

2. 24 時間酸性蓄尿による、メタネフリン、ノルメタネフリン検査、アドレナリン、ノルアドレナリン検査(基準値上限の 3 倍以上を陽性)
3. 血中カテコールアミン検査(基準値上限の 2 倍以上を陽性)

b. (10 歳以上で画像検査導入、他の腹部病変も同時にスクリーニング):

腹部超音波 1×/年、腹部 MRI 1×/2~3 年

c. (20 歳以上~生涯):

腹部 CT 1×/1~2 年

なお、MIBG シンチは被検者の負担が大きいため確定診断に用い、通常のスクリーニングとしてはおすすめしない。

## 2. 診断と治療

診断は一般例の褐色細胞腫と同様に行う。一方、画像検査で偶然みつかった、小さな非機能性のものでは経過観察が可能である。この場合、~1×/6 カ月のフォロー検査を行い、1)生化学検査が陽性化、2)腫瘍が 3.5cm 以上に増大、あるいは、3)他の手術を予定する時点で褐色細胞腫の手術をすすめる<sup>43)</sup>。治療は通常例と同様に切除手術を行う。VHL では同時性、異時性に多発し、複数回の手術の可能

性があるので、可能な限り部分切除により副腎皮質機能の温存をはかる。また腹腔鏡などの低侵襲手技がすすめられる<sup>43, 44)</sup>。

### 3. 鑑別診断

鑑別診断としては、VHL 病以外の褐色細胞腫を発症する遺伝性疾患、すなわち多発性内分泌症(MEN)、神経線維腫症 I 型(NF1)(レックリングハウゼン病)、遺伝性傍神経節腫症候群(コハク酸脱水素酵素(Succinate Dehydrogenase: SDH)変異陽性傍神経節腫)などを考慮する。

## 5> 腎腫瘍

### 要約

#### 経過観察

- 腎腫瘍診断のためのスクリーニングは 15 歳に開始し、生涯にわたり経過観察する。診断方法としては Dynamic CT(造影早期 CT)が推奨される。
- 腫瘍径が 2cm を超えたところで治療を考慮する。治療法としては腎温存手術が推奨される。
- 腎嚢胞については、サイズにかかわらず経過観察が推奨される。

### 解説

#### 1. 腎腫瘍のスクリーニング(診断)および経過観察

VHL 病に伴う腎腫瘍の発症時期は 15 歳前後と考えられているため、腎腫瘍のスクリーニングは 15 歳に開始する。画像診断法としては、Dynamic CT が最も優れているが、腎機能障害がある場合は MRI を

用いる。尚、VHL 病に伴う腎腫瘍と Birt-Hogg-Dube (BHD)に伴う腎腫瘍が両側性、多発性という面で類似するが、Dynamic CT で鑑別可能であるとされている。

経過観察中に腫瘍性病変が確認された場合、年 1~2 回画像診断を行い、腫瘍径が 2cm になるまで経過観察する。腫瘍径が 2cm になった段階で腎病変に対する治療を考慮する。腎内に腫瘍性病変を認めない場合は、3 年毎に画像診断を行う。腎腫瘍は生涯にわたって発症のリスクがあるため、経過観察については生涯にわたり行う必要がある。また、腫瘍の悪性化のため不良な予後を呈することもあり、注意が必要である。

## 2. 腎腫瘍の治療

腫瘍病変(固形腫瘍および嚢胞内腫瘍)が 2cm 以上になった時点で、腫瘍に対する治療を勧める。以前は、欧米のガイドラインに従い 3cm を基準としていたが、腎温存手術を考えた場合小径で治療を開始したほうが有利なこと、近年凍結療法のような低侵襲治療が可能になったことを考慮して、2cm をカットオフとすることとした<sup>45)</sup>。手術の基本は、腎温存手術(腎部分切除術または腫瘍摘出術)であるが、腫瘍の存在部位(中心部発生例など)、腫瘍発見時の腫瘍径が大きいものや腫瘍数が多数であるなどの理由で腎温存手術が技術的に困難な場合は腎全摘除術も選択される<sup>46)</sup>。また近年施設によっては凍

