

**解説** 中枢神経系血管芽腫では造影 MRI(Cr 値が 1.5 を超えない場合)が推奨される。内耳リンパ嚢腫は造影 MRI、造影 CT が推奨される。内耳リンパ嚢腫は中枢神経系血管芽腫の診断時に同時に行えば被曝や医療費の無駄を防ぐことができる。網膜血管腫では散瞳下眼底検査による腫瘍の検索、細隙灯顕微鏡検査によるブドウ膜炎や緑内障などの合併症の有無を確認が推奨される。褐色細胞腫では、①尿中メタネフリンまたはノルメタネフリン、②尿中アドレナリンまたはノルアドレナリン、ただし基準値上限の 3 倍以上を陽性とする。血中カテコールアミン、また部位診断としては単純 T2MRI、MIBG シンチグラフィ、Dynamic CT(造影 CT の早期相)も有用であるが、造影 CT では高血圧発作の誘発に注意が必要である。また血中遊離メタネフリン検査は、褐色細胞腫の診断で感度、特異度とも高く、近日中に保険収載予定である。腎腫瘍では Dynamic CT(造影 CT の早期相)、ただし造影剤アレルギー、腎機能障害などで造影 CT ができない場合は単純 MRI が推奨される。副神経内分泌腫瘍では Dynamic CT(造影 CT の早期相)が推奨される。そのためこれらの検査は腎腫瘍の診断時に同時に行えば被曝や医療費の無駄を防ぐことができる。これらの詳細は各腫瘍の診断治療指針および経過観察指針を参考にしていきたい。

## 2> 遺伝子診断法

### 要約

塩基配列解析法(DNA シークエンシング)と欠失/重複検出法<sup>(注<sup>1</sup>)</sup>にて約84%で診断できる(ただし、これらは現在、保険適応はない)。

【注 1】欠失/重複検出法: 定量的 Southern、FISH、quantitative PCR、real-time PCR、multiplex ligation dependent probe amplification(MLPA)、array CGH 法など DNA の大規模な変異を検出する方法

**解説** 遺伝学的検査に関するガイドラインなどによれば発病率が100%の疾患であり、予防法治療法が確立しており、治療によってQOL が保たれる疾患は遺伝子診断を行うことができる疾患とされる。これより VHL 病は遺伝子診断で予後を改善する疾患であると考えられる<sup>1)</sup>。

遺伝子診断に関する手続きを簡単に述べると、対象者に疾患の内容について十分な遺伝カウンセリングを行い、遺伝子診断の目的、方法、血縁者への影響も含め予想される結果、検査精度(検査の限界)などをわかりやすく説明したうえで、被検者の意志により書面の同意を得て行う。未成年者の場合は親権者の代諾によって行う。結果、開示の際は対象者の意志で知る権利と知らないでいる権利を保障されている。現在、保険適応はなく行っている施設は高知大学医学部泌尿器科のみである。

VHL 遺伝子の翻訳領域は 639 塩基(213 アミノ酸)であるが、splice 部位の異常、3'側の異常や、大規模な DNA 鎖の欠失なども存在する。過去の解析結果では VHL 病の本邦における遺伝子診断の診断率は本邦例では 84%である<sup>2)</sup>。診断結果の内訳は塩基配列解析で対象者の 75%が診断可能であり、さらに約 9%で MLPA 法などの欠失/重複検出法により DNA の大規模な変異が診断可能である<sup>3, 4)</sup>。

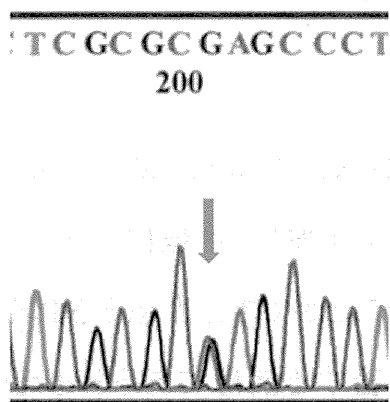


図 6-7 ダイレクトシーケンス解析

VHL 遺伝子 exon1 の 208 番目の G(グアニン)が A(アデニン)に置換し、コドン 70 の Glu(グルタミン酸)が Lys(リジン)に変異したミスセンス変異がみられる。

