

## フォン・ヒッペル・リンドウ病に伴う中枢神経系血管芽腫の臨床像に関する研究

研究報告者 菅野 洋 横浜市立大学医学部脳神経外科学

### 【研究要旨】

中枢神経系血管芽腫は、フォン・ヒッペル・リンドウ病に伴って最も認められる腫瘍であるが、フォン・ヒッペル・リンドウ病における中枢神経系血管芽腫の臨床像に関する大規模な調査はほとんど行われていない。本研究班では、フォン・ヒッペル・リンドウ病のアンケート調査を行い、その調査を元に中枢神経系血管芽腫の臨床像を検討し、その結果、中枢神経系血管芽腫の発症年齢と発症部位、日常生活活動度との間に相関関係が認められた。すなわち、40歳未満に中枢神経系血管芽腫が発症し、脳幹・脊髄に発症した場合は多発性になる可能性が高いこと、また20歳未満で中枢神経系血管芽腫が発症した場合は、高い日常生活活動度が保持されることが明らかとなった。また、VHL病に伴う中枢神経系血管芽腫をQOLを指標として、腫瘍が画像上認められないグレードN0から重度の神経症状を認め著しく日常生活に支障のある4まで5段階に重症度分類したところ、中枢神経系血管芽腫を認める109例中、グレードN1が63例(56.8%)、グレードN2が29例(26.1%)、グレードN3が8例(7.2%)、グレードN4が9例(8.1%)であった。すなわち、比較的重度のグレード3,4に分類されたのは15.3%であり、大多数は全く症状がないか軽度の障害に留まっていることが明らかとなった。今後は、中枢神経系血管芽腫以外の病変も含めて、総合的に重症度を検討する予定である。

### A. 研究目的

フォン・ヒッペル・リンドウ病の臨床像を全国アンケート調査を元に明らかにすること、特にフォン・ヒッペル・リンドウ病に最も多く認められる中枢神経系血管芽腫に焦点を絞って、その臨床像を明らかにし、重症度分類を明らかにすることを目的とした。

### B. 研究方法

全国の脳神経外科の研修施設にフォン・ヒッペル・リンドウ病のアンケートを送付

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

### 表1. 中枢神経系血管芽腫の重症度分類

N0 中枢神経系血管芽腫を画像上認めない

- N1 中枢神経系血管芽腫を画像上認めるが神経症状なし
- N2 軽度の神経症状を認めるが、日常・社会生活に問題なし
- N3 神経症状を認め、日常・社会生活に問題あるが軽度
- N4 神経症状を認め、日常・社会生活に支障が大きい

### C . 研究結果

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

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

### D . 考察

全国調査の結果からは、中枢神経系血管芽腫は、発症年齢により、腫瘍の発生個数、部位、日常生活活動度（performance status）が異なることが明らかとなった。

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

フォン・ヒッペル・リンドウ病においては、中枢神経系血管芽腫がその病変として最も高頻度に認められ、中枢神経系血管芽腫がフォン・ヒッペル・リンドウ病患者の QOL に関与する病変としても最も高頻度であると思われる<sup>1)</sup>。中枢神経系血管芽腫は、小脳、脊髄、脳幹に好発するが、弧発性の血管芽腫に比べて、フォン・ヒッペル・リンドウ病患者においては、脊髄血管芽腫の割合が多く、小脳血管芽腫よりも多いとの報告も認められる<sup>2)</sup>。脊髄血管芽腫は、四肢の運動麻痺、知覚障害をその症状とし、四肢の麻痺を生じると QOL に大きな影響がある。多発性に腫瘍が出来やすいのがフォン・ヒッペル・リンドウ病の特徴であり、脊髄血管芽腫でも多発性に生じると治療が困難となり、QOL に響いてくる。また、脊髄血管芽腫では一定以上の大きさになると手術を行ったのちに後遺症を生じる可能性が高まり、QOL に影響を及ぼすことも報告されている<sup>3)</sup>。QOL に小脳血管芽腫では、小脳半球にある限りは切除しても神経症状が軽度ですむことが多いが、小脳脚付近にある場合や、脳幹に隣接していたり、脳神経を巻き込んでいるような場合は、QOL に大きな影響がある。脳幹血管芽腫は、頻度が

少ないが、あれば QOL に大きく影響する。フォン・ヒッペル・リンドウ病では、血管芽腫が多発性に若年から生じ、多数回の手術になることの方が多い。手術の回数は QOL に影響することも分かっているが、年齢が若いときに血管芽腫を発症したほうが、むしろその後に QOL はよいことも分かっている<sup>1)</sup>。これは、若い時に発症し、その後、医療機関でフォローアップがきちんとなされて、適切に治療を受けられれば、高い状態で QOL が維持できるのではないかと考えられる。

## E . 結論

フォン・ヒッペル・リンドウ病に伴う中枢神経系血管芽腫の臨床像は、発症年齢により異なることが明らかになった。このことはフォン・ヒッペル・リンドウ病に伴う中枢神経系血管芽腫の治療・フォローアップにおいて考慮すべきであると考えられる。また、フォン・ヒッペル・リンドウ病に伴う中枢神経系血管芽腫の 5 段階の重症度分類を試みた結果では、中枢神経血管芽腫を認める患者のうちの 84.7% は全く症状がないか軽度の障害に留まっていることが明らかとなったが、一方 15.3% は日常・社会生活に支障があることも明らかとなった。中枢神経血管芽腫の重症度分類は、フォン・ヒッペル・リンドウ病の QOL を評価する上で有用であると考えられた。

## F . 参考文献

1) Kanno H, Kuratsu J, Nishikawa R, Mishima K, Natsume A, Wakabayashi T, Houkin K, Terasaka S, Shuin T: Clinical features of patients bearing central nervous system hemangioblastoma in von

Hippel-Lindau disease. Acta Neurochirurgica 155:1-7, 2013.

2) Wanebo JE, Lonser RR, Glenn GM, Oldfield EH. The natural history of hemangioblastomas of the central nervous system in patients with von Hippel-Lindau disease. J Neurosurg; 98: 82-94, 2003.

3) Kanno H, Yamamoto I, Nishikawa R, Matsutani M, Wakabayashi T, Yoshida J, Shitara N, Yamasaki I, Shuin T, and Clinical VHL Research Group in Japan. Spinal cord hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. Spinal Cord.; 47:447-452, 2009.

