

## 新たな治療の試み

VHL 病に伴う血管芽腫は、VHL 遺伝子産物の不活化により血管内皮増殖因子 (VEGF) が制御できなくなることで腫瘍が形成される。理論的には血管芽腫の増大をコントロールするにあたって血管増殖を抑制する治療 (antiangiogenic therapy) は効果的であるはずである。サリドマイド (thalidomide) は、新生血管の造成に抑制的に働くことから血管芽腫の腫瘍増大をコントロールできる可能性を期待され、脊髄の血管芽腫の増大をコントロールできたという報告がある<sup>20)</sup>。また、チロシンキナーゼのインヒビターであるスニチニブ (sunitinib) は、VEGFR や PDGFR のリン酸化を抑制し、細胞の増殖を制御することから VHL 病に対する分子標的治療薬として期待され、治験が行われた。その結果腎癌には効果があるが、血管芽腫にはあまり効果がみられなかった<sup>10)</sup>。VEGFR の抗体であるベバシズマブ (bevacizumab) も長期投与により網膜の血管芽腫に効果的であったとの報告もあるが<sup>6)</sup>、中枢神経系の血管芽腫における報告はされていない。現時点で、中枢神経系の血管芽腫の治療において手術による治療成績を超える薬剤は見出されていないが、多数の分子標的薬剤が臨床応用されてきている現在、血管芽腫に対する特異的な分子標的治療薬の開発も期待できる。

## 診断治療のチャート

中枢神経系血管芽腫の診断および治療方針についてのフローチャートに関しては、執印らがガイドラインの中で提示している<sup>21)</sup> (Fig. 8)。まず、症候性かどうかにて治療適応を決定し、VHL 病の診断基準を満たせば、全身スクリーニングまで行う必要があるとしており、中枢神経系の血管芽腫に関しては病変があれば、最低 1 年に 1 度の MRI 検査を推奨している。

## まとめ

VHL 病に伴う中枢神経系血管芽腫は一生涯で多発し、また再発を繰り返す。特発性の血管芽腫より若年発症で多発性であることが特徴であり、度重なる手術、またほかの全身性疾患の合併もあることにより、患者の QOL は低く、決して予後良好な疾患ではないと考えられる。遺伝性疾患でもあり、カウンセリング等も必要な場合もある。ほかの臓器の病変に関しては専門医と相談しながら、トータルケアを行えば、比較的 QOL を高く保ちな

がら長期生存を望める場合も少なくない。診断、治療のタイミングを誤ってはならない疾患である。

## 文 献

- 1) Ammerman JM, Lonser RR, Dambrosia J, Butman JA, Oldfield EH: Long-term natural history of hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease: implications for treatment. *J Neurosurg* 105: 248-255, 2006.
- 2) Asthagiri AR, Mehta GU, Zach L, Li X, Butman JA, Camphausen KA, Lonser RR: Prospective evaluation of radiosurgery for hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *Neuro Oncol* 12: 80-86, 2010.
- 3) Beitner MM, Winship I, Drummond KJ: Neurosurgical considerations in von Hippel-Lindau disease. *J Clin Neurosci* 18: 171-180, 2011.
- 4) Chang SD, Meisel JA, Hancock SL, Martin DP, McManus M, Adler JR Jr: Treatment of hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease with linear accelerator-based radiosurgery. *Neurosurgery* 43: 28-34, 1998.
- 5) Goto T, Nishi T, Kunitoku N, Yamamoto K, Kitamura I, Takeshima H, Kochi M, Nakazato Y, Kuratsu J, Ushio Y: Suprasellar hemangioblastoma in a patient with von Hippel-Lindau disease confirmed by germline mutation study: case report and review of the literature. *Surg Neurol* 56: 22-26, 2001.
- 6) Hrisomalos FN, Maturi RK, Pata V: Long-term use of intravitreal bevacizumab (avastin) for the treatment of von hippel-lindau associated retinal hemangioblastomas. *Open Ophthalmol J* 4: 66-69, 2010
- 7) Jagannathan J, Lonser RR, Smith R, DeVroom HL, Oldfield EH: Surgical management of cerebellar hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg* 108: 210-222, 2008.
- 8) Jagannathan J, Lonser RR, Smith R, DeVroom HL, Oldfield EH: Surgical management of cerebellar hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg* 108: 210-222, 2008.
- 9) Jarrell ST, Vortmeyer AO, Linehan WM, Oldfield EH, Lonser RR: Metastases to hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg* 105: 256-263, 2006.
- 10) Jonasch E, McCutcheon IE, Waguespack SG, Wen S, Davis DW, Smith LA, Tannir NM, Gombos DS, Fuller GN, Matin SF: Pilot trial of sunitinib therapy in patients with von Hippel-Lindau disease. *Ann Oncol* 22: 2661-2666, 2011.
- 11) Lonser RR, Butman JA, Kiringoda R, Song D, Oldfield EH: Pituitary stalk hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg* 110: 350-353, 2009.
- 12) Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, Oldfield EH: von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 361: 2059-2067, 2003.
- 13) Mehta GU, Asthagiri AR, Bakhtian KD, Auh S, Oldfield EH, Lonser RR: Functional outcome after resection of spinal cord hemangioblastomas associated with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg Spine* 12: 233-242, 2010.
- 14) Moss JM, Choi CY, Adler JR Jr, Soltys SG, Gibbs IC, Chang SD: Stereotactic radiosurgical treatment of cranial and spinal hemangioblastomas. *Neurosurgery* 65: 79-85, 2009.
- 15) Page KA, Wayson K, Steinberg GK, Adler JR Jr: Stereotaxic radiosurgical ablation: an alternative treatment for

- recurrent and multifocal hemangioblastomas. A report of four cases. *Surg Neurol* 40: 424-428, 1993.
- 16) Pavesi G, Berlucchi S, Munari M, Manara R, Scienza R, Opocher G: Clinical and surgical features of lower brain stem hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *Acta Neurochir* 152: 287-292, 2010.
  - 17) Peyre M, David P, Van Effenterre R, François P, Thys M, Emery E, Redondo A, Decq P, Aghakhani N, Parker F, Tadié M, Lacroix C, Bhangoo R, Giraud S, Richard S: Natural history of supratentorial hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *Neurosurgery* 67: 577-587, 2010.
  - 18) Rajaraman C, Rowe JG, Walton L, Malik I, Radatz M, Kemeny AA: Treatment options for von Hippel-Lindau's haemangioblastomatosis: the role of gamma knife stereotactic radiosurgery. *Br J Neurosurg* 18: 338-342, 2004.
  - 19) Rivera AL, Takei H, Zhai J, Shen SS, Ro JY, Powell SZ: Useful immunohistochemical markers in differentiating hemangioblastoma versus metastatic renal cell carcinoma. *Neuropathology* 30: 580-585, 2010.
  - 20) Sardi I, Sanzo M, Giordano F, Buccoliero AM, Mussa F, Aricò M, Genitori L: Monotherapy with thalidomide for treatment of spinal cord hemangioblastomas in a patient with von Hippel-Lindau disease. *Pediatr Blood Cancer* 53: 464-467, 2009.
  - 21) 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. 東京, 中外医学社, 2011.
  - 22) 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.
  - 23) 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.
  - 24) Weil RJ, Lonser RR, DeVroom HL, Wanebo JE, Oldfield EH: Surgical management of brainstem hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg* 98: 95-105, 2003.
  - 25) Weinbreck N, Marie B, Bressenot A, Montagne K, Joud A, Baumann C, Klein O, Vignaud JM: Immunohistochemical markers to distinguish between hemangioblastoma and metastatic clear-cell renal cell carcinoma in the brain: utility of aquaporin1 combined with cytokeratin AE1/AE3 immunostaining. *Am J Surg Pathol* 32: 1051-1059, 2008.
  - 26) Wind JJ, Bakhtian KD, Sweet JA, Mehta GU, Thawani JP, Asthagiri AR, Oldfield EH, Lonser RR: Long-term outcome after resection of brainstem hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg* 114: 1312-1318, 2011.

要 旨

VHL 病に伴う中枢神経系血管芽腫

中村 英夫 倉津 純一 執印 太郎

Von Hippel-Lindau (VHL) 病は中枢神経系に血管芽腫が発生するだけでなく、全身性に嚢胞や腫瘍が認められる疾患であり、神経線維腫症と並んで脳神経外科医が携わる代表的な遺伝病である。常染色体優性遺伝の形式をとり、浸透率がほぼ 100%である VHL 病は 3 番染色体上の腫瘍抑制遺伝子である VHL 遺伝子の異常が原因で起こるということが 1993 年に報告された。それ以来、VHL 遺伝子にて翻訳されるタンパク質のさまざまな機能が解明された。最も代表的な機能としては、hypoxia inducible factor (HIF)-1 $\alpha$  の制御であり、正常酸素圧において水酸化を受けた HIF-1 $\alpha$  をユビキチン化酵素である VHL タンパクが認識し、いくつかのタンパク質と共同して分解する。HIF-1 $\alpha$  は転写因子であり vascular endothelial growth factor (VEGF) などの発現を誘導するために、VHL タンパクの機能異常が起こると、血管新生が制御されなくなることが血管芽腫の発生にかかわると考えられている。VHL 病はほかの臓器にも嚢胞や腫瘍が形成されるために、その診断、治療において他科と協力して行う必要がある。その治療の適応やタイミング等を考慮するうえで何らかの役に立つように、VHL 病に伴う中枢神経系血管芽腫における最近の治験をレビューする。

脳外誌 22: 52-60, 2013

## von Hippel-Lindau 病全国疫学調査における腎癌の臨床的解析

<sup>1)</sup> 高知大学医学部泌尿器科学教室, <sup>2)</sup> 北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科学分野, <sup>3)</sup> 横浜市立大学医学部泌尿器病態学

執印 太郎<sup>1)</sup> 篠原 信雄<sup>2)</sup> 矢尾 正祐<sup>3)</sup>  
山崎 一郎<sup>1)</sup> 田村 賢司<sup>1)</sup> 鎌田 雅行<sup>1)</sup>

## 要旨:

(目的) 本邦 von Hippel-Lindau (VHL) 病患者に発症する腎癌の臨床的特徴を解明する。

(方法) 平成 21~23 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業により, 本邦初の VHL 病患者疫学調査を行い, 腎癌の臨床的特徴を解析した。発症年齢, 性別, 居住県, 治療内容, 腎障害の程度, 転移部位, 死亡情報, ECOG Performance Status (PS) を調査した。

(結果) 全患者 409 例中, 腎癌は 206 例 (50.3%) に発症し, 性差なく発症平均年齢  $37.8 \pm 0.92$  歳, 中央値 35 歳, 分布は 15~75 歳で幅広く最多発症年齢 20~50 歳, 右転移者は 23/206 (11.1%), 主な部位は肺 14/23 (60%) であった。報告のある 203 例の治療内容は腎部分切除又は腫瘍核出 (46%), 腎摘出 (31%), ラジオ波焼灼 (14%) で, 外科治療歴は平均 1.6 回, 最多 6 回, 2 回以上の症例は 44%, 治療回数増加で eGFR が低下し, 7 例 (3%) が透析を受けていた。PS1 以上は 42% で, 腎癌死亡者数は 6 例 (2.9%), 10 年生存率は 94% と非遺伝性腎癌に比べ予後が良好であった。

(結論) 本邦の VHL 病発症腎癌の特徴は合併頻度が欧米よりやや高く, 若年の同時性多発性と異時性発症が確認された。頻回治療で腎機能が低下する事が明らかとなった。

(日泌尿会誌 103(3): 552~556, 2012)

