



# VHL病市民公開講座 第13回ほっとChain総会

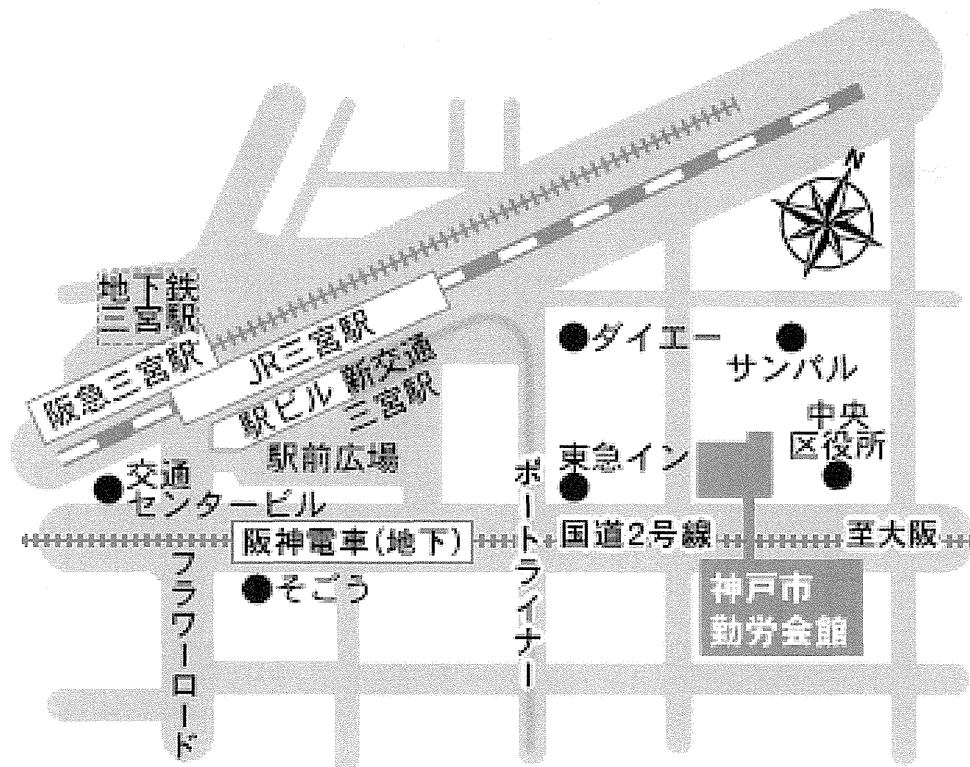
【日時】 2014年11月30日 (日曜日)

受付 10:00 ~  
開会 10:30  
終了予定 15:30頃

【開催場所】 兵庫県神戸市三宮

【会場詳細】

- 施設名 神戸市勤労会館 405号室  
会場入り口で、受付をしてください。
- 住所 〒651-0096  
神戸市中央区雲井通5丁目1-2
- アクセス  
市営地下鉄・JR・阪急・阪神・ポートライナー各三宮駅から東へ徒歩5分



## 【プログラム】

(変更や、時間のズレが生じる可能性が多々あります。ご了承ください。)

10:00～10:30 受付

10:30～10:40 開会挨拶等

10:40～11:40 講演1：特定准教授 中村英二郎先生  
京都大学大学院医学研究科 MIC  
悪性制御研究ラボ (DSK プロジェクト)  
演題：「患者由来 iPS 細胞を用いた VHL 病の創薬研究」

12:00～13:00 昼食 (懇親会)  
食事しながら、患者会メンバーで  
情報交換しましょう！

13:00～14:00 講演2：講師 五十嵐久人先生  
九州大学病院 臨床教育研修センター  
演題：「VHL 病に発症する脾病変瘍の特徴と治療について」

14:00～15:00 第13回ほっと Chain 総会  
会長選任、活動報告、会計報告など

終了、会場片づけ

第13回ほっとchain総会

「患者由来iPS細胞を用いたVHL病の創薬研究」

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 特定准教授

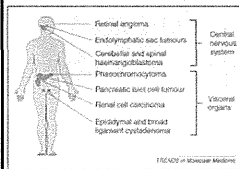
2014年11月30日(土)

中村英二郎

本日の講演の内容

- ・ VHL病研究の歴史、意義
- ・ 「iPS細胞を用いたVHL病の創薬研究」具体的な研究内容
- ・ 今後の方向性（臨床、研究）

Von Hippel Lindau病とは



(Barry et al. Trends Mol Med. 2004)

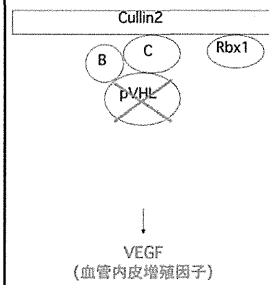
VHL遺伝子の変異(germline mutation)を原因とする家族性腫瘍症候群である。

単一遺伝子変異に起因するが、腎腫瘍、褐色細胞腫、血管芽腫、痲子氏島腫瘍などの多彩な腫瘍を発症する。

1993年にVHL遺伝子が同定されるまでは、病因が全く不明

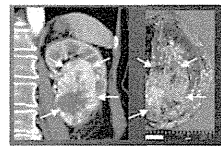


pVHLの機能解析の歴史



孤発性腎腫瘍においても約70%の症例でVHL遺伝子の変異が認められる。

- 1, Latif et al. Science, 1993
- 2, Kibel et al. Science, 1995
- 3, Duan et al. Science, 1995
- 4, Iliopoulos et al. PNAS, 1997
- 5, Kamura et al. Genes Dev. 1999



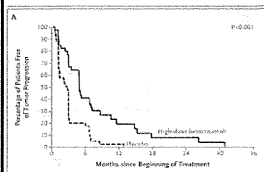
抗VEGF療法

Avastin: 抗VEGF抗体の臨床試験

ESTABLISHED IN 1912 JULY 31, 2003 VOL. 349 NO. 5

A Randomized Trial of Bevacizumab, an Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Antibody, for Metastatic Renal Cancer

James C. Yang, M.D., Leah Haworth, D.S.N., Richard M. Sherry, M.D., Patrick Hwu, M.D., Douglas J. Schwartzentruber, M.D., Suzanne L. Topalian, M.D., Seth M. Steinberg, Ph.D., Helen X. Chen, M.D., and Steven A. Rosenberg, M.D., Ph.D.



病期の進行を食い止める

突臨床における抗VEGF療法の有用性が全ての腫瘍の中で初めて示された

VHL研究が孤発性腎腫瘍の治療成績向上にも貢献

本邦でも6種類以上の新規薬剤が使用可能

どのようにして研究が進んできたか？

**ほっとchain**  
VHL (フォン・ヒッペル・リンドウ) 病友会の会

VHL病者の会 ホームページへようこそ

正式病名 フォン・ヒッペル・リンドウ (=Von Hippel-Lindau Syndrome)

News  
2014.11.9 第13回ほっとchain総会 (11/30) の、議決が決まりました。  
会員の方に参加確認をお送りします。

- 「患者由来iPS細胞を用いたVHL病の創薬研究」  
京都大学大学院医学研究科メカニクノベリオンセンター 遺伝制御研究ラボ (DSKプロジェクト)  
特定准教授 中村英二郎先生
- 「VHL病に発症する神経血管腫の特長と治療について」  
九州大学病院 臨床教育研修センター 講師 五十嵐久人先生
- ほっとchain総会

The Cure for Cancer is in Our Genes

International VHL Medical Symposia

Health Professionals

2014 International VHL Medical Symposium  
October 23-25  
Madrid, Spain

See Details

11th INTERNATIONAL VHL SYMPOSIUM  
**MADRID 2014**  
October 23rd / 25th

VHL Scientific Meeting 3日5日 (機中2泊)  
Venue: Auditorium Ernest Lluch, Melchor Fernández Almagro, 3. 28029 Madrid  
Date: October 23-24, 2014

VHL Family Meeting  
Venue: Aula Magna, Fundación Jiménez Díaz, Avda. Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid  
Date: October 25th, 2014

10.00 Development of new experimental models for VHL disease by using patient-derived iPS cells.  
Fujiro Nakamura  
Medical Innovation Center, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan.