## G . 研究発表

### 1. 論文発表

#### 外国語論文

1) Kanno H, Kuratsu J, Nishikawa R, Mishima K, Natsume A, Wakabayashi T, Houkin K, Terasaka S, Shuin T: Clinical features of patients bearing central nervous system hemangioblastoma in von Hippel-Lindau disease. Acta Neurochirurgica 155(1):1-7, 2013

2) Kanno H, Kubo A, Yoshizumi T, Mikami T, Maegawa J. Isolation of multipotent nestin-expressing stem cells derived from the epidermis of elderly humans and TAT-VHL peptide-mediated neuronal differentiation of these cells. Int J Mol Sci. 2013;14:9604-9617, 2013.

3) Kanno H, Sato H, Yokoyama TA,

Yoshizumi T, Yamada S. The VHL tumor suppressor protein regulates tumorigenicity of U87-derived glioma stem-like cells by inhibiting the JAK/STAT signaling pathway. *Int J Oncol.* 42: 881-886, 2013.

#### 日本語論文

- 1) 菅野 洋: 家族性脳腫瘍の基礎と臨床、*Brain Nerve.* 64(5):557-564, 2012.
2. 学会発表
  - 1) 菅野 洋、村田英俊、立石健祐、日暮雅一、末永 潤、川原信隆: von Hippel-Lindau 病に伴う小脳血管芽腫の治療戦略と治療成績. 第 17 回脳腫瘍の外科学会、横浜、2012 年 9 月
  - 2) 菅野 洋、村田英俊、立石健祐、日暮雅一: von Hippel-Lindau 病に伴う小脳血管芽腫の重症度分類と治療戦略. 第 71 回日本脳神経外科学会、大阪、2012 年 10 月

- 3) 菅野 洋、矢尾正祐、横山高玲、執印太郎: 血管芽腫における VHL, Aurora A, SSEA1 の発現と血管芽腫の発生起源に関して、第 30 回日本脳腫瘍学会、広島、2012 年 11 月
- 4) 菅野 洋、倉津純一、西川 亮、三島一彦、夏目敦至、若林俊彦、寶金清博、寺坂俊介、執印太郎. フォン・ヒッペル・リンドウ病における中枢神経系血管芽腫の臨床像. 第 72 回日本脳神経外科学会、横浜、2013 年 10 月
- 5) 菅野 洋、中野渡 智、村田英俊. von Hippel-Lindau 病に伴う中枢神経系血管芽腫の外科治療. 第 31 回日本脳腫瘍学会、宮崎、2013 年 12 月

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

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

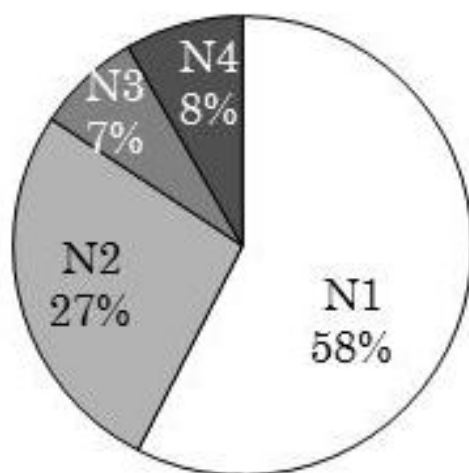
表 2 CNS hemangioblastomas

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

表3 Onset age of CNS HB and other clinical features

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

図1 中枢神経系血管芽腫の重症度分布



## フォン・ヒッペル・リンドウ病の病態調査と診断治療系確立の研究および 今後の展望

研究報告者 倉津 純一 熊本大学大学院医学薬学研究部先端生命医療科学部門  
脳・神経科学講座脳神経外科学分野  
中村 英夫 熊本大学大学院医学薬学研究部先端生命医療科学部門  
脳・神経科学講座脳神経外科学分野

### 【研究要旨】

我々は、VHL 病に携わるすべての診療科に応用できるガイドブックの作製を行った。ガイドブックすでに完成し、実用可能な状態である。更に 24 年度は、VHL 病に関連する各臓器別の重症度分類の作成を行うべく討議し、ほぼ完成した。VHL 病はあくまで全身性の疾患であり、我々脳神経外科医にとっては、中枢神経系以外の病態も十分に把握して診療すべき疾患である。そこで、複数の診療科より問題となる症例を定期的に検討し、専門の診療科以外の知識を広く共有することを 24～25 年度と継続して試みた。報告としては 24 年度に中枢神経系の VHL 病に関する診断や治療に関する総説を脳神経外科ジャーナルという雑誌に発表した。25 年度になり、VHL 病に関する病態解明の基礎的研究の必要性を検討し、iPS 細胞を使った実験について検討した。最近 iPS 細胞が発見されて以来、その臨床的実用化が試みられている。フォン・ヒッペル・リンドウ(VHL) 病の研究においても、その有用性が指摘されており、VHL 病の病態解明の新しい方法になる可能性があると思われる。

### A . 研究目的

VHL 病は常染色体優性遺伝の形式をとる遺伝疾患であり、VHL 家系から発症する場合と、特発的に遺伝子異常が起こり発症する場合がある。脳神経外科領域において中枢神経系の血管芽腫が発見された場合に、VHL 病にともなう血管芽腫かどうかを見極める必要がある。VHL 病に伴う血管芽腫である場合には、他の全身性の病変の検索、診断も行う必要がある。臨床的な VHL 病的確な診断、治療法の確立を研究目的とする。更には VHL 病の発症様式などの病態解

明のための iPS 細胞を用いた実験計画を検討している。

### B . 研究方法

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

### C . 研究結果

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

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

#### **D . 考察**

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

#### **E . 結論**

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

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

**F . 参考文献** 該当なし

#### **G . 研究発表**

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

2. 学会発表 該当なし

#### **H . 知的財産権の出願・登録状況**

(予定を含む)

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



## フォン・ヒッペル・リンドウ病の診療指針に基づく診断治療体制確立の研究 ：WEB 症例検討・重症度分類の作成・脳幹部血管芽腫に対する手術治療

研究報告者 宝金 清博 北海道大学大学院医学研究科脳神経外科  
寺坂 俊介 北海道大学病院脳神経外科

### 【研究要旨】

フォン・ヒッペル・リンドウ病は常染色体優生遺伝で複数の臓器に腫瘍性・嚢胞性病変を呈する難治性疾患である。我々は過去に診療ガイドラインを作成したが、VHL 病の症例検討を通じて本ガイドラインの有用性や問題点を検証したが、稀少疾患ゆえに WEB 等を利用して行う症例検討には大きな意義があった。重症度分類の作成においては偏りや本基準が真に重症度を反映しているかを検証することとなった。脳幹部に発生する血管芽腫における我々の治療方針を検討した。我々は機能イメージングによる術前評価、術前塞栓術、術中モニタリング、術中血管造影、術中インドシアニンググリーン蛍光血管撮影を行いながら手術をしている。これらのモダリティを駆使することによってより安全な手術が可能となった。

### A . 研究目的

我々は過去に診療ガイドラインを作成したが、VHL 病の症例検討を通じて本ガイドラインの有用性や問題点を検証する。また重症度分類を作成し、特定疾患治療研究事業対象疾患認定を目指す。頭蓋内血管芽腫は極めて血管に富む腫瘍で脳幹部に発生したものは外科的摘出が困難である。我々が本疾患に対して行っている術前腫瘍塞栓と術中インドシアニンググリーン蛍光血管撮影（ICG-VA）の方法を報告する。

### B . 研究方法

- 1) WEB 会議にて症例検討を行う
- 2) 中枢神経系血管芽腫に対する重症度分類を作成する
- 3) 術前腫瘍塞栓は術当日の朝に全身麻

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

### C . 研究結果

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

重症度分類が提案された。

#### 中枢神経系血管芽腫

##### 神経症状

|    |                           |
|----|---------------------------|
| N0 | 中枢神経系血管芽腫を画像上認めない         |
| N1 | 中枢神経系血管芽腫を画像上認めるが神経症状なし   |
| N2 | 軽度の神経症状を認めるが、日常・社会生活に問題なし |
| N3 | 神経症状を認め、日常・社会生活に問題あるが軽度   |
| N4 | 神経症状を認め、日常・社会生活に支障が大きい    |

- 3) 術前塞栓では全ての症例で部分塞栓は可能であった。塞栓に伴う頭蓋内出血や静脈梗塞はなかった。術中 ICG-VA では中脳背側病変以外は腫瘍血管と正常血管との分離が良好であった。栄養血管へのクリップを用いて腫瘍内の血流を十分に減じたのちに摘出術を行うことが可能であった。残存病変の評価は全例可能で術後 MRI との乖離はなかった。

#### D - E . 考察と結論

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

んを分類し、偏りや本基準が真に重症度を反映しているかを検証することとなった。脳幹部血管芽腫に対する術前腫瘍塞栓は塞栓後の静脈灌流障害や腫瘍内出血を回避するために手術日朝に行い塞栓後速やかに手術を行った。また術中 ICG-VA は腫瘍栄養動脈、正常動脈、腫瘍静脈を視覚的に鑑別でき、栄養動脈の確保に極めて有用であった。

**F . 参考文献** 該当なし

#### G . 研究発表

##### 1. 論文発表

##### 外国語論文

- 1) Kanno H, Kuratsu J, Nishikawa R, Mishima K, Natsume A, Wakabayashi T, Houkin K, Terasaka S, Shuin T: Clinical features of patients bearing central nervous system hemangioblastoma in von Hippel-Lindau disease Acta Neurochir (wien) 155(1): 1-7, 2013

##### 2. 学会発表

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

#### H . 知的財産権の出願・登録状況

( 予定を含む )

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

## フォン・ヒッペル・リンドウ病の診療指針に基づく診断治療体制確立の研究

研究報告者 西川 亮 埼玉医科大学国際医療センター脳神経外科

### 【研究要旨】

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

### A. 研究目的

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

### B. 研究方法

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

### C. 研究結果

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

| 重症度 | 記述                        |
|-----|---------------------------|
| N0  | 中枢神経系血管芽腫を画像上認めない         |
| N1  | 中枢神経系血管芽腫を画像上認めるが神経症状なし   |
| N2  | 軽度の神経症状を認めるが、日常・社会生活に問題なし |
| N3  | 神経症状を認め、日常・社会生活に問題あるが軽度   |
| N4  | 神経症状を認め、日常・社会生活に支障が大きい    |

N3 と N4 の判定基準は、自立できるか否かで判断する。

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

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

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

#### D. 考察

フォン・ヒッペル・リンドウ病は 10 万人に 3 人程度の稀な疾患であるが、遺伝子診断が可能であり、診断が確立すれば、各臓器のスクリーニングプロトコルに載せることにより疾患の早期発見と早期治療に結びつけることが出来る。しかし、病変が多臓器に渡るために、診断、治療、スクリーニングには複数の専門家の関与が必要で、また全体像が把握しにくいという問題点があった。2012 年度 2013 年度の本研究によって、ウェブ会議による症例検討会を軌道

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

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

#### E. 結論

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

**F. 参考文献** 該当なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

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

## 悪性脳腫瘍における低酸素誘導における血管新生と網羅的メタボローム解析

研究報告者 夏目 敦至 名古屋大学大学院医学系研究科 脳神経病態制御学講座  
脳神経外科

### 【研究要旨】

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

さらに、この知見を発展させ、悪性神経膠腫の網羅的メタボローム解析を行った。

### A. 研究目的

髄膜腫は腫瘍血管が豊富で、vascular endothelial growth factor (VEGF)の分泌による腫瘍血管の増生から、VHL-HIF 経路の関与が示唆されている。我々はこれまでの研究で、ある遺伝子群のエピジェネティックな変化（メチル化）が細胞増殖や悪性化など髄膜腫の臨床性格に強く関与することを示した。この遺伝子群の中には hypoxia inducible factor 3 (HIF-3) が含まれていた。もともと髄膜腫や神経鞘腫では腫瘍形成・進展に強く関与する hypoxia inducible factor 1 (HIF-1) が高発現しているこ

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

一方、Isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1)は細胞質に存在し、NAD(P)存在下で isocitrate を脱炭酸し、 $\alpha$ -ketoglutarate ( $\alpha$ -KG)を生成する酵素であるが、脳腫瘍の代表格である神経膠腫 (glioma) や急性骨髄性白血病(AML)においては高頻度に R132H

のアミノ酸残基の変異が認められる。

変異型 IDH 1 は -KG を 2-hydroxyglutarate (2-HG) に変換する。2-HG は -KG と構造が酷似しており、-KG と競合的に作用して -KG 依存性酵素の活性を低下させるなど、oncometabolite として作用すると考えられている。

代謝産物の定量を CE-TOF-MS を用いて網羅的に行った。

## B . 研究方法

レトロウイルスを用いて、悪性髄膜腫のセルライン (10MM-Lee) に、GFP タグをつけた HIF-3 4 をトランスフェクションして安定発現株を得た。この細胞を *in vitro* で正常酸素下および低酸素下で培養し、増殖能、遊走能を調べた。またこの細胞をマウス脳内に xenograft して増殖能、腫瘍血管造成能、生存期間を評価した。更に PET を用いて糖代謝、腫瘍微細環境の低酸素状態の変化も検証した。

生物は代謝によって多様な有機化合物 (代謝産物) を生産する。生体内に存在する全代謝産物を網羅的に解析することを「メタボローム解析」と呼ぶ。生体には、DNA、RNA、タンパク質といった高分子の他にも、比較的 low molecular weight であるアミノ酸、有機酸、脂肪酸といった物質も多く含まれる。細胞全体の働きを理解するためには、こうした低分子の物質を解析することも必要不可欠である。こうした低分子の代謝産物を解析するための方法として、メタボローム解析が発達してきた。本研究では、CE-TOFMS を用いてメタボローム解析を行った。名古屋大学病院および関連病院で手術によって摘出された腫瘍から DNA を抽出し、ダイレクトシーケンスを行い IDH1 変異の有無を解析

その中から、IDH1 WT 13 検体、IDH1 R132H 20 検体におけるメタボローム解析を行った。

## C . 研究結果

レトロウイルスを用いて GFP タグ付き HIF-3 4 を安定発現させた細胞株を作成し、これを 10-HIF3 4 とした。これを用いてウェスタンブロッティングを行ったところ、HIF-3 4 の発現を確認することができた。この細胞株をマウス皮下に xenograft し、FDG-PET、FMISO-PET を行った結果ではいずれも核種取り込みが減少しており、糖代謝低下、腫瘍微細環境の低酸素状態改善が示唆された (Fig. 3D,E)。さらにマウス脳内に腫瘍細胞を xenograft した腫瘍モデルの生存期間を調べたところ、10-HIF3 4 群で生存期間が有意に延長していた (図 1)。

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

その代わりに、glutaminolysis 亢進により不足物質を補充してエネルギー産生が認められた。グルタミナーゼ阻害により腫瘍細胞増殖抑制された。(図 2)

## D . 考察

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

子群に HIF-1 の negative regulator と考えられてきた HIF-3 が含まれていたことは大変に興味深い。

近年 HIF-3 には様々なスプライシングバリエーションが存在するのがわかってきた。中でも von Hippel Lindau 病と関連の深い腎癌などで HIF-3 の安定発現させると、VEGF 発現が抑制されて血管密度が低下するのが報告されている。我々はこの研究で、HIF-3 の安定発現は、悪性髄膜腫において抗血管新生作用をもたらす、糖代謝および腫瘍微細環境における低酸素を改善させることを示した。

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

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

## E . 結論

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

その結果、IDH1-R132H 変異を有する腫瘍

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

**F . 参考文献** 該当なし

## G . 研究発表

### 1. 論文発表

外国語論文

- 1) Ohka F, Ito M, Ranjit M, Senga T, Motomura A, Motomura K, Saito K, Kato K, Kato Y, Wakabayashi T, Soga T, Natsume A: Quantitative metabolome analysis profiles activation of glutaminolysis in glioma with IDH1 mutation. *Tumour Biol.* 2014 Mar 5.
- 2) Ando H, Natsume A, *et.al.* A hypoxia-inducible factor (HIF)-3 splicing variant, HIF-3 4 impairs angiogenesis in hypervascular malignant meningiomas with epigenetically silenced HIF-3 4. *Biochem Biophys Res Commun.* 433(1):139-44, 2013

### 2. 学会発表

- 1) 第 30 回日本脳腫瘍学会(2012 年 11 月, 広島)
- 2) Joint Neurosurgical Convention 2013 (2013 年 1 月, ハワイ)

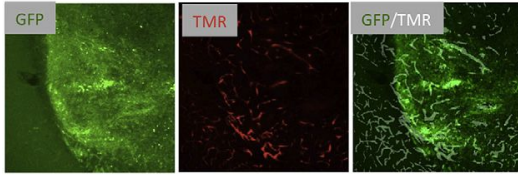
## H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

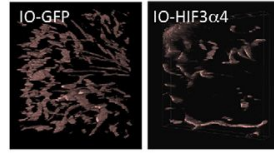
1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

1

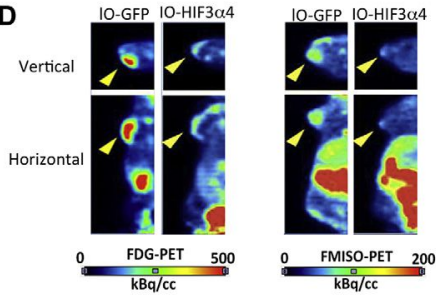
A



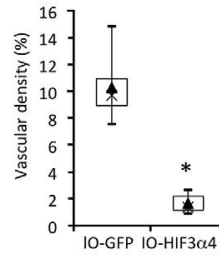
B



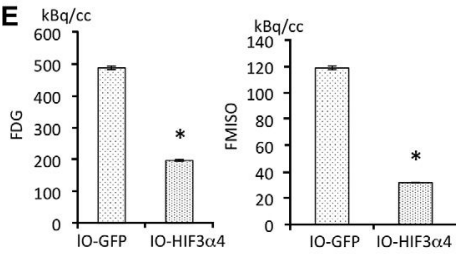
D



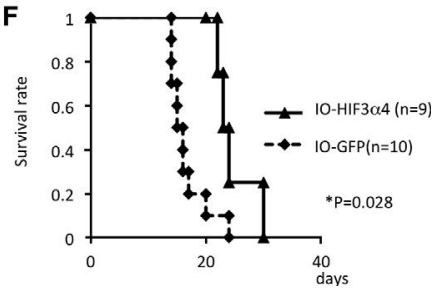
C



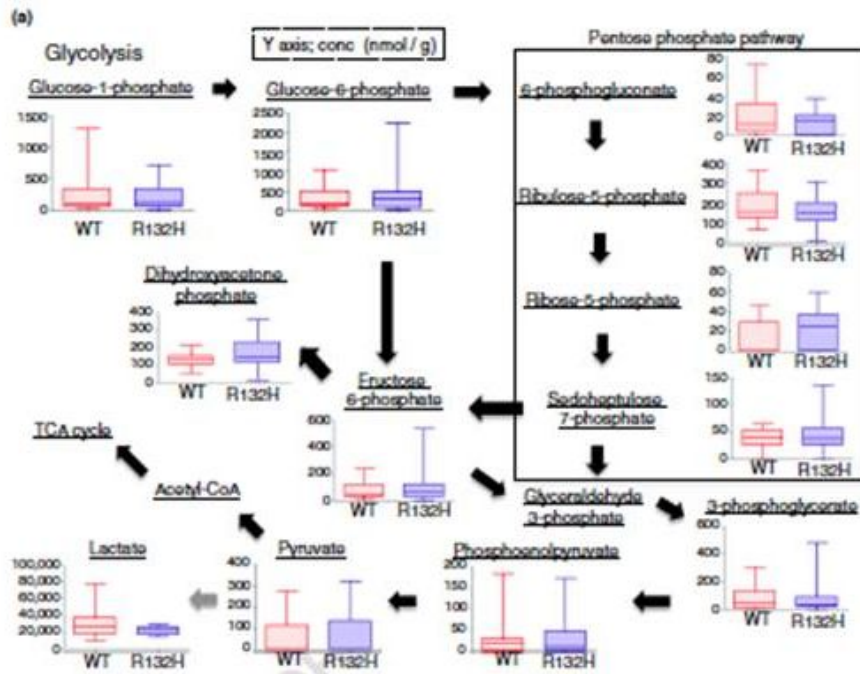
E



F



2





## フォン・ヒッペル・リンドウ病の診療指針に基づく診断治療体制確立の研究： 腎癌の診断・治療

研究報告者 篠原 信雄 北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科

### 【研究要旨】

VHL 病患者に発症する腎癌は、若年発生・多発性・両側性という特性がある。これらの点を考慮し適切な治療方針を決定するための診断治療指針、また一般的な医師や患者さん向けにガイドブックの作製が作成された。また、平成 24 年度に VHL 病患者に発症する腎癌症例に対する重症度分類を作成した。これについても現在患者さん側からの評価をいただいた。その結果、腎癌においては 18%の患者さんが最重症と評価された。現在医師による評価を実施している。一方、平成 23 年度から実施されている VHL 症例検討会議は、1 症例に発症する多彩な疾患に対し、全体会議または Web システムを通して各専門領域のエキスパートの議論が可能という点で非常にすぐれたものである。今後さらに症例の蓄積が必要である。

### A . 研究目的

VHL 病は常染色体優性遺伝性で各種の腫瘍が多発する難治性疾患である。主に中枢神経系と網膜血管芽腫、腎細胞癌、副腎褐色細胞腫、腓腫瘍、内耳リンパ嚢腫、精巣上体嚢腫が発症する。疾患を広く周知するため作成された VHL 病患者に発症する腎癌の診断治療指針、ガイドブックの有用性を評価するとともに、VHL 病患者に発症する腎癌における von Hippel-Lindau (VHL) 病重症度分類 (Ver. 1.0)を作成し、それに基づく重症度判定を行う。あわせて、平成 23 年度より実施している VHL 症例検討会議 (Web 会議) を実践し、腎癌に対する治療法を検証する。

### B . 研究方法

1. VHL 病患者に発症する腎癌における

von Hippel-Lindau (VHL) 病 重症度分類 (Ver. 1.0)を作成し、それに基づく重症度判定を行う。

2. VHL 症例検討会議を実施し、その有用性を評価する。

### C . 研究結果

1. 腎癌の進行度に加え、日常・社会生活にも即した von Hippel-Lindau (VHL) 病 重症度分類 (Ver. 1.0)を作成し得た。その結果、調査に協力いただいた 46 例の患者さんにおいて、重症度 0 が 26 例(56%)、1 が 8 例(17%)、2 が 4 例(9%)、3 が 4 例(9%)、4 が 4 例(9%)であった。これらの結果から患者さんからの評価では、腎癌について最重症と考えられる患者さんの割合は 46 例中 8 例(18%)であることが明らかになった。今後、同様の調査を医療機関側にも依頼し、

重症度評価を再度加えることが決定され、現在解析中である。

## 2. VHL 症例検討会議：

2 年間にわたり、6 回の症例検討会が実施され、多くの患者の腎癌治療について議論がなされた。その議論を通し、腎癌治療の実際と問題点が明らかになった。今後、これらの議論の結果が臨床的に応用されるとともに、ガイドライン等の改訂においていかなる必要がある。

## D. 考察

VHL 病のように希少な疾患は、その病態・経過が明確にはなっていない。我々は日本国内での実態調査を実施し、これを明らかにし論文化した。この結果に欧米の報告も加え、診断治療指針が作成すると同時にガイドブックを作成した。ガイドブックは当科で経過観察中の患者・家族に提供し、評価していただいたが、非常にわかりやすいとの意見であった。今後、多くの施設で実際に VHL 病患者、家族に評価いただく必要があると考えられた。

平成 24 年度は VHL 病患者に発症する腎癌に対する von Hippel-Lindau (VHL) 病 重症度分類 (Ver. 1.0) を作成した。平成 25 年度には、患者さん側からの評価がなされ、最重症に分類される例が 18% と、我々が想定したより多いことが示された。この点については、医療者側からの評価も必要とされた。これらを通し、我々が作成した重症度分類の有用性を評価する必要があると思われた。

これらに加え、今後の展開を考える場合、我々のみならず日本各地に存在する本疾患に関する専門医の情報共有が必要である。その点で現在実施されている症例検討会お

よび Web 会議の活動の強化・拡充が必要である。また、検討会で議論された治療難例を教訓事例として、何らかの形で情報発信するシステムの構築も必要と思われた。

## E. 結論

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

## F. 参考文献 該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 外国語論文

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

#### 日本語論文

- 1) 執印太郎、篠原信雄、矢尾正佑、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。日泌尿会誌 103(3): 552-556, 2012

### 2. 学会発表 該当なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

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

## フォン・ヒッペル・リンドウ病の診療指針に基づく診断治療体制確立の研究

研究報告者 矢尾 正祐 横浜市立大学大学院医学研究科泌尿器分子遺伝学

### 【研究要旨】

フォン・ヒッペル・リンドウ（VHL）病の診療指針に基づく診断治療体制の確立を目的に、各領域専門医の参加による VHL 病症例検討会を行うとともに、研究班で作成した診療指針（ガイドライン）の有用性について検討を行い、これを確認した。

VHL 病患者の重症度基準の作成を新たに行った。その中の特に褐色細胞腫の項目についてとりまとめを行った。引き続いて作成した重症度分類（案）を用いて、自身で診療中の患者について疾患全般の重症度判定を試みた。

VHL 病は多臓器に腫瘍病変を多発する難治性疾患であり、診療指針（ガイドライン）を参考にしつつ、各領域専門医参加型の検討を継続し、患者個別の最適な治療法やフォロー法を探ることが重要である。また疾患の重症度分類（案）を作成したので、今後その有用性についての検証が必要である。

### A．研究目的

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

### B．研究方法

VHL 診療指針の有用性についての検討  
各領域の専門医が参加した web base による VHL 病症例検討会を継続的に開催し、本研究班で作成した VHL 病診療指針を実際に運用しながら症例ごとに総合的な討論を行い、その有用性について検証を行った。

VHL 病患者の重症度基準の新規作成  
その中の特に褐色細胞腫の項目についてとりまとめを行った。VHL 病に伴う褐色細胞腫では、疾患をまったく認めない状態（0）から、疾患を伴う状態を、（1）から（4）までの段階的重症度で層別化した。これまで

の先行研究から褐色細胞腫では、カテコラミンの過剰分泌状態あるいは手術後の副腎不全状態と、これらに対する長期の薬物治療、また 2～6%と頻度は稀であるが悪性転移例等で、QOL が大きく損なわれると考えられ、これらの因子を考慮した重症度基準を作成した。さらに患者の全身状態の一般的な評価法として広く用いられているカルノフスキーの performance status score (PS)を判定に取り入れた。

### C．研究結果

VHL 病の個別患者に対する症例検討会は合計 7 回行われ、それぞれの症例に対して本研究班で作成した VHL 病診療指針（ガイドライン）を実際に運用しながら、各領域専門医により総合的な討論が行われ、診療指針が概ね適正であることが確認できた。

褐色細胞腫の重症度基準を以下のように作成した。

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(1)を認めるが薬物コントロール(2)が良好で、日常・社会生活に問題なし

Ph3：内分泌症状(1)を認め、薬物コントロール(2)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(1)を認め、薬物コントロール(2)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

## D. 考察

VHL病は他臓器に腫瘍病変を多発する難治性疾患であり、また患者ごとの合併疾患や病態の多様性が非常に大きいことが、実際の症例検討を通して再認識された。そこで、各領域専門医参加型の総合的な検討を継続していくことが重要であると考えられ、また本研究班で作成した診療指針(ガイドライン)が概ね有用であるとの印象を持った。その一方でVHL病は非常に稀な疾患であるため、班員もほとんど経験がないような症例も見うけられ、海外の専門医にも広

く意見を仰いでいくことも重要であると考えられた。

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

## E. 結論

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

## F. 参考文献

- 1) 「フォン・ヒッペル・リンドウ病の病態調査と診断治療系確立の研究」班(研究代表者:執印太郎) 『フォン・ヒッペル・リンドウ(VHL)病診療ガイドライン』, 中外医学社、ISBN978-4-498-04806-5、2011年12月.

## G. 研究発表

論文発表

外国語論文

- 1) Yao M, Shinohara N, Yamazaki, Tamura K, Shuin T. Von Hippel-Lindau disease-associated pheochromocytoma: epidemiology, clinical characteristics, and screening and surveillance protocols in Japan. J Transl Med Epidemiol, 2(1):1014-18, 2014.

日本語論文

- 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  
会誌、103(3) :552-556

- 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

学会発表

- 1) 執印太郎、山崎一郎、矢尾正祐、篠原  
信雄、田村賢司：von Hippel-Lindau  
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、横浜、  
2012 年 4 月 .
- 2) 執印太郎、山崎一郎、蘆田真吾、田村  
賢司、矢尾正祐、篠原信雄：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 .第  
18 回日本家族性腫瘍学会総会、大阪、  
2012 年 6 月 .

- 3) 水野伸彦、中村麻美、山中弘行、林 成  
彦、中井川 昇、矢尾正祐、窪田吉信：  
褐色細胞腫再発に対して副腎部分切除  
術を施行し、ステロイド補充療法を離  
脱できた Von Hippel-Lindau 病の 1 例 .  
第 18 回日本家族性腫瘍学会総会、大阪、  
2012 年 6 月 .

#### **H . 知的財産権の出願・登録状況**

( 予定を含む )

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

**VHL 病全国疫学調査の重症度調査結果（網膜血管腫）**

研究報告者 石田 晋 北海道大学大学院医学研究科眼科学分野  
福島 敦樹 高知大学教育研究部医療学系眼科学  
米谷 新 埼玉医科大学眼科

**【研究要旨】**

VHL における網膜血管腫の重症度分類を作成した。程度分類は0~4とした。具体的には網膜血管腫の有無、網膜滲出性病変の有無、治療への反応性の有無により分類することとした。治療後で網膜血管腫を認めない場合は、視力で重症度を判断することとした。両眼性、片眼性により区別せず、視力低下の判定は障害程度等級表を参考とすることとした。

平成 24 年度に作成した重症度分類を用いて、VHL 病網膜血管腫の患者の重症度分類を試みた。その結果、グレード0は21人、グレード1は9人、グレード2は2人、グレード3は8人、グレード4は6人であった。%表示ではグレード0は45.6%、グレード1は19.6%、グレード2は4.3%、グレード3は17.4%、グレード4は13.0%であった。

**A . 研究目的**

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

**B . 研究方法**

網膜血管腫の有無、網膜滲出性病変の有無、治療への反応性の有無、視力、両眼性、片眼性などの観点から、VHL 病における網膜血管腫の程度分類を試みた。視機能障害の指標として障害程度等級表を参考とした。重症度分類には、VHL 病網膜血管腫で、重症度分類に必要な情報を持ち合わせた 46 名を対象とした。

**C . 研究結果**

1. 網膜血管腫の重症度分類の作成。以下の通りに分類。

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）

2. 調査結果

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

グレード 2 は 4.3%、グレード 3 は 17.4%、グレード 4 は 13.0%であった。

#### **D . 考察**

VHL 病全体の重症度を判定するには、各臓器毎の重症度を判定し、総合的に評価する必要がある。網膜滲出性病変の有無、治療への反応性の有無を基本に網膜血管腫の重症度を分類した。視機能障害の評価は身体障害者程度等級表に準拠することにより社会通念上相当とした。本研究成果をもとに VHL 病網膜血管腫の重症を把握する疫学調査が必要になると考えられた。また、症例数が少ないため、さらに症例を増やす必要があると考えられた。

#### **E . 結論**

VHL 病における網膜血管腫の重症度分類を作成した。重症度分類を用いることにより、網膜血管腫をグレード分けできることが判明した。

#### **F . 参考文献**

- 1) 身体障害者障害程度等級表（身体障害者福祉法施行規則（昭和 25 年厚生省令第 15 号）別表第 5 号）

#### **G . 研究発表**

論文発表

外国語論文

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

学会発表 該当なし

#### **H . 知的財産権の出願・登録状況**

（予定を含む）

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

## フォン・ヒッペル・リンドウ病の診療指針に基づく診断治療体制確立の研究： 膵病変（膵神経内分泌腫瘍、膵嚢胞）

研究報告者 伊藤 鉄英 九州大学大学院医学研究院病態制御内科  
西森 功 西森医院  
五十嵐久人 九州大学大学院医学研究院病態制御内科

### 【研究要旨】

フォン・ヒッペル・リンドウ（VHL）病は常染色体優性遺伝性で各種の腫瘍が多発する難治性疾患である。主に中枢神経系と網膜血管芽腫、腎細胞癌、副腎褐色細胞腫、膵腫瘍、内耳リンパ嚢腫、精巣上体嚢腫が発症する。本研究班では、24年度までにVHL病に合併する膵神経内分泌腫瘍と膵嚢胞について疫学的調査を行い、日本におけるガイドラインを作成、更には患者用のガイドブックの作成・発刊を行い、この難治性疾患の診断治療系確立について寄与してきた。24年度は更にVHL病における疾患別の重症度基準を作成した。25年度には患者会に依頼し重症度調査を行ったが、患者の主体的な判断では最重症が予想以上に多かった。複数の臓器に病変を有する患者が少なくないことと、患者主体の判定では重症度を重く判定されたことが考えられた。25年度は更に医師主体で判定基準を見直す作業を行っている。また24-25年度通じて、それまでに行われてきたVHL病のweb症例検討会を行った。VHL病は複数の臓器に病変を来し、一施設にすべての専門医を有することは多くなく、このような形態の症例検討会が有用と考えられた。

### A．研究目的

フォン・ヒッペル・リンドウ（VHL）病は常染色体優性遺伝性で各種の腫瘍が多発する難治性疾患である。主に中枢神経系と網膜血管芽腫、腎細胞癌、副腎褐色細胞腫、膵腫瘍、内耳リンパ嚢腫、精巣上体嚢腫が発症する。発症頻度は欧米では3-4万人に1人とされる。しかし、国内での病態は不明であり、この病気に特化したガイドラインは発刊されていなかった。本研究班では、24年度までにVHL病に合併する膵神経内分泌腫瘍と膵嚢胞について疫学的調査を行い、

日本におけるガイドラインを作成1、2、更には患者用のガイドブックの作成・発刊3を行い、この難治性疾患の診断治療系確立について寄与してきた。24-25年度については以下の点を研究の主目的とした。1) 作成したVHL病ガイドラインを実践し、その有用性を評価する。2) VHL病における疾患別の重症度基準を作成し、重症度判定と予後調査を行う。3) 23年度も施行したインターネット会議（3eConference）を用いたVHL病症例検討会の継続を行う。

### B．研究方法



1)作成した VHL 病ガイドラインを実践し、その有用性を評価する。

各施設にてガイドラインに基づいた VHL 病の診療を実践し、問題点や改訂点について引き続き検討していく。

2) VHL 病の重症度基準の作成と重症度判定について

特発性間質性肺炎、網膜色素変性症、再生不良性貧血、潰瘍性大腸炎、強皮症、パーキンソン病、筋委縮性側索硬化症の重症度分類が提示され、VHL 病に関する重症度判定基準に対して協議が行われたところ以下のような意見が出された。

1：各病態を何段階評価にするか統一すべき（4段階評価が一般的）

2：機能と病変の範囲の両方で分類を作成すべき

3：患者さんの要望も大事なので、要望とすり合わせての分類の作成が重要

4：潰瘍性大腸炎でも入院日数や腫瘍の数を因子として加えたので、これらも加えるほうが良い。

これらの意見を元に各臓器別に重症度分類に対する検討が行われた。

そして作成された重症度判定基準を使用して VHL 患者会

3) インターネット会議 (3eConference) を用いた VHL 病症例検討会

平成 24 年度は平成 24 年 9 月 27 日 (木)、12 月 26 日 (木)、平成 25 年 7 月 22 日、平成 25 年 11 月 13 日、平成 25 年 12 月 19 日、平成 26 年 2 月 27 日に開催された。

## C. 研究結果

24-25 年度は上記の 2)、3) につき報告する。

2) VHL 病の重症度基準の作成と重症度判

定について：膵病変

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

膵神経内分泌腫瘍

PNET 0: 膵神経内分泌腫瘍を認めない。

PNET1: 膵神経内分泌腫瘍を認めるが経過観察で良く、日常・社会生活に支障なし。

PNET2: 膵神経内分泌腫瘍を認め、治療が必要である。日常・社会生活に問題ないか、軽度の支障あり。

PNET3: 膵神経内分泌腫瘍および遠隔転移を認め、治療が必要である。日常・社会生活に問題ないか、軽度の支障あり。

PNET4: 膵神経内分泌腫瘍および遠隔転移を認め、治療が必要である。日常・社会生活に支障が大きい。

当初は疾患の進行度を主体とした重症度判定基準を提案したが、治療の必要性和日常・社会生活への影響度を主体とした上記の形に修正した。

膵嚢胞

PC0: 膵嚢胞を認めない

PC1: 膵嚢胞を認めるも症状なし。日常・社会生活に支障なし。

PC2: 膵嚢胞により症状を認めるが、治療の必要がなく、日常・社会生活に支障は軽度である。

PC3: 膵嚢胞により腹痛などの症状や膵内外分泌機能低下を認め、治療が必要である。日常・社会生活に支障は軽

度である。

PC4: 膵嚢胞により腹痛などの症状や膵内外分泌機能低下を認め、治療が必要である。日常・社会生活に支障が大きい。

各臓器の診断基準を用いて VHL 病患者会への調査を実施し、この診断基準の妥当性がまず検証された。重症度は「4」が一つ、もしくは「3」が2つ以上を最重症として検討した。膵疾患に着目すると膵神経内分泌腫瘍においては「0」70%、「1」15%、「2」4%、「3」2%、「4」9%と殆どが膵神経内分泌腫瘍を認めないか、軽症患者であった。ただし重症者も少なからず存在することが判明した。膵のう胞では、「0」33%、「1」46%、「2」13%、「3」2%、「4」6%との結果であった。調査結果では、回答のあった46人中21人(45%)が最重症の判定となり、予想に反して重症者が多いことが判明した。理由として 患者主体の調査のため、このような結果になった可能性、同時に複数の病変を有する患者が多く存在したと考えられ、最重症の基準を高く設定した方が良い可能性、など種々の要因が考えられる。次に医師主体で重症度判定を検証する目的で、調査票が平成25年度末までに各班員の施設に送付された。今後、調査票回収後に解析、患者主体による判定結果と比較検討し本重症度評価を検証する予定である。

### 3) インターネット会議 (3eConference) を用いた VHL 病症例検討会

<平成24年9月27日>

症例1: 37歳、女性。多発性膵嚢胞に対する方針と左腎腫瘍の治療方針と時期につい

て討議された。症例2: 15歳、女性。これまでに2回小脳血管芽手術の既往あり。頸髄C3/4、頭蓋頸髄移行部の腫瘍に対する手術時期と、他臓器のスクリーニング時期について討議が行われた。

<平成24年12月26日>

症例1: 36歳、女性。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。右腎背側に認められる緩徐に増大する腫瘍性病変の治療方針について討議された。

症例2: 33歳、男性。小脳血管芽腫摘出術、左腎癌手術、腎嚢胞に対する手術の既往あり。腎癌・腎嚢胞に対する方針と脊髄と頭蓋頸椎移行部血管芽腫に対する治療方針が討議された。

症例3: 23歳、女性。母親がVHL病と診断された際に遺伝相談を受け、VHL病と診断。右腎癌、右副腎領域の腫瘍、腎動脈下の傍大動脈領域の腫瘍についての治療方針が討議された。

<平成25年7月22日>

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

<平成25年11月13日>

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

症例 2 : 18 歳、女性。多発性小脳血管芽腫の既往有、腓嚢胞、副腎嚢胞、血管芽腫を経過観察中。経過観察されていた右卵巣嚢腫の増大に対し治療方針について討議が行われた。

<平成 25 年 12 月 19 日>

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

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

<平成 26 年 2 月 27 日>

症例 1 : PNET 術後の肝転移再発の患者で、徐々に増大傾向にあった。自覚症状はないが術後病理所見で Ki-67 指数 5%と NET G2 であり分子標的薬の適応と考えられた。

#### D . 考察

VHL 病は難治性疾患であり、種々の腫瘍性疾患を併発する。同時に複数の腫瘍に罹患することも稀ではなく、治療に難渋し日常・社会生活に支障が出る患者も認められる。平成 24 年度までに本邦における診療ガイドライン、患者向けのハンドブック作成を行い、平成 24 年度では更に VHL 病の病態を疾患ごとではなく包括的に捉えるために重症度判定基準が提唱され作成された。作成の過程に提唱された問題点としては、1)

重症度判定は一定期間もしくは、治療後に見直しを行うか、2) 腓嚢胞や網膜血管腫などの生命予後に直接かかわらない疾患の重症度分類と、腎癌や褐色細胞腫などとを同等に扱ってもよいのか、などが挙げられた。平成 25 年度に、これらの重症度分類について本邦 VHL 病患者会に協力を依頼し調査を行ったところ、腓神経内分泌腫瘍患者については 1 割弱重症例が認められ、全体でも予想以上に最重症例が多い結果となった。この要因としては、1) 患者の主観的な評価であったこと。「日常・社会生活における支障」の評価において医療者と患者間で捉え方が異なる可能性、2) 複数の病変を 1 人の患者が有することが多いため、現在の判定基準では重症例が増える結果となった可能性などが挙げられる。現在、医師主体による判定を行い現行基準の再評価を行っており、今後の検討が待たれるところである。

一方、インターネットによる症例カンファレンスは、平成 24-25 年度も引き続き行われた。いずれも複数の臓器にわたって疾患を持ち単一診療科で治療方針を決定することが難しい症例であった。複数の異なった領域の専門家によるインターネットカンファレンスは、VHL 病患者の診療において非常に有用であり、複数の診療科を患者が受診する必要がなかった。一医療施設にすべての領域の専門医を備えているところは決して多くなく、VHL 病患者にとって理想的な診療体系の一つとみなされ、今後も継続すべきと考えられる。

#### E . 結論

本研究班で平成 24-25 年度に行ってきた研究内容について報告した。重症度判定基

準については更なる検証が必要であり、症例検討会も継続が望まれる。

## F . 参考文献

- 1) 執印太郎 他 . フォン・ヒッペル・リンドウ病の病態調査と診断治療系確立の研究班編 . フォン・ヒッペル・リンドウ (VHL) 病診療ガイドライン . 2011 年 中外医学社 (東京)
- 2) Tamura K, Nishimori I, Ito T, Yamasaki I, Igarashi H, Shuin T. Diagnosis and management of pancreatic neuroendocrine tumor in von Hippel-Lindau disease. World J Gastroenterol. 16(36):4515-8, 2010
- 3) 執印太郎 他 . フォン・ヒッペル・リンドウ病の病態調査と診断治療系確立の研究班編 . フォン・ヒッペル・リンドウ病ガイドブック . 2011 年、中外医学者 (東京)
- 4) Igarashi H, Ito T, Nishimori I, Tamura K, Yamasaki I, Tanaka M, Shuin T. Pancreatic involvement in the Japanese patients with von Hippel-Lindau disease: results of a nationwide survey. J Gastroenterol.

49(3):511-6, 2014

## G . 研究発表

論文発表

外国語論文

- 1) Igarashi H, Ito T, Nishimori I, Tamura K, Yamasaki I, Tanaka M, Shuin T. Pancreatic involvement in the Japanese patients with von Hippel-Lindau disease: results of a nationwide survey. J Gastroenterol. 49(3):511-6, 2014

学会発表

- 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 ENTETS Conference, 2013. Barcelona

## H . 知的財産権の出願・登録状況

( 予定を含む )

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

