gleadow, L. Nicholls, A. Harris, I. Stratford, O. Hankinson, C. Pugh, P. Ratcliffe, Hypoxia-inducible factor-1 modulates gene expression in solid tumors and influences both angiogenesis and tumor growth, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94 (1997) 8104.
- [20] E. Rankin, A. Giaccia, The role of hypoxia-inducible factors in tumorigenesis, *Cell Death Differ.* 15 (2008) 678–685.
- [21] M.A. Maynard, Multiple splice variants of the human HIF-3 α locus are targets of the von Hippel–Lindau E3 ubiquitin ligase complex, *J. Biol. Chem.* 278 (2003) 11032–11040.
- [22] G.F. Whitmore, A.J. Varghese, The biological properties of reduced nitroheterocyclics and possible underlying biochemical mechanisms, *Biochem. Pharmacol.* 35 (1986) 97–103.
- [23] D. Bo, S. Lajun, S. Hongwei, Expression of HIF-1, COX-2 and the correlation with angiogenesis in meningioma, *Chin. J. Pract. Nerv. Dis.* 2 (2008) 005.
- [24] J.W. Kim, C.V. Dang, Cancer's molecular sweet tooth and the Warburg effect, *Cancer Res.* 66 (2006) 8927–8930.
- [25] V. Barresi, G. Tuccari, Evaluation of neo-angiogenesis in a case of chordoid meningioma, *J. Neurooncol.* 95 (2009) 445–447.



VHL 病に伴う中枢神経系血管芽腫

中村 英夫¹⁾, 倉津 純一¹⁾, 執印 太郎²⁾

1) 熊本大学大学院生命科学研究部脳神経外科, 2) 高知大学医学部泌尿器科

Craniospinal Hemangioblastoma associated with Von Hippel-Lindau Disease Review

Hideo Nakamura, M.D.¹⁾, Junichi Kuratsu, M.D.¹⁾, and Taro Shuin, M.D.²⁾

1) Department of Neurosurgery, Graduate School of Life Sciences, Kumamoto University, 2) Department of Urology, Kochi Medical School

Von Hippel-Lindau (VHL) disease is neoplastic syndrome that affects multiple organ systems. Most patients with this disease (60-80%) harbor hemangioblastomas and neurosurgeons often treat craniospinal hemangioblastomas in these patients. VHL disease is transmitted across generations in an autosomal dominant manner; its incidence is 1 in 36,000. The VHL tumor suppressor gene is located on chromosome 3 (3p25) and encodes for the VHL protein, which complexes with several proteins involved in the ubiquitin-dependent proteolysis of hypoxia-inducing factor (HIF). The VHL protein appears to have several functions and its dysregulation leads to angiogenesis and tumorigenesis. As most patients with VHL disease harbor central nervous system (CNS) hemangioblastomas, their management must be optimized to minimize morbidity and mortality. Although patients with VHL disease harbor not only CNS neoplasm but also cysts and/or neoplasms in other organs, in our study we reviewed the features of and the management strategies for only cranio-spinal hemangioblastomas in patients with VHL disease.

(Received May 15, 2012; accepted June 18, 2012)

Key words : VHL, tumor suppressor gene hemangioblastoma, angiogenesis, tumorigenesis
Jpn J Neurosurg (Tokyo) 22 : 52-60, 2013

はじめに

Von Hippel-Lindau (VHL) 病は神経線維腫症とともに脳神経外科医が治療に携わることが多い遺伝病である。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、その遺伝子産物における機能異常が全身のさまざまな腫瘍形成の原因となることが解明された。VHL 遺伝子は3番染色体短腕 (3p25) に存在する腫瘍抑制遺伝子の一つであり、その遺伝子産物の機能異

常が起こった場合、いかにしていろいろな腫瘍が形成されるかという分子生物学的機能についても解明されている。臨床的には、VHL 病は中枢神経系に血管芽腫が多発する疾患であり、脳神経外科医によって摘出されることが多い。しかし、VHL 病はあくまで全身性の疾患であり、中枢神経系以外の病態も十分に把握しながら診療すべき疾患である。今回、VHL 病に伴う中枢神経系血管芽腫について概説する。

