

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

多彩な内分泌異常を生じる遺伝性疾患（多発性内分泌腫瘍症および  
フォンヒッペル・リンドウ病）の実態把握と診療標準化の研究

平成28，29年度 総合研究報告書

研究代表者 櫻井 晃洋

平成30(2018)年5月

## 研究報告書目次

### I. 総合研究報告

櫻井晃洋

多彩な内分泌異常を生じる遺伝性疾患（多発性内分泌腫瘍症および  
フォンヒッペル・リンドウ病）の実態把握と診療標準化の研究

3

### II. 参考資料

1. MENの診断基準改訂案

11

2. MENの診断アルゴリズム改訂案

14

3. 患者・家族を対象とした勉強会案内および資料

21

4. VHL診療ガイドライン 2016年版

27

5. RET遺伝学的検査解説文書

111

6. 子どものMEN1/RET遺伝学的検査のための説明資料

130

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

136

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
総合研究報告書

多彩な内分泌異常を生じる遺伝性疾患（多発性内分泌腫瘍症およびフォンヒッペル・リンドウ病）の実態把握と診療標準化の研究

研究代表者 櫻井晃洋 札幌医科大学医学部教授

**研究要旨**  
 内分泌疾患はホルモンの多彩な作用によってさまざまな臨床症状を呈する。特に遺伝性内分泌臓器に発生する遺伝性腫瘍の場合は、臨床症状の多彩さと再発率の高さゆえに患者に多大な身体的負担を課すことになる。本研究ではこうした疾患のうち多発性内分泌腫瘍症1型（MEN1）、2型（MEN2）、およびフォンヒッペル・リンドウ病（VHL）について、その実態把握と診療の標準化、診療水準の向上を目指した研究を行った。

研究分担者氏名・所属機関名および所属機関における職名

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	櫻井晃洋	札幌医科大学 遺伝医学	教授
研究分担者	今井常夫	国立病院機構東名古屋病院	病院長
	内野眞也	野口病院 外科	部長
	岡本高宏	東京女子医科大学 外科学	教授
	小杉眞司	京都大学大学院医学研究科	教授
	鈴木眞一	福島県立医科大学 甲状腺内分泌学	教授
	執印太郎	高知大学	理事
	南谷幹史	提供大学ちば総合医療センター 小児科学	病院教授
	篠原信雄	北海道大学 腎泌尿器外科学	教授
	矢尾正祐	横浜市立大学 泌尿器科学	教授
	菅野 洋	国際医療福祉大学熱海病院 脳神経外科学	教授
	寶金清博	北海道大学 脳神経外科学	教授
	西川 亮	埼玉医科大学国際医療センター 脳神経外科学	教授
	夏目敦至	名古屋大学 脳神経外科学	准教授
	中村英夫	熊本大学 脳神経外科学	講師
	福島敦樹	高知大学 眼科学	教授
	伊藤鉄英	九州大学 病態制御内科学	准教授
	田村和朗	近畿大学 理工学部生命科学科	教授
	長谷川奉延	慶應義塾大学 小児科学	教授
	斉藤延人	東京大学 脳神経外科学	教授
	中村英二郎	京都大学 メディカルイノベーションセンター	特定准教授

## A. 研究目的

多発性内分泌腫瘍症 (MEN) 及びフォンヒッペル・リンドウ病 (VHL) は複数の内分泌臓器に異時性に良性、悪性の腫瘍や機能異常が多発する常染色体優性遺伝性疾患であり、ホルモンの多彩な作用によってさまざまな臨床症状を呈する。MEN1, MEN2およびVHLの原因遺伝子は明らかにされているが、変異によって特定の臓器にのみ病変が発生する理由や一部の病変が悪性化する機序についてはいまだ不明な点が多い。現在のところ本症の腫瘍発生や増殖を阻止する方法は存在せず、治療の原則は定期検査により病変を早期に発見し、外科的治療を行うことにとどまる。しかし罹患臓器が多岐にわたるため、患者は度重なる手術が必要となり、負担が大きい。本疾患群は稀少疾患であるため多くの医師にとって症例経験が少なく、標準的医療の指標を明示することや本症に関する紹介や相談の場を明らかにすることが求められる。また、これらの疾患は、多診療科の横断的な診療が必要なこともあり、診療ネットワークが不可欠となる。本研究ではこれらの疾患の診療実態把握とともに、診療・研究連携体系を確立し、一般医療者への診療支援をおこなうとともに、患者が適切な診断治療を受けられるよう医療支援することを目的とした。

## B. 研究方法

上記研究目的に記載した個々の目標をいくつかのカテゴリーにまとめ、以下に具体的な研究方法を述べる。

MEN, VHL の両者について、遺伝学的検査の実施、診療ガイドラインの改訂、症例登録、医療関係者向けの情報提供と問い合わせ対応、患者・家族、一般市民に対する啓発活動、を行った。

遺伝学的検査について、MEN1 は主に先進医療として野口病院において、VHL は研究協力として高知大学において実施した。MEN2の原因遺伝子であるRETについては、これまではMEN1と同様に野口病院で解析を行っていたが、甲状腺髄様癌に対する

RET 遺伝学的検査が保険収載されたことから、今後の解析機会は減っていくと予想される。

診療ガイドラインはVHLに関しては以前に公開した内容の再検討を行い、大きな変更は不要であると判断したが、分子標的薬の導入など、標準治療の内容が変わっていく可能性が高いため、情報収集を続けることとした。MEN1, MEN2 については、個々の病変からこれら疾患を診断するためのフローチャートについて、改訂作業を行った。

症例登録は、MEN, VHL のいずれにおいても、平成 27 年度以降、運用資金の問題から新規の症例登録が困難な状態となっていたが、これを再開すべく、病態登録の統一化を図るためにチーム内で可能な範囲内のデータ収集を開始継続した。

すでに制作・公開しているホームページについて、継続的に管理更新を行った。特に保険診療となったRET 遺伝学的検査が国内のどの医療機関においても適切に実施されるよう、MEN2 とRET 遺伝学的検査に関する説明資料や同意書の作成を行った。作成した資料および同意書は日本家族性腫瘍学会のホームページに掲載し、学会誌等でも紹介した。

VHL, MEN それぞれに患者・家族会があり、それらの会合において、最新の情報を紹介した。

## 倫理面への配慮

本研究では患者の臨床情報が医療機関の枠組みをこえて収集されるため、個人情報の保護は細心の注意を払っている。研究の内容については、札幌医科大学医倫理審査委員会に対して倫理審査申請を行い、承認を得ている。また、生じうる倫理的問題については、分担研究者の小杉が必要に応じて対応している。

## C. 研究結果

上記研究目的に記載した個々の目標について、以下の成果を得た。

### 1) 遺伝学的検査の実施

平成 28 年度において、MEN1 遺伝学的検査を 30 例、RET 遺伝学的検査を 15 例に対して行った。遺伝性と判明した症例については、

サーベイランスとともに心理的な支援も行いながら、疾患への理解が得られるよう患者および家族への働きかけに力を入れた。RET 遺伝学的検査については平成 28 年度診療報酬改定によって保険収載がなされたことから、今後本研究班において解析を実施する機会はなくなっていくと考えられる。

#### 2) 診療ガイドライン改訂

先行研究班では個々の病変から MEN1 および MEN2 を診断するためのフローチャートを作成、公開したが、その後蓄積されたデータや遺伝学的検査をめぐる状況の変化(甲状腺髄様癌に対する RET 遺伝子の保険収載)などを踏まえ、また診断のピットフォールとなる点を追記するなど、MEN 臨床の経験が豊富でない医療者にも分かりやすいアルゴリズムとなるよう改訂作業を行った。VHL については、各病態担当研究者・遺伝に関する研究者に対して過去に作成した VHL 病診療ガイドラインの見直しを依頼し、必要に応じて改訂を行った。その結果では大きな点での改訂はなかった。今後、逐次、関係学会での承認を得られるように研究を進める。

#### 3) 症例登録

MEN、VHL のいずれにおいても、平成 27 年度以降、運用資金の問題から新規の症例登録が困難な状態となっていたが、これを再開すべく、病態登録の統一化を図るためにチーム内で可能な範囲内でのデータ収集を開始継続した。現在、統一的なフォーマットなどを含めて検討中である。ただし、この作業は個人情報特定されることが無いようにするため慎重に行う必要があると考えている。

#### 4) 診療に関する情報提供と問い合わせ対応

保険診療となった RET 遺伝学的検査が国内のどの医療機関においても適切に実施されるよう、MEN2 と RET 遺伝学的検査に関する説明資料や同意書の作成を行った。作成した資料および同意書は日本家族性腫瘍学会のホームページに掲載し、学会誌等でも紹介した。

また主に札幌医科大学、信州大学、京都大学、野口病院、高知大学、横浜市立大学において、MEN および VHL に関する問い合わせに対応できる体制を整備した。本年度は特に医療関係者から、保険診療としての RET 遺伝学的診断の運用法、遺伝学的検査の対象、遺伝学的検査結果の解釈についての問い合わせ

が多かった。また、MEN および VHL に関わる診療科の専門医への紹介も積極的に行っており、九州地区では本疾患に關与する専門医が集まり家族性腫瘍についての情報交換を行った。MEN および VHL に関する問い合わせは年々増加しており、このことは本研究班の活動により国内での MEN/VHL に対する認識が着実に浸透してきていることを示す。

5) MEN2 では甲状腺髄様癌に対する遺伝学的検査が保険収載となり、その実施機会が増えたとともに、この結果によって子どもの発症前診断が考慮される機会も増えた。この時に MEN2 の診療経験が深くない医療者でも適切に当事者への説明ができるよう、説明用資料を制作した。

#### 6) 患者・家族、一般市民啓発

MEN、VHL のいずれも患者・家族会があり、それぞれに情報共有や市民啓発の活動を行っており、本研究班はこれらの活動を支援している。遺伝性疾患である点での病態の説明、厚労省の難病に対する取り扱い、最新の診断法および治療法などについて情報を提供するとともに、精神的な面での支援を行い生活支援の基盤の確立を計るべく以前から継続的に活動を行っている。平成 28、29 年度は以下の日程で勉強会を開催した。

平成 28 年 4 月 16 日 松本市  
平成 28 年 9 月 17 日 福島市  
平成 28 年 10 月 29 日 札幌市  
平成 29 年 4 月 15 日 松本市  
平成 29 年 10 月 21 日 札幌市

#### D. 考察

MEN および VHL は複数の内分泌臓器に腫瘍や過形成を生じる疾患であり、MEN ではさらに発症病変の組合せにより MEN1 と MEN2 に分類されている。MEN1、MEN2、VHL はそれぞれ 3-4 万人にひとり程度の罹病率と推定されているが、実際に診断が確定している患者はそれよりかなり少ないと思われる。その理由としては、内分泌疾患の多くが特徴的な臨床症状を呈さず、症候の治療のみに終始してその背景にある内分泌疾患の診断治療に至らない症例が少なくないこと、多臓器にまたがる複数の病変の確認をもって臨床的に診断が可能となることから、初発病変の診断の際に適切な全身検索がなされないと本症の診断

に至らないこと,また家族歴聴取が十分に行われなかったために家系内に罹患者がいてもその情報が患者の早期発見に生かされないこと,などが考えられる。

これらの疾患はそれぞれ別個の原因遺伝子の変異によるが,いずれも常染色体優性遺伝性疾患であり,病変の新規発症と再発は一生涯にわたって続く。このため,早期発見のための検査,新規発症・再発病変に対する治療が繰り返される。患者のほとんどは複数回の外科治療やそれに引き続く内科治療が必要で,QOLに大きな影響を与える。一般医療者における本疾患群の認知度はいまだ十分といえない。また多診療科の横断的な診療が必要となることから,医療者側では特別な診療体制を作って診療を行わないと一生涯でのQOLを保てるような適切な診断治療は不可能である。現在もまだ適切な診断治療を受けられないままになっている患者は少なくないと考えられ,すべての患者が良好なQOLを保てるようにするためには本研究班の活動は大きな使命を担っていると言える。

本研究班ではさまざまな活動を行っているが,その基本にある理念は「ネットワーク」である。稀少疾患の情報を適切に収集・解析し,そこから信頼できるエビデンスを導きだし,すべての医療者が参照できるような標準的医療の形を提示できること,すべての患者が等しく質の高い医療を受けられるようにすること,これらの実現のためには多くの医療者,多くの医療機関が協同するネットワークが不可欠である。

ネットワークには「情報」のネットワーク,「診療」のネットワーク,「研究」のネットワーク,「人材」のネットワークが想定される。本研究班は先行研究の時期から継続して,「情報」のネットワークとしての患者データバンクの構築と解析や遺伝学的検査の実施,診療指針の作成を進めてきた。「診療」のネットワークとしては,診療実態調査とともに,地区ごとの診療のハブ&スポーク化を進めている。「研究」のネットワークとしては,本症の発症機序を明らかにし,有効な治療法,病因に即した有効な治療薬の開発のための基礎研究の推進を目的として,患者から提供された末梢血より細胞株を樹立し,多くの研

究者が利用できるようにしてきた。「人材」のネットワークとしては,特に患者・家族のネットワーク化支援をここで強調しておく。本研究班では患者調査のほか,患者会の活動の支援,さらに一般市民も対象とした勉強会などを開催し,本症の認知度を高めるよう努めてきた。

本研究班の成果によって,将来の本症患者に対するよりよい医療の提供を可能とすべく,次年度以降も引き続き精力的に研究活動を続けていく所存である。

#### E. 結論

本研究班での活動により,着実にMENおよびVHLの診療に対する認識が浸透しつつある。一方で,新たな治療薬の出現や検査の保険収載など,最新の動向については,まだ医療関係者に十分周知されているとはいえない。これを踏まえ,今後もより多くの医療者・医療機関に対し,学会や講演等で情報を伝え,様々な医療機関とのネットワークの構築に努めていく必要がある。さらにこのネットワークを通じて,遺伝学的検査の適切な提供,検査結果の適切な解釈のもとに,患者一人一人に応じた医療を提供できるよう,患者だけでなく医療者への適切な情報提供も可能になると考える。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

##### 1) 論文発表

1. Saito Y, Onishi N, Takami H, Seishima R, Inoue H, Hirata Y, Kameyama K, Tsuchihashi K, Sugihara E, Uchino S, Ito K, Kawakubo H, Takeuchi H, Kitagawa Y, Saya H, Nagano O. Development of a functional thyroid model based on an organoid culture system. *Biochem Biophys Res Commun.* 497: 783-789, 2018.
2. Koikawa K, Okada Y, Mori H, Kawaguchi M, Uchino S, Tanaka Y. Hyperparathyroidism-jaw Tumor Syndrome Confirmed by Preoperative Genetic Testing. *Intern Med.* 57:

- 841-844, 2018.
3. Yamasaki M, Sato Y, Nomura T, Sato F, Uchino S, Mimata H. Composite paraganglioma-ganglioneuroma concomitant with adrenal metastasis of medullary thyroid carcinoma in a patient with multiple endocrine neoplasia type 2B: A case report. *Asian J Endosc Surg.* 10: 66-69 2017.
  4. Uchino S, Ishikawa H, Miyauchi A, Hirokawa M, Noguchi S, Ushiyama M, Yoshida T, Michikura M, Sugano K, Sakai T. Age- and Gender-Specific Risk of Thyroid Cancer in Patients With Familial Adenomatous Polyposis. *J Clin Endocrinol Metab.* 101: 4611-4617, 2016.
  5. Ohira T, Takahashi H, Yasumura S, Ohtsuru A, Midorikawa S, Suzuki S, Matsuzuka T, Shimura H, Ishikawa T, Sakai A, Yamashita S, Tanigawa K, Ohto H, Kamiya K, Suzuki S; Fukushima Health Management Survey Group. Associations between Childhood Thyroid Cancer and External Radiation Dose after the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident. *Epidemiology.* 2018 Apr 6. [Epub ahead of print].
  6. Takahashi H, Takahashi K, Shimura H, Yasumura S, Suzuki S, Ohtsuru A, Midorikawa S, Ohira T, Ohto H, Yamashita S, Kamiya K. Simulation of expected childhood and adolescent thyroid cancer cases in Japan using a cancer-progression model based on the National Cancer Registry: Application to the first-round thyroid examination of the Fukushima Health Management Survey. *Medicine (Baltimore).* 96: e8631, 2017.
  7. Shimura H, Sobue T, Takahashi H, Yasumura S, Ohira T, Ohtsuru A, Midorikawa S, Suzuki S, Fukushima T, Suzuki S, Yamashita S, Ohto H; Thyroid Examination Unit of the Radiation Medical Center for the Fukushima Health Management Survey Group. Findings of Thyroid Ultrasound Examination Within 3 Years After the Fukushima Nuclear Power Plant Accident: The Fukushima Health Management Survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 103: 861-869, 2018.
  8. Midorikawa S, Ohtsuru A, Murakami M, Takahashi H, Suzuki S, Matsuzuka T, Shimura H, Ohira T, Suzuki SI, Yasumura S, Yamashita S, Ohto H, Tanigawa K, Kamiya K. Comparative Analysis of the Growth Pattern of Thyroid Cancer in Young Patients Screened by Ultrasonography in Japan After a Nuclear Accident: The Fukushima Health Management Survey. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017 Nov 16. [Epub ahead of print]
  9. Iyama K, Matsuse M, Mitsutake N, Rogounovitch T, Saenko V, Suzuki K, Ashizawa M, Ookouchi C, Suzuki S, Mizunuma H, Fukushima T, Suzuki S, Yamashita S. Identification of Three Novel Fusion Oncogenes, SQSTM1/NTRK3, AFAP1L2/RET, and PPFIBP2/RET, in Thyroid Cancers of Young Patients in Fukushima. *Thyroid.* 27: 811-818, 2017.
  10. Ohira T, Takahashi H, Yasumura S, Ohtsuru A, Midorikawa S, Suzuki S, Fukushima T, Shimura H, Ishikawa T, Sakai A, Yamashita S, Tanigawa K, Ohto H, Abe M, Suzuki S; Fukushima Health Management Survey Group. Comparison of childhood thyroid cancer prevalence among 3 areas based on external radiation dose after the Fukushima Daiichi nuclear power plant accident: The Fukushima health management survey. *Medicine (Baltimore).* 95: e4472, 2016.
  11. Kou T, Kanai M, Yamamoto Y, Kamada M, Nakatsui M, Sakuma T, Mochizuki H, Hiroshima A, Sugiyama A, Nakamura E, Miyake H, Minamiguchi S, Takaori K, Matsumoto S, Haga H, Seno H, Kosugi S, Okuno Y, Muto M. Clinical sequencing using a next-generation sequencing-based multiplex gene assay in patients with advanced solid tumors. *Cancer Sci.* 108: 1440-1446,

- 2017.
12. Naruse M, Satoh F, Tanabe A, Okamoto T, Ichihara A, Tsuiki M, Katabami T, Nomura M, Tanaka T, Matsuda T, Imai T, Yamada M, Harada T, Kawata N, Takekoshi K. Efficacy and safety of metyrosine in pheochromocytoma/paraganglioma: a multi-center trial in Japan. *Endocr J.* 65: 359-371, 2018.
  13. Omi Y, Horiuchi K, Haniu K, Tokura M, Nagai E, Isozaki O, Nagashima Y, Okamoto T. Parathyroid carcinoma occurred in two glands in multiple endocrine neoplasia 1: a report on a rare case. *Endocr J.* 65: 245-252, 2018.
  14. Horiuchi K, Sakurai M, Haniu K, Nagai E, Tokumitsu H, Yoshida Y, Omi Y, Sakamoto A, Okamoto T. Impact of "Tailored" Parathyroidectomy for Treatment of Primary Hyperparathyroidism in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *World J Surg.* 42: 1772-1778, 2018.
  15. Hasumi H, Furuya M, Tatsuno K, Yamamoto S, Baba M, Hasumi Y, Isono Y, Suzuki K, Jikuya R, Otake S, Muraoka K, Osaka K, Hayashi N, Makiyama K, Miyoshi Y, Kondo K, Nakaigawa N, Kawahara T, Izumi K, Teranishi J, Yumura Y, Uemura H, Nagashima Y, Metwalli AR, Schmidt LS, Aburatani H, Linehan WM, Yao M. BHD-associated kidney cancer exhibits unique molecular characteristics and a wide variety of variants in chromatin remodeling genes. *Hum Mol Genet.* 2018 May 14. [Epub ahead of print]
  16. Igaki J, Nishi A, Sato T, Hasegawa T. A pediatric case of pheochromocytoma without apparent hypertension associated with von Hippel-Lindau disease. *Clin Pediatr Endocrinol.* 27: 87-93, 2018.
  17. Hasumi H, Yao M. Hereditary kidney cancer syndromes: Genetic disorders driven by alterations in metabolism and epigenome regulation. *Cancer Sci.* 109:581-586, 2018.
  18. Muro S, Tabara Y, Matsumoto H, Setoh K, Kawaguchi T, Takahashi M, Ito I, Ito Y, Murase K, Terao C, Kosugi S, Yamada R, Sekine A, Nakayama T, Chin K, Mishima M, Matsuda F; Nagahama Study Group. Relationship Among Chlamydia and Mycoplasma Pneumoniae Seropositivity, IKZF1 Genotype and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in A General Japanese Population: The Nagahama Study. *Medicine (Baltimore).* 2016 Apr;95(15):e3371.
  19. Kimura G, Kasahara M, Ueshima K, Tanaka S, Yasuno S, Fujimoto A, Sato T, Imamoto M, Kosugi S, Nakao K. Effects of atorvastatin on renal function in patients with dyslipidemia and chronic kidney disease: assessment of clinical usefulness in CKD patients with atorvastatin (ASUCA) trial. *Clin Exp Nephrol.* 2016 Jul 8.
  20. Izuhara Y, Matsumoto H, Nagasaki T, Kanemitsu Y, Murase K, Ito I, Oguma T, Muro S, Asai K, Tabara Y, Takahashi K, Bessho K, Sekine A, Kosugi S, Yamada R, Nakayama T, Matsuda F, Niimi A, Chin K, Mishima M; Nagahama Study Group. Mouth breathing, another risk factor for asthma: the Nagahama Study. *Allergy.* 2016 Jul;71(7):1031-6.
  21. Tabara Y, Arai H, Hirao Y, Takahashi Y, Setoh K, Kawaguchi T, Kosugi S, Ito Y, Nakayama T, Matsuda F; Nagahama study group. The causal effects of alcohol on lipoprotein subfraction and triglyceride levels using a Mendelian randomization analysis: The Nagahama study. *Atherosclerosis.* 2016 Dec 22; 257:22-28.
  22. Matsumoto H, Izuhara Y, Niimi A, Tabara Y, Nagasaki T, Kanemitsu Y, Murase K, Oguma T, Ito I, Muro S, Sekine A, Matsuda F, Kosugi S, Nakayama T, Chin K, Mishima M; Nagahama Study Collaboration Group. Risks and Cough-Aggravating Factors in Prolonged Cough:



- Epidemiological Observations from the Nagahama Cohort Study. *Ann Am Thorac Soc.* 2017 Feb 10.
23. Matsumoto T, Tabara Y, Murase K, Takahashi Y, Setoh K, Kawaguchi T, Muro S, Kadotani H, Kosugi S, Sekine A, Yamada R, Nakayama T, Mishima M, atsuda F, Chin K. Combined association of clinical and lifestyle factors with non-restorative sleep: The Nagahama Study. *PLoS One.* 2017, 12(3):e0171849.
  24. Tabara Y, Arai H, Hirao Y, Takahashi Y, Setoh K, Kawaguchi T, Kosugi S, Ito Y, Nakayama T, Matsuda F; Nagahama study group. Different inverse association of large high-density lipoprotein subclasses with exacerbation of insulin resistance and incidence of type 2 diabetes: The Nagahama study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017, 127:123-131.
  25. Toriie S, Sugimoto T, Hokimoto N, Funakoshi T, Ogawa M, Oki T, Dabanaka K, Namikawa T, Sakurai A, Hanazaki K: Evaluation of the minimally invasive parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism: a retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond)* 10: 42-47, 2016.
  26. Takano K, Ogasawara N, Matsunaga T, Mutai H, Sakurai A, Ishikawa A, Himi T: A novel nonsense mutation in the NOG gene causes familial NOG-related symphalangism spectrum disorder. *Hum Gen Variat Aug* 4;3:16023..
  27. Shiki M, Hida T, Sugano K, Kaneko R, Kamiya T, Sakurai A, Yamashita T: Muir-Torre syndrome caused by exonic deletion of MLH1 due to homologous recombination. *Eur J Dermatol* 27 : 54-58, 2017.
  28. Okumura F, Uematsu K, Byrne SD, Hirano M, Joo-Okumura A, Nishikimi A, Shuin T, Fukui Y, Nakatsukasa K, Kamura T. Parallel Regulation of von Hippel-Lindau Disease by pVHL-Mediated Degradation of B-Myb and Hypoxia-Inducible Factor  $\alpha$ . *Mol Cell Biol.* 36(12):1803-17, 2016.
  29. Kobayashi A, Takahashi M, Imai H, Akiyama S, Sugiyama S, Komine K, Saijo K, Takahashi M, Takahashi S, Shirota H, Sato N, Fujishima F, Shuin T, Shimodaira H, Ishioka C. Attainment of a Long-term Favorable Outcome by Sunitinib Treatment for Pancreatic Neuroendocrine Tumor and Renal Cell Carcinoma Associated with von Hippel-Lindau Disease. *Intern Med.* 55(6):629-34, 2016.
  30. Obara W, Karashima T, Takeda K, Kato R, Kato Y, Kanehira M, Takata R, Inoue K, Katagiri T, Shuin T, Nakamura Y, Fujioka T. Effective induction of cytotoxic T cells recognizing an epitope peptide derived from hypoxia-inducible protein 2 (HIG2) in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother.* 66(1):17-24, 2017.
  31. Labrousse-Arias D, Martínez-Alonso E, Corral-Escariz M, Bienes-Martínez R, Berridy J, Serrano-Oviedo L, Conde E, García-Bermejo ML, Giménez-Bachs JM, Salinas-Sánchez AS, Sánchez-Prieto R, Yao M, Lasa M, Calzada MJ. VHL promotes immune response against renal cell carcinoma via NF- $\kappa$ B-dependent regulation of VCAM-1. *J Cell Biol.* 216(3):835-847, 2017.
  32. Ito H, Kondo K, Kawahara T, Kaneta T, Tateishi U, Ueno D, Namura K, Kobayashi K, Miyoshi Y, Yumura Y, Makiyama K, Hayashi N, Hasumi H, Osaka K, Yokomizo Y, Teranishi JI, Hattori Y, Inoue T, Uemura H, Yao M, Nakaigawa N. One-month assessment of renal cell carcinoma treated by everolimus using FDG PET/CT predicts progression-free and overall survival. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017 Mar 22. doi: 10.1007/s00280-017-3275-z. [Epub ahead of print]
  33. Ito H, Makiyama K, Kawahara T, Osaka K, Izumi K, Yokomizo Y, Nakaigawa N, Yao M. The impact of

- gender difference on operative time in laparoscopic partial nephrectomy for T1 renal tumor and the utility of retroperitoneal fat thickness as a predictor of operative time. *BMC Cancer*. 16(1):944, 2016.
34. Bausch B, Wellner U, Peyre M, Boedeker CC, Hes FJ, Anglani M, de Campos JM, Kanno H, Maher ER, Krauss T, Sansó G, Barontini M, Letizia C, Hader C, Schiavi F, Zanoletti E, Suárez C, Offergeld C, Malinoc A, Zschiedrich S, Glasker S, Bobin S, Sterkers O, Ba Huy PT, Giraud S, Links T, Eng C, Opocher G, Richard S, Neumann HP; International Endolymphatic Sac Tumor (ELST) Consortium.. Characterization of endolymphatic sac tumors and von Hippel-Lindau disease in the International Endolymphatic Sac Tumor Registry. *Head Neck*. 38 Suppl 1:E673-9, 2016.
  35. Takayanagi S, Mukasa A, Tanaka S, Nomura M, Omata M, Yanagisawa S, Yamamoto S, Ichimura K, Nakatomi H, Ueki K, Aburatani H, Saito N. Differences in genetic and epigenetic alterations between von Hippel-Lindau disease-related and sporadic hemangioblastomas of the central nervous system. *Neuro Oncol*. 2017 Mar 30. doi: 10.1093/neuonc/nox034. [Epub ahead of print]
  36. 櫻井晃洋：多発性内分泌腫瘍症 2 型 . 最新医学 73: 386-391, 2018.
  37. 櫻井晃洋：多発性内分泌腫瘍症ガイドラインの活用 . 最新医学 72: 1044-1050, 2017.
  38. 櫻井晃洋：神経内分泌腫瘍の遺伝学的背景 . 医学のあゆみ 262: 700-703, 2017 .
  39. 櫻井晃洋：多発性内分泌腫瘍症の診療 . 日本内科学会雑誌 106: 1941-1947, 2017.
  40. 櫻井晃洋：膵神経内分泌腫瘍と遺伝性疾患 . 胆と膵 38: 1357-1362, 2017 .
  41. 櫻井晃洋, 山崎雅則：MEN1 に伴う膵消化管 NET . 消化器内視鏡 28: 1894-1900, 2016 .
  42. 櫻井晃洋：多発性内分泌腫瘍症 1 型 (MEN1) . 肝胆膵 72: 951-959, 2016 .
  43. 櫻井晃洋：多発性内分泌腫瘍症の遺伝子診断の現状と問題点 . 内分泌・糖尿病・代謝内科 42: 212-217, 2016 .
  44. 櫻井晃洋：遺伝性甲状腺癌 . 医学のあゆみ 260: 785-790, 2017 .
  45. 櫻井晃洋：神経内分泌腫瘍と遺伝性疾患 . 腫瘍内科 19: 291-296, 2017 .
  46. 櫻井晃洋：遺伝医療部門の役割 - 診療, 研究の支援と連携 - . 臨牀小児医学 64: 3-6, 2017 .
- 2) 学会発表
1. 櫻井晃洋：遺伝子診断とその対応 . 第89回日本内分泌学会学術総会 シンポジウム23「神経内分泌腫瘍の診断と治療 現状と課題」 京都, 2016年4月21-23日
  2. 堀内喜代美, 岡本高宏, 櫻井晃洋, 鈴木眞一, 今井常夫, 内野眞也, 小杉眞司, 河本泉, 山田正信, 梶博史, 福嶋義光, 今村正之：多内分泌腺腫瘍症 (MEN) 1 型における原発性副甲状腺機能亢進症 (PHPT) の治療の現状 . 第28回日本内分泌外科学会総会 パネルディスカッション「多発性内分泌腫瘍症の診断と治療」 横浜 2016年5月26-27日
  3. 櫻井晃洋：遺伝性内分泌腫瘍 最近の話題 . 第22回日本家族性腫瘍学会学術集会 教育セッション 松山 2016年6月3-4日
  4. 櫻井晃洋：遺伝性NET - どうやって見つけるか, 見つけたらどうするか - . 第7回Tohoku-NET WORK 福島, 2016年6月18日
  5. 櫻井晃洋：遺伝性腫瘍診療の重要性 遺伝性内分泌腫瘍を例に . 第14回日本臨床腫瘍学会学術集会 シンポジウム「エビデンスに基づく遺伝性腫瘍診療の現状と課題」 神戸, 2016年7月28-30日
  6. 櫻井晃洋：遺伝性腫瘍に対する分子標的薬 . 日本薬物動態学会第31回年会 日本薬物動態学会・日本人類遺伝学会合同シンポジウム「薬理遺伝学の臨床応用～現状と未来への展望～」 松本, 2016年10月13-15日
  7. 櫻井晃洋：MENに伴う副腎病変および褐色細胞腫について . 第26回臨床内分泌代

