

Japanese patients with von Hippel-Lindau disease.

Pancreas. 2006;33:382-5.

51. Binkovitz LA, Johnson CD, Stephens DH. Islet cell tumors in von Hippel-Lindau disease: increased prevalence and relationship to the multiple endocrine neoplasias. AJR Am J Roentgenol. 1990;155:501-5.
52. Hammel PR, Vilgrain V, Terris B, et al. Pancreatic involvement in von Hippel-Lindau disease. The Groupe Francophone d'Etude de la Maladie de von Hippel-Lindau. Gastroenterology. 2000;119:1087-95.
53. Langrehr JM, Bahra M, Kristiansen G, et al. Neuroendocrine tumor of the pancreas and bilateral adrenal pheochromocytomas. A rare manifestation of von Hippel-Lindau disease in childhood. J Pediatr Surg. 2007;42:1291-4.
54. Plockinger U, Rindi G, Arnold R, et al. European Neuroendocrine Tumour Society. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society(ENETS). Neuroendocrinology. 2004;80:394-424.
55. Reznick RH. CT/MRI of neuroendocrine tumours. Cancer Imaging. 2006;6:S163-77

56. Igarashi H, Ito T, Nishimori I, et al. Pancreatic involvement in Japanese patients with von Hippel-Lindau disease: results of a nationwide survey. *J Gastroenterol* 49:511-16, 2014.
57. Triponez F, Goudet P, Dosseh D, et al. French Endocrine Tumor Study Group. Is surgery beneficial for MEN1 patients with small (≤ 2 cm), nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumor? An analysis of 65 patients from the GTE. *World J Surg*. 2006; 30:654-62.
58. Lairmore TC, Chen VY, DeBenedetti MK, et al. Duodenopancreatic resections in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg*. 2000;231:909-18.
59. Imamura M. Recent standardization of treatment strategy for pancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol*. 2010; 16:4519-4525.
60. Hattori K, Teranishi J, Stolle C, et al. Detection of germline deletions using real-time quantitative polymerase chain reaction in Japanese patients with von Hippel-Lindau disease. *Cancer Sci*. 2006;97:400-5.
61. Solcia E, Kloppel G, Sobin LH. *Histological Typing of Endocrine Tumours*, ed 2. WHO International Histological Classification of Tumours. Berlin: Springer, 2000.

62. Kloppel G, Anlauf M. Epidemiology, tumour biology and histopathological classification of neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19:507-17.
63. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. WHO classification of tumor of the digestive system. Lyon: IARC Press, 2010.
64. 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診療ガイドライン作成委員会編. 「膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診療ガイドライン, 第 1 版, 日本神経内分泌腫瘍研究会 <<http://jnets.umin.jp>>, 2013
65. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al. PROMID Study Group. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol.* 2009;27:4656-63.
66. Sideris L, Dube P, Rinke A. Antitumor effects of somatostatin analogs in neuroendocrine tumors. *Oncologist.* 17:747-55, 2012

67. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol.* 2008;9: 61-72.
68. Libutti SK, Choyke PL, Bartlett DL, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors associated with von Hippel Lindau disease: diagnostic and management recommendations. *Surgery.* 1998;124:1153-9.

7. 胰囊胞性病變(漿液性囊胞腺腫)

69. 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.
70. Hammel PR, Vilgrain V, Terris B, et al. Pancreatic involvement in von Hippel-Lindau disease. The Groupe Francophone d'Etude de la Maladie de von Hippel-Lindau. *Gastroenterology.* 2000;119:1087-95.
71. Neumann HP, Dinkel E, Brambs H, et al. Pancreatic lesions in the von Hippel-Lindau syndrome. *Gastroenterology.* 1991;101:465-71.
72. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet.* 2003;361:2059-67.

8.精巢上体囊腫

73. Choyke PL, Glenn GM, Wagner JP, et al. Epididymal cystadenomas in von Hippel-Lindau disease. *Urology*. 1997;49(6):926-31.
74. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet*. 2003;361:2059-67.

9 各腫瘍の経過観察および治療フローチャート

表 各疾患の経過観察について(検査開始時期)

