

# Journal of Translational Medicine & Epidemiology

## Special Issue on von Hippel Lindau Disease

Edited by:

**Hiroshi Kanno**

Professor, Department of Neurosurgery, Yokohama City University School of Medicine, Japan

### Research Article

## Clinicopathological Features and Prognosis of Renal Cell Carcinoma in Japanese Patients with von Hippel-Lindau Disease

Nobuo Shinohara<sup>1\*</sup> and Taro Shuin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departments of Renal and Genitourinary Surgery, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Japan

<sup>2</sup>Departments of Urology, Kochi University Graduate School of Medicine, Japan

### Abstract

**Purpose:** We analyzed the clinicopathological features and prognosis of renal cell carcinoma (RCC) in Japanese patients with von Hippel Lindau (vHL) disease.

**Patients and methods:** The subject was 52 vHL patients with kidney tumors. Clinical, pathological, and survival data were collected for each patient. Overall survival was calculated from the date of initial diagnosis of kidney tumor to the date of death as a result of any cause or was censored at the date of the last follow-up. Median follow-up duration of all 52 patients was 79 months.

**Results:** Of 52 patients, bilateral tumor was observed in 33 patients and multifocal tumors in 40. Median tumor size of largest tumor in each patient was 3.3 cm in diameter. With regard to the treatment, most patients underwent nephron-sparing surgery. All patients had clear cell carcinoma. Although half of patients experienced local recurrences, the 10-year overall survival was 82%. At last follow-up, four patients died of RCC, 5 patients died of central nervous system hemangioblastoma, and 1 died from gastric cancer.

**Conclusions:** RCC in vHL patients differs from sporadic RCC in clinical features and should be carefully treated and followed closely. Appropriate decisions regarding treatment of RCC in vHL patients should be made from not only oncological outcomes but also long-term renal function outcomes and QOL.

Special Issue on

**von Hippel Lindau Disease**

Corresponding author

Nobuo Shinohara, Department of Renal and Genitourinary Surgery, Hokkaido University Graduate School of Medicine, North-15, West-7, Kitaku, Sapporo 060-8638, Japan; Tel: +81-11-706-5966; Fax: +81-11-706-7853; E-mail: nozomis@mbj.nifty.com

Submitted: 25 November 2013

Accepted: 04 February 2014

Published: 06 February 2014

Copyright

© 2014 Shinohara et al.

OPEN ACCESS

Keywords

- RCC
- VHL
- Prognosis
- Clinicopathological features

**INTRODUCTION**

von Hippel-Lindau (vHL) disease is genetically transmitted in autosomal dominant fashion with high penetrance but variable expression. Manifestations of this disease include retinal angiomas, central nervous system hemangioblastoma, renal cysts, renal cell carcinoma (RCC), pancreatic cysts and pheochromocytoma [1,2]. Renal cell carcinoma is of major importance in vHL disease, and it is a major cause of death [3,4]. The prevalence and clinical features of RCC in vHL patients have been well investigated in Western countries. Neumann et al reported that RCC in patients with vHL disease had a significantly better survival, compared with sporadic RCC [5]. Furthermore, metastases were observed only in tumors larger than 7 cm in diameter. On the other hand, there are few studies on clinical status of RCC in Asian patients with vHL disease [6]. In this study, we analyzed the clinical and pathological features and prognosis of RCC in Japanese patients with vHL disease.

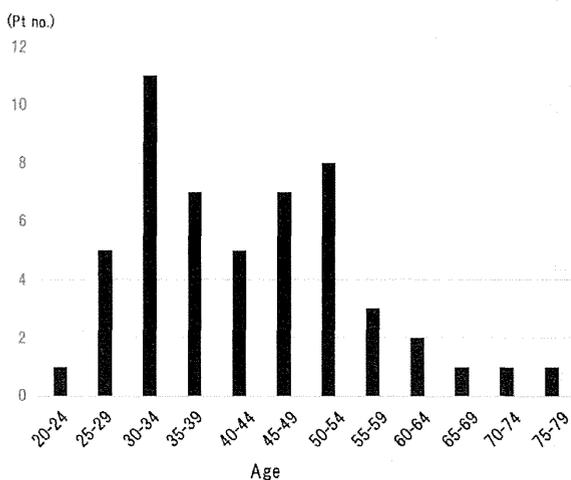
**MATERIALS AND METHODS**

From 1981 to 2002, 52 patients with vHL disease and kidney tumors on computerized tomography (CT) or MRI were encountered by screening affected kindred or retrospective review of medical record at 29 hospitals in Japan (Table 1). There were 32 male and 20 female and median age at diagnosis of

**Table 1:** Clinical characteristics of 52 vHL patients with RCC.

Median age at diagnosis of RCC (range)	42 years (20-76)
Ratio male: female	32:20:00
Positive family history	38 (73%)
Other vHL organ manifestation	
CNS	44 (85%)
Retina	18 (35%)
Spine	23 (44%)
Pancreas	32 (62%)
Adrenal (pheochromocytoma)	4 (8%)

Abbreviations: CNS: central nervous system

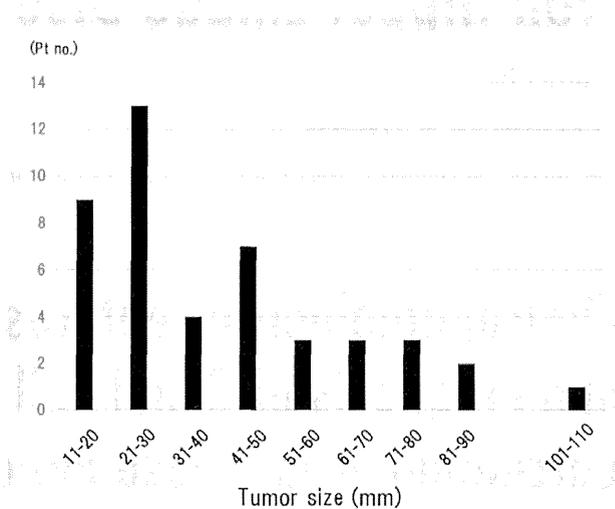


**Figure 1** Distribution of age at initial diagnosis of RCC in the 52 vHL patients.

**Table 2:** Tumor characteristics on initial RCC in 52 vHL patients.

Incidental finding	38 (73%)
Median tumor size (cm)	3.3 (1.1-11)
No. bilateral tumor	33 (63%)
No. multiple tumor	40 (77%)
No. pT1 (a+b)*	37 (80%)
No. G1+2*	36 (78%)
No. Nodal disease	2 (4%)
No. Metastatic lesion:	3 (6%)

\*Of 46 patients who were treated with surgery



**Figure 2** Distribution of largest tumor size of RCC in the 52 vHL patients.

the first kidney tumors in these patients was 42 years (range 20-76). The mostly affected age of the initial diagnosis of RCC was between 30 and 34 years (Figure 1). Of these, 38 patients had a positive family history of vHL disease. Extrarenal manifestations of vHL disease included hemangioblastoma of the central nervous system in 44, retinal angioma in 18, spinal hemangioblastoma in 23, pheochromocytoma in 4, pancreatic cystadenoma in 32, and epididymal cystadenoma in 13. Pancreatic neuroendocrine tumor was not clinically diagnosed in all patients evaluated in the present study. The study was performed after approval by Internal Research Board of the participating institutes.

Clinical, pathological, and survival data were collected for each patient. The diagnosis of kidney tumor was initially made by abdominal CT or MRI. For the detection of distant metastasis, chest XP, CT and bone scintigraphy were performed. The stage was assigned according to the 1997 TNM classification of the Union Internationale Contre le Cancer (UICC). The pathological grade and histology were determined according to the General Rules for Clinical and Pathological Studies on Renal Cell Carcinoma in Japan. Follow-up included physical examination, renal function test, chest XP and CT, and, abdominal ultrasonography, CT or MRI to detect any occult recurrence or metastasis.

Patient characteristics were shown as median (range) for continuous variables and number of patients with percentage for

categorical variables. Overall survival (OS) was calculated from the date of initial diagnosis of kidney tumor to the date of death as a result of any cause or was censored at the date of the last follow-up. Cancer-specific survival (CSS) was calculated from the date of initial diagnosis of kidney tumor to the date of death with RCC or was censored at the date of the last follow-up. Survival distributions were estimated using the Kaplan-Meier method. For all statistical analyses,  $p < 0.05$  was regarded as significant.