連絡先: 中村英夫, 〒860-8556 熊本市本庄 1-1-1 熊本大学大学院生命科学研究部脳神経外科

Address reprint requests to: Hideo Nakamura, M.D., Department of Neurosurgery, Graduate School of Life Sciences, Kumamoto University, 1-1-1 Honjo, Kumamoto-shi, Kumamoto 860-8556, Japan

Table 1 Onset age and frequency of Craniospinal hemangioblastoma in VHL disease

	Onset age	Frequency (%)
Total	33 (9~78)	60~80
Cerebellar	33 (9~78)	44~72
Brain stem	32 (12~46)	10~25
Spine	33 (12~66)	40~50
Supratentorial	34 (unknown)	3~6

from the report by Beitner MM (2011) and Lonser RR (2003)

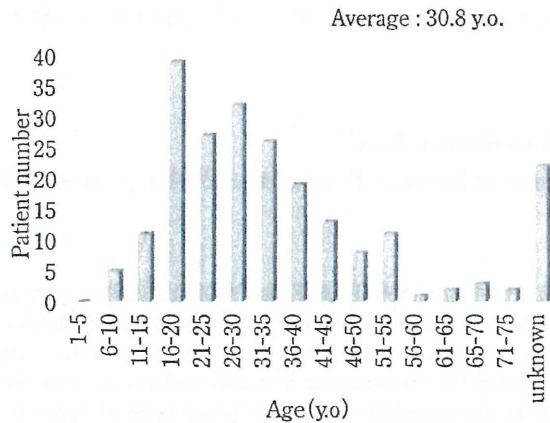


Fig.1 Age distribution in patients with hemangioblastoma associated with VHL disease

VHL 病に伴う中枢神経系腫瘍の局在および発症年齢

VHL 病は常染色体優性の遺伝形式をとる浸透率 100%の疾患であり、発病率は 35,000~40,000 人に 1 人と推定されている。VHL 病の 60~80%に中枢神経系疾患を合併し、血管芽腫が 60~80%、内耳リンパ嚢腫が 10~15%認められる。VHL 病の平均寿命は 49 歳であり、死因の 32%が腎癌、53%が血管芽腫といわれている³⁾。中枢神経系病変の頻度と発症年齢を Table1 に示すが、小脳 (44~72%) に最も多く発生し、次いで脊髄 (40~50%)、脳幹 (10~25%) の順である。まれであるが大脳半球、下垂体の発生例もある。平成 21 年度厚生労働科学研究、難治性疾患克服研究事業研究奨励分野「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 国内病態調査結果 (中間結果) による VHL 病における中枢神経系血管芽腫の発症年齢の分布を Fig.1 に示すが、平均発症年齢は 30.8 歳であった。小脳の血管芽腫に関しては、多発性の場合、発症年齢が若く、1 個