- 謝 Update Update「MENを含む副腎疾患の病態と臨床：遺伝子からみた最近の進歩」さいたま, 2016年11月18-19日
8. 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症の診療. 第113回日本内科学会講演会 教育講演 東京, 2017年4月14-16日
  9. 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症の診断実態調査と診療指針の作成. 第90回日本内分泌学会学術総会 クリニカルアワー4「臨床重要課題アップデート」 京都, 2017年4月20-22日
  10. 櫻井晃洋: 遺伝性甲状腺腫瘍 - MENを中心に. 第6回埼玉西部甲状腺カンファレンス 特別講演 川越, 2017年5月31日
  11. 櫻井晃洋: ゲノム医療の今とこれから. 第21回小児分子内分泌研究会 特別講演 七飯, 2017年7月8-9日
  12. 櫻井晃洋: 遺伝性内分泌腫瘍の遺伝医療. 第24回日本遺伝子診療学会大会 シンポジウム「家族性腫瘍の遺伝子診療」 千葉, 2017年7月13-15日
  13. 櫻井晃洋: 日常診療で遭遇する遺伝性甲状腺疾患. 第34回北海道甲状腺談話会 特別講演 札幌, 2017年7月22日
  14. 櫻井晃洋: 遺伝性内分泌腫瘍の遺伝医療. 第18回日本内分泌学会中国支部学術集会 特別講演 松江, 2017年8月26日
  15. 櫻井晃洋: ゲノム医療時代の到来が変えるもの. 第97回北海道医学大会総会 各科トピックス 札幌, 2017年9月16日
  16. 櫻井晃洋: 遺伝性内分泌腫瘍の診療が抱える未解決の問題. 第55回日本癌治療学会学術集会 シンポジウム11「遺伝性腫瘍の実臨床 - 理想と現実 -」 横浜, 2017年10月20-22日
  17. 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症の診断・治療と遺伝医療. 第27回日本内分泌学会臨床内分泌代謝 Update Update セッション 神戸, 2017年11月24-25日
- H. 知的所有権の取得状況  
該当なし

## MEN1 および MEN2 の改訂診断基準

## MEN1 の改訂診断基準

現行：

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，下垂体腫瘍のうち 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，*MEN1* 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 MEN1 変異保有者 (キャリア)」とよぶ．

---

改訂案：

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**神経**内分泌腫瘍，下垂体腫瘍のうち 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，*MEN1* 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 *MEN1* 変異**保持**者 (キャリア)」とよぶ．

## MEN2 の改訂診断基準

現行：

- 1) 以下のうちいずれかを満たすものを MEN2 と診断する。
  - ・(複数腫瘍) 甲状腺髄様癌と褐色細胞腫を有する。
  - ・(家族歴) 上記 2 病変のうち 1 つを有し、一度近親者に MEN2 と診断された者がいる。
  - ・(遺伝子) 上記 2 病変のうち 1 つを有し、*RET* 遺伝子の病原性変異が確認されている。

- 2) 以下を満たすものを FMTC と診断する。

家系内に甲状腺髄様癌を有し、かつ甲状腺髄様癌以外の MEN2 関連病変を有さない患者が複数いる。

注：1 名の患者の臨床像をもとに FMTC の診断はできない。MEN2A における甲状腺髄様癌以外の病変の浸透率が 100% ではないため、血縁者数が少ない場合には、MEN2A と FMTC の厳密な区別は不可能である。MEN2B は身体的な特徴から MEN2A や FMTC と区別できる。

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 *RET* 変異保有者 (キャリア)」とよぶ。

---

改訂案：

- 1) 以下のうちいずれかを満たすものを MEN2 と診断する。
  - ・(複数腫瘍) 甲状腺髄様癌と褐色細胞腫を有する。
  - ・(家族歴) 上記 2 病変のうち 1 つを有し、一度近親者に MEN2 と診断された者がいる。
  - ・(遺伝子) 上記 2 病変のうち 1 つを有し、*RET* 遺伝子の病原性変異が確認されている。

- 2) 以下を満たすものを**家族性甲状腺髄様癌 (FMTC)** と診断する。**FMTC は MEN2A の亜型と位置付けられる。**

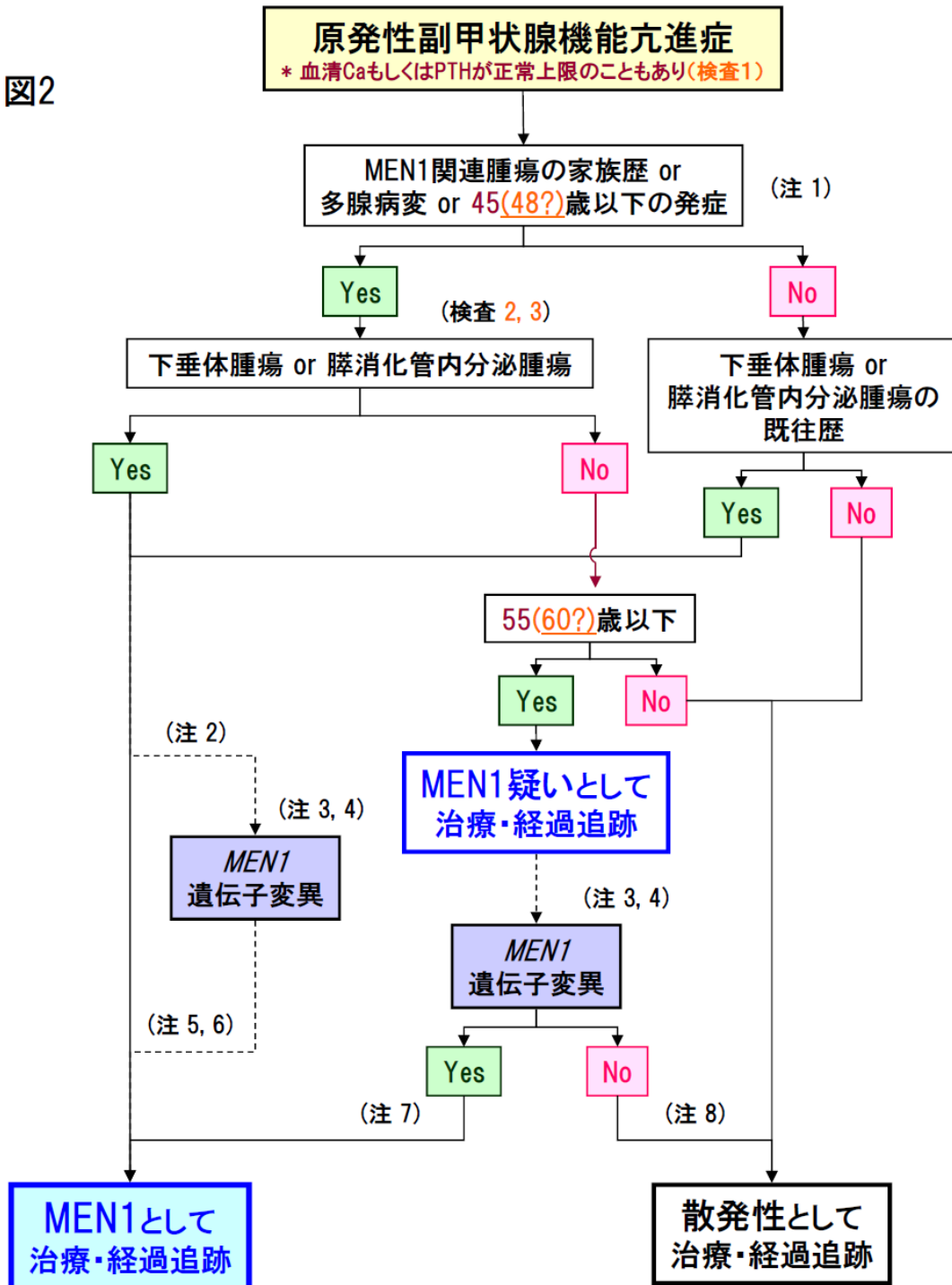
**甲状腺髄様癌を有し、かつ甲状腺髄様癌の家族歴があり、かつそれらの者のすべてが他の MEN2 関連病変 (褐色細胞腫、原発性副甲状腺機能亢進症、粘膜神経腫など) を有していない。**

注：MEN2A における甲状腺髄様癌以外の病変の浸透率が 100% ではないため、血縁者数が少ない場合には、MEN2A と FMTC の厳密な区別は不可能である。**実際に、同じ遺伝型を有していても、家系により MEN2A の表現型も FMTC の表現型も示しうる。MEN2B は身体的な特徴および遺伝型から MEN2A や FMTC と明瞭に区別が可能である。**

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 *RET* 変異**保持者** (キャリア)」とよぶ。