結治療が実施可能となっている。腎嚢胞については、サイズにかかわらず経過観察が推奨される(第9章 フローチャート参照)。

## 6> 膵神経内分泌腫瘍

### 1. 経過観察

#### 要約

- 包括的な腹部臓器の経過観察の一環として15歳よりDynamic CT検査を行う。
- P-NETのない場合、3年毎に腹部Dynamic CT検査を行う。
- P-NETがあり、遠隔転移のない場合は治療適応について検討する。6～12カ月後に腹部Dynamic CTを再検し、2つの予後因子(①最大腫瘍サイズ $\geq 2\text{cm}$ 、②腫瘍の倍増速度 $\leq 500$ 日)の数により次回の検査時期ならびに治療適応を決定する。
- 予後因子=0: 2～3年後に腹部Dynamic CT検査を行う。
- 予後因子=1: 6～12カ月後に再度腹部Dynamic CT検査を行う。
- 予後因子=2: 治療を行う。
- P-NETがあり、遠隔転移を伴っている場合、治療を行う。

#### 解説

VHL病の8～17%の症例において膵神経内分泌性腫瘍(pancreatic neuroendocrine tumor; P-NET)の合併がみられる<sup>47)</sup>。VHL病に合併するP-NETのほとんどは非機能性で無症候性であるが<sup>47-49)</sup>、若年より腹部のサーベイランス検査が開始されるため、一般の非機能性P-NETに比べ早期に発見されることが多く<sup>50)</sup>、また、診断時に遠隔転移のみられる症例は11～20%と少ない<sup>50)</sup>。VHL病の有無によらずP-NETの発育は一般に緩徐である。P-NETが死亡原

因となる症例は NIH(National Institutes of Health)における検討によると<sup>52)</sup>、VHL 病全体の 0.3%(総数 633 例での検討)、P-NET を合併した VHL 病の 1.9%(総数 108 例での検討)であり、予後は比較的良好である<sup>48)</sup>。VHL 病における P-NET は褐色細胞腫との合併が多い傾向にあるが<sup>50, 51)</sup>、定説は得られていない<sup>52)</sup>。

これまで P-NET を合併した VHL 病の最年少報告例は 12 歳(女性)で<sup>53)</sup>、16 歳の報告例<sup>48)</sup>が続く。腎腫瘍に対するサーベイランスは 15 歳から開始されること、放射線被曝の影響、造影剤による腎障害などを考慮し、包括的な腹部臓器のサーベイランスとして 15 歳より腹部 Dynamic CT 検査を開始する(第 9 章 経過観察フローチャート参照)。小さい P-NET の描出感度は Dynamic CT 検査が最も優れているが<sup>54)</sup>、超音波内視鏡(EUS)が最も優れているとの報告もある。肝転移病変では MRI が有効なこともある<sup>55)</sup>。

初回の腹部 CT サーベイランス(15 歳時)において P-NET のない場合は、3 年後(毎)の腹部 Dynamic CT 検査が推奨される。本邦の最近の疫学調査によれば、P-NET 診断時に遠隔転移が認められた症例は、7.5%と VHL 病のない P-NET 患者と比較し少ない<sup>56)</sup>。P-NET があり、遠隔転移を伴っている症例は治療適用となる(下記「診断と治療」を参照)。P-NET のサーベイランスにおいて問題となるのは、P-NET があり遠隔転移のない症例の取り扱いである。一般の非機能性 P-NET は、すべて手術の適応と考えられている<sup>57, 58)</sup>、また I 型多発性内分泌腺腫症患者に発症した非機能性 P-NET も、肝転移が認

められる前に早期に手術すべきと考えられている<sup>59)</sup>。しかし VHL 病における P-NET は、1)多発あるいは再発が多いこと、2)VHL 病では腎腫瘍合併例も少なくなく、それだけで複数回の手術が必要なことがあることから P-NET 手術適応の決定には慎重を要する。

P-NETを合併した VHL 病の予後因子として、①最大腫瘍径 $\geq 3\text{cm}$ 、② VHL 遺伝子エクソン 3 の変異、③腫瘍の増殖速度 $\leq 500$  日の 3 つが報告されている<sup>48)</sup>。これら 3 つの予後因子のない症例あるいは 1 因子のみを有する症例では遠隔転移がみられないのに対し、2 因子をもつ症例では 33%、3 因子を有する症例では 67%に遠隔転移が見られる<sup>48)</sup>。しかし、遺伝子検査は全症例で施行されないこと、遺伝子異常の検出率は 80%程度であることより<sup>60)</sup>、わが国の VHL 病サーベイランスに遺伝子検査結果を含むのは時期尚早と考えられる。