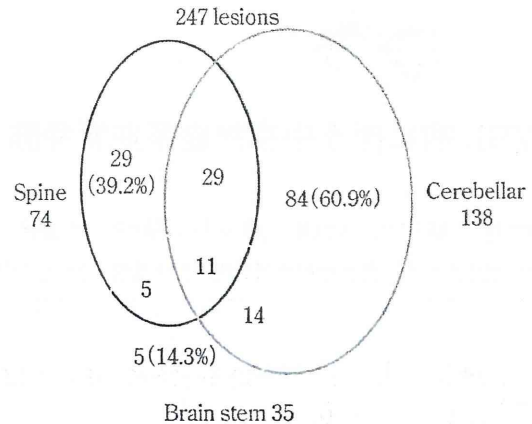


Fig.2 Craniospinal distribution of hemangioblastomas in patients with VHL

の場合の発症年齢の平均が 30.8 歳に対して、2 個の場合 24.1 歳、3 個以上の場合も 24.1 歳であった。この結果を踏まえて、調査班では VHL 関連血管芽腫 (VHL-HB) の早期診断として VHL 病のハイリスク群の患者 (遺伝子検査陽性、家族歴がある、他臓器の発症で VHL 病が疑われる) に対しては 11 歳から 2 年おきの脳、脊髄の造影 MRI を撮影することを推奨している。中枢神経系血管芽腫において VHL-HB は全体の 5~30%の割合を占め、平均 2.1 年ごとに新病巣が出現するという調査結果であった。VHL 病ではない特発性の血管芽腫 (S [sporadic]-HB) と VHL-HB と局在、発症年齢を比較すると、VHL-HB は、S-HB と比較して発症年齢がおよそ 10 歳若く、また多発例が多く、さらに S-HB の局在が小脳優位であることに対して、VHL-HB は、脳幹、脊髄にもできやすい²²⁾。本邦における調査班によりまとめられた VHL-HB の 247 病変 (小脳 138、脊髄 74、脳幹 35) の分布を Fig.2 に示す。

症状

中枢神経系の血管芽腫の症状は発生部位によるが、小脳の場合には頭痛が最も多く (75%)、歩行障害 (55%)、測定障害 (29%)、水頭症に伴う症状 (28%)、嘔気、嘔吐 (28%) と報告されている⁸⁾。脳幹の場合は延髄 (area postrema of the medulla) に好発し、延髄空洞症を合併することが多い (67%)²⁶⁾。脳幹の血管芽腫の多くは VHL 病を伴っており、孤発性の血管芽腫 (S-HB) はまれである。Weil ら²⁴⁾は、感覚障害 (55%)、歩行障害 (22%)、嚥下障害 (22%)、反射亢進 (22%)、頭痛 (11%) と報

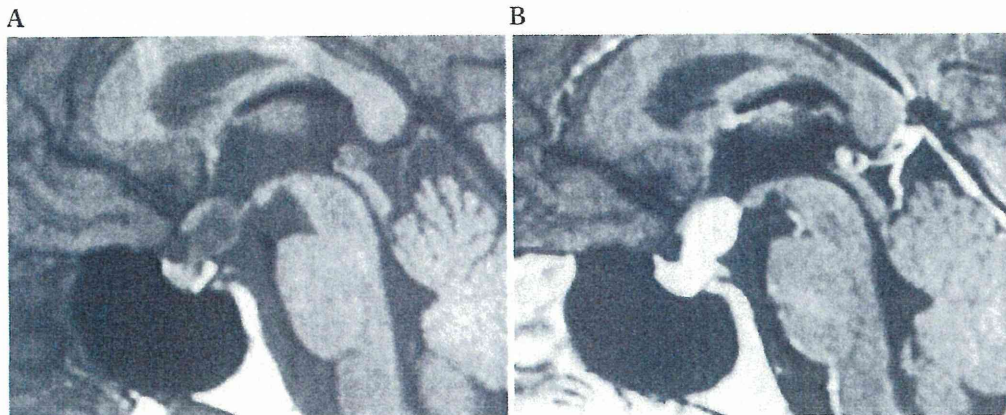


Fig. 3 Hemangioblastoma in pituitary

A : MRI T1-weighted image of hemangioblastoma associated with a cyst in the pituitary stalk.
B : The tumor is strongly enhanced with gadolinium-diethylenetriamine penta-acetic acid (Gd-DTPA).

告している。脊髄も脳幹同様 VHL 病を伴っていることが多く、症状としては、感覚障害 (83%)、運動麻痺 (65%)、歩行障害 (65%)、反射亢進 (52%)、痛み (17%)、失禁、失便 (14%) との報告がある²²⁾。VHL 病に伴うテント上の血管芽腫に関しては 13 症例/18 病変の報告があるが¹⁷⁾、側頭葉に好発している。また、嚢胞を 6 病変 (33%) で伴っており、6 症例が主に頭蓋内圧亢進症状、視野障害で発症している。VHL 病に伴い下垂体柄部に血管芽腫が発生するという報告も散見され⁵⁾ (Fig. 3)、Lonser ら¹¹⁾の報告によると、250 例の VHL 病に伴う血管芽腫のうち 8 例 (3%) であった。これはテント上の VHL-HB では最も多い 29% を占め、平均体積は $0.5 \pm 0.9 \text{ cm}^3$ であり、全例無症候性であった。また下垂体機能も正常のことが多く、治療の必要がなく経過観察でよいと結論づけている。