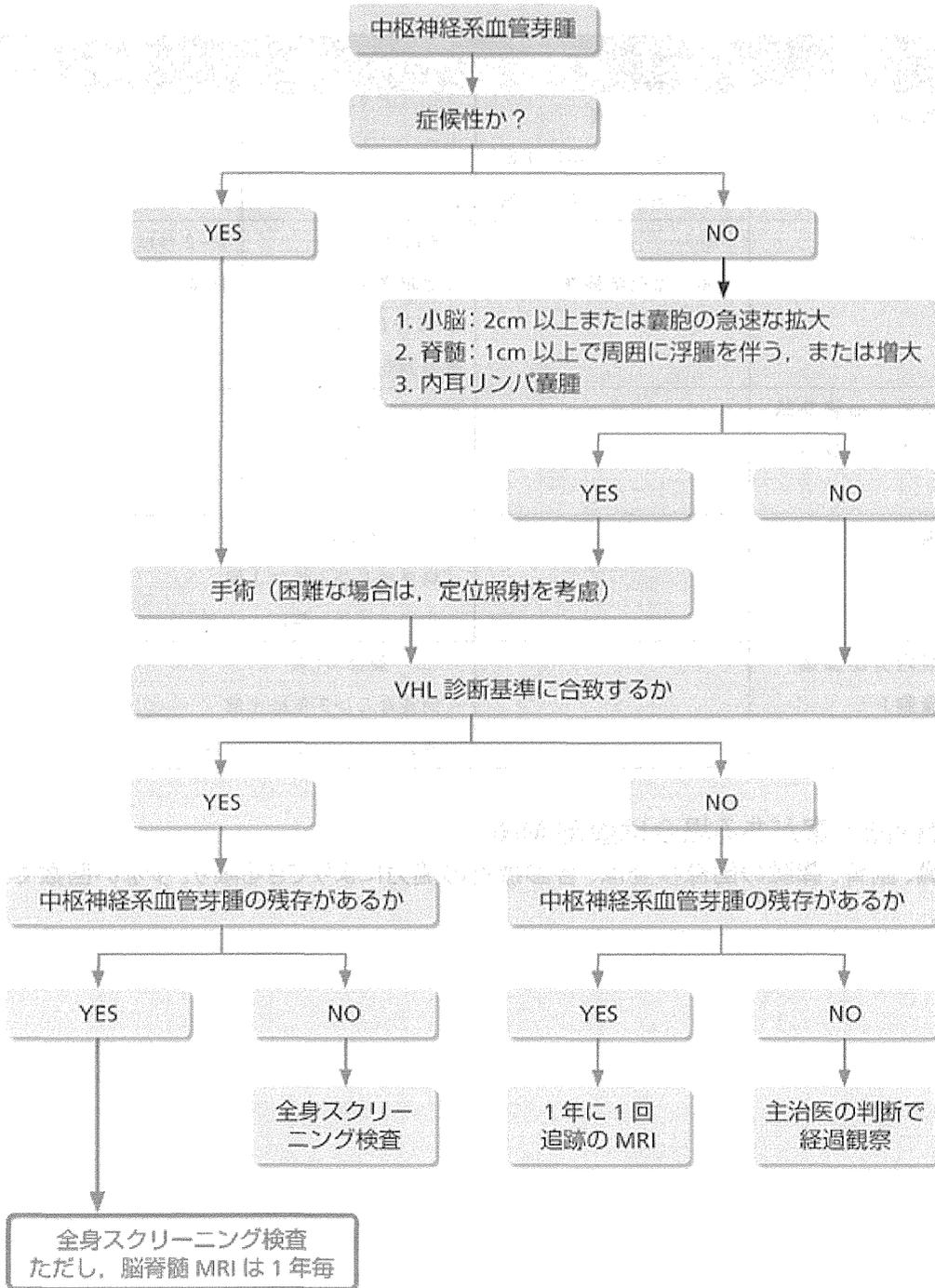
疾患名	0-9 歳	10-19 歳	20 歳以上
網膜血管腫	0 歳～眼底検査 <病変なし>3 年に 1 回 <病変あり>1 年に 1 回		
褐色細胞腫	2 歳～ 問診・生化学検査	1 年に 1 回 腹部超音波 2～3 年に 1 回 腹部 MRI	1～2 年に 1 回 腹部 CT
中枢神経系血管芽腫 (含む内耳リンパ腫)		11 歳～ 2 年に 1 回能脊髄 MRI	
腎腫瘍		15 歳～腹部 CT [※] <病変なし>3 年に 1 回 <病変あり>1 年に 1-2 回	
膵神経内分泌腫瘍 (膵嚢胞)		15 歳～腹部 CT [※] <病変なし>3 年に 1 回 <病変あり>1 年に 1-2 回	