15.45 Therapeutic strategies for central nervous system hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease  
Hiroshi Kanno  
Yokohama City University, Japan

京都大学医学部附属病院  
iPS細胞臨床開発部  
Division for iPS Cell Application Development

iPS細胞臨床開発部は、CIRA(京研)と共同し、医学・医療への応用を目指します

iPS細胞臨床開発部の目的

- 疾患iPS細胞研究を推進し、進行。
- 将来のiPS細胞等を使った再生医療の創出。

- VHL病マウスモデルの欠如
- 創薬に必要な細胞株の欠如 (血管芽腫、褐色細胞腫)
- VHL病患者由来iPS細胞を用いた疾患モデルの構築
- 疾患特異的iPS細胞からの分化誘導、樹立

14版 36

**遺伝性がん治療にiPS細胞作製に成功**

京大チーム

珍しい遺伝性がん、VHL患者の発症が原因となるHIF-1αの過剰発現による腫瘍形成のメカニズムを明らかにし、iPS細胞を用いた疾患モデルの構築に成功した。京都大学、横濱市で開催中の国際がん研究シンポジウムで発表された。国内患者数は約100人。現在は研究がすすんでおり、今後、患者からのiPS細胞作製が期待されている。

京都大学大学院医学研究科メカニクノベリオンセンターの中村英二郎准教授は、VHL病患者由来のiPS細胞を作製し、HIF-1αの過剰発現による腫瘍形成のメカニズムを明らかにし、iPS細胞を用いた疾患モデルの構築に成功した。この成果は、がん研究に大きく貢献するものと期待されている。

iPS細胞を用いたVHL疾患モデルの構築と応用

RCC 褐色細胞腫

患者Fibroblast

手術時皮膚組織採取

OCT3/4, SOX2, KLF4, L-MYC, LIN28, shRNA-p53

VHL iPS (VHL+/+)

iPS細胞研究所

in vitro ZFN

Disruption of wt-VHL

VHL iPS (VHL-/-)

VHL疾患モデル

Xenograft (腎臓皮下)

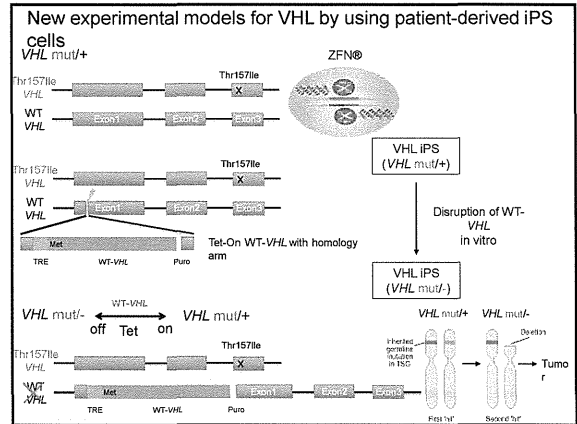
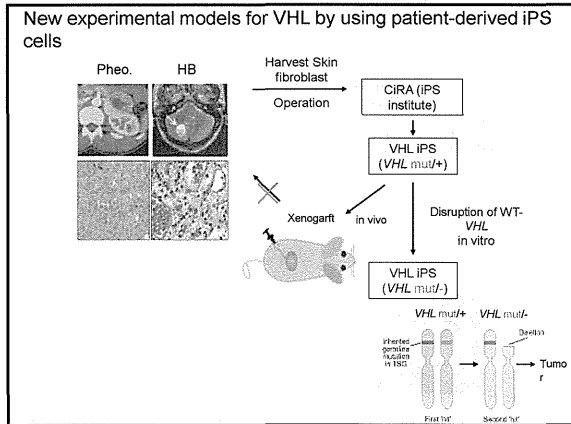
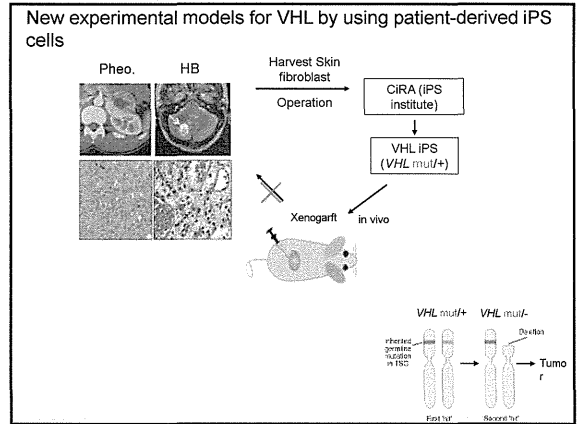
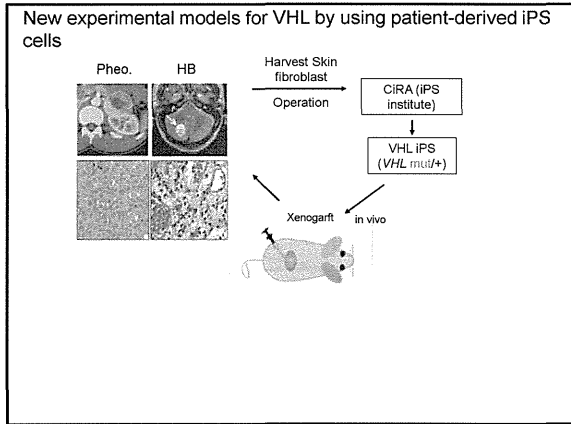
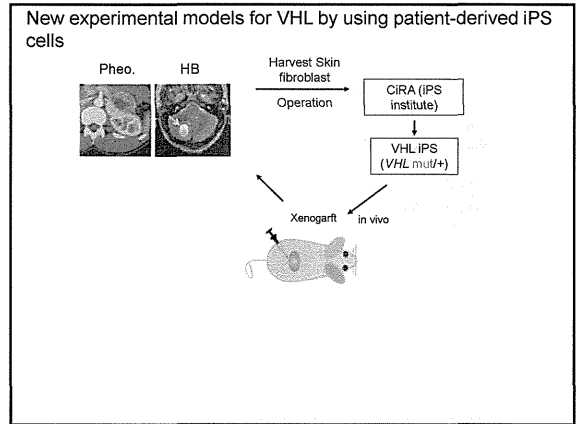
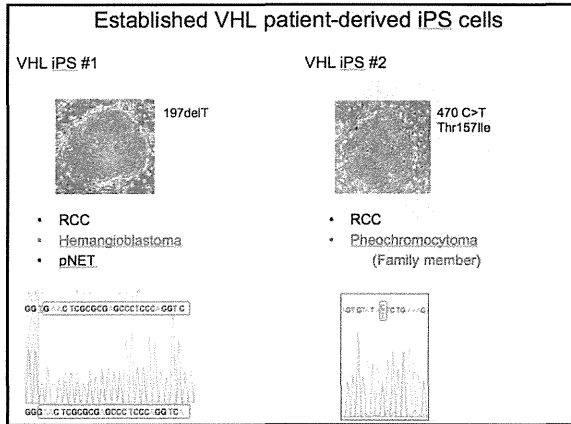
神経系への分化誘導

