

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）

フォン・ヒッペル・リンドウ病の診療 指針に基づく診断治療体制確立の研究

平成 24～25 年度 総合研究報告書

研究代表者

執 印 太 郎

平成 26 年（2014 年）3 月

目 次

構成員名簿	1
総合研究報告	3
執印 太郎 (高知大学教育研究部医療学系泌尿器科学)	
田村 和朗 (近畿大学理工学部生命科学科遺伝医学)	
長谷川奉延 (慶應義塾大学医学部小児科学)	
齊藤 延人 (東京大学医学部脳神経外科学教室)	
中村英二郎 (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)	
櫻井 晃洋 (札幌医科大学医学部遺伝医学)	
(資料) 分担研究報告	
フォン・ヒッペル・リンドウ病に伴う中枢神経系血管芽腫の重症度分類	23
菅野 洋 (横浜市立大学医学部脳神経外科学)	
フォン・ヒッペルリンドウ病の病態調査と診断治療系確立の研究および今後の展望	29
倉津 純一 (熊本大学大学院医学薬学研究部先端生命医療科学部門脳・神経科学講座脳神経外科学分野)	
中村 英夫 (熊本大学大学院医学薬学研究部先端生命医療科学部門脳・神経科学講座脳神経外科学分野)	
フォン・ヒッペル・リンドウ病の診療指針に基づく診断治療体制確立の研究： WEB 症例検討・重症度分類の作成・脳幹部血管芽腫に対する手術治療	31
宝金 清博 (北海道大学大学院医学研究科脳神経外科)	
寺坂 俊介 (北海道大学病院脳神経外科)	
フォン・ヒッペル・リンドウ病の診療指針に基づく診断治療体制確立の研究	33
西川 亮 (埼玉医科大学国際医療センター脳神経外科)	
悪性脳腫瘍における低酸素誘導における血管新生と網羅的メタボローム解析	35
夏目 敦至 (名古屋大学大学院医学系研究科 脳神経病態制御学講座脳神経外科)	
フォン・ヒッペル・リンドウ病の診療指針に基づく診断治療体制確立の研究 腎癌の診断・治療	39
篠原 信雄 (北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科)	
フォン・ヒッペル・リンドウ病の診療指針に基づく診断治療体制確立の研究	41
矢尾 正祐 (横浜市立大学大学院医学研究科泌尿器分子遺伝学)	
VHL 病全国疫学調査の重症度調査結果 (網膜血管腫)	44
石田 晋 (北海道大学大学院医学研究科眼科学分野)	
福島 敦樹 (高知大学教育研究部医療学系眼科学)	
米谷 新 (埼玉医科大学眼科)	

フォン・ヒッペル・リンドウ病の診療指針に基づく診断治療体制確立の研究：	
膵病変（膵神経内分泌腫瘍、膵嚢胞）	46
伊藤 鉄英（九州大学大学院医学研究院病態制御内科）	
西森 功（西森医院）	
五十嵐久人（九州大学大学院医学研究院病態制御内科）	
研究成果の刊行に関する一覧表	51
研究成果の刊行物・別刷	55

フォン・ヒッペル・リンドウ病の診療指針に基づく診断治療体制確立の研究

研究代表者 執印 太郎 高知大学教育研究部医療学系泌尿器科学
研究分担者 田村 和朗 近畿大学理工学部生命科学科遺伝医学
長谷川奉延 慶應義塾大学医学部小児科学
齊藤 延人 東京大学医学部脳神経外科学教室
中村英二郎 京都大学大学院医学研究科メディカル・インフォメーションセンター
櫻井 晃洋 札幌医科大学医学部遺伝医学

【研究要旨】

VHL 病は発症数が少ない(希少)優性遺伝性難治性疾患である。多発再発性に発症する脳・脊髄の血管芽腫、網膜血管腫、腎細胞癌、褐色細胞腫、膵神経内分泌腫瘍に対して根本的な治療法はない。本年度は小児科領域の診断と遺伝性に配慮して、専門関連科以外に小児内分泌専門医、遺伝専門医を班員に加えた。さらに VHL 病患者会と協力して、登録、ガイドライン実践、VHL 病患者の早期診断と治療、予後改善と QOL の向上をめざし、早期治療にて病気と共存する事を目的として研究を遂行した。2年間で患者からの診断治療に関する相談を直接受けることが可能な組織作りを目指し、高知大学医学部泌尿器科学教室の VHL 病ホームページに直接相談可能とした。ガイドラインを利用した診断治療カンファレンスを7回開催した。また脳・脊髄の血管芽腫、網膜血管腫、腎細胞癌、褐色細胞腫、膵神経内分泌腫瘍、膵のう胞に対して QOL を基にした5段階(0,1,2,3,4)の重症度分類と重症度判定システムを構築した。このうち重症度4または重症度3が2つ以上を示す患者を最重症とした。平成25年度は、VHL 病患者会を対象にその試験的な運用を行い、重症度判定をしたところ、中枢神経系腫瘍=網膜血管腫(30%)>腎癌(18%)>膵神経内分泌腫瘍=褐色細胞腫(11%)>膵嚢胞(9%)で高い頻度の重症度の患者が存在した。最重症者は46%(21/46)という高い値を示した。平成25年度は、VHL 研究班員を主体として医師を対象に分布調査を行った。最重症者は、26%(25/95名)、疾患別では重症度4の患者は、中枢神経系腫瘍:13%(12/95名)、網膜血管腫:6%(6/95名)、腎癌:2%(2/95名)、褐色細胞腫:1%(1/95名)、膵神経内分泌腫瘍:3%(3/95名)、膵嚢胞:0%(0/95名)で、患者主体のものに比べて、重症度4の頻度が減少していた。全体として患者主体のものに比べると、分布傾向はほぼ同様であったが、医師主体の調査では最重症者は減少した。医師の客観的な判断と患者の判断では重症度の認知が異なることが明らかとなった。これらをさらに改善して長期経過を示す VHL 病患者の診断治療に貢献する予定である。

研究分担者

篠原 信雄

北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科
准教授

矢尾 正祐

横浜市立大学大学院医学研究科泌尿器分子
遺伝学 准教授

菅野 洋

横浜市立大学医学部脳神経外科
客員准教授

宝金 清博

北海道大学大学院医学研究科脳神経外科
教授

西川 亮

埼玉医科大学国際医療センター脳神経外科
教授

夏目 敦至

名古屋大学大学院医学系研究科脳神経病態
制御学講座 脳神経外科 准教授

倉津 純一

熊本大学大学院医学薬学研究部先端生命医
療科学部門脳・神経科学講座脳神経外科学
分野 教授

米谷 新

埼玉医科大学眼科
教授

福島 敦樹

高知大学教育研究部医療学系眼科学
教授

石田 晋

北海道大学大学院医学研究科眼科学分野
教授

西森 功

西森医院 院長

伊藤 鉄英

九州大学大学院医学研究院病態制御内科
准教授

田村 和朗

近畿大学理工学部生命科学科遺伝医学
教授

長谷川奉延

慶應義塾大学医学部小児科学
准教授

齊藤 延人

東京大学医学部脳神経外科学教室
教授

中村英二郎

京都大学大学院医学研究科ゲノム・イカイハーション
センター 特定准教授

櫻井 晃洋

札幌医科大学医学部遺伝医学
教授

A . 研究目的

VHL 病は遺伝性希少難病であり中枢神経、網膜、副腎、腎臓、脾臓、生殖器に腫瘍や嚢胞を発症する。発症は幼児・学童期とされる。本研究班では過去の研究成果として疫学調査に基づいて「VHL 病診療ガイドライン」「VHL 病ガイドブック（患者向けのガイドライン解説と患者の病歴記録）」を作成

し、診断開始時期、経過観察法、発症前遺伝子診断、治療時期の方法と解説を呈示した。約 420 名、250 家系の患者調査（登録）（主治医ベース）を行った。ガイドラインにより経過観察、腫瘍・嚢胞の早期診断と治療、身体機能、社会生活の QOL が維持、予後の改善が可能な体制を整備した。

上記結果を受けて本研究では脳神経外科、泌尿器科、眼科、消化器内科医、小児科内分泌専門医、遺伝専門医を班員に加え、VHL病患者会と連携協力し、ガイドラインによるVHL病患者の早期診断と治療、予後改善とQOLの向上を図り、**VHL病患者が生涯、病気と共存するためのガイドラインの運用検討会を行い、患者会ベースでVHL病の診断治療の啓蒙などを目的として研究を遂行した。**さらに、VHL病患者には身体的機能、臓器機能において無症状、軽症の患者から身体的機能、臓器機能の低下から重度の医療的、生活面での支援を要する患者が存在するため、症状、QOLに応じた支援の程度を決定するため、**各専門医の検討で重症度分類を作成し、VHL病患者の重症度を適用することを目的として研究を行った。**さらに京都大学の疾患特異的iPS細胞作製研究グループのメンバーと共同して**VHL病の疾患特異的iPS細胞作成とその治療薬開発を研究目的とした。**

B. 研究方法

1) 各領域専門医の連携によるガイドラインを用いた診断治療の質向上のための実践的活動

守秘性の高いWeb会議システムを用いて、脳神経外科、眼科、泌尿器科、消化器内科、遺伝専門医などによるVHL病の症例検討会を行う。

2) VHL病の各病態について重症度分類の作成とその改良

班員である脳神経外科、泌尿器科、眼科、消化器内科医、小児科内分泌専門医、遺伝専門医により班会議を開き、患者QOLを加味した重症度分類の作成とその改良を行う。

3) 重症度判定システムの試験的な適用

倫理委員会許可のもとに匿名化して重症度判定システムの適用を行う。

4) VHL病患者会[ほっと chain]と研究班の共同でVHL病の自己学習と相談会開催

VHL病患者会[ほっと chain]と研究班メンバーでVHL病で発症する各病態の内容、診断法、治療法について解説を行う。また、患者同士の診断や治療経験の公開によるピアカウンセリングを行う。

5) VHL病の遺伝カウンセリングと遺伝子診断

随時、診療行為を含めて、VHL病患者の遺伝カウンセリング、遺伝子診断を行う。

6) VHL病由来のiPS細胞作製とそれに基づく治療薬開発の検討

京都大学iPS細胞作製グループ主任医師とVHL病研究班臨床メンバーが共同してVHL病の疾患特異的iPS細胞の作製を検討する。

(倫理面への配慮)

遺伝子診断や、医師、患者への匿名での調査、アンケート調査などは学内倫理委員会の許可を得て行った。

C. 研究結果

1) 各領域専門医の連携によるVHL病ガイドラインを用いた診断治療の質向上のための実践的活動(症例検討会)

2年に7回でVHL病ガイドラインを用いた診断治療の質向上のための症例検討会を行った。各学会や各地域の受け持ち医から依頼あったVHL症例について匿名化した病歴や画像によるものであり、中枢神経、腎臓、副腎、脾臓、生殖器などの重症や治療困難例について、ガイドラインに従い一定

の治療方針を呈示しそれを主治医に伝達した。

現在までに 7 回の検討会を行っており 2014 年 3 月末まで合計で 14 症例について行った(表 1)。

2) VHL 病の各病態について重症度分類の作成とその改良

班会議を開催し、脳神経外科、泌尿器科、眼科、消化器内科医、小児科内分泌専門医、遺伝専門医などの合議検討で VHL 病に各臓器で発症する疾患を対象に重症度分類を作成して改良に努めた。重症度には各臓器の機能を判断基準として患者の QOL を評価基準に加えた。なるべく一般医、患者でも判定しやすい客観性のある平易なものとした。重症度は 0-4 の 5 段階とした。重症度の判断基準は、<腫瘍、症状なし - Grade0>、<小径腫瘍あり、症状なし - Grade1>、<小径腫瘍あり、症状は非常に軽度 - Grade2>、<中等大の腫瘍あり、日常生活の障害は軽度 - Grade3>、<大きな腫瘍あり、症状あり、日常生活の障害重度 - Grade4>を一般的な判断基準とした。その他、手術後の臓器機能障害なども判断基準とした。重症度が最も高い臓器の重症度判定結果を各患者の重症度とし、患者で Grade3 の臓器が 2 つ以上ある場合の者は最重症とした。各臓器の重症度分類は表 2 として示した。今後、子宮卵巣周囲ののう胞性疾患と内耳リンパ管腫の重症度作成が必要と考えられた。

3) 重症度判定システムの試験的適用

高知大学医学部倫理委員会許可のもとに回答者を匿名化して患者会に入会している患者 46 名を対象として重症度判定システムの適用を行なった。その結果では Grade4 の患者が 46% であり、Grade3 の患者が 15%

という結果で約半数の患者が日常生活の障害があると判明した(図 1-6)。さらに、学内倫理委員会許可のもとに回答者を匿名化して医師主体で 95 名の患者を対象に重症度判定システムの適応を行った。その結果では、最重症者は、26% (25/95 名)、疾患別では重症度 4 の患者は、中枢神経系腫瘍:13% (12/95 名)、網膜血管腫:6% (6/95 名)、腎癌:2% (2/95 名)、褐色細胞腫:1% (1/95 名)、膵神経内分泌腫瘍:3% (3/95 名)、膵嚢胞:0% (0/95 名)で、患者主体のものとは比べて、重症度 4 の頻度が減少していた。全体として患者主体のものとは比べると、分布傾向はほぼ同様であったが、医師主体の調査では最重症者は減少した(図 7-12)。医師の客観的な判断と患者の判断では重症度の認知が異なることが明らかとなった。さらに精密な多数例の解析が必要と考えられた。

4) VHL 病患者会[ほっと chain]の VHL 病の自己学習と相談会開催の支援

約 50 家族からなる VHL 病患者会[ほっと chain]は研究班メンバーと共同で 2012 年 11 月 25 日、2013 年 12 月 1 日で VHL 病ガイドブックに従って VHL 病の自己学習と相談会開催した。VHL 病で発症する各病態の内容、診断法、治療法について解説を行った。また、患者同士の診断や治療経験の発表によるピアカウンセリングを行なった。患者会は結成して約 10 年が経過しているため、各々の会で医療者と患者間の精神的な隔たりがなく和気藹々とした雰囲気では進行された。現在までに、ほぼ全臓器の腫瘍や嚢胞の診断と治療、経過観察法が患者さんに説明された。iPS 細胞の作製のための協力の依頼なども行われた。これとは別に高

知大学医学部泌尿器科学教室では患者会からの電話相談やメールの相談などは随時行っている。

5) VHL 病の遺伝カウンセリングと遺伝子診断の施行

研究班の班員の所属する各病院で随時、診療行為の一環として、VHL 病患者の遺伝カウンセリング、遺伝子診断を行なっている。これらは一般診療という考えで行われている。高知大学では倫理委員会の承認のもとに、2012~13 年で 32 例の診療と遺伝相談、遺伝カウンセリングを行った。過去総計約 190 例に遺伝子診断と遺伝相談が行なわれた。