※腎機能障害がある場合は腹部 MRI

腎臓、副腎、膵臓の画像検査は、各診療科の協力によりできる限り、少ない回数で行う。

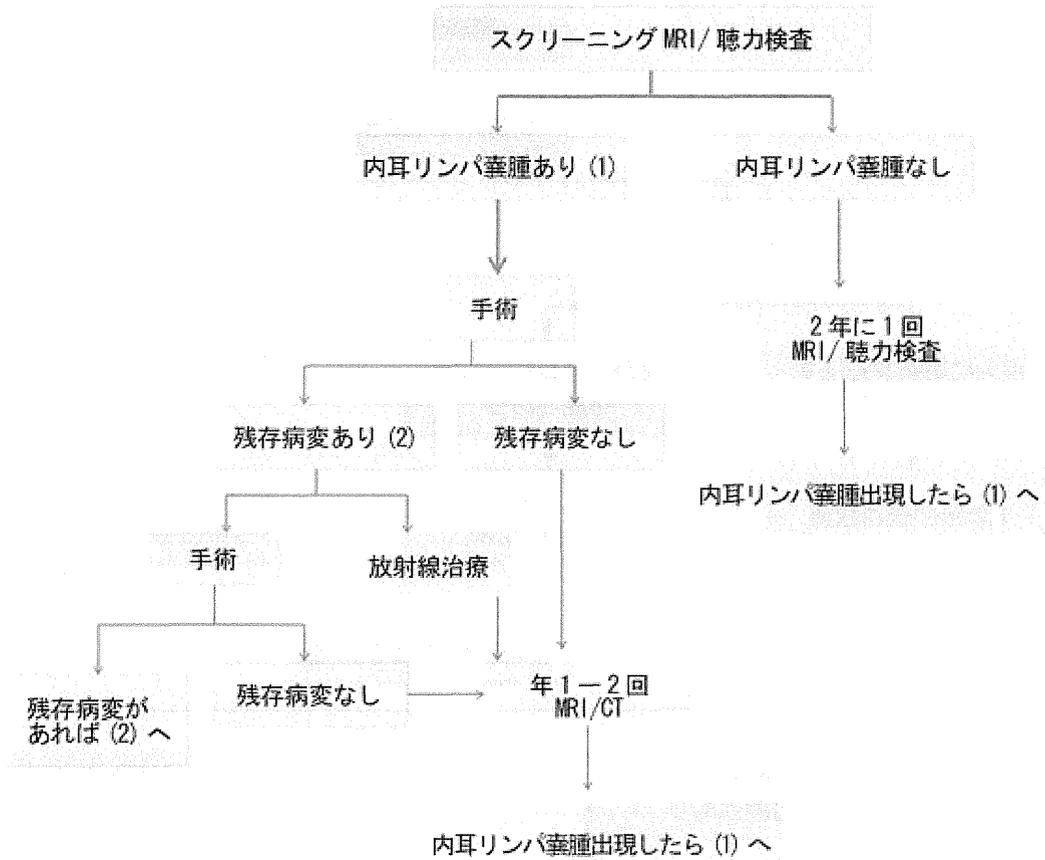
1> 中枢神経系血管芽腫

診断・治療フローチャート



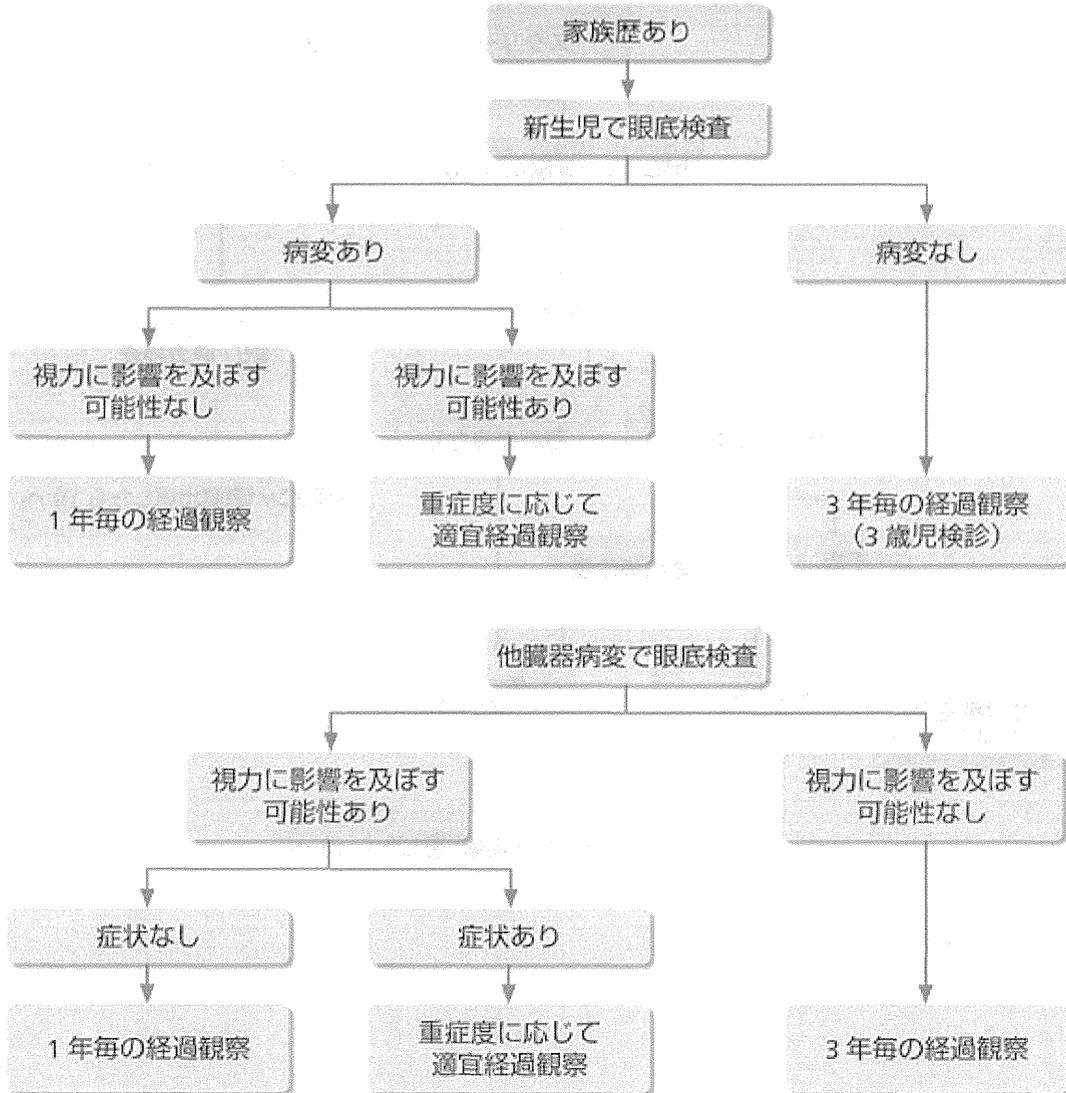