診断

画像診断に関しては、MRI にて診断できる。嚢胞を伴ってその中に壁に結節が存在するタイプ (Fig. 4A) と、嚢胞を伴わず実質性のタイプ (Fig. 4B) があり、血管撮影においてはかなり高い vascularity が認められる (Fig. 4C)。MRI において基本的には T1 強調画像では低信号、T2 強調画像で高信号の腫瘍であり、MRI および CT アンギオグラフィーを併用することによって診断は容易である。VHL-HB では S-HB と比較して腫瘍周囲の浮腫や嚢胞を伴いやすいという特徴がある。

病理診断に関しては、VHL-HB と S-HB においての

相違はまったくなく、World Health Organization (WHO) 分類においては grade 1 の腫瘍である。HE 染色では、毛細管構造を示す豊富な血管網がこの腫瘍の基本構造となっており、polygodial stromal cell がこれらの豊富な血管の network に囲まれてグリア線維や microcyst と混在して存在する²⁵⁾ (Fig. 5)。

鑑別診断としては angioblastic meningioma や VHL 病に合併しやすい腎癌の小脳転移と鑑別が困難な場合があるが、腎癌との鑑別には CD10、Inhibin、AE1/AE3、aquaporin1、Pax-2 の免疫染色が有用である¹⁹⁾²⁵⁾ (Fig. 6)。また、血管芽腫が血流豊富なためか、血管芽腫に腎癌が転移した症例も報告されている⁹⁾。

自然史

VHL に伴う中枢神経系の血管芽腫をどのようなタイミングで治療するか、またどのような間隔でフォローしていくかということを考慮するうえで、腫瘍の増大形式などの自然史は重要である。VHL に伴う血管芽腫に関する自然史の報告は散見されるが、Wanebo ら²³⁾が行った 160 例の連続した症例 (655 病変の血管芽腫) の検討によると、腫瘍の増大を予測することは意外に困難である。彼らの結果によると、平均 51 カ月の観察期間で 34 症例 (21.2%) に新病変が出現している。また増大形式に関しては 2 相性 (増大期と静止期) のパターンをとるものもあれば、静止期がないものもあり、予想困難である。中には静止期の後の急激な増大形式 (growth spurt) をとるものがあり、腫瘍細胞において VHL 遺伝子に加えてさ

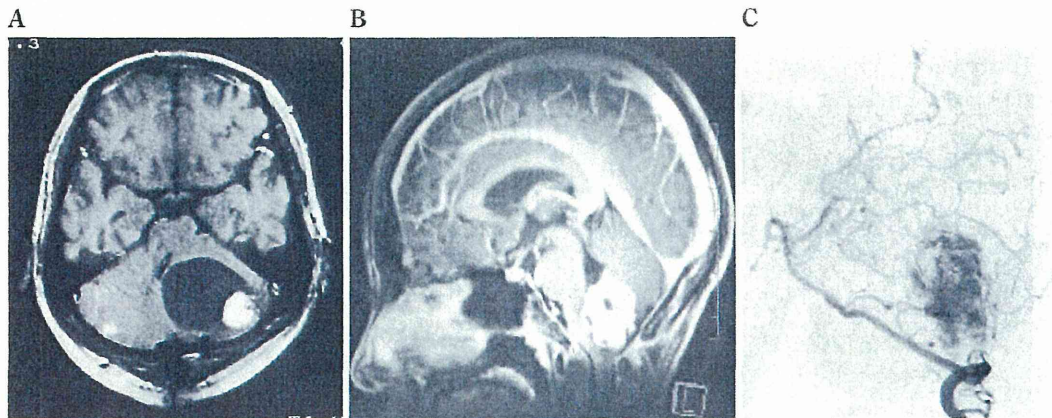


Fig. 4 Radiological imagings of hemangioblastomas

- A : MRI of hemangioblastoma associated with a cyst locating at cerebellar hemisphere. Mural nodule is strongly enhanced with Gd-DTPA.
 B : MRI of hemangioblastoma without cyst. Tumor is strongly enhanced with Gd-DTPA.
 C : Angiography of B.