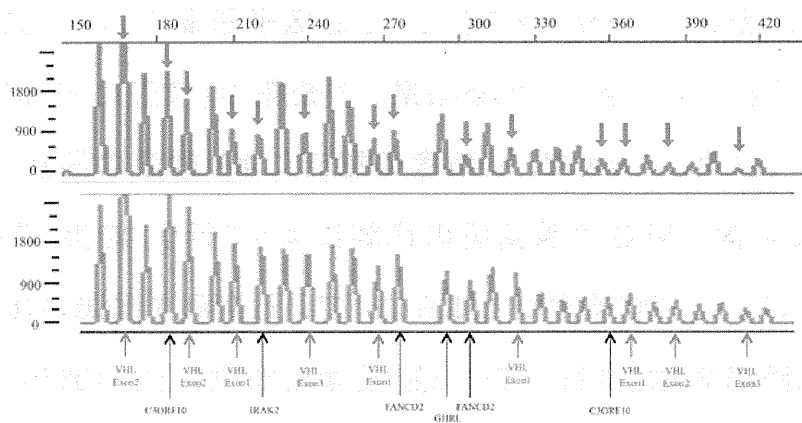


図 6-8 Multiplex ligation-dependent probe amplification(MLPA)

上：患者検体；VHL 遺伝子全欠失、赤の矢印(→)の部分が正常コントロールより低い。

患者検体では PCR 増幅産物量が正常コントロールに比べて約半分程度(65%以下)に減少している。

3 番染色体短腕上の FANCD2 遺伝子－C3ORF10 遺伝子－VHL 遺伝子－IRAK2 遺伝子、広範囲の DNA 断片の欠失例。

下：正常コントロール

## 参考論文

1. 遺伝医学関連の学会等(10 学会および研究会)。遺伝学的検査に関するガイドライン.2003. 日本人類遺伝学会。  
<http://jshg.jp/resources/data/10academies.pdf>
2. 自験例、未発表。
3. Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, et al. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Res.* 2002;30(12):e57.
4. Huang JS, Huang CJ, Chen SK, et al. Associations between VHL genotype and clinical phenotype in familial von Hippel-Lindau disease. *Euro J Clin Invest.* 2007;37:492-500.

## 7 遺伝カウンセリング

**要約** VHL 病は常染色体優性遺伝性疾患であるため、VHL 病患者を診断治療し、経過観察を行う際は遺伝性疾患として遺伝子診断と遺伝カウンセリングを行い、適切な対応をとることが望まれる。

### 解説

#### 1. 遺伝性疾患に対する遺伝カウンセリングの必要性

遺伝カウンセリングでは患者と家族が必要とする遺伝学的情報とすべての関連情報を提供し、患者・家族のニーズを理解したうえで心理的不安を取り除き、自己決定ができるように支援する行為である。ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に遺伝性疾患の研究の際には遺伝カウンセリングを行うことが推奨されている<sup>1, 3)</sup>。VHL 病は常染色体優性遺伝性疾患で、疾患に特有な症状をもつため、患者さんに遺伝子診断や診断、治療に関する有用な情報を提供して遺伝カウンセリングを行い支援することが必要となる<sup>2)</sup>。現在、国立大学付属病院など主ながん拠点病院には遺伝相談が行える体制があり、日本人類遺伝学会認定遺伝専門医か医師以外の認定遺伝カウンセラーによりカウンセリングを行うことができる。

## 2. 遺伝カウンセリングの過程と内容

### 1. 病歴の調査と家系図の作成

VHL 病の場合は中枢神経系血管芽腫、網膜血管腫、腎腫瘍、腎嚢胞、膵嚢胞、膵腫瘍(神経内分泌腫瘍)、精巣上体嚢胞、まれに皮膚の血管腫などがあることに留意して行う。第1度近親者から、第2度近親者、第3度近親者までの血縁者について性、生年月日、既往歴(発症歴)、年齢、生死(死因)などを聴取する<sup>3, 4, 5)</sup>。

### 2. VHL 病の遺伝子検査を行う際の説明事項

- a. VHL 病について具体的な説明(常染色体優性遺伝性疾患、浸透率 100%)
- b. 検査目的と検査方法の具体的説明
- c. 遺伝子検査の方法と正しく結果が出る確率

高知大学医学部泌尿器科で塩基配列解析と MLPA 法で併せて約 84%の確率である。

- d. 予想される利益

<陽性の結果が得られたとき>

- 陽性と確定して不確実性からの不安から解放
- 発症のリスクを予測できる

- 予防的措置(禁煙や特定の薬物の回避、健康診断の受診など)を選択でき、早期診断に役立ち、様々な合併症に対し、早期に対応できる
- 遺伝子の変異の場所がわかり、家族の方の遺伝子診断に役立つ