2>内耳リンパ嚢腫

診断・治療フローチャート

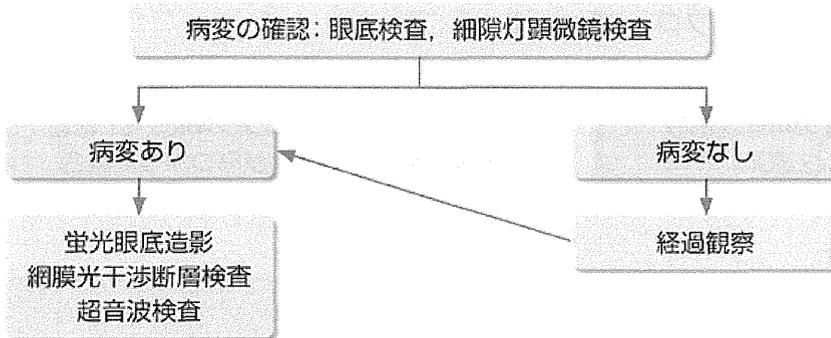


3>網膜血管腫

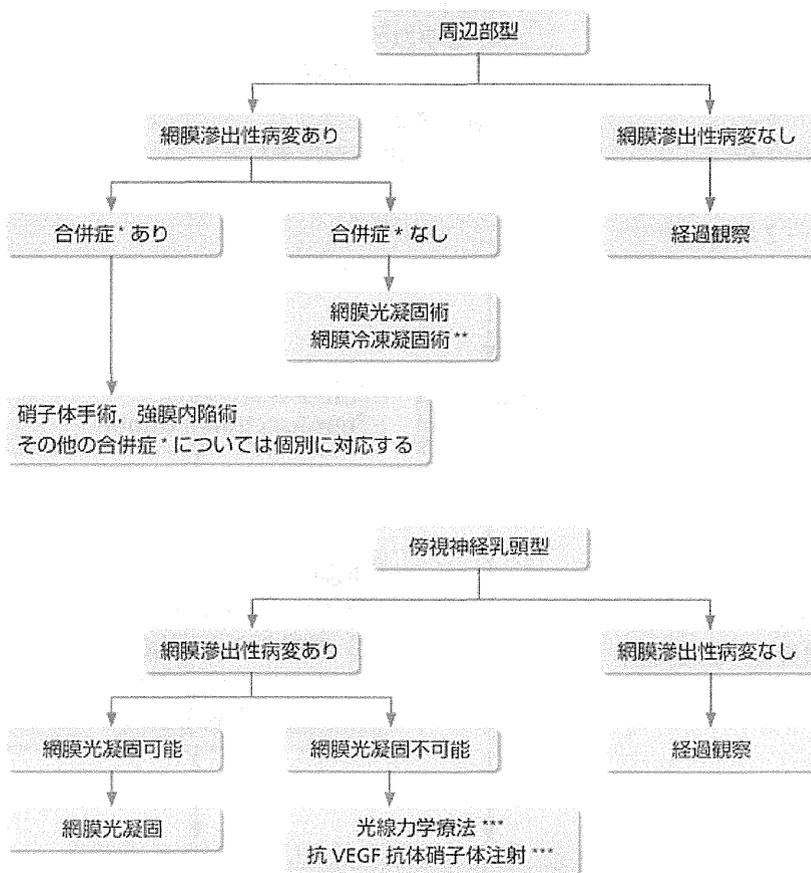
1.経過観察フローチャート



2. 検査フローチャート