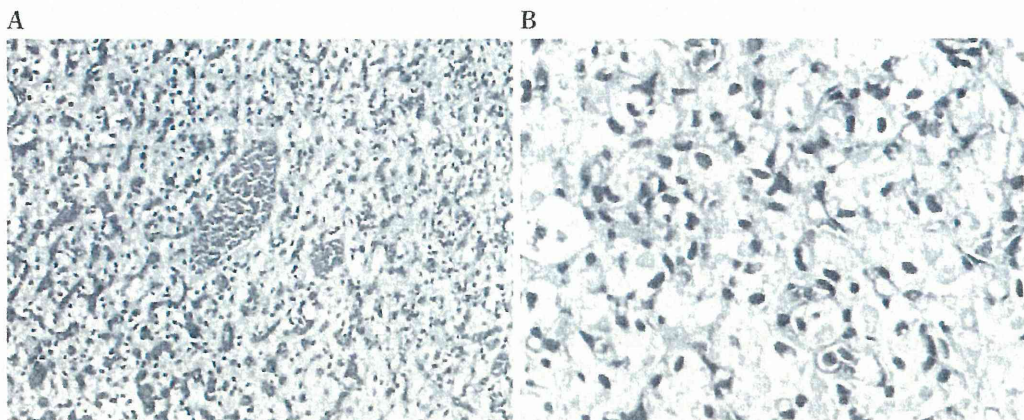


Fig. 5 Pathological findings of hemangioblastoma

- A : Hematoxylin-Eosin (H-E) staining of hemangioblastoma ($\times 10$) showing a lot of vessels.
 B : H-E staining of hemangioblastoma ($\times 40$) showing stromal cells and microcysts.

らなる新しい遺伝子異常が起こった可能性がある。VHL病の多くの症例においては、増大期と静止期をもつことから、ホルモンなどの全身的な要素が腫瘍増大速度に影響している可能性があると考えられている。しかし、増大期、静止期の期間を推測することは非常に困難であり、フォローアップしている画像検査の期間にも左右されている。増大期が1回であるVHL患者のフォローアップ期間の平均は 23 ± 21 カ月であり、2回であれば 57 ± 19 カ月であり、静止期に関していえば、1回、2回、3回の静止期を観察したフォローアップ期間の平均はそれぞれ 19 ± 21 、 32 ± 21 、 59 ± 19 カ月であった。つまり、長

くフォローできている患者ほど観察できた増大期、静止期の回数が多いという結果であった。彼らは、また増大予測因子として、嚢胞の存在と症候性のものを挙げている。腫瘍に嚢胞を伴う時、小脳では7倍、脳幹では15倍の速度で嚢胞を伴わない腫瘍より速く増大していた。また症候性のものが無症候性のものより6~9倍速く増大する傾向にあった。同じグループであるが、Ammermanら¹⁾は2006年に19症例のVHL病患者の143病変の血管芽腫を約12年フォローアップしているが、ほとんど全例増大するが(138病変、97%)、約半分の病変(58病変、45%)しか発症しないという結果であった。