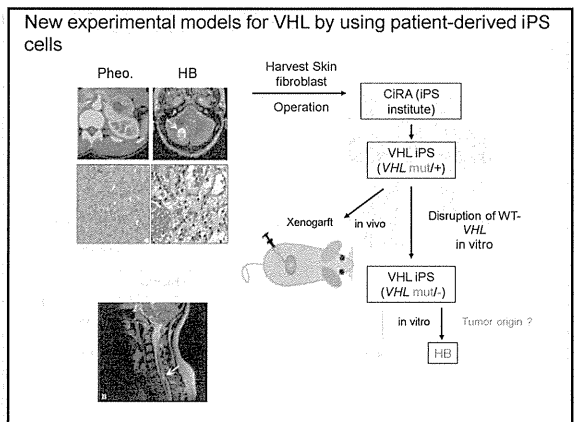
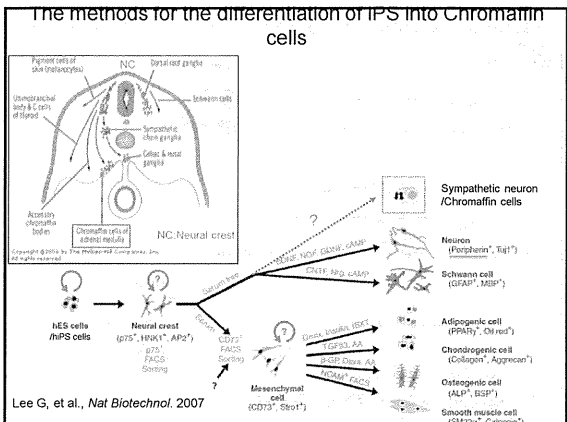
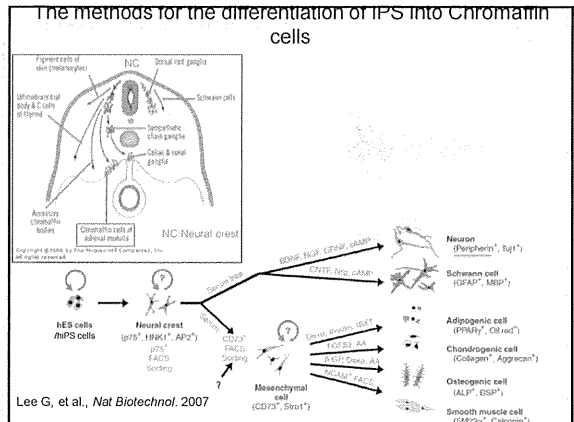
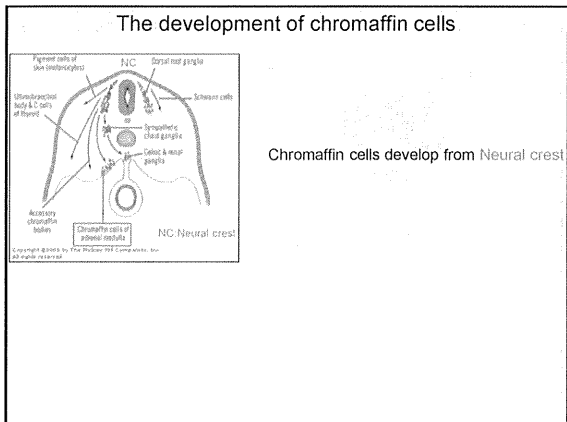
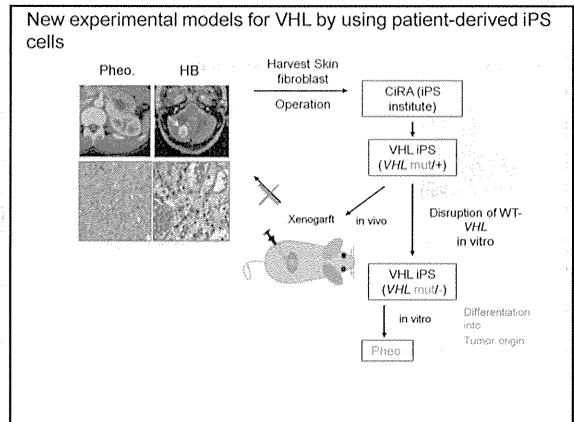
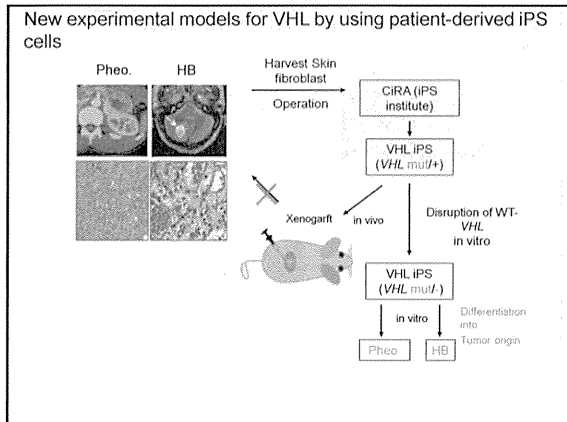
褐色細胞腫

mRNA、蛋白解析

新規バイオマーカー 治療標的分子

薬剤 スクリーニング



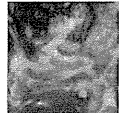


OPEN ACCESS Freely available online  
February 2012 | Volume 4 | Issue 2 | e48  
PLOS MEDICINE

### von Hippel-Lindau Disease-Associated Hemangioblastomas Are Derived from Embryonic Multipotent Cells

Deric M. Park<sup>1,2</sup>, Zhengping Zhuang<sup>1,2</sup>, Ling Chen<sup>2</sup>, Nicholas Szeirip<sup>1</sup>, Inna Maric<sup>2</sup>, Jie Li<sup>2</sup>, Tsung-Shan Stephanie H. Kim<sup>1</sup>, Inna A. Lubensky<sup>1</sup>, Alexander O. Vortmeyer<sup>1</sup>, Griffin P. Rodgers<sup>2</sup>, Edward H. Oldfield<sup>1</sup>, Russell R. Lonser<sup>1\*</sup>

**Fig 2. Characterization of the Neoplastic Stromal Cells**



• Neoplastic stromal cells express the "mesodermal stem marker" Brachyury and Flk-1/KDR

Stromal Cells (VHL-/-)  
Brachyury+ Flk-1+

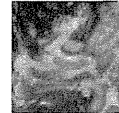
(Microvascular Research Volume 83, Issue 1 2012)

OPEN ACCESS Freely available online  
February 2012 | Volume 4 | Issue 2 | e48  
PLOS MEDICINE

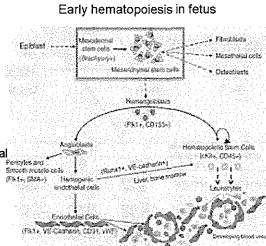
### von Hippel-Lindau Disease-Associated Hemangioblastomas Are Derived from Embryonic Multipotent Cells

Deric M. Park<sup>1,2</sup>, Zhengping Zhuang<sup>1,2</sup>, Ling Chen<sup>2</sup>, Nicholas Szeirip<sup>1</sup>, Inna Maric<sup>2</sup>, Jie Li<sup>2</sup>, Tsung-Shan Stephanie H. Kim<sup>1</sup>, Inna A. Lubensky<sup>1</sup>, Alexander O. Vortmeyer<sup>1</sup>, Griffin P. Rodgers<sup>2</sup>, Edward H. Oldfield<sup>1</sup>, Russell R. Lonser<sup>1\*</sup>

**Fig 2. Characterization of the Neoplastic Stromal Cells**



**Early hematopoiesis in fetus**



• Neoplastic stromal cells express the "mesodermal stem marker" Brachyury and Flk-1/KDR

Stromal Cells (VHL-/-)  
Brachyury+ Flk-1+

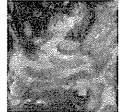
(Microvascular Research Volume 83, Issue 1 2012)

OPEN ACCESS Freely available online  
February 2012 | Volume 4 | Issue 2 | e48  
PLOS MEDICINE

### von Hippel-Lindau Disease-Associated Hemangioblastomas Are Derived from Embryonic Multipotent Cells

Deric M. Park<sup>1,2</sup>, Zhengping Zhuang<sup>1,2</sup>, Ling Chen<sup>2</sup>, Nicholas Szeirip<sup>1</sup>, Inna Maric<sup>2</sup>, Jie Li<sup>2</sup>, Tsung-Shan Stephanie H. Kim<sup>1</sup>, Inna A. Lubensky<sup>1</sup>, Alexander O. Vortmeyer<sup>1</sup>, Griffin P. Rodgers<sup>2</sup>, Edward H. Oldfield<sup>1</sup>, Russell R. Lonser<sup>1\*</sup>