<陰性の結果が得られたとき>

陰性が確定して不確実性の不安から解放され、それ以上の心配や検査などをせずに済む

e. 予想されるリスクと不利益

<陽性の結果が得られたとき>

- 家族との関係に問題が生じる可能性、親族に伝える必要性
- 生命保険加入の問題
- 精神的ショックを受ける可能性
- 子どもに遺伝する可能性

<陰性の結果が得られたとき>

- 陰性の結果が出ても VHL 病の可能性は完全に否定できない
- 上記のため VHL 遺伝子が正常でも発症のリスクがある場合もある

家族中に陽性者がいる場合、問題が生じる可能性がある

f. 検査を行わないことの利点、欠点

- ・発症前診断はできないため、一般の臨床診断で対応する
- ・将来に対する病気の発症についての不確実性がある

g. 未成年者では 15 歳までは親権者の同意のみで行える

16 歳以上では親権者とともに対象者の同意も必要となる

h. プライバシーの保護

i. 検査を受けることの自由

上記(a)-(h)の項目について説明して同意(informed consent)を得る。

3. 遺伝的リスクの推定と評価(再発率と浸透率)

- a. 再発率(子孫に遺伝する確率) 50%(2 分の 1)
- b. 浸透率(発症するかどうかの可能性) 100%

4. 遺伝子検査の結果の説明

遺伝子検査の結果は(a)-(d)に該当する。

a. 病的遺伝子変異

VHL 病の場合は病気を発症することが確定する遺伝子異常が塩基配列解析、MLPA 法(大規模の遺伝子欠失を解析する方法)により約 84%で確定できる。また、VHL 病 1 型(Pheo



一)、VHL 病 2 型(Pheo+)が過去の文献的な結果から推定できる。

定期的臨床検査で早期診断が可能である。

b. 病的かどうか判断が困難な変異

SNP(遺伝子多型による一塩基置換)などと判別が困難な変異が時に存在する。家族内の既発症患者の遺伝子検査の結果より推定する。

c. 病的な意義のない変異

d. 異常が認められない場合

この場合は臨床的診断に頼ることとなる。

5. 遺伝子検査後のフォローアップ

検査後は、適宜カウンセリングを継続する。

3. 遺伝カウンセリングの方法

遺伝カウンセリングでは非指示的対応、共感的理解、受容的態度のカウンセリングの3原則を守る必要がある。遺伝カウンセリングでは正確な遺伝医学の知識をわかりやすく伝えることにより、遺伝的問題で悩む患者家族の不安を取り除く、相談者の考え方、感受性、事前の知識、理解力、不安の大きさ、医療に対する信頼感が個々で異なることに注意する。

#### 4. 遺伝カウンセリングの際に考慮すべき事柄

遺伝カウンセリングは、予約制で時と場所を定めて行い、事前に血縁関係のわかる家系図を準備するよう患者に伝えることが望まれる<sup>4)</sup>。<sup>5)</sup>

多くの遺伝病で、そのサポートグループが結成されている。患者の希望があればそのグループに連絡をとることを勧めてもよい。医療者側からは得られない情報、患者は自分だけではないという安堵感が得られる。VHL 病では、ほっと Chain(<http://www.vhl-japan.org/>)という患者会が存在する。

#### 5. その他カウンセリングを行う際に注意すべき項目

就職、結婚、妊娠についても注意を払う。

今後も継続して遺伝カウンセリングができることを保障する。

#### 参考論文

1. ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成 16 年 12 月 28 日全部改正)
2. 遺伝医学関連の学会等(10 学会および研究会). 遺伝学的検査に関するガイドライン. 2003. 日本人類遺伝学会ホームページ. <http://jshg.jp/resources/data/10academies.pdf>

3. 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部編ホームページ

(Genotopia)

<http://genetopia.md.shinshu-u.ac.jp/genetopia/basic/basic2.htm>

4. 執印太郎, 吉川千明, 芦田真吾. Von Hippel-Lindau 病. 宇都宮讓二, 監修. 恒松由紀子, 湯浅保仁, 数間恵子, 他, 編. 家族性腫瘍遺伝カウンセリング—理論と実際—. 東京: 金原出版; 2000.p.297-301.