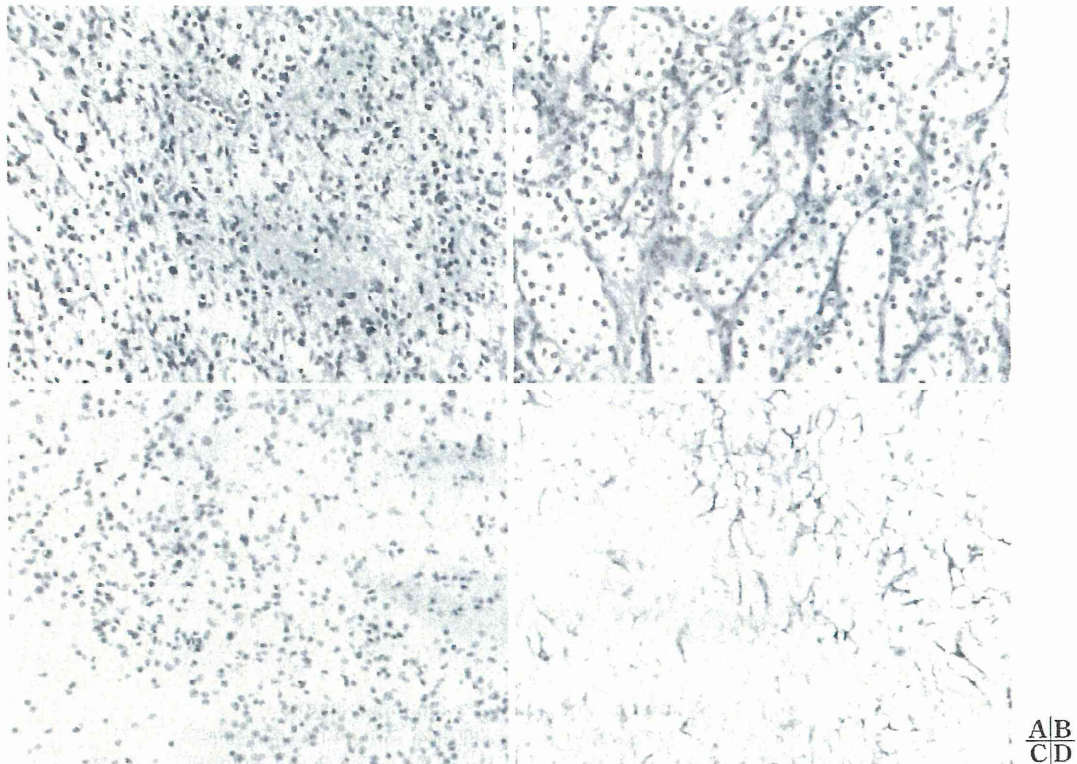


Fig. 6 Differential diagnosis between hemangioblastoma and renal carcinoma

- A : H-E staining of hemangioblastoma.
- B : H-E staining of renal carcinoma.
- C : Immunohistochemical staining of inhibin for hemangioblastoma.
- D : Immunohistochemical staining of inhibin for renal carcinoma.

VHL 病の血管芽腫においては度重なる治療を施行することが多い。少しでも腫瘍が増大した時に治療を開始するのではなく、症候性かどうか、腫瘍が増大し続けるのかどうかなど十分に見きわめることが重要である。

治療法

□ 手術

Lonser ら¹²⁾によると VHL 病の血管芽腫に対して、症候性であること、発症前の切迫状態もしくは腫瘍が明らかな増大傾向を示している場合が適応である。彼らが手術を施行した VHL 病の血管芽腫の病変のうち症候性であったものは小脳で 37%、脳幹で 10%、脊髄で 50%であった。S-HB と VHL-HB の手術において何ら違いはないが、VHL 病においては中枢神経系以外の手術を施行されている場合があり、手術が度重なることが問題点として挙げられている。まず、小脳においては同じグループの Jagannathan ら⁷⁾が 80 症例 (126 手術, 164 病変,

平均年齢: 37.8 歳) の VHL 病に伴う血管芽腫の手術成績を報告している。症候性が 83%、無症候性が 17%であり、小脳における局在は半球 93%、虫部 7%であった (Fig. 7)。術後 3 カ月後の評価で 124 手術 (98%) の症例で症候が改善もしくは安定していたという良好な成績であり、水頭症が合併していたものの改善率は 94%であった。また平均 61 カ月の長期フォローアップの結果再発はなかったと報告している。彼らは、小脳の血管芽腫の手術は安全であり効果的であり、水頭症を伴った症例でも腫瘍を完全に摘出できれば自然と軽快し、シャント等は必要ないと結論づけている⁷⁾。次に脳幹の血管芽腫であるが、小脳より発生した腫瘍に比べて手術も困難である。Pavesi ら¹⁶⁾の 14 例の報告では、3 例 (複視、嚥下障害、手麻痺) に永続的な合併症がでている。ほとんどの症例で病変は背側に発生するために、比較的手術成績はよいと結論づけている報告もある²⁶⁾。Wind ら²⁶⁾が 44 症例 (51 手術, 71 病変) について術後 5.9 ± 5 年フォローアップした結果を報告しているが、術直後の成績に