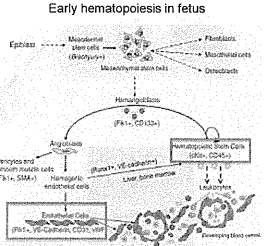
**Fig 2. Characterization of the Neoplastic Stromal Cells**



• Neoplastic stromal cells express the "mesodermal stem marker" Brachyury and Flk-1/KDR

Stromal Cells (VHL-/-)  
Brachyury+ Flk-1+

**Early hematopoiesis in fetus**



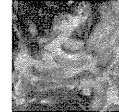
(Microvascular Research Volume 83, Issue 1 2012)

OPEN ACCESS Freely available online  
February 2012 | Volume 4 | Issue 2 | e48  
PLOS MEDICINE

### von Hippel-Lindau Disease-Associated Hemangioblastomas Are Derived from Embryonic Multipotent Cells

Deric M. Park<sup>1,2</sup>, Zhengping Zhuang<sup>1,2</sup>, Ling Chen<sup>2</sup>, Nicholas Szeirip<sup>1</sup>, Inna Maric<sup>2</sup>, Jie Li<sup>2</sup>, Tsung-Shan Stephanie H. Kim<sup>1</sup>, Inna A. Lubensky<sup>1</sup>, Alexander O. Vortmeyer<sup>1</sup>, Griffin P. Rodgers<sup>2</sup>, Edward H. Oldfield<sup>1</sup>, Russell R. Lonser<sup>1\*</sup>

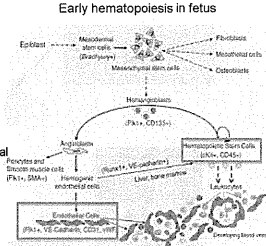
**Fig 2. Characterization of the Neoplastic Stromal Cells**



• Neoplastic stromal cells express the "mesodermal stem marker" Brachyury and Flk-1/KDR

Stromal Cells (VHL-/-)  
Brachyury+ Flk-1+ = Cancer stem like Cells (Origin of HB)

**Early hematopoiesis in fetus**



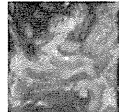
(Microvascular Research Volume 83, Issue 1 2012)

OPEN ACCESS Freely available online  
February 2012 | Volume 4 | Issue 2 | e48  
PLOS MEDICINE

### von Hippel-Lindau Disease-Associated Hemangioblastomas Are Derived from Embryonic Multipotent Cells

Deric M. Park<sup>1,2</sup>, Zhengping Zhuang<sup>1,2</sup>, Ling Chen<sup>2</sup>, Nicholas Szeirip<sup>1</sup>, Inna Maric<sup>2</sup>, Jie Li<sup>2</sup>, Tsung-Shan Stephanie H. Kim<sup>1</sup>, Inna A. Lubensky<sup>1</sup>, Alexander O. Vortmeyer<sup>1</sup>, Griffin P. Rodgers<sup>2</sup>, Edward H. Oldfield<sup>1</sup>, Russell R. Lonser<sup>1\*</sup>

**Fig 2. Characterization of the Neoplastic Stromal Cells**

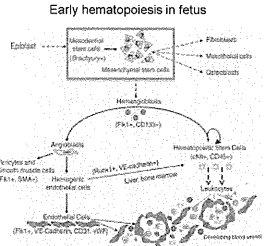


• Neoplastic stromal cells express the "mesodermal stem marker" Brachyury and Flk-1/KDR

Stromal Cells (VHL-/-) = Cancer stem like Cells (Origin of HB)

VHL IPS differentiate to Mesoderm stem cells

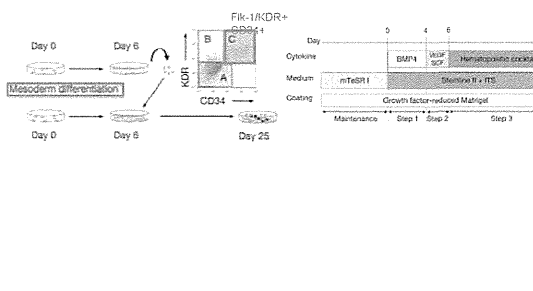
**Early hematopoiesis in fetus**



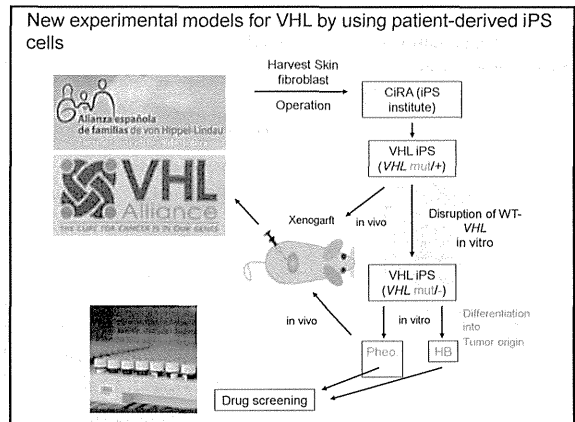
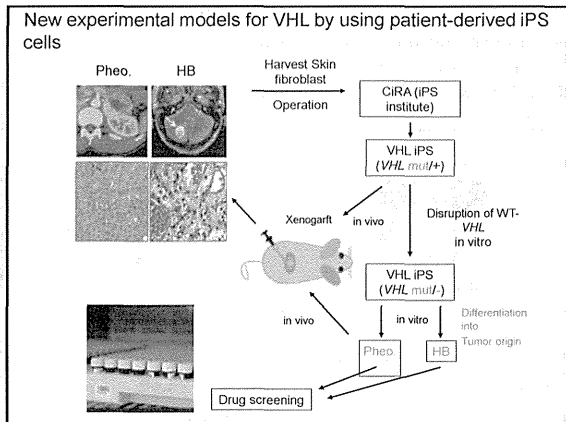
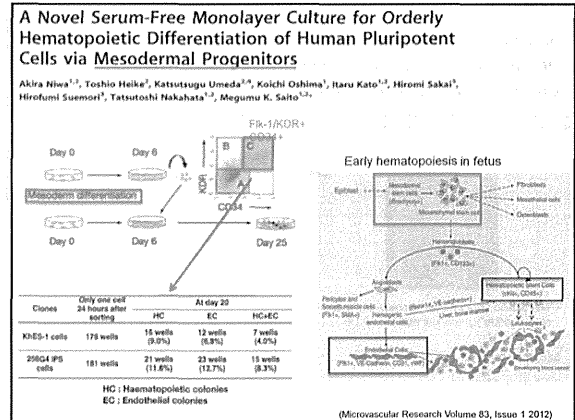
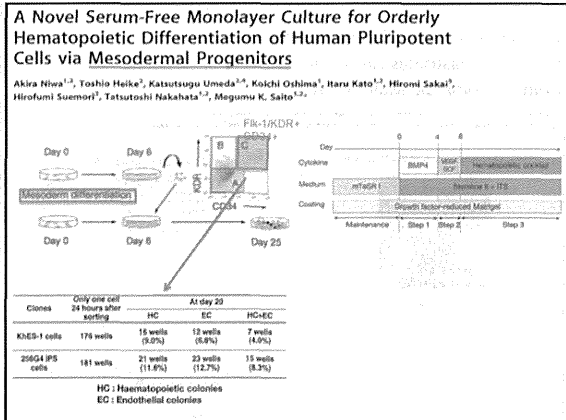
(Microvascular Research Volume 83, Issue 1 2012)

### A Novel Serum-Free Monolayer Culture for Orderly Hematopoietic Differentiation of Human Pluripotent Cells via Mesodermal Progenitors

Akira Niwa<sup>1,2</sup>, Toshio Heike<sup>2</sup>, Katsumasa Umeda<sup>2,3</sup>, Keiichi Ohjima<sup>2</sup>, Itaru Kato<sup>1,2</sup>, Hiromi Sakai<sup>2</sup>, Hirofumi Suenomiya<sup>2</sup>, Tatsutoshi Nakahata<sup>1,2</sup>, Megumu K. Saeto<sup>1,2\*</sup>



The diagram shows a timeline from Day 0 to Day 6. At Day 0, Mesoderm differentiation is initiated. At Day 5, cells are characterized as Flk-1/KDR+ CD34+ and CD34- cells. At Day 6, cells are characterized as Flk-1/KDR+ CD34+ cells. The culture conditions include Cytokine, Medium (mTeSR1, StemPro 36, ITS), and Coating (Growth factor-reduced Matrigel). The process involves Maintenance (Step 1), Step 2, and Step 3.