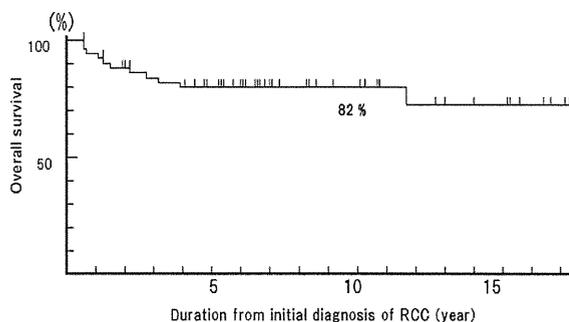
## RESULTS AND DISCUSSION

At initial diagnosis of kidney tumor, 10 patients had some symptoms including flank pain or hematuria, and the remaining 42 patients had no symptoms (Table 2). Bilateral tumor was observed in 33 patients and multifocal tumors in 40. Median tumor size of maximal tumor in each patient was 3.3 cm in diameter. The distribution of tumor size is shown in (Figure 2). Histological evaluation was available for 46 patients operated. TNM staging on these patients showed T1a in 25, T1b in 12, T2 in 6, T3a in 2, and T3b in 1. Nodal disease and distant metastasis at presentation were 2 and 3, respectively. All patients had clear cell carcinoma and histological grade was G1 in 18, G2 in 18, G3 in 3, and Gx in 7. The median follow up of all patients was 79 months (range 7-208 months)

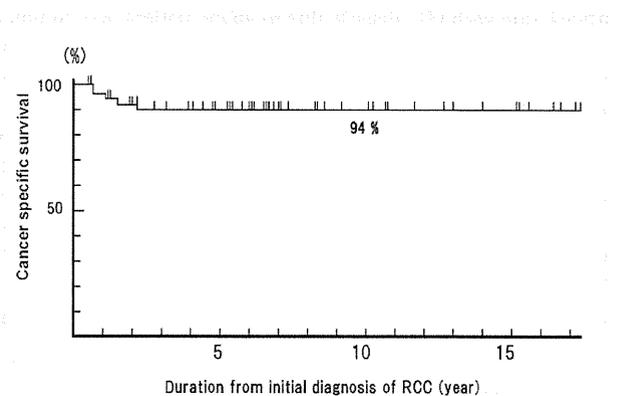
**Table 3:** Treatment against RCC in 52 vHL patients.

Abbreviations: NSS: nephron sparing surgery, TN: Total nephrectomy, B: Bilateral, U: Unilateral, F/U: Follow-up

First treatment		
NSS+NSS (B)	12 pts	
NSS+TN (B)		8 pts
NSS (U)	10 pts	
TN+TN (B)		5 pts
TN (U)	11 pts	
F/U		6 pts
Second treatment		
NSS (U)		9 pts
TN (U)		5 pts
Third treatment		
NSS (U)		2 pts



**Figure 3** Kaplan-Meier estimates of overall survival in all vHL patients with RCC.



**Figure 4** Kaplan-Meier estimates of cancer specific survival in all vHL patients with RCC.

With regard to first treatment for kidney tumors, bilateral nephron sparing surgeries (NSSs) was performed in 12 patients, NSS and total nephrectomy (TN) in 8, bilateral TNs in 5, unilateral NSS in 10, and unilateral TN in 11 (Table 3). Second treatment was performed in 14 of 27 patients who had recurrent tumor in their kidneys, including NSS in 9 and TN in 5. Third treatment was performed in 2 patients. Thus, a total of 87 renal interventions was performed, NSS in 53 (61%) and TN in 34 (39%). In one case, an arterial embolization was done as second treatment.

In all 52 patients, OS and CSS were 82% and 94% at 10 years after initial diagnosis of kidney tumor, respectively (Figure 3 and 4). Furthermore, OS and CSS in 49 patients with no distant metastasis at initial diagnosis were 86% and 100% at 10 years after initial diagnosis of kidney tumor, respectively. At last follow-up, 10 of 52 patients died. Four patients died with RCC, 5 patients died with CNS tumor, and 1 died with gastric cancer.

From the present study, RCCs in Japanese patients with vHL disease were shown to be diagnosed at an early age and there was a high likelihood of multicentricity and bilaterality. With regard to the initial treatment, NSS was performed in most patients. Although about half of patients experienced local recurrences, the 10-years CSS was 94%, which is relatively high compared with survival rates in sporadic RCCs.

Because of the improvement in treatment of central nervous system hemangioblastoma and pheochromocytoma, RCCs in patients with vHL disease are considered to be the leading cause of death [3,4]. To improve the survival in these patients, it is necessary to establish the treatment strategy against RCCs and clarify the long-term outcomes of the patients treated with surgery. Although several reports on these issues were made from the groups in Europe and North America [7,8], there are few studies in Asian patients with vHL disease. From the present study, the clinical and pathological features of RCCs in Japanese patients are shown to be very similar to those in Caucasian patients. Shuin et al reported similar results in a nationwide epidemiological survey of patients with vHL disease using the epidemiology program for incurable disease by the Ministry of Health, Labour and Welfare [9].

As reported by several investigators, NSS has been recommended for the management of kidney tumors in

association with vHL disease due to young patient age, common multicentricity and bilaterality, compared with sporadic RCC. Jilg et al reported on 54 patients who underwent NSS for localized RCC, and had adequate renal function and favorable prognosis [8]. Matin et al also reported similar results [7]. In the present study, most patients except 5 patients with bilateral RNs underwent nephron sparing approach. In fact, local recurrence occurred in 27 of 46 patients who underwent initial management, but these patients had favorable prognosis (10-year OS 82%) by subsequent treatments or close surveillance. Therefore, a conservative approach by NSS would be appropriate from the point of oncological outcomes.

On the other hand, several problems have recently been pointed out on quality of life (QOL) and renal function in these patients. Shuin et al showed that QOL was inversely correlated with the number of operations to the central nervous system and other visceral organs [10]. Furthermore, they reported that repeated operations for kidney tumors resulted in deterioration of the kidney function [9]. Therefore, the indication for surgery should be considered carefully and the total number of surgeries should be kept to a minimum. From this point, Jilg et al proposed a 4.0cm-threshold strategy for NSS by following a strict surveillance protocol [8]. Recently, several modalities including cryosurgery or radiofrequent ablation therapy [11,12], have been introduced in routine clinical practice. These alternative approaches would be helpful in vHL patients with kidney tumors, although the indication should be also considered carefully.

## CONCLUSION

In conclusion, RCC in VHL patients differs from sporadic RCC in clinical features and should be carefully treated and followed closely. Appropriate decisions regarding treatment of RCC in VHL patients should be made from not only oncological outcomes but also long-term renal function outcomes and QOL.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are grateful to Sachiyo Murai for data collection.

## REFERENCES

1. Melmon KL, Rosen SW. Lindau's disease: review of the literature and study of a large kindred. *Am J Med.* 1964; 36: 595-617.
2. Neumann HP. Basic criteria for clinical diagnosis and genetic counseling in von Hippel-Lindau syndrome. *J Vasc Dis.* 1987; 16: 220.
3. Maher ER, Yates JR, Harries R, Benjamin C, Harris R, Moore AT, et al. Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease. *Q J Med.* 1990; 77: 1151-1163.
4. Neumann HP. Prognosis of von Hippel-Lindau syndrome. *Vasography.* 1987; 16: 309-311.
5. Neumann HP, Bender BU, Berger DP, Laubenberger J, Schultze-Seemann W, Wetterauer U, et al. Prevalence, morphology and biology of renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease compared to sporadic renal cell carcinoma. *J Urol.* 1998; 160: 1248-1254.
6. Shinohara N, Nonomura K, Harabayashi T, Togashi M, Nagamori S, Koyanagi T. Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease. *J Urol.* 1995; 154: 2016-2019.
7. Matin SF, Ahrar K, Wood CG, Daniels M, Jonasch E. Patterns of intervention for renal lesions in von Hippel-Lindau disease. *BJU Int.* 2008; 102: 940-945.
8. Jilg CA, Neumann HP, Gläsker S, Schäfer O, Leiber C, Ardelt PU, et al. Nephron sparing surgery in von Hippel-Lindau associated renal cell carcinoma; clinicopathological long-term follow-up. *Fam Cancer.* 2012; 11: 387-394.
9. Shuin T, Shinohara N, Yao M, Yamasaki I, Tamura K, Kamada M. The current clinical status of kidney cancers in patients with the VHL disease in Japan: A nationwide epidemiological survey. *Jpn J Urol.* 2012; 103: 552-556.
10. Shuin T, Yamasaki I, Tamura K, Okuda H, Furihata M, Ashida S: von Hippel-Lindau disease: molecular pathological basis, clinical criteria, genetic testing, clinical features of tumors and treatment. *Jpn J Clin Oncol.* 2006; 36: 337-343.
11. Farrell MA, Charboneau WJ, DiMarco DS, Chow GK, Zincke H, Callstrom MR, et al. Imaging-guided radiofrequency ablation of solid renal tumors. *AJR.* 2003; 180: 1509-1513.
12. Shingleton WB, Sewell Jr PE. Percutaneous renal cryoablation of renal tumors in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Urol.* 2002; 167: 1268-1270.

### Cite this article

Shinohara N, Shuin T (2014) Clinicopathological Features and Prognosis of Renal Cell Carcinoma in Japanese Patients with von Hippel-Lindau Disease. *J Transl Med Epidemiol* 2(1): 1017.

膵 NET：ガイドラインの解釈と診療の実際

MEN1 における膵 NET の診断と治療

櫻井 晃洋<sup>1)</sup>

要約：多発性内分泌腫瘍症 1 型 (multiple endocrine neoplasia type 1 : MEN1) は常染色体優性遺伝性の腫瘍症候群であり、複数の内分泌臓器さらには非内分泌臓器に腫瘍性病変を生じる。MEN1 では約 60% の患者に膵消化管 NET を生じる。日本人のデータでは膵 NET の 10% に MEN1 を合併しており、NET 患者から効率的に MEN1 患者を診断することは、患者本人の治療方針の決定や膵以外の病変のサーベイランス、さらにはリスクのある血縁者の早期診断、早期治療のためにも非常に重要である。臨床的には非遺伝性の症例と比較した時に、MEN1 の膵 NET は発症年齢や発生部位などに特徴を有しており、これが MEN1 を診断するきっかけとなる。本稿では MEN1 における膵 NET の疫学や臨床的特徴を含め、その診断と治療について紹介する。

Key words : hereditary disease, genetic testing, presymptomatic genetic testing, SACI test

はじめに

MEN1 は副甲状腺機能亢進症、下垂体前葉腺腫、膵消化管 NET を主徴とし、それ以外に副腎皮質、胸腺、気管支、皮膚などに良性・悪性の腫瘍が多発する常染色体優性遺伝性疾患である (表 1)。臨床的には厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業)「多発性内分泌腫瘍症診療の標準化と患者支援、新たな治療開発に関する研究」班 (平成 24, 25 年度) が診断基準を公表しており、複数腫瘍の合併、家族歴、遺伝情報をもとに MEN1 と診断される (表 2)。しかしながら副甲状腺病変以外については中高年以降になって発症したり、あるいは生涯発症しなかったりする場合もあるため、この診断基準のみでは患者の早期発見にはあまり有効ではなく、可能性の高い患者に対して臨床医が積極的に MEN1 を疑って検索を行う必要がある。

表 1 MEN1 で発生する腫瘍

腫瘍	罹病率
副甲状腺過形成	>95%
下垂体腫瘍	40~60%
プロラクチノーマ	
GH 産生腫瘍	
ACTH 産生腫瘍	
非機能性腫瘍	
膵消化管 NET	50~80%
ガストリノーマ	
インスリノーマ	
グルカゴノーマ	
ソマトスタチノーマ	
非機能性腫瘍	
胸部腫瘍 (カルチノイド)	15~30%
胸腺神経内分泌腫瘍	
気管支腫瘍	
副腎皮質腫瘍	20~30%
顔面血管線維腫	40~80%
脂肪腫	30%

家族歴の聴取もきわめて重要である。われわれの研究グループが構築した日本人 MEN1 患者データベースの解析では、患者の 71.8% は家族性、すなわち家系内に MEN1 患者が存在していた (11.4% は家族歴の有無について記載がなかった)<sup>1)</sup>。海外の知見でも、80% 以上の患者で両親の一方が罹患しているとされてお

Diagnosis and Management of Pancreas NET in MEN1

Akihiro Sakurai

1) 札幌医科大学医学部遺伝医学 (〒060-8556 札幌市中央区南 1 条西 17 丁目)

表 2 MEN1 の診断基準

	以下のうちいずれかを満たすものを MEN1 と診断する。
(複数腫瘍)	原発性副甲状腺機能亢進症, 膵消化管内分泌腫瘍, 下垂体腺腫のうち 2 つ以上を有する。
(家族歴)	上記 3 病変のうち 1 つを有し, 一度近親者に MEN1 と診断された者がいる。
(遺伝子)	上記 3 病変のうち 1 つを有し, <i>MEN1</i> 遺伝子の病原性変異が確認されている。
	患者の血縁者に対する発症前遺伝子診断で変異を同定されたが, まだいずれの病変も発症していない者は「未発症 <i>MEN1</i> 変異保有者」とよぶ。

り, 関連病変の既往の有無や疑わしい臨床症状 (尿路結石, 消化性潰瘍など) の確認が重要である。副甲状腺, 下垂体, 膵消化管の病変はしばしば甲状腺疾患, 脳腫瘍, 肺癌などと認識されていることもあるので注意を要する<sup>2)</sup>。

## I. 疫 学

### 1. 膵神経内分泌腫瘍患者に占める MEN1 の割合

Ito ら<sup>3)</sup>は日本国内での膵 NET について実態調査を行い, 3,000 例近い多数の患者についてその臨床的特徴を解析しているが, 症例の 10% に MEN1 の合併を認めている。腫瘍の産生ホルモン別では, ガストリノーマの 25%, インスリノーマの 14%, 非機能性腫瘍の 6.1% に MEN1 を合併していた。この結果はガストリノーマやインスリノーマでは MEN1 を念頭においた他臓器の精査が必要であることを意味している。

### 2. MEN1 患者における NET

剖検例では MEN1 患者のほぼ全例に膵 NET が認められるが, 微小病変にとどまるものも多く, 臨床的に診断されるのは 50~60% 程度である<sup>1)</sup>。画像診断技術の進歩に伴って腫瘍径が数ミリメートルの小さな非機能性腫瘍の検出率が向上したため, 罹病率も以前に比べ高くなる傾向にある。散発例ではほとんどの場合が単独腫瘍であるに対し, MEN1 では腫瘍が多発することが多く, 日本人の統計では 74% は多発腫瘍を認めている。再発例は悪性病変の膵内再発と異時性新規発症を含むが, 遠隔転移を伴わない場合は後者の可能性が高く, これは MEN1 の可能性を示唆する。一方, MEN1 症例における膵 NET の内訳をみると, ガストリノーマとインスリノーマがそれぞれ 30~40%, 10~20% とするものが多い<sup>4)</sup>。前述のように小さな非機能性 NET の検出率が向上するとおのずから機能性 NET の比率は低くなる。グルカゴノーマ, ソマトスタチノーマ, VIP 産生腫瘍はいずれも 2% 未満と低頻度である。

MEN1 における膵 NET の診断時平均年齢は 44.6 歳と非遺伝性膵 NET に比べて約 10 年早い<sup>1)</sup>。

## II. MEN1 の膵 NET の特徴

MEN1 患者に発生する膵 NET では, 臨床的に散発性膵 NET とは異なる特徴を示すものがある。

### 1. ガストリノーマ

ガストリノーマの診断は基本的には胃酸の過剰分泌を伴う高ガストリン血症によって診断される。散発例のガストリノーマの多くが膵に単発性に発生するのに対し, MEN1 のガストリノーマは十二指腸に小腫瘍が多発する場合が多い。したがって, 十二指腸原発のガストリノーマではとくに MEN1 を強く疑って検索を進める必要がある。個々の腫瘍は小さいため, CT や MRI などによる画像診断での検出は難しく, 超音波内視鏡の有用性が高い。高カルシウム血症はガストリン分泌を促進するため, MEN1 ではほぼ必発の副甲状腺機能亢進症の存在はガストリノーマの診断を難しくする<sup>5)</sup>。MEN1 では非機能性膵 NET を合併していることが多く, 画像検査で腫瘍を確認しても, それがホルモン過剰産生の責任病変とは限らない。したがってガストリノーマの診断には選択的動脈内カルシウム注入試験 (selective arterial calcium injection test : SACT) が必須である。

### 2. インスリノーマ

MEN1 のガストリノーマや非機能性 NET が 30~50 歳代に発症のピークがあるのに対し, インスリノーマではより早い年齢から発症し (診断時平均年齢 34.8 歳), 約 25% の症例は 20 歳以前に診断される<sup>6)</sup>。20 歳以前の膵 NET はまれであり, 我が国の疫学統計でも膵 NET 全体の 1% を占めるにすぎない<sup>3)</sup>。したがって若年のインスリノーマは単独で MEN1 を疑うべき病変である。MEN1 においてもインスリノーマは単発性のことが多いが, しばしば腫瘍が小さいために画像検査でとらえることができない。また非機能性腫瘍が同

時に存在している場合はいずれがインスリノーマかを区別できないので、ガストリノーマと同様、腫瘍を同定し治療方針を決定するためにはSACIテストが必須となる。

### 3. その他の機能性腫瘍

グルカゴノーマ、ソマトスタチノーマ、VIP産生腫瘍も低頻度ながらMEN1の膵内分泌腫瘍として発症する。これら腫瘍の診断は特徴的な臨床症状とホルモンの高値の確認によってなされる。これらの腫瘍はガストリノーマやインスリノーマと異なり、腫瘍径は大きく通常の画像検査でとらえることができるが、前述の通り、MEN1患者では複数の膵NETが同定されることが多く、個々の腫瘍の機能の評価は容易ではない。

## III. 遺伝学的検査

MEN1の原因遺伝子として11番染色体長腕に存在する腫瘍抑制遺伝子である*MEN1*が知られており、家族歴のあるMEN1患者の80~90%、家族歴のない患者の50%程度に変異が認められる<sup>1,7)</sup>。*MEN1*遺伝子は腫瘍抑制遺伝子であり、変異は遺伝子の全領域に分布する。また変異と臨床像との間に相関はない。通常のシーケンス解析で変異が見つからない症例の中には大規模な欠失を生じている場合があり、MLPA法などによる検索を追加する必要がある。

臨床的にすでにMEN1と診断されている症例では、本人の健康管理を目的とした遺伝子診断は必ずしも行う必要がないかもしれない。しかし遺伝情報は血縁者で共有しており、遺伝子によってひとたび情報が得られれば、それは血縁者の発症前診断にも利用することができる。したがってMEN1と診断された患者に対して遺伝子解析を考慮することは妥当である。ただしその際には検査の意義や限界、血縁者への影響の可能性について十分に説明し、必要な場合は遺伝カウンセリングを提供できる準備を整えておく必要がある<sup>8)</sup>。

MEN1関連腫瘍を1病変のみ発症している症例において、MEN1症例と非遺伝性の散发例を鑑別することはその後の健康管理のためにもきわめて重要である。しかし全例に*MEN1*遺伝子の変異検索を行うことは医療コスト上も非効率的であり、表3にあげるような症例に的を絞ってMEN1を念頭においた精査を行うことが、本症患者の効率的な早期診断につながると考えられる<sup>1,9)</sup>。

表3 MEN1遺伝子解析を考慮すべき病態

30歳未満で発症した副甲状腺機能亢進症
多腺性副甲状腺機能亢進症
副甲状腺機能亢進症の再発
ガストリノーマ
成人以前に発症したインスリノーマ
多発性膵消化管NET
MEN1関連腫瘍の家族歴

## IV. 発症前診断

MEN1は常染色体優性遺伝性疾患であり、罹患している親から子に50%の確率で遺伝子変異が伝えられる。また変異陽性者の生涯発症率(浸透率)はほぼ100%である。ひとたび患者に*MEN1*遺伝子変異が同定されれば、患者の兄弟姉妹や子どもが同じ変異を有しているかを診断することができる。発症前診断によって変異保有者を確定することは、綿密な定期検査による健康管理を可能にし、病変の早期発見と早期治療につなげることができる。一方変異を有していないことがわかれば、たとえ血縁者であっても将来の罹患の心配がなくなる。

子どもに対して発症前診断を行う時期はいつが望ましいのかについてコンセンサスはないが、遅すぎると不適切である一方、不必要に早すぎる検査も育児における問題を生じることが危惧されている。海外のMEN1診療ガイドラインでは発症前遺伝子検査に関する年齢への言及はないものの、5歳から下垂体やインスリノーマのスクリーニングを行うことを勧めている<sup>9)</sup>。この年齢設定の妥当性については今後さらに検証する必要があると思われる。筆者は、自身で遺伝のことがある程度理解でき、自己判断が可能になる中学生以降に発症前遺伝子検査を受けることを勧める場合が多い。小学生までの年齢でMEN1が発症する例は非常に少ないが、インスリノーマによる低血糖発作と下垂体腫瘍による成長障害は問題となる。このため、リスクのある子どもの親に対しては、低血糖を疑わせる症状や成長の鈍化について指導し、これらを認めた場合には受診するよう促している。

## V. 治療

MEN1に伴う膵消化管NETの外科治療においては、多発例が多いことや小腫瘍のままとどまり増殖が緩徐もしくは増殖をほとんど認めない非機能性腫瘍がしばしばみられること、膵全摘によるQOL低下は極力回

表 4 MEN1 に伴う膵 NET の外科治療

<ul style="list-style-type: none"> <li>・一般的に、MEN1 患者に対する外科治療は散発性腫瘍の場合と同様である。</li> <li>・しかしながら、MEN1 において銘記すべき特徴は腫瘍の多発性である。</li> <li>・腫瘍多発例における膵十二指腸 NET の外科的切除の決断は複雑である。ホルモン産生性腫瘍の切除を目的とした手術の場合は、術前に機能性腫瘍の局在を明らかにしておくべきである。外科的切除は以下のような場合に考慮される。             <ul style="list-style-type: none"> <li>➤薬物治療に反応せず臨床症状を呈する機能性腫瘍</li> <li>➤径が 1~2 cm を超える腫瘍</li> <li>➤最近 6~12 ヶ月に比較的増大が早い腫瘍</li> <li>➤膵手術前に腫瘍を評価し局在を確定する目的で、消化管内視鏡検査の施行が推奨される</li> </ul> </li> <li>・MEN1 に伴う転移性膵 NET はしばしば散発性転移性腫瘍よりも緩徐な増殖を示す。非機能性で増殖が緩徐な腫瘍に対しては経過観察も考慮される。</li> <li>・すべての MEN1 患者は内分泌専門医への紹介を検討すべきである。</li> </ul>
--

避すべきであること、などを念頭におき、非遺伝例とは異なる治療戦略が求められる。National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン (Ver 2.2014)<sup>10)</sup>では、MEN1 の膵 NET の外科治療について、表 4 のようにまとめている。

### 1. ガストリノーマ

MEN1 のガストリノーマは個々の腫瘍が小さくかつ多発するため、これまでの外科治療成績は不満足なものであり、そのため外科治療の適用には議論があった<sup>11)</sup>。外科治療に慎重なグループはプロトンポンプ阻害薬による胃酸分泌を中心に行ない、腫瘍径が 20~30 mm を超える場合に手術を検討すべきとした<sup>12~14)</sup>。一方で積極的な外科治療を行った患者群の肝転移発生率が 3~5%であるのに対し、保存的治療を行った群では 23~29%に達したという報告もなされていた<sup>15~17)</sup>。最近では外科手術の良好な治療成績が報告され<sup>18)</sup>、MEN1 のガストリノーマの治療は薬物によるホルモン抑制治療からより積極的な外科治療へとシフトしつつある。

### 2. インスリノーマ

インスリノーマの治療は外科的な腫瘍摘出の絶対適応である。最近我が国でもジアゾキサイドが保険収載され、術前の低血糖を回避する目的での投与が可能になった。幸いなことに MEN1 のインスリノーマは単発性で浸潤傾向はなく、核出術の適応となる場合が多い。ただし高齢で診断された場合はすでに膵に複数の膵 NET を生じていることが多いため、膵部分切除が選択される場合が増えてくる<sup>1)</sup>。術後にふたたびインスリノーマを発症することはまれではないが、これは再発よりも別のクローンによる新規発生のことが多い。

### 3. その他の機能性腫瘍

グルカゴノーマ、ソマトスタチノーマ、VIP 産生腫瘍の治療も腫瘍径にかかわらず治療は腫瘍の摘出およ

び所属リンパ節郭清である。術前に全身状態を改善するための治療を要することが多い。

### 4. 非機能性腫瘍

MEN1 の膵 NET のうちで非機能性腫瘍はガストリノーマと並んで頻度が高い<sup>1)</sup>。機能性腫瘍と合併して発生した場合には機能性腫瘍の局在診断を複雑にする。非機能性 NET の治療目的は悪性化の予防であるが、MEN1 では生涯の間に腫瘍が異時性に再発することや術後の糖尿病を含む QOL 低下などを考慮すべき点があり、手術適応についてはさまざまな意見がある。より積極的な治療を推奨するグループがある一方で<sup>19)</sup>、比較的慎重な方針を提唱しているグループは、径 20 mm 以下の腫瘍に対する外科治療は予後の改善に貢献しないと報告している<sup>20)</sup>。

MEN1 遺伝子は糖脂質代謝にも関与しており、MEN1 患者は膵病変の有無に関係なく糖代謝異常の頻度が高いと報告されている<sup>21)</sup>。日本人を含むアジア人はもともと白人や黒人に比べてインスリン分泌能が低いため、膵切除術後の糖尿病罹患リスクは高いと考えられる。術後の糖尿病管理が的確にできるか否かも手術判断において検討しなければならない事項のひとつといえる。

### 5. 手術以外の治療法

切除不能な進行性膵 NET に対しては抗腫瘍薬、局所療法、支持療法が考慮される。その適応は基本的に散発例と同様である。

抗腫瘍薬による主な治療はホルモン過剰分泌による臨床症状の改善と腫瘍増殖抑制であり、臨床症状の改善薬として以前からオクトレオチドの有効性が示されている<sup>22)</sup>。最近、分子標的治療薬であるスニチニブとエベロリムスの有効性が証明され<sup>23,24)</sup>、保険収載されている。

## VI. 経過観察

MEN1では手術後も残存組織からの新規腫瘍の発生や悪性腫瘍の再発の可能性があるため、定期的な経過観察を要する。定期検査の終了時期に関するコンセンサスはないが、いずれの腫瘍も高齢での発症例があり基本的には生涯にわたって定期検査を継続する必要がある。

膵NETに対して部分切除術や核出術を受けた患者の16~20%に腫瘍の再発を認める<sup>19,25)</sup>。異なる機能性腫瘍が新規に発生する可能性があるため、経過観察では初発腫瘍の種類にかかわらず、画像診断および機能性腫瘍を検出する複数のホルモン測定の両者が必要である。スクリーニング目的の画像検査としてはCTもしくはMRIが推奨される。生化学検査としてはガストリン、空腹時インスリンおよび血糖は必須である。海外では非機能性腫瘍の血清マーカーとしてクロモグラニンAや膵ポリペプチド測定が推奨されているが、我が国ではまだ保険収載されていない。MEN1患者では耐糖能障害の頻度が高いため、膵切除後は糖尿病についても定期的にモニターすることが推奨される。

検査の頻度に関して前述のNCCNガイドラインでは、生化学検査としてガストリン、クロモグラニン、膵ポリペプチド、以前に高値を示したホルモンを年1回測定し、画像検査を1~3年ごとに考慮することを推奨している<sup>10)</sup>。

## おわりに

以上、MEN1の診断と治療について概説した。MEN1の膵NETについては、われわれが編集した成書も参照していただければ幸いである<sup>26)</sup>。

## 参考文献

- 1) Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, et al. : Multiple endocrine neoplasia type 1 in Japan : establishment and analysis of a multicentre database. *Clin Endocrinol* **76** : 533-539, 2012.
- 2) Yip L, Ogilvie JB, Challinor SM, et al. : Identification of multiple endocrine neoplasia type 1 in patients with apparent sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery* **144** : 1002-1006, 2008.
- 3) Ito T, Sasano H, Tanaka M, et al. : Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Gastroenterol* **45** : 234-243, 2010.
- 4) Gaudet P, Murat A, Binquet C, et al. : Risk factors and causes of death in MEN1 disease. A GTE (Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines) cohort study among 758 patients. *World J Surg* **34** : 249-255, 2010.
- 5) Jensen RT : Management of the Zollinger-Ellison syndrome in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Intern Med* **243** : 477-488, 1998.
- 6) Sakurai A, Yamazaki M, Suzuki S, et al. : Clinical features of insulinoma in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 : analysis of a database of MEN Consortium of Japan. *Endocr J* **59** : 859-866, 2012.
- 7) Lemos MC, Thakker RF : Multiple endocrine neoplasia type 1 : Analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Hum Mutat* **29** : 22-32, 2008.
- 8) 日本医学会 : 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン. <http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.pdf>
- 9) Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. : Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab* **97** : 2990-3011, 2012.
- 10) NCCN Guidelines ホームページ : [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/neuroendocrine.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf)
- 11) Mortellaro VE, Hochwald SN, McGuigan JE, et al. : Long-term results of a selective surgical approach to management of Zollinger-Ellison syndrome in patients with MEN-1. *Am J Surg* **75** : 730-733, 2009.
- 12) Doherty GM, Olson JA, Frisella MM, et al. : Lethality of multiple endocrine neoplasia type I. *World J Surg* **22** : 581-586, 1998.
- 13) Hirschowitz BI, Simmons J, Mohnen J : Clinical outcome using lansoprazole in acid hypersecretors with and without Zollinger-Ellison syndrome : a 13-year prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* **3** : 39-48, 2005.
- 14) Wilcox CM, Hirschowitz BI : Treatment strategies for Zollinger-Ellison syndrome. *Expert Opin Pharmacother* **10** : 1145-1157, 2009.
- 15) Fraker DL, Norton JA, Alexander HR, et al. : Surgery in Zollinger-Ellison syndrome alters the natural history of gastrinoma. *Ann Surg* **220** : 320-328, 1994.
- 16) Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, et al. : Surgery increases survival in patients with gastrinoma. *Ann Surg* **244** : 410-419, 2006.
- 17) Bartsch DK, Fendrich V, Langer P, et al. : Outcome of duodenopancreatic resections in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg* **242** : 757-764, 2005.
- 18) Imamura M, Komoto I, Ota S, et al. : Biochemically curative surgery for gastrinoma in multiple endocrine neoplasia type 1 patients. *World J Gastroenterol* **17** : 1343-1353, 2011.
- 19) Kouvaraki MA, Shapiro SE, Cote GJ, et al. : Manage-

- ment of pancreatic endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. *World J Surg* **30** : 643-653, 2006.
- 20) Triponez F, Dosseh D, Goudet P, et al. : Epidemiology data on 108 MEN 1 patients from the GTE with isolated nonfunctioning tumors of the pancreas. *Ann Surg* **243** : 265-272, 2006.
- 21) van Wijk JP, Dreijerink KM, Pieterman CR, et al. : Increased prevalence of impaired fasting glucose in MEN1 gene mutation carriers. *Clin Endocrinol (Oxf)* **76** : 67-71, 2012.
- 22) Modlin IM, Pavel M, Kidd M, et al. : Review article : somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Aliment Pharmacol Ther* **31** : 169-188, 2010.
- 23) Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. : Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* **364** : 501-513, 2011.
- 24) Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. : Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* **364** : 514-523, 2011.
- 25) Gauger PG, Doherty GM, Broome JT, et al. : Completion pancreatectomy and duodenectomy for recurrent MEN-1 pancreaticoduodenal endocrine neoplasms. *Surgery* **146** : 801-806, 2009.
- 26) 多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック : 多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック編集委員会編. 金原出版, 2013.

\* \* \*

【特集2】甲状腺腫瘍と遺伝

## 甲状腺専門医に必要な遺伝医療に関する 基本認識



さくらい あきひろ  
櫻井 晃洋

札幌医科大学医学部遺伝医学

### Key Word

●遺伝学的検査 (genetic testing), ●遺伝カウンセリング (genetic counseling), ●安全管理措置 (security control measures), ●全エクソーム解析 (whole exome sequencing)

### 要旨

他の疾患と同様、遺伝性甲状腺腫瘍においても診断の確定や、予後の予測、治療法の選択、さらには血縁者における発症前診断などを目的とした遺伝学的検査が行われる機会が増えてきた。遺伝情報は診療方針を確定するために有用性が大きいですが、一方でその情報の特性ゆえに検査を行う医療者が適切に認識しておかなければならない注意点もある。本稿では、遺伝性甲状腺腫瘍の診療において遺伝学的検査を考慮する甲状腺専門医が最低限知っておくべき遺伝学的検査の特性や遺伝カウンセリングの意義、最近のガイドラインの内容について紹介する。

### はじめに

甲状腺腫瘍のリスク因子としては、性別、年齢、放射線被曝、ヨード欠乏などの他に明らかに遺伝的要因の存在も知られている。たとえば、甲状腺腫の家族歴を有する集団では甲状腺乳頭癌の頻度が上昇している。その意味では、ほとんどの甲状腺腫瘍には何がしかの遺伝的要因が関与していると考えてよい。しかしながら、現在の遺伝学的知見においては、甲状腺腫瘍と遺伝的要因について医療現場で考慮する必要があるのは、専ら単一遺伝子疾患に限られている。本稿では、遺伝性疾患としての甲状腺腫瘍の診療にあたって認識しておくべき遺伝医療の基本的な知識について解説する。

### 遺伝性甲状腺腫瘍

単一遺伝子疾患としての甲状腺腫瘍を表1にまとめた。これらのうち、多発性内分泌腫瘍症2型(MEN2)は本特集でも別稿で取り上げられているように、遺伝性甲状腺癌のなかでも症例もしくは疑い症例に遭遇す

る機会が最も多い疾患といえる<sup>1)</sup>。家族性大腸ポリポーシスは、ほとんどの例は大腸病変の臨床像から診断されるが、甲状腺癌の特徴的な病理所見が診断のきっかけになる例もある<sup>2)</sup>。Cowden症候群やCarney複合は甲状腺以外の臨床所見が診断契機となり、甲状腺専門医としては、診断よりも診断確定後の甲状腺の検索および定期的なサーベイランスへのかかわりが中心となる<sup>3)4)</sup>。家族性非髄様癌甲状腺癌は、他の遺伝性疾患や環境要因がない家系において、第一度近親者に2名以上の濾胞細胞由来高分化型甲状腺癌の発症を認めるものと定義されている。すなわち、適切な家族歴聴取がなされないと本症は診断されない。甲状腺癌全体の数%を占めると推測され、遺伝形式は不完全浸透の常染色体優性遺伝と考えられている。これまでいくつかの関連遺伝子が報告されているが、まだその全容は不明な点が多い<sup>5)</sup>。

### 遺伝学的検査

家族性非髄様癌甲状腺癌を除く表1に示した疾患が疑われる患者の確定診断、あるいはすでに診断が確定している患者の血縁者に対する発症前診断において

表1 遺伝性甲状腺腫瘍

	原因遺伝子		甲状腺腫瘍		他の病変
	遺伝子	変異陽性率*	病理	頻度	
多発性内分泌腫瘍症2型	RET	100%	髄様癌	100%	褐色細胞腫, 原発性副甲状腺機能亢進症, 粘膜神経腫(MEN2B)
家族性大腸ポリポシス	APC	~100%	cribriform morula型乳頭癌	3~12%	大腸ポリポシス, 大腸癌, デスモイド腫瘍, 骨腫, 軟部組織腫瘍
Cowden症候群	PTEN	85%	濾胞腺腫/多結節性甲状腺腫	75%	皮膚粘膜病変, 乳癌, 子宮内膜癌, 腎細胞癌, 過誤腫性消化管ポリプ, 脂肪腫, 線維腫, 巨頭症
			乳頭癌, 濾胞癌	13%	
Carney複合	PRKAR1A	50%	濾胞腺腫	75%	皮膚色素沈着, 粘液腫, 原発性色素沈着性結節性副腎皮質病変, 成長ホルモン産生腫瘍, 乳管腺腫, 精巣腫瘍, 神経鞘腫
			乳頭癌, 濾胞癌	10%	
家族性非髄様癌甲状腺腫	数個の感受性遺伝子座位が報告されている		主に乳頭癌		

\*: 診断基準を満たす症例における病的変異陽性率。

は、原因遺伝子の変異検索が考慮される。遺伝子を対象とした検査のうち、生殖細胞系列変異を検索するものを「遺伝学的検査」という。これは被検者本人が生まれながらにしてもっており、かつ次世代に伝わる可能性がある情報を扱う検査であり、甲状腺癌組織における遺伝子変異の解析のように、変異が病変部位に限局しており、次世代に継承されない情報を検索するものは遺伝学的検査とは区別する必要がある<sup>(6,7)</sup>。

遺伝学的検査は、それを適切に利用することによって個人の健康管理にきわめて有用なものとなりうるが、さらに遺伝学的情報には、①生涯変化することがなくその不適切な取り扱いが本人の不利益につながる危険性がある(不変性)、②将来の疾病発症を予見できる場合があり、早期の医療介入を可能にする一方で、心理的ストレスをもたらす可能性がある(予見性)、③家族も同じ情報を一定の確率で共有するため、一人の診断が血縁者での早期診断、早期治療につながれる可能性がある一方で、健康に何ら問題を感じていない血縁者を強制的に当事者として巻き込むことにもなる(共有性)、という特徴がある。それゆえ遺伝性疾患と診断された患者は、本人はもとより血縁者や将来の子孫にも関係する難しい問題に直面して、不安や悩みあるいは疑問を抱えたり、非常に難しい自己決定を求められる状況に遭遇したりすることが少なくない。また遺伝情報に基づく将来の予測はときとして複雑で、患者や家族が正確にそれを理解するのは決して容易ではない。こうした遺伝性疾患の当事者に正確で十分な情報を提供し、心理社会的な支援を行いつつ、当事者がその状況に適応し、将来の生活設計を決断できるよう援助する専門的医療が遺伝カウンセリングである。

### 遺伝カウンセリングとは

遺伝カウンセリングは、遺伝性疾患の患者や家族あるいはその可能性のある人(クライアント)に対して、臨床遺伝学的診断を行い、遺伝医学的判断に基づいて今後の予測や治療の選択肢などの適切な情報を提供し、これらの情報をもとに、クライアントが将来に向けての選択を自らの意志で決定し行動できるよう支援する医療行為である。遺伝カウンセリングでは、クライアントと遺伝カウンセリング担当者との良好な信頼関係に基づいたコミュニケーションの過程で、心理的・精神的援助もなされる。遺伝カウンセリングを担当する医療者には正確な遺伝医学の知識だけでなく、正しい情報をわかりやすく伝える能力、遺伝の問題で悩む患者や家族の思いに全面的に共感し、人権を尊重する人間性が求められ、さらには円滑に遺伝カウンセリングを進める技術、非指示的態度を維持しながらも最終的に望ましい行動変容に導く技術も必要である。遺伝カウンセリングは単なる遺伝医学的な情報提供や丁寧な説明ではないし、心理カウンセリングのようなカウンセリングとも異なる。実際の遺伝カウンセリングでは、クライアントが直面している問題にそって表2のような内容が扱われる。医師が遺伝カウンセリングを担当する場合には、これに加えて実際の身体診察や必要な検査(検体検査、画像検査、遺伝学的検査など)も実施される。

現在、わが国には遺伝カウンセリング担当者を養成するものとして、医師を対象とした“臨床遺伝専門医制度”(http://jbmj.org/)と非医師を対象とした“認定遺伝カウンセラー制度”(http://plaza.umin.ac.jp/~GC/)があるが、医療のなかで広く遺伝情報が扱われるようになった現在においては、すべての医療

者は基本的な遺伝カウンセリング技術を身につける必要がある。

### 遺伝学的検査に関するガイドライン

前述のように、遺伝学的検査で得られる情報には注意すべき特性があるため、わが国では2003年に遺伝医学関連10学会によって「遺伝学的検査に関するガイドライン」が策定された<sup>8)</sup>。このガイドラインのなかでは、遺伝学的検査を実施する前には必ず十分な知識と経験をもつ臨床遺伝の専門家による遺伝カウンセリングを実施すること、検査結果の取り扱いには十分配慮し、一般の診療録とは別に保管すべきこと、などが明記された。こうした厳格な取り扱い方針は、遺伝情報の特殊性への認識が乏しいなかで安易な検査が行われ、結果として被検者に不利益を生じるのを未然に防ぐことを最重視する方針によるものである。

一方で、原因遺伝子の判明した疾患の数はその後飛躍的に増加し、遺伝子情報が確定診断に欠かせない疾患や、遺伝子情報に基づいて治療方針が決定される疾患も増えてきた。MEN2はその典型例といえる。さらに疾患感受性遺伝子や薬剤感受性遺伝子など、当時はあまり想定されていなかった新たな遺伝学的検査の領域が現れるなど、前述のガイドラインの理念が現実にはそぐわない部分の問題となってきた。実際に一部の遺伝学的検査は保険収載されるに至っており、遺伝医療体制がまだ十分に整備されていない状況でガイドラインを遵守しようとすれば、患者の診断治療に有用な遺伝学的検査を行えないという状況も生じてしまう。また当然のことながら、DNAを調べることが遺伝性疾患診断の唯一の方法ではない。生化学検査や身体所見によって単一遺伝子疾患と診断される疾患は数多いが、これらの疾患の診断にあたって遺伝カウンセリングが行われるわけではない。たとえば内分泌代謝疾患では先天性副腎皮質過形成や偽性副甲状腺機能低下症などは遺伝学的検査を行わずともほぼ確実に診断することができ、それにより背景に存在する遺伝学的異常も推測できるし、血縁者が一定の確率で同じ疾患に罹患することも合理的に説明可能である。しかしその一方で、遺伝情報の特殊性への配慮は依然として重要であり、遺伝学的検査や遺伝についての社会の認知が十分とはいえないのも事実である。

### 日本医学会ガイドライン

このような現状を受け、被検者を守りつつ遺伝学的検査の有用性を最大限に発揮できるように、という理念で2011年2月に日本医学会から「医療における遺伝

### 表2 遺伝カウンセリングの内容

1. 病歴の聴取
2. 家族歴の聴取と家系図の作成
3. 遺伝学的なリスク(確率)の評価
4. 遺伝学的な確率についての情報提供とカウンセリング
5. 疾患の自然史や予後、治療法に関する情報提供
6. 遺伝学的検査に関する情報提供と実施についての話し合い
7. 遺伝学的検査結果の開示と説明
8. 心理社会的状況のアセスメント
9. 心理社会的状況に対する支援
10. 社会資源やサポートグループに関する情報提供
11. 他の医療専門職との連携や診療の調整、紹介
12. フォローアップ

学的検査・診断に関するガイドライン」が公表された<sup>9)</sup>。これは、将来的に各学会で作成されるガイドラインのアンブレラとしての役割が担えるよう、総論的事項を記載したものである。このガイドラインがこれまでのガイドラインと大きく異なる点としては、発症者に対する検査と血縁者に対する検査を明確に分けたことが挙げられる。すなわち、「すでに発症している患者の診断を目的として行う遺伝学的検査」では、検査の事前の説明と同意・了解(成人におけるインフォームド・コンセント、未成年者などにおけるインフォームド・アセント)の確認は、「原則として」主治医が行うよう明記している。さらに検査結果は、他の臨床検査の結果と同様に、患者の診療に関係する医療者が共有する情報として診療録に記載する旨が明記された。一方、常染色体劣性遺伝性疾患やX連鎖性疾患の非発症保因者診断、遺伝性腫瘍や神経系疾患のような成人発症型常染色体優性遺伝性疾患の発症前診断、さらには出生前診断など、現時点で罹患していない被検者を対象とした検査を実施する場合には、これまで同様、事前に適切な遺伝カウンセリングを行うことが求められている。これらの予測的診断結果についての診療録上の扱いについてはガイドラインでは触れていないが、基本的には被検者は愁訴をもたない個人である(すなわち医療の対象となる「患者」ではない)ことに留意する必要がある。

こうした基本方針は、診療現場での遺伝学的検査において、主治医の裁量の範囲をより拡大したと考えることができ、遺伝情報を医療者が共有し、チームで行う医療がより円滑に施行できることが期待される。たとえば薬剤感受性遺伝子検査の情報を医療者が共有することは、薬剤による副作用を回避するためにきわめて重要である。

しかしその一方で、遺伝情報の特性に配慮した情報管理の重要性が軽くなっているわけではない。ガイドラインは不変性、予見性、共有性という遺伝学的検査の特徴を主治医が十分に把握すること、またそれぞれの医療機関で遺伝情報に基づいた被験者の不利益が生

表3 安全管理措置

安全管理措置	具体的な内容
組織的安全管理措置	情報管理体制の整備, モニタリング, 違反への対処
人的安全管理措置	教育・研修, 従業者との履行契約
物理的安全管理措置	機器の物理的保護, 盗難防止, 入退室の管理
技術的安全管理措置	情報アクセス監視, 制限・認証, 情報システム監視

じることのないよう適切な対応をとることを求めている。したがって、遺伝情報にアクセスする医療関係者は、遺伝情報の特性を十分に理解し、これを適切に扱えるようにしておく必要がある。すなわち、個々の医療機関においては、4つの安全管理措置(表3)をすべて満たしたうえで、日本医学会のガイドラインに則った遺伝医療を実施することが望まれる。体制がまだ十分に整備されていない状況では、これまで通り、専門の遺伝医療部門に紹介するなどの対応が妥当であろう。