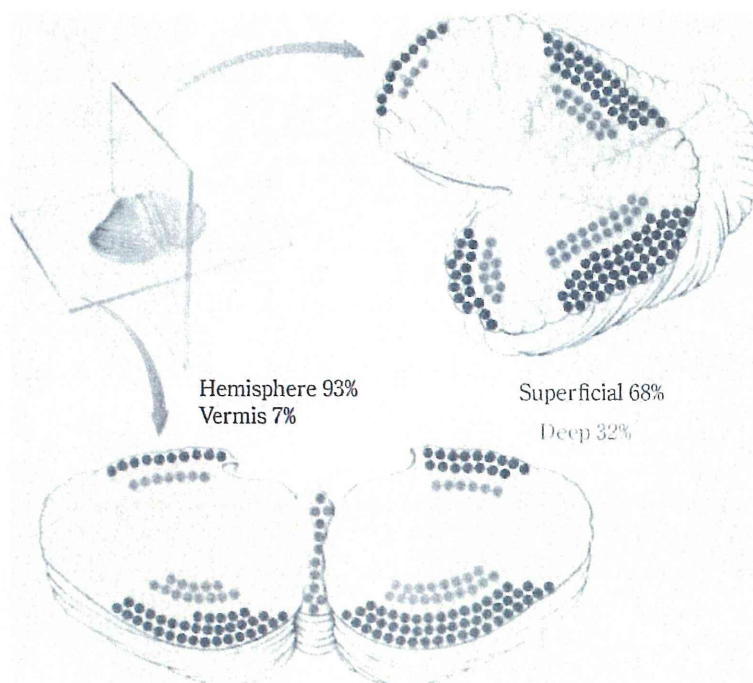


Fig. 7 Localization of cerebellar hemangioblastoma
 Blot indicates the tumor locating at superficial position of hemisphere, deep position of hemisphere, and vermis. (Reprinted with permission from Ref. 7)

Table 2 Stereotactic radiotherapy for craniospinal hemangioblastomas associated with VHL disease

Authors	Modality	No. of Pts.	No. of tumors	Mean follow-up (ys.)	Control rate (%)	Ref.
Page et al (1993)	LINAC	4	11	>1.5 (0.6~2.5)	100	(15)
Chang et al (1998)	LINAC	13	29	3.6 (0.9~7)	97	(4)
Rajaraman et al (2004)	GK	13	27	2.8 (0.6~6.6)	83	(18)
Moss et al (2009)	LINAC/CK	31 (26)*	92	5.8 (0.4~13.6)	85 (3 yr.) 82 (5 yr.)	(14)
Asthaigiri et al (2010)	LINAC/GK	20	44	8.5 (3~17.6)	91 (2 yr.) 51 (15 yr.)	(2)

LINAC: linear accelerator, CK: CyberKnife, GK: gamma-knife

*31 cases were reported, among them 26 of 31 were the patients with VHL disease were 26 cases.

(from the report by Asthaigiri²⁾)

関しては改善 8 手術, 変化なし 34 手術, 悪化 9 手術という結果であった。しかし悪化した 9 手術も半年後には術前の神経学的なレベルまで改善しており, 手術は安全に施行できている。彼らは予後因子として腫瘍と嚢胞の

サイズを挙げており, 局在は関係なく, さらに延髄空洞症の存在は術後の神経症状改善に寄与すると報告している。脊髄の血管芽腫の手術による治療成績も同じグループより報告されているが, 脊髄の血管芽腫も脳幹の