2014年11月30日 神戸

第13回ほっとChain総会

～VHL病に発症する膵病変  
の特徴と治療について～

九州大学病院 臨床教育研修センター  
講師 五十嵐久人

### 膵臓について

膵臓は胃と十二指腸に囲まれており、胃の後ろに隠れる位置にあります。厚さ約3センチ・長さ約15センチくらいの大きさです。

膵臓は唯一外分泌細胞および内分泌細胞を持つユニークな臓器

外分泌腺：消化吸収

内分泌腺：血糖コントロール

膵臓の95%以上は膵外分泌細胞で残りが膵内分泌細胞

### 膵臓の病気って？

**炎症性疾患**

- 急性膵炎
- 慢性膵炎
- 自己免疫性膵炎
- 薬剤性膵炎など

**形態異常**

- 膵体尾部欠損症
- 膵胆管合流異常
- 膵管癒合不全
- 輪状膵など

**腫瘍性疾患**

- 通常型腺癌
- 膵神経内分泌腫瘍
- 膵腺房細胞癌
- 膵扁平上皮癌
- 膵嚢胞性腫瘍など

★ **機能異常**

- 膵外分泌機能不全
- 膵性糖尿病

### von Hippel Lindau(VHL)病

- 常染色体優性遺伝性の疾患
- 複数の臓器に腫瘍性病変/嚢胞性病変を多発
- 欧米の発症頻度: 3~4万人に1人
- 本邦: 200家系、患者数600~1000人と推定
- 原因遺伝子: VHL遺伝子
  - 3p25-26領域に局在
  - VHL蛋白(213アミノ酸)
    - 転写因子HIFの分解制御
    - 腫瘍抑制機能

### 欧米におけるVHL病に発生する腫瘍と頻度

臓器	病変	発症年齢(歳)	頻度(%)
網膜	血管腫	1-67	40-70
中枢神経系	血管芽腫	9-78	60-80

VHL病の本邦における正確な発症頻度、各腫瘍の発生頻度、各腫瘍の好発年齢、発症関連因子の実態は解明されていない。

膵	神経内分泌腫瘍	16-68	8-17
	嚢胞	13-80	17-61
腎	腎癌	20-60	25-50
	嚢胞	15-	60-80
副腎	褐色細胞腫	3-60	10-20
パラガングリオン			
精巣上体(男性)	嚢腫	思春期以降	25-60
子宮広間膜(女性)	嚢腫	16-46	-10

## VHL病に発症する膵病変の特徴と治療について 膵神経内分泌腫瘍(PNET)

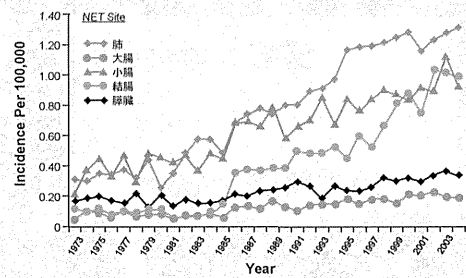
## 神経内分泌腫瘍とは？

- 神経内分泌腫瘍 (Neuroendocrine tumor: NET) は、神経内分泌細胞に由来する腫瘍の総称であり、肺、消化管、膵臓など全身諸臓器に発生する。
- NET はホルモンや生理活性物質を過剰産生し、特徴的な症状を呈する機能性腫瘍と、臨床症状を伴わない非機能性腫瘍に大きく分けられる。

## 神経内分泌腫瘍とは？

- 消化管膵神経内分泌腫瘍 (Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors; GEP-NETs) の頻度は希で、全腫瘍の約2%を構成し、通常は進行は緩徐である。
- PNETは膵腫瘍全体の約2～3%を占める。

## NET発症率の年時性推移



30年間で発症率が約5倍に上昇(1.03人 → 5.25人)

## 日本のPNETに関する全国疫学調査 2005年と2010年への変化

	2005年 <sup>1)</sup> (人)	2010年 <sup>2)</sup> (人)
PNETの1年間の受療者数	2,845	3,379
機能性腫瘍	1,627	1,105
非機能性腫瘍	1,218	2,274
有病患者数(人口10万人あたり)	1年間の新規発症数(人口10万人あたり) 米国(2008年): 0.32 ノルウェー(2008年): 0.23	
機能性腫瘍	0.95	1.81
1年間の新規発症数(人口10万人あたり)	1.01	1.27
機能性腫瘍	0.50	0.41
非機能性腫瘍	0.51	0.87

1) Ito T, et al. J Gastroenterol. 2010. 2) Ito T, Igarashi H, et al. J Gastroenterol, 2014

## 膵神経内分泌腫瘍の症状

腫瘍	症状
インスリノーマ	低血糖症状: 発汗, めまい, 動機, 振戦, 意識障害, 食事による症状回復
ガストリノーマ	Zollinger-Ellison 症候群 (難治性消化性潰瘍, 下痢)
グルカゴノーマ	遊走性壊死性紅斑, 体重減少, 糖尿病, 口内炎, 下痢
VIPオーマ	WDHA syndrome (頻回の水様下痢, 低カリウム血症)
ソマトスタチノーマ	胆石症, 体重減少, 下痢, 脂肪便, 糖尿病
非機能性	膵腫瘍や肝転移による症状

### PNETの疾患分布: 機能性と非機能性の割合

	患者数(人)	割合(%)
<b>患者総数</b>	<b>1273</b>	<b>100</b>
<b>機能性腫瘍</b>	<b>439</b>	<b>34.5</b>
インスリノーマ	266	20.9
ガストリノーマ	104	8.2
グルカゴノーマ	42	3.2
VIPオーマ	8	0.6
ソマトスタチノーマ	4	0.3
その他	17	1.3
<b>非機能性腫瘍</b>	<b>834</b>	<b>65.5</b>

Ito T, Igarashi H, et al. J Gastroenterol, 2014

### 遺伝性症候群とPNET

症候群	遺伝子	PNETの発症割合
多発性内分泌腫瘍症 Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1)	<i>Menin</i> (11q13)	20~100%
von Hippel-Lindau disease	<i>VHL</i> (3p25-26)	5~17%
Von Recklinghausen's disease (NF-1)	<i>NF1</i> (17q11.2)	稀
結節性硬化症	<i>TSC1</i> (9q34) <i>TSC2</i> (16p13.3)	極めて稀

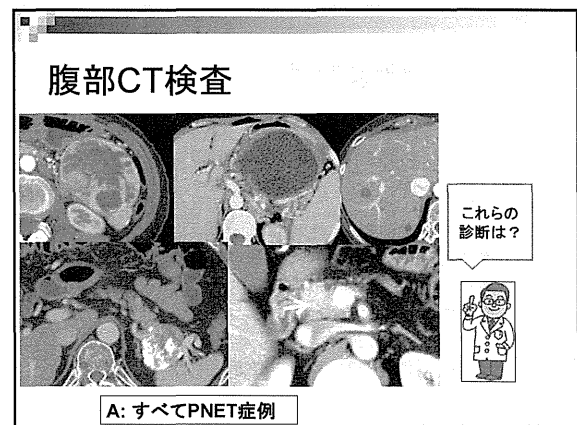
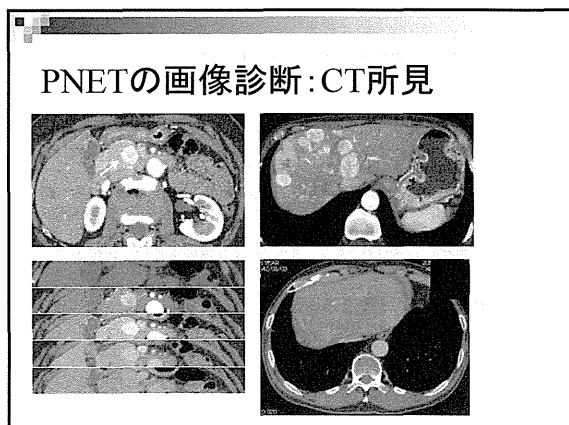
### PNETの診断時における遠隔転移の割合とMEN-1合併の割合