一方、腫瘍の最大径、増殖速度は、手術適応を判断するうえで重要な因子である。P-NET があり遠隔転移のない症例では、腫瘍の増殖速度の判定のため、6~12 カ月後に再度腹部 Dynamic CT 検査を行う。この際、腫瘍径 $\geq 2\text{cm}$  の症例ではより短い検査間隔(6 カ月後)、腫瘍径 $< 2\text{cm}$  の症例では 1 年後の再検査が推奨される。なお、上記のように遺伝子検査結果を予後因子から除外したこと、2cm 径の P-NET でも遠隔転移のある症例があること<sup>48)</sup>、一般の(VHL 病のない)非機能性 P-NET では腫瘍径にかかわらず手術が推奨されていること<sup>57, 58)</sup>を考慮し、予後因子における最大腫瘍径を 2cm 以上とした。

2 回目のサーベイランス CT 検査により 2 つの予後因子(①最大腫瘍サイズ $\geq 2\text{cm}$ 、②腫瘍の倍増速度 $\leq 500$  日)を判定し、経過観察ならびに治療適応を決定する。すなわち、2 つの予後因子のない症例は 2~3 年後に、1 因子をもつ症例では 6~12 カ月後に 3 回目のサーベイランス CT 検査を行う(第 9 章 経過観察フローチャート参照)。一方、2 因子とも陽性の症例は転移の可能性が高く、何らかの治療が必要である。

## 2. 診断と治療

### 要約

- 治療適応ありとされる症例には以下の原則に従い治療を行う。
- 遠隔転移の有無にかかわらず、切除可能な症例は手術を行う。
- 手術は腫瘍核出術を基本とし、可能な限り膵機能を温存する術式を考慮する。
- 手術不可能、非根治手術または術後に再発した症例では、治療にあたり腫瘍の分化度(WHO 分類)を考慮する。
- NET G1、G2 の場合、分子標的薬(エベロリムス(アフィニトール)、スニチニブ(スーテント)が推奨される。
- Neuroendocrine carcinoma(NEC)が VHL 病に合併することは稀であるが、合併した場合は膵・消化管 NET 診療ガイドラインに準じて治療する。
- 肝転移が存在する場合、局所療法も考慮する。

### 解説

WHO では P-NET を生物学的活性、転移の有無、Ki-67/MIB-1 指数、病理組織学的分化度、血管への浸潤、腫瘍径に基づいて、高分化型膵神経内分泌腫瘍、高分化型膵神経内分泌癌、低分化型膵神経内分泌癌に分類してきた。(表 1)<sup>61, 62)</sup>。WHO 分類は 2010 年にさ

らに改訂され、NET G1、G2、NEC(neuroendocrine carcinoma)と分類された。旧分類との対比を表 2 に示す<sup>63)</sup>。また、VHL 病における P-NET はほとんど非機能性である。また VHL 病に NEC を合併することは非常に少ない。上記のサーベイランスにより治療適応ありとされる症例には以下の原則に従い治療を行う(第 9 章 治療フローチャート参照)。すなわち、遠隔転移の有無にかかわらず、切除可能な腫瘍は核出術を行う。手術は腫瘍核出術を基本とし、可能な限り臓機能を温存する術式を考慮する。また、P-NET の手術に際し、他の腹部臓器の合併疾患に対する手術時期も考慮する。手術不可能、非根治手術または術後に再発した症例では組織学的検索を行う。

2013 年に本邦ではじめて「膵・消化管神経内分泌腫瘍(NET)診療ガイドライン」が発表されたが<sup>64)</sup>、WHO 分類 2010 における NET G1、G2 の場合、分子標的薬のエベロリムス(アフィニトール)やスニチニブ(スーテント)が推奨されている NEC の合併は非常に少ないが、その場合ガイドラインに従って化学療法を行う<sup>64)</sup>。Octreotide(サンドスタチン LAR)投与が切除不能の高分化型非機能性の中腸神経内分泌腫瘍の予後を改善したとの報告がある(PROMID 試験)<sup>65)</sup>が、非機能性 P-NET における Octreotide の腫瘍進展抑制効果については、有効とする報告があるも<sup>66)</sup>本邦で保険適応はない。なお、いずれの組織型でも肝転移が存在する場合は、塞栓術、ラジオ波焼灼などの局所療法も考慮すべきである<sup>56,67,68)</sup>。