6) VHL 病由来の iPS 細胞作製とその基づく治療薬開発の検討

本研究班の支援で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プロジェクト・リーダー、中村英二郎准教授と VHL 病の東京大学医学部脳神経外科齊藤延人教授、名古屋大学学部脳神経外科夏目敦至准教授、北海道大学医学部脳神経外科寶金清博教授、熊本大学医学部脳神経外科倉津純一教授らが腫瘍誘発実験システムを共用して VHL 病における中枢神経系血管芽腫の治療薬の開発研究を行うことが本年の研究で決定した。中村英二郎准教授が各大学から提供された患者皮膚または血液から採取された細胞から iPS 細胞を作成し、その結果で得られた iPS 細胞から実験的に血管芽腫を in vivo で作成し治療実験を行うことが決定された。成果を上げるには各施設の倫理委員会の許可を得て今後の本研究班の研究の継続が必須と考えられる。

D . 考察

この 2 年の研究で、 **VHL 病ガイドラインの改良と実践、重症度分類の作成、重症度分類の適用、VHL 病患者会との共催による相談会の開催による疾患理解の普及啓発活動、遺伝カウンセリングと遺伝相談の遂行、疾患特異的 iPS 細胞の作製と VHL 腫瘍の治療薬開発の研究グループの結成**などを行った。患者データベースは、前回疫学調査結果を随時更新するとともに、各分担研究者の所属病院での実診療レベルでデータベースが維持されている。 **VHL 病ガイドラインの改良と実践**では各実地診療施設からの依頼を受けて随時 Web 会議などを用いて相談を行い、結果を医師、患者へ返して実地医療への貢献を図りながら、ガイドラインを随時改良しており、希少難治疾患である VHL 病の診療を行っている医療従事者への理解の貢献につながっていると判断される。 **重症度分類の作成**は過去の難病などの重症度分類を参考にして一般医師、患者による判断と理解がしやすく、特に重症患者では患者の QOL が加味されたものであることを目指して作成した。VHL 病では QOL に関する重症度は手術の前後で大きく変化するため、これをどのように患者へ適用するかが大きな問題であると判断された。患者側の意見では重症度は今後、難病対象疾患に追加された場合には、重症度は公的な負担額に反映する場合があるので「分子標的薬の服用などで QOL は改善していても金銭負担が多い場合はどのような重症度とすべきか？」という意見が述べられた。

重症度分類の適用を行ってみた結果では患者会メンバーでは比較的重症者が多く、

重症者 (Grade4) は 46%、比較的重傷者 (Grade3) は 15%、それ以外の軽症者はやく 40% となり、医師が判断したもの (Grade4、26%) よりもやや重症傾向があった。これが患者全体に適用された場合はどのような分布になるかが問題であると考えられた。これらの結果は米国の Journal of Translational Medicine 誌で論文化された。

遺伝カウンセリングと遺伝相談は当教室および臨床医師、および遺伝専門医の研究分担者らは継続的に行っており、過去 10 年以上の経験から、一定レベル以上のものを希少難治疾患である VHL 病の患者に提供していると考えている。過去の経験で 190 例が遺伝相談などを診療レベルで行っているため、患者との間で信頼関係は築けていると理解している。これらでは VHL 病患者は 1 型 (褐色細胞腫なし)、2 型 (褐色細胞腫あり) が識別されて把握されている。**疾患特異的 iPS 細胞の作製と VHL 腫瘍の治療法開発の研究グループの結成**は本研究班の 2 年目より開始された内容であり、班員と iPS 細胞作製する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プロジェクトとを結ぶ本研究班では重要な位置を占める。

共同研究が成立した段階であり、この研究が開始・継続されれば臨床研究者、VHL 病患者、基礎研究者が一丸となって新薬や新規治療法の開発を行えるという魅力的な研究内容である。是非、今後も本研究班が継続することを望む次第である。

E . 結論

2 年間の研究で、**VHL 病ガイドラインの改良と実践、重症度分類の作成、重症**

度分類の適用、VHL 病患者会との共催による相談会の開催による疾患理解の普及啓発活動、遺伝カウンセリングと遺伝相談の遂行、疾患特異的 iPS 細胞の作製と VHL 腫瘍の治療法開発の研究グループの結成などを行った。これらは VHL 病が将来、難病に指定されれば必ず、本疾患の診断、治療、経過観察および新規治療法開発のためには有効な研究内容と考えている。是非とも今後も本研究の長期間の継続が必須であると結論された。

F . 健康危険情報 該当なし

G . 研究発表

論文発表

外国語論文

- 1) Ohka F, Ito M, Ranjit M, Senga T, Motomura A, Motomura K, Saito K, Kato K, Kato Y, Wakabayashi T, Soga T, Natsume A: Quantitative metabolome analysis profiles activation of glutaminolysis in glioma with IDH1 mutation. Tumour Biol. In press. 2014 Mar 5.
- 2) Shuin T, Yamasaki I, et al. A proposed clinical grading system to Define Impaired organ function and quality of life in patients with von Hippel-Lindau (VHL) Disease in Japan. J Transl Med Epidemiol. 2(1): 1018, 2014
- 3) Shinohara N, Shuin T: Clinicopathological features and prognosis of renal cell carcinoma in Japanese patients with von

- Hippel-Lindau disease. *J Transl Med Epidemiol.* 2(1): 1017, 2014
- 4) Kase S, Ishida S. Retinal Capillary Hemangioma in von Hippel-Lindau Disease: Current Concept, Diagnosis and Managements, *J Transl Med Epidemiol.* 2(1): 1010, 2014
 - 5) Yao M, Shinohara N, Yamazaki, Tamura K, Shuin T. Von Hippel-Lindau disease-associated pheochromocytoma: epidemiology, clinical characteristics, and screening and surveillance protocols in Japan. *J Transl Med Epidemiol.* 2(1): 1014, 2014
 - 6) Kanno H, Higashida T, Kubo A. Role of the von Hippel-Lindau Tumor Suppressor Protein in Neuronal Differentiation of Somatic Stem Cells and its Application to Neuronal Regeneration: A Review. *J Transl Med Epidemiol.* 2(1); 1013, 2014
 - 7) Igarashi H, Ito T, Nishimori I, Tamura K, Yamasaki I, Tanaka M, Shuin T. Pancreatic involvement in Japanese patients with von Hippel-Lindau disease: results of a nationwide survey. *J Gastroenterol.* 49(3):511-6, 2014
 - 8) Okino T, Fujioka A, Nakajima H, Tarutani M, Shuin T, Sano S. Effective treatment of metastatic renal cell carcinoma with topical imiquimod therapy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014;12(2):155-7
 - 9) Kanno H, Sato H, Yokoyama TA, Yoshizumi T, Yamada S. The VHL tumor suppressor protein regulates tumorigenicity of U87-derived glioma stem-like cells by inhibiting the JAK/STAT signaling pathway. *Int J Oncol.* 42(3):881-6, 2013
 - 10) Kanno H, Kuratsu J, Nishikawa R, Mishima K, Natsume A, Wakabayashi T, Houkin K, Terasaka S, Shuin T. Clinical features of patients bearing central nervous system hemangioblastoma in von Hippel-Lindau disease. *Acta Neurochir.* 155:1-7, 2013
 - 11) Kanno H, Kubo A, Yoshizumi T, Mikami T, Maegawa J. Isolation of multipotent nestin-expressing stem cells derived from the epidermis of elderly humans and TAT-VHL peptide-mediated neuronal differentiation of these cells. *Int J Mol Sci.* 14:9604-9617, 2013
 - 12) Osawa T, Ohga N, Akiyama K, Hida Y, Kitayama K, Kawamoto T, Yamamoto K, Maishi N, Kondoh M, Onodera Y, Fujie M, Shinohara N, Nonomura K, Shindoh M, Hida K. Lysyl oxidase secreted by tumour endothelial cells promotes angiogenesis and metastasis. *Br J Cancer.* 109(8):2237-47, 2013
 - 13) Li L, Shen C, Nakamura E, Ando K, Signoretti S, Beroukhi R, Cowley GS, Lizotte P, Liberzon E, Bair S, Root DE, Tamayo P, Tsherniak A, Cheng SC, Tabak B, Jacobsen A, Hakimi AA,

Schultz N, Ciriello G, Sander C, Hsieh JJ, Kaelin WG Jr. SQSTM1 Is a Pathogenic Target of 5q Copy Number Gains in Kidney Cancer. *Cancer Cell*. 24(6):738-50, 2013

- 14) Karashima T, Fukuhara H, Tamura K, Ashida S, Kamada M, Inoue K, Taguchi T, Kuroda N, Shuin T. Expression of angiogenesis-related gene profiles and development of resistance to tyrosine-kinase inhibitor in advanced renal cell carcinoma: characterization of sorafenib-resistant cells derived from a cutaneous metastasis. *Int J Urol*. 20(9):923-30, 2013

<和文書籍>

- 1) 執印太郎、篠原信雄、矢尾正祐、山崎一郎、田村賢司、鎌田雅行：von Hippel-Lindau 病全国疫学調査における腎癌の臨床的解析、日本泌尿器科学会雑誌、103(3):552-556, 2012
- 2) 執印太郎、矢尾正祐、篠原信雄、山崎一郎、田村賢司：本邦 von Hippel-Lindau 病に伴う褐色細胞腫の特徴：全国疫学調査とその解析結果、日本泌尿器科学会雑誌、103(3):557-561, 2012
- 3) 中村 英夫、倉津 純一、執印 太郎：VHL病に伴う中枢神経系血管芽腫、脳神経外科ジャーナル、22(1):52-61, 2013
- 4) 執印太郎、他： . 母斑症 53. Von Hippel-Lindau 症候群、皮膚科臨床アセット 15「診療最前線の母斑と母斑症」、2013 年9月10日、中山書店、東京 .

学会発表 国際学会

- 1) Igarashi H, Ito T, Nishimori I, Tamura K, Yamasaki I, Tanaka M, Jensen RT, Shuin T. Preliminary Results of a Nationwide Survey of Pancreatic Neuroendocrine Tumors in von Hippel-Lindau Disease in Japan. 10th annual ENETS coference, March 6-8, 2013, Barcelona, Spain.
- 2) Takayanagi S, Mukasa A, Aihara K, Saito K, Otani R, Tanaka S, Nakatomi H, Aburatani H, Ichimura K, Ueki K, Saito N. Alterations of the von Hipple-Lindau Gene and Copy Number Abnormalities in Hemangioblastomas of Central Nervous System. WFNS2013. Seoul, Korea. 2013.09.13

国内学会

- 1) 執印太郎、山崎一郎、矢尾正祐、篠原信雄、田村賢司： von Hippel Lindau(VHL) 病の病態調査と診断治療系確立の研究、第 100 回日本泌尿器科学会総会、平成 24 年 4 月 23 日 (横浜)
- 2) 執印 太郎、他： 本邦 von Hippel Lindau(VHL)病に伴う褐色細胞腫の特徴：全国疫学調査とその解析結果、第 18 回日本家族性腫瘍学会、平成 24 年 6 月 16 日 (大阪)
- 3) 篠原信雄： Contemporary Asian Urology Session、第 101 回日本泌尿器科学会総会、平成 25 年 4 月 25-28 日 (札幌)
- 4) 篠原信雄：教育講演 腎癌取扱い規約のポイント、第 78 回日本泌尿器科学会東部総会、平成 25 年 10 月 19 日 (新潟)
- 5) 高柳俊作、武笠晃丈、相原功輝、柴原純

- 二、油谷浩幸、市村幸一、斉藤延人 Hemangioblastoma における VHL 遺伝子異常と発現の関連、第 31 回日本脳腫瘍病理学会、平成 25 年 5 月 25 日（東京）
- 6) 高柳俊作、武笠晃丈、相原功輝、齊藤邦昭、田中将太、中富浩文、油谷浩幸、市村幸一、植木 敬介、斉藤延人 . Hemangioblastoma の統合的ゲノム・エピゲノム解析、第 31 回日本脳腫瘍学会学術集会、平成 25 年 12 月 8 日（宮崎）
- 7) 菅野 洋、倉津純一、西川 亮、三島一彦、夏目敦至、若林俊彦、寶金清博、寺坂俊介、執印太郎. フォン・ヒッペル・

リンドウ病における中枢神経系血管芽腫の臨床像. 第 72 回日本脳神経外科学会、2013 年 10 月（横浜）

- 8) 菅野 洋、中野渡 智、村田英俊. von Hippel-Lindau 病に伴う中枢神経系血管芽腫の外科治療. 第 31 回日本脳腫瘍学会、2013 年 12 月（宮崎）

I . 知的財産権の出願・登録状況 （予定を含む）

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

表 1 VHL 病症例検討会サマリー

No.	症例 1	年齢・性別	37 歳・女性
現病歴	18 歳 左卵巢腫瘍手術 20 歳 小脳血管芽腫手術、脊髄血管芽腫手術 22 歳 小脳血管芽腫手術、脊髄血管芽腫手術、右卵管腫瘍手術 24 歳 小脳血管芽腫に対してガンマナイフ、V-P シャント		
問題点	1. 弟さんの腓腫瘍は内分泌腫瘍であったが、このまま多発腓嚢胞を経過観察してよいか？ 2. 左腎腫瘍は直径約 8mm と小さいが、2 年目と比較すると増大してきている。治療の必要性はあるか？		

No.	症例 2	年齢・性別	15 歳・女性
現病歴	7 歳 小脳血管芽腫で発症し、手術施行 9 歳 小脳血管芽腫再発。横浜市大病院を希望して受診し、再手術施行 14 歳 頸髄 C3/4, 頭蓋頸髄移行部背側、小脳に腫瘍認められ、経過観察となる。現在、無症状、網膜血管芽腫なし、腎癌なし、腓嚢胞なし		
問題点	<ul style="list-style-type: none"> ・ 頸髄・頭蓋頸髄移行部の腫瘍の手術時期は ・ 多臓器の腫瘍のフォローアップに関する間隔は？ - 網膜血管腫 - 腎癌, 褐色細胞腫, 腓病変 		