Craniospinal hemangioblastoma diagnosis and treatment flow chart

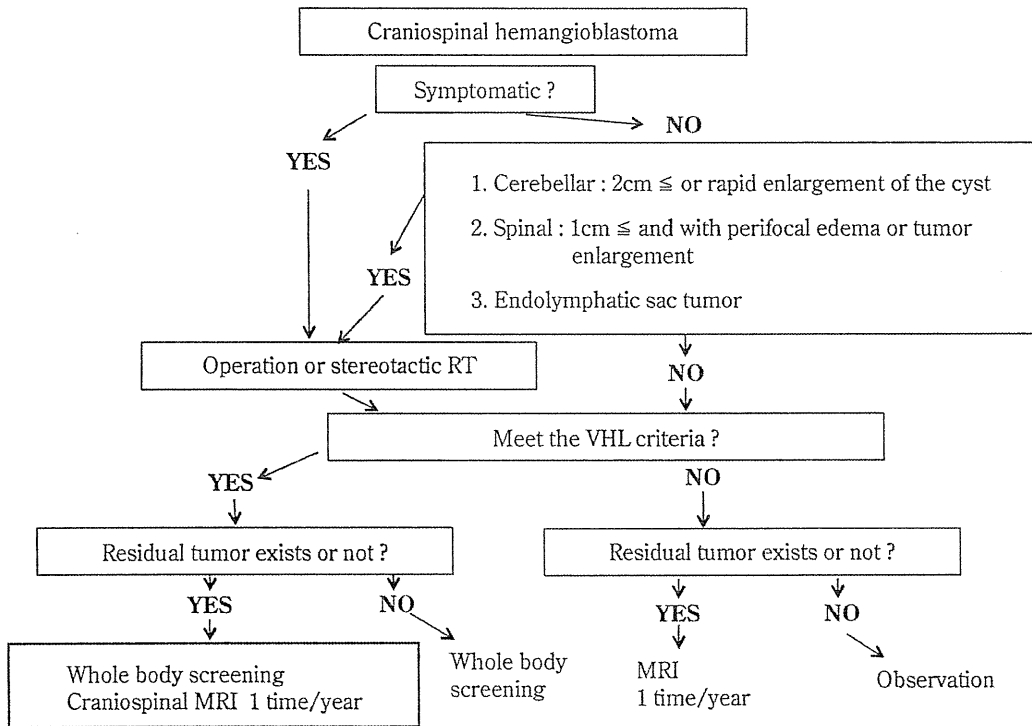


Fig. 8 Flow chart of the diagnosis and therapeutic decision (Reprinted with permission from Ref. 21)

血管芽腫と同様に背側にできることが多い。Mehta ら¹³⁾は 108 症例 (156 手術, 218 病変) の手術成績を報告しているが, 217 病変 (99.5%) において腫瘍は全摘出されている。術後平均観察期間 7±5 年と長期フォローしているが, 術後 6 カ月後の治療成績の評価は 149 手術 (96%) において改善もしくは安定しており, 7 手術 (4%) にのみ悪化が認められた。症状悪化の要因としては腫瘍の局在が最も関係しており, 腹側の病変もしくは完全に脊髄内に存在する病変に関しては注意を要する。長期フォローでも比較的安定しており, 10~15 年のフォローアップでは 78% の症例は安定しているが, そのほかの症例はむしろほかの VHL 関連病変にて症状悪化をきたしていたとの報告であった。小脳, 脳幹, 脊髄の血管芽腫の手術成績に関しては, VHL 病ではない S-HB の手術成績と相違ないとしているが, 長期的にみると新病変の出現, 手術の回数, 他臓器の病変などによる差が生じているようである。

② 定位放射線治療

VHL 病に伴う血管芽腫に対する定位放射線治療に関するいくつかの報告があるが, いずれの報告も腫瘍増大の制御には, ある程度効果的としている²⁾⁴⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁸⁾(Table2)。Moss ら¹⁴⁾の報告によると, 82 病変のうち 13 病変が増大したが, 18 病変が縮小し, 51 病変が不変であり, 3 年および 5 年の腫瘍増大の制御率は 85% および 82% であったと報告している。また, Asthagiri ら²⁾が 20 症例 (44 病変, 39 小脳, 5 脳幹) について長期的にフォローアップしているが, 2 年, 5 年, 10 年, 15 年の制御率はそれぞれ 91%, 83%, 61%, 51% である。やはり長期間になると腫瘍は増大してくる傾向である。彼らは, 血管芽腫における定位放射線治療の適応は, あくまで手術にて摘出困難な腫瘍であり, 小さな無症候性の血管芽腫に関しては定位放射線治療は留保すべきとしている。現時点で血管芽腫における定位放射線治療は, 手術困難な症例に対する代替的なもしくは palliative な治療の一つとして位置づけられているようである。