	遠隔転移の割合 (%)			MEN-1合併 (%)
	Total	NET G1/G2	NEC	
<b>患者全体</b>	<b>19.9</b>	<b>12.9</b>	<b>46.3</b>	<b>4.3</b>
機能性腫瘍	16.9	17.2	14.3	4.9
インスリノーマ	9.3	9.7	0	0.8
ガストリノーマ	30.2	32.4	10.7	16.3
グルカゴノーマ	8.3	9.1	0	8.3
VIPオーマ	80.0	80.0	0	0
ソマトスタチノーマ	100	100	0	0
その他	25.0	0	50	0
非機能性腫瘍	21.3	12.9	51.9	4.0

欧米の報告:  
非機能性膵・消化管NETの30%にMEN-1合併あり。PNET診断時の遠隔転移率は64%

Ito T, Igarashi H, et al. J Gastroenterol, 2014

- ### PNETの画像診断
- 腹部超音波検査
  - 腹部CT検査
  - MRI検査
  - 超音波内視鏡検査
  - 血管造影検査
  - 選択的動脈内カルシウム注入試験
  - ソマトスタチン受容体シンチグラフィ





組織診断は重要

### 神経内分泌腫瘍のWHO病理組織分類 (2000年、2010年)

WHO 2000	WHO 2010
1 Well-differentiated neuroendocrine tumor (NET) 高分化	1 NET G1 高分化 G1: 細胞分裂数<2個/10高倍視野 and/or ≤2% Ki67 index
2 Well-differentiated neuroendocrine tumor (NET) 高分化	2 NET G2 高分化 G2: 細胞分裂数2-20個/10高倍視野 and/or 3-20% Ki67 index
3 Poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma (NEC) 低分化	3 NEC (大細胞型 or 小細胞型) 低分化 G3: 細胞分裂数>20個/10高倍視野 and/or >20% Ki67 index

NET: neuroendocrine tumor  
NEC: neuroendocrine carcinoma

### PNETの治療方針:手術療法

- 基本的には外科的切除療法
- 膵切除術
  - 膵腫瘍核出術
  - 膵頭十二指腸切除術
  - 膵体尾部切除術
  - 膵全摘出術
- 肝転移:手術可能なものは切除検討

胆嚢 肝臓 膵臓 十二指腸 脾臓

### PNETの治療方針:手術療法

- 遺伝的腫瘍症候群の合併がないPNETは切除可能な腫瘍は基本的に切除が原則
- 遺伝的腫瘍症候群の合併がある場合は、手術適応について検討が必要
- 例えば、MEN-1に合併したPNET:非機能性PNETが複数~多数発生する:膵全摘出術を避けるため、どれを手術するか検討必要
- ではVHL病では?

### VHL病 全国調査

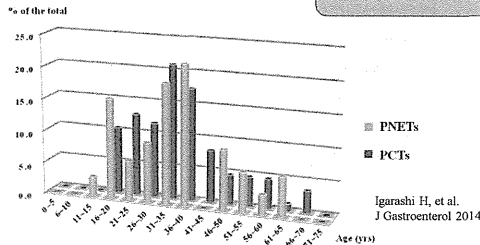
- 平成21年、22年度に実際にVHL病診療を行っている脳神経外科、眼科、泌尿器科、膵専門医に対しアンケート調査を行った。
- 調査内容
  - VHL病の発症年齢、性別
  - 家族歴
  - 発症した病変(腫瘍/嚢胞)の種類
  - 各病変に対する治療内容
    - 手術:種類・回数
    - 手術以外の治療・内科的治療
  - 転帰

### Pancreatic involvement in Japanese patients with von Hippel-Lindau disease: results of a nationwide survey

Hisato Igarashi · Tetsuhide Ito · Isao Nishimori · Kenji Tamura · Ichiro Yamasaki · Masao Tanaka · Taro Shuin  
J Gastroenterol (2014) 49:511-516  
DOI 10.1097/gce.0b3e3183100000000000000000000000

- 国内脳神経外科(1,141名)、眼科(1,149名)、泌尿器科(1,200名)、膵臓病内科(1,056名)の各専門医を対象に行った。全国の専門医に対してVHL病の診断治療経験の有無を調査した。
- 平成21年度:VHL病患者を診療していると回答のあった医師221名の医師に調査を依頼し、106名から回答が得られた。結果213家系、334名のVHL病患者の存在が確認された。
- 平成22年度に追加調査を行い、最終的に377例の調査結果が得られた。
- 膵病変
  - 膵神経内分泌腫瘍:53名(14.1%)
  - 膵嚢胞:152名(40.3%)
  - 両者とも発症:17例(4.5%)

## 結果: 発症年齢分布



欧米における報告と同様

Igarashi H, et al. J Gastroenterol 2014

膵神経内分泌腫瘍 (PNET): peakは30~39歳、中央値は34歳 (14-65)  
膵嚢胞 (PCT): peakは30~39歳、中央値は33歳 (15-68)

## 結果: 膵神経内分泌腫瘍(PNET)

患者総数	377
PNET発症例	53 (全体の14.1%)
男女比	20対33
発症年齢中央値	34歳 (14-55)
有転移症例	4 (PNET症例の7.5%)
治療例	36
手術症例	34
手術の回数	
1回	29
2回	3
4回以上	2
手術の種類	
核出術/腺切除術	26
膵全摘出術	3
バイパス術	1
その他	2
記載なし	2
非手術療法	
全身化学療法	1
TACE	1

Igarashi H, et al. J Gastroenterol 2014

## VHL type別の膵病変合併頻度

VHL type 1: 褐色細胞腫の発症がない。  
VHL type 2: 褐色細胞腫の発症がある。

	VHL type 1	VHL type 2	Total (n)	P value
VHL患者数	313 (83.0%)	64 (17.0%)	377	<0.001*
PNET発症例	29	24	53	<0.01*
膵嚢胞発症例	135	17	152	0.09
膵病変発症例	153	35	188	0.628

P value was calculated using 2x2 Chi square test. \*: significant difference

Igarashi H, et al. J Gastroenterol 2014

## VHL病におけるPNETの特徴

- 殆ど非機能的
- 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的PNETより早期に発見されることが多い。
- 診断時に遠隔転移の認められる例が一般の非機能的PNETより少ない。

Igarashi H, et al. J Gastroenterol 2014

## VHL病におけるPNETの治療方針

- 一般の非機能的PNET: 全て摘出術の対象
- VHL病症例では腎癌など他の腫瘍合併例も少なく、複数回の手術が必要なことがある。
- PNETの多発・再発例がある。
- PNETが死亡原因となる症例: 全体の0.6%, PNET合併例の1.9% (NIHにおける633例の検討)。
- VHL病におけるPNET: 手術適応の決定には慎重な検討を要する。

Igarashi H, et al. J Gastroenterol 2014

## 診療ガイドライン : PNETの経過観察

- 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。
- PNETの無い場合、3年ごとに腹部Dynamic CT検査を行う。
- PNETがあり、遠隔転移のない場合に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 > 2 cm ②腫瘍の倍増速度 < 500日) の数により次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。
- PNETがあり、遠隔転移を伴っている場合、治療を行う

\*Ti x log2/3 x log (Di/D0)