キーワード: von Hippel-Lindau 病, 腎癌, 疫学調査

## 緒 言

VHL 病は, 染色体 3 番短腕に原因遺伝子が存在する常染色体優性遺伝性疾患である。欧米では発症頻度は 36,000 人~53,000 に 1 人とされている。VHL 病では中枢神経系, 内耳, 網膜, 副腎, 腎臓, 睪丸, 精巣上体, 子宮間膜等の多数の臓器に腫瘍や嚢胞性病変を 10 歳未満という幼少児期から 70 歳までのほぼ生涯に渡り発症し, 治療回数が非常に多いとされる。治療の結果, 多くの後遺症を残すため QOL の悪い難治性疾患とされ, 過去には腎癌の進行と転移による死亡例や中枢神経系血管芽腫で下肢麻痺を起こす症例がみられた。VHL 病の臨床診断基準は表 1 のようになっている<sup>1,2)</sup>。病型は主に褐色細胞腫の有無により褐色細胞腫発症のない VHL 病 1 型, 褐色細胞腫発症のある VHL 病 2 型 A, B, C に分けられている (表 2)。欧米では過去に VHL 病の疫学的な病態調査が行われている<sup>3)~6)</sup>。しかし, 本邦では大規模な病態調査は全くなされていなかった。特に腎癌は 20 歳代からの発症もみられるため経過観察が必要とされるが, 一般の疾患における診療ガイドラインなどの様に診療の手引きとなるものは本邦には存在しなかった。

今回, 我々は本邦で初めて平成 21~23 年度にかけて厚

生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業の研究奨励疾患として, 全国の泌尿器科, 脳神経外科, 眼科, 消化器内科の専門医を対象に VHL 病で発症する各病態の疫学調査を行った。この疫学調査をもとに日本人 VHL 病患者に発症する腎癌の臨床的特徴を検討したので報告する。

## 対象と方法

平成 21~23 年度にかけて厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業の研究奨励疾患として VHL 病に合併する腎癌について全国 VHL 病の疫学調査を, 国内泌尿器科 (1,200 施設), 脳神経外科 (1,141 名), 眼科 (1,149 名), 消化器内科 (1,055 名) の各専門医を対象に行った。これらの調査は, 日本泌尿器科学会学術委員会の許諾を得て, 泌尿器科の教育施設および教育関連施設に調査を依頼した。またその他関連学会の事務局の許可を得て調査を行った。まず, VHL 病患者を診療した経験の有無を調査し, 診療経験有りと回答のあった医師 (240 名) に対して, 調査項目を提示し二次調査を行った。二次調査への回答率は 70.4% (回答有り: 146 名, 二次調査回答不可能: 23 名) であった。腎癌についての調査項目は発症年齢, 性別, 居住県, 治療内容, 腎障害の有無, 他臓器転

受付日: 2011 年 9 月 29 日, 受理日: 2011 年 12 月 15 日

© 2012 Japanese Urological Association



表1 VHL 病の臨床診断基準<sup>1)</sup>

VHL 病の家族歴が明らかである場合
中枢神経系血管芽腫, 網膜血管腫, 腎癌, 褐色細胞腫, 睪腺の病変 (睪嚢胞・睪神経内分泌腫瘍), 精巣上体嚢胞腺腫があることが診断されている。
VHL 病の家族歴がはっきりしない場合
・中枢神経系血管芽腫あるいは網膜血管腫を複数個 (2 個以上) 発症
・中枢神経系血管芽腫または網膜血管腫と以下にのべる病変がある
腎癌
褐色細胞腫
睪腺の病変 (睪嚢胞・睪神経の神経内分泌腫瘍)
精巣上体嚢胞腺腫

表2 VHL 病の臨床的病型<sup>1)</sup>

分類	腎臓癌	褐色細胞腫	網膜血管腫	中枢神経系血管芽腫
VHL 病 1 型	+	-	+	+
VHL 病 2 型 A	-	+	+	+
VHL 病 2 型 B	+	+	+	+
VHL 病 2 型 C	-	+	-	-

移の部位, 死亡情報, ECOG Performance status 等であった。他臓器転移については全経過での転移の有無を調査した。これらの疫学調査は高知大学医学部の倫理委員会審査にて承認を得た。

疾患特異生存率については, 腎癌診断日を起算日とし, 腎癌による死亡日または生存例では最終観察日までの期間で Kaplan-Meier 法を用い算出した。

## 結 果

### 1) 発症病態の調査結果

VHL 病の診断治療の経験があった各科専門医師より回答された VHL 病腎癌の発症は 206 例で, VHL 病として報告された患者 409 例の 50.3% に合併していた。発症年齢の平均年齢は  $37.8 \pm 0.92$  歳, 中央値 35 歳, 発症年齢分布は 15 歳から 75 歳で幅広いが, 20 歳~50 歳の若年発症が多かった (図 1)。男女比は男:女 = 104:102 と性差はなく, 腎癌の他臓器転移は 23 例で腎癌を合併する患者の 11.1% であり, 転移臓器は肺 14/23 (全転移患者の 60%), リンパ節 5/23 (同 21%), 睪腺 3/23 (同 13%), 脳 2/23 (同 8%) の順であった。一般腎癌に比べ転移は低率と考えられた (表 3)。VHL 病における腎癌患者の発症地域には特徴を認めなかった。

### 2) 治療内容, eGFR の推移, 予後についての調査結果

治療内容が記載されている 203 例での治療内容は腎部分切除術または腫瘍核出術 (46%), 腎摘出術 (31%), ラジオ波焼灼術 (14%), その他の順になっていた (図 2)。203 例中で 44% の症例は治療を 2 回以上受けていた。平均治療回数は 1.6 回で, 最多 6 回の治療歴を持つ症例が存在した。治療回数による eGFR の推移を検討すると, 治療回数の増加と eGFR の低下に傾向を認め, 治療回数の増加とともに eGFR の低下傾向を認めた (図 3)。しか

し, 多くの患者が多岐にわたる治療を受けているため, 両側腎摘除術を行った 4 例と治療回数 5 回以上の 6 症例は検討から除外し, 治療詳細と eGFR の記載のあった 123 例で治療回数と腎摘除の有無に関して統計学的に検討した (表 4)。治療回数 1, 2, 3 回で腎摘出術を行った治療では, 他の治療法に比べて, 有意に eGFR の低下を認めた。また, 腎摘除が行われた症例では, 追加治療を行うことで eGFR の低下を認めた。これに対して, 腎摘除を行わずに腎部分切除のみの症例では, 治療回数 3 回までで, 有意な eGFR の低下は認めなかった。

腎癌治療後に維持血液透析が必要になった患者は 7 例で, 腎癌を合併する患者の 3% であった。ECOG の performance status (PS) を調査した結果, 186 例の回答の内軽作業のみが可能な 1 より悪い患者の割合は 79 例 (42%) であった。内訳は PS1: 49 例, PS2: 7 例, PS3: 15 例, PS4: 8 例であった。

予後については, VHL 病で報告された全死亡者 16 例の内, 腎癌が死因となっている者は 6 例 (6/206, 2.9%) であった。各種治療の実施により 10 年疾患特異生存率 95% (95% 信頼区間 91~99%) と予後良好であった (図 4)。また, 10 年全生存率は 94% (95% 信頼区間 89~98%) であった。

## 考 察

我々は平成 21~23 年度にかけて本邦で初めて VHL 病で発症する腎癌とその治療内容について国内の泌尿器科, 脳神経外科, 眼科, 消化器内科の各専門医を対象に全国疫学調査を行った。

今回, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業の研究奨励疾患として全国疫学調査の結果より, その特徴を発表した。調査の結果, VHL 病における腎癌の



図1 VHL病における腎癌の発症年齢分布

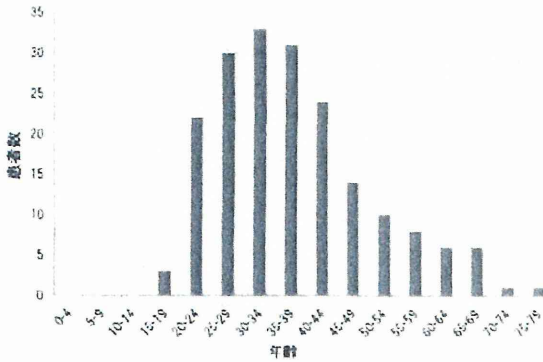


図2 VHL病における腎癌の治療回数と治療方法

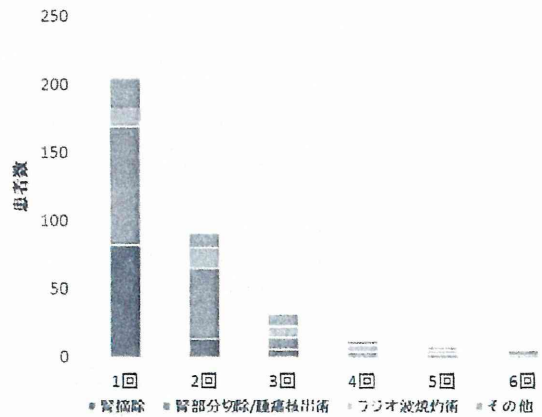
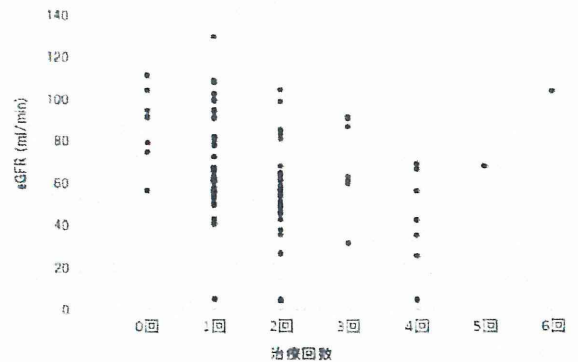


表3 他臓器転移の内訳

単発症例 (16例)	
肺	8
リンパ節	2
脳	2
脾臓	3
副腎	1
肺+リンパ節	1
肺+肝臓	1
肺+脳+甲状腺+副腎	1
肺+リンパ節+脳+骨	1
肺+肝臓+リンパ節+脳	1
肺+脳	1
不明	1
計	23

図3 VHL病患者における腎癌治療に伴う腎機能低下



合併は約50%であり、欧米では文献的には40%以下と報告されているため<sup>3-6)</sup>、今回の調査結果では日本人ではやや高い傾向にあることが推察された。

本邦におけるVHL病腎癌の発症年齢は最も若年で15歳、発症年齢の中央値は35歳、平均年齢は37.8歳であることが明らかとなり、非遺伝性腎癌の発症年齢とは異なり若年発症の傾向が明らかとなった。この結果に基づき、我々は、CTなどの画像検査によるVHL病診断開始と経過観察の開始年齢を15歳が妥当であると考えた<sup>7-10)</sup>。

VHL病に合併する腎癌の臨床的な特徴は若年での同時多発、異時的な発症であるとされる。今回の調査でも患者1人当たりの平均治療回数は1.6回であり、2回以上治療している患者の割合は44%、最多6回であり、多発や、異時的な発症により治療回数が増加したものと考えられた(図2)。しかし、非遺伝性腎癌に比べて他臓器転移の頻度は低く、他臓器転移は23例で腎癌を合併する患者の11.1%であった。転移部位は非遺伝性腎癌と同様であった。生命予後は10年生存率94%と比較的よい。非遺伝性の淡明細胞型腎癌ではVHL病と同じVHL病癌抑制遺伝子が発症の起点とされているが、肥満や動脈硬化、高血圧などが発症関連因子とされている<sup>11)</sup>。VHL病腎癌は、非遺伝性腎癌とはこの点で発症と進行起点が

異なると考えられた。発症の男女比についても非遺伝性腎癌と異なり、男女比は、ほぼ1対1であることが明らかとなった。非遺伝性腎癌では男女比は2~3:1とされており、VHL病腎癌は非遺伝性腎癌と異なった病態であると考えられる<sup>12)</sup>。

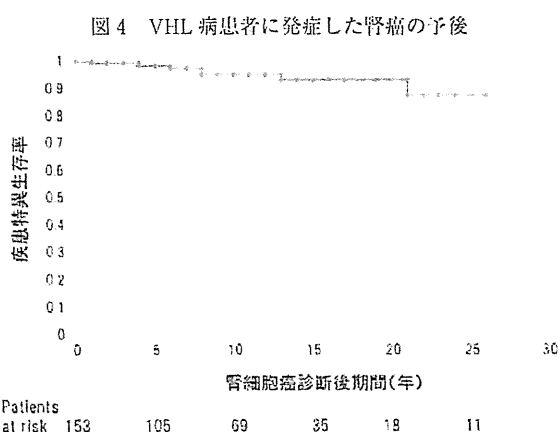
治療内容は腎部分切除術や核出術などの腎機能温存手術が第1選択となっていた(図2)が、我々も腫瘍径が非常に大きなVHL病での腎癌や、癌の発症部位が腎門部や腎の中心部である症例を経験しており、腫瘍径が大きいため、または部位的に部分切除やラジオ波治療が困難で、腎摘出術を選択せざるを得ない事があると考えられる。ラジオ波焼灼などの局所療法も有効であるが、残念ながら現在は保険収載されていないため臨床試験か、自費での治療となっていることが問題点である。この点は改善されるべきと考えられる。

VHL病腎癌に対する複数回の治療により慢性腎機能障害(Chronic kidney disease: CKD)の状態となり(図3,表4)、維持血液透析が必要となる症例も認められた。またECOGのPSの調査結果からも、早期にVHL病の診断を行い、障害を最小限とするためにできるかぎり腎機能温存を図ることが今後とるべき方策であると考えられる。

表4 治療内容と eGFR

	eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	
	平均値	標準偏差
無治療 (11 例)	81.2	21.5
治療 1 回		
腎摘除 (23 例)	56.0	15.7
腎摘除・腎部分切除 (3 例)	55.7	16.8
腎部分切除 (26 例)	86.1	17.1
その他 <sup>#</sup> (9 例)	86.2	17.1
治療 2 回		
腎摘除・腎部分切除 (15 例)	48.9	14.8
腎摘除・その他 (3 例)	40.4	21.0
腎部分切除 2 回 (9 例)	66.2	19.5
その他 (4 例)	76.9	15.0
治療 3 回		
腎摘除・その他 (7 例)	* 32.9 *	18.7
腎部分切除 3 回 (3 例)	89.5	2.5
その他 (6 例)	60.4	2.5
治療 4 回		
腎摘除・その他 (1 例)	56.1	
腎部分切除・その他 (3 例)	61.8	10.1

\*t-test or 多重比較 p&lt;0.05

<sup>#</sup>その他: 焼灼術 (ラジオ波, マイクロ波), 冷凍術, 腎動脈塞栓法

今回の調査結果はあくまでもアンケートに基づいたものであり、国内の全症例調査が行えているとはいえない。おそらく VHL 病と認識されず治療を受けている症例や、今回のアンケートに参加されなかった医師も存在すると予測される。しかし、欧米の VHL 病の特徴とは多くの点で類似しているため、本邦 VHL 病で発症する腎癌の特徴をよく反映していると思われた。今後、これを公にして VHL 病患者の診断治療、経過観察の開始時期に反映させるべきと考えている。

## 結 論

VHL 病患者の腎癌の発症と進行の特徴を全国疫学調査の結果に基づいて述べた。VHL 病症例の約 50% に発症し、若年時の同時性、または異時性の多発性発症が特徴である。頻回の治療で腎機能の低下が著しいことが明

らかとなった。

本研究は、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業による助成を受けて行われた。本アンケート調査に協力頂いた全国の泌尿器科、脳神経外科、眼科、消化器内科、その他診療科の先生方に感謝いたします。

## 文 献

- 1) Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM and Oldfield EH: von Hippel-Lindau disease. *Lancet*, 361(9374), 2059—2067, 2003.
- 2) Maher ER, Neumann HP and Richard S: von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet*, 19(6), 617—623, 2011.
- 3) Maddock JR, Moran A, Maher ER, Teare MD, Norman A, Payne SJ, Whitehouse R, Dodd, C, Lavin M, Harley N, Super M and Evans DGR: A genetic Registry for von Hippel-Lindau disease. *J MED Genet*, 33(2), 120—127, 1996.
- 4) Maher ER, Yates JR, Harries R, Benjamin C, Harris R, Moore AT and Ferguson-Smith MA: Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease. *Q J Med*, 77(283), 1151—1163, 1990.
- 5) Richard S, Campello C, Taillandier L, Parker F and Resche F: Haemangioblastoma of the central nervous system in von Hippel-Lindau disease. *French VHL Study Group. J Intern Med*, 243(6), 547—553, 1998.
- 6) Richard S, Chauveau D, Chrétien Y, Beigelman C, Denys A, Fendler JP, Fromont G, Paraf F, Hélénon

- O, Nizard S, Proye C, Resche F and Plouin PF: Renal lesions and pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease. *Adv Nephrol Necker Hosp*, 23, 1—27, 1994.
- 7) 執印太郎：厚生労働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」, 平成22年度 総括・分担研究報告書.
- 8) Shinohara N, Nonomura K, Harabayashi T, Togashi M, Nagamori S and Koyanagi T: Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease. *J Urol*, 154(6), 2016—2019, 1995.
- 9) Grubb RL 3rd, Choyke PL, Pinto PA, Linehan WM and Walther MM: Management of von Hippel-Lindau-associated kidney cancer. *Nat Clin Pract Urol*, 2(5), 248—255, 2005.
- 10) Matin SF, Ahrar K, Wood CG, Daniels M and Jonasch E: Patterns of intervention for renal lesions in von Hippel-Lindau disease. *BJU Int*, 102(8), 940—945, 2008.
- 11) Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF Jr and Järnholm B: Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med*. 343(18), 1305—1311, 2000.
- 12) Naito S, Yamamoto N, Takayama T, Muramoto M, Shinohara N, Nishiyama K, Takahashi A, Maruyama R, Saika T, Hoshi S, Nagao K, Yamamoto S, Sugimura I, Uemura H, Koga S, Takahashi M, Ito F, Ozono S, Terachi T, Naito S and Tomita Y: Prognosis of Japanese metastatic renal cell carcinoma patients in the cytokine era: a cooperative group report of 1463 patients. *Eur Urol*, 57(2), 317—325, 2010.

#### THE CURRENT CLINICAL STATUS OF KIDNEY CANCERS IN PATIENTS WITH THE VHL DISEASE IN JAPAN: A NATIONWIDE EPIDEMIOLOGICAL SURVEY

Taro Shuin<sup>1</sup>, Nobuo Shinohara<sup>2</sup>, Masahiro Yao<sup>3</sup>, Ichiro Yamasaki<sup>1</sup>, Kenji Tamura<sup>1</sup> and Masayuki Kamada<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Department of Urology, Kochi University School of Medicine*

<sup>2</sup>*Department of Renal and Genitourinary Surgery, Hokkaido University Graduate School of Medicine*

<sup>3</sup>*Department of Urology, Yokohama City University Graduate School of Medicine*

#### Abstract:

(Purpose) To understand the current clinical features of kidney cancers in patients with von Hippel-Lindau (VHL) disease in Japan.

(Subject and result) We performed a nationwide epidemiological survey of patients with VHL disease using the epidemiology program for incurable disease by the Ministry of Health, Labour and Welfare. The content of the survey included age of onset of VHL disease, sex, residential area, treatment modalities, kidney function, ECOG performance status, and prognosis. Here, we report the results of kidney cancer. The incidence rate of kidney cancer in VHL disease in Japan is 50.3% (206/409). Males and females are equally affected. The mean age of onset is 37.8 ± 0.92 years. The median age of onset is 35 years. The ages of onset are distributed between 15 and 75 years. The mostly affected age of onset is between 20 and 50 years. The incidence rate of patients with metastasis is 11.1% (23/206). The most common site for metastasis is the lung (60%, 14/23). Due to multiple numbers of tumors at initial diagnosis and the metachronous development of tumors, patients received treatment on multiple occasions (mean 1.6 times), including partial nephrectomy (46%), total nephrectomy (31%) or radiofrequency ablation (14%) up to 6 times. The multiple treatments resulted in deterioration of the kidney function, causing chronic dialyses in 7 cases (3%). The ECOG performance status was scored as more than 1 in 42% of patients. The ten-year survival rate in VHL patients with kidney cancer was 94%, which is relatively high compared with that survival rates in sporadic kidney cancers.

(Conclusion) The current study indicates that the age of onset of kidney cancers in VHL disease is relatively young, and kidney cancers have features of metachronous development. The clinical features of kidney cancer developed in VHL disease among Japanese population are very similar with those in European countries. Multiple treatments result in deterioration of the kidney function.

(*Jpn. J. Urol* 103(3): 552-556, 2012)

**Keywords:** von Hippel-Lindau (VHL) disease, kidney cancer, nationwide epidemiological survey

Received: September 29, 2011. Accepted: December 15, 2011

© 2012 Japanese Urological Association



## 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

<sup>1)</sup> 高知大学医学部泌尿器科学教室, <sup>2)</sup> 横浜市立大学医学部泌尿器病態学, <sup>3)</sup> 北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科学分野

執印 太郎<sup>1)</sup> 矢尾 正祐<sup>2)</sup> 篠原 信雄<sup>3)</sup>  
山崎 一郎<sup>1)</sup> 田村 賢司<sup>1)</sup>

## 要旨：

(目的) 本邦 von Hippel-Lindau (VHL) 病に伴う褐色細胞腫の臨床的特徴を明らかにする。

(対象と方法) 平成 21～23 年度厚生労働科学研究費補助金難治疾患克服研究事業にて VHL 病患者全国疫学調査を本邦で初めて施行し、発症年齢、性別、居住県、治療内容、副腎不全の有無、予後等の臨床情報を集積し VHL 病に伴う褐色細胞腫の特徴を明らかにした。

(結果) 褐色細胞腫は全患者 409 例中 62 例 (15.1%) に合併していた。発症率は欧米と同等で性差なく、発症年齢は平均  $29.7 \pm 2.0$  歳、中央値 31.5 歳、年齢分布は 10～75 歳で、最多発症年齢は 15～20 歳と 35～40 歳の二峰性を示した。両側 26 例 (41.9%)、副腎外発症 8 例 (12.9%)、悪性 4 例 (6.4%) であった。手術回数は 1 回が 65%、2～3 回が 19.3% で、6 例 (10%) は無症候性で経過観察がなされ、両側例 26 例中 14 例 (56%) で術後のステロイド補充療法が行われていた。褐色細胞腫関連死は 5 例で、内訳は悪性転移 4 例、術後ステロイド補充中の感染症 1 例で循環器系合併による死亡例はなかった。

(結論) 本邦 VHL 病褐色細胞腫の特徴は、発症頻度 15% で、若年例、多発性異時性に発症、両側例、悪性例等、多彩な特徴が明らかとなった。

(日泌尿会誌 103(3) : 557～561, 2012)

キーワード：von Hippel-Lindau 病, 褐色細胞腫, 全国疫学調査

## 緒 言

von Hippel-Lindau 病 (以下, VHL 病) は、染色体 3 番短腕に原因遺伝子が存在する常染色体優性遺伝性の腫瘍多発症候群である。欧米ではその発症頻度は 36,000～53,000 に 1 人といわれている。VHL 病では中枢神経系、内耳、網膜、副腎、腎臓、睪腺、精巣上体、子宮間膜等の多数の臓器に腫瘍や嚢胞性病変を、10 歳未満という幼少児期から 70 歳までのほぼ生涯に渡り発症する。そのため、全ての患者で外科的治療回数が必然的に多くなることが容易に推定される。さらには治療に伴い多くの後遺症も残るため QOL の悪い難治性疾患とされる<sup>1,2)</sup>。また、過去には腎癌の進行、転移による死亡例や、中枢神経系血管芽腫で麻痺や致死的な合併症を起こす症例も少なからずみられた。