表 1 P-NET の WHO 分類

WHO 分類	高分化型 膵神経内分泌腫瘍	高分化型 膵神経内分泌癌	低分化型 膵神経内分泌癌
生物学的活性	良性/低悪性度	低悪性度	高悪性度
転移	-	+/-	+
Ki-67/MIB-1 指数 (%)	< 2	2 ~ 20	> 20
病理組織学的分化度	高分化	高分化	低分化
血管浸潤	-	+	+

表 2 膵内分泌腫瘍の WHO 病理組織分類(2000 年、2010 年)

WHO 2000	WHO 2010
1 Well-differentiated endocrine tumor (WDET)	1 NET G1 高分化 G1: 細胞分裂数 <2 個 /10 高倍視野 and/or ≤ 2% Ki-67 index
2 Well-differentiated endocrine carcinoma (WDEC)	2 NET G2 高分化 G2: 細胞分裂数 2 ~ 20 個 /10 高倍視野 and/or 3 ~ 20% Ki-67 index
3 Poorly-differentiated endocrine carcinoma / small cell carcinoma (PDEC)	3 NEC (large cell or small cell type) 低分化 G3: 細胞分裂数 >20 個 /10 高倍視野 and/or >20% Ki-67 index

NET: neuroendocrine tumor NEC: neuroendocrine carcinoma

## 7> 膵嚢胞性病変(漿液性嚢胞腺腫)

### 要約

#### 膵嚢胞性病変の経過観察

- 臨床症状(他臓器の圧迫症状など)のない場合、特に経過観察の必要はない。

P-NET に対する経過観察に際し膵嚢胞性病変についても評価する。

#### 膵嚢胞性病変の診断治療

- 臨床症状(他臓器の圧迫症状)の出現時に切除術を考慮する。

### 解説

VHL 病の 7~71%の症例において膵嚢胞性病変がみられ、組織型の判明した症例ではほとんどが漿液性嚢胞腺腫(Serous cystadenoma: SCA)である<sup>69-71)</sup>。膵臓 SCA の悪性化はごくまれであり、嚢胞径が大きくなり他臓器の圧迫症状などの臨床症状が出現するまで、経過観察あるいは治療の必要はない<sup>72)</sup>。ただし、成人の VHL 症例では、悪性化する可能性のある他の膵嚢胞性病変(膵管内乳頭粘液性腫瘍および粘液性嚢胞腫瘍)との鑑別に注意が必要である。

## 8>精巣上体嚢腫

### 要約

- 診断は触診と超音波検査によって行う。
- 一般に無症状であり悪性化のおそれはなく治療の必要はない。

### 解説

男性患者で1型、2型にかかわらず同じ頻度で25-60%の患者に10歳代で発生する。片側性、両側性、多発性である。平均10×14mm程度の大きさとなる。症状としては陰嚢の違和感などがある。病的には拡張した精管の像であり多発性嚢胞を示す<sup>72)</sup>。両側性の場合には不妊症の可能性がある。ただし不妊を防ぐ方法はない。診断は触診と超音波検査によって行う<sup>72, 73)</sup>。鑑別診断は精巣腫瘍があげられる。悪性化の可能性はないため腫瘍摘出などの治療は必要なく保存的な経過観察でよい。(第9章 フローチャート参照)。

1. 中樞神經系血管芽腫

1. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet*. 2003;361:2059-67.
2. Ammerman JM, Lonser RR, Dambrosia J, et al. Long-term natural history of hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease: implications for treatment. *J Neurosurg*. 2006;105:248-55.
3. Wanebo JE, Lonser RR, Glenn GM, et al. The natural history of hemangioblastomas of the central nervous system in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg*. 2003;98:82-94.
4. Jagannathan J, Lonser RR, et al. Surgical management of cerebellar hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg*. 2008;108(2):210-22.
5. Lonser RR, Weil RJ, Wanebo JE, et al. Surgical management of spinal cord hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg*. 2003;98(1):106-16.
6. Weil RJ, Lonser RR, DeVroom HL, et al. Surgical management of brainstem hemangioblastomas in

- patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg.* 2003;98(1):95-105.
7. Ammerman JM, Lonser RR, Dambrosia J, et al. Long-term natural history of hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease: implications for treatment. *J Neurosurg.* 2006; 105(2):248-55.
  8. Kanno H, Yamamoto I, Nishikawa R, et al. Spinal cord hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *Spinal Cord.* 2009;47(6):447-52.
  9. Van Velthoven V, Reinacher PC, Klisch J, et al. Treatment of intramedullary hemangioblastomas, with special attention to von Hippel-Lindau disease. *Neurosurgery.* 2003;53: 1306-14.
  10. Ammerman JM, Lonser RR, Dambrosia J, et al. Long-term natural history of hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease: implications for treatment. *J Neurosurg.* 2006;105:248-55.
  11. Chang SD, Meisel JA, Hancock SL, et al. Treatment of hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease with linear accelerator-based radiosurgery. *Neurosurgery.* 1998;43(1):28-34; discussion 34-5.
  12. Jawahar A, Kondziolka D, Garces YI, et al. Stereotactic radiosurgery for hemangioblastomas of the

- brain. *Acta Neurochir(Wien)*. 2000;14(26):641-4;  
discussion 644-5.
13. Kano H, Niranjana A, Mongia S, et al. The role of stereotactic radiosurgery for intracranial hemangioblastomas. *Neurosurgery*. 2008;63(3):443-50;  
discussion 450-1.
  14. Koh ES, Nichol A, Millar BA, et al. Role of fractionated external beam radiotherapy in hemangioblastoma of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(5):1521-6.
  15. Matsunaga S, Shuto T, Inomori S, et al. Gamma knife radiosurgery for intracranial haemangioblastomas. *Acta Neurochir(Wien)*. 2007;149(10):1007-13;  
discussion 1013.
  16. Moss JM, Choi CY, Adler JR Jr, et al. Stereotactic radiosurgical treatment of cranial and spinal hemangioblastomas. *Neurosurgery*. 2009;65(1):79-85;  
discussion 85.
  17. Niemela M, Lim YJ, Soderman M, et al. Gamma knife radiosurgery in 11 hemangioblastomas. *J Neurosurg*. 1996;85(4):591-6.

18. Park YS, Chang JH, Chang JW, et al. Gamma knife surgery for multiple hemangioblastomas. J Neurosurg. 2005; 10(2 Suppl):97-101.
19. Patrice SJ, Sneed PK, Flickinger JC, et al. Radiosurgery for hemangioblastoma: results of a multiinstitutional experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1996; 35(3):493-9.
20. Smalley SR, Schomberg PJ, Earle JD, et al. Radiotherapeutic considerations in the treatment of hemangioblastomas of the central nervous system. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1990; 18: 1165-71.
21. Tago M, Terahara A, Shin M, et al. Gamma knife surgery for hemangioblastomas. J Neurosurg. 2005; 102(Suppl): 171-4.
22. Wang EM, Pan L, Wang BJ, et al. The long-term results of gamma knife radiosurgery for hemangioblastomas of the brain. J Neurosurg. 2005; 10(2 Suppl):225-9.

## 2.内耳リンパ嚢腫

23. Choo D, Shotland L, Mastroianni M, et al. Endolymphatic sac tumors in von Hippel-Lindau disease. J Neurosurg. 2004; 100:480-7.

24. Manski TJ, Heffner DK, Glenn GM, et al. Endolymphatic sac tumors. A source of morbid hearing loss in von Hippel-Lindau disease. *JAMA*. 1997;277:1461-6.
25. Binderup ML, Bisgaard ML, Harbud V, et al. Von Hippel-Lindau disease (vHL). National clinical guideline for diagnosis and surveillance in Denmark. 3rd edition. *Dan Med J*. 2013;60:B4763.
26. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet*. 2003;361:2059-67.
27. Kim HJ, Butman JA, Brewer C, et al. Tumors of the endolymphatic sac in patients with von Hippel-Lindau disease: implications for their natural history, diagnosis, and treatment. *J Neurosurg*. 2005;102:503-12.
28. Kim HJ, Hagan M, Butman JA, et al. Surgical resection of endolymphatic sac tumors in von Hippel-Lindau disease: findings, results, and indications. *Laryngoscope*. 2013;123:477-83.
29. Lonser RR, Kim HJ, Butman JA, et al. Tumors of the endolymphatic sac in von Hippel-Lindau disease. *N Engl J Med*. 2004;350:2481-6.
30. Binderup ML, Gimsing S, Kosteljanetz M, et al. von Hippel-Lindau disease: deafness due to a



non-MRI-visible endolymphatic sac tumor despite targeted screening. *Int J Audiol*. 2013;52:771-5.