Ti: 観察期間 Di: 最初の腫瘍径 D0: 観察後の腫瘍径

## 切除不能PNETの薬物療法

## 薬物療法

- 機能性PNETの内分泌症状に対する治療
- 進行性PNET (NET G1/G2)に対する治療
  - 分子標的薬
  - ソマトスタチンアナログ
  - 殺細胞性抗腫瘍薬
  - 肝局所療法
  - PRRT (Peptide Receptor Radionuclide Therapy)
- PNECの治療

## 神経内分泌腫瘍のWHO病理組織分類 (2000年、2010年)

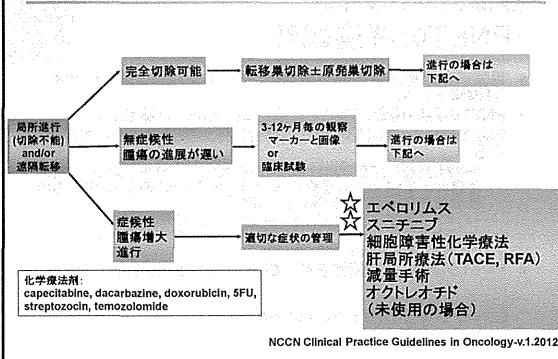
WHO 2000	WHO 2010
1 Well-differentiated endocrine tumor (WDET) 高分化型内分泌腫瘍	1 NET G1 高分化 G1: 細胞分裂数<2個/10高倍視野 and/or ≤2% Ki67 index
2 Well-differentiated endocrine carcinoma (WDEC) 高分化型内分泌癌	2 NET G2 高分化 G2: 細胞分裂数 2-20個/10高倍視野 and/or 3-20% Ki67 index
3 Poorly-differentiated endocrine carcinoma/small cell carcinoma (PDEC) 低分化型内分泌癌	3 NEC (大細胞型 or 小細胞型) 低分化 G3: 細胞分裂数>20個/10高倍視野 and/or >20% Ki67 index

NET: neuroendocrine tumor  
NEC: neuroendocrine carcinoma <sup>33</sup>

## 日本における非切除pNET治療

	NET G1	NET G2	NEC
pNET	1. 非機能性 & 病勢安定→経過観察 2. 機能性→オクトレオチド etc. 3. 進行 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 全身療法                             <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ エベロリムス、スニチニブ</li> <li>✓ オクトレオチド</li> <li>✓ 化学療法 (STZ: 承認予定?)</li> </ul> </li> <li>• 局所療法 (TACE, RFA, RT)</li> </ul>		CDDP+ETOP CDDP+CPT

## Islet Cell Tumors (pancreatic Endocrine Tumors) 切除不能局所進行/転移巣

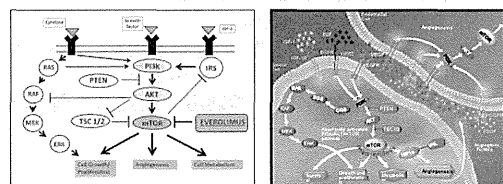


## 膵・消化管神経内分泌腫瘍(NET)診療ガイドライン第1版:

### QQ4-3-1 膵NET (G1/G2) に対して推奨される抗腫瘍薬は何か?

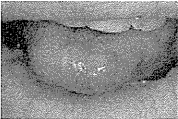
#### 推奨

エベロリムスまたはスニチニブが推奨される (グレードB)



**エペロリムスと関連し得る有害事象**

- 皮疹 (Skin rash)
- 倦怠感 (Fatigue)
- 口内炎・口腔粘膜潰瘍 (Stomatitis・Mouth Ulcers)
- 悪心・嘔吐 (Nausea・Vomiting)
- 食思不振 (Anorexia)
- 肺線維症 (Interstitial Pneumonia)
- 感染症 (Infections)
- 下痢 (Diarrhea)

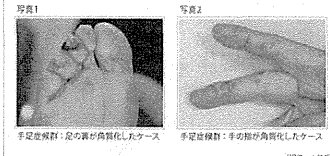


**エペロリムスと関連し得る検査値異常**

- 好中球減少
- 貧血
- 血小板減少
- 高血糖
- コレステロール値の上昇

**スニチニブと関連し得る有害事象**

- 手足症候群
- 下痢
- 悪心
- 嘔吐
- 倦怠感
- Asthenia
- 高血圧



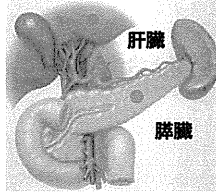
**スニチニブと関連し得る検査値異常**

- 好中球減少
- 貧血
- 血小板減少
- 甲状腺機能異常
- 心電図QT延長

<p><b>エペロリムスと関連し得る有害事象</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 皮疹</li> <li>■ 倦怠感</li> <li>■ 口内炎・口腔粘膜潰瘍</li> <li>■ 悪心・嘔吐</li> <li>■ 食思不振</li> <li>■ 頭痛</li> <li>■ 感染症</li> <li>■ 下痢</li> <li>■ 間質性肺炎</li> </ul> <p><b>エペロリムスと関連し得る検査値異常</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>好中球減少</li> <li>貧血</li> <li>血小板減少</li> <li>高血糖</li> <li>コレステロール値の上昇</li> </ul>	<p><b>スニチニブと関連し得る有害事象</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 手足症候群</li> <li>◆ 下痢</li> <li>◆ 悪心</li> <li>◆ 嘔吐</li> <li>◆ 倦怠感</li> <li>◆ 高血圧</li> </ul> <p><b>スニチニブと関連し得る検査値異常</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>好中球減少</li> <li>貧血</li> <li>血小板減少</li> <li>甲状腺機能異常</li> <li>心電図QT延長</li> </ul>
--	---

**肝転移に対する局所治療**

- 肝臓は動脈と門脈という2つの血管系から栄養を受けている。
- 正常肝細胞は門脈から主に栄養を受けているが、膵内分泌腫瘍の肝転移は肝動脈から主に栄養を受けている。

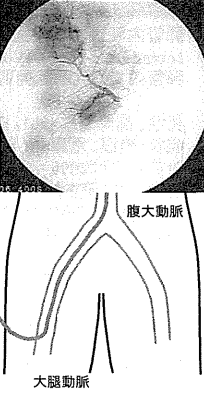


**膵神経内分泌腫瘍の肝転移を特異的に攻撃するには？**

- 1) 腫瘍の栄養動脈からの血液の流れを遮断
- 2) 腫瘍の栄養動脈に高濃度の抗がん剤を投与

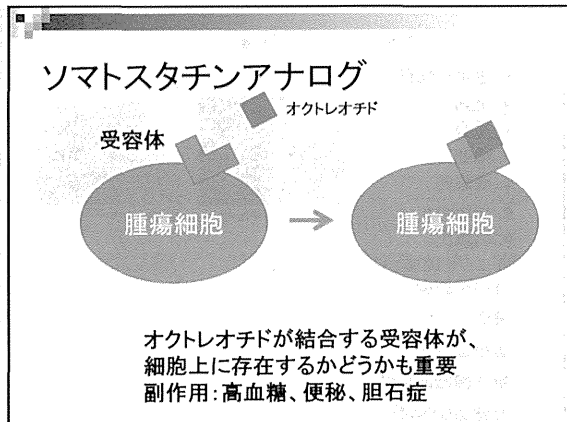
**肝転移に対する局所治療**

- **肝動注療法**  
腫瘍に栄養を供給している肝動脈に抗がん剤を投与する (腫瘍局所への高濃度分布)
- **Chemolipiodolization**  
腫瘍集積性の高い油性造影剤 (Lipiodol) に抗がん剤を懸濁して肝動注する
- **肝動脈塞栓療法(TAE)**  
腫瘍栄養血管をゼラチン等で塞栓し、栄養供給を絶つことにより腫瘍を壊死させる



**ソマトスタチンアナログ**

- オクトレオチド (商品名サンドスタチン)
- ソマトスタチン: 膵のランゲルハンス島のD細胞より分泌
- 分解されにくい、安定したものを人工的に合成→オクトレオチド
- 種々のホルモンの分泌抑制、消化管運動の抑制などの効果がある。