VHL 病の臨床診断基準は、現在表 1 のようにまとめられており<sup>1,2)</sup>。さらにその臨床病型は、褐色細胞腫の発症の有無により、褐色細胞腫がみられない VHL 病 1 型とこれを発症する VHL 病 2 型 A, B, C に分けられている (表 2)。VHL 病に伴う褐色細胞腫は、VHL 病患者全体では 10～20% に起こるとされているが、2 型家系患者に限れば、70～80% という高頻度で若年性に発症することが

知られている。高血圧発作などを含む特有の症状や複数回の手術、また術後の副腎機能不全などで、やはり QOL を大きく損なう可能性が考えられる。欧米諸国では過去に VHL 病の疫学的な病態調査が行われてその臨床的特徴が明らかにされている<sup>3-5)</sup>。一方、本邦では大規模な病態調査はこれまで全くなされておらず、特に褐色細胞腫は 10 歳以下の発症もみられるため長期の経過観察が必要とされるが、一般の疾患における診療ガイドラインなどの様に手引きとなるものも全く存在しなかった。

今回、我々は本邦で初めて、平成 21～23 年度に厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業の研究奨励疾患として、泌尿器科、脳神経外科、眼科、消化器内科の専門医を対象に VHL 病の病態に関する全国的な疫学調査を行ったが、特にそのうちの褐色細胞腫について解析を行い報告する。

## 対象と方法

平成 21～23 年度にかけて厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業の研究奨励疾患として VHL 病の疫学調査を全国の泌尿器科 (1,200 施設)、脳神経外科 (1,141 名)、眼科 (1,149 名)、消化器内科 (1,055 名) を対象に行った。泌尿器科、脳神経外科、眼科は全国の各教

受付日：2011 年 9 月 29 日、受理日：2011 年 12 月 19 日

© 2012 Japanese Urological Association

表1 VHL 病の臨床診断基準

VHL 病の家族歴が明らかである場合 中枢神経系血管芽腫、網膜血管腫、腎癌、褐色細胞腫、睪腺の病変（睪嚢胞・睪神経内 分泌腫瘍）、精巣上体嚢胞腺腫があることが診断されている。
VHL 病の家族歴がはっきりしない場合 ・中枢神経系血管芽腫あるいは網膜血管腫を複数個（2 個以上）発症 ・中枢神経系血管芽腫または網膜血管腫と以下にのべる病変がある 腎癌 褐色細胞腫 睪腺の病変（睪嚢胞・睪神経の神経内分泌腫瘍） 精巣上体嚢胞腺腫

表2 VHL 病の臨床的病型と調査における症例数

分類	腎癌	褐色細胞腫	網膜血管腫	中枢神経系血管芽腫	症例数
VHL 病 1 型	+	-	+	+	
VHL 病 2 型 A	-	+	+	+	31
VHL 病 2 型 B	+	+	+	+	20
VHL 病 2 型 C	-	+	-	-	11

図1 VHL 病褐色細胞腫の発症年齢分布

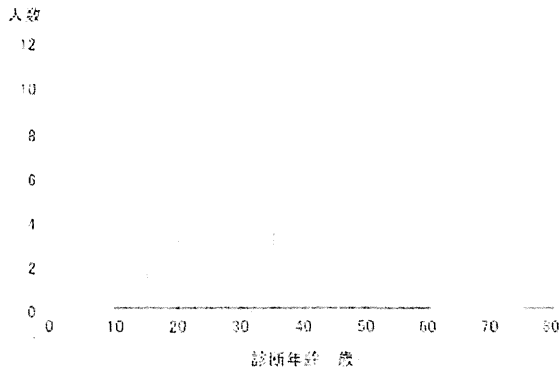


図2 VHL 病褐色細胞腫の治療回数別患者数



育施設及び教育関連施設の専門医施設長に対して、消化器内科は、日本睪腺学会員に調査を依頼した。本調査は、日本泌尿器科学会および日本睪腺病学会の学術委員会の許諾を得て、その他の関連学会は事務局の了解を得て行った。一次調査として、VHL 病の診断治療経験の有無を調査し、その結果、診療経験有りと回答のあった医師(240 名)に対し、二次調査として疾患ごとの個別調査項目を提示しアンケート調査を行った。二次調査の回答率は70.4%であった。褐色細胞腫に関する調査項目は、発症年齢、性別、居住県、治療内容、副腎不全の有無、予後情報等を集積した。本疫学調査研究は高知大学医学部の倫理委員会にて審査、承認を得た。

結 果

1) 発症病態調査の結果

VHL 病の診断治療の経験があった各科専門医師より回答された今回の調査で VHL 病褐色細胞腫の発症者数は62 例で、VHL 病全登録患者409 例の15.4%に発症が

みられた。この発症頻度は欧米報告とほぼ同様であった。発症平均年齢29.7±2.0 歳、中央値31.5 歳、発症年齢は10 歳から75 歳まで幅広く、15~20 歳と、35~40 歳に二峰性の発症ピークを示した(図1)。両側副腎褐色細胞腫が26 例(41.9%)、副腎外発症のいわゆる傍神経節腫(paraganglioma)が8 例(12.9%)であった。性別では男性、女性患者がともに31 例ずつで、性差はなかった。転移が確認された悪性例が4 例(6.5%)あったが、これは欧米報告(1.6~3.6%)よりやや高頻度であった<sup>15)</sup>。図1 上で悪性例は20 歳代、50 歳代の発症頻度が低い年代で発症がみられた。

2) 治療内容と予後についての調査結果

褐色細胞腫に対する手術回数は、1 回のみが65%、複数回(2, 3 回)のものが19.3%であった(図2)。4 回以上手術を受けた症例はなかった。

術後のステロイド補充療法については、両側例26 例中14 例(56%)で手術後にステロイド補充が行われていた。一方残りの12 例では補充は不要で、8 例が機能温存手術

表3 VHL 病褐色細胞腫の外科的治療とステロイド補充療法について

	ステロイド 補充療法あり	ステロイド 補充療法なし
両側副腎摘除	5	0
一側副腎摘除 + 対側副腎部分切除・腫瘍核出術	2	7
一側副腎摘除	1	27
両側副腎部分切除・腫瘍核出術	0	1
一側副腎部分切除・腫瘍核出術	0	3

施行, 3例は片側のみで手術で対側は経過観察がなされていた(表3)。

死亡例については褐色細胞腫に関連した死亡例は5例で, その内訳は悪性褐色細胞腫で転移によるもの4例, 手術後ステロイド補充を行い経過観察中に重症感染症(胆嚢炎)を併発したもの1例であった。褐色細胞腫発作による循環器系の致死的合併症を起こした症例は今回みられなかった。

調査施行時点で経過観察中の症例については, 10例で経過観察が行われており, このうち4例は降圧剤投与が行われていた。一方残りの6例(2型A, 4例, 2型B, 2例)は, 無症候性, 非機能性と考えられ, 無治療で経過観察がなされていた。

## 考 察

VHL 病のうち2型家系で褐色細胞腫が好発することが, 欧米での中心的な施設や研究グループによる疫学的解析報告から知られてきた<sup>1,2</sup>。これらは数十例規模の症例を集積した解析結果である。一方本邦では, これまで単発的な症例報告が散見されるのみで, VHL 病のまとまった疫学調査はなされておらず, 日本人での VHL 病患者における褐色細胞腫の頻度, 発症経過や治療法, 予後などの詳細はまったく不明であった。そこで今回我々は, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業の研究奨励疾患として, 平成21~23年度にかけて本邦の VHL 病の全国疫学調査を行い, さらにそこで集計された VHL 病に伴う褐色細胞腫62例について臨床的特徴を解析した。

過去の成瀬班で詳細な褐色細胞腫の研究がなされ, 「褐色細胞腫診療指針2010年度版」が発表されているが<sup>6</sup>, その報告書では2例にのみに VHL 病の合併する褐色細胞腫が報告されていた。本研究との間の重複については不明であり, 本研究では別の褐色細胞腫の症例を調査した可能性が高いと考えられた<sup>7</sup>。

従来の欧米例の報告では VHL 患者内での褐色細胞腫症例の頻度は10~20%で, 診断年齢は3~60歳, 性差はなく, 両側副腎例が約50%, 副腎外発症が14~20%, 悪性転化例1.6~3.6%などが知られている<sup>1,3,8</sup>。本調査では本邦における褐色細胞腫の発症年齢は最若年で10歳, 発症年齢の平均年齢29.7±2.0歳, 中央値31.5歳であることが明らかとなった。また, 興味深いことは15~19

歳と35~39歳の2つの発症診断のピークを示した(図1)。2型Aは10~19歳に発症が多い傾向があり, 2型Bは35~39歳に発症が多い傾向があったが, はっきりとした有意差は認めなかった。このような特徴は網膜血管芽腫, 降神経内分泌腫瘍にも類似する傾向があった。これらの特徴は全体としては欧米と類似した傾向で, その中で本邦例では診断年齢が10~75歳とやや高齢側に偏っている点, また悪性例の頻度が本邦では6.4%とやや高い傾向が観察された。

遺伝性褐色細胞腫の原因疾患としては VHL 病, Pheochromocytomas and Paragangliomas syndromes, Multiple Endocrine Neoplasia type2 等の疾患がある<sup>9</sup>。その中では VHL 病の褐色細胞腫の特徴の一つに, 孤発例や多発性内分泌腺腫症(MEN)等に合併した症例と比較して, よりホルモン活性が低く臨床症状が軽いものの頻度が高いことが欧米例で知られている<sup>4,10-12</sup>。米国 National Cancer Institute/National Institute of Health のデータでは, VHL 家系のスクリーニングで新規に診断された場合35%が非機能性であり, これらは一定のプロトコルに従ってフォローが可能であることが報告されている<sup>2,4,5,10</sup>。今回の集計からも, 10人の経過観察症例中6人が非機能性と考えられ無治療でフォローされていた。これらについてのカテコールアミンの検査値や腫瘍サイズ, 観察期間等の細かな情報は今回集計できていないが, 欧米例と同様にホルモン活性の低い症例が存在することを示すと考えられた。

今回, VHL 病における褐色細胞腫の病態の複雑な点が明らかとなった。カテコールアミン分泌能による機能性か非機能性かの判断や, 機能性の場合の早期手術による副腎機能の温存の可能性が示唆された。これらの結果に基づき, VHL 病患者における CT などの画像検査による診断と経過観察の開始年齢は10歳が妥当と考えた<sup>9</sup>。

今回のアンケート調査では中枢神経系血管芽種と網膜血管腫の発症中央値は約28歳, 腎癌の発症中央値は約35歳, 降神経内分泌腫瘍の発症中央値は34歳であることも判明した。褐色細胞腫の発症中央値は約31.5歳と発症年齢の中央値に差があるため, 治療を受ける時期がずれることが考えられる<sup>13</sup>。それぞれの腫瘍を早期に見発できれば, 腎癌や褐色細胞腫では腹腔鏡手術, さらに腎癌にはラジオ波焼灼という手段もあるため, より侵襲の少ない治療を受けることが可能と考えられる。



VHL 病に伴う褐色細胞腫は本来非常に頻度が低く、本邦ではこれまで単一の症例が散発的に報告されてきたのが実情である。今回初めて全国規模での集積が行われ、その臨床的特徴がある程度明らかになった。欧米の中心的な機関での報告も、今回の集計とほぼ同様の 50~60 例程度の解析結果であり<sup>1-5)</sup>、今後さらに全国調査を継続し症例を集積し、本邦例の特徴、欧米例との差異を明らかにしていくことが肝要と考えられる。

今回、厚生労働省難治疾患克服研究事業、平成 21 年度「褐色細胞腫の実態調査と診断指針の作成に関する研究」および平成 22 年度「褐色細胞腫の診断および治療法の推進に関する研究」の報告書の内容を検討したが、その中には VHL に関連する褐色細胞腫の記載は 2 例のみであった。そのため我々の調査結果は「褐色細胞腫の実態調査と診断指針の作成に関する研究」とは重複が少なくほぼ別の対象を調査している可能性が示唆された。今後、褐色細胞腫の実態調査と診断指針も参考にして VHL 病の調査を進めて診療指針も改変する必要があると考えられた<sup>1)</sup>。

## 結 論

我々は平成 21~23 年度にかけて VHL 病に伴う褐色細胞腫とその治療内容について国内泌尿器科、脳神経外科、眼科、膵臓内科の各専門医を対象に厚生労働科学研究費補助金難治疾患克服研究事業の研究奨励疾患として本邦で初めて全国疫学調査を行った。その結果では VHL 病で発症する褐色細胞腫の発症の特徴はほぼ欧米と同様であり、若年発症で且つ一生涯発症し、発症頻度 15% で、若年例、多発性異時性に発症、両側例、悪性例等、多彩な特徴が明らかとなった。

本研究は、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業による助成を受けて行われた。本アンケート調査に協力頂いた全国の泌尿器科、脳神経外科、眼科、消化器内科、その他診療科の先生方に感謝いたします。

## 文 献

- 1) Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM and Oldfield EH: von Hippel-Lindau disease. *Lancet*, 361(9374), 2059—2067, 2003.
- 2) Maher ER, Neumann HP and Richard S: von Hippel-Lindau disease: clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet*, 19(6), 617—623, 2011.
- 3) Richard S, Chauveau D, Chretien Y, Beigelman C, Denys A, Fendler JP, Fromont G, Paraf, F, Helenon O, Nizard S, Proye C, Resche F and Plouin PF: Renal Lesions and Pheochromocytoma in von Hippel-Lindau Disease. *Advance in Nephrology*, 23, 1—27, 1994.
- 4) Walther MM, Reiter R, Keiser HR, Choyke PL, Venzon D, Hurley K, Gnarr JR, Reynolds JC, Glenn GM,

Zbar B and Linehan WM: Clinical and genetic characterization of pheochromocytoma in von Hippel-Lindau families: comparison with sporadic pheochromocytoma gives insight into natural history of pheochromocytoma. *J Urol*, 162(3 Pt 1), 659—664, 1999.

- 5) Gimenez-Roqueplo AP, Lehnert H, Mannelli M, Neumann H, Opocher G, Maher ER and Plouin PF: European Network for the Study of Adrenal Tumours (ENS@T) Pheochromocytoma Working Group: Pheochromocytoma, new genes and screening strategies. *Clin Endocrinol*, 65(6), 699—705, 2006.
- 6) 厚生労働省難治性疾患研究事業「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」研究班：褐色細胞腫診療指針 2010, 2010.
- 7) 成瀬光栄：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 褐色細胞腫の実態調査と診断指針の作成に関する研究 平成 21 年度 総括・分担研究報告書, 2010.
- 8) Eisenhofer G, Bornstein SR, Brouwers FM, Cheung NK, Dahia PL, de Krijger RR, Giordano TJ, Greene LA, Goldstein DS, Lehnert H, Manger WM, Maris JM, Neumann HP, Pacak K, Shulkin BL, Smith DL, Tischler AS and Young WF Jr: Malignant pheochromocytoma: current status and initiatives for future progress. *Endocr Relat Cancer*, 11(3), 423—436, 2004.
- 9) Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, Schipper J, Klisch J, Althoefer C, Zerres K, Januszewicz A, Eng C, Smith WM, Munk R, Manz T, Glaesker S, Apel TW, Treier M, Reineke M, Walz MK, Hoang-Vu C, Brauckhoff M, Klein-Franke A, Klose P, Schmidt H, Maier-Woelfle M, Peczkowska M, Szmigielski C and Eng C: Freiburg-Warsaw-Columbus Pheochromocytoma Study Group: Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med*, 346(19), 1459—1466, 2002.
- 10) Eisenhofer G, Lenders JW, Linehan WM, Walther MM, Goldstein DS and Keiser HR: Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *N Engl J Med*, 340(24), 1872—1879, 1999.
- 11) Eisenhofer G, Walther MM, Huynh TT, Li ST, Bornstein SR, Vortmeyer A, Mannelli M, Goldstein DS, Linehan WM, Lenders JW and Pacak K: Pheochromocytomas in von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2 display distinct biochemical and clinical phenotypes. *J Clin Endocri-*

- nol Metab, 86(5), 1999—2008, 2001.
- 12) Eisenhofer G, Huynh TT, Elkahloun A, Morris JC, Bratslavsky G, Linehan WM, Zhuang Z, Balgley BM, Lee CS, Mannelli M, Lenders JW, Bornstein SR and Pacak K: Differential expression of the regulated catecholamine secretory pathway in different hereditary forms of pheochromocytoma. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 295(5), E1223—1233, 2008.
- 13) 執印太郎：厚生労働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 平成 22 年度 総括・分担研究報告書, p 139—140, p 154, 2011.
- 14) 成瀬光栄：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究 平成 22 年度 総括・分担研究報告書, 2011.

CLINICAL STATUS OF VON HIPPEL-LINDAU DISEASE ASSOCIATED PHEOCHROMOCYTOMA IN JAPAN:  
A NATIONAL EPIDEMIOLOGIC SURVEY

Taro Shuin<sup>1)</sup>, Masahiro Yao<sup>2)</sup>, Nobuo Shinohara<sup>3)</sup>, Ichiro Yamasaki<sup>1)</sup> and Kenji Tamura<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Urology, Kochi University School of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Urology, Yokohama City University Graduate School of Medicine

<sup>3)</sup>Department of Renal and Genitourinary Surgery, Hokkaido University Graduate School of Medicine

**Abstract:**

(Purpose) To understand the current clinical status of pheochromocytoma (Pheo) in patients with von Hippel-Lindau disease (VHL) in Japan.

(Patients and methods) We picked up and summarized Pheos from a nationwide epidemiologic survey for VHL disease based on the epidemiologic study program for incurable disease by the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare. The details of the survey included age of onset, sex, living area, treatment modalities, functional status of the adrenal gland after surgical treatment, and patient outcome.

(Results) The incidence rate of Pheo in VHL disease in Japan was 15.1% (62/409). Males and females were equally affected. The mean and median ages of onset were 29.7 and 31.5 years, respectively. The age of onset was distributed between 10 and 75 years and presented two large peaks between 15–20 and 35–40 years. Twenty-six (41.9%) bilateral cases, 8 (12.9%) paragangliomas, and 4 (6.4%) malignant cases were found. Forty-one (65%) patients underwent surgical resection once and 13 (9%) underwent 2 or 3 times surgeries whereas six (10%) nonfunctional cases were surveyed without surgical treatment. Fourteen of 26 bilateral Pheos (56%) received steroid replacement therapy following surgery. Four cases died from metastases of malignant Pheos and one from a severe infection during steroid replacement therapy. None of the patients died of cardiovascular complication due to Pheo crisis.

(Conclusion) It is concluded that Pheos in VHL disease developed from a relatively young age and was associated with 15% of all patients, including a small ratio of malignant cases. More than 40% of cases suffered bilateral adrenal tumors. The clinical features in Japan appear to be similar to those in the Western countries according to the current survey.

(*Jpn. J. Urol* 103(3): 557-561, 2012)

**Keywords:** von Hippel-Lindau disease, pheochromocytoma, nationwide epidemiological survey

Received: September 29, 2011, Accepted: December 19, 2011

© 2012 Japanese Urological Association

## 家族性脳腫瘍の基礎と臨床

菅野 洋<sup>1,2)</sup>

### Basic Science and Clinical Aspects of Familial Brain Tumors

Hiroshi Kanno<sup>1,2)</sup>

#### Abstract

Familial brain tumor syndromes include neurofibromatosis 1, neurofibromatosis 2, tuberous sclerosis, von Hippel-Lindau disease, and multiple endocrine neoplasia type 1, which are hereditary diseases. In these diseases, various tumors develop because of alterations in tumor suppressor genes. Familial brain tumors are mostly benign, but some are malignant. Familial brain tumor syndromes are diagnosed on the basis of guidelines for clinical diagnosis and by DNA test. Unlike sporadic brain tumors, familial brain tumors occur at multiple sites; therefore, a single operation is often not sufficient for treating familial brain tumors, and it is often necessary to treat lesions in other organs. Surgical indications should be considered more prudently for familial brain tumors than for sporadic brain tumors.

Key words : familial brain tumor, neurofibromatosis, tuberous sclerosis, von Hippel-Lindau disease, multiple endocrine neoplasia type 1

#### はじめに

家族性脳腫瘍を生ずる疾患には、神経線維腫症1型 (neurofibromatosis 1 : NF1)・2型 (NF2)、結節性硬化症 (tuberous sclerosis complex : TSC), von Hippel-Lindau 病 (VHL), 多発性内分泌腫瘍症1型 (multiple endocrine neoplasia type 1 : MEN1) などの遺伝性疾患がある。これらの疾患では、それぞれの原因遺伝子の異常によってさまざまな腫瘍が発生し、原因遺伝子は腫瘍抑制遺伝子に属する。家族性脳腫瘍は、ほとんどが良性であるが、悪性の性質を示すものもある。家族性脳腫瘍は基本的に手術により治療が行われるが、孤発性の腫瘍と異なり、多発性に発生することが多く、また1度だけの手術で治せないことも少なくなく、他臓器の腫瘍を合併することも多い。家族性脳腫瘍の診断は、

各疾患の原因遺伝子が単離されてからは遺伝子診断によることもあるが、通常は臨床診断基準に拠って診断されている。本稿では、家族性脳腫瘍の基礎と臨床に関する知見について解説する。

#### I. 神経線維腫症

##### 1. 神経線維腫症1型 (NF1)

###### 1) NF1の基礎

NF1の原因遺伝子の局在は、17q11.2領域である。この遺伝子は350 kb, 60個のエクソンからなる巨大な遺伝子で、遺伝子の内部には、*EV12A*, *EV12B*, *OMGP*の3種の遺伝子内遺伝子が存在し、2,818個のアミノ酸残基からなる不溶性の巨大なNF1蛋白 (neurofibromin) をコードしており、neurofibrominの分子量は317 kDaである<sup>1)</sup>。Neurofibrominは成熟脳に豊富

1) 横須賀市立市民病院脳神経外科 (〒240-0195 神奈川県横須賀市長坂1-3-2) Department of Neurosurgery, Yokosuka City Hospital, 1-3-2 Nagasaka, Yokosuka, Kanagawa 240-0195, Japan

2) 横浜市立大学医学部脳神経外科 Department of Neurosurgery, Yokohama City University School of Medicine



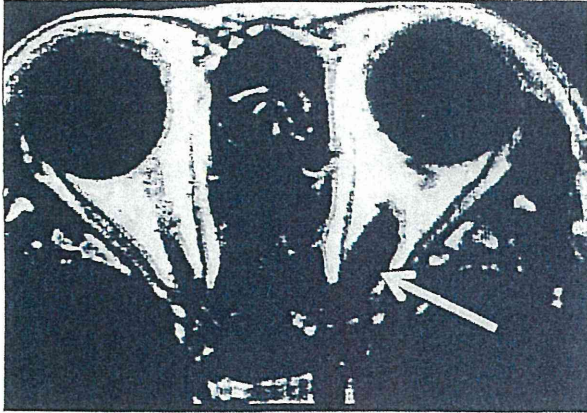


Fig. 1 NF1 患者の視神経膠腫 (矢印)

に存在し、中枢神経系では乏突起細胞と神経細胞に多く存在し、末梢ではミエリン未形成の末梢神経と Schwann 細胞に多く認められる。Neurofibromin は中央部の約 360 個のアミノ酸に哺乳動物の p120GAP 蛋白と高い相同性が認められ、この部分は NF1-GAP related domain (GAD) と呼ばれている。また neurofibromin は、proto-oncogene の Ras の抑制的調節因子と考えられており、NF1 遺伝子が不活化すると Ras の活性を抑制することができず、腫瘍化を引き起こすと考えられている<sup>2)</sup>。

NF1 の遺伝子変異の形式は、82%が蛋白切断 (truncation) を引き起こすタイプの変異で nonsense mutation あるいは塩基欠失 (deletion) か塩基挿入 (insertion) であり、18%がアミノ酸置換を引き起こす missense mutation であるが、変異頻度の高い hot spot がなく、イントロン領域の変異によるスプライス変化もあるため、NF1 遺伝子の変異は約 20%にしか検出されない<sup>3)</sup>。

神経線維腫内には多くの肥満細胞が存在し、炎症性肥満細胞と Schwann 細胞との相互作用が神経線維腫形成に重要であるとされ、Schwann 細胞において NF1 遺伝子が不活化すると kit ligand を過剰に分泌して、c-kit 受容体を発現している肥満細胞に対して作用し、その局所への浸潤を誘導する。こうして浸潤した多数の肥満細胞は神経線維腫内で活性化され、neuron growth factor (NGF) や vascular endothelial growth factor (VEGF) などの多くの細胞成長因子を分泌し、周囲の細胞の増殖が刺激されて腫瘍が形成されていくと考えられている<sup>4)</sup>。

## 2) NF1 の臨床

NF1 は、3,000~4,000 人に 1 人にみられる遺伝性疾

患である。発症形式としては、常染色体優性遺伝形式を呈し、浸透率は 100%であるが、NF1 の 50%は孤発例が占める。NF1 の診断は、臨床的診断基準に拠って行われ、以下の 2 項目以上を満たすとき NF1 と診断される<sup>5)</sup>。

(1) カフェオレ班が 6 個以上ある (成人では直径 1.5 cm 以上、子供では 0.5 cm 以上あるものを 1 つとする)。(2) 2 個以上の網状神経線維腫あるいは 1 個以上の網状神経線維腫がある。(3) 腋窩または鼠頭部に雀班様の褐色斑を認める。(4) 視神経膠腫がある。(5) 2 個以上のリッシュ節 (虹彩の過誤腫) を認める。(6) 1 つ以上の骨病変 (蝶形骨の変形、長管骨皮質の変形もしくは菲薄化) がある。(7) 1 親等家族に NF1 の存在歴がある。

中枢神経系腫瘍として視神経膠腫 (Fig. 1) が 1~3%にみられ、脳幹部神経膠腫もみられる。視神経膠腫は視交叉に発生することもある。また、NF1 患者においては線維肉腫あるいは神経膠腫など中枢神経系の悪性腫瘍を非 NF1 患者より有意に高い頻度で伴う。末梢神経皮膚には網状神経線維腫 (plexiform neurofibroma) を頻発する。

治療の対象となる腫瘍は、視神経膠腫であり、手術により切除される場合があるが、手術を行えば視力を喪失する恐れがあるため、手術適応は慎重を要する。カルボプラチン (またはシスプラチン) とビンクリスチンを用いた化学療法も奏効するが、これらのみで完全に治ることは少なく、放射線治療を要する場合がある。また、思春期になると自然消滅することがある。

## 2. 神経線維腫症 2 型 (NF2)

### 1) NF2 の基礎

NF2 遺伝子は 1993 年に 22q12.2 領域に同定された。この遺伝子のサイズは 120 kb で 16 個のエクソンからなり、蛋白翻訳領域は 1,785 bp で 595 個のアミノ酸をコードしている。この蛋白は 75 kDa で merlin (moesin-ezrin-radixin-like protein) あるいは schwannomin と名づけられ、細胞膜の裏打ち蛋白である ERM (moesin-ezrin-radixin) 蛋白と相同性が高い<sup>6,7)</sup>。Merlin はセリンおよびスレオニン残基が定常的にリン酸化を受けており、細胞膜と細胞骨格とを結合させる作用があるので、この機能喪失により細胞の生理的形態変化をきたし、多発性に腫瘍を発生すると考えられている。

また、NF2 の腫瘍組織中から glial growth factor (GGF) や basic fibroblast growth factor (bFGF) が高値を示すことが示されており、腫瘍増殖との関連性が示唆されている。



NF2 遺伝子の遺伝子型・表現型 (genotype/phenotype) の関連に関しては、遺伝子型が蛋白切断 (truncation) タイプの場合は重症型の表現型 (Wishart type) となり、若年時から多数の腫瘍を発生する傾向があるとされる<sup>9)</sup>。

## 2) NF2 の臨床

NF2 は約 40,000 人に 1 人に発症する常染色体優性の遺伝性疾患で、浸透率は 95% 以上を呈するが、孤発例も約 50% に存在する。NF2 の診断は、以下の臨床的診断基準に拠って行われ、以下のいずれかの条件を満たすとき、NF2 と診断される。

### (1) 両側性聴神経鞘腫

(2) 1 親等家族に NF2 が存在し、以下のいずれかの症状を伴う場合

#### (i) 片側性聴神経鞘腫

(ii) 髄膜腫、Schwann 細胞腫、グリオーマ、神経線維腫、水晶体後房混濁、大脳石灰化のうち 2 つの症候が存在する

(3) 以下のうち 2 つの症候が存在する場合

#### (i) 片側性聴神経鞘腫

#### (ii) 多発髄膜腫

(iii) Schwann 細胞腫、グリオーマ、神経線維腫、水晶体後房混濁、大脳石灰化のいずれかの症候。

NF2 では NF1 と同様に皮膚のカフェオレ斑や皮下腫瘍を約半数の症例で認めるが、斑の数は通常 10 個以下である。中枢神経系では両側性聴神経鞘腫 (95%) (Fig. 2)、髄膜腫 (45%)、脊髄神経鞘腫 (26%) を頻発し、ときに上衣腫 (2.5%)、星細胞腫を発生する<sup>9)</sup>。

NF2 症例の聴神経鞘腫の病態は、非 NF2 症例の聴神経鞘腫とはその発生形態が異なっており、手術適応に関してはより慎重に考えるべきであるが、比較的小さな腫瘍でも症状が進行性の場合や対側の聴力が残存している場合は、手術による全摘出術が推奨されるが、聴神経鞘腫を認めても無症状か進行性の症状ではない場合、あるいは対側は聴力脱失し患側も腫瘍による聴力低下があっても進行性ではない場合などは手術よりも保存的治療が推奨される。

定位放射線治療や化学療法も有効性が報告されているが、限定的である。他の合併腫瘍は無症状の場合には手術適応はないが、症状が進行性の場合には手術の適応となる。多発性の髄膜腫では、症状があるものに関しては手術適応だが、無症状の場合は手術適応は慎重に考えるべきである<sup>10)</sup>。

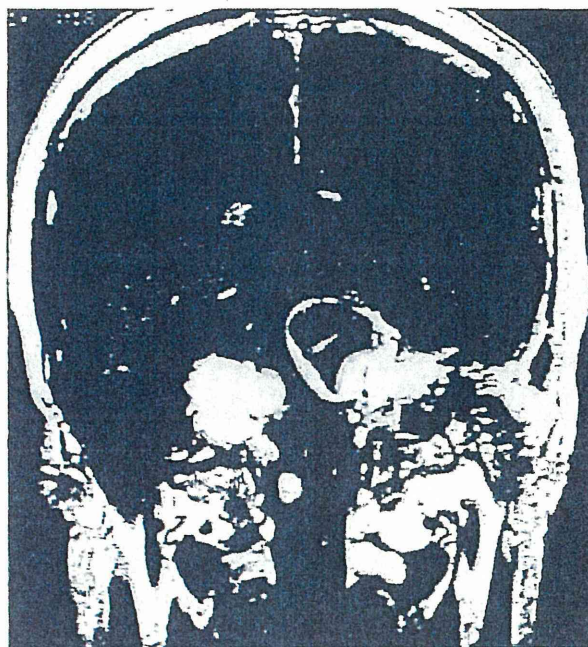


Fig. 2 NF2 患者の両側性聴神経鞘腫

## II. 結節性硬化症 (TSC)

### 1. TSC の基礎

TSC の責任遺伝子は、1993 年に European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium によって染色体第 16 番短腕の 16p13.4 に *TSC2* 遺伝子が単離同定され<sup>11)</sup>、1997 年に van Slegtenhorst ら<sup>12)</sup> によって染色体第 9 番長腕の 9q34 に *TSC1* 遺伝子が単離同定された。*TSC1* 遺伝子と *TSC2* 遺伝子は両者とも腫瘍抑制遺伝子であるがまったく異なった遺伝子であり、共同で作用し、結節性硬化症の発症に関与している。

*TSC2* 遺伝子は約 5.5 kb で 42 個のエクソンからなり、約 1,800 のアミノ酸からなる 198 kDa の蛋白質 tuberin をコードする。Tuberin は、Rap1 および Rab5 の GTP 結合蛋白 Rap1 に対する GTP 分解活性促進蛋白 GAP の触媒部位と相同性を有し、Rap1-GAP 活性を有し、細胞分裂、エンドサイトーシス、神経の分化など多岐において重要な役割を担っている。

一方、*TSC1* 遺伝子は約 8.6 kb で 23 個のエクソンからなり、1,164 個のアミノ酸からなる 130 kDa の蛋白質 hamartin をコードする。Hamartin は、膜貫通性ドメインの領域を持ち、細胞の接着、神経突起伸張など種々の作用に関与する。また、tuberin と hamartin はこれらの作用のほかにも tuberin-hamartin 複合体が PI3



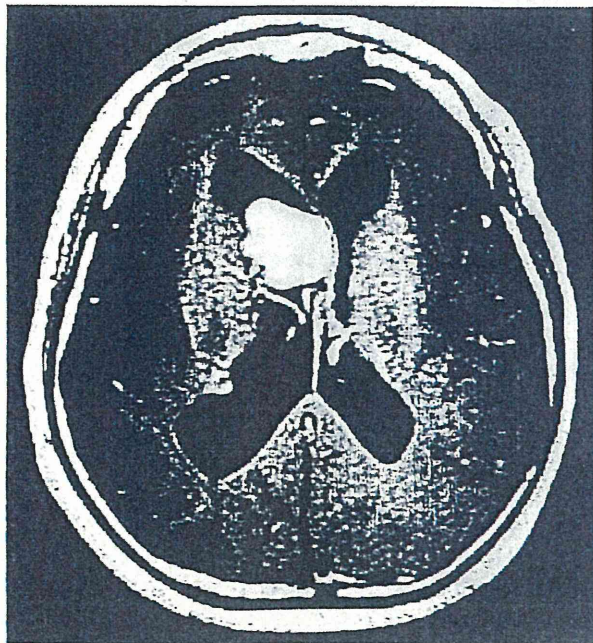


Fig. 3 TSC 患者の脳室上衣下巨細胞星細胞腫

kinase/S6K1 signaling pathway を介して、細胞増殖や細胞の大きさの調節に関与していることが明らかとなった。

このように、*TSC1* 遺伝子と *TSC2* 遺伝子は、共同で作用するために、臨床的に *TSC1* と *TSC2* とを区別することはできない。*TSC1* 遺伝子と *TSC2* 遺伝子は腫瘍抑制遺伝子で、結節性硬化症患者では、体細胞ではそれぞれの相同染色体の1本の染色体上の *TSC1* 遺伝子または *TSC2* 遺伝子に変異が起こっており、残りのもう1本の染色体上の遺伝子にも変異が起こるヘテロ結合性欠失 (Loss of heterozygosity: LOH) を生じると、これらの腫瘍抑制遺伝子が不活化して、腫瘍性病変が発生する (two-hit theory) と考えられている。

遺伝子変異の特徴として、*TSC1* では蛋白切断タイプが多く、*TSC2* では欠失 (deletion) とアミノ酸置換 (missense mutation) が多く認められる。また、表現型 (病態) として精神発達遅滞に関しては *TSC1* より *TSC2* のほうが多く認められる<sup>12)</sup>。結節性硬化症患者に対する遺伝子診断を行うと *TSC1* 遺伝子: *TSC2* 遺伝子 = 1: 3~4 の割合で変異が認められる<sup>13)</sup>。

## 2. TSC の臨床

TSC は、Bourneville-Pringle 病あるいは Pringle 病とも呼ばれ、常染色体優性の遺伝性疾患で約 10,000 人に1人の頻度で発生し、家族発生例は 20~40%、孤発

例は 60~80% とされ、てんかん、精神発達遅滞、顔面の血管線維腫 (angiofibroma) を三主徴とする。ただし、この三主徴が揃うのは約 30% にすぎない。結節性硬化症の病変は、全身の各臓器に迷入した過誤腫性病変が多発し、大脳、網膜、腎、心、皮膚、肺、骨、腸、肝、歯などの臓器に病変が認められる。

腎では血管筋脂肪腫 (angiomyolipoma)、心では横紋筋腫 (rhabdomyoma) が発生し、中枢神経系の病変としては、結節性硬化症の患者の約 90% にみられる大脳皮質の結節 (cortical tuber) と脳室上衣下結節 (subependymal nodule) が多発性に認められ、脳室上衣下結節はしばしば進行性に増大し、6.1~18.5% に脳室上衣下巨細胞性星細胞腫 (subependymal giant cell astrocytoma: SGCA) となる (Fig. 3)。SGCA は通常緩徐な発育を呈するが、モンロー孔近傍の側脳室壁に発生することが多いので (81%)、モンロー孔の閉塞による水頭症をきたす場合が多く (64%)、症状として頭痛、複視、意識障害などを呈する。また初発症状として、痙攣発作を呈することも少なくない。

脳腫瘍の発症年齢は、0~40 歳代まで分布し、5~10 歳にピークがある<sup>14)</sup>。画像診断では、造影 MRI、CT で境界鮮明で明瞭に造影される病変として認められる。SGCA の病理組織所見は、好酸性の広い細胞質を持つ星状細胞様の腫瘍細胞が主体をなす。腫瘍細胞はしばしば集塊をなし、血管周囲の偽柵状構造を示す。腫瘍細胞はさまざまな形態を示し、主に gemistocytic astrocyte に似た多角形の広い細胞質からなる形態を示す細胞と、小さな線維状で細長い紡錘形の形態を示す細胞の2種類がみられ、この中間型の多角形ないし上皮様細胞もみられる。これらの細胞はネットワークを形成している。Grade I の腫瘍であり、異型性、細胞分裂像は時に認めるのみである。腫瘍細胞は、S-100 蛋白陽性で、GFAP は約半数が陽性であるが、神経細胞のマーカーである synaptophysin, neurofilament,  $\beta$  III-tubulin も約 1/3 が陽性である。

SGCA の治療は、外科的な腫瘍摘出が第1で、これによって治癒し得るが、水頭症に対しては、脳室腹腔シャント術を行う場合がある<sup>15)</sup>。また、TSC の患者において脳室と関連のない大脳や小脳に脳腫瘍が発生することがあり、この場合は SGCA とは異なる組織像を呈し、稀には悪性グリオーマが発生することを念頭に置く必要がある。



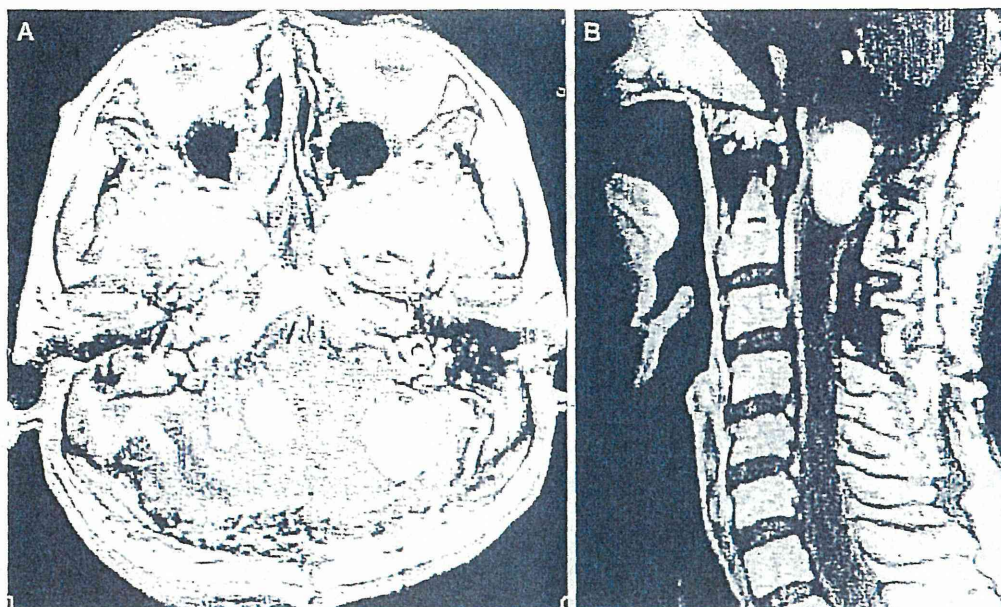


Fig. 4 VHL 患者の多発小脳血管芽腫 (A) と頸髄血管芽腫 (B)

### III. von Hippel-Lindau 病 (VHL)

#### 1. VHL の基礎

VHL は、染色体 3 番短腕に存在する von Hippel-Lindau 腫瘍抑制遺伝子 (VHL 遺伝子) の変異によって発症する。VHL 遺伝子は、1993 年に Zbar らのグループによって、3p25 領域から positional cloning 法により単離同定された<sup>16)</sup>。VHL 遺伝子の翻訳領域は 639 塩基対、3 個のエクソンからなり、213 個のアミノ酸をコードしている。この遺伝子を用いた本症患者の遺伝子診断を行うと、結合蛋白の結合部位に集中して遺伝子変異が認められる。約 60% がアミノ酸置換をきたす missense 変異で、約 40% が frameshift あるいは nonsense 変異であり、後者は腎細胞癌を好発する<sup>17)</sup>。

VHL 蛋白は、elongin B, C と Clu-2 との複合体 VBC を作製し、hypoxia-inducible factor (HIF) の  $\alpha$ -subunit を正常酸素濃度下でユビキチン化してプロテアソームによって分解することで HIF の発現を制御する<sup>18)</sup>。しかし、相同染色体の両側の VHL 遺伝子の不活性化あるいは低酸素濃度下では VHL 遺伝子が機能しないため、HIF が分解されずその下流の VEGF などの発現を誘導し、これらが腫瘍発生に関与すると考えられている。生まれつき相同染色体の片方の VHL 遺伝子に変異 (germline mutation) がある場合は、対立した相同染色体上の正常な VHL 遺伝子がヘテロ接合性の消失

(loss of heterozygosity : LOH) やメチル化 (methylation) などによって不活性化されると VHL 遺伝子の機能が喪失し、上記のメカニズムによって血管芽腫や腎細胞癌など VHL でみられるさまざまな腫瘍の発生が誘導されると考えられている<sup>19)</sup>。

また、最近血管芽腫の起源に関して、造血幹細胞のマーカーである stem cell leukemia (Scl), CD133, CD34, c-kit, erythropoietin が陽性であり、その陽性細胞の分布が血管芽腫の発生部位と一致することから、間葉系の embryonic hemangioblast がその由来であると報告されている<sup>20)</sup>。

#### 2. VHL の臨床

VHL は、中枢神経系血管芽腫、網膜血管腫、腎細胞癌、褐色細胞腫、膵、腎、精巣上体の嚢胞などを発生する常染色体優性の遺伝性多発腫瘍性疾患であり、母斑症 (神経皮膚症候群) の一種とされ、約 36,000 人に 1 人の割合でみられる。VHL の診断基準は家族歴の有無によって異なる。家族歴がない場合は、(1) 中枢神経系血管芽腫と網膜血管芽腫の合併、(2) 多発性中枢神経系血管芽腫、(3) 中枢神経系血管芽腫または網膜血管芽腫と腎癌、褐色細胞腫、精巣上体嚢胞、膵病変 (嚢胞、腫瘍) の合併の有無によって診断する。家族歴がある場合は、中枢神経系血管芽腫、網膜血管芽腫と腎癌、褐色細胞腫、精巣上体嚢胞、膵病変 (嚢胞、腫瘍) のいずれかの病変を認めることによって診断する。また、VHL の

原因遺伝子である von Hippel-Lindau 腫瘍抑制遺伝子 (VHL 遺伝子) の解析によって、遺伝子の変異がみられる場合は、VHL と診断できる。しかし、VHL 遺伝子の変異のみで、腫瘍性病変がみられない場合、キャリアとして扱い、VHL 患者に準じてフォローアップを行う。

VHL は褐色細胞腫を伴わない type1 と伴う type2 に分けられ、type2 はさらに type2A (腎細胞癌 [-], 血管芽腫 [+]), type2B (腎細胞癌 [+], 血管芽腫 [+]), type2C (腎細胞癌 [-], 血管芽腫 [-]) に細分されており、type2 はエクソン 3 の codon167 が遺伝子変異の頻発する hotspot となっている<sup>21)</sup>。VHL で発生する腫瘍性あるいは嚢胞性病変には、小脳、脳幹、脊髄の血管芽腫 (80%), 網膜血管腫 (70%), 腎細胞癌 (40%), 褐色細胞腫 (20%), 膵臓、腎臓、脾臓、精巣上体の嚢胞 (50%), 膵ラ氏島腫瘍 (islet cell tumor), 側頭骨内の内リンパ管嚢腫 (endolymphatic sac tumor) などがある。これらの腫瘍性、嚢胞性病変は、両側性、多発性に発生し、散発例に比べると、若年に発生するのが特徴である。VHL のうち家族例は約 90% であるが、家族歴を欠く散発例も約 10% に認められる。

中枢神経系血管芽腫 (Fig. 4) は VHL 病患者の約 8 割に認められ、その好発部位は小脳 (約 70%), 脊髄 (約 40%), 脳幹部 (約 10%) である。小脳血管芽腫は、多くは小脳半球、虫部内または小脳表面に認められ、嚢胞形成の場合は、大きな嚢胞壁に赤みを帯びた壁在結節として認められ、嚢胞液は淡黄色を呈する。充実性の場合、周囲との境界明瞭な腫瘍として認められ、明るい赤色で弾性に富んでいる。鑑別診断としては、小脳血管芽腫の場合では、若年者では嚢胞形成性の星細胞腫、充実性の血管芽腫では動静脈奇形、転移性脳腫瘍などがあり、脊髄では、動静脈奇形、上衣腫などが鑑別になる。症状は、小脳血管芽腫ではふらつき・めまいなどの小脳症状および中脳水道狭窄による頭蓋内圧亢進症状を呈することが多く、脊髄血管芽腫では、知覚・運動障害、膀胱直腸障害を呈する。

中枢神経系の血管芽腫では、MRI・CT で造影効果が顕著であること; 血管造影にて顕著な腫瘍浸染像を呈すること (ただし、腫瘍内出血は稀である)、嚢胞を形成しやすいこと、発生部位が小脳・脳幹・脊髄にほぼ限定されること、腎や腹部嚢胞などの多臓器の病変を伴うこと、多血症 (Hb 16.0 以上) を伴うことが多いことなどから臨床的診断は難しくない。テント上にみられる血管芽腫は稀で、現在までの報告例は 100 例に満たないが、鞍上部は好発部位である。脊髄血管芽腫は、多くは