### 3. 網膜血管腫

31. Dollfus H, Massin P, Taupin P, et al. Retinal hemangioblastoma in von Hippel-Lindau disease: a clinical and molecular study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(9):3067-74.
32. Webster AR, Maher ER, Moore AT. Clinical characteristics of ocular angiomatosis in von Hippel-Lindau disease and correlation with germline mutation. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(3):371-8.
33. Singh AD, Nouri M, Shields CL, et al. Treatment of retinal capillary hemangioma. *Ophthalmology*. 2002;109(10):1799-806.
34. Aiello LP, George DJ, Cahill MT, et al. Rapid and durable recovery of visual function in a patient with von hippellindau syndrome after systemic therapy with vascular endothelial growth factor receptor inhibitor su5416. *Ophthalmology*. 2002;109(9):1745-51.
35. Schmidt-Erfurth UM, Kusserow C, Barbazetto IA, et al. Benefits and complications of photodynamic therapy

of papillary capillary hemangiomas. *Ophthalmology*. 2002; 109(7): 1256-66.

#### 4. 褐色細胞腫

36. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet*. 2003; 361(9374): 2059-67.
37. Chen F, Kishida T, Yao M, et al. Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene: correlations with phenotype. *Hum Mutat*. 1995; 5(1): 66-75.
38. Walther MM, Reiter R, Keiser HR, et al. Clinical and genetic characterization of pheochromocytoma in von Hippel-Lindau families: comparison with sporadic pheochromocytoma gives insight into natural history of pheochromocytoma. *J Urol*. 1999; 162(3 Pt 1): 659-64.
39. Gimenez-Roqueplo AP, Lehnert H, Mannelli M, et al. European Network for the Study of Adrenal Tumours(ENS@T) Pheochromocytoma Working Group. Pheochromocytoma, new genes and screening strategies. *Clin Endocrinol(Oxf)*. 2006; 65(6): 699-705.
40. Eisenhofer G, Lenders JW, Linehan WM, et al. Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting

pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. N Engl J Med. 1999; 340(24):1872-9.

41. Eisenhofer G, Walther MM, Huynh TT, et al. Pheochromocytomas in von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2 display distinct biochemical and clinical phenotypes. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(5):1999-2008.
42. Eisenhofer G, Huynh TT, Elkahloun A, et al. Differential expression of the regulated catecholamine secretory pathway in different hereditary forms of pheochromocytoma. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2008;295(5):E1223-33.
43. Maranchie JK, Walther MM. Early identification of patients with von Hippel-Lindau disease at risk for pheochromocytoma. Curr Urol Rep. 2001;2(1):24-30.
44. Yip L, Lee JE, Shapiro SE, et al. Surgical management of hereditary pheochromocytoma. J Am Coll Surg. 2004; 198(4):525-34; discussion 534-5.

## 5. 腎腫瘍

45. Littrup PJ, Ahmed A, Aoun HD, et al. CT-guided percutaneous cryotherapy of renal masses. *J Vasc Interv Radiol.* 2007;18(3):383-92.
46. Matin SF, Ahrar K, Wood CG, et al. Patterns of intervention for renal lesions in von Hippel-Lindau disease. *BJU Int.* 2008;102(8):940-5.

## 6. 睪神經内分泌腫瘍

47. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet.* 2003;361:2059-67.
48. Blansfield JA, Choyke L, Morita SY, et al. Clinical, genetic and radiographic analysis of 108 patients with von Hippel-Lindau disease(VHL) manifested by pancreatic neuroendocrine neoplasms(PNETs). *Surgery.* 2007;142: 814-8.
49. Hough DM, Stephens DH, Johnson CD, et al. Pancreatic lesions in von Hippel-Lindau disease: prevalence, clinical significance, and CT findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1994;162:1091-4.
50. Yamasaki I, Nishimori I, Ashida S, et al. Clinical characteristics of pancreatic neuroendocrine tumors in