5. 福島義光. 専門医の行う遺伝カウンセリング. 宇都宮讓二, 監修. 恒松由紀子, 湯浅保仁, 数間恵子, 他, 編. 家族性腫瘍遺伝カウンセリング—理論と実際—. 東京: 金原出版; 2000.p.130-6.

## 8 各腫瘍の経過観察と治療ガイドライン

この項で、各腫瘍の診断治療、経過観察について述べる。過去の経験から VHL 病は幼小児期より発症し、VHL 病の家系内で未発症の者や、遺伝子診断によってすでに潜在性患者と診断を受けている者の場合は発症前のある年齢から CT、MRI などの検査を定期的に受けて経過観察を行うことが必要である。また、治療しても多くの腫瘍は再発性でありさらに経過観察を行う必要がある。この点からいくつかの腫瘍では特に発症前の診断を含む「経過観察」と「診断と治療」という 2 項目に分けて述べる。また、中枢神経系血管芽腫の項では「放射線治療」が特別な治療項目として位置づけられており、その評価を述べる必要があると考えられたので別項目として入れた。

### 1> 中枢神経系血管芽腫

#### 1. 経過観察

##### 要約

- ハイリスク群(遺伝子検査陽性例、または家族歴がある場合、他臓器の発症で VHL 病と診断された場合)は 11 歳より 2 年毎に造影 MRI 検査を行う。
- 小脳など: 2cm 以下、脊髄 1cm 以下の無症候性腫瘍でも嚢胞や腫瘍周囲に浮腫を伴う場合は急速に増大する可能性があるため 1)、半年～1 年に 1 回の経過観察を行う。

## 解説

Lonserらの報告<sup>1)</sup>によると、脳脊髄血管芽腫の平均(範囲)発症年齢は、部位別でそれぞれ、小脳 33(9~78)歳、脳幹 32(12~46)歳、脊髄 33(12~66)歳である。このデータをもとに、他の臓器病変の発症が先行し、VHL病と診断された場合は、11歳から脳脊髄MRI(造影 T1、T1、T2、Flair 像)を2年に1回行う。症候性腫瘍もしくは無症候性腫瘍(小脳:2cm以上、脊髄1cm以上)が発見された時点で摘出術もしくは定位照射を行う。そのサイズ以下の無症候性腫瘍でも嚢胞や腫瘍周囲に浮腫を伴う場合は急速に増大する可能性がある<sup>2)</sup>、半年~1年に1回の経過観察を行う。

## 2. 外科的治療

### 要約

- 中枢神経系の血管芽腫は症候性のものは脳幹深部髄内腫瘍を除いて手術摘出を行う。
- 無症候性腫瘍には原則的には症候性となったときに行うが脊髄腫瘍では1cm以上、または増大傾向があるものは無症状でも手術が推奨される。

### 解説

中枢神経系の血管芽腫は主に小脳、脳幹、脊髄に発生する。MRIにて腫瘍が確認された症候性のものは脳幹深部髄内腫瘍の場合を除いて基本的に腫瘍摘出術が推奨される。脊髄腫瘍と脳幹部腫瘍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。実質性の腫瘍は全摘出を行い、嚢胞を伴う腫瘍は、壁在結節のみ摘出する。

無症候性の腫瘍に関しては、腫瘍実質・嚢胞ともに一定速度で増大するとは限らず、ある時期に急速に増大することがあるので定期的な MRI 検査を継続することが重要である。また嚢胞は実質腫瘍よりも増大速度が速いため注意が必要である。

小脳の無症候性腫瘍は症候性になってから手術を行うことを原則とするが、1)直径が 2cm 以上、2)画像上腫瘍または嚢胞の急速に拡大をみたものは無症候性であっても手術による摘出が推奨される。

脊髄腫瘍は無症候性でも、1)1cm 以上、2)腫瘍の周辺に浮腫を伴うもの、または 3)定期的な MRI により腫瘍または嚢胞の増大がみられるものは摘出を行う<sup>9)</sup>。

脳幹部腫瘍は、症候性または 1cm 以上の無症候性のもので、なおかつ脳幹表面に位置するものは早期手術による摘出術を考慮する。脳幹深部に存在するものは手術による摘出が困難なものもあり放射線治療も考慮する(第 9 章 フローチャート参照)。