No.	症例 3	年齢・性別	36 歳・女性
現病歴	2005/8/24 当院で両側腎癌に対し、右腎部分切除術 + 腫瘍核出術、焼灼術、左腎腫瘍核出術、焼灼術施行。 2011/6 右腎背側に 15mm ほどの腫瘍を認めた。 2012/7 CT で 2cm となる。 再検査で左副腎に 1cm の腫瘤を認めた。		
問題点	1) まずは左副腎腫瘤の精査が必要か。褐色細胞腫などを考え、内分泌、および MIBG シンチなど 生検するか？ 2) もし副腎転移と考えた場合 右腎および左副腎の全摘がよいのか？ ラジオ波での焼灼でもよいのか？ 生検できない、はっきりしない場合に、フォローして、大きくなるなら、手術 / 焼灼などでよいのか？ 3) 副腎原発の腫瘍だった場合 無機能なら放置 摘除必要な腫瘍だった場合、焼灼してもいいのか？		

No.	症例 4	年齢・性別	33 歳・男性
現病歴	<p>2004 年 4 月 (25 歳) 小脳 HB で発症、腫瘍摘出術 (都内 某大学病院) VHL 疑い、全身精査をしたところ、左 RCC 3 ヶ(2- 3cm 大)と脾の multiple cyst が見つかる</p> <p>2004 年 7 月 左腎は RCC のため腎摘手術を受ける。その後、横浜市大病院へ紹介となる。脊髄と頭蓋頸椎移行部に小さな腫瘍 (血管芽腫) を認める</p> <p>2010 年 (31 歳), 左腎 RCC 5 ヶ(max 14mm)を横浜市大病院にて、全て核出術施行、嚢胞性病変も可能な限り切除あるいは焼灼。</p> <p>2011 年(32 歳), 右 RA 2 ヶみつき、フォロー中。血管芽腫は数年前に比べやや増大傾向を示す。症状はごくわずかの上肢のしびれのみ。</p>		
問題点	<p>腎癌・腎嚢胞の治療・フォローアップは？</p> <p>頸髄・頭蓋頸椎移行部の腫瘍の手術時期？</p>		

No.	症例 5	年齢・性別	23 歳・女性
現病歴	<p>2012 年 1 月、母親が腎癌に対するラジオ波治療を受ける際に、遺伝相談を希望された。これまで VHL 病に関する検査を受けたことはない。VHL 遺伝子解析で、Exon 1, codon 233, A G missense mutation を認めた。</p>		
問題点	<p>1. 23 歳未婚女性、VHL 遺伝子変異結果あり。遠方の方で、遺伝カウンセリング等の精神的サポートをどの様に受けることができるか？</p> <p>2. 初回検査で、治療が必要と考えられる 3 病変が確認された。ガイドラインで推奨されている年齢からのスクリーニングが重要と考えられる。VHL 病患者さんにどのように情報を伝えるか？</p>		

No.	症例 6	年齢・性別	15 歳・女性
現病歴	<p>・2010 年 9 月頃から 2 回/月のペースで起床時の頭痛、幻暈、嘔気あり、月経が消失したため、近医小児科を受診。</p> <p>・起立性調節障害の診断で内服加療 (漢方薬: 詳細不明) が開始となった。</p> <p>・一時的に症状は改善したが、2011 年 12 月頃から徐々に頭痛が増悪し、食欲も低下して (体重: 39 35.2kg) 登校不可能となった。</p> <p>・同院での脳 MRI で異常を指摘されて当院脳神経外科に紹介となった。</p>		
問題点	<p>思春期に発症しており今後の精神的サポートや遺伝相談をどのように進めていけばよいかご意見を伺いたい。</p> <p>中枢神経系血管芽腫に対する抗 VEGF 抗体 (アバスチン、スーテント) \ mTOR 阻害剤 (アフィニトール) 等のご経験があればその効果をお伺いしたい。</p>		

No.	症例 7	年齢・性別	70 歳・女性
現病歴	55 歳 小脳に嚢胞を指摘 58 歳 拡大傾向のため、開頭開窓術 62 歳 再度拡大し、嚢胞内にチューブ留置 69 歳 歩行時ふらつき、認知機能障害出現 70 歳 VP shunt 術		
問題点	今症例の経過や強い vasculogenesis の亢進は、はたして血管芽腫としては非典型的なのか？他に、同様な症例はないのか？ VHL 病の他の良性腫瘍でも、同様な経過をたどるものは存在するのか？		

No.	症例 8	年齢・性別	40 歳・男性
現病歴	2008 年 8 月、他院で右腎癌に対する腎部分切除を受けたが、経過観察中に右腎癌を認めため、ラジオ波治療を希望し、2011 年 1 月当科を受診した。		
問題点	1. 腎癌に対してラジオ波治療を行い、腎機能を温存できているが、将来的に根治手術が必要となる可能性もある。根治手術を考慮し、ラジオ波治療の回数制限が必要か？ 2. 5 歳になる子供は、これまで VHL 病の検査をうけたことがない。遺伝子検査を含め、何歳ごろに検査を開始すれば良いか？もし VHL 病と分かった時に、どこでもカウンセリング等の必要な対応ができる体制が整えられていない。		

No.	症例 9	年齢・性別	30 歳・男性
現病歴	【既往歴】特に無し 【家族歴】特に無し 【現病歴】強い頭痛とめまいが出現。前医に救急搬送。画像上、小脳腫瘍と水頭症あり、翌日、当院に転送。1 週後、準緊急で開頭腫瘍摘出術を施行 【身体所見】右小脳失調、右聴力低下		
問題点	遺伝子検査上は、VHL 病ではないが、小脳の血管芽腫と隣嚢胞があり、臨床的には VHL 病と診断される症例である。今後の経過観察はどのように行うべきか。		

No.	症例 10	年齢・性別	58 歳・女性
現病歴	20 歳 両側褐色細胞腫、片側全摘、反対側部分切除、 27 歳 網膜血管腫、凍結療法にて右目失明。 同時に小脳血管芽腫を手術治療した。 現在、延髄に血管腫があるが、約 30 年間腫瘍増大無し。		

	<p>58 歳 中枢神経系、眼以外の定期検診を受けておらず、今回、腎、膵臓に腫瘍を認めた。</p> <p>膵臓、膵頭部腫瘍、直径 2cm 以上、膵全摘予定。</p> <p>腎臓は、左腎下極に大きな腫瘍あり。上記と同じ日に左腎摘予定。</p> <p>右腎下極に 3-4cm の腫瘍あり、上記の手術とは別に部分切除予定。</p> <p>手術の内容、方法などについてセカンドオピニオン目的で来院。</p>
問題点	膵腫瘍は PNET と考えてよいのか。

No.	症例 11	年齢・性別	18 歳・女性
現病歴	<p>16 歳 頭痛、嘔吐、歩行困難出現</p> <p>多発性小脳血管芽腫、C3 血管芽腫、Th4 血管芽腫を認めた。</p> <p>17 歳 小脳血管芽腫摘出術</p> <p>網膜血管腫に対して光凝固術</p> <p>18 歳 膵嚢胞、副腎嚢胞、C1, C3, Th4 血管芽腫を経過観察中。</p> <p>17 歳の時から下腹部の多嚢胞性病変に対して、経過観察中。2013 年 7 月、月経不順、不正性器出血あり産婦人科受診。</p> <p>2013 年 3 月に直径 5-6cm 大であった右卵巢嚢腫が 8cm 大に増大。</p> <p>腫瘍マーカーは異常なし。腹部症状なし。</p>		
問題点	未婚の 18 歳女性であり手術適応があるかどうか。		

No.	症例 12	年齢・性別	27 歳・女性
現病歴	<p>2002/10(16 歳) 当院にて脳室血管芽腫摘出術</p> <p>母親が VHL で加療 (RCC、HB)</p> <p>2009/3 (23 歳) 両腎腫瘍指摘</p> <p>2009/7 (23 歳) 右腎癌に RFA</p> <p>2011/3 (25 歳) 左腎癌に RFA</p> <p>2012/6 (26 歳) 脊髄血管芽腫摘出術施行</p> <p>2012/8 (26 歳) 両側腎癌に対して凍結療法 (3 回)</p> <p>2013/7 (27 歳) 高血圧・糖尿病増悪あり他院で精査</p> <p>腹部 MRI で右副腎に褐色細胞腫の疑いあり。内分泌検査の結果、褐色細胞腫と診断された。2013/11 鏡視下右副腎摘出術(部分切除)施行。</p> <p>腫瘍マーカーは異常なし。腹部症状なし。</p>		
問題点	<ol style="list-style-type: none"> 褐色細胞腫 手術のタイミング 部分切除でよかったか? 今後の Follow はどうすればよいか? 		

No.	症例 13	年齢・性別	28 歳・男性
現病歴	<p>(既往歴) なし、(家族歴) VHL なし (現病歴)</p> <p>2013/2 月 頭痛で発症</p> <p>MRI : 小脳 tumor 大 1 ケ+小複数, HB susp</p> <p>2013/3 月 切除手術 2 ケ、病理: HB</p> <p>眼底検査: 右血管腫複数</p> <p>腹部 CT: 膵頭部腫瘍 20 mm 大 右腎腫瘍 24 mm 大、両側腎嚢胞複数</p> <p>精巣上体頭部腫瘍右 10mm、左 5mm 大</p> <p>治療経過</p> <p>2013/3 月 小脳 Tumor 2 ケ切除術施行、病理: HB</p> <p>2013/5 月 (brain ope より 39 日目) 胆嚢摘出術+膵腫瘍核出術</p> <p>病理: P-NET, G1</p> <p>2013/9 月 (4mo 後) 右腎腫瘍核出術+嚢胞焼灼術</p> <p>病理: clear cell RCC, 25mm, G1</p> <p>2013/10 月 右網膜血管腫レーザー治療</p>		

No.	症例 14	年齢・性別	38 歳・男性
現病歴	<p>主訴: 膵内分泌腫瘍の肝転移に対するセカンドオピニオン</p> <p>病歴</p> <p>1989 年 高血圧加療開始</p> <p>1989 年 右網膜血管腫に対してレーザー治療</p> <p>1990 年 両側褐色細胞腫に対して両側副腎摘出。</p> <p>デキサメタゾン 0.5mg/day 内服中。</p> <p>2004 年 人間ドックで膵頭部に 4cm 大の腫瘤と多発性肝転移を指摘される。</p> <p>2005 年 3 月幽門輪温存膵頭十二指腸切除術施行。</p> <p>2008 年 2 月 CT にて肝転移の個数、サイズともに増大。</p> <p>サンドスタチン LAR の治療開始、肝転移巣は徐々に増大。</p> <p>VHL 遺伝子検査</p> <p>Exon2, 371 番目の C T 変異により、Thr Ile へアミノ酸置換。</p>		
問題点	<p>(1) 肝転移巣が徐々に増大している。今後の治療法はどうすればよいか?</p> <p>(2) 15 歳と 12 歳の 2 人の子供は、現在のところ症状がないため VHL 病に対する検査は、遺伝子検査を含め受けていない。VHL 病の説明や検査を受けるタイミングは、いつが良いか?</p>		

表2 各疾患の重症度分類

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. 腎癌

-
- | | |
|----|---|
| 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) |
- 遠隔転移巣を有する。
-

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 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)
- 悪性褐色細胞腫で、遠隔転移巣を有する。
-

- (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(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。日常・社会生活に問題ないか、軽度の支障あり。
- PNET 3 膵神経内分泌腫瘍および遠隔転移を認め、治療が必要である。日常・社会生活に問題ないか、軽度の支障あり。
- PNET 4 膵神経内分泌腫瘍および遠隔転移を認め、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。
-