# MEN1診断アルゴリズム改訂案

図2





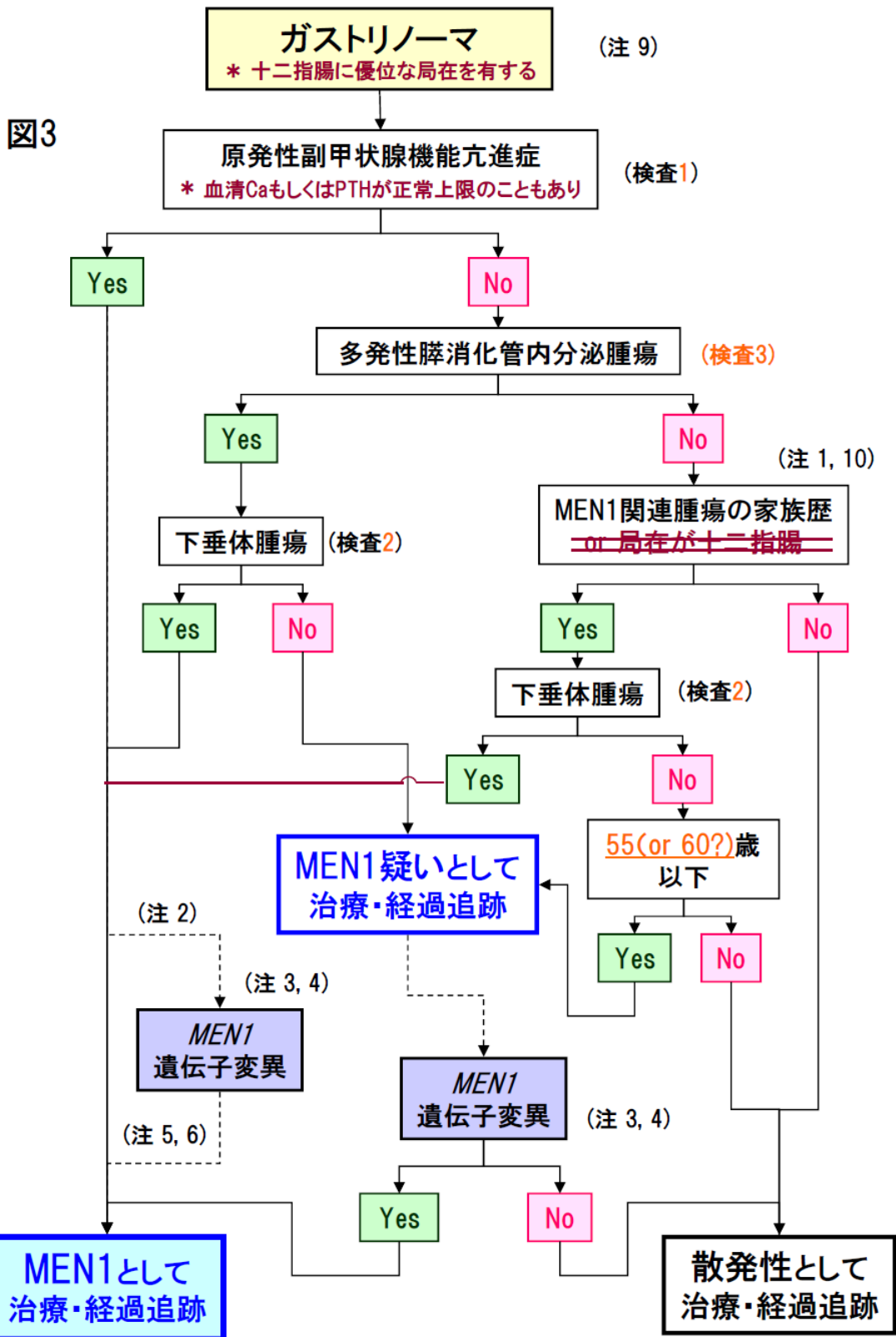


図4

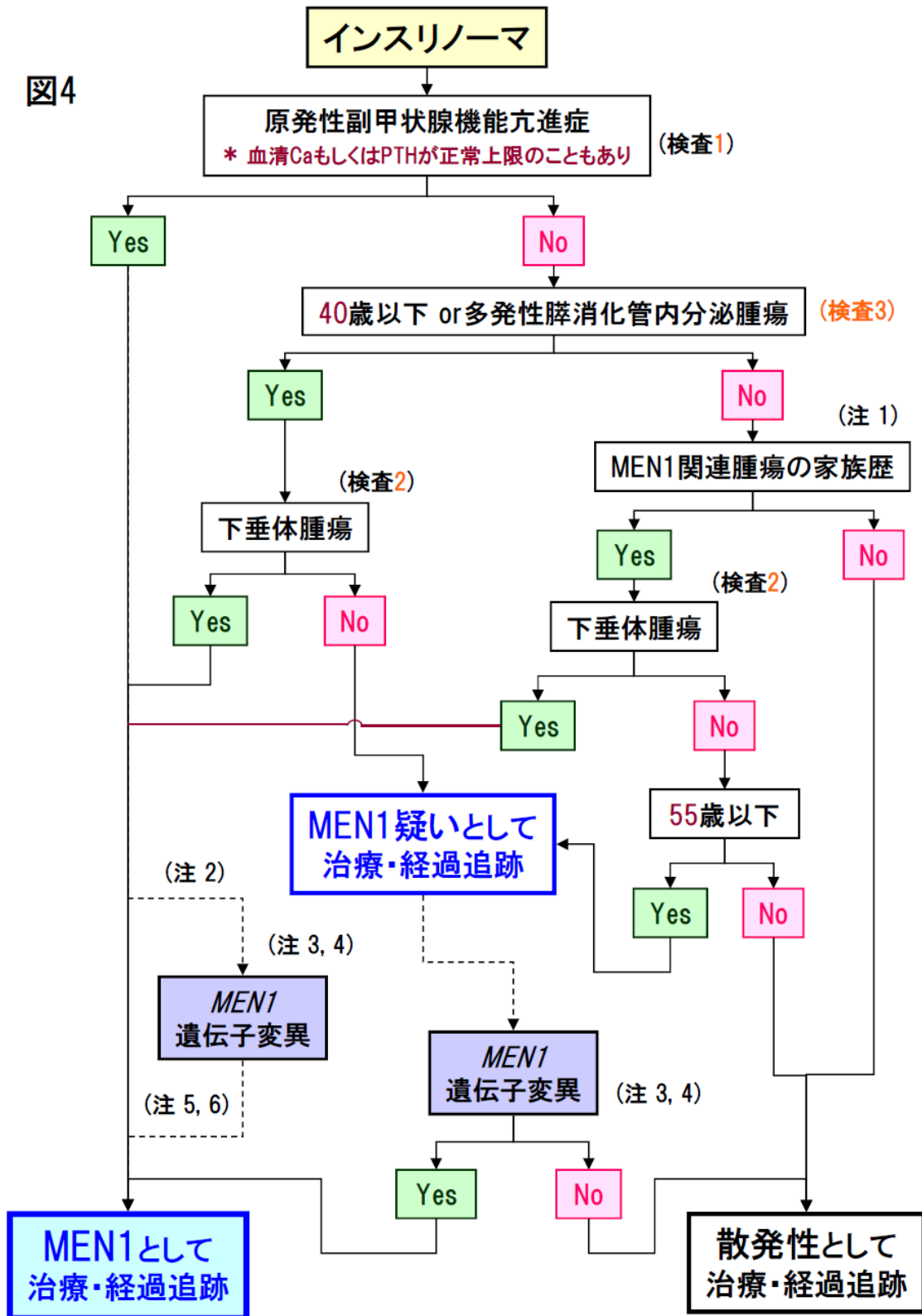


図5

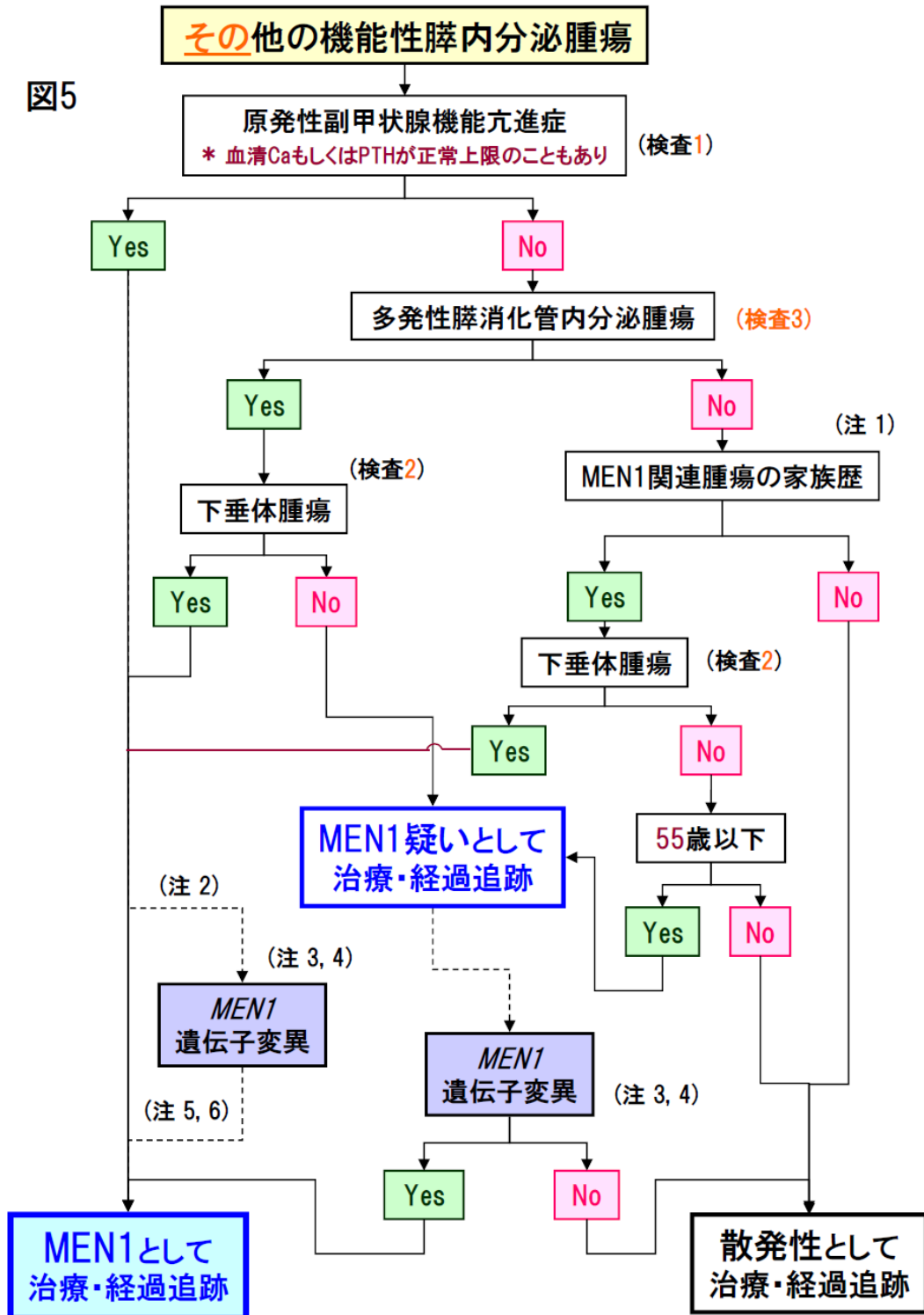


図6

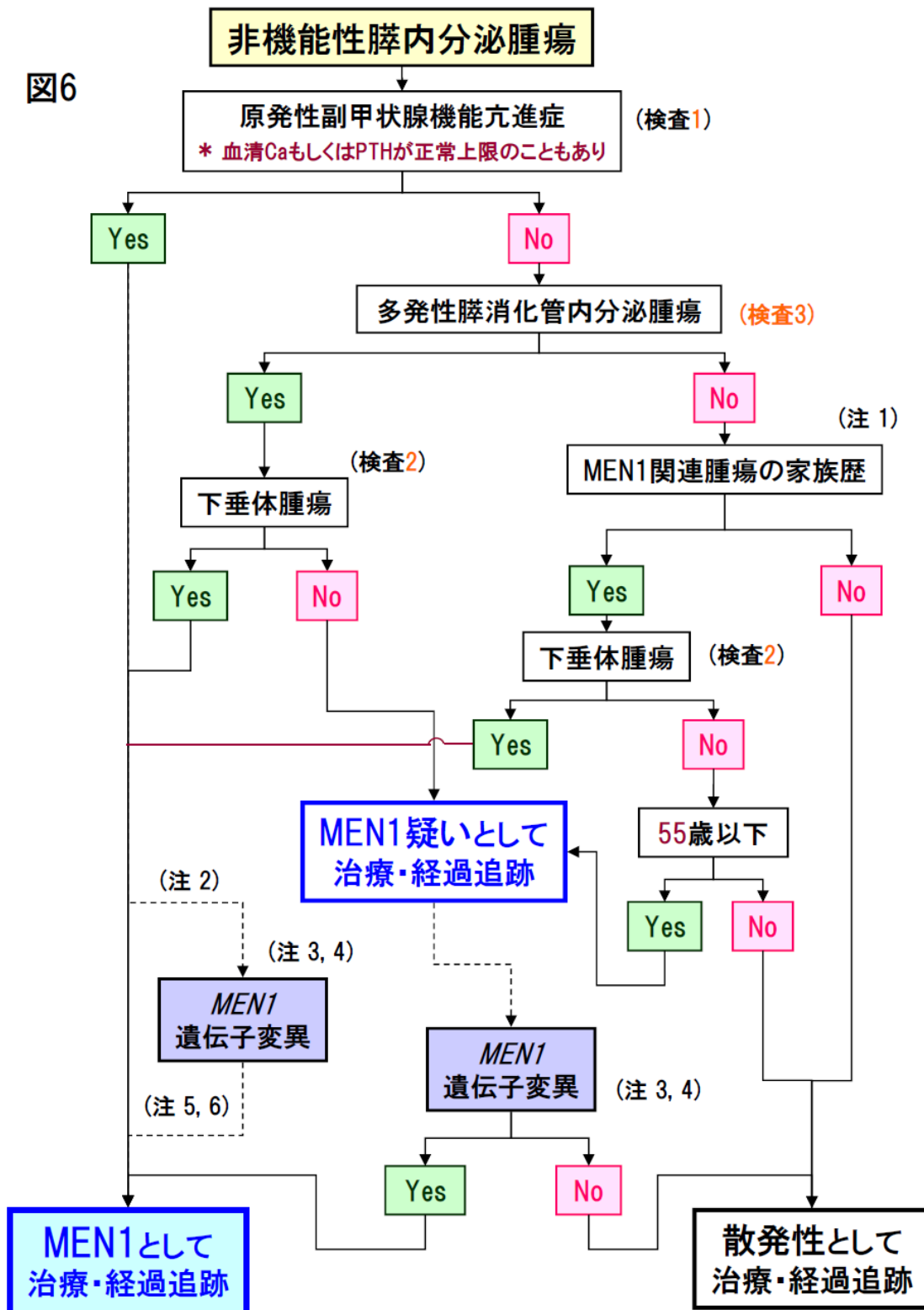
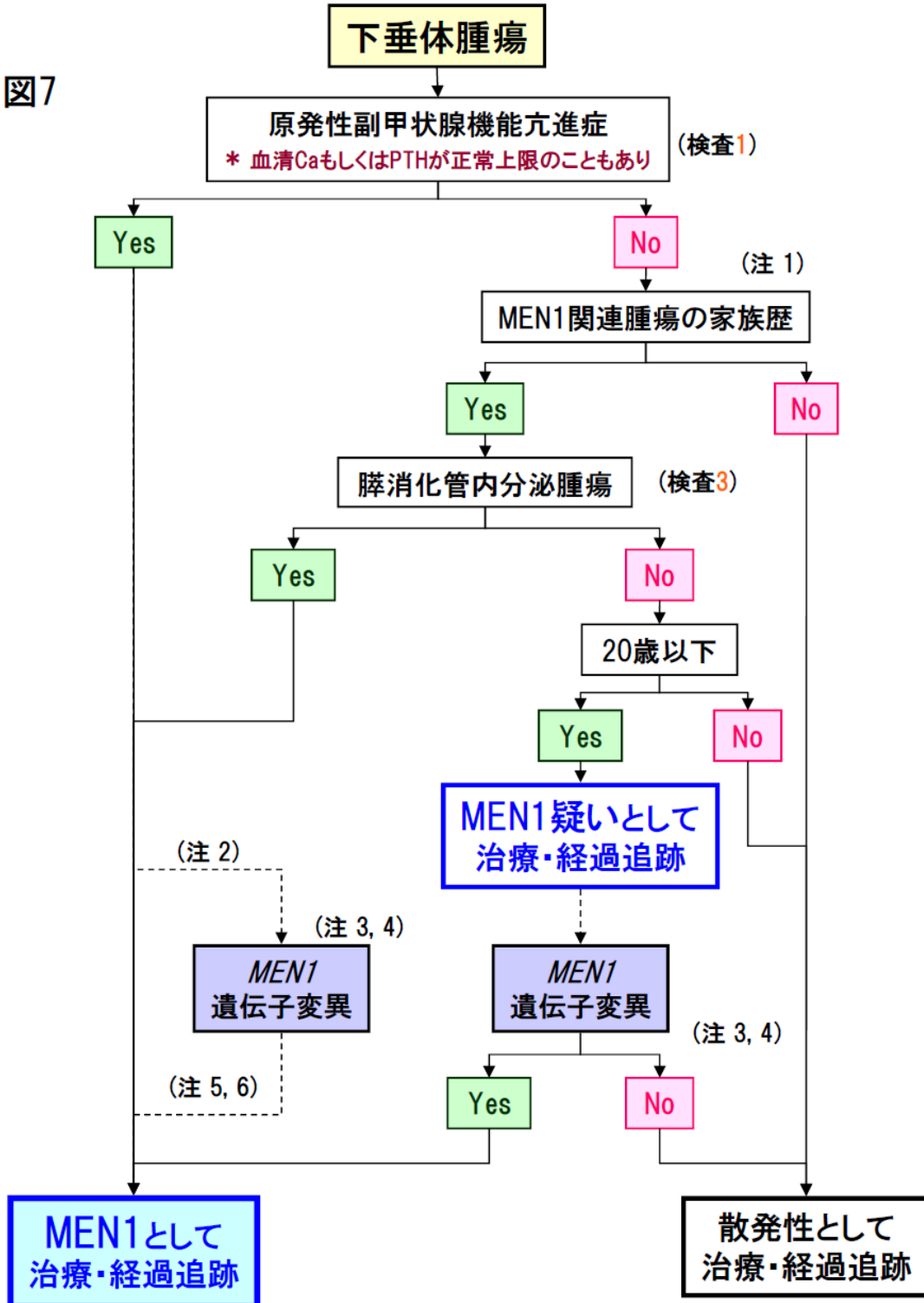


図7



# MEN 勉強会イン福島

東北地方のみなさん、おまたせしました。  
今まで東京、京都、大阪、名古屋などで開催してきた「MEN 勉強会」を初めて東北の地、福島市で開催いたします。

むくろじの会 会員の方はもちろんのこと、MEN に関心をお持ちの方、東北地方の未会員の方も大歓迎です。どなたでもご参加ください。

MEN に関して専門の先生方のお話を聞いたり、日頃疑問に思っていることや悩みなどを語り合ったりできる充実したひとときにしたいと思います。

主催 MEN1 MEN患者と家族の会「むくろじの会」・厚生科研MEN/VHL班

日時 平成28年9月17日(土) 13時~17時 参加費：無料

会場 ホテル福島グリーンパレス (JR福島駅西口から徒歩2分)

50-60% 下垂体腫瘍 住所：〒960-8068 福島県福島市太田町13-53 TEL:024-533-1171 FAX:024-533-1197  
<http://www.fukushimagp.com/>

90%以上 副甲状腺機能亢進症 勉強会 甲状腺髄様癌 ほぼ100%

講師・発表者 講演・発表者  
・「MEN 1について」  
・「MEN 2について」

東京女子医大 甲片井みゆき先生 症 10-20%  
国立東名古屋病院 今井常夫先生

60-70% 膵臓内臓 膵臓内臓  
「新しい薬と検査」

野口病院 内野真也先生

・「遺伝の話」

星総合病院 赤間孝典先生

質疑応答 質疑応答  
・「質問・応答」

褐色細胞腫 60-80%

フリートーク 患者同士での意見交換など

懇親会 18時から夕食懇親会(希望者) 会費 5,000円

## 申し込み書

氏名(申込者)	患者・家族等に○を付 して下さい	・患者 ・家族 ・その他
出席者人数(申込者を含めた数)	人	
住所	〒	
電話番号(携帯番号)	( )	
夕食懇親会	・参加する( 人 )	・参加しない
意見・質問等ありましたらご記入ください。		

申し込みの宛先 (8月31日までに郵送・電話・FAX・メールのいずれかで申し込んでください。)  
むくろじの会事務局

・個人情報の取り扱いについて

ご記入いただきました個人情報は今回の事務処理のみに使用し、他には使用いたしません。

本会のプライバシーポリシーはWEB(<http://men-net.org/mukuroji/privacypolicy.html>)にてご確認ください。



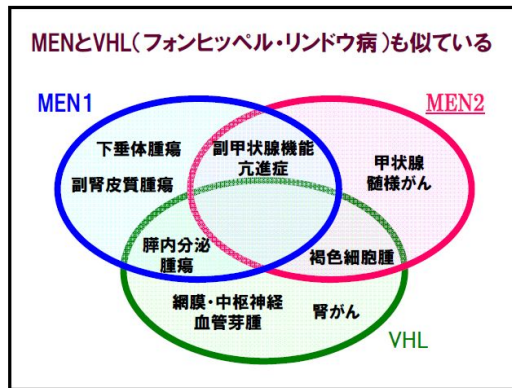


### MEN1とMEN2は異なる病気

原因となる遺伝子も異なる  
 MEN1: *MEN1*    MEN2: *RET*

似ているところ

- ・名前がそっくり!
- ・複数の場所に内分泌関連の腫瘍ができる
- ・遺伝性である: 家族も同じ体質を持っている可能性がある  
 ・しかし家族で症状が同じとは限らない
- ・原因の遺伝子がわかっている: 遺伝子診断ができる
- ・一部の腫瘍は悪性化する
- ・患者数が少ない



### MENの人はいくらいる?

MEN1 : 1/30,000  
 MEN2 : 1/35,000

世界ではそれぞれ約200,000人

日本ではそれぞれ約3-4,000人

多くの患者は診断されていないのでは?

### ホルモンの病気はわかりにくい

	腫瘍の部位	主なホルモン	主な症状	受診科
MEN1	副甲状腺	副甲状腺ホルモン	尿路結石 胃・十二指腸潰瘍	泌尿器科 消化器科
	脳下垂体	プロラクチン	無月経	婦人科
	膵	ガストリン インスリン	胃・十二指腸潰瘍 意識混濁, 失神	消化器科 神経内科, 精神科
MEN2	甲状腺	カルシトニン	甲状腺のしこり	内分泌内科・外科
	副腎	カテコラミン	高血圧 心不全	一般内科 循環器科

犯人は現場にいない!

## 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, MEN1遺伝子の病理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 MEN1 変異保有者」とよぶ。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業  
「多発性内分泌腫瘍症1型および2型の診療実態調査と診断治療指針の作成」班

## MEN診断の問題点

- ・ MENは「合わせ技」で診断される
- ・ 臨床所見から個々の病変の診断に時間を要する  
内分泌疾患共通の問題
- ・ ひとつの病変の診断が他の病変の検索につながらない  
MENの認知が不十分  
臓器別縦割り診療の「壁」  
高リスク群の拾い上げ基準が不明確

## MENを正確に診断する意義

- ・ 治療方針がはっきりする
- ・ 今後の健康管理の方針がはっきりする
- ・ MENを持っている家族の早期発見・早期治療につながる

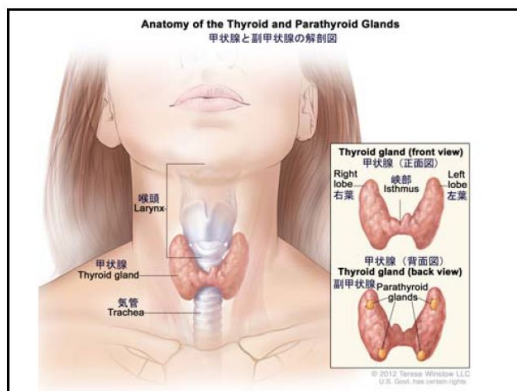
## カルシウムの話

副甲状腺ホルモン : 骨からの動員, 腎排泄抑制により血中Ca濃度を上昇させる  
カルシトニン : 骨, 腎に作用して骨吸収を抑制し, 腎排泄を促進する

血清中Ca濃度	8.5~10.0 mg/dL
海水中Ca濃度	38~42 mg/dL
大気中Ca濃度	ゼロ



サカナにとっての大問題... いかにかルシウム上昇を防ぐか  
カルシウムを上げないしくみが必要  
ヒトにとっての大問題 ... いかにかルシウム低下を防ぐか  
カルシウムを下げないしくみが必要



### ●副甲状腺

- ・ 甲状腺の背側に通常4腺
- ・ 正常腺は20-40 mg (米粒大)
- ・ 胸腔内に過剰腺がしばしば存在 (約10%)

### ●副甲状腺ホルモンの生理機能

- ・ 骨吸収を促進, 骨からカルシウムを遊離
- ・ 腎臓に働き, 尿に出ていくカルシウムを減らす
- ・ 腎臓に働き, ビタミンD<sub>3</sub>を活性型に変える  
ビタミンDは血液中のカルシウム濃度をあげる

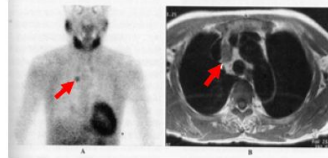
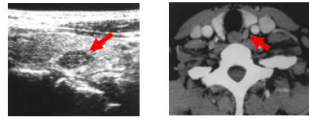
血液中のカルシウムが高いのに副甲状腺ホルモンも高い  
⇒ 副甲状腺機能亢進症



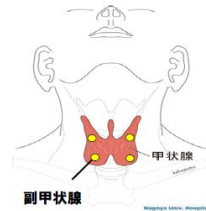
### 副甲状腺機能亢進症の画像診断

●局在診断

- ・エコー
- ・CT
- ・MRI
- ・シンチ (99mTc-MIBI)



### MEN1にともなう副甲状腺機能亢進症の治療



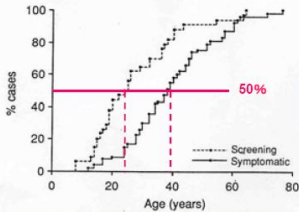
非遺伝性

腫れている腺だけを摘出

MEN1

全部(通常4個)摘出し、一部を腕の筋肉内に移植

### MEN1: 副甲状腺機能亢進症



MENコンソーシアム

発端者診断時年齢 46.7 ± 12.8 歳  
 親族診断時年齢 37.8 ± 14.8 歳

### 機能性膵内分泌腫瘍

ガストリノーマ

ガストリン: 膵分泌を高める  
 → 胃十二指腸潰瘍, 逆流性食道炎, 下痢

インスリノーマ

インスリン: 血糖を下げる  
 → 冷汗, 動悸, 不安感, 健忘, 意識消失

グルカゴノーマ

グルカゴン: アミノ酸を分解して血糖を上げる  
 → 高血糖, 低アミノ酸血症, 体重減少, 紅斑

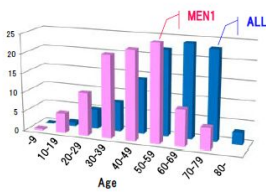
ソマトスタチノーマ

ソマトスタチン: 多くのホルモンの分泌を抑制する  
 → 高血糖, 胆石, 下痢, 脂肪便

VIP産生腫瘍

VIP: 腸でのNa, 水の吸収抑制, 膵分泌抑制  
 → 水様性下痢, 低K血症, 胃無酸症

### 日本人膵NET

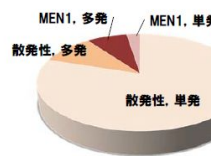


機能	MEN1 (%)	ALL (%)
非機能性のみ	29.0	47.4
ガストリン	29.0	7.9
インスリン	22.0	38.2
グルカゴン	6.1	2.6
ソマトスタチン	1.0	0.7
VIP	1.0	0
ACTH	0.6	0
GRH	0.6	0

Ito T et al. J Gastroenterol 45: 234-245, 2010.  
 Sakurai A et al. Clin Endocrinol 76: 533-539, 2012.

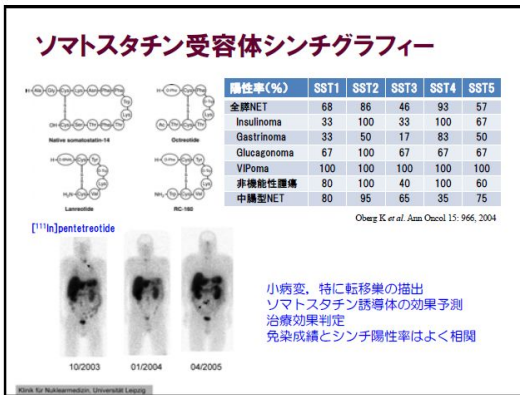
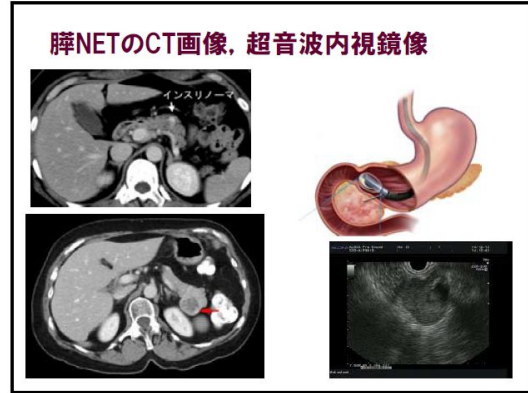
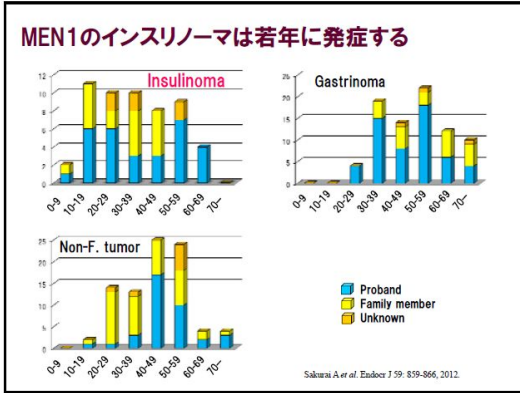
### MEN1にともなう膵NETの特徴

- ・ 日本人膵NETの10%はMEN1
- ・ MEN1の74%は多発 ⇔ 日本人全体では82%が単発
- ・ ガストリノーマの25%, インスリノーマの14%はMEN1
- ・ ガストリノーマは十二指腸粘膜内に多発 (CT/MRIでは見つからない)
- ・ 若年のインスリノーマは即MEN1を疑う
- ・ 非遺伝性膵NETに比べて相対的に予後はよい



日本人MEN1患者の膵NET個数

腫瘍数	患者数 (%)
1	82 26.1
2-4	90 28.7
5-10	21 6.7
11個以上	13 4.1
不明	108 34.4
計	314 100.0



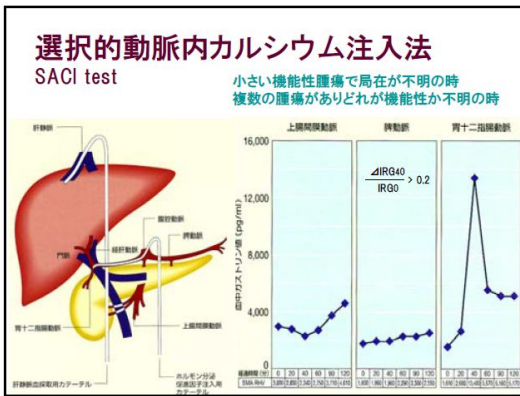
### 治療方針

**MEN1: 膵内分泌腫瘍**

**非遺伝性**  
腫瘍はすべて手術の対象

**MEN1**  
ホルモンを作らず, 小さいもの(1-2cm以下)は, 手術せずに経過をみる  
極力膵全摘は避ける

MEN1では75%は腫瘍が多発



### 下垂体腫瘍

下垂体で作られる主なホルモン

- 成長ホルモン
- プロラクチン
- 甲状腺刺激ホルモン
- 副腎皮質刺激ホルモン
- 黄体ホルモン
- 卵胞刺激ホルモン

過剰ホルモンによる症状  
圧迫症状: 頭痛, 視野障害

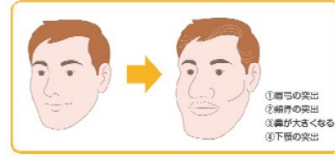
## MEN1の下垂体腫瘍

下垂体腫瘍の性状からはMEN1との関連を判断できない

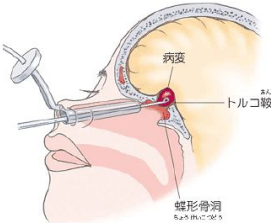
日本人患者における機能性下垂体腫瘍の比率

	MEN1 (%)
非機能性腫瘍	28.2
プロラクチン産生腫瘍	36.5
成長ホルモン産生腫瘍	12.9
プロラクチン/成長ホルモン産生腫瘍	3.4
ACTH産生腫瘍	3.8
TSH産生腫瘍	0.4
その他、不明	14.8

## 成長ホルモン産生腫瘍:先端巨大症



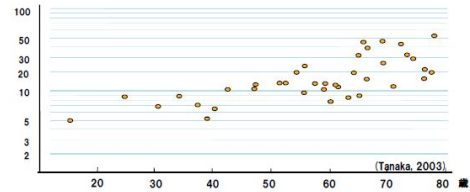
## 経蝶形骨洞下垂体腫瘍摘出術



### ●治療

- 基本は外科的手術（経蝶形骨洞手術）
- プロラクチノーマは原則として薬物治療
- 見つかったらすべて治療が必要か？
- 手術リスク、術後下垂体機能低下症の可能性

## 下垂体腫瘍容積倍加時間と年齢

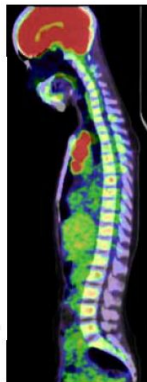
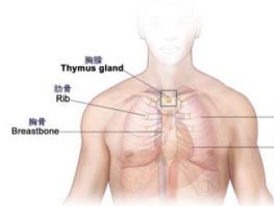


### ●手術の決断

- ホルモン産生がある場合（プロラクチン以外）
- 非機能性の場合も、臨床症状の有無
- 正常下垂体機能への影響がある場合
- 視神経に近接している場合
- 若年の場合

## 胸腺神経内分泌腫瘍

Anatomy of the Thymus Gland  
胸腺の解剖図



## 情報サイトがあります

<http://men-net.org>

MEN-Net.org 多発性内分泌腫瘍症情報サイト

MENについて  
一般情報 [enter]

本サイトは、医療関係者の方、  
患者さんや一般の方に、  
MENに関する情報をご提供します。

医療関係者の方へ  
最新情報のお問い合わせ  
研究情報 [enter]

患者様へ  
MEN患者と家族の会

PICKUP

- 最新NEWS
- 「わかる」
- 研究の進歩と
- 最新の手引き

最新情報

- 2013.5.29 / 会報「MEN」の35号が発行されました。
- 2013.5.13 / 日本多発性内分泌腫瘍学会学術大会 市長が開幕へ
- 2013.3.3 / 「平成25年度 むくろの会 総会・懇話会・懇親会」が打ち上げられました。

サイト内検索

検索

©多発性内分泌腫瘍症研究センターチーム 2009 All Right Reserved.

# フォン・ヒッペル・リンドウ(VHL)病

## 診療ガイドライン 2016 年版

〔編集〕

「多彩な内分泌異常を生じる遺伝性疾患(多発性内分泌腫瘍症および  
フォンヒッペル・リンドウ病)の実態把握と診療標準化の研究」班

執印太郎

高知大学

**多彩な内分泌異常を生じる遺伝性疾患(多発性内分泌腫瘍症およびフォンヒッペル・リンドウ病)の実態把握と診療標準化の研究班**

執印 太郎 高知大学

寶金 清博 北海道大学大学院医学研究科脳神経外科学分野

西川 亮 埼玉医科大学国際医療センター脳神経外科

夏目 敦至 名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科

中村 英夫 熊本大学大学院医学研究科脳神経外科学

齊藤 延人 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻

菅野 洋 国際医療福祉大学熱海病院脳神経外科学

篠原 信雄 北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科学

矢尾 正祐 横浜市立大学大学院医学研究科泌尿器科学

福島 敦樹 高知大学教育研究部医療学系臨床医学部門眼科学

石田 晋 北海道大学大学院医学研究科眼科学分野

伊藤 鉄英 九州大学大学院病態制御内科学

田村 和朗 近畿大学理工学部生命科学科

長谷川 奉延 慶應義塾大学小児科学

中村 英二郎 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

## フォン・ヒッペル・リンドウ(VHL)病 診療ガイドライン

1. VHL 病の歴史 .....
2. 発症機構と VHL 蛋白の機能 .....
3. 発症する腫瘍とその特徴 .....
4. 臨床診断基準 .....
5. 臨床的分類 .....
6. 診断法 .....
1. 臨床的診断法 .....
2. 遺伝子診断法 .....
7. 遺伝カウンセリング .....
8. 各腫瘍の経過観察と治療ガイドライン .....
1. 中枢神経系血管芽腫 .....
1. 経過観察

2. 外科的治療

3. 放射線治療

2. 内耳リンパ嚢腫 .....

3. 網膜血管腫 .....

4. 褐色細胞腫 .....

5. 腎腫瘍 .....

6. 膵神経内分泌腫瘍 .....

7. 膵嚢胞性病変(漿液性嚢胞線腫) .....

8. 精巣上体嚢腫 .....

9. [各腫瘍の経過観察および治療フローチャート](#) .....

1. 中枢神経系血管芽腫診断・治療フローチャート .....

2. 網膜血管腫 .....

1. 経過観察フローチャート .....

2. 検査フローチャート .....

- 3. 治療導入時期 .....
- 3. 褐色細胞腫スクリーニングと治療フローチャート .....
- 4. 腎腫瘍診断・治療フローチャート .....
- 5. 膵神経内分泌腫瘍 .....

  - 1. 経過観察フローチャート .....
  - 2. 治療フローチャート .....

- 6. 精巣上体嚢腫経過観察フローチャート .....



## 1 VHL 病の歴史

フォン・ヒッペル・リンドウ(von Hippel-Lindau; VHL)病(あるいは症候群)(MIM ID#193300)は、常染色体優性遺伝性の疾患で、複数の臓器に腫瘍性あるいは嚢胞性病変を多発する。発症病変としては、網膜血管腫、中枢神経系(小脳、延髄、脊髄)の血管芽腫、膵臓の神経内分泌腫瘍・嚢胞、副腎褐色細胞腫、腎臓の腫瘍・嚢胞、精巣上体嚢胞腺腫、さらに内耳リンパ嚢の腫瘍や女性の子宮広間膜の嚢胞腺腫なども報告されている。

歴史的には、ドイツの眼科医である Eugen von Hippel が網膜の多発血管腫例、家族例に注目し、19 世紀末から 20 世紀初頭にかけてこれらを報告している<sup>1, 2)</sup>。またスウェーデンの神経病理医である Arvid Lindau は、網膜のみでなく中枢神経系にも血管腫を多発する家族例の病理検索所見を報告した<sup>3, 4)</sup>。その後本疾患の臨床病態が、Melmon ら、さらに Lamiell らによって整理され、本疾患は先の 2 人の医師名を冠して von Hippel-Lindau 病とよばれるようになっていく<sup>5, 6)</sup>。1988 年に Seizinger らは家系の連鎖解析により、ヒト染色体 3 番短腕上に原因遺伝子の局在を推定した<sup>7)</sup>。その 5 年後に、米国 NIH/NCI のグループが中心となり、positional cloning 法により 3p25-26 領域より原因遺伝子の同定に成功し、von Hippel-Lindau 病(VHL)遺伝子として 1993 年に報告した<sup>8)</sup>。



Eugen von Hippel



Arvid Lindau

#### 參考論文

1. von Hippel E. Vorstellung eines Patienten mit einer sehr ungewöhnlichen Netzhaut. Ber Deutsch Ophthal Ges. 1895; 24: 269.
2. von Hippel E. Über eine sehr seltene Erkrankung der Netzhaut. Albrecht von Graefes Arch Ophthal. 1904; 59: 83-106.
3. Lindau A. Studien uiber Kleinhirncysten. Bau, Pathogenese und Beziehungen für angiomatosis retinae. Acta Pathol Microbiol Scand. 1926; 3(Suppl 1); 1-128.

4. Lindau A. Zur Frage der Angiomatosis Retinae und Ihrer Hirncomplication. Acta Ophthal. 1927; 4:193-226.
5. Melmon KL, Rosen SW. Lindau's disease: review of the literature and study of a large kindred. Am J Med. 1964; 36:595-617.
6. Lamiell JM, Salazar FG, Hsia YE. Von Hippel-Lindau disease affecting 43 members of a single kindred. Medicine(Baltimore). 1989; 68(1):1-29.
7. Seizinger BR, Rouleau GA, Ozelius LJ, et al. Von Hippel-Lindau disease maps to the region of chromosome 3 associated with renal cell carcinoma. Nature. 1988; 332(6161):268-9.
8. Latif F, Tory K, Gnarr J, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. Science. 1993; 260(5112):1317-20.

## 2 発症機構と VHL 蛋白の機能

VHL 遺伝子は癌抑制遺伝子 (tumor suppressor gene) に分類され、Knudson が提唱した 2-hit の機構で 2 つのアレル (allele) に変異が起こることでその機能が消失し、細胞の腫瘍化が始まると考えられる。VHL 家系患者では、遺伝的変異 (germline mutation) により、出生時にすでに片側の VHL 遺伝子の不活性化が起こっており (1-hit)、その後対立 allele に体細胞変異 (somatic mutation) が起こることで (2-hit)、遺伝子機能が完全に消失する。一方、散发例の腎腫瘍などでも VHL 遺伝子の高頻度の変異、不活性化が検出されるが、この場合には、2 回の体細胞変異が起きている。臨床的に VHL 病と診断された家系患者においては 80 ~ 90% で、この遺伝子の遺伝的変異が検出できるので、この遺伝子変異を指標にした、いわゆる遺伝子診断 (DNA test) が行われている。

VHL 遺伝子は 3 つの exon より構成されており、ヒトゲノム上では 3p25.3 上の約 13,000bp の領域に存在し、そこから全長約 4.5kb の mRNA が転写される<sup>1)</sup>。mRNA の蛋白翻訳領域は 639 塩基であるが、アミノ酸 1 番と 54 番の 2 カ所のメチオニンより翻訳が開始され、それぞれ 213 と 160 アミノ酸 (約 30kd と 19kd のサイズ) の VHL 蛋白が作られ、両者とも腫瘍抑制機能をもっている<sup>2, 3)</sup>。

VHL 蛋白(pVHL)の機能でこれまでに最もよく解析されているのが、E3 ubiquitin ligase 複合体としての機能であり、転写因子 HIF(hypoxia-inducible factor)(低酸素誘導因子)の分解制御を行っている。pVHL は  $\alpha$ 、 $\beta$  の 2 つの構造機能領域(domain)からなり、 $\alpha$ -domain で Elongin C、さらに Elongin B、CUL2、RBX1 と結合し、E3 ubiquitin ligase 複合体(VHL/E3 complex)を形成する<sup>4-6)</sup>。もう一方の  $\beta$ -domain で標的蛋白と結合するが、このユビキチン化標的蛋白の 1 つが、翻訳後修飾(プロリン残基の水酸化)を受けた HIF $\alpha$  である。転写因子 HIF は HIF $\alpha$  と HIF $\beta$  の 2 分子のヘテロ複合体を形成し、さらに HIF $\alpha$  に cofactor である CBP/p300 が結合し、転写因子として機能活性をもつ。HIF $\alpha$  は正常酸素圧状態では HIF prolyl hydroxylase(HPH)によりプロリン残基(HIF1 $\alpha$  では 402、564 番、HIF2 $\alpha$  では 405、531 番のアミノ酸)が水酸化され翻訳後修飾を受ける。HPH により水酸化(翻訳後修飾)された HIF $\alpha$  蛋白は VHL/E3 complex でポリユビキチン化され、その後 26S proteasome で急速に分解される<sup>7, 8)</sup>。一方、低酸素状態では HIF $\alpha$  のユビキチン化と分解が抑制され、HIF $\alpha$  は核内に移行し HIF $\beta$  と結合し、遺伝子 promoter 内の HRE(hypoxia response element)に結合し様々な遺伝子の転写を促進する<sup>9)</sup>。

HIF により転写される遺伝子はこれまでに 100 以上が知られており、血管新生、細胞内アシドーシス補正、グルコースの取り込み・嫌氣的解糖系の促進、クエン酸回路の抑制、細胞接着性の低下、

運動性・転移能の促進、マトリックスの再構成、など様々な機能にかかわっている<sup>9-12)</sup>。一方、VHLが不活性化した細胞では、正常酸素圧状態においてもHIF $\alpha$ の分解ができず、HIFはこれらの遺伝子群を恒常的、非生理的に発現させ、これが細胞の腫瘍化に結びついていることが想定されている。に関連する遺伝子としては、VEGF、PDGFB、ANGPT2などが知られており、血管の内皮細胞や周皮細胞(pericyte)の増殖を促進し、血管の新生・成熟・維持などの作用をもつ。VHL病で特徴的な血管芽腫や腎腫瘍では腫瘍血管の造成が顕著であり、VEGFも高発現している。

さらに、VHL蛋白はHIF調節以外にも様々な機能をもつことが想定されており、i) 神経細胞のapoptosis抑制と褐色細胞腫の発生機構、ii) fibronectin(FN1)、type IV collagenとの結合と細胞外マトリックスの構成調節、iii) 細胞のprimary ciliaの形成と嚢胞形成、などについても現在解析が進みつつある<sup>13, 14)</sup>。

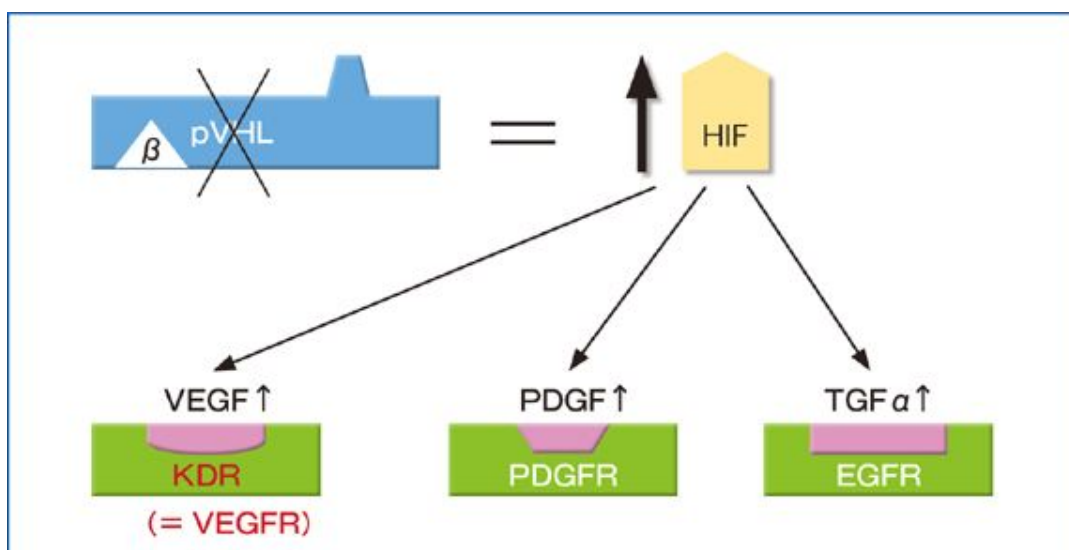


図 2-1 VHL 病における腫瘍発症の機構

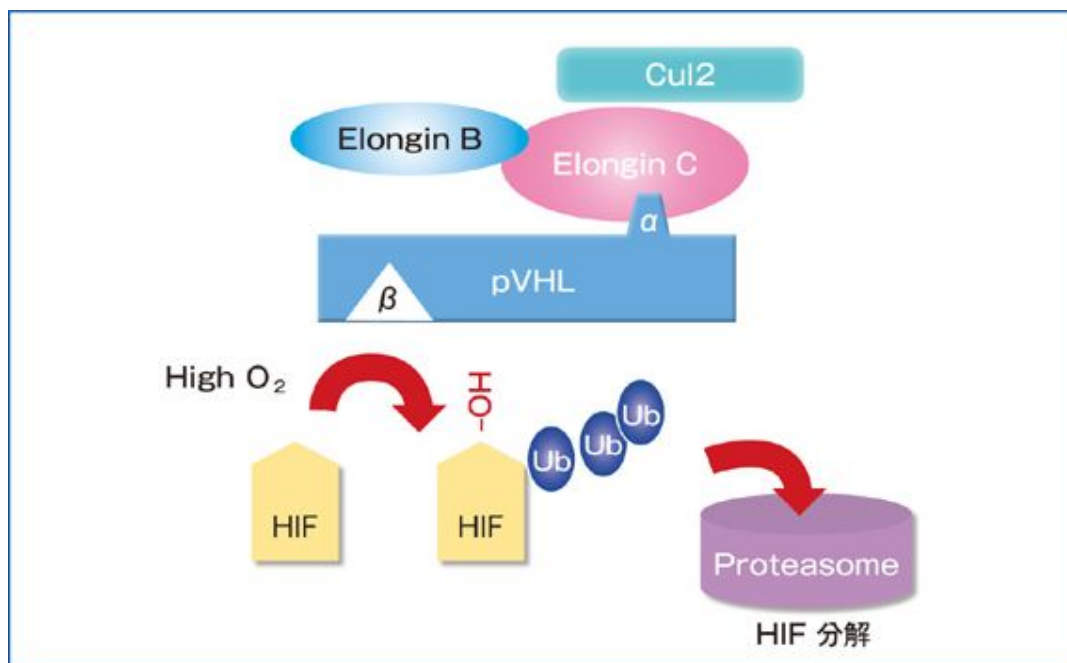


図 2-2 VHL 蛋白の複合体による HIF の分解

#### 参考論文

1. Renbaum P, Duh FM, Latif F, et al. Isolation and characterization of the full-length 3' untranslated region of the human von Hippel-Lindau tumor suppressor gene. Hum Genet. 1996;98(6):666-71.
2. Iliopoulos O, Kibel A, Gray S, et al. Tumour suppression by the human von Hippel-Lindau gene product. Nat Med. 1995;1(8):822-6.
3. Schoenfeld A, Davidowitz EJ, Burk RD. A second major native von Hippel-Lindau gene product, initiated from an

- internal translation start site, functions as a tumor suppressor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998 ;95(15) : 8817-22.
4. Kamura T, Koepp DM, Conrad MN, et al. Rbx1, a component of the VHL tumor suppressor complex and SCF ubiquitin ligase. *Science*. 1999 ;284(5414) :657-61.
  5. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature*. 1999 ; 399(6733) :271-5.
  6. Stebbins CE, Kaelin WG Jr, Pavletich NP. Structure of the VHL-Elongin C-Elongin B complex: implications for VHL tumor suppressor function. *Science*. 1999 ; 284(5413) :455-61.
  7. Ivan M, Kondo K, Yang H, et al. HIF alpha targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O<sub>2</sub> sensing. *Science*. 2001 ;292(5516) : 464-8.
  8. Jaakkola P, Mole DR, Tian YM, et al. Targeting of HIF-alpha to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex



- by O<sub>2</sub> regulated prolyl hydroxylation. *Science*. 2001 ;  
292(5516) :468-72.
9. Pouyssegur J, Dayan F, Mazure NM. Hypoxia signalling  
in cancer and approaches to enforce tumour regression.  
*Nature*. 2006 ; 441(7092) : 437-43.
10. Kelly BD, Hackett SF, Hirota K, et al. Cell  
type-specific regulation of angiogenic growth factor gene  
expression and induction of angiogenesis in nonischemic  
tissue by a constitutively active form of hypoxia-inducible  
factor 1. *Circ Res*. 2003 ; 93(11) : 1074-81.
11. Ceradini DJ, Kulkarni AR, Callaghan MJ, et al.  
Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic  
gradients through HIF-1 induction of SDF-1. *Nat Med*.  
2004 ; 10(8) : 858-64.
12. Manalo DJ, Rowan A, Lavoie T, et al.  
Transcriptional regulation of vascular endothelial cell  
responses to hypoxia by HIF-1. *Blood*. 2005 ; 105(2) :  
659-69.
13. Frew IJ, Krek W. pVHL : a multipurpose adaptor  
protein. *Sci Signal*. 2008 ; 1(24) : pe30.

14. Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau tumour suppressor protein : O<sub>2</sub> sensing and cancer. Nat Rev Cancer. 2008 ; 8(11) : 865-73.

### 3 発症する腫瘍とその特徴

中枢神経系(脳脊髄)血管芽腫、網膜血管(芽)腫、内耳リンパ嚢腫、膵嚢胞、膵神経内分泌腫瘍、腎嚢胞、腎腫瘍、褐色細胞腫、精巣上体嚢腫、子宮広間膜嚢腫などが発症する。表 1 に海外、主に米国での発症年齢と発症頻度を示す。発症する腫瘍はどれも多発性で再発性、若年発症という特徴をもっている。典型は中枢神経系血管芽腫であり多発性、再発性で神経症状を示し、患者の QOL の著しい低下を起こす。腎腫瘍と膵神経内分泌腫瘍は、多発性かつ再発性である。本邦における各腫瘍と嚢胞の発症頻度と患者数は詳細な調査結果がないため不明である。

表 1 VHL 病で発症する腫瘍

臓器	病変	発症年齢(歳)	頻度(%)
網膜	血管腫	1-67	40-70
中枢神経系	血管芽腫	9-78	60-80
小脳			44-72
脳幹			10-25
脊髄			13-50
内耳	内耳リンパ嚢腫	12-50	11-16
膵	嚢胞	13-80	17-61
	神経内分泌腫瘍	16-68	8-17
腎	嚢胞	15-	60-80
	腫瘍	20-60	25-50
副腎パラグングリオン	褐色細胞腫	3-60	10-20
精巣上体(男性)	嚢腫	思春期以降	25-60
子宮広間膜(女性)	嚢腫	16-46	-10

注:本邦における各腫瘍と嚢胞の発症頻度は調査結果がないため不明である。

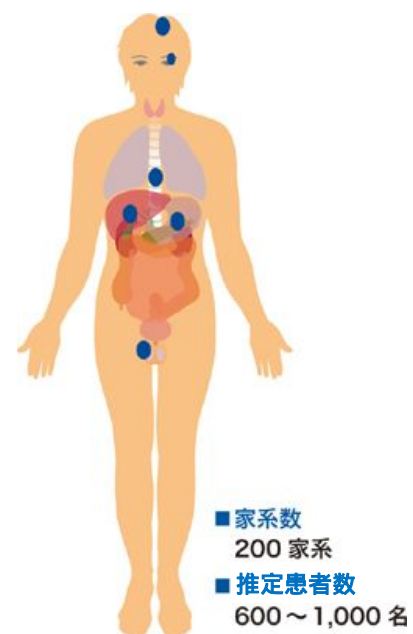


図 3 VHL 病で腫瘍が発症する臓器と頻度

●:発症部位

(Lonser R, et al. Lancet. 2003;361:2059-67)<sup>1)</sup>

#### 参考論文

1. Lonser R, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease. Lancet. 2003;361:2059-67.

## 4 臨床診断基準

### VHL 病の家族歴が明らかである場合

網膜血管腫、中枢神経系血管芽腫、内耳リンパ嚢腫、腎腫瘍、褐色細胞腫、膵臓の病気(膵嚢胞・膵臓の神経内分泌腫瘍)精巣上体嚢胞腺腫があることが診断されている。

### VHL 病の家族歴がはっきりしない場合

1. 中枢神経系血管芽腫あるいは網膜血管腫を複数個(2 個以上)発症
2. 中枢神経系血管芽腫または網膜血管腫と以下に述べる病気がある
  - a. 腎腫瘍
  - b. 褐色細胞腫
  - c. 膵臓の病気(膵嚢胞・膵臓の神経内分泌腫瘍)
  - d. 精巣上体嚢胞腺腫
  - e. 内耳リンパ嚢腫

遺伝子検査陽性(遺伝子診断で VHL 遺伝子異常が確認された場合)

**解説** 診断基準は、家族歴がある場合とない場合で異なり、家族歴がある場合は VHL 病で見られる病変が 1 つでも認められれば VHL 病と診断できるが、家族歴がない場合は VHL 病で見られる腫瘍が異なる 2 つ以上の臓器に存在すれば VHL 病と診断される。中枢神経系あるいは網膜の多発性血管芽腫は従来、VHL 病の診断基準を厳密には満たさなかったが、2003 年の Lonser らの報告以降、多発性血管芽腫があれば VHL 病と診断するというように変わってきている<sup>1, 2)</sup>。今回の診断基準も Lonser らの報告に準じた。多発性血管芽腫で家族歴がない場合は、厳密には、遺伝子診断で VHL 遺伝子異常が確認されれば確実に VHL 病と診断できる。

#### 参考論文

1. Lonser R, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet*. 2003;361:2059-67.
2. Hes FJ, Hoppener JW, Lips CJ. Pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2003;88:969-74.

## 5 臨床的分類

### 要約

下記の表が一般に臨床的分類として用いられている。

表 2 VHL 病の分類

分類	腎腫瘍	褐色細胞腫	網膜血管腫	中枢神経系血管芽腫
VHL 病 1 型	+	-	+	+
VHL 病 2 型 A	-	+	+	+
VHL 病 2 型 B	+	+	+	+
VHL 病 2 型 C	-	+	-	-

(Lonser R, et al. Lancet. 2003;361:2059-67)<sup>1)</sup>

**解説** 褐色細胞腫を合併して発症しないか、発症するかで VHL 病 1 型(褐色細胞腫発症なし)、VHL 病 2 型(褐色細胞腫発症あり)と分類する。2 型のなかでも腎腫瘍発症の有無でさらに 2 型 A(腎腫瘍なし)、2 型 B(腎腫瘍あり)に分類し、さらに褐色細胞腫のみが発症するものを 2 型 C と分類する。2 型のもの多くは VHL 蛋白が Elongin C と結合する部位の一部のアミノ酸の異常が多い。全体のなかで 2 型の占める割合は 10～20%といわれる。

### 参考論文

1. Lonser R, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease. Lancet. 2003;361:2059-67.

## 6 診断法

### 1 > 臨床的診断法

#### 1. 中枢神経血管芽腫

造影 MRI による特徴的な濃染像と嚢胞様の所見で診断する(図 6-1a、6-1b)。小さい腫瘍であっても、脳脊髄血管撮影(DSA; Digital subtraction angiography)にて、流入動脈と流出静脈を同定できる事が多いのも特徴的である。

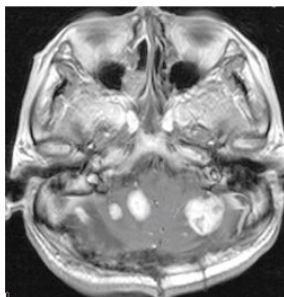


図 6-1a 小脳血管芽腫  
VHL 病の多発性小脳血管芽腫。  
ほぼ均一で著明な造影効果を認める。



図 6-1b 脊椎血管芽腫  
脊髄空洞症様嚢胞を伴った脊椎血管芽腫。

#### 2. 内耳リンパ嚢腫

造影 MRI(場合により造影 CT 追加)にて診断する(図 6-2)。頭部の中枢神経系血管芽腫の診断の際に同時に行っておくことが望ましい。



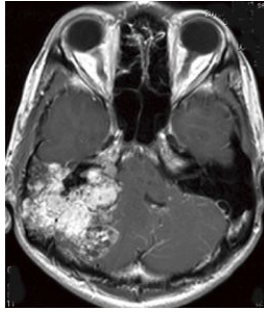


図 6-2 内耳リンパ嚢腫

側頭骨から後頭蓋窩内に進展した大きな内耳リンパ嚢腫。

### 3. 網膜血管腫

散瞳下眼底検査、細隙灯顕微鏡検査にて特徴的な血管腫像を示す(図 6-3a, 3b, 3c)。



図 6-3a 網膜血管腫

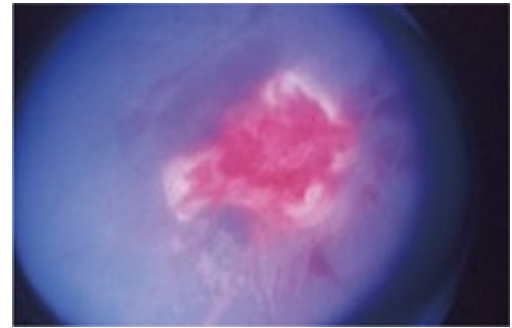


図 6-3b 網膜血管腫(治療前)  
血管腫より出血を認める。

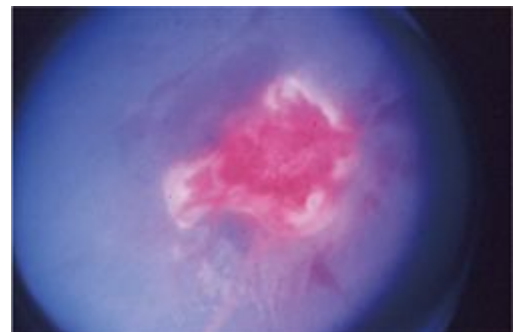


図 6-3c 網膜血管腫(治療後)  
網膜光凝固斑を認める。

#### 4. 褐色細胞腫

1. (スクリーニング検査) 随時尿メタネフリン・ノルメタネフリン(Cr 補正)(基準上限の 3 倍以上を陽性)
2. 24 時間酸性蓄尿による。メタネフリン、ノルメタネフリン検査、アドレナリン、ノルアドレナリン検査(基準値上限の 3 倍以上を陽性)
3. 血中カテコールアミン検査(基準値上限の 2 倍以上を陽性)

(画像検査) Dynamic CT(造影 CT の早期相)、単純 MRI で多発性の特徴的な腫瘍所見を認める(図 6-4a、4b)。



図 6-4a VHL 病 type2B に発生した右副腎褐色細胞腫と両側腎腫瘍  
1 回の腹部臓器の CT または MRI で診断可能。

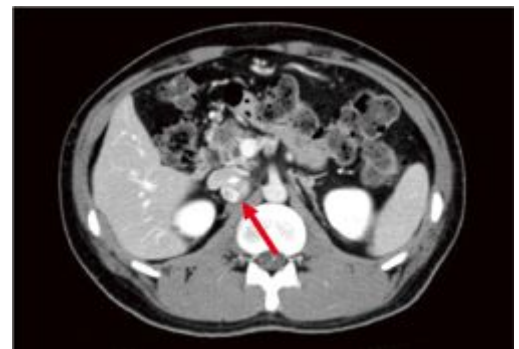


図 6-4b VHL 病に発生した傍神経節腫瘍(パラガングリオーマ)  
パラガングリオーマ(↑)が背側より下大静脈を圧排している。

## 5. 腎腫瘍

Dynamic CT(造影 CT の早期相)、単純 MRI で多発性の特徴的な腫瘍所見を示す。多くで腎嚢胞の所見を合併する。同じ CT で膵嚢胞、膵臓の神経内分泌腫瘍を同時に診断することが望ましい(図 6-5a、5b、5c、5d、5e)。

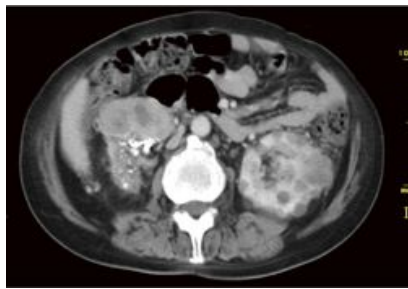


図 6-5a VHL 病の両腎腫瘍  
両腎の腫瘍と左腎の嚢胞を認める。

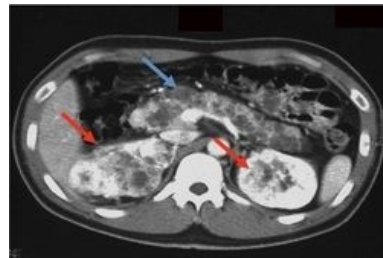


図 6-5b 両腎腫瘍と膵嚢胞の合併例  
主訴血尿、青矢印:膵嚢胞  
赤矢印:腎腫瘍



図 6-5c 腎腫瘍初期  
左腎の背側に小腫瘍を認める(↑)



図 6-5d 腎腫瘍初期  
右腎の腹側に小腫瘍を認める(↑)

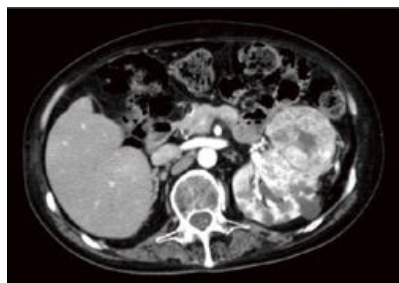


図 6-5e 左腎腫瘍と腎嚢胞の合併例

## 6. 膵嚢胞

腎腫瘍を診断する際の造影 CT、特徴的な多発性嚢胞の所見を示す(図 6-6a)

## 7. 膵神経内分泌腫瘍

Dynamic CT(造影 CT の早期相)で濃染する腫瘍像を示す(図 6-6b)。

腎腫瘍の診断の際の造影 CT で同時に診断することが望ましい。



図 6-6a 膵臓に大小の嚢胞性病変が多発している。  
(Tamura K, Nishimori I, Ito T, et al. Diagnosis and Management of pancreatic neuroendocrine tumor in von Hippel-Lindau disease. World J Gastroenterol. 2010;6(36):4515-8 より転載)

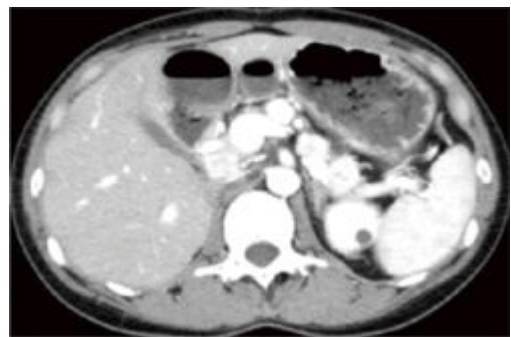


図 6-6b 膵臓に造影早期に濃染される多発性の腫瘍病変を認める。  
(Maeda H, Nishimori I, Okabayashi T, et al. Total pancreatectomy for multiple neuroendocrine tumors of the pancreas in a patient with von Hippel-Lindau disease. Clin J Gastroenterol. 2009;2:222-5 より転載)

**解説** 中枢神経系血管芽腫では造影 MRI(Cr 値が 1.5 を超えない場合)が推奨される。内耳リンパ嚢腫は造影 MRI、造影 CT が推奨される。内耳リンパ嚢腫は中枢神経系血管芽腫の診断時に同時に行

えば被曝や医療費の無駄を防ぐことができる。網膜血管腫では散瞳下眼底検査による腫瘍の検索、細隙灯顕微鏡検査によるブドウ膜炎や緑内障などの合併症の有無の確認が推奨される。褐色細胞腫では、尿中メタネフリンまたはノルメタネフリン、尿中アドレナリンまたはノルアドレナリン、ただし基準値上限の3倍以上を陽性とする。血中カテコールアミン、また部位診断としては単純 T2MRI、MIBG シンチグラフィー、Dynamic CT(造影 CT の早期相)も有用であるが、造影 CT では高血圧発作の誘発に注意が必要である。また血中遊離メタネフリン検査は、褐色細胞腫の診断で感度、特異度とも高く、近日中に保険収載予定である。腎腫瘍では Dynamic CT(造影 CT の早期相)、ただし造影剤アレルギー、腎機能障害などで造影 CT ができない場合は単純 MRI が推奨される。膵神経内分泌腫瘍では Dynamic CT(造影 CT の早期相)が推奨される。そのためこれらの検査は腎腫瘍の診断時に同時に行えば被曝や医療費の無駄を防ぐことができる。これらの詳細は各腫瘍の診断治療指針および経過観察指針を参考にしていただきたい。

## 2 > 遺伝子診断法

### 要約

塩基配列解析法(DNA シークエンシング)と欠失/重複検出法<sup>(注 1)</sup>にて約 84%で診断できる(ただし、これらは現在、保険適応はない)。

〔注 1〕欠失/重複検出法: 定量的 Southern、FISH、quantitative PCR、real-time PCR、multiplex ligation dependent probe amplification(MLPA)、array CGH 法など DNA の大規模な変異を検出する方法

**解説** 遺伝学的検査に関するガイドラインなどによれば発病率が 100%の疾患であり、予防法治療法が確立しており、治療によって QOL が保たれる疾患は遺伝子診断を行うことができる疾患とされる。これより VHL 病は遺伝子診断で予後を改善する疾患であると考えられる<sup>1)</sup>。

遺伝子診断に関する手続きを簡単に述べると、対象者に疾患の内容について十分な遺伝カウンセリングを行い、遺伝子診断の目的、方法、血縁者への影響も含め予想される結果、検査精度(検査の限界)などをわかりやすく説明したうえで、被検者の意志により書面の同意を得て行う。未成年者の場合は親権者の代諾によって行う。結果、開示の際は対象者の意志で知る権利と知らないでいる権利を保障されている。現在、保険適応はなく行っている施設は高知大学医学部泌尿器科のみである。

VHL 遺伝子の翻訳領域は 639 塩基(213 アミノ酸)であるが、splice 部位の異常、3'側の異常や、大規模な DNA 鎖の欠失なども存在する。過去の解析結果では VHL 病の本邦における遺伝子診断の診断率は本邦例では 84%である<sup>2)</sup>。診断結果の内訳は塩基配列解析で対象者の 75%が診断可能であり、さらに約 9%で MLPA 法などの欠失/重複検出法により DNA の大規模な変異が診断可能である<sup>3, 4)</sup>。

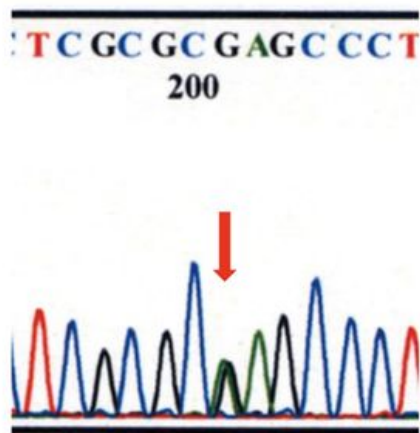


図 6-7 ダイレクトシーケンス解析

VHL 遺伝子 exon1 の 208 番目の G(グアニン)が A(アデニン)に置換し、コドン 70 の Glu(グルタミン酸)が Lys(リジン)に変異したミスセンス変異がみられる。

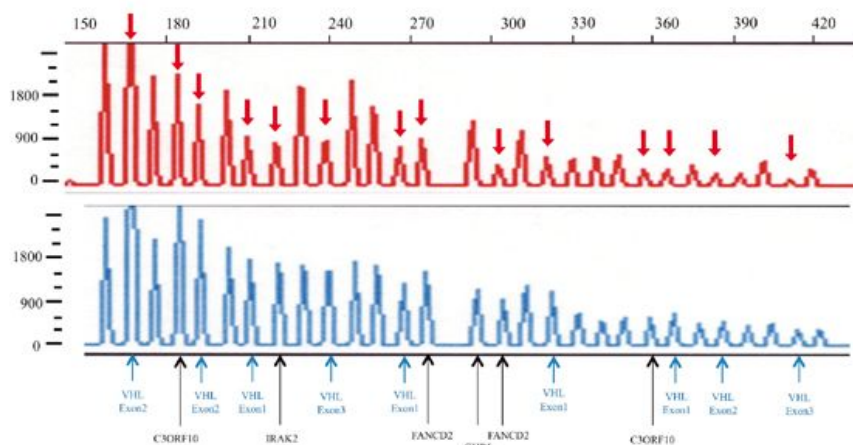


図 6-8 Multiplex ligation-dependent probe amplification(MLPA)

上: 患者検体; *VHL* 遺伝子全欠失、赤の矢印(→)の部分が正常コントロールより低い。

患者検体ではPCR増幅産物量が正常コントロールに比べて約半分程度(65%以下)に減少している。

3番染色体短腕上の *FANCD2* 遺伝子 - *C3ORF10* 遺伝子 - *VHL* 遺伝子 - *IRAK2* 遺伝子、広範囲のDNA断片の欠失例。

下: 正常コントロール

## 参考論文

1. 遺伝医学関連の学会等(10学会および研究会)。遺伝学的検査に関するガイドライン.2003.日本人類遺伝学会。  
<http://jshg.jp/resources/data/10academies.pdf>
2. 自験例、未発表。
3. Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, et al. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Res.* 2002; 30(12): e57.
4. Huang JS, Huang CJ, Chen SK, et al. Associations between *VHL* genotype and clinical phenotype in familial von Hippel-Lindau disease. *Euro J Clin Invest.* 2007; 37: 492-500.



## 7 遺伝カウンセリング

**要約** VHL 病は常染色体優性遺伝性疾患であるため、VHL 病患者を診断治療し、経過観察を行う際は遺伝性疾患として遺伝子診断と遺伝カウンセリングを行い、適切な対応をとることが望まれる。

### 解説

#### 1. 遺伝性疾患に対する遺伝カウンセリングの必要性

遺伝カウンセリングでは患者と家族が必要とする遺伝学的情報とすべての関連情報を提供し、患者・家族のニーズを理解したうえで心理的不安を取り除き、自己決定ができるように支援する行為である。ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に遺伝性疾患の研究の際には遺伝カウンセリングを行うことが推奨されている<sup>1, 3)</sup>。VHL 病は常染色体優性遺伝性疾患で、疾患に特有な症状をもつため、患者さんに遺伝子診断や診断、治療に関する有用な情報を提供して遺伝カウンセリングを行い支援することが必要となる<sup>2)</sup>。現在、国立大学付属病院など主ながん拠点病院には遺伝相談が行える体制があり、日本人類遺伝学会認定遺伝専門医か医師以外の認定遺伝カウンセラーによりカウンセリングを行うことができる。

## 2. 遺伝カウンセリングの過程と内容

### 1. 病歴の調査と家系図の作成

VHL 病の場合は中枢神経系血管芽腫、網膜血管腫、腎腫瘍、腎嚢胞、膵嚢胞、膵腫瘍(神経内分泌腫瘍)、精巣上体嚢胞、まれに皮膚の血管腫などがあることに留意して行う。第1度近親者から、第2度近親者、第3度近親者までの血縁者について性、生年月日、既往歴(発症歴)、年齢、生死(死因)などを聴取する<sup>3, 4, 5)</sup>。

### 2. VHL 病の遺伝子検査を行う際の説明事項

- a. VHL 病について具体的な説明(常染色体優性遺伝性疾患、浸透率 100%)
- b. 検査目的と検査方法の具体的説明
- c. 遺伝子検査の方法と正しく結果が出る確率

高知大学医学部泌尿器科で塩基配列解析と MLPA 法で併せて約 84%の確率である。

- d. 予想される利益

< 陽性の結果が得られたとき >

- 陽性と確定して不確実性からの不安から解放

- 発症のリスクを予測できる
- 予防的措置(禁煙や特定の薬物の回避、健康診断の受診など)を選択でき、早期診断に役立ち、様々な合併症に対し、早期に対応できる
- 遺伝子の変異の場所がわかり、家族の方の遺伝子診断に役立つ

< 陰性の結果が得られたとき >

陰性が確定して不確実性の不安から解放され、それ以上の心配や検査などをせずに済む

e. 予想されるリスクと不利益

< 陽性の結果が得られたとき >

- 家族との関係に問題が生じる可能性、親族に伝える必要性
- 生命保険加入の問題
- 精神的ショックを受ける可能性
- 子どもに遺伝する可能性

< 陰性の結果が得られたとき >

- 陰性の結果が出ても VHL 病の可能性は完全に否定できない

- 上記のため VHL 遺伝子が正常でも発症のリスクがある場合もある

家族中に陽性者がいる場合、問題が生じる可能性がある

f. 検査を行わないことの利点、欠点

- ・発症前診断はできないため、一般の臨床診断で対応する
- ・将来に対する病気の発症についての不確実性がある

g. 未成年者では 15 歳までは親権者の同意のみで行える

16 歳以上では親権者とともに対象者の同意も必要となる

h. プライバシーの保護

i. 検査を受けることの自由

上記(a)-(h)の項目について説明して同意(informed consent)を得る。

3. 遺伝的リスクの推定と評価(再発率と浸透率)

- a. 再発率(子孫に遺伝する確率) 50%(2 分の 1)
- b. 浸透率(発症するかどうかの可能性) 100%

4. 遺伝子検査の結果の説明

遺伝子検査の結果は(a)-(d)に該当する。

a. 病的遺伝子変異

VHL 病の場合は病気を発症することが確定する遺伝子異常が塩基配列解析、MLPA 法(大規模の遺伝子欠失を解析する方法)により約 84%で確定できる。また、VHL 病 1 型(Pheo -)、VHL 病 2 型(Pheo +)が過去の文献的な結果から推定できる。

定期的臨床検査で早期診断が可能である。

b. 病的かどうか判断が困難な変異

SNP(遺伝子多型による一塩基置換)などと判別が困難な変異が時に存在する。家族内の既発症患者の遺伝子検査の結果より推定する。

c. 病的な意義のない変異

d. 異常が認められない場合

この場合は臨床的診断に頼ることとなる。

5. 遺伝子検査後のフォローアップ

検査後は、適宜カウンセリングを継続する。

### 3. 遺伝カウンセリングの方法

遺伝カウンセリングでは非指示的対応、共感的理解、受容的態度のカウンセリングの 3 原則を守る必要がある。遺伝カウンセリングでは

正確な遺伝医学の知識をわかりやすく伝えることにより、遺伝的問題で悩む患者家族の不安を取り除く、相談者の考え方、感受性、事前の知識、理解力、不安の大きさ、医療に対する信頼感が個々で異なることに注意する。

#### 4. 遺伝カウンセリングの際に考慮すべき事柄

遺伝カウンセリングは、予約制で時と場所を定めて行い、事前に血縁関係のわかる家系図を準備するよう患者に伝えることが望まれる<sