

## フォン・ヒッペル・リンドウ病の診療指針に基づく診断治療体制確立の研究

研究代表者 執印 太郎 高知大学教育研究部医療学系泌尿器科学  
研究分担者 田村 和朗 近畿大学理工学部生命科学科遺伝医学  
長谷川奉延 慶應義塾大学医学部小児科学  
齊藤 延人 東京大学医学部脳神経外科学教室  
中村英二郎 京都大学大学院医学研究科メディカル・インフォメーションセンター  
櫻井 晃洋 札幌医科大学医学部遺伝医学

### 【研究要旨】

VHL 病は発症数が少ない(希少)優性遺伝性難治性疾患である。多発再発性に発症する脳・脊髄の血管芽腫、網膜血管腫、腎細胞癌、褐色細胞腫、膵神経内分泌腫瘍に対して根本的な治療法はない。本年度は小児科領域の診断と遺伝性に配慮して、専門関連科以外に小児内分泌専門医、遺伝専門医を班員に加えた。さらに VHL 病患者会と協力して、登録、ガイドライン実践、VHL 病患者の早期診断と治療、予後改善と QOL の向上をめざし、早期治療にて病気と共存する事を目的として研究を遂行した。2年間で患者からの診断治療に関する相談を直接受けることが可能な組織作りを目指し、高知大学医学部泌尿器科学教室の VHL 病ホームページに直接相談可能とした。ガイドラインを利用した診断治療カンファレンスを7回開催した。また脳・脊髄の血管芽腫、網膜血管腫、腎細胞癌、褐色細胞腫、膵神経内分泌腫瘍、膵のう胞に対して QOL を基にした5段階(0,1,2,3,4)の重症度分類と重症度判定システムを構築した。このうち重症度4または重症度3が2つ以上を示す患者を最重症とした。平成25年度は、VHL 病患者会を対象にその試験的な運用を行い、重症度判定をしたところ、中枢神経系腫瘍=網膜血管腫(30%)>腎癌(18%)>膵神経内分泌腫瘍=褐色細胞腫(11%)>膵嚢胞(9%)で高い頻度の重症度の患者が存在した。最重症者は46%(21/46)という高い値を示した。平成25年度は、VHL 研究班員を主体として医師を対象に分布調査を行った。最重症者は、26%(25/95名)、疾患別では重症度4の患者は、中枢神経系腫瘍:13%(12/95名)、網膜血管腫:6%(6/95名)、腎癌:2%(2/95名)、褐色細胞腫:1%(1/95名)、膵神経内分泌腫瘍:3%(3/95名)、膵嚢胞:0%(0/95名)で、患者主体のものとは比べて、重症度4の頻度が減少していた。全体として患者主体のものとは比べると、分布傾向はほぼ同様であったが、医師主体の調査では最重症者は減少した。医師の客観的な判断と患者の判断では重症度の認知が異なることが明らかとなった。これらをさらに改善して長期経過を示す VHL 病患者の診断治療に貢献する予定である。

## 研究分担者

### 篠原 信雄

北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科  
准教授

### 矢尾 正祐

横浜市立大学大学院医学研究科泌尿器分子  
遺伝学 准教授

### 菅野 洋

横浜市立大学医学部脳神経外科  
客員准教授

### 宝金 清博

北海道大学大学院医学研究科脳神経外科  
教授

### 西川 亮

埼玉医科大学国際医療センター脳神経外科  
教授

### 夏目 敦至

名古屋大学大学院医学系研究科脳神経病態  
制御学講座 脳神経外科 准教授

### 倉津 純一

熊本大学大学院医学薬学研究部先端生命医  
療科学部門脳・神経科学講座脳神経外科学  
分野 教授

### 米谷 新

埼玉医科大学眼科  
教授

### 福島 敦樹

高知大学教育研究部医療学系眼科学  
教授

### 石田 晋

北海道大学大学院医学研究科眼科学分野  
教授

### 西森 功

西森医院 院長

### 伊藤 鉄英

九州大学大学院医学研究院病態制御内科  
准教授

### 田村 和朗

近畿大学理工学部生命科学科遺伝医学  
教授

### 長谷川奉延

慶應義塾大学医学部小児科学  
准教授

### 齊藤 延人

東京大学医学部脳神経外科学教室  
教授

### 中村英二郎

京都大学大学院医学研究科ゲノム・イノベーション  
センター 特定准教授

### 櫻井 晃洋

札幌医科大学医学部遺伝医学  
教授

## A . 研究目的

VHL 病は遺伝性希少難病であり中枢神経、網膜、副腎、腎臓、脾臓、生殖器に腫瘍や嚢胞を発症する。発症は幼児・学童期とされる。本研究班では過去の研究成果として疫学調査に基づいて「VHL 病診療ガイドライン」「VHL 病ガイドブック（患者向けのガイドライン解説と患者の病歴記録）」を作成

し、診断開始時期、経過観察法、発症前遺伝子診断、治療時期の方法と解説を呈示した。約 420 名、250 家系の患者調査（登録）（主治医ベース）を行った。ガイドラインにより経過観察、腫瘍・嚢胞の早期診断と治療、身体機能、社会生活の QOL が維持、予後の改善が可能な体制を整備した。

上記結果を受けて本研究では脳神経外科、泌尿器科、眼科、消化器内科医、小児科内分泌専門医、遺伝専門医を班員に加え、VHL病患者会と連携協力し、ガイドラインによるVHL病患者の早期診断と治療、予後改善とQOLの向上を図り、**VHL病患者が生涯、病気と共存するためのガイドラインの運用検討会を行い、患者会ベースでVHL病の診断治療の啓蒙などを目的として研究を遂行した。**さらに、VHL病患者には身体的機能、臓器機能において無症状、軽症の患者から身体的機能、臓器機能の低下から重度の医療的、生活面での支援を要する患者が存在するため、症状、QOLに応じた支援の程度を決定するため、**各専門医の検討で重症度分類を作成し、VHL病患者の重症度を適用することを目的として研究を行った。**さらに京都大学の疾患特異的iPS細胞作製研究グループのメンバーと共同して**VHL病の疾患特異的iPS細胞作成とその治療薬開発を研究目的とした。**

## B . 研究方法

1) 各領域専門医の連携によるガイドラインを用いた診断治療の質向上のための実践的活動

守秘性の高いWeb会議システムを用いて、脳神経外科、眼科、泌尿器科、消化器内科、遺伝専門医などによるVHL病の症例検討会を行う。

2) VHL病の各病態について重症度分類の作成とその改良

班員である脳神経外科、泌尿器科、眼科、消化器内科医、小児科内分泌専門医、遺伝専門医により班会議を開き、患者QOLを加味した重症度分類の作成とその改良を行う。

3) 重症度判定システムの試験的な適用

倫理委員会許可のもとに匿名化して重症度判定システムの適用を行う。

4) VHL病患者会[ほっと chain]と研究班の共同でVHL病の自己学習と相談会開催

VHL病患者会[ほっと chain]と研究班メンバーでVHL病で発症する各病態の内容、診断法、治療法について解説を行う。また、患者同士の診断や治療経験の公開によるピアカウンセリングを行う。

5) VHL病の遺伝カウンセリングと遺伝子診断

随時、診療行為を含めて、VHL病患者の遺伝カウンセリング、遺伝子診断を行う。

6) VHL病由来のiPS細胞作製とそれに基づく治療薬開発の検討

京都大学iPS細胞作製グループ主任医師とVHL病研究班臨床メンバーが共同してVHL病の疾患特異的iPS細胞の作製を検討する。

(倫理面への配慮)

遺伝子診断や、医師、患者への匿名での調査、アンケート調査などは学内倫理委員会の許可を得て行った。

## C . 研究結果

1) 各領域専門医の連携によるVHL病ガイドラインを用いた診断治療の質向上のための実践的活動(症例検討会)

2年に7回でVHL病ガイドラインを用いた診断治療の質向上のための症例検討会を行った。各学会や各地域の受け持ち医から依頼あったVHL症例について匿名化した病歴や画像によるものであり、中枢神経、腎臓、副腎、脾臓、生殖器などの重症や治療困難例について、ガイドラインに従い一定

の治療方針を呈示しそれを主治医に伝達した。

現在までに 7 回の検討会を行っており 2014 年 3 月末まで合計で 14 症例について行った(表 1)。

## 2) VHL 病の各病態について重症度分類の作成とその改良

班会議を開催し、脳神経外科、泌尿器科、眼科、消化器内科医、小児科内分泌専門医、遺伝専門医などの合議検討で VHL 病に各臓器で発症する疾患を対象に重症度分類を作成して改良に努めた。重症度には各臓器の機能を判断基準として患者の QOL を評価基準に加えた。なるべく一般医、患者でも判定しやすい客観性のある平易なものとした。重症度は 0-4 の 5 段階とした。重症度の判断基準は、<腫瘍、症状なし - Grade0>、<小径腫瘍あり、症状なし - Grade1>、<小径腫瘍あり、症状は非常に軽度 - Grade2>、<中等大の腫瘍あり、日常生活の障害は軽度 - Grade3>、<大きな腫瘍あり、症状あり、日常生活の障害重度 - Grade4>を一般的な判断基準とした。その他、手術後の臓器機能障害なども判断基準とした。重症度が最も高い臓器の重症度判定結果を各患者の重症度とし、患者で Grade3 の臓器が 2 つ以上ある場合の者は最重症とした。各臓器の重症度分類は表 2 として示した。今後、子宮卵巣周囲ののう胞性疾患と内耳リンパ管腫の重症度作成が必要と考えられた。

## 3) 重症度判定システムの試験的適用

高知大学医学部倫理委員会許可のもとに回答者を匿名化して患者会に入会している患者 46 名を対象として重症度判定システムの適用を行なった。その結果では Grade4 の患者が 46% であり、Grade3 の患者が 15%

という結果で約半数の患者が日常生活の障害があると判明した(図 1-6)。さらに、学内倫理委員会許可のもとに回答者を匿名化して医師主体で 95 名の患者を対象に重症度判定システムの適応を行った。その結果では、最重症者は、26% (25/95 名)、疾患別では重症度 4 の患者は、中枢神経系腫瘍:13% (12/95 名)、網膜血管腫:6% (6/95 名)、腎癌:2% (2/95 名)、褐色細胞腫:1% (1/95 名)、膵神経内分泌腫瘍:3% (3/95 名)、膵嚢胞:0% (0/95 名)で、患者主体のものとは比べて、重症度 4 の頻度が減少していた。全体として患者主体のものとは比べると、分布傾向はほぼ同様であったが、医師主体の調査では最重症者は減少した(図 7-12)。医師の客観的な判断と患者の判断では重症度の認知が異なることが明らかとなった。さらに精密な多数例の解析が必要と考えられた。

## 4) VHL 病患者会[ほっと chain]の VHL 病の自己学習と相談会開催の支援

約 50 家族からなる VHL 病患者会[ほっと chain]は研究班メンバーと共同で 2012 年 11 月 25 日、2013 年 12 月 1 日で VHL 病ガイドブックに従って VHL 病の自己学習と相談会開催した。VHL 病で発症する各病態の内容、診断法、治療法について解説を行った。また、患者同士の診断や治療経験の発表によるピアカウンセリングを行なった。患者会は結成して約 10 年が経過しているため、各々の会で医療者と患者間の精神的な隔たりがなく和気藹々とした雰囲気では進行された。現在までに、ほぼ全臓器の腫瘍や嚢胞の診断と治療、経過観察法が患者さんに説明された。iPS 細胞の作製のための協力の依頼なども行われた。これとは別に高

知大学医学部泌尿器科学教室では患者会からの電話相談やメールの相談などは随時行っている。

#### 5) VHL 病の遺伝カウンセリングと遺伝子診断の施行

研究班の班員の所属する各病院で随時、診療行為の一環として、VHL 病患者の遺伝カウンセリング、遺伝子診断を行なっている。これらは一般診療という考えで行われている。高知大学では倫理委員会の承認のもとに、2012～13 年で 32 例の診療と遺伝相談、遺伝カウンセリングを行った。過去総計約 190 例に遺伝子診断と遺伝相談が行なわれた。

#### 6) VHL 病由来の iPS 細胞作製とその基づく治療薬開発の検討

本研究班の支援で京都大学医学研究科メディカルイノベーションセンター悪性制御研究ラボプロジェクト・リーダー、中村英二郎准教授と VHL 病の東京大学医学部脳神経外科齊藤延人教授、名古屋大学学部脳神経外科夏目敦至准教授、北海道大学医学部脳神経外科寶金清博教授、熊本大学医学部脳神経外科倉津純一教授らが腫瘍誘発実験システムを共用して VHL 病における中枢神経系血管芽腫の治療薬の開発研究を行うことが本年の研究で決定した。中村英二郎准教授が各大学から提供された患者皮膚または血液から採取された細胞から iPS 細胞を作成し、その結果で得られた iPS 細胞から実験的に血管芽腫を in vivo で作成し治療実験を行うことが決定された。成果を上げるには各施設の倫理委員会の許可を得て今後の本研究班の研究の継続が必須と考えられる。

## D . 考察

この 2 年の研究で、 **VHL 病ガイドラインの改良と実践、重症度分類の作成、重症度分類の適用、VHL 病患者会との共催による相談会の開催による疾患理解の普及啓発活動、遺伝カウンセリングと遺伝相談の遂行、疾患特異的 iPS 細胞の作製と VHL 腫瘍の治療薬開発の研究グループの結成**などを行った。患者データベースは、前回疫学調査結果を随時更新するとともに、各分担研究者の所属病院での実診療レベルでデータベースが維持されている。 **VHL 病ガイドラインの改良と実践**では各実地診療施設からの依頼を受けて随時 Web 会議などを用いて相談を行い、結果を医師、患者へ返して実地医療への貢献を図りながら、ガイドラインを随時改良しており、希少難治疾患である VHL 病の診療を行っている医療従事者への理解の貢献につながっていると判断される。 **重症度分類の作成**は過去の難病などの重症度分類を参考にして一般医師、患者による判断と理解がしやすく、特に重症患者では患者の QOL が加味されたものであることを目指して作成した。VHL 病では QOL に関する重症度は手術の前後で大きく変化するため、これをどのように患者へ適用するかが大きな問題であると判断された。患者側の意見では重症度は今後、難病対象疾患に追加された場合には、重症度は公的な負担額に反映する場合があるので「分子標的薬の服用などで QOL は改善していても金銭負担が多い場合はどのような重症度とすべきか？」という意見が述べられた。

**重症度分類の適用**を行ってみた結果では患者会メンバーでは比較的重症者が多く、

重症者 (Grade4) は 46%、比較的重傷者 (Grade3) は 15%、それ以外の軽症者はやく 40% となり、医師が判断したもの (Grade4、26%) よりもやや重症傾向があった。これが患者全体に適用された場合はどのような分布になるかが問題であると考えられた。これらの結果は米国の Journal of Translational Medicine 誌で論文化された。

**遺伝カウンセリングと遺伝相談**は当教室および臨床医師、および遺伝専門医の研究分担者らは継続的に行っており、過去 10 年以上の経験から、一定レベル以上のものを希少難治疾患である VHL 病の患者に提供していると考えている。過去の経験で 190 例が遺伝相談などを診療レベルで行っているため、患者との間で信頼関係は築けていると理解している。これらでは VHL 病患者は 1 型 (褐色細胞腫なし)、2 型 (褐色細胞腫あり) が識別されて把握されている。**疾患特異的 iPS 細胞の作製と VHL 腫瘍の治療法開発の研究グループの結成**は本研究班の 2 年目より開始された内容であり、班員と iPS 細胞作製する京都大学医学研究科 メディカルイノベーションセンター悪性制御研究ラボプロジェクトとを結ぶ本研究班では重要な位置を占める。

共同研究が成立した段階であり、この研究が開始・継続されれば臨床研究者、VHL 病患者、基礎研究者が一丸となって新薬や新規治療法の開発を行えるという魅力的な研究内容である。是非、今後も本研究班が継続することを望む次第である。

## E . 結論

2 年間の研究で、**VHL 病ガイドラインの改良と実践、重症度分類の作成、重症**

**度分類の適用、VHL 病患者会との共催による相談会の開催による疾患理解の普及啓発活動、遺伝カウンセリングと遺伝相談の遂行、疾患特異的 iPS 細胞の作製と VHL 腫瘍の治療法開発の研究グループの結成**などを行った。これらは VHL 病が将来、難病に指定されれば必ず、本疾患の診断、治療、経過観察および新規治療法開発のためには有効な研究内容と考えている。是非とも今後も本研究の長期間の継続が必須であると結論された。

**F . 健康危険情報** 該当なし

## G . 研究発表

論文発表

外国語論文

- 1) Ohka F, Ito M, Ranjit M, Senga T, Motomura A, Motomura K, Saito K, Kato K, Kato Y, Wakabayashi T, Soga T, Natsume A: Quantitative metabolome analysis profiles activation of glutaminolysis in glioma with IDH1 mutation. Tumour Biol. In press. 2014 Mar 5.
- 2) Shuin T, Yamasaki I, et al. A proposed clinical grading system to Define Impaired organ function and quality of life in patients with von Hippel-Lindau (VHL) Disease in Japan. J Transl Med Epidemiol. 2(1): 1018, 2014
- 3) Shinohara N, Shuin T: Clinicopathological features and prognosis of renal cell carcinoma in Japanese patients with von

- Hippel-Lindau disease. *J Transl Med Epidemiol.* 2(1): 1017, 2014
- 4) Kase S, Ishida S. Retinal Capillary Hemangioma in von Hippel-Lindau Disease: Current Concept, Diagnosis and Managements, *J Transl Med Epidemiol.* 2(1): 1010, 2014
  - 5) Yao M, Shinohara N, Yamazaki, Tamura K, Shuin T. Von Hippel-Lindau disease-associated pheochromocytoma: epidemiology, clinical characteristics, and screening and surveillance protocols in Japan. *J Transl Med Epidemiol.* 2(1): 1014, 2014
  - 6) Kanno H, Higashida T, Kubo A. Role of the von Hippel-Lindau Tumor Suppressor Protein in Neuronal Differentiation of Somatic Stem Cells and its Application to Neuronal Regeneration: A Review. *J Transl Med Epidemiol.* 2(1); 1013, 2014
  - 7) Igarashi H, Ito T, Nishimori I, Tamura K, Yamasaki I, Tanaka M, Shuin T. Pancreatic involvement in Japanese patients with von Hippel-Lindau disease: results of a nationwide survey. *J Gastroenterol.* 49(3):511-6, 2014
  - 8) Okino T, Fujioka A, Nakajima H, Tarutani M, Shuin T, Sano S. Effective treatment of metastatic renal cell carcinoma with topical imiquimod therapy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014;12(2):155-7
  - 9) 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(3):881-6, 2013
  - 10) 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.* 155:1-7, 2013
  - 11) Kanno H, Kubo A, Yoshizumi T, Mikami T, Maegawa J. Isolation of multipotent nestin-expressing stem cells derived from the epidermis of elderly humans and TAT-VHL peptide-mediated neuronal differentiation of these cells. *Int J Mol Sci.* 14:9604-9617, 2013
  - 12) Osawa T, Ohga N, Akiyama K, Hida Y, Kitayama K, Kawamoto T, Yamamoto K, Maishi N, Kondoh M, Onodera Y, Fujie M, Shinohara N, Nonomura K, Shindoh M, Hida K. Lysyl oxidase secreted by tumour endothelial cells promotes angiogenesis and metastasis. *Br J Cancer.* 109(8):2237-47, 2013
  - 13) Li L, Shen C, Nakamura E, Ando K, Signoretti S, Beroukhi R, Cowley GS, Lizotte P, Liberzon E, Bair S, Root DE, Tamayo P, Tsherniak A, Cheng SC, Tabak B, Jacobsen A, Hakimi AA,

Schultz N, Ciriello G, Sander C, Hsieh JJ, Kaelin WG Jr. SQSTM1 Is a Pathogenic Target of 5q Copy Number Gains in Kidney Cancer. *Cancer Cell*. 24(6):738-50, 2013

- 14) Karashima T, Fukuhara H, Tamura K, Ashida S, Kamada M, Inoue K, Taguchi T, Kuroda N, Shuin T. Expression of angiogenesis-related gene profiles and development of resistance to tyrosine-kinase inhibitor in advanced renal cell carcinoma: characterization of sorafenib-resistant cells derived from a cutaneous metastasis. *Int J Urol*. 20(9):923-30, 2013

#### <和文書籍>

- 1) 執印太郎、篠原信雄、矢尾正祐、山崎一郎、田村賢司、鎌田雅行：von Hippel-Lindau 病全国疫学調査における腎癌の臨床的解析、日本泌尿器科学会雑誌、103(3):552-556, 2012
- 2) 執印太郎、矢尾正祐、篠原信雄、山崎一郎、田村賢司：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、日本泌尿器科学会雑誌、103(3):557-561, 2012
- 3) 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、脳神経外科ジャーナル、22(1):52-61, 2013
- 4) 執印太郎、他： .母斑症 53. Von Hippel-Lindau 症候群、皮膚科臨床アセット 15「診療最前線の母斑と母斑症」、2013 年9月10日、中山書店、東京 .

#### 学会発表 国際学会

- 1) Igarashi H, Ito T, Nishimori I, Tamura K, Yamasaki I, Tanaka M, Jensen RT, Shuin T. Preliminary Results of a Nationwide Survey of Pancreatic Neuroendocrine Tumors in von Hippel-Lindau Disease in Japan. 10th annual ENETS coference, March 6-8, 2013, Barcelona, Spain.
- 2) Takayanagi S, Mukasa A, Aihara K, Saito K, Otani R, Tanaka S, Nakatomi H, Aburatani H, Ichimura K, Ueki K, Saito N. Alterations of the von Hipple-Lindau Gene and Copy Number Abnormalities in Hemangioblastomas of Central Nervous System. WFNS2013. Seoul, Korea. 2013.09.13

#### 国内学会

- 1) 執印太郎、山崎一郎、矢尾正祐、篠原信雄、田村賢司： von Hippel Lindau(VHL) 病の病態調査と診断治療系確立の研究、第 100 回日本泌尿器科学会総会、平成 24 年 4 月 23 日 (横浜)
- 2) 執印 太郎、他： 本邦 von Hippel Lindau(VHL)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、第 18 回日本家族性腫瘍学会、平成 24 年 6 月 16 日 (大阪)
- 3) 篠原信雄： Contemporary Asian Urology Session、第 101 回日本泌尿器科学会総会、平成 25 年 4 月 25-28 日 (札幌)
- 4) 篠原信雄：教育講演 腎癌取扱い規約のポイント、第 78 回日本泌尿器科学会東部総会、平成 25 年 10 月 19 日 (新潟)
- 5) 高柳俊作、武笠晃丈、相原功輝、柴原純

- 二、油谷浩幸、市村幸一、斉藤延人 Hemangioblastoma における VHL 遺伝子異常と発現の関連、第 31 回日本脳腫瘍病理学会、平成 25 年 5 月 25 日（東京）
- 6) 高柳俊作、武笠晃丈、相原功輝、齊藤邦昭、田中将太、中富浩文、油谷浩幸、市村幸一、植木 敬介、斉藤延人 . Hemangioblastoma の統合的ゲノム・エピゲノム解析、第 31 回日本脳腫瘍学会学術集会、平成 25 年 12 月 8 日（宮崎）
- 7) 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、2013 年 10 月（横浜）

- 8) 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、2013 年 12 月（宮崎）

#### **I . 知的財産権の出願・登録状況 （予定を含む）**

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

表 1 VHL 病症例検討会サマリー

No.	症例 1	年齢・性別	37 歳・女性
現病歴	18 歳 左卵巢腫瘍手術 20 歳 小脳血管芽腫手術、脊髄血管芽腫手術 22 歳 小脳血管芽腫手術、脊髄血管芽腫手術、右卵管腫瘍手術 24 歳 小脳血管芽腫に対してガンマナイフ、V-P シャント		
問題点	1. 弟さんの腓腫瘍は内分泌腫瘍であったが、このまま多発腓嚢胞を経過観察してよいか？ 2. 左腎腫瘍は直径約 8mm と小さいが、2 年目と比較すると増大してきている。治療の必要性はあるか？		

No.	症例 2	年齢・性別	15 歳・女性
現病歴	7 歳 小脳血管芽腫で発症し、手術施行 9 歳 小脳血管芽腫再発。横浜市大病院を希望して受診し、再手術施行 14 歳 頸髄 C3/4, 頭蓋頸髄移行部背側、小脳に腫瘍認められ、経過観察となる。現在、無症状、網膜血管芽腫なし、腎癌なし、腓嚢胞なし		
問題点	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 頸髄・頭蓋頸髄移行部の腫瘍の手術時期は</li> <li>・ 多臓器の腫瘍のフォローアップに関する間隔は？</li> <li>- 網膜血管腫</li> <li>- 腎癌, 褐色細胞腫, 腓病変</li> </ul>		

No.	症例 3	年齢・性別	36 歳・女性
現病歴	2005/8/24 当院で両側腎癌に対し、右腎部分切除術 + 腫瘍核出術、焼灼術、左腎腫瘍核出術、焼灼術施行。 2011/6 右腎背側に 15mm ほどの腫瘍を認めた。 2012/7 CT で 2cm となる。 再検査で左副腎に 1cm の腫瘤を認めた。		
問題点	1) まずは左副腎腫瘤の精査が必要か。褐色細胞腫などを考え、内分泌、および MIBG シンチなど 生検するか？ 2) もし副腎転移と考えた場合 右腎および左副腎の全摘がよいのか？ ラジオ波での焼灼でもよいのか？ 生検できない、はっきりしない場合に、フォローして、大きくなるなら、手術 / 焼灼などでよいのか？ 3) 副腎原発の腫瘍だった場合 無機能なら放置 摘除必要な腫瘍だった場合、焼灼してもいいのか？		

No.	症例 4	年齢・性別	33 歳・男性
現病歴	<p>2004 年 4 月 (25 歳) 小脳 HB で発症、腫瘍摘出術 (都内 某大学病院) VHL 疑い、全身精査をしたところ、左 RCC 3 ヶ(2- 3cm 大)と脾の multiple cyst が見つかる</p> <p>2004 年 7 月 左腎は RCC のため腎摘手術を受ける。その後、横浜市大病院へ紹介となる。脊髄と頭蓋頸椎移行部に小さな腫瘍 (血管芽腫) を認める</p> <p>2010 年 (31 歳), 左腎 RCC 5 ヶ(max 14mm)を横浜市大病院にて、全て核出術施行、嚢胞性病変も可能な限り切除あるいは焼灼。</p> <p>2011 年(32 歳), 右 RA 2 ヶみつき、フォロー中。血管芽腫は数年前に比べやや増大傾向を示す。症状はごくわずかの上肢のしびれのみ。</p>		
問題点	<p>腎癌・腎嚢胞の治療・フォローアップは？</p> <p>頸髄・頭蓋頸椎移行部の腫瘍の手術時期？</p>		

No.	症例 5	年齢・性別	23 歳・女性
現病歴	<p>2012 年 1 月、母親が腎癌に対するラジオ波治療を受ける際に、遺伝相談を希望された。これまで VHL 病に関する検査を受けたことはない。VHL 遺伝子解析で、Exon 1, codon 233, A G missense mutation を認めた。</p>		
問題点	<p>1. 23 歳未婚女性、VHL 遺伝子変異結果あり。遠方の方で、遺伝カウンセリング等の精神的サポートをどの様に受けることができるか？</p> <p>2. 初回検査で、治療が必要と考えられる 3 病変が確認された。ガイドラインで推奨されている年齢からのスクリーニングが重要と考えられる。VHL 病患者さんにどのように情報を伝えるか？</p>		

No.	症例 6	年齢・性別	15 歳・女性
現病歴	<p>・2010 年 9 月頃から 2 回/月のペースで起床時の頭痛、幻暈、嘔気あり、月経が消失したため、近医小児科を受診。</p> <p>・起立性調節障害の診断で内服加療 (漢方薬: 詳細不明) が開始となった。</p> <p>・一時的に症状は改善したが、2011 年 12 月頃から徐々に頭痛が増悪し、食欲も低下して (体重: 39 35.2kg) 登校不可能となった。</p> <p>・同院での脳 MRI で異常を指摘されて当院脳神経外科に紹介となった。</p>		
問題点	<p>思春期に発症しており今後の精神的サポートや遺伝相談をどのように進めていけばよいかご意見を伺いたい。</p> <p>中枢神経系血管芽腫に対する抗 VEGF 抗体 (アバスチン、スーテント) \ mTOR 阻害剤 (アフィニトール) 等のご経験があればその効果をお伺いしたい。</p>		

No.	症例 7	年齢・性別	70 歳・女性
現病歴	55 歳 小脳に嚢胞を指摘 58 歳 拡大傾向のため、開頭開窓術 62 歳 再度拡大し、嚢胞内にチューブ留置 69 歳 歩行時ふらつき、認知機能障害出現 70 歳 VP shunt 術		
問題点	今症例の経過や強い vasculogenesis の亢進は、はたして血管芽腫としては非典型的なのか？他に、同様な症例はないのか？ VHL 病の他の良性腫瘍でも、同様な経過をたどるものは存在するのか？		

No.	症例 8	年齢・性別	40 歳・男性
現病歴	2008 年 8 月、他院で右腎癌に対する腎部分切除を受けたが、経過観察中に右腎癌を認めたため、ラジオ波治療を希望し、2011 年 1 月当科を受診した。		
問題点	1. 腎癌に対してラジオ波治療を行い、腎機能を温存できているが、将来的に根治手術が必要となる可能性もある。根治手術を考慮し、ラジオ波治療の回数制限が必要か？ 2. 5 歳になる子供は、これまで VHL 病の検査をうけたことがない。遺伝子検査を含め、何歳ごろに検査を開始すれば良いか？もし VHL 病と分かった時に、どこでもカウンセリング等の必要な対応ができる体制が整えられていない。		

No.	症例 9	年齢・性別	30 歳・男性
現病歴	【既往歴】特に無し 【家族歴】特に無し 【現病歴】強い頭痛とめまいが出現。前医に救急搬送。画像上、小脳腫瘍と水頭症あり、翌日、当院に転送。1 週後、準緊急で開頭腫瘍摘出術を施行 【身体所見】右小脳失調、右聴力低下		
問題点	遺伝子検査上は、VHL 病ではないが、小脳の血管芽腫と隣嚢胞があり、臨床的には VHL 病と診断される症例である。今後の経過観察はどのように行うべきか。		

No.	症例 10	年齢・性別	58 歳・女性
現病歴	20 歳 両側褐色細胞腫、片側全摘、反対側部分切除、 27 歳 網膜血管腫、凍結療法にて右目失明。 同時に小脳血管芽腫を手術治療した。 現在、延髄に血管腫があるが、約 30 年間腫瘍増大無し。		

	<p>58 歳 中枢神経系、眼以外の定期検診を受けておらず、今回、腎、膵臓に腫瘍を認めた。</p> <p>膵臓、膵頭部腫瘍、直径 2cm 以上、膵全摘予定。</p> <p>腎臓は、左腎下極に大きな腫瘍あり。上記と同じ日に左腎摘予定。</p> <p>右腎下極に 3-4cm の腫瘍あり、上記の手術とは別に部分切除予定。</p> <p>手術の内容、方法などについてセカンドオピニオン目的で来院。</p>
問題点	膵腫瘍は PNET と考えてよいのか。

No.	症例 11	年齢・性別	18 歳・女性
現病歴	<p>16 歳 頭痛、嘔吐、歩行困難出現</p> <p>多発性小脳血管芽腫、C3 血管芽腫、Th4 血管芽腫を認めた。</p> <p>17 歳 小脳血管芽腫摘出術</p> <p>網膜血管腫に対して光凝固術</p> <p>18 歳 膵嚢胞、副腎嚢胞、C1, C3, Th4 血管芽腫を経過観察中。</p> <p>17 歳の時から下腹部の多嚢胞性病変に対して、経過観察中。2013 年 7 月、月経不順、不正性器出血あり産婦人科受診。</p> <p>2013 年 3 月に直径 5-6cm 大であった右卵巢嚢腫が 8cm 大に増大。</p> <p>腫瘍マーカーは異常なし。腹部症状なし。</p>		
問題点	未婚の 18 歳女性であり手術適応があるかどうか。		

No.	症例 12	年齢・性別	27 歳・女性
現病歴	<p>2002/10(16 歳) 当院にて脳室血管芽腫摘出術</p> <p>母親が VHL で加療 (RCC、HB)</p> <p>2009/3 (23 歳) 両腎腫瘍指摘</p> <p>2009/7 (23 歳) 右腎癌に RFA</p> <p>2011/3 (25 歳) 左腎癌に RFA</p> <p>2012/6 (26 歳) 脊髄血管芽腫摘出術施行</p> <p>2012/8 (26 歳) 両側腎癌に対して凍結療法 (3 回)</p> <p>2013/7 (27 歳) 高血圧・糖尿病増悪あり他院で精査</p> <p>腹部 MRI で右副腎に褐色細胞腫の疑いあり。内分泌検査の結果、褐色細胞腫と診断された。2013/11 鏡視下右副腎摘出術(部分切除)施行。</p> <p>腫瘍マーカーは異常なし。腹部症状なし。</p>		
問題点	<ol style="list-style-type: none"> <li>褐色細胞腫 手術のタイミング</li> <li>部分切除でよかったか?</li> <li>今後の Follow はどうすればよいか?</li> </ol>		

No.	症例 13	年齢・性別	28 歳・男性
現病歴	<p>(既往歴) なし、(家族歴) VHL なし  (現病歴)  2013/2 月 頭痛で発症  MRI : 小脳 tumor 大 1 ケ+小複数, HB susp  2013/3 月 切除手術 2 ケ、病理: HB  眼底検査: 右血管腫複数  腹部 CT: 膵頭部腫瘍 20 mm 大 右腎腫瘍 24 mm 大、両側腎嚢胞複数  精巣上体頭部腫瘍右 10mm、左 5mm 大  治療経過  2013/3 月 小脳 Tumor 2 ケ切除術施行、病理: HB  2013/5 月 (brain ope より 39 日目) 胆嚢摘出術+膵腫瘍核出術  病理: P-NET, G1  2013/9 月 (4mo 後) 右腎腫瘍核出術+嚢胞焼灼術  病理: clear cell RCC, 25mm, G1  2013/10 月 右網膜血管腫レーザー治療</p>		

No.	症例 14	年齢・性別	38 歳・男性
現病歴	<p>主訴: 膵内分泌腫瘍の肝転移に対するセカンドオピニオン  病歴  1989 年 高血圧加療開始  1989 年 右網膜血管腫に対してレーザー治療  1990 年 両側褐色細胞腫に対して両側副腎摘出。  デキサメタゾン 0.5mg/day 内服中。  2004 年 人間ドックで膵頭部に 4cm 大の腫瘤と多発性肝転移を指摘される。  2005 年 3 月幽門輪温存膵頭十二指腸切除術施行。  2008 年 2 月 CT にて肝転移の個数、サイズともに増大。  サンドスタチン LAR の治療開始、肝転移巣は徐々に増大。  VHL 遺伝子検査  Exon2, 371 番目の C T 変異により、Thr Ile へアミノ酸置換。</p>		
問題点	<p>(1) 肝転移巣が徐々に増大している。今後の治療法はどうすればよいか?  (2) 15 歳と 12 歳の 2 人の子供は、現在のところ症状がないため VHL 病に対する検査は、遺伝子検査を含め受けていない。VHL 病の説明や検査を受けるタイミングは、いつが良いか?</p>		

## 表2 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 | 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)   |
- 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 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)
- 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(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

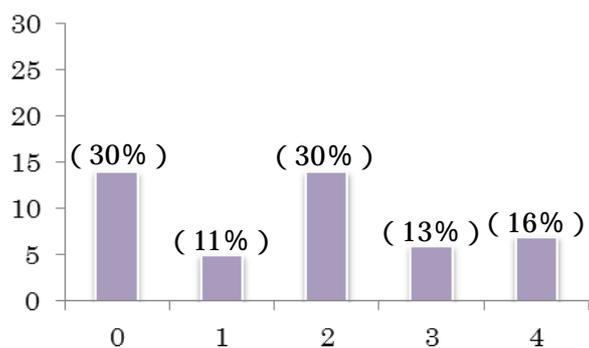


図4 褐色細胞腫

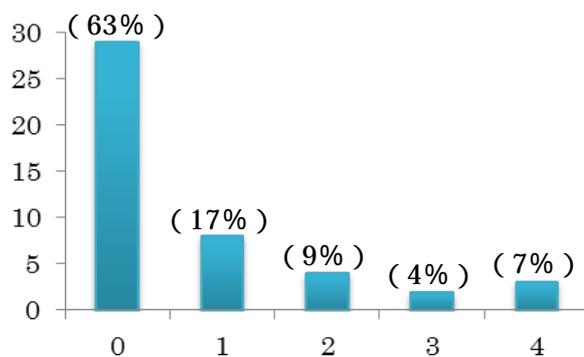


図2 網膜血管腫

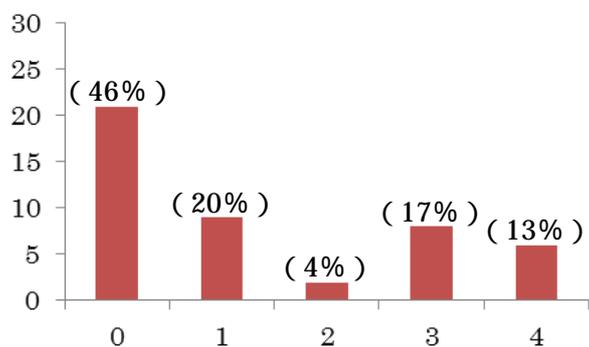


図5 膵神経内分泌腫瘍

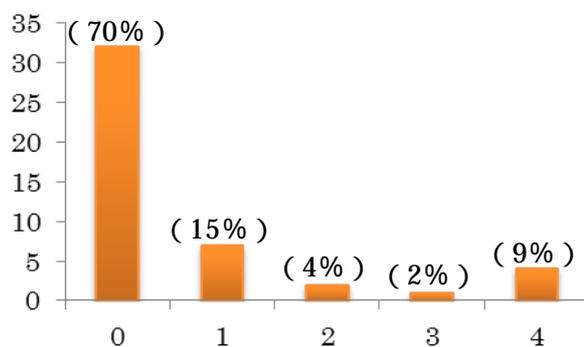


図3 腎癌

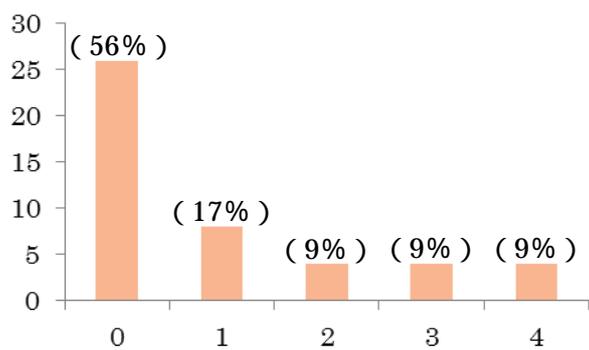


図6 膵のう胞

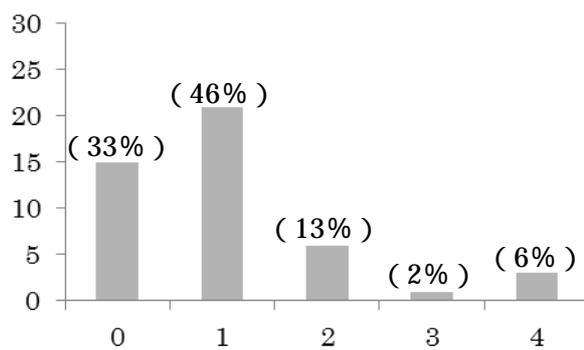


図7~12 医師主体の重症度調査結果

図7 中枢神経系血管芽腫

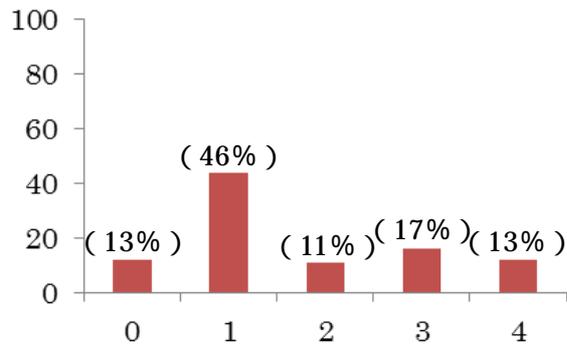


図10 褐色細胞腫

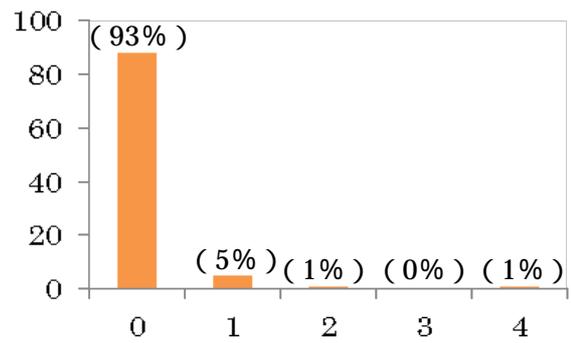


図8 網膜血管腫

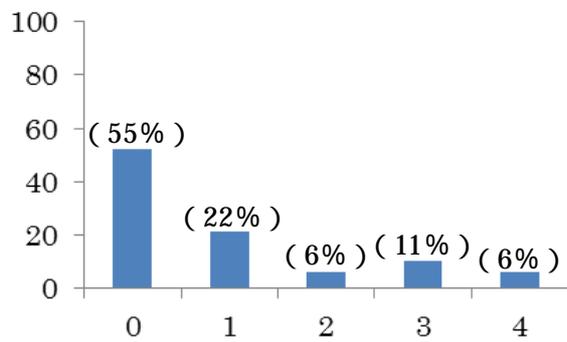


図11 膵神経内分泌腫瘍

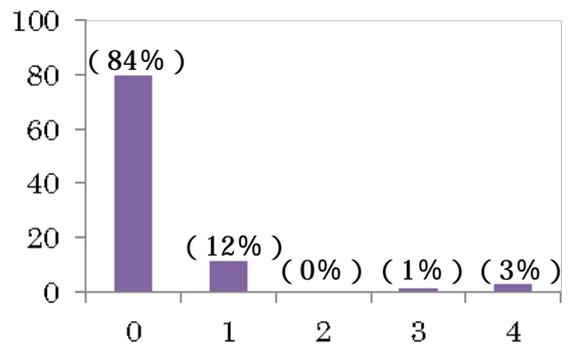


図9 腎癌

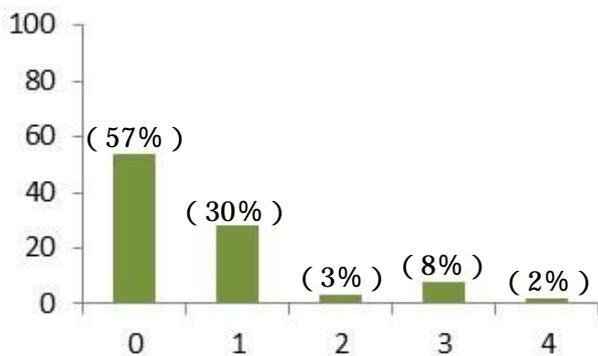


図12 膵のう胞