(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

図1~6 患者主体の重症度調査結果

図1 中枢神経系血管芽腫

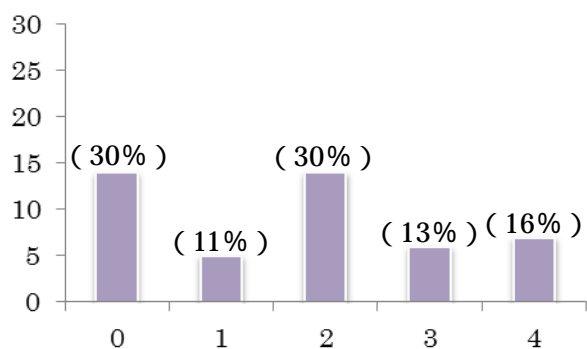


図4 褐色細胞腫

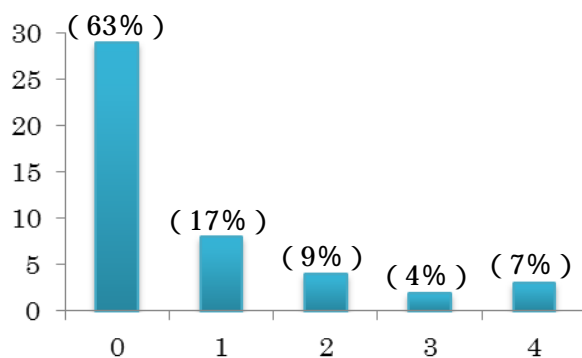


図2 網膜血管腫

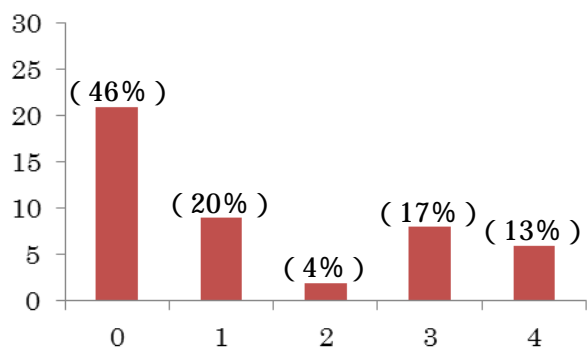


図5 膵神経内分泌腫瘍

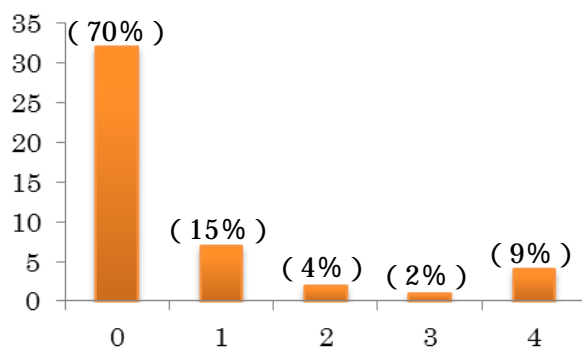


図3 腎癌

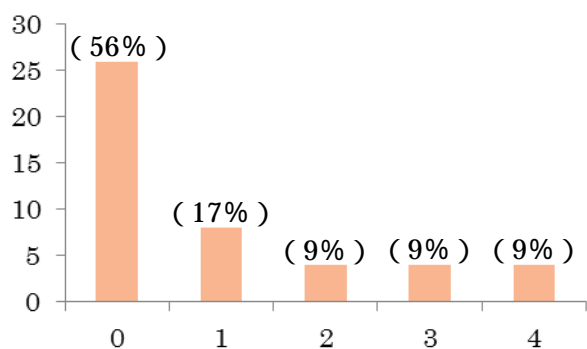


図6 膵のう胞

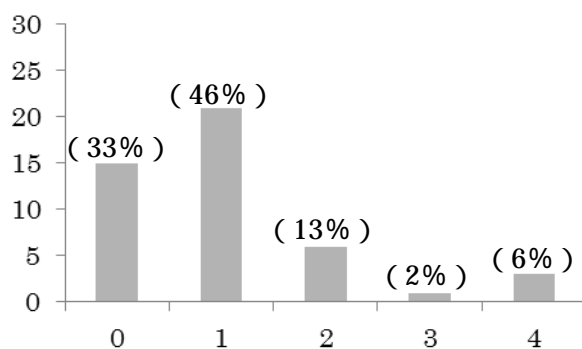


図7~12 医師主体の重症度調査結果

図7 中枢神経系血管芽腫

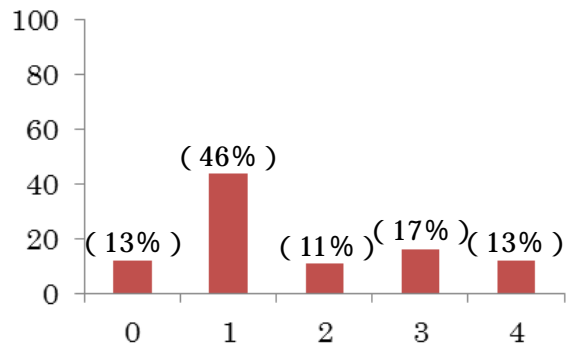


図10 褐色細胞腫

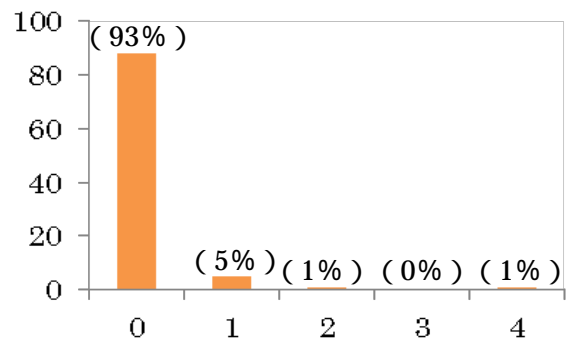


図8 網膜血管腫

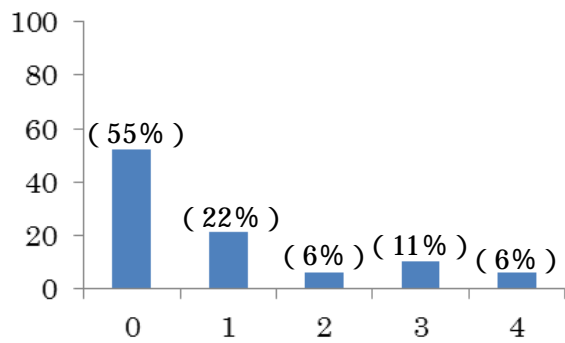


図11 膵神経内分泌腫瘍

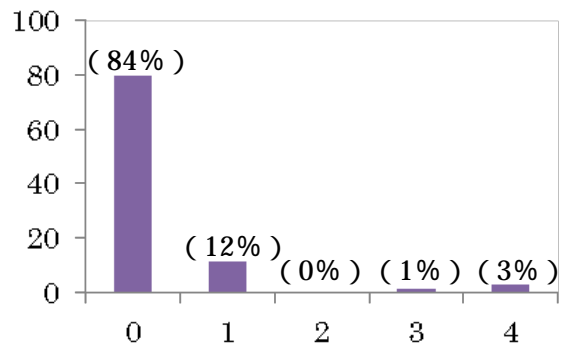


図9 腎癌

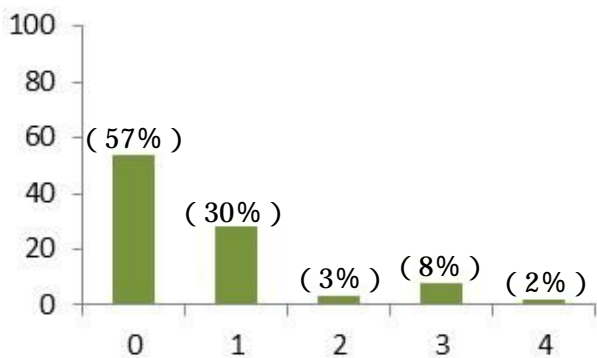
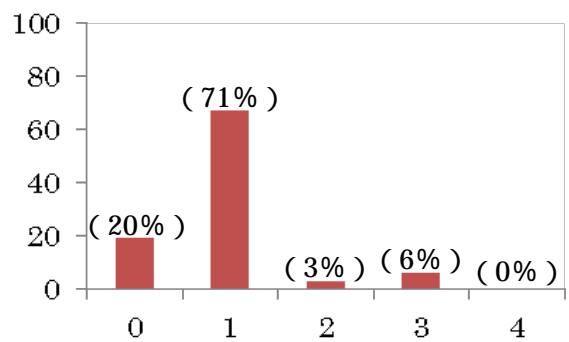


図12 膵のう胞



フォン・ヒッペル・リンドウ病に伴う中枢神経系血管芽腫の臨床像に関する研究

研究報告者 菅野 洋 横浜市立大学医学部脳神経外科学

【研究要旨】

中枢神経系血管芽腫は、フォン・ヒッペル・リンドウ病に伴って最も認められる腫瘍であるが、フォン・ヒッペル・リンドウ病における中枢神経系血管芽腫の臨床像に関する大規模な調査はほとんど行われていない。本研究班では、フォン・ヒッペル・リンドウ病のアンケート調査を行い、その調査を元に中枢神経系血管芽腫の臨床像を検討し、その結果、中枢神経系血管芽腫の発症年齢と発症部位、日常生活活動度との間に相関関係が認められた。すなわち、40歳未満に中枢神経系血管芽腫が発症し、脳幹・脊髄に発症した場合は多発性になる可能性が高いこと、また20歳未満で中枢神経系血管芽腫が発症した場合は、高い日常生活活動度が保持されることが明らかとなった。また、VHL病に伴う中枢神経系血管芽腫をQOLを指標として、腫瘍が画像上認められないグレードN0から重度の神経症状を認め著しく日常生活に支障のある4まで5段階に重症度分類したところ、中枢神経系血管芽腫を認める109例中、グレードN1が63例(56.8%)、グレードN2が29例(26.1%)、グレードN3が8例(7.2%)、グレードN4が9例(8.1%)であった。すなわち、比較的重度のグレード3,4に分類されたのは15.3%であり、大多数は全く症状がないか軽度の障害に留まっていることが明らかとなった。今後は、中枢神経系血管芽腫以外の病変も含めて、総合的に重症度を検討する予定である。

A. 研究目的

フォン・ヒッペル・リンドウ病の臨床像を全国アンケート調査を元に明らかにすること、特にフォン・ヒッペル・リンドウ病に最も多く認められる中枢神経系血管芽腫に焦点を絞って、その臨床像を明らかにし、重症度分類を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

全国の脳神経外科の研修施設にフォン・ヒッペル・リンドウ病のアンケートを送付

し、そのアンケートのうちで、中枢神経系血管芽腫の部位や Performance Status などの各項目の記載の整った111例（男性59例、女性52例）を対象とした。また、このうち109例を対象として、中枢神経系血管芽腫の重症度分類を行った。重症度分類は、以下の表の通りである。

表1. 中枢神経系血管芽腫の重症度分類

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

C . 研究結果

アンケート結果は以下に示す。111 例のうち、治療を行なった中枢神経系血管芽腫は 108 例で、未治療は 3 例であった。中枢神経系血管芽腫の発症年齢は 7～73 歳（平均 29.1 歳）であった。ほかの詳細に関しては表 2-3 の通りである。

中枢神経系血管芽腫の重症度分類の結果は、フォン・ヒッペル・リンドウ病患者 294 例のうち、中枢神経系血管芽腫を認めない患者は 94 例(31.9%)であった。中枢神経系血管芽腫を有し、QOL の評価が可能であったフォン・ヒッペル・リンドウ病患者 109 例のうち、グレード N1 が 63 例(56.8%)、グレード N2 が 29 例(26.1%)、グレード N3 が 8 例(7.2%)、グレード N4 が 9 例(8.1%)であった。以上の結果、比較的軽度のグレード N3,4 に分類されたのは 15.3%であり、大部分(84.7%)は全く症状がないか軽度の障害に留まっていることが明らかとなったが、15.3%は日常・社会生活に支障があることも明らかとなった。グレード 1 以上の分布を図 1 で示す。

D . 考察

全国調査の結果からは、中枢神経系血管芽腫は、発症年齢により、腫瘍の発生個数、部位、日常生活活動度（performance status）が異なることが明らかとなった。

フォン・ヒッペル・リンドウ病で 40 歳以上で中枢神経系血管芽腫を初発の場合は、多発しにくいこと、逆に若年から中枢神経系血管芽腫を発症すると多発しやすく、特に脳幹・脊髄にも発生しやすいが、手術回数は多くなるものの performance status は保たれることが明らかとなった。この結果は、フォン・ヒッペル・リンドウ病に伴う中枢神経系血管芽腫の治療・フォローアップの上で大変参考になるものと考えられた。

フォン・ヒッペル・リンドウ病においては、中枢神経系血管芽腫がその病変として最も高頻度に認められ、中枢神経系血管芽腫がフォン・ヒッペル・リンドウ病患者の QOL に関与する病変としても最も高頻度であると思われる¹⁾。中枢神経系血管芽腫は、小脳、脊髄、脳幹に好発するが、弧発性の血管芽腫に比べて、フォン・ヒッペル・リンドウ病患者においては、脊髄血管芽腫の割合が多く、小脳血管芽腫よりも多いとの報告も認められる²⁾。脊髄血管芽腫は、四肢の運動麻痺、知覚障害をその症状とし、四肢の麻痺を生じると QOL に大きな影響がある。多発性に腫瘍が出来やすいのがフォン・ヒッペル・リンドウ病の特徴であり、脊髄血管芽腫でも多発性に生じると治療が困難となり、QOL に響いてくる。また、脊髄血管芽腫では一定以上の大きさになると手術を行ったのちに後遺症を生じる可能性が高まり、QOL に影響を及ぼすことも報告されている³⁾。QOL に小脳血管芽腫では、小脳半球にある限りは切除しても神経症状が軽度ですむことが多いが、小脳脚付近にある場合や、脳幹に隣接していたり、脳神経を巻き込んでいるような場合は、QOL に大きな影響がある。脳幹血管芽腫は、頻度が

少ないが、あれば QOL に大きく影響する。フォン・ヒッペル・リンドウ病では、血管芽腫が多発性に若年から生じ、多数回の手術になることの方が多い。手術の回数は QOL に影響することも分かっているが、年齢が若いときに血管芽腫を発症したほうが、むしろその後に QOL はよいことも分かっている¹⁾。これは、若い時に発症し、その後、医療機関でフォローアップがきちんとなされて、適切に治療を受けられれば、高い状態で QOL が維持できるのではないかと考えられる。

E . 結論

フォン・ヒッペル・リンドウ病に伴う中枢神経系血管芽腫の臨床像は、発症年齢により異なることが明らかになった。このことはフォン・ヒッペル・リンドウ病に伴う中枢神経系血管芽腫の治療・フォローアップにおいて考慮すべきであると考えられる。また、フォン・ヒッペル・リンドウ病に伴う中枢神経系血管芽腫の 5 段階の重症度分類を試みた結果では、中枢神経系血管芽腫を認める患者のうちの 84.7% は全く症状がないか軽度の障害に留まっていることが明らかとなったが、一方 15.3% は日常・社会生活に支障があることも明らかとなった。中枢神経系血管芽腫の重症度分類は、フォン・ヒッペル・リンドウ病の QOL を評価する上で有用であると考えられた。

F . 参考文献

1) Kanno H, Kuratsu J, Nishikawa R, Mishima K, Natsume A, Wakabayashi T, Houkin K, Terasaka S, Shuin T: Clinical features of patients bearing central nervous system hemangioblastoma in von

Hippel-Lindau disease. *Acta Neurochirurgica* 155:1-7, 2013.

2) Wanebo JE, Lonser RR, Glenn GM, Oldfield EH. The natural history of hemangioblastomas of the central nervous system in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg*; 98: 82-94, 2003.

3) Kanno H, Yamamoto I, Nishikawa R, Matsutani M, Wakabayashi T, Yoshida J, Shitara N, Yamasaki I, Shuin T, and Clinical VHL Research Group in Japan. Spinal cord hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *Spinal Cord.*; 47:447-452, 2009.

G . 研究発表

1. 論文発表

外国語論文

1) Kanno H, Kuratsu J, Nishikawa R, Mishima K, Natsume A, Wakabayashi T, Houkin K, Terasaka S, Shuin T: Clinical features of patients bearing central nervous system hemangioblastoma in von Hippel-Lindau disease. *Acta Neurochirurgica* 155(1):1-7, 2013

2) Kanno H, Kubo A, Yoshizumi T, Mikami T, Maegawa J. Isolation of multipotent nestin-expressing stem cells derived from the epidermis of elderly humans and TAT-VHL peptide-mediated neuronal differentiation of these cells. *Int J Mol Sci.* 2013;14:9604-9617, 2013.

3) Kanno H, Sato H, Yokoyama TA,

Yoshizumi T, Yamada S. The VHL tumor suppressor protein regulates tumorigenicity of U87-derived glioma stem-like cells by inhibiting the JAK/STAT signaling pathway. *Int J Oncol.* 42: 881-886, 2013.

日本語論文

- 1) 菅野 洋: 家族性脳腫瘍の基礎と臨床、*Brain Nerve.* 64(5):557-564, 2012.
2. 学会発表
 - 1) 菅野 洋、村田英俊、立石健祐、日暮雅一、末永 潤、川原信隆: von Hippel-Lindau 病に伴う小脳血管芽腫の治療戦略と治療成績. 第 17 回脳腫瘍の外科学会、横浜、2012 年 9 月
 - 2) 菅野 洋、村田英俊、立石健祐、日暮雅一: von Hippel-Lindau 病に伴う小脳血管芽腫の重症度分類と治療戦略. 第 71 回日本脳神経外科学会、大阪、2012 年 10 月

- 3) 菅野 洋、矢尾正祐、横山高玲、執印太郎: 血管芽腫における VHL, Aurora A, SSEA1 の発現と血管芽腫の発生起源に関して、第 30 回日本脳腫瘍学会、広島、2012 年 11 月
- 4) 菅野 洋、倉津純一、西川 亮、三島一彦、夏目敦至、若林俊彦、寶金清博、寺坂俊介、執印太郎. フォン・ヒッペル・リンドウ病における中枢神経系血管芽腫の臨床像. 第 72 回日本脳神経外科学会、横浜、2013 年 10 月
- 5) 菅野 洋、中野渡 智、村田英俊. von Hippel-Lindau 病に伴う中枢神経系血管芽腫の外科治療. 第 31 回日本脳腫瘍学会、宮崎、2013 年 12 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

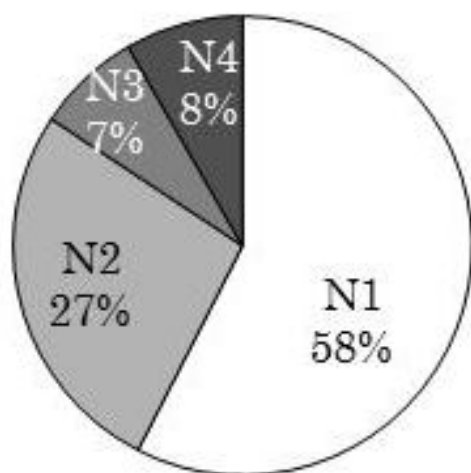
表 2 CNS hemangioblastomas

Onset age of CNS HB (mean years±sd.)	7 to 73 (29.1±12.6)
VHL patients with a single HB	34.4±15.8
VHL patients with multiple HBs	25.7±9.8
Period of follow-up (mean years±s.d.)	0.6 to 39.2 (12.5±9.3)
ECOG Performance status(PS) (mean score±s.d.)	0.77±1.16
ECOG PS 0	63(56.8%)
ECOG PS 1	29(26.1%)
ECOG PS 2	8(7.2%)
ECOG PS 3	6(5.4%)
ECOG PS 4	3(2.7%)
ECOG PS 5	2(1.8%)
Distribution of all CNS HBs	264
Cerebellum	172(65.2%)
Spinal cord	63(23.9%)
Brainstem	26(9.8%)
Pituitary	3(1.1%)
Distribution of onset CNS HBs in VHL patients	111
Cerebellum	79(71.2%)
Spinal cord	21(18.9%)
Brainstem	10(9.0%)
Pituitary	1(0.9%)
Total number of operation	251
Times of operation per patient(mean times±s.d)	1 to 9 (2.2±1.8)

表3 Onset age of CNS HB and other clinical features

Onset age of CNS HB (years)	-19 (N=26)	20-29 (N=41)	30-39 (N=24)	40- (N=20)
Male/Female	11/15	26, 15	14/10	9/11
Single/Multiple	7/19	17/24	8/16	15/5
Follow up period	13.54±9.14	13.61±8.92	13.54±10.87	7.5±6.81
Total number of CNS HB	75	103	62	24
Mean number of CNS HB	2.88±1.97	2.51±1.80	2.58±1.86	1.2±0.52
Distribution of all CNS HB	C47/B12/S15/P1	C58/B12/S33/P1	C52/B1/S9	C15/B1/S6/P1
Distribution of onset CNS HB	C19/B2/S4/P1	C28/B6/S7	C18/B1/S5	C14/B1/S5
Total number of operation	67	101	63	20
Mean number of operation	2.58±1.94	2.46±1.83	2.63±1.95	1±0.65
Mean ECOG-PS score	0.29±0.46	0.73±1.11	0.83±1.34	0.89±1.18
ECOG-PS score single	0	0.5±1.03	0.13±0.35	0.77±1.17
ECOG -PS score multiple	0.41±0.51	0.88±1.15	1.19±1.51	1.2±1.3

図1 中枢神経系血管芽腫の重症度分布



フォン・ヒッペル・リンドウ病の病態調査と診断治療系確立の研究および 今後の展望

研究報告者 倉津 純一 熊本大学大学院医学薬学研究部先端生命医療科学部門
脳・神経科学講座脳神経外科学分野
中村 英夫 熊本大学大学院医学薬学研究部先端生命医療科学部門
脳・神経科学講座脳神経外科学分野

【研究要旨】

我々は、VHL 病に携わるすべての診療科に応用できるガイドブックの作製を行った。ガイドブックすでに完成し、実用可能な状態である。更に 24 年度は、VHL 病に関連する各臓器別の重症度分類の作成を行うべく討議し、ほぼ完成した。VHL 病はあくまで全身性の疾患であり、我々脳神経外科医にとっては、中枢神経系以外の病態も十分に把握して診療すべき疾患である。そこで、複数の診療科より問題となる症例を定期的に検討し、専門の診療科以外の知識を広く共有することを 24～25 年度と継続して試みた。報告としては 24 年度に中枢神経系の VHL 病に関する診断や治療についての総説を脳神経外科ジャーナルという雑誌に発表した。25 年度になり、VHL 病に関する病態解明の基礎的研究の必要性を検討し、iPS 細胞を使った実験について検討した。最近 iPS 細胞が発見されて以来、その臨床的実用化が試みられている。フォン・ヒッペル・リンドウ(VHL) 病の研究においても、その有用性が指摘されており、VHL 病の病態解明の新しい方法になる可能性があると思われる。

A . 研究目的

VHL 病は常染色体優性遺伝の形式をとる遺伝疾患であり、VHL 家系から発症する場合と、特発的に遺伝子異常が起こり発症する場合がある。脳神経外科領域において中枢神経系の血管芽腫が発見された場合に、VHL 病にともなう血管芽腫かどうかを見極める必要がある。VHL 病に伴う血管芽腫である場合には、他の全身性の病変の検索、診断も行う必要がある。臨床的な VHL 病的確な診断、治療法の確立を研究目的とする。更には VHL 病の発症様式などの病態解

明のための iPS 細胞を用いた実験計画を検討している。

B . 研究方法

1. 他科の診療科と共同して、VHL 病の重症度分類を作成する。
2. 診療科を越えて、各診療科より VHL 病の症例を持ち寄り、検討を加える。
3. iPS 細胞を用いた実験計画を構築する。

C . 研究結果

各診療科にて VHL 病に伴う各臓器別の重症度分類が、それぞれの疾患の病態に基づいて作成された。24～25 年度を通じて数回

症例検討会をおこない、他の診療科の病変を検討することで、VHL 病を全身性の疾患であると認識し、専門以外の病変部の診断法、治療のタイミング等を理解することができた。さらに VHL 病の iPS 細胞を樹立することで VHL 病の病態解明に対する有用性を検討できた。

D . 考察

VHL 病は、複数の腫瘍性病変や嚢胞性病変が認められる疾患であるが、的確な診断、治療を行えば、長期生存が期待できると思われる。VHL 病を治療するに当たっては、疾患に対する総合的な理解が必要である。iPS 細胞をいかに利用するかによって、病態解明できる可能性が示唆され、今後の展開が期待された。

E . 結論

24～25 年度を通じて定期的な症例検討会を行ってきたことは、専門以外の診療科の

疾患を把握するのに非常に有用であった。さらなる VHL 病に対する理解を深めるためには、新しい研究の必要性が示唆され、VHL 病の iPS 細胞への期待が高まった。

F . 参考文献 該当なし

G . 研究発表

1. 論文発表
- 1) 中村英夫、倉津純一、執印太郎：VHL 病に伴う中枢神経系血管芽腫、脳神経ジャーナル、22(1)：52-61, 2012
2. 学会発表 該当なし

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

フォン・ヒッペル・リンドウ病の診療指針に基づく診断治療体制確立の研究 ：WEB 症例検討・重症度分類の作成・脳幹部血管芽腫に対する手術治療

研究報告者 宝金 清博 北海道大学大学院医学研究科脳神経外科
寺坂 俊介 北海道大学病院脳神経外科

【研究要旨】

フォン・ヒッペル・リンドウ病は常染色体優生遺伝で複数の臓器に腫瘍性・嚢胞性病変を呈する難治性疾患である。我々は過去に診療ガイドラインを作成したが、VHL 病の症例検討を通じて本ガイドラインの有用性や問題点を検証したが、稀少疾患ゆえに WEB 等を利用して行う症例検討には大きな意義があった。重症度分類の作成においては偏りや本基準が真に重症度を反映しているかを検証することとなった。脳幹部に発生する血管芽腫における我々の治療方針を検討した。我々は機能イメージングによる術前評価、術前塞栓術、術中モニタリング、術中血管造影、術中インドシアニングリーン蛍光血管撮影を行いながら手術をしている。これらのモダリティを駆使することによってより安全な手術が可能となった。

A . 研究目的

我々は過去に診療ガイドラインを作成したが、VHL 病の症例検討を通じて本ガイドラインの有用性や問題点を検証する。また重症度分類を作成し、特定疾患治療研究事業対象疾患認定を目指す。頭蓋内血管芽腫は極めて血管に富む腫瘍で脳幹部に発生したものは外科的摘出が困難である。我々が本疾患に対して行っている術前腫瘍塞栓と術中インドシアニンググリーン蛍光血管撮影（ICG-VA）の方法を報告する。

B . 研究方法

- 1) WEB 会議にて症例検討を行う
- 2) 中枢神経系血管芽腫に対する重症度分類を作成する
- 3) 術前腫瘍塞栓は術当日の朝に全身麻

酔・MEP 等のモニター下に行った。マイクロカテーテルにて選択的なカニュレーションが可能な腫瘍血管に 33% NBCA を slow injection することで塞栓した。術中 ICG-VA は Zeiss 社 OPM Pentero® に搭載された INFRARED800® を使用し ICG 0.1-0.3 mg/kg を末梢静脈から投与し腫瘍血管と正常血管の判別ならびに腫瘍摘出後の残存病変の有無を判定した。

C . 研究結果

- 1) 15 歳の若年発症の VHL 症例を提示し、
A) 遺伝相談をどのようにすすめるか、
B) 中枢神経系血管芽腫に対する薬物治療、に関して検討した。
- 2) 中枢神経系血管芽腫に対しては以下の

重症度分類が提案された。

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

- 3) 術前塞栓では全ての症例で部分塞栓は可能であった。塞栓に伴う頭蓋内出血や静脈梗塞はなかった。術中 ICG-VA では中脳背側病変以外は腫瘍血管と正常血管との分離が良好であった。栄養血管へのクリップを用いて腫瘍内の血流を十分に減じたのちに摘出術を行うことが可能であった。残存病変の評価は全例可能で術後 MRI との乖離はなかった。

D - E . 考察と結論

本疾患は稀少疾患であり個々の医師の経験数は非常に少ない。よって WEB 等を利用して行う症例検討には大きな意義があった。提示した症例の検討項目に関しては 1) 遺伝相談：VHL 遺伝子検査を行い VHL 病の 1 型か 2 型の予測がつけば、将来、褐色細胞腫が発症する可能性が分かる、2) 薬物治療：アメリカで行われた中枢神経系血管芽腫に対する抗 VEGF 抗体治療は無効であった、との意見が出され有益な情報を得た。重症度分類に関しては今後実際の患者さ

んを分類し、偏りや本基準が真に重症度を反映しているかを検証することとなった。脳幹部血管芽腫に対する術前腫瘍塞栓は塞栓後の静脈灌流障害や腫瘍内出血を回避するために手術日朝に行い塞栓後速やかに手術を行った。また術中 ICG-VA は腫瘍栄養動脈、正常動脈、腫瘍静脈を視覚的に鑑別でき、栄養動脈の確保に極めて有用であった。

F . 参考文献 該当なし

G . 研究発表

1. 論文発表

外国語論文

- 1) Kanno H, Kuratsu J, Nishikawa R, Mishima K, Natsume A, Wakabayashi T, Houkin K, Terasaka S, Shuin T: Clinical features of patients bearing central nervous system hemangioblastoma in von Hippel-Lindau disease Acta Neurochir (wien) 155(1): 1-7, 2013

2. 学会発表

- 1) 寺坂俊介、宝金清博、他：術前腫瘍塞栓と術中インドシアニングリーン蛍光血管撮影を用いた頭蓋内血管芽腫の手術 第 18 回日本脳腫瘍の外科学会(大津) 2013/09/19-20

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

フォン・ヒッペル・リンドウ病の診療指針に基づく診断治療体制確立の研究

研究報告者 西川 亮 埼玉医科大学国際医療センター脳神経外科

【研究要旨】

平成 24・25 年度は、前年までの研究で完成された本疾患の診療ガイドラインに基づく、実際の診断治療体制確立を目的として、実践的な活動を行い、体制の検証を行った。重症度分類を提案し検証すると共に、ウェブ会議を立ち上げて、症例検討会を行い、診断と治療体制におけるネットワークの構築に参加した。

A. 研究目的

1. フォン・ヒッペル・リンドウ病の重症度分類を作成し評価する。
2. フォン・ヒッペル・リンドウ病診療ガイドラインに則って実際の症例の評価を行うために、ウェブ会議による症例検討会を立ち上げる。
3. フォン・ヒッペル・リンドウ病症例を渉猟するために、臨床的スクリーニングを行う。

B. 研究方法

1. フォン・ヒッペル・リンドウ病の重症度分類を作成し、討議検討を行った後、実際の症例を用いて検証した。
2. ウェブ会議による症例検討会を複数回行った。
3. 血管芽腫症例について臨床的に診断基準を当てはめて本疾患のスクリーニングを行った。

C. 研究結果

1. 提案された重症度分類は下記の通りである。現在実際の症例にこれを用いて検証中である。

重症度	記述
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

N3 と N4 の判定基準は、自立できるか否かで判断する。

2. ウェブ会議を複数回行って症例検討会に参加した。
3. 2012 年度には当科において血管芽腫手術例は 0 であったが、2013 年度において経験した血管芽腫は 4 例であった。

症例	発端 病変	手術	診断基準
70 歳 女性	小脳血 管芽腫	2013/ 4/11	多臓器に病変なし。家族歴無し。
59 歳 男性	小脳血 管芽腫	2013/ 6/20	多臓器に病変なし。家族歴無し。
40 歳 男性	小脳血 管芽腫	2013/ 12/5	多臓器に病変なし。家族歴無し。
77 歳 男性	小脳血 管芽腫	2014/ 2/20	多臓器に病変なし。家族歴無し。

これを診断基準に則って 眼底 全身 CT/MRI で評価したが、フォン・ヒッペル・リンドウ病に該当する症例は無かった。

D. 考察

フォン・ヒッペル・リンドウ病は 10 万人に 3 人程度の稀な疾患であるが、遺伝子診断が可能であり、診断が確立すれば、各臓器のスクリーニングプロトコルに載せることにより疾患の早期発見と早期治療に結びつけることが出来る。しかし、病変が多臓器に渡るために、診断、治療、スクリーニングには複数の専門家の関与が必要で、また全体像が把握しにくいという問題点があった。2012 年度 2013 年度の本研究によって、ウェブ会議による症例検討会を軌道