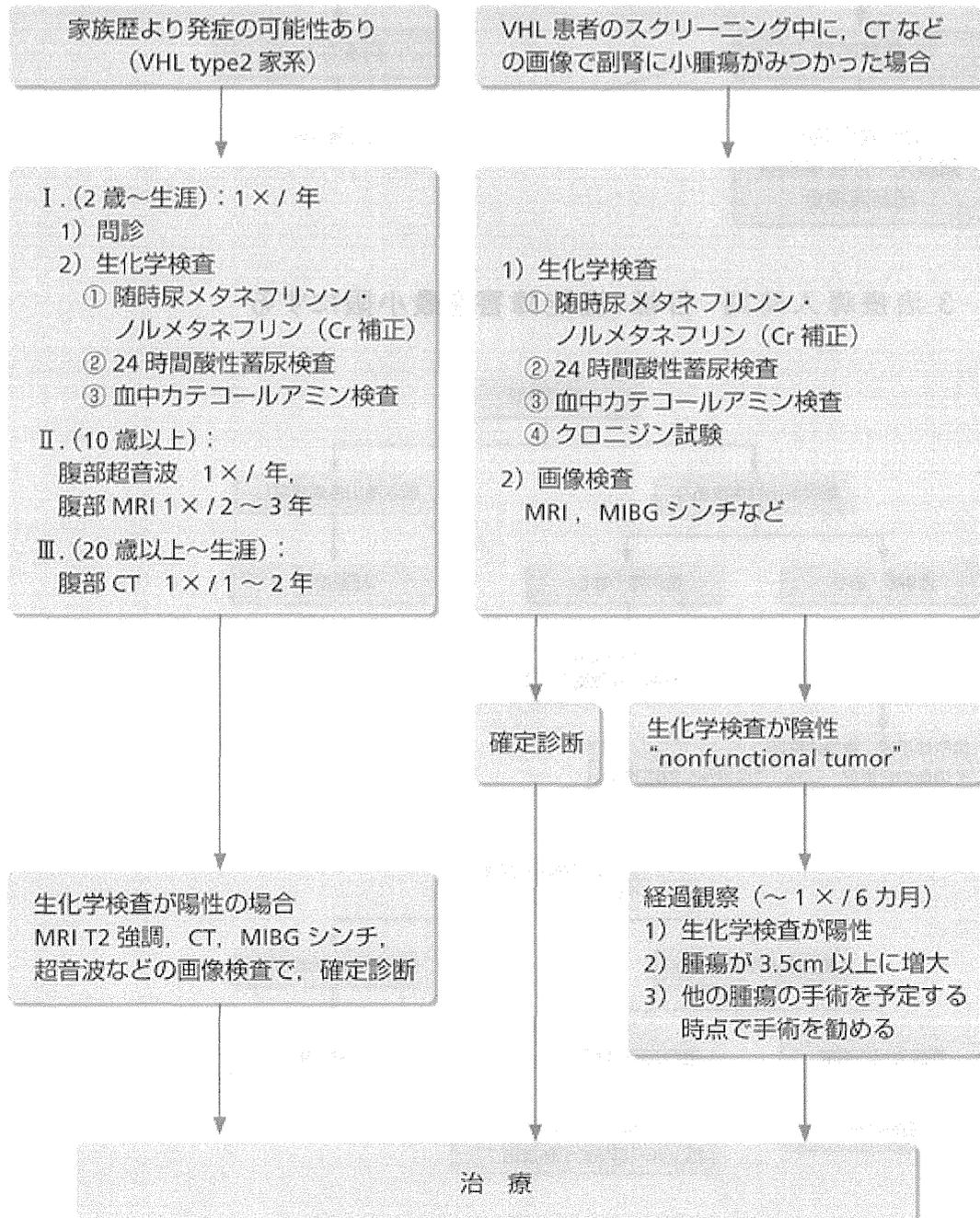
3. 治療導入時期 目標: 機能障害を最小限にする



- * : 網膜剥離, 黄斑上膜, その他
- ** : 網膜冷凍凝固については 慎重な実施が望ましい
- *** : 網膜血管腫には適応外の治療 (有効性に関する報告は数少ない)
各施設の IRB 審査・承認が必要

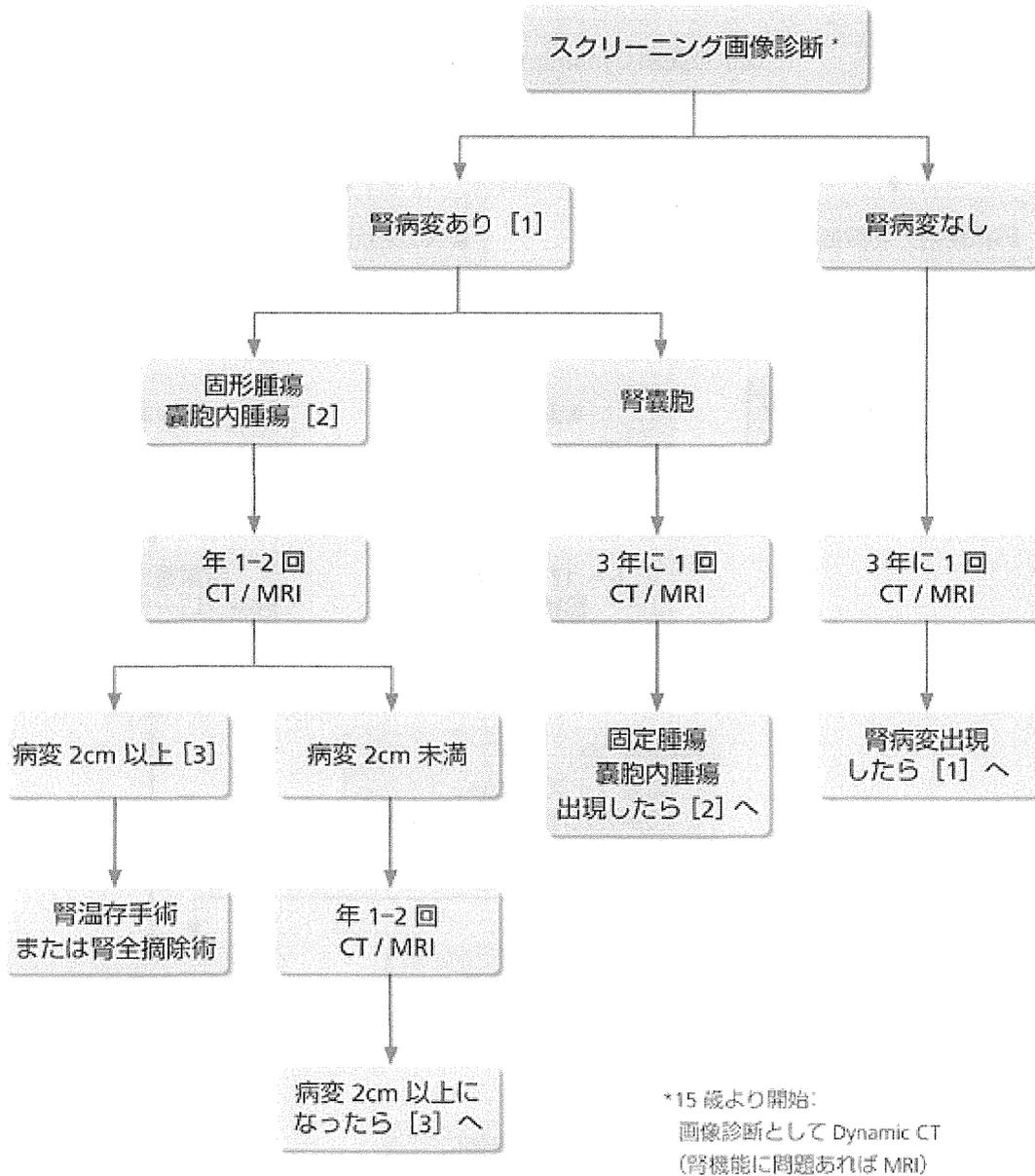
4>褐色細胞腫

スクリーニングと治療フローチャート



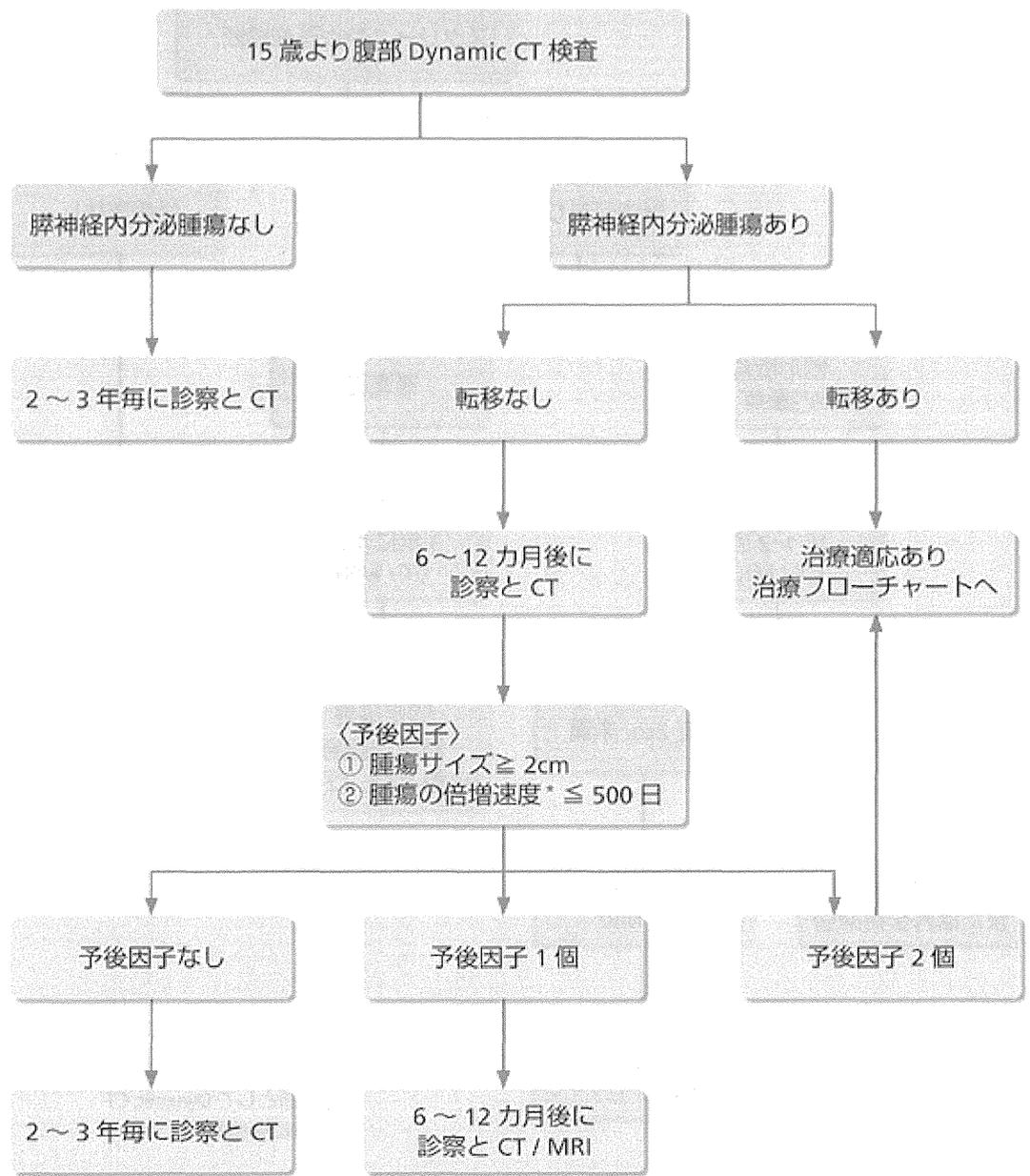
5> 腎腫瘍

診断・治療フローチャート



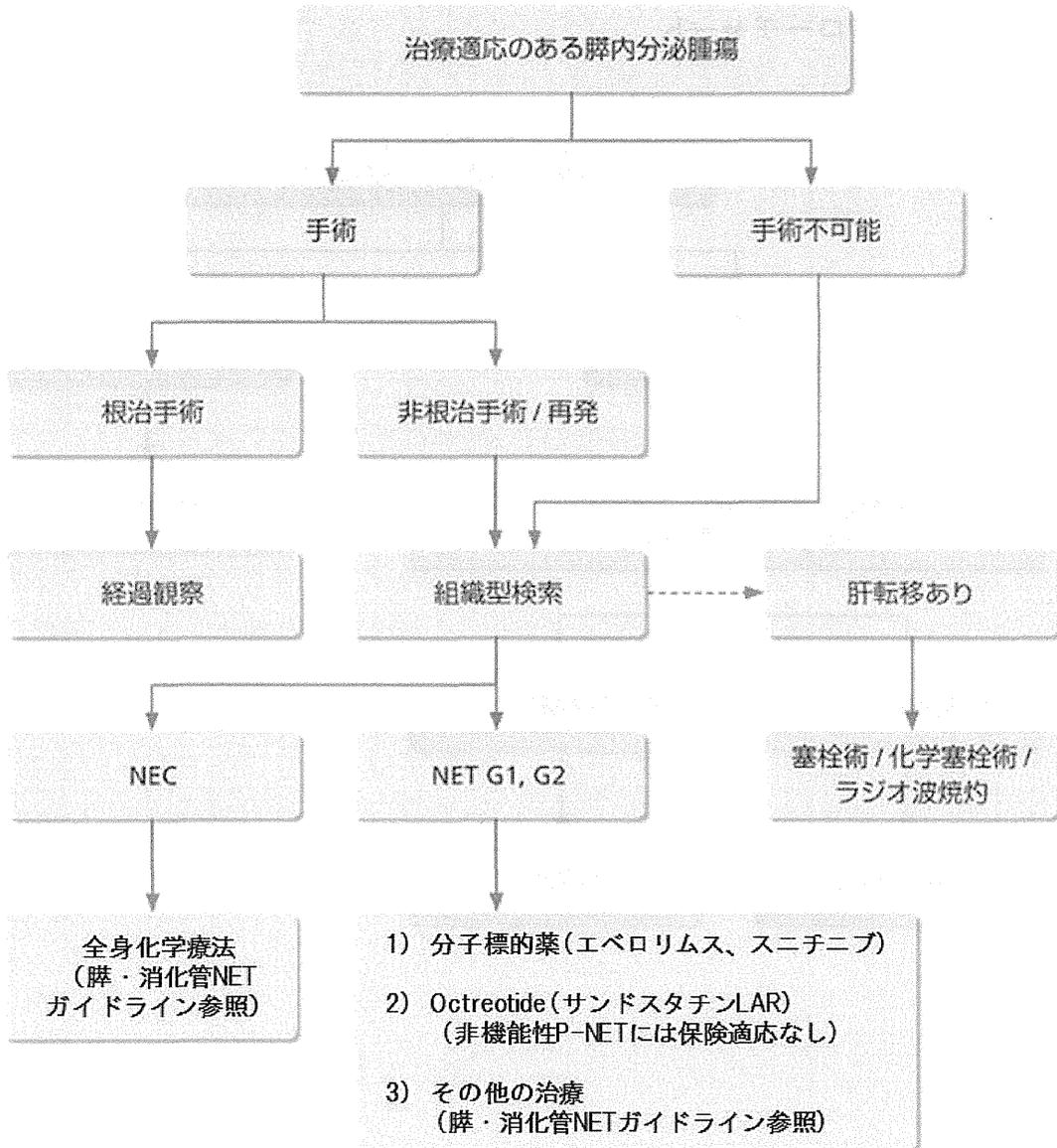
6 > 膵神経内分泌腫瘍

1. 経過観察フローチャート



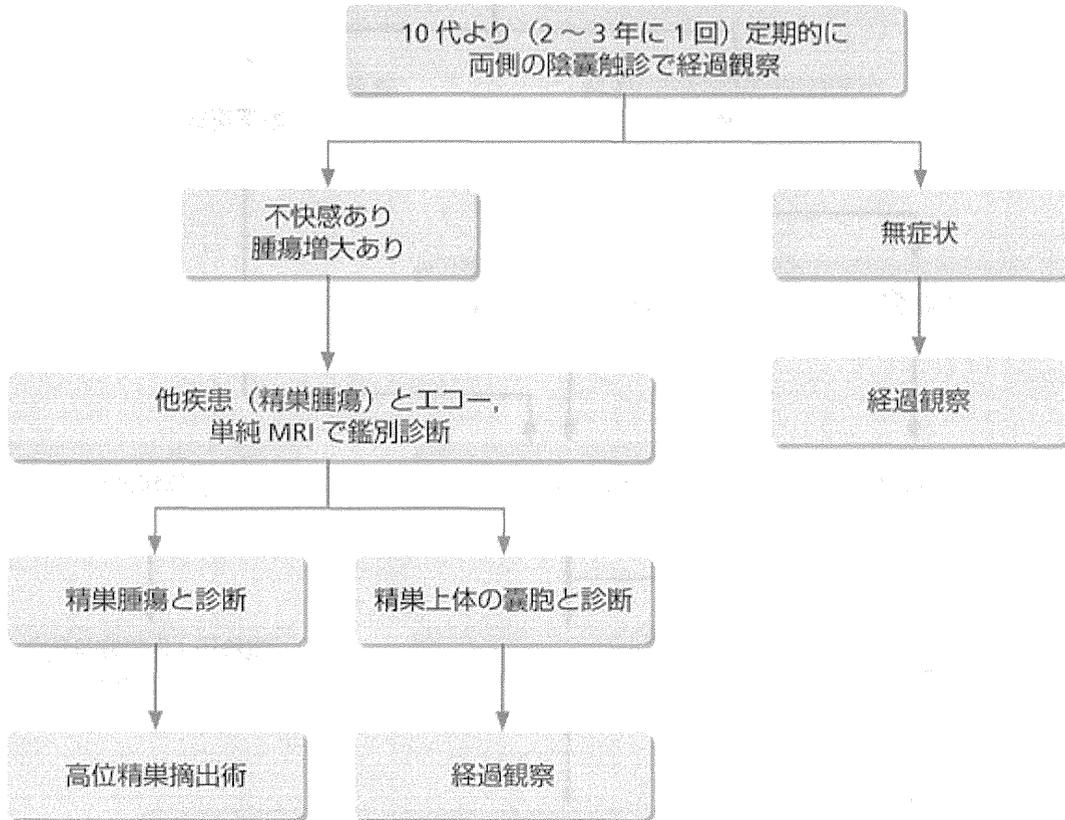
*: 腫瘍の倍増速度
 $Ti \times \log_2 / 3 \times \log (Di / D0)$
 Ti: 観察間隔
 Di: 最初の腫瘍径
 D0: 観察後の腫瘍径

2. 治療フローチャート



7> 精巣上体嚢腫

経過観察フローチャート



(資料2)

フォン・ヒッペル・リンドウ (VHL) 病

重症度分類 (Ver. 2.0)

von Hippel-Lindau(VHL)病 重症度分類 (Ver. 2.0)

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. 腎腫瘍

- 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)
-

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⁽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 ① 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)

(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(αβ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、治療が必要であるが、日常・社会生活に支障なし。
- PNET 3 膵神経内分泌腫瘍を認め、治療が必要である。日常・社会生活に軽度の支障あり。
- PNET 4 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。

チェックリスト 平成 年 月 日 患者ID:

	中枢神経系 血管芽腫	網膜血管腫	腎腫瘍	褐色細胞腫	膵神経 内分泌腫瘍	膵のう胞
0	<input type="checkbox"/>					
1	<input type="checkbox"/>					
2	<input type="checkbox"/>					
3	<input type="checkbox"/>					
4	<input type="checkbox"/>					

(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

(資料3)

VHL病市民公開講座・第13回ほっとChain総会