### 3.放射線治療

#### 要約

- 外科手術が困難な場合、定位放射線治療が考慮される。
- 脊髄・脳幹部発生のもも含めて効果は期待される。
- 無症候性病変に対する予防的照射は勧められない。
- 腫瘍制御率は治療後5年で8割ほどである。
- 拡大する嚢胞には適切な治療法ではない。

#### 解説

放射線治療は、症候性となったものあるいは増大傾向を続ける腫瘍に対して、手術摘出リスクが高く適応でないと判断される時に第2選択肢として用いられる。文献上の報告例では定位放射線治療による腫瘍制御率(少なくとも腫瘍が増大しない)は治療後5年で80%以上である。2009年のMossらの報告では、定位放射線治療をされた31例82病変での局所制御率は、3年で85%、5年で82%であったとされる。5例で放射線壊死(平均腫瘍辺縁線量28.2Gy)が発生し、そのうちの2例が症候性であった。一方、照射前に症候性であった41病変中の36病変(88%)で臨床症状が改善した。しかし2010年にAsthagiriらは治療後5年の腫瘍制御率はMossらの報告同様83%であるが、10年では61%、15年では51%まで低下することを報告している。脊髄血管芽腫の治療成績は頭蓋内病変と同様である。拡大する嚢胞成分が問題となる例には放射線治療の選択は適切ではない。VHL特有の問題は、定位放射線治療をした腫瘍に近接した部位

に新たに腫瘍が増大した場合に、追加の照射では放射線照射野の重複が生じることである。

## 2>内耳リンパ嚢腫

### 要約

- 経過観察: 11歳から2年毎に中枢神経系血管芽腫スクリーニングと同時にMRIと聴力検査にて診断する。
- 診断と治療: 診断は、症状・聴力検査・画像診断(MRI, CT)によって行われ、発見された場合は聴力低下に注意しながら積極的に手術を行う。

### 解説

#### 1.経過観察

VHL病に伴う内耳リンパ嚢腫は、欧米ではVHL病患者の11～16%に発症することが報告され<sup>23-25)</sup>、内耳リンパ嚢腫全体の5～15%がVHL病に伴うものとされる<sup>25)</sup>。VHL病の場合、内耳リンパ嚢腫の発症時期は、11～63歳で平均22歳頃と考えられるため<sup>24,26)</sup>、内耳リンパ嚢腫のスクリーニングは、11歳から2年毎に中枢神経系血管芽腫のスクリーニングと同時に聴力検査(audiometry)と頭部の高解像度MRI(T1強調像、造影T1強調像、T2強調像、Flair像)を行う<sup>3)</sup>。スクリーニングで内耳リンパ嚢腫が認められれば積極的に手術を行うことが薦められる<sup>27-29)</sup>。手術を行って腫瘍が残存している場合は再手術を行うか、放射線治療を行って、半年～1年毎に聴力検査、MRI、CTにてフォローアップを行う。また片側の内耳リンパ嚢腫を伴うVHL病患者の約30%は対側の内耳リンパ嚢腫もいずれ発症するため<sup>29)</sup>、



片側の内耳リンパ嚢腫を治療した場合は、対側も含め1年毎にMRI、聴力検査にて経過観察する。

## 2. 診断と治療

内耳リンパ嚢腫の診断は、臨床症状、画像診断、聴力検査(audiometry)により行う。臨床症状は、聴力低下(95%)、耳鳴(92%)、眩暈(62%)、耳閉感(29%)、顔面神経麻痺(8%)を呈する<sup>29)</sup>。画像診断では描出されない微小な内耳リンパ嚢腫も存在するが<sup>30)</sup>、内耳リンパ嚢腫が画像診断で描出されている場合は、頭部MRIの造影T1強調像で造影病変として描出される(100%)、微小な内耳リンパ嚢腫は頭部MRIのFlair像で膜迷路内の血腫を示唆する高信号として描出される(38%)<sup>28)</sup>。頭部の高解像度CTでは内リンパ管の骨融解像として描出される<sup>27)</sup>。聴力検査では、段階的な聴力低下(43%)または急速進行性の聴力低下(43%)を認め、緩徐進行性の聴力低下(14%)は少ない<sup>29)</sup>。早期の内耳リンパ嚢腫では、比較的低音域から聴力が障害される傾向がある<sup>29, 30)</sup>。