に乗せることが出来た。脳神経外科、泌尿器科、腹部外科、眼科などの複数の専門家が、居ながらにして検討会に参加出来る本システムは、本疾患においては画期的なものであり、極めて意義深い。

前年までの研究によって作成することができた診療ガイドラインに続いて、今期は重症度分類を提案することができた。これは病態の解明と共に、診断・治療体系の efficient な確立の為にも不可欠である。現在検証が進行中であり、注目される。

E. 結論

本疾患における重症度分類を提案し検証中である。また複数の専門家によるウェブ会議症例検討会が立ち上がり、極めて有意義であった。

F. 参考文献 該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

悪性脳腫瘍における低酸素誘導における血管新生と網羅的メタボローム解析

研究報告者 夏目 敦至 名古屋大学大学院医学系研究科 脳神経病態制御学講座
脳神経外科

【研究要旨】

これまで我々は、髄膜腫の網羅的メチル化解析を行い、ある遺伝子群のメチル化が独立した再発予後因子である可能性を示した。この遺伝子群には VHL 経路である hypoxia inducible factor 3 (HIF3) が含まれる。HIF タンパクは、サブユニットからなる二量体で、サブユニットには HIF-1、2、3 の 3 つのアイソフォームがある。HIF-1、2 は、サブユニットと結合して核内に移行し、血管新生など腫瘍進展に関連する様々な遺伝子を転写誘導する。一方 HIF-3 には近年様々なスプライシングバリエントが判明しているが、それぞれの機能は未だ不明な点が多い。我々は本研究で、かねてから HIF-1、2 の negative regulator と言われてきた HIF-3 4 に着目した。悪性髄膜腫ではメチル化によって HIF-3 4 がサイレンシングされているが、これを安定発現させたところ、腫瘍細胞の増殖および遊走能の抑制、抗血管新生、代謝および組織低酸素改善を認めた。

さらに、この知見を発展させ、悪性神経膠腫の網羅的メタボローム解析を行った。

A. 研究目的

髄膜腫は腫瘍血管が豊富で、vascular endothelial growth factor (VEGF)の分泌による腫瘍血管の増生から、VHL-HIF 経路の関与が示唆されている。我々はこれまでの研究で、ある遺伝子群のエピジェネティックな変化（メチル化）が細胞増殖や悪性化など髄膜腫の臨床性格に強く関与することを示した。この遺伝子群の中には hypoxia inducible factor 3 (HIF-3) が含まれていた。もともと髄膜腫や神経鞘腫では腫瘍形成・進展に強く関与する hypoxia inducible factor 1 (HIF-1) が高発現しているこ

とは知られていた。一方、最近 HIF-3 には様々なスプライシングバリエントの存在が判明し、それぞれの機能は未だ不明な点が多い。本研究の目的は、HIF-3 スプライシングバリエントのなかでも HIF-1、2 に対して negative regulator として働くと言われてきた HIF-3 4 の機能を解析と代謝イメージングである。

一方、Isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1)は細胞質に存在し、NAD(P)存在下で isocitrate を脱炭酸し、 α -ketoglutarate (α -KG)を生成する酵素であるが、脳腫瘍の代表格である神経膠腫 (glioma) や急性骨髄性白血病(AML)においては高頻度に R132H

のアミノ酸残基の変異が認められる。

変異型 IDH 1 は -KG を 2-hydroxyglutarate (2-HG) に変換する。2-HG は -KG と構造が酷似しており、-KG と競合的に作用して -KG 依存性酵素の活性を低下させるなど、oncometabolite として作用すると考えられている。

代謝産物の定量を CE-TOF-MS を用いて網羅的に行った。

B . 研究方法

レトロウイルスを用いて、悪性髄膜腫のセルライン (10MM-Lee) に、GFP タグをつけた HIF-3 4 をトランスフェクションして安定発現株を得た。この細胞を *in vitro* で正常酸素下および低酸素下で培養し、増殖能、遊走能を調べた。またこの細胞をマウス脳内に xenograft して増殖能、腫瘍血管造成能、生存期間を評価した。更に PET を用いて糖代謝、腫瘍微細環境の低酸素状態の変化も検証した。

生物は代謝によって多様な有機化合物 (代謝産物) を生産する。生体内に存在する全代謝産物を網羅的に解析することを「メタボローム解析」と呼ぶ。生体には、DNA、RNA、タンパク質といった高分子の他にも、比較的 low molecular weight であるアミノ酸、有機酸、脂肪酸といった物質も多く含まれる。細胞全体の働きを理解するためには、こうした低分子の物質を解析することも必要不可欠である。こうした低分子の代謝産物を解析するための方法として、メタボローム解析が発達してきた。本研究では、CE-TOFMS を用いてメタボローム解析を行った。名古屋大学病院および関連病院で手術によって摘出された腫瘍から DNA を抽出し、ダイレクトシーケンスを行い IDH1 変異の有無を解析

その中から、IDH1 WT 13 検体、IDH1 R132H 20 検体におけるメタボローム解析を行った。

C . 研究結果

レトロウイルスを用いて GFP タグ付き HIF-3 4 を安定発現させた細胞株を作成し、これを IO-HIF3 4 とした。これを用いてウェスタンブロットングを行ったところ、HIF-3 4 の発現を確認することができた。この細胞株をマウス皮下に xenograft し、FDG-PET、FMISO-PET を行った結果ではいずれも核種取り込みが減少しており、糖代謝低下、腫瘍微細環境の低酸素状態改善が示唆された (Fig. 3D,E)。さらにマウス脳内に腫瘍細胞を xenograft した腫瘍モデルの生存期間を調べたところ、IO-HIF3 4 群で生存期間が有意に延長していた (図 1)。

また、メタボローム解析では、IDH1 変異のある腫瘍および細胞株では 2-hydroxyglutamate 生成され、KG 低下、TCA サイクル活性低下が認められた。

その代わりに、glutaminolysis 亢進により不足物質を補充してエネルギー産生が認められた。グルタミナーゼ阻害により腫瘍細胞増殖抑制された。(図 2)

D . 考察

HIF-1 は VEGF をはじめ、EPO、GLUT1 など 100 を超える様々な遺伝子の転写因子であり、腫瘍形成・進展に重要な役割をもつことはよく知られているが、本来通常酸素条件下では VHL システムによって速やかに分解される。一方、髄膜腫は非常に豊富な血管をもち、HIF-1 と VEGF の高発現が特徴的で、この理由として VHL タンパク異常などが考えられている。以前我々は、ある遺伝子群のメチル化が独立した髄膜腫の再発・予後予測因子であることを示したが、この遺伝

子群に HIF-1 の negative regulator と考えられてきた HIF-3 が含まれていたことは大変に興味深い。

近年 HIF-3 には様々なスプライシングバリエーションが存在するのがわかってきた。中でも von Hippel Lindau 病と関連の深い腎癌などで HIF-3 の安定発現させると、VEGF 発現が抑制されて血管密度が低下するのが報告されている。我々はこの研究で、HIF-3 の安定発現は、悪性髄膜腫において抗血管新生作用をもたらす、糖代謝および腫瘍微細環境における低酸素を改善させることを示した。

また、腫瘍細胞はワールブルク効果を新たに利用するようになっているにもかかわらず、ミトコンドリアの代謝機能、特にグルタミンを分解して ATP と乳酸を生産する glutaminolysis にも依存し続ける。グルタミンは、がん細胞における生合成のための重要なエネルギー源、窒素源であり、同化過程の炭素基質でもあって、増殖中の細胞に大量に取り込まれるが、グルタミン代謝の調節については詳しく解明されていない。これによってグルタミン異化反応が促進される。

グルタミナーゼがグルタミンをグルタミン酸に変換すると、このグルタミン酸が、ATP 生産のために TCA 回路で代謝されたり、グルタチオン合成の基質に使われたりする。

E . 結論

手術で摘出された低悪性度神経膠腫のうち、IDH1-R132H 変異を有する腫瘍 20 検体と IDH1 変異がない腫瘍 13 検体の代謝産物の定量を CE-TOF-MS を用いて網羅的に行った。

その結果、IDH1-R132H 変異を有する腫瘍

において顕著に 2-HG が新生成されることが確認された。さらに興味深いことに、変異を有する腫瘍で glutamine と glutamate の有意な低下が認められ、glutaminolysis の亢進により、-KG を補っている可能性が示唆された。

F . 参考文献 該当なし

G . 研究発表

1. 論文発表

外国語論文

- 1) Ohka F, Ito M, Ranjit M, Senga T, Motomura A, Motomura K, Saito K, Kato K, Kato Y, Wakabayashi T, Soga T, Natsume A: Quantitative metabolome analysis profiles activation of glutaminolysis in glioma with IDH1 mutation. *Tumour Biol.* 2014 Mar 5.
- 2) Ando H, Natsume A, *et.al.* A hypoxia-inducible factor (HIF)-3 splicing variant, HIF-3 4 impairs angiogenesis in hypervascular malignant meningiomas with epigenetically silenced HIF-3 4. *Biochem Biophys Res Commun.* 433(1):139-44, 2013

2. 学会発表

- 1) 第 30 回日本脳腫瘍学会(2012 年 11 月, 広島)
- 2) Joint Neurosurgical Convention 2013 (2013 年 1 月, ハワイ)

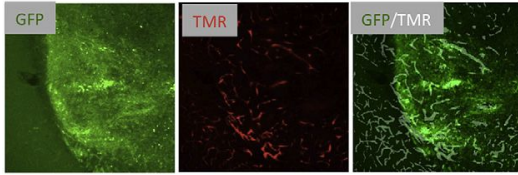
H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

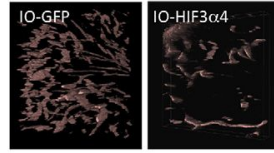
1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

1

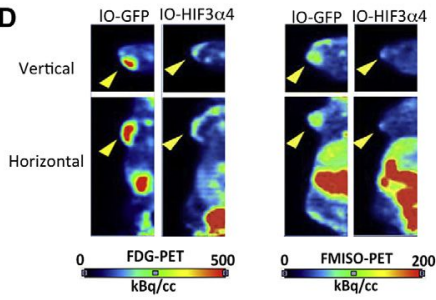
A



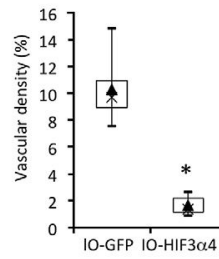
B



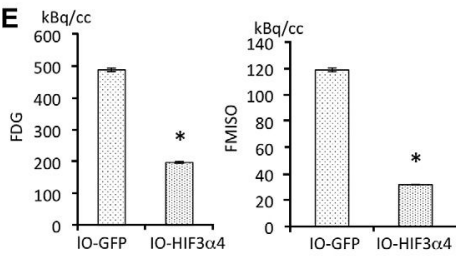
D



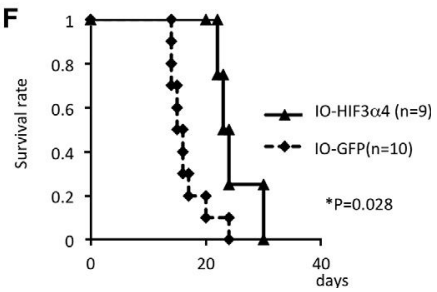
C



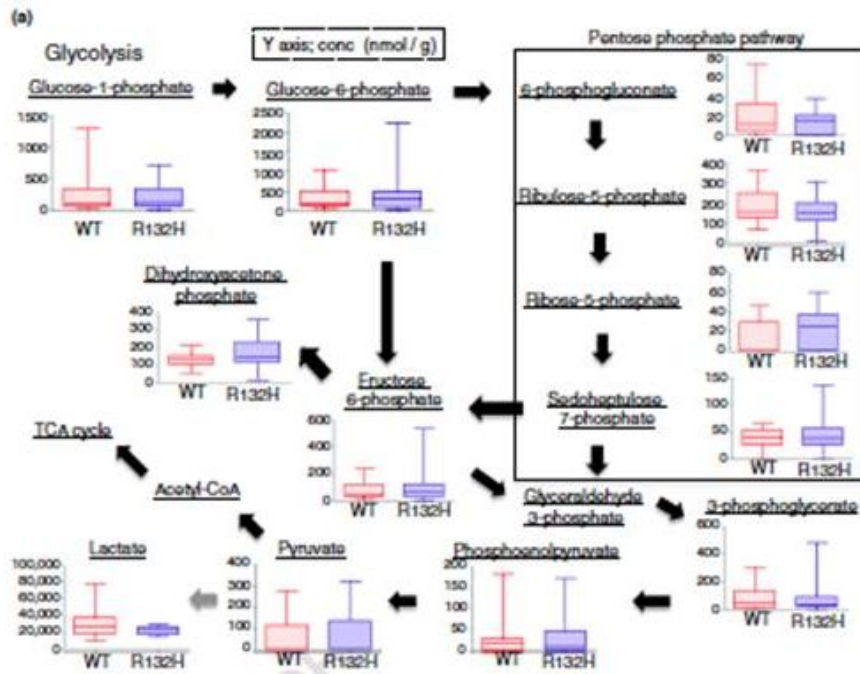
E



F



2



フォン・ヒッペル・リンドウ病の診療指針に基づく診断治療体制確立の研究： 腎癌の診断・治療

研究報告者 篠原 信雄 北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科

【研究要旨】

VHL 病患者に発症する腎癌は、若年発生・多発性・両側性という特性がある。これらの点を考慮し適切な治療方針を決定するための診断治療指針、また一般的な医師や患者さん向けにガイドブックの作製が作成された。また、平成 24 年度に VHL 病患者に発症する腎癌症例に対する重症度分類を作成した。これについても現在患者さん側からの評価をいただいた。その結果、腎癌においては 18%の患者さんが最重症と評価された。現在医師による評価を実施している。一方、平成 23 年度から実施されている VHL 症例検討会議は、1 症例に発症する多彩な疾患に対し、全体会議または Web システムを通して各専門領域のエキスパートの議論が可能という点で非常にすぐれたものである。今後さらに症例の蓄積が必要である。

A . 研究目的

VHL 病は常染色体優性遺伝性で各種の腫瘍が多発する難治性疾患である。主に中枢神経系と網膜血管芽腫、腎細胞癌、副腎褐色細胞腫、腓腫瘍、内耳リンパ嚢腫、精巣上体嚢腫が発症する。疾患を広く周知するため作成された VHL 病患者に発症する腎癌の診断治療指針、ガイドブックの有用性を評価するとともに、VHL 病患者に発症する腎癌における von Hippel-Lindau (VHL) 病重症度分類 (Ver. 1.0)を作成し、それに基づく重症度判定を行う。あわせて、平成 23 年度より実施している VHL 症例検討会議 (Web 会議) を実践し、腎癌に対する治療法を検証する。