### 日本におけるPNET治療 : 今後の展望

- 抗がん剤
  - ストレプトゾシン: 海外では従来NETに対する第一選択薬であったが、日本では未承認
- ソマトスタチンアナログ
  - ランレオチド

来々使えるようになります

現在日本でも臨床試験中です

### VHL病に発症する膵病変の特徴と治療について

## 膵嚢胞

### 嚢胞(のうほう)って?

- 嚢胞: 限局性類球形の被膜ある中空病変。
- 患者さんには“水の溜まった袋みたいなもの”と説明することが多い。
- 膵嚢胞性疾患としては嚢胞様病変、嚢胞変性したものも取り扱う。
- 肝・腎嚢胞は検診の腹部超音波検査で発見されることが多かったが、膵嚢胞も最近発見されることが多くなってきている。

### 膵嚢胞性病変

- 非腫瘍性嚢胞
  - 真性嚢胞
  - 寄生虫性嚢胞
  - 仮性嚢胞
- 腫瘍性嚢胞
  - 膵管内乳頭粘液性腫瘍
  - 膵漿液性嚢胞腫瘍
  - 膵粘液性嚢胞腫瘍
  - SPN

### 膵管内乳頭粘液性腫瘍

Intraductal papillary-mucinous neoplasm (IPMN)  
膵管内での乳頭状発育・進展を特徴とする腫瘍。

男性、高齢者に多い。膵頭部に好発。  
症状: 腹痛、糖尿病、黄疸、膵炎。  
無症状例は20%  
画像: 主膵管または分枝膵管の拡張。  
乳頭開口部の開大と粘液の排出。  
組織: 乳頭腺腫・腺癌。

予後: 切除後長期生存が得られることが多い。  
腫瘍径が3cm以上または主膵管拡張、壁に結節性病変をみとめる場合悪性の可能性が高い。

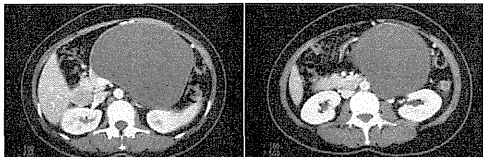
嚢胞と別の部位に膵がんを合併することがある。



### 膵粘液性嚢胞腫瘍(腺腫・腺癌)

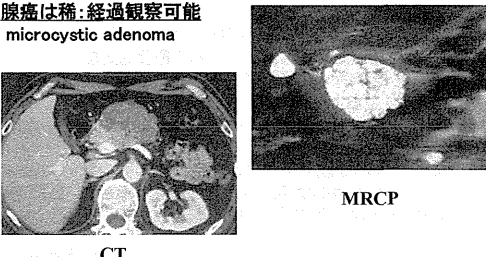
Mucinous cystic neoplasm  
Macrocytic adenoma-adenocarcinoma

中年女性の膵体尾部に好発。(男性極めて稀！！)  
球形腫瘍で厚い線維性被膜あり。  
臨床症状あり 78例(43.6%)  
腹痛 45例(57.7%) 背部痛15例(19.2%)など  
悪性化する傾向が強い:原則手術



### 膵漿液性嚢胞腫瘍 (腺腫・腺癌)

中年女性に多い良性腫瘍  
腺癌は稀:経過観察可能  
microcystic adenoma



CT

MRCP

### 結果:膵嚢胞


患者総数	377
膵嚢胞発症例	152 (全体の40.3%)
男女比	70対82
発症年齢中央値	33歳(15-68)

治療例 (手術もしくはステント留置)	14(膵嚢胞例の3.7%)
-----------------------	---------------

治療の種類	例数
膵切除術	8
嚢胞切除術	1
膵全摘出術	1
胆管空腸吻合術	1
嚢胞穿刺術	1
胆管ステント留置	1
膵管ステント留置	1



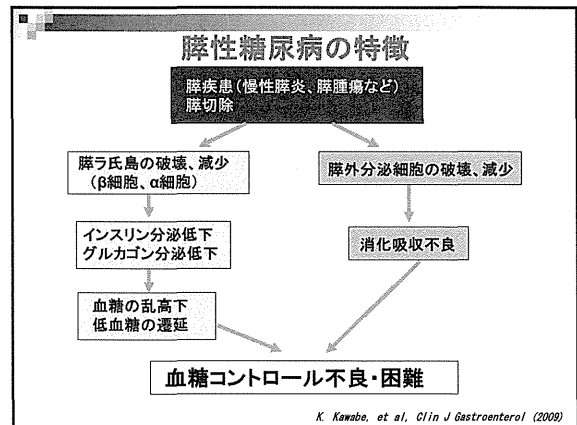
Igarashi H, et al. J Gastroenterol 2014

### 診療ガイドライン:膵嚢胞

- VHL病患者にみられる膵嚢胞性病変:組織型の判明した症例の殆どがSCNである。
- 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。
- 治療
  - 臨床症状の出現時に切除術を考慮する。

### 膵性糖尿病

- 『分類 B. 他の疾患、病態に伴う種々の糖尿病:膵外分泌疾患(膵炎、膵外傷/膵摘出術、腫瘍、ヘモクロマトーシス、その他)』  
日本糖尿病学会「糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告」(糖尿病 42, 385-404, 1999)
- 厳密には、膵疾患に伴って出現した糖尿病。
- 一次性糖尿病、または耐糖能異常が先行していても、明らかに膵疾患に伴って悪化したものは膵性糖尿病と考える。



## 膵性糖尿病の病態

- ①痩せが多い。
- ②高脂血症の合併が少ない。
- ③初期にはインスリン抵抗性が存在するが、膵炎進行に伴うグルカゴン分泌低下につれて感受性となる。
- ④膵性糖尿病では糖尿病性細小血管合併症の網膜症合併頻度は1型および2型糖尿病と比較して低率である。
- ⑤インスリン治療群が多いが、グルカゴン分泌欠落により低血糖を惹起しやすい。
- ⑥膵外分泌機能低下による消化吸収障害のため血糖コントロールが見かけ上良好で、その改善にともない糖尿病のコントロールは悪化することがある。

K. Kawabe, et al. Clin J Gastroenterol (2009)

## 膵性糖尿病の注意点

- 慢性膵炎の非代償期、膵切除後の症例では膵内外分泌機能両方が低下している。
- 栄養状態を改善させるために大量の消化酵素剤が必要→結果血糖コントロールは悪化→インスリン治療を行う。
- 持効型インスリンと超速攻型インスリンの組み合わせは膵性糖尿病には有効。
- 重症低血糖を起こす可能性もあり、インスリンの調節は慎重に！！アルコール性は禁酒の徹底が重要

## おわりに

- VHL病に合併する病気として、水深計内分泌腫瘍、膵嚢胞、そして場合によって膵性糖尿病があります。
- 正確な診断に基づく治療方針の決定が必要です。
- 決して慌て過ぎず、恐れ過ぎず、専門医に相談しましょう。

(資料4)

MEN/VHL 勉強会

# VHL MEN

患者

# 勉強会

2/15(日)

14:00-

アスティ45  
12F 中会議室1206

予約  
不要

## 1. 勉強会開催にあたって

高知大学教育研究部医療系臨床医学部門泌尿器科学

執印 太郎

## 2. フォンヒッペルリンドウ病 -VHL

北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科学分野

篠原 信雄

## 3. 多発性内分泌腫瘍症 -MEN1/2

札幌医科大学医学部 遺伝医学

櫻井 晃洋

## 4. 遺伝外来とは

北海道大学病院 臨床遺伝子診療部

柴田 有花

## 5. iPS 細胞を用いた 褐色細胞腫克服のための研究

京都大学大学院医学研究科

メヂカルイノベーションセンター 悪性制御研究ラボ

中村 英二郎

113

お問い合わせ先

札幌医科大学医学部遺伝医学

011-611-2111 内線2795