髄内腫瘍として発育し、しばしば嚢胞を形成し、脊髄空洞様様の所見を呈するが、時に硬膜内髄外腫瘍として発育する場合もある。

組織学的には、endothelial cell, stromal cell, pericyte の 3 種類の細胞から構成され、スゲン好性の明るい胞体を有する類円型あるいは多角型の細胞がシート状に配列し、その間に豊富な好銀性の毛細管網を形成している。免疫組織化学的所見では、エリスロポエチンは腫瘍内の毛細血管の周囲の細胞に陽性を示し、VEGF は stromal cell に強い陽性を示す。

血管芽腫の治療は、症候性ものは脳幹部髄内腫瘍以外は基本的に腫瘍摘出術が推奨される。脊髄血管芽腫と脳幹部血管芽腫は症状が進行すると摘出を行っても症状の著明な改善が少ないことから、症状が軽度であるうちに摘出手術を考慮するが、小脳血管芽腫は原則的に症候性になった後に手術を行う。実質性の腫瘍は全摘出を行い、嚢胞を伴う腫瘍は、嚢胞を開放し壁在結節のみ摘出する。多発性の血管芽腫は、症候性の腫瘍を優先して摘出し、1 回の手術でできるだけ摘出する。無症候性の腫瘍に関しては、腫瘍実質・嚢胞ともに必ずしも一定速度で増大せず、ある時期に急速に増大する傾向があり、定期的な MRI 検査を継続することが重要である。また嚢胞は腫瘍実質よりも増大速度が速いため注意が必要である。

腫瘍は血流が豊富で、その位置を確認するために造影剤を用いたパワードブラ法による術中超音波検査あるいはインドシアニングリーンを用いた蛍光造影が有用である<sup>22)</sup>。また、術前に塞栓術を行うことで出血量を減じ、手術を容易に行えるとの報告がある。術後残存腫瘍または手術困難例に対しては、放射線療法がある程度有効で、最近ではガンマナイフやサイバーナイフによる治療も施行されており、小さな腫瘍では良好な制御率が報告されているが<sup>23)</sup>、ガンマナイフだけで腫瘍を消失させることはできず、逆にガンマナイフによる治療後周囲に浮腫を生じる場合がある。

#### IV. 多発性内分泌腫瘍症 1 型 (MEN1)

##### 1. MEN1 の基礎

MEN1 の責任遺伝子である *MEN1* 遺伝子は 11q13 に positional cloning 法によって 1997 年に単離同定された。*MEN1* 遺伝子の翻訳領域は 2,800 塩基対、10 個のエクソンからなり、610 個のアミノ酸をコードしている。この蛋白質は、menin と名づけられ、細胞核に局在し、膵、胸腺、副腎、甲状腺、精巣、白血球、心、肺、



筋、小腸、肝、腎に広く分布しており、DNAの修復や合成への関与が示唆されている。

MEN1 遺伝子の変異は、MEN1 患者の 70~95% で認められ、その約 41% は frameshift を起こす insertion (塩基挿入) および deletion (塩基欠失) であり、約 23% は nonsense mutation, 20% は missense mutation, 9% は splice site defect である<sup>22)</sup>。

MEN1 遺伝子は他の家族性脳腫瘍の遺伝子と同様に腫瘍抑制遺伝子で、MEN1 患者では、体細胞ではそれぞれの相同染色体の 1 本の染色体上の MEN1 遺伝子に変異が起こっており、残りのもう 1 本の染色体上の遺伝子にも変異が起こるヘテロ結合性欠失 (loss of heterozygosity: LOH) が起こると、これらの腫瘍抑制遺伝子が不活化して、腫瘍性病変が発生する (two-hit theory) と考えられる。

## 2. MEN1 の臨床

MEN1 は、副甲状腺腫瘍、膵消化管内分泌腫瘍、下垂体腺腫など多数の内分泌腫瘍を発生する常染色体優性の遺伝性疾患であり、30,000 人に 1 人にみられ、8~81 歳で発症するが、10 歳未満の発症は稀である。MEN1 の診断は、副甲状腺腫瘍、膵消化管内分泌腫瘍、下垂体腺腫のうちの 2 つの存在によるが、遺伝子診断も有用である。副甲状腺腫瘍は、最も頻度の高い MEN1 関連腫瘍で、90% の患者で 20~25 歳に発症し、50 歳までに高カルシウム血症を呈して、全身倦怠、うつ、意識混濁、食思不振、便秘、嘔気、嘔吐、利尿、脱水、高カルシウム尿症、腎結石、骨吸収の促進による骨折リスクの増大、高血圧、心電図上の QT 短縮をきたす。

約 50% でみられる下垂体腫瘍ではそれに伴うさまざまな症状を呈する。膵消化管の高分化型内分泌腫瘍ではガストリノーマによる Zollinger-Ellison 症候群、インスリノーマによる低血糖、グルカゴノーマによる高血糖、食思不振、舌炎、貧血、下痢、静脈血栓症、皮膚発疹、VIP 産生腫瘍による水様下痢、低カリウム血症、無酸症をきたす。カルチノイド腫瘍はホルモンを産生せず 50 歳以降に大きな腫瘍を形成する。副腎皮質腫瘍ではコルチゾール過剰やアルドステロン過剰をきたすことがある。

MEN1 に伴う家族性脳腫瘍としてみられる下垂体腺腫 (Fig. 5) では、そのうち 60% がプロラクチノーマで最も多く、女性では寡少月経/無月経や乳汁分泌、男性では性機能低下をきたす。約 25% は成長ホルモン産生腺腫で末端肥大症、巨人症、糖尿病などを呈し、約 3% は副腎皮質刺激ホルモン産生腺腫で、中心性肥満、高血



Fig. 5 MEN1 患者の下垂体腺腫 (矢印)

圧症などを呈する。残りの約 12% は非機能性腺腫であり、視力・視野障害を呈する場合がある。これらに対する治療は、非 MEN1 の下垂体腺腫と同様で、経鼻的摘出術あるいはドパミン作動薬の投与などを行う<sup>23)</sup>。

## V. その他の家族性脳腫瘍がみられる遺伝性疾患

上記の遺伝性疾患以外では、APC を原因遺伝子とし髄芽腫を好発する Turcot/Gardner 症候群、NSCSC を原因遺伝子とし髄芽腫を好発する Gorlin 症候群、PmmV を原因遺伝子とし dysplastic gangliocytoma を好発する Cowden 症候群、TP53 を原因遺伝子とし神経膠腫を好発する Li-Fraumeni 症候群などが知られているが<sup>24)</sup>、発症年齢が若く、悪性腫瘍である場合が多いので、変異遺伝子が子孫へ受け継がれず、遺伝性ではあっても家族内で発症という形態を示すことは多くない。

## 結 語

本稿では、家族性脳腫瘍の基礎と臨床について概説した。家族性脳腫瘍のみられる疾患には、神経皮膚症候群に属する NF1, NF2, TSC, VHL と MEN1 などがあり、これらの責任遺伝子は腫瘍抑制遺伝子に属し、これらの遺伝子が不活化することによって遺伝子が責任遺伝子となって脳腫瘍を発症する。これらの疾患では、臨床

診断基準に従って診断を行うことで確定診断されるが、遺伝子診断も用いられる。治療では、孤発性の脳腫瘍よりも慎重に手術適応を考えるべきと考えられる。

#### 文 献

- 1) Li Y, O'Connell P, Breidenbach HH, Cawthon R, Stevens J, et al: Genomic organization of the neurofibromatosis 1 gene (NF1). *Genomics* 25: 9-18, 1995
- 2) Xu GF, Lin B, Tanaka K, Dunn D, Wood D, et al: The catalytic domain of the neurofibromatosis type 1 gene product stimulates ras GTPase and complements its mutants of *S. cerevisiae*. *Cell* 63: 835-841, 1990
- 3) Shen MH, Harper PS, Upadhyaya M: Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF1). *J Med Genet* 33: 2-17, 1996
- 4) Chen S, Burgin S, McDaniel A, Li X, Yuan J, et al: Nf1-/- Schwann cell-conditioned medium modulates mast cell degranulation by c-Kit-mediated hyperactivation of phosphatidylinositol 3-kinase. *Am J Pathol* 177: 3125-3132, 2010
- 5) Neurofibromatosis. Conference statement. National Institute of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol* 45: 575-578, 1988
- 6) Rouleau GA, Merel P, Lutchman M, Sanson M, Zucman J, et al: Alteration in a new gene encoding a putative membrane-organizing protein causes neurofibromatosis type 2. *Nature* 363: 515-521, 1993
- 7) Trafatter JA, MacCollin MM, Rutter JL, Murrell JR, Duyao MP, et al: A novel moesin, ezrin-, radixin-like gene is a candidate for the neurofibromatosis 2 tumor suppressor. *Cell* 72: 791-800, 1993
- 8) Rutledge MH, Andermann AA, Phelan CM, Claudio JO, Han FY, et al: Type of mutation in the neurofibromatosis type 2 (NF2) frequently determines severity of disease. *Am J Hum Genet* 59: 331-342, 1996
- 9) Mautner VF, Lindenau M, Baser ME, Hazim W, Tatagiba M, et al: The neuroimaging and clinical spectrum of neurofibromatosis 2. *Neurosurgery* 38: 880-885, 1996
- 10) Samii M, Matthies C, Tatagiba M: Management of vestibular schwannomas (acoustic neuromas): auditory and facial nerve function after resection of 120 vestibular schwannomas in patients with neurofibromatosis 2. *Neurosurgery* 40: 696-705, 1997
- 11) The European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium: Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* 75: 1305-1315, 1993
- 12) van Slechtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, Nellist M, Janssen B, et al: Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science* 277: 805-808, 1997
- 13) Jones AC, Daniells CE, Snell RG, Tachataki M, Idziaszczyk SA, et al: Molecular genetic and phenotype analysis reveals differences between TSC1 and TSC2 associated familial and sporadic tuberous sclerosis. *Hum Mol Genet* 6: 2155-2161, 1997
- 14) Agata T: Epidemiology of tuberous sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 615: 125-127, 1991
- 15) Goh S, Butler W, Thiele EA: Subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 63: 1457-1461, 2004
- 16) Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M, Duh FM, et al: Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 260: 1317-1320, 1993
- 17) Yoshida M, Ashida K, Kondo K, Kobayashi H, Kanno H: Germ-line mutation analysis in patients with von Hippel-Lindau disease in Japan: an extended study of 77 families. *Jpn J Cancer Res.* 91: 204-212, 2000
- 18) Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, Clifford SC, Vaux EC, et al: The tumor suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature* 399: 271-275, 1999
- 19) Kanno H, Kondo K, Ito S, Yamamoto I, Fujii S, et al: T Somatic mutations of the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene in sporadic central nervous system hemangioblastomas. *Cancer Res* 54: 4845-4847, 1994
- 20) Park DM, Zhuang Z, Chen L, Szerlip N, Maric I, et al: von Hippel-Lindau disease-associated hemangioblastomas are derived from embryologic multipotent cells. *PLoS Med* 4: 333-341, 2007
- 21) Kanno H, Ozawa Y, Sakata K, Sato H, Tanabe Y, et al: Intraoperative power Doppler ultrasonography with a contrast-enhancing agent for intracranial tumors. *J Neurosurg* 102: 295-301, 2005
- 22) Marini F, Falchetti A, Luzi E, Tonelli F, Luisa BM: Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1) Syndrome. In *Cancer Syndromes*. Riegert-Johnson DL, Boardman LA, Hefferon T, Roberts M (eds). National Center for Biotechnology Information (US), Bethesda (MD), 2009
- 23) Falchetti A, Marini F, Brandi ML: Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. In *GeneReviews*. Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K (eds). University of Washington, Seattle, 2005
- 24) 菅野 洋, 山本勇夫: 脳腫瘍の遺伝子診断. *脳外誌* 12: 466-475, 2003