内耳リンパ嚢腫の治療は、原則として外科的切除である<sup>27-29)</sup>。腫瘍は小さくても突然聴力消失をきたすことがあるので発見されたら治療を早期に計画する<sup>27, 29)</sup>。一度聴力を失えばその回復は非常に困難であり、早い段階で症状を監視し慎重に対処することは聴覚を温存するためには重要である。手術方法は、腫瘍の大きさによって異なるが、多くの場合(73%)後迷路錐体切除法(retrolabyrinthine petrosectomy)により行われ<sup>27, 28)</sup>、腫瘍を摘出する。腫瘍が小さく内耳リンパ嚢内に留まっていれば聴力の温存が可能であ

る<sup>27)</sup>。別の手術アプローチとして経耳法(12%)、前/後 S 状静脈洞法(9%)、経迷路あるいは側頭下/経迷路法(6%)で行われる場合もある<sup>28)</sup>。易出血性で大きな腫瘍では術前に塞栓術が有効な場合がある<sup>28)</sup>。術後の症状では、聴力は術後 97%で不変か改善し、低下は 3%であった。眩暈は術後 86%で消失し、14%で改善した。耳鳴は、術後 96%で消失したが、4%では不変であった。耳閉感は術後 77%で消失したが、23%では不変であった。顔面神経麻痺は術後 75%で改善したが 25%では不変であった<sup>28)</sup>。放射線治療は腫瘍が残存した場合に行われることがあり、その効果は定まっていないものの有用性が示唆されている<sup>28)</sup> (第 9 章フローチャート参照)。

### 3> 網膜血管腫

#### 要約

- 新生児より経過観察を開始する。
- 眼底検査により診断するが、蛍光眼底造影検査などの補助検査も重要である。
- 治療の基本は網膜光凝固であり合併症に対して手術を行う。傍視神経乳頭型では網膜光凝固が不可能な場合もある。

#### 解説

##### 1. 経過観察<sup>31, 32)</sup>

新生児で眼底検査を行う。眼底病変を認めない場合、3 年毎に観察する。病変を認め視力に影響を及ぼす場合は適宜、影響を及ぼす可能性の低い場合は 1 年毎に観察する。

他臓器病変を認めため眼底検査を行う場合は、病変を認めなければ2年毎に観察する。病変を認め視力に影響を及ぼす場合は適宜、視力に影響を及ぼす可能性の低い場合は1年毎に観察する。

## 2. 検査<sup>31, 32)</sup>

眼底検査と細隙灯顕微鏡検査により診断する。病変を認める場合は蛍光眼底造影検査、網膜光干渉断層検査、超音波検査を行う。

## 3. 治療

### a. 周辺部型

網膜滲出性病変があれば網膜光凝固を行う<sup>33)</sup>。網膜光凝固には病巣血管凝固と栄養血管凝固の2種類がある。合併症に対しては強膜内陷術や硝子体手術を行う。網膜冷凍凝固については慎重な実施が望ましい。

### b. 傍視神経乳頭型

網膜滲出性病変を認め網膜光凝固可能な場合は網膜光凝固を行う<sup>33)</sup>。不可能な場合の治療法は確立されていない。生物学的製剤硝子体注射<sup>34)</sup>や光線力学療法<sup>35)</sup>の効果が報告されているが、各施設の倫理委員会で審査を受ける必要がある(第9章 フローチャート参照)。

## 4>褐色細胞腫

### 要約

- VHL 病 2 型家系では、2 歳より問診と尿・血液のホルモン検査を開始、10 歳より画像検査を導入し他の腹部病変と同時にスクリーニングを行う。
- 手術では可能な限り副腎部分切除を行い、皮質機能温存をはかる。また腹腔鏡などの低侵襲手技がすすめられる。

### 解説

VHL では褐色細胞腫の発症がない家系(1 型家系、VHL type1)と、好発する家系(2 型家系、type2)が知られており、後者では 90%以上の患者で褐色細胞腫の発症がみられる家系もある<sup>36, 37)</sup>。発症年齢は 3 歳と早期からみられることがある。一方、VHL 例は一般例よりホルモン活性、臨床症状が軽いものが多い<sup>38-42)</sup>。

#### 1.経過観察

家族歴より発症の可能性がある場合(VHL type2 家系)。

- a. (2 歳～生涯): 1×/年で、
  1. 問診(褐色細胞腫に特有な症状の聴取)
  2. 生化学検査
    1. (スクリーニング検査)随時尿メタネフリン・ノルメタネフリン(Cr 補正)(基準値上限の 3 倍以上を陽性)