B . 研究方法

1. VHL 病患者に発症する腎癌における

von Hippel-Lindau (VHL) 病 重症度分類 (Ver. 1.0)を作成し、それに基づく重症度判定を行う。

2. VHL 症例検討会議を実施し、その有用性を評価する。

C . 研究結果

1. 腎癌の進行度に加え、日常・社会生活にも即した von Hippel-Lindau (VHL) 病 重症度分類 (Ver. 1.0)を作成し得た。その結果、調査に協力いただいた 46 例の患者さんにおいて、重症度 0 が 26 例(56%)、1 が 8 例(17%)、2 が 4 例(9%)、3 が 4 例(9%)、4 が 4 例(9%)であった。これらの結果から患者さんからの評価では、腎癌について最重症と考えられる患者さんの割合は 46 例中 8 例(18%)であることが明らかになった。今後、同様の調査を医療機関側にも依頼し、

重症度評価を再度加えることが決定され、現在解析中である。

2. VHL 症例検討会議：

2 年間にわたり、6 回の症例検討会が実施され、多くの患者の腎癌治療について議論がなされた。その議論を通し、腎癌治療の実際と問題点が明らかになった。今後、これらの議論の結果が臨床的に応用されるとともに、ガイドライン等の改訂においていかなる必要がある。

D. 考察

VHL 病のように希少な疾患は、その病態・経過が明確にはなっていない。我々は日本国内での実態調査を実施し、これを明らかにし論文化した。この結果に欧米の報告も加え、診断治療指針が作成すると同時にガイドブックを作成した。ガイドブックは当科で経過観察中の患者・家族に提供し、評価していただいたが、非常にわかりやすいとの意見であった。今後、多くの施設で実際に VHL 病患者、家族に評価いただく必要があると考えられた。

平成 24 年度は VHL 病患者に発症する腎癌に対する von Hippel-Lindau (VHL) 病 重症度分類 (Ver. 1.0) を作成した。平成 25 年度には、患者さん側からの評価がなされ、最重症に分類される例が 18% と、我々が想定したより多いことが示された。この点については、医療者側からの評価も必要とされた。これらを通し、我々が作成した重症度分類の有用性を評価する必要があると思われた。

これらに加え、今後の展開を考える場合、我々のみならず日本各地に存在する本疾患に関する専門医の情報共有が必要である。その点で現在実施されている症例検討会お

よび Web 会議の活動の強化・拡充が必要である。また、検討会で議論された治療難渋例を教訓事例として、何らかの形で情報発信するシステムの構築も必要と思われた。

E. 結論

VHL 病患者に発症する腎がんに関し、von Hippel-Lindau (VHL) 病 重症度分類 (Ver. 1.0) を作成し、評価を加えた。また症例検討会 (Web 会議) の実施は臨床的に有用であると思われた。

F. 参考文献 該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

外国語論文

- 1) Shinohara N, Shuin T: Clinicopathological features and prognosis of renal cell carcinoma in Japanese patients with von Hippel-Lindau disease. J Transl Med Epidemiol 2(1): 1017, 2014

日本語論文

- 1) 執印太郎、篠原信雄、矢尾正佑、山崎一郎、田村賢司、鎌田雅行：von Hippel-Lindau 病全国疫学調査における腎癌の臨床的解析。日泌尿会誌 103(3): 552-556, 2012

2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

フォン・ヒッペル・リンドウ病の診療指針に基づく診断治療体制確立の研究

研究報告者 矢尾 正祐 横浜市立大学大学院医学研究科泌尿器分子遺伝学

【研究要旨】

フォン・ヒッペル・リンドウ（VHL）病の診療指針に基づく診断治療体制の確立を目的に、各領域専門医の参加による VHL 病症例検討会を行うとともに、研究班で作成した診療指針（ガイドライン）の有用性について検討を行い、これを確認した。

VHL 病患者の重症度基準の作成を新たに行った。その中の特に褐色細胞腫の項目についてとりまとめを行った。引き続き作成した重症度分類（案）を用いて、自身で診療中の患者について疾患全般の重症度判定を試みた。

VHL 病は多臓器に腫瘍病変を多発する難治性疾患であり、診療指針（ガイドライン）を参考にしつつ、各領域専門医参加型の検討を継続し、患者個別の最適な治療法やフォロー法を探ることが重要である。また疾患の重症度分類（案）を作成したので、今後その有用性についての検証が必要である。

A．研究目的

フォン・ヒッペル・リンドウ（VHL）病の診療指針に基づく、本邦での診断治療体制の確立を目指す。

B．研究方法

VHL 診療指針の有用性についての検討
各領域の専門医が参加した web base による VHL 病症例検討会を継続的に開催し、本研究班で作成した VHL 病診療指針を実際に運用しながら症例ごとに総合的な討論を行い、その有用性について検証を行った。

VHL 病患者の重症度基準の新規作成
その中の特に褐色細胞腫の項目についてとりまとめを行った。VHL 病に伴う褐色細胞腫では、疾患をまったく認めない状態（0）から、疾患を伴う状態を、（1）から（4）までの段階的重症度で層別化した。これまで

の先行研究から褐色細胞腫では、カテコラミンの過剰分泌状態あるいは手術後の副腎不全状態と、これらに対する長期の薬物治療、また 2～6%と頻度は稀であるが悪性転移例等で、QOL が大きく損なわれると考えられ、これらの因子を考慮した重症度基準を作成した。さらに患者の全身状態の一般的な評価法として広く用いられているカルノフスキーの performance status score (PS)を判定に取り入れた。

C．研究結果

VHL 病の個別患者に対する症例検討会は合計 7 回行われ、それぞれの症例に対して本研究班で作成した VHL 病診療指針（ガイドライン）を実際に運用しながら、各領域専門医により総合的な討論が行われ、診療指針が概ね適正であることが確認できた。

褐色細胞腫の重症度基準を以下のように作成した。

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： 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)悪性褐色細胞腫で、遠隔転移巣を有する。

(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(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

D. 考察

VHL病は他臓器に腫瘍病変を多発する難治性疾患であり、また患者ごとの合併疾患や病態の多様性が非常に大きいことが、実際の症例検討を通して再認識された。そこで、各領域専門医参加型の総合的な検討を継続していくことが重要であると考えられ、また本研究班で作成した診療指針(ガイドライン)が概ね有用であるとの印象を持った。その一方でVHL病は非常に稀な疾患であるため、班員もほとんど経験がないような症例も見うけられ、海外の専門医にも広

く意見を仰いでいくことも重要であると考えられた。

また本研究班で新たに作成したVHL病の重症度分類(案)を用いて、自身が治療あるいは経過観察中の患者30数名について重症度判定を行い、データは匿名化後に研究班に提出した。

E. 結論

VHL病の診療指針に基づく診断治療体制の確立を目的に、各領域専門医が参加したVHL病症例検討会を行い、またVHL病診療指針(ガイドライン)の有用性について検討を行った。またVHL病の重症度分類(案)を新たに作成した。

F. 参考文献

- 1) 「フォン・ヒッペル・リンドウ病の病態調査と診断治療系確立の研究」班(研究代表者:執印太郎) 『フォン・ヒッペル・リンドウ(VHL)病診療ガイドライン』, 中外医学社、ISBN978-4-498-04806-5、2011年12月.

G. 研究発表

論文発表

外国語論文

- 1) Yao M, Shinohara N, Yamazaki, Tamura K, Shuin T. Von Hippel-Lindau disease-associated pheochromocytoma: epidemiology, clinical characteristics, and screening and surveillance protocols in Japan. J Transl Med Epidemiol, 2(1):1014-18, 2014.

日本語論文

- 1) 執印太郎、篠原信雄、矢尾正祐、山崎一郎、田村賢司、鎌田雅行: von Hippel-Lindau病全国疫学調査におけ

る腎癌の臨床的解析、日本泌尿器科学
会誌、103(3) :552-556

- 2) 執印太郎、矢尾正祐、篠原信雄、山崎
一郎、田村賢司：本邦 von
Hippel-Lindau 病に伴う褐色細胞腫の
特徴、全国疫学調査とその解析結果、
日本泌尿器科学会雑誌、
103(3):557-561, 2012

学会発表

- 1) 執印太郎、山崎一郎、矢尾正祐、篠原
信雄、田村賢司：von Hippel-Lindau
病の病態調査と診断治療系確立の研究、
第 100 回日本泌尿器科学会総会、横浜、
2012 年 4 月 .
- 2) 執印太郎、山崎一郎、蘆田真吾、田村
賢司、矢尾正祐、篠原信雄：本邦 von

Hippel-Lindau 病に伴う褐色細胞腫の
特徴 全国疫学調査とその解析結果 .第
18 回日本家族性腫瘍学会総会、大阪、
2012 年 6 月 .

- 3) 水野伸彦、中村麻美、山中弘行、林 成
彦、中井川 昇、矢尾正祐、窪田吉信：
褐色細胞腫再発に対して副腎部分切除
術を施行し、ステロイド補充療法を離
脱できた Von Hippel-Lindau 病の 1 例 .
第 18 回日本家族性腫瘍学会総会、大阪、
2012 年 6 月 .

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

- | | |
|-----------|------|
| 1. 特許取得 | 該当なし |
| 2. 実用新案登録 | 該当なし |
| 3. その他 | 該当なし |

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

VHL 病全国疫学調査の重症度調査結果（網膜血管腫）

研究報告者 石田 晋 北海道大学大学院医学研究科眼科学分野
福島 敦樹 高知大学教育研究部医療学系眼科学
米谷 新 埼玉医科大学眼科

【研究要旨】

VHL における網膜血管腫の重症度分類を作成した。程度分類は0~4とした。具体的には網膜血管腫の有無、網膜滲出性病変の有無、治療への反応性の有無により分類することとした。治療後で網膜血管腫を認めない場合は、視力で重症度を判断することとした。両眼性、片眼性により区別せず、視力低下の判定は障害程度等級表を参考とすることとした。

平成 24 年度に作成した重症度分類を用いて、VHL 病網膜血管腫の患者の重症度分類を試みた。その結果、グレード0は21人、グレード1は9人、グレード2は2人、グレード3は8人、グレード4は6人であった。%表示ではグレード0は45.6%、グレード1は19.6%、グレード2は4.3%、グレード3は17.4%、グレード4は13.0%であった。

A . 研究目的

VHL 病における網膜血管腫の重症度分類を作成し、それを用いて、各重症度の割合を評価する。

B . 研究方法

網膜血管腫の有無、網膜滲出性病変の有無、治療への反応性の有無、視力、両眼性、片眼性などの観点から、VHL 病における網膜血管腫の程度分類を試みた。視機能障害の指標として障害程度等級表を参考とした。重症度分類には、VHL 病網膜血管腫で、重症度分類に必要な情報を持ち合わせた 46 名を対象とした。

C . 研究結果

1. 網膜血管腫の重症度分類の作成。以下の通りに分類。

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）

2. 調査結果

グレード0は21人、グレード1は9人、グレード2は2人、グレード3は8人、グレード4は6人であった。%表示ではグレード0は45.6%、グレード1は19.6%、グ

グレード 2 は 4.3%、グレード 3 は 17.4%、グレード 4 は 13.0%であった。

D . 考察

VHL 病全体の重症度を判定するには、各臓器毎の重症度を判定し、総合的に評価する必要がある。網膜滲出性病変の有無、治療への反応性の有無を基本に網膜血管腫の重症度を分類した。視機能障害の評価は身体障害者程度等級表に準拠することにより社会通念上相当とした。本研究成果をもとに VHL 病網膜血管腫の重症を把握する疫学調査が必要になると考えられた。また、症例数が少ないため、さらに症例を増やす必要があると考えられた。

E . 結論

VHL 病における網膜血管腫の重症度分類を作成した。重症度分類を用いることにより、網膜血管腫をグレード分けできることが判明した。

F . 参考文献

- 1) 身体障害者障害程度等級表（身体障害者福祉法施行規則（昭和 25 年厚生省令第 15 号）別表第 5 号）

G . 研究発表

論文発表

外国語論文

- 1) Kase S, Ishida S. Retinal Capillary Hemangioma in von Hippel-Lindau Disease: Current Concept, Diagnosis and Managements, J Transl Med Epidemiol, 2(1): 1010, 2014

学会発表 該当なし

H . 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

フォン・ヒッペル・リンドウ病の診療指針に基づく診断治療体制確立の研究： 膵病変（膵神経内分泌腫瘍、膵嚢胞）

研究報告者 伊藤 鉄英 九州大学大学院医学研究院病態制御内科
西森 功 西森医院
五十嵐久人 九州大学大学院医学研究院病態制御内科

【研究要旨】

フォン・ヒッペル・リンドウ（VHL）病は常染色体優性遺伝性で各種の腫瘍が多発する難治性疾患である。主に中枢神経系と網膜血管芽腫、腎細胞癌、副腎褐色細胞腫、膵腫瘍、内耳リンパ嚢腫、精巣上体嚢腫が発症する。本研究班では、24年度までにVHL病に合併する膵神経内分泌腫瘍と膵嚢胞について疫学的調査を行い、日本におけるガイドラインを作成、更には患者用のガイドブックの作成・発刊を行い、この難治性疾患の診断治療系確立について寄与してきた。24年度は更にVHL病における疾患別の重症度基準を作成した。25年度には患者会に依頼し重症度調査を行ったが、患者の主体的な判断では最重症が予想以上に多かった。複数の臓器に病変を有する患者が少なくないことと、患者主体の判定では重症度を重く判定されたことが考えられた。25年度は更に医師主体で判定基準を見直す作業を行っている。また24-25年度通じて、それまでに行われてきたVHL病のweb症例検討会を行った。VHL病は複数の臓器に病変を来し、一施設にすべての専門医を有することは多くなく、このような形態の症例検討会が有用と考えられた。

A．研究目的

フォン・ヒッペル・リンドウ（VHL）病は常染色体優性遺伝性で各種の腫瘍が多発する難治性疾患である。主に中枢神経系と網膜血管芽腫、腎細胞癌、副腎褐色細胞腫、膵腫瘍、内耳リンパ嚢腫、精巣上体嚢腫が発症する。発症頻度は欧米では3-4万人に1人とされる。しかし、国内での病態は不明であり、この病気に特化したガイドラインは発刊されていなかった。本研究班では、24年度までにVHL病に合併する膵神経内分泌腫瘍と膵嚢胞について疫学的調査を行い、