### おわりに

本稿では現在の遺伝医療の基本的な考え方についてまとめた。少なくとも現時点では、「遺伝性疾患」といえば単一遺伝子疾患のことを指しており、こうした疾患は通常稀少である。しかしながら、次世代シーケンサーの急速な普及によって、全エクソーム解析や全ゲノム解析などの網羅的遺伝子解析が研究から診療の領域に導入されてくるこれからの時代にあっては、多因子疾患における遺伝要因の解析もこれまでとは比較にならないレベルで進み、単一遺伝子疾患と多因子疾患の境界は次第にあいまいになっていくと考えられる<sup>10)</sup>。このことは、すべての疾患において遺伝的要因の関与を考慮する必要があり、場合によってはその解析や評価が必要になってくることを意味している。特に網羅的遺伝子解析においては、予期していない遺伝情報や解釈の難しい遺伝情報が得られる機会が増えると考えられ、こうした情報の扱いや臨床的対応は専門的知識がないと難しいし、安易な対応が被検者や血縁者に想定しない不利益を生じるリスクもある<sup>11)12)</sup>。遺伝医療が医療のなかでより一般化してい

くのに伴い、この領域における医療者の知識・情報について、現在よりも高いレベルでの均てん化が求められる。そのためにも医療機関を超えた、医療の枠組み全体を網羅するような情報や診療のネットワーク構築と生涯教育の充実が急務といえる。また、内分泌学関連学会ではいまだに遺伝学的検査に関する包括的なガイドラインを策定していないが、これについても早急に対応をする必要がある。

### ●文献

- 1) 内野真也：多発性内分泌腫瘍症 疫学、診断、遺伝医療、日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌 30 (2) : 106-109, 2013
- 2) Groen EJ, Roos A, Muntinghe FL, et al : Extra-intestinal manifestations of familial adenomatous polyposis. *Ann Surg Oncol* 15 (9) : 2439-2450, 2008
- 3) Hall JE, Abdollahian DJ, Sinarid RJ : Thyroid disease associated with Cowden syndrome : a meta-analysis. *Head Neck* 35 (8) : 1189-1194, 2013
- 4) Vezzosi D, Vignaux O, Dupin N, et al : Carney complex : clinical and genetic 2010 update. *Ann Endocrinol* 71 (6) : 486-493, 2010
- 5) Khan A, Smellie J, Nutting C, et al : Familial nonmedullary thyroid carcinoma : a review of the genetics. *Thyroid* 20 (7) : 795-801, 2010
- 6) Xing M, Haugen BR, Schlumberger M : Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. *Lancet* 381 (9871) : 1058-1069, 2013
- 7) Haugen BR, Sherman SI : Evolving approaches to patients with advanced differentiated thyroid cancer. *Endocr Rev* 34 (3) : 439-455, 2013
- 8) 日本人類遺伝学会ホームページ <<http://jshg.jp>> にて参照可能。
- 9) 日本医学会ホームページ <<http://jams.med.or.jp>> にて参照可能。
- 10) Koboldt DC, Steinberg KM, Larson DE, et al : The next-generation sequencing revolution and its impact on genomics. *Cell* 155 (1) : 27-38, 2013
- 11) Green RC, Berg JS, Grody WW, et al : ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med* 15 (7) : 565-574, 2013
- 12) Millot GA, Carvalho MA, Caputo SM, et al : A guide for functional analysis of *BRC1* variants of uncertain significance. *Hum Mutat* 33 (11) : 1526-1537, 2012

## von Hippel-Lindau 病\*

室伏善照\*\* 木我敬太\*\* 中村英二郎\*\*

### はじめに

von Hippel-Lindau disease (VHL 病) は常染色体優性遺伝形式をとる家族性腫瘍症候群である。VHL 遺伝子の germline mutation に起因し、患者は VHL +/- の遺伝形質を示す。発生頻度は約 36,000 人に 1 人とされ、腎細胞癌 (renal cell carcinoma: RCC), 血管芽腫, 褐色細胞腫, 膵内分泌腫瘍などを高率に発症する。本稿においては、腎に発症する RCC についての臨床的, および学術的特徴を中心に解説を行う。

### 図1 RCC の臨床的特徴

#### 1. RCC の臨床像

VHL 病患者の約 40% で RCC が合併し, 主要な死亡原因となっている<sup>1)</sup>。孤発性 (非遺伝性) の RCC はほとんどの場合, 片側性, 単発性発生であるが, VHL 腎癌は, 両側性, 多発性病変を特徴とする。

図に典型的な VHL 病患者 2 症例の CT 像を示す。症例 1 は比較的早期と考えられる症例であり, 両側に多発性の嚢胞性病変を認める。左腎腹側の腫瘍は充実性の部分も認めるが, 小径腎癌のため嚴重な経過観察にとどめている (図 a)。症例 2 では両側に長径 3 cm 以上の充実性腫瘍を認めた。

将来的に転移をきたす可能性が高いため両側の腎部分切除術を施行し, 現在は NED で経過している。術後の腎機能も, 血清クレアチニン値 1.1 mg/dL と良好に保たれている (図 b, c)。

#### 2. わが国における VHL 病, および VHL 腎癌の臨床的特徴

わが国における VHL 病の実態を明らかとするため, 平成 21~23 年度の厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業の研究奨励疾患 (執印班) により, 全国の泌尿器科, 脳神経外科, 眼科, 消化器内科の専門医を対象として同疾患に対する疫学調査が行われた<sup>2)</sup>。調査により明らかとなったわが国における VHL 病の患者数は合計 409 症例であり, RCC はそのうち 206 例 (50.3%) に発症していた。平均発症年齢は  $37.8 \pm 0.92$  歳で性差はなく, うち 23 症例 (11.1%) で転移が認められ, 肺 (60%) が主な転移部位であったと報告されている。

#### 3. VHL 腎癌に対する治療法

前述のごとく, VHL 腎癌は両側性, 異時性に病変が多発することを特徴とする。したがって, 腎機能を温存しながら制癌効果のある治療を継続して行うことが重要となる。VHL 腎癌は個々の症例の全身状態, 腎機能状況などを考慮して治療を

\* Phenotypic characteristics of renal disease in patients with von Hippel-Lindau disease

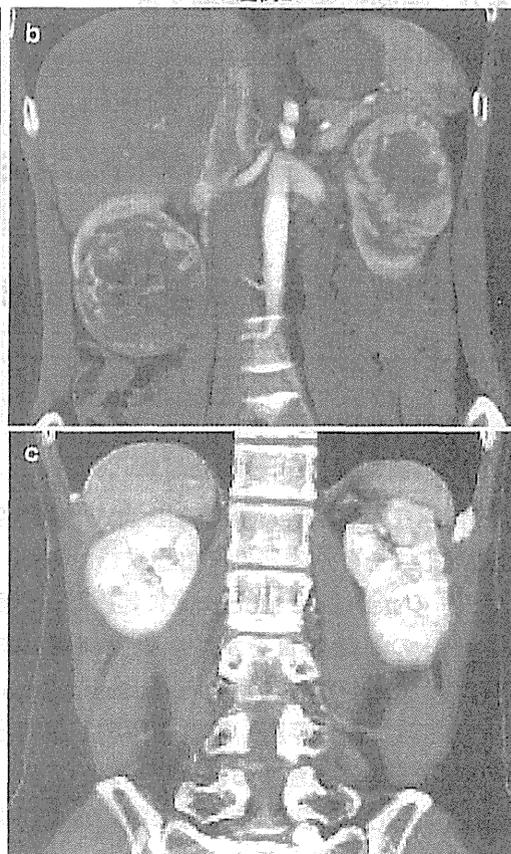
key words : VHL gene, renal cyst, renal cell carcinoma

\*\* 京都大学大学院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 (DSK プロジェクト) MUROFUSHI Yoshiteru, et al (〒 606-8507 京都市左京区聖護院川原町 53)

症例1



症例2



腎臓がんの発生率は、年齢とともに増加し、65歳以上の高齢者では、男性は100人に1人、女性は50人に1人の割合で発生する。腎臓がんは、早期に発見されれば、手術による根治が可能であるが、多くは進行した状態で発見され、治療が難しい。腎臓がんの診断には、超音波検査、CT検査、MRI検査などが用いられる。腎臓がんの予防には、喫煙を禁煙し、肥満を予防することが重要である。

腎臓がんの発生率は、年齢とともに増加し、65歳以上の高齢者では、男性は100人に1人、女性は50人に1人の割合で発生する。腎臓がんは、早期に発見されれば、手術による根治が可能であるが、多くは進行した状態で発見され、治療が難しい。腎臓がんの診断には、超音波検査、CT検査、MRI検査などが用いられる。腎臓がんの予防には、喫煙を禁煙し、肥満を予防することが重要である。

行う必要があり、孤発性（非遺伝性）のRCCに対する治療ガイドラインが必ずしも適応されるわけではない。例えば、長径3 cm以下の腫瘍は一般的に転移をきたす可能性が低く、経過観察が可能とされている<sup>3)</sup>。一方、治療を必要とする腫瘍に関しては、腎部分切除術、および腫瘍核出術を中心とする腎機能温存を目指した手術療法が優先して行われる。また、ラジオ波焼灼術は従来の開放手術と比較して低侵襲であり、かつ繰り返して治療を行える利点を有している。

執印班でわが国における203症例のVHL腎癌に対する外科的治療方法の内訳が報告されているが、腎部分切除または腫瘍核出術、ラジオ波焼灼術といった腎機能温存を可能とする術式が、おのおの46%、14%の症例で選択されており、根治的腎摘出術は31%であった。また、両側性、異時性に病変が多発することを反映し、各患者の外科治

療歴は平均1.6回（最多は6回）に上り、44%の症例が2回以上の外科治療歴を有していた。治療結果であるが、透析導入となった症例は7例(3%)で、RCCによる死亡者数は6例(2.9%)にとどまり、10年生存率に関しても94%と非常に良好な治療成績が報告されている。

## II RCCの学術的特徴

### 1. RCCの発生機構とVHL蛋白

VHL病の原因遺伝子であるVHL遺伝子は、1993年にポジショナルクローニング法によりVHL家系のgermline DNAより同定された<sup>4)</sup>。同遺伝子は213アミノ酸よりなるVHL蛋白(pVHL)をコードしており、孤発性（非遺伝性）のRCCにおいても半数以上の症例で遺伝子変異が認められている<sup>5)</sup>。上記の結果は、非遺伝性、遺伝性にか

かわらず、VHL 遺伝子が RCC の腫瘍抑制遺伝子として機能していることを示す。

当初は既知の蛋白質との相同性に乏しく機能解析が進まなかったが、pVHL が Cullin2, Elongin B, Elongin C, Rbx1 と complex を形成し、ユビキチンの E3 リガーゼ活性を有することが証明された<sup>6,7)</sup>。その後、hypoxia inducible factor- $\alpha$  (HIF- $\alpha$ ) をユビキチン化しプロテアゾームでの分解を促進することが報告された<sup>8)</sup>。HIF- $\alpha$  は、HIF- $\beta$  とヘテロダイマーを形成し転写因子として働き、低酸素応答に必要な遺伝子の発現制御を行っている。発現誘導される遺伝子の代表的なものが VEGF であり、RCC が腫瘍血管豊富な腫瘍であることの主要な原因とされている<sup>7,9)</sup>。上記の結果に基づいて、anti-VEGF therapy の clinical trial が抗 VEGF 抗体を用いて転移性腎細胞癌患者に対して行われ、同療法の固形腫瘍に対する有用性が初めて示された<sup>10)</sup>。現在は、遺伝性、非遺伝性にかかわらず、進行性腎細胞癌症例に対しては抗 VEGF 療法が標準治療として施行されている。

## 2. 織毛病 (ciliopathy) の観点から捉えた VHL 病の病態

VHL 蛋白 (pVHL) の HIF 制御以外の機能として、細胞極性の維持と微小管の安定化に働いている。この場合、pVHL は Par3, Par6, atypical PKC と complex を形成し、微小管の  $\beta$ -tubulin と結合していることが報告されている<sup>11)</sup>。同様の複合体は primary cilium の形成にもかかわっており、pVHL の欠損に伴い同構造物は消失する<sup>12)</sup>。興味深いことに、primary cilium を形成する遺伝子異常によりさまざまな腎嚢胞性腎疾患が引き起こされることが報告されている<sup>13)</sup>。前述したごとく、VHL 病における腎臓の初期病変が画像上、嚢胞性の像を示し (図 a)、また膵内分泌腫瘍の初期病変も膵嚢胞の像を示すことから、同疾患に織毛病としての側面があることがうかがえる。

## おわりに

現在のところ、VHL 病の発症を予防する方法は確立されていない。したがって、臨床所見または遺伝子検査にて同疾患であると診断された患者は定期的なサーベイランスを受け、例えば RCC が病期進展を認めた場合に、本稿にて示した外科的療法を中心とした治療が行われている。VHL 病の臨床経過において、腎臓、および膵臓の病巣は発症初期には「織毛病」としての嚢胞性疾患の表現型を呈するが、病期進展に伴い HIF の恒常的発現による悪性化 (腫瘍化) の表現型を示す疾患であると考えることが可能である。

近年、pVHL の HIF 制御機能の解析に基づいて開発された抗 VEGF 療法により RCC の有転移症例に対する治療成績の向上が認められているが、現在のところ、織毛病の観点からの治療法は存在していない。後者の視点からの治療法の開発が発症予防につながる可能性が高いと考えられる。

## 文 献

- 1) Maher ER, Neumann HP, Richard S : von Hippel-Lindau disease : a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet* 19 : 617-623, 2011
- 2) 執印太郎, 篠原信雄, 矢尾正祐, 他 : von Hippel-Lindau 病全国疫学調査における腎癌の臨床的解析. *日泌会誌* 103 : 552-556, 2012
- 3) Herring JC, Enquist EG, Chernoff A, et al : Parenchymal sparing surgery in patients with hereditary renal cell carcinoma : 10-year experience. *J Urol* 165 : 777-781, 2001
- 4) Latif F, Tory K, Gnarr J, et al : Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 260 : 1317-1320, 1993
- 5) Cancer Genome Atlas Research Network : Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature* 499 : 43-49, 2013
- 6) Iwai K, Yamanaka K, Kamura T, et al : Identification of the von Hippel-Lindau tumor-suppressor protein as part of an active E3 ubiquitin ligase complex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96 : 12436-12441, 1999
- 7) Kaelin WG Jr : Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. *Nat Rev Cancer* 2 : 673-682, 2002
- 8) Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, et al : The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis.

- Nature 399 : 271-275, 1999
- 9) Kaelin WG Jr : The von Hippel-Lindau tumour suppressor protein : O2 sensing and cancer. Nat Rev Cancer 8 : 865-873, 2008
- 10) Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al : A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. N Engl J Med 349 : 427-434, 2003
- 11) Schermer B, Ghenoiu C, Bartram M, et al : The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein controls cil-

- io genesis by orienting microtubule growth. J Cell Biol 175 : 547-554, 2006
- 12) Esteban MA, Harten SK, Tran MG, et al : Formation of primary cilia in the renal epithelium is regulated by the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein. J Am Soc Nephrol 17 : 1801-1806, 2006
- 13) Davenport JR, Yoder BK : An incredible decade for the primary cilium : a look at a once-forgotten organelle. Am J Physiol Renal Physiol 289 : F1159-1169, 2005

\* \* \*

## 告知板 (2)

### ■平成 26 年度在宅人工呼吸器に関する講習会

日 程 : 2015 年 3 月 20 日 (金)

申込締切 : 2015 年 3 月 6 日 (金)

場 所 : 大田区産業プラザ PiO

定 員 : 200 名

受講料 : 10,000 円

受講対象 : 在宅医療機器を取り扱う医師, 保健師, 看護師, 准看護師, 臨床検査技師, 臨床工学技士, 理学療法士, 作業療法士等

申込方法 : 財団 HP から, または郵送にて申込み

ホームページ : <http://www.jaame.or.jp>

問合せ先 :

公益財団法人医療機器センター 医療事業部

「在宅人工呼吸器に関する講習会」係

〒113-0033 東京都文京区本郷 3-42-6 NKD ビル 7F

TEL : 03-3813-8157 FAX : 03-3813-7833

問合せ受付時間 : 10 時 ~ 12 時, 13 時 ~ 17 時

### ■第 5 回日本腎臓リハビリテーション学会学術集会

会 期 : 2015 年 3 月 21 日 (土・祝)・22 日 (日)

会 場 : 都市センターホテル

(東京都千代田区平河町 2-4-1)

会 長 : 伊東春樹 (榊原記念病院)

共 催 : 公益財団法人日本心臓血圧研究振興会

後 援 : 公益財団法人東京都医師会

NPO 法人ジャパンハートクラブ

URL : <http://www.mtoyoyou.jp/jsrr5>

一般演題登録方法 :

オンラインで応募ください。詳細はホームページをご覧ください。

演題募集 : <http://www.mtoyoyou.jp/jsrr5/abstracts.html>

一般演題登録受付期間 :

2014 年 9 月 1 日 (月) ~ 11 月 17 日 (月) 正午

事務局 : 公益財団法人日本心臓血圧研究振興会内

〒151-0053 東京都渋谷区代々木 2-5-4

TEL:03-5302-6955 FAX:03-5302-6338

E-mail:5thjsrr@gmail.com

問合せ先 : 第 5 回日本腎臓リハビリテーション学会

学術集会運営事務局

株式会社メディカル東友コンベンション事業部

〒243-0013 神奈川県厚木市泉町 3-5

厚木フォーラムビル 8 階

TEL:046-220-1705 FAX:046-220-1706

E-mail: jsrr5@mtoyoyou.jp

# 〔Ⅳ〕

平成26年度

第1回班会議プログラム

VHL 病及び多発性内分泌腫瘍症の診療標準化と患者支援,

新たな治療法開発の研究班 平成 26 年度第 1 回班会議

日 時： 平成 26 年 8 月 29 日（金） 17：30 ～ 19：00

場 所： 横浜ランドマークタワー25 階

ビジネスサポートフロア No. 2503 「中会議室 2」

〒220-8125 横浜市西区みなとみらい 2-2-1-1

TEL: 045-224-2200（内線：22000）

### プログラム

1. 研究代表者 ご挨拶
2. 本年度の研究班について（班員のご紹介）
3. 本年度の班研究の進め方
  - 多発性内分泌腫瘍症
  - フォン・ヒッペル・リンドウ病
4. その他