日本におけるガイドラインを作成1、2、更には患者用のガイドブックの作成・発刊3を行い、この難治性疾患の診断治療系確立について寄与してきた。24-25年度については以下の点を研究の主目的とした。1) 作成したVHL病ガイドラインを実践し、その有用性を評価する。2) VHL病における疾患別の重症度基準を作成し、重症度判定と予後調査を行う。3) 23年度も施行したインターネット会議（3eConference）を用いたVHL病症例検討会の継続を行う。

B．研究方法

1)作成した VHL 病ガイドラインを実践し、その有用性を評価する。

各施設にてガイドラインに基づいた VHL 病の診療を実践し、問題点や改訂点について引き続き検討していく。

2) VHL 病の重症度基準の作成と重症度判定について

特発性間質性肺炎、網膜色素変性症、再生不良性貧血、潰瘍性大腸炎、強皮症、パーキンソン病、筋委縮性側索硬化症の重症度分類が提示され、VHL 病に関する重症度判定基準に対して協議が行われたところ以下のような意見が出された。

1：各病態を何段階評価にするか統一すべき（4段階評価が一般的）

2：機能と病変の範囲の両方で分類を作成すべき

3：患者さんの要望も大事なので、要望とすり合わせての分類の作成が重要

4：潰瘍性大腸炎でも入院日数や腫瘍の数を因子として加えたので、これらも加えるほうが良い。

これらの意見を元に各臓器別に重症度分類に対する検討が行われた。

そして作成された重症度判定基準を使用して VHL 患者会

3) インターネット会議 (3eConference) を用いた VHL 病症例検討会

平成 24 年度は平成 24 年 9 月 27 日 (木)、12 月 26 日 (木)、平成 25 年 7 月 22 日、平成 25 年 11 月 13 日、平成 25 年 12 月 19 日、平成 26 年 2 月 27 日に開催された。

C. 研究結果

24-25 年度は上記の 2)、3) につき報告する。

2) VHL 病の重症度基準の作成と重症度判

定について：膵病変

VHL 病に合併する膵病変には 1) 膵神経内分泌腫瘍、および 2) 膵嚢胞があり⁴、下記のようにそれぞれ独立させた重症度判定基準を作成した。

膵神経内分泌腫瘍

PNET 0: 膵神経内分泌腫瘍を認めない。

PNET1: 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。

PNET2: 膵神経内分泌腫瘍を認め、治療が必要である。日常・社会生活に問題ないか、軽度の支障あり。

PNET3: 膵神経内分泌腫瘍および遠隔転移を認め、治療が必要である。日常・社会生活に問題ないか、軽度の支障あり。

PNET4: 膵神経内分泌腫瘍および遠隔転移を認め、治療が必要である。日常・社会生活に支障が大きい。

当初は疾患の進行度を主体とした重症度判定基準を提案したが、治療の必要性和日常・社会生活への影響度を主体とした上記の形に修正した。

膵嚢胞

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。

各臓器の診断基準を用いて VHL 病患者会への調査を実施し、この診断基準の妥当性がまず検証された。重症度は「4」が一つ、もしくは「3」が2つ以上を最重症として検討した。膵疾患に着目すると膵神経内分泌腫瘍においては「0」70%、「1」15%、「2」4%、「3」2%、「4」9%と殆どが膵神経内分泌腫瘍を認めないか、軽症患者であった。ただし重症者も少なからず存在することが判明した。膵のう胞では、「0」33%、「1」46%、「2」13%、「3」2%、「4」6%との結果であった。調査結果では、回答のあった46人中21人(45%)が最重症の判定となり、予想に反して重症者が多いことが判明した。理由として 患者主体の調査のため、このような結果になった可能性、同時に複数の病変を有する患者が多く存在したと考えられ、最重症の基準を高く設定した方が良い可能性、など種々の要因が考えられる。次に医師主体で重症度判定を検証する目的で、調査票が平成25年度末までに各班員の施設に送付された。今後、調査票回収後に解析、患者主体による判定結果と比較検討し本重症度評価を検証する予定である。

3) インターネット会議 (3eConference) を用いた VHL 病症例検討会

<平成24年9月27日>

症例1: 37歳、女性。多発性膵嚢胞に対する方針と左腎腫瘍の治療方針と時期につい

て討議された。症例2: 15歳、女性。これまでに2回小脳血管芽手術の既往あり。頸髄C3/4、頭蓋頸髄移行部の腫瘍に対する手術時期と、他臓器のスクリーニング時期について討議が行われた。

<平成24年12月26日>

症例1: 36歳、女性。両側腎癌に対し、右腎部分切除術+腫瘍核出術、焼灼術、左腎腫瘍核出術、焼灼術施行。右腎背側に認められる緩徐に増大する腫瘍性病変の治療方針について討議された。

症例2: 33歳、男性。小脳血管芽腫摘出術、左腎癌手術、腎嚢胞に対する手術の既往あり。腎癌・腎嚢胞に対する方針と脊髄と頭蓋頸椎移行部血管芽腫に対する治療方針が討議された。

症例3: 23歳、女性。母親がVHL病と診断された際に遺伝相談を受け、VHL病と診断。右腎癌、右副腎領域の腫瘍、腎動脈下の傍大動脈領域の腫瘍についての治療方針が討議された。

<平成25年7月22日>

症例1: 30歳、男性。小脳血管芽腫と診断されたことを契機に、全身検索にて膵のう胞を指摘。今後の経過観察について討議され、膵嚢胞性腫瘍の鑑別 精巣上体に異常がないかの検査 褐色細胞腫のスクリーニングの必要性が提案された。

<平成25年11月13日>

症例1: 58歳、女性。両側褐色細胞腫、網膜血管腫、小脳血管芽腫延髄に血管腫の既往有り。今回、膵頭部腫瘍(直径2cm以上) 左腎下極に大きな腫瘍あり。右腎下極に3-4cmの腫瘍が指摘された。膵腫瘍の鑑別、膵腫瘍手術術式、腎癌手術方針などについて討議が行われた。

症例 2 : 18 歳、女性。多発性小脳血管芽腫の既往有、腭嚢胞、副腎嚢胞、血管芽腫を経過観察中。経過観察されていた右卵巣嚢腫の増大に対し治療方針について討議が行われた。

<平成 25 年 12 月 19 日>

症例 1 : 27 歳、女性。脳室血管芽腫摘出術、両側腎癌に対する RFA、脊髄血管芽腫摘出術、両側腎癌に対する凍結療法の既往有り。右副腎に褐色細胞腫を認め、鏡視下右副腎摘出術(部分切除)施行。手術時期と術式、他の治療法について討議された。

症例 2 : 28 歳、男性。小脳血管芽腫、網膜血管腫、腭頭部腫瘍(2cm)、右腎腫瘍、精巣上体腫瘍あり。小脳腫瘍術後、腭腫瘍核手術後に PNET と診断。右腎腫瘍核出術+のう胞焼灼術、網膜血管腫に対するレーザー治療が行われた経緯の紹介があった。PNET に対する核出術、腹腔鏡下手術の可能性などについて討議された。

<平成 26 年 2 月 27 日>

症例 1 : PNET 術後の肝転移再発の患者で、徐々に増大傾向にあった。自覚症状はないが術後病理所見で Ki-67 指数 5%と NET G2 であり分子標的薬の適応と考えられた。

D . 考察

VHL 病は難治性疾患であり、種々の腫瘍性疾患を併発する。同時に複数の腫瘍に罹患することも稀ではなく、治療に難渋し日常・社会生活に支障が出る患者も認められる。平成 24 年度までに本邦における診療ガイドライン、患者向けのハンドブック作成を行い、平成 24 年度では更に VHL 病の病態を疾患ごとではなく包括的に捉えるために重症度判定基準が提唱され作成された。作成の過程に提唱された問題点としては、1)

重症度判定は一定期間もしくは、治療後に見直しを行うか、2) 腭嚢胞や網膜血管腫などの生命予後に直接かかわらない疾患の重症度分類と、腎癌や褐色細胞腫などとを同等に扱ってもよいのか、などが挙げられた。平成 25 年度に、これらの重症度分類について本邦 VHL 病患者会に協力を依頼し調査を行ったところ、腭神経内分泌腫瘍患者については 1 割弱重症例が認められ、全体でも予想以上に最重症例が多い結果となった。この要因としては、1) 患者の主観的な評価であったこと。「日常・社会生活における支障」の評価において医療者と患者間で捉え方が異なる可能性、2) 複数の病変を 1 人の患者が有することが多いため、現在の判定基準では重症例が増える結果となった可能性などが挙げられる。現在、医師主体による判定を行い現行基準の再評価を行っており、今後の検討が待たれるところである。

一方、インターネットによる症例カンファレンスは、平成 24-25 年度も引き続き行われた。いずれも複数の臓器にわたって疾患を持ち単一診療科で治療方針を決定することが難しい症例であった。複数の異なった領域の専門家によるインターネットカンファレンスは、VHL 病患者の診療において非常に有用であり、複数の診療科を患者が受診する必要がなかった。一医療施設にすべての領域の専門医を備えているところは決して多くなく、VHL 病患者にとって理想的な診療体系の一つとみなされ、今後も継続すべきと考えられる。

E . 結論

本研究班で平成 24-25 年度に行ってきた研究内容について報告した。重症度判定基

準については更なる検証が必要であり、症例検討会も継続が望まれる。

F . 参考文献

- 1) 執印太郎 他 . フォン・ヒッペル・リンドウ病の病態調査と診断治療系確立の研究班編 . フォン・ヒッペル・リンドウ (VHL) 病診療ガイドライン . 2011 年 中外医学社 (東京)
- 2) Tamura K, Nishimori I, Ito T, Yamasaki I, Igarashi H, Shuin T. Diagnosis and management of pancreatic neuroendocrine tumor in von Hippel-Lindau disease. World J Gastroenterol. 16(36):4515-8, 2010
- 3) 執印太郎 他 . フォン・ヒッペル・リンドウ病の病態調査と診断治療系確立の研究班編 . フォン・ヒッペル・リンドウ病ガイドブック . 2011 年、中外医学者 (東京)
- 4) Igarashi H, Ito T, Nishimori I, Tamura K, Yamasaki I, Tanaka M, Shuin T. Pancreatic involvement in the Japanese patients with von Hippel-Lindau disease: results of a nationwide survey. J Gastroenterol.

49(3):511-6, 2014

G . 研究発表

論文発表

外国語論文

- 1) Igarashi H, Ito T, Nishimori I, Tamura K, Yamasaki I, Tanaka M, Shuin T. Pancreatic involvement in the Japanese patients with von Hippel-Lindau disease: results of a nationwide survey. J Gastroenterol. 49(3):511-6, 2014

学会発表

- 1) Igarashi H, Ito T, Nishimori I, Tamura K, Yamasaki I, Tanaka M, Jensen RT, Shuin T. Preliminary Results of a Nationwide Survey of Pancreatic Neuroendocrine Tumors in von Hippel-Lindau Disease in Japan. 10th Annual ENTETS Conference, 2013. Barcelona

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

研究成果の刊行に関する一覧表

和文書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
執印太郎、田 村賢司、井上 啓史、山崎一 郎	Von Hippel-Lindau 病	古江増隆	皮膚科臨床アセット 15. 診療最前線 母斑と母斑症	中山書店	東京	2013	276-282

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ohka F, <u>Natsume A</u> , et al.	Quantitative metabolome analysis profiles activation of glutaminolysis in glioma with IDH1 mutation.	Tumour Biol		in press	2014
Kase S, <u>Ishida S</u>	Retinal Capillary Hemangioma in von Hippel-Lindau Disease: Current Concept, Diagnosis and Managements	J Transl Med Epidemiol	2(1)	1010	2014
<u>Kanno H</u> , Higashida T, Kubo A	Role of the von Hippel-Lindau Tumor Suppressor Protein in Neuronal Differentiation of Somatic Stem Cells and its Application to Neuronal Regeneration: A Review	J Transl Med Epidemiol	2(1)	1013	2014
<u>Yao M</u> , <u>Shinohara N</u> , <u>Yamasaki I</u> , <u>Tamura K</u> , <u>Shuin T</u>	von Hippel-Lindau Disease-Associated Pheochromocytoma: Epidemiology, Clinical Characteristics, and Screening and Surveillance Protocols in Japan	J Transl Med Epidemiol	2(1)	1014	2014
<u>Shinohara N</u> , <u>Shuin T</u>	Clinicopathological features and prognosis of renal cell carcinoma in Japanese patients with von Hippel-Lindau disease.	J Transl Med Epidemiol	2(1)	1017	2014
<u>Shuin T</u> , et al.	A Proposed Clinical Grading System to Define Impaired Organ Function and Quality Of Life in Patients with von Hippel-Lindau (VHL) Disease in Japan	J Transl Med Epidemiol	2(1)	1018	2014
<u>Igarashi H</u> , <u>Ito T</u> , <u>Nishimori I</u> , <u>Tamura K</u> , <u>Yamasaki I</u> , <u>Tanaka M</u> , <u>Shuin T</u> .	Pancreatic involvement in the Japanese patients with von Hippel-Lindau disease: results of a nationwide survey.	J Gastroenterol	49(3)	511-6	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kanno H, Shuin T, et al.	Clinical features of patients bearing central nervous system hemangioblastoma in von Hippel-Lindau disease.	Acta Neurochir	155(1)	1-7	2013
Kanno H, Kubo A, Yoshizumi T, Mikami T, Maegawa J.	Isolation of multipotent nestin-expressing stem cells derived from the epidermis of elderly humans and TAT-VHL peptide-mediated neuronal differentiation of these cells.	Int J Mol Sci	14	9604-9617	2013
Kanno H, et al.	The VHL tumor suppressor protein regulates tumorigenicity of U87-derived glioma stem-like cells by inhibiting the JAK/STAT signaling pathway.	Int J Oncol	42(3)	881-886	2013
Ando H, Natsume A, et al.	A hypoxia-inducible factor (HIF)-3 α splicing variant, HIF-3 α 4 impairs angiogenesis in hypervascular malignant meningiomas with epigenetically silenced HIF-3 α 4.	Biochem Biophys Res Commun	433(1)	139-44	2013
中村 英夫, 倉津 純一, 執印 太郎	VHL病に伴う中枢神経系血管芽腫	脳神経外科ジャーナル	22(1)	52-61	2013
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	日本泌尿器科学会雑誌	103	552-556	2012
執印太郎、矢尾正祐、篠原信雄、他	von Hippel-Lindau病に伴う褐色細胞腫の特徴：全国疫学調査とその解析結果	日本泌尿器科学会雑誌	103	557-561	2012
菅野 洋	家族性脳腫瘍の基礎と臨床	BRAIN and NERVE - 神経研究の進歩	64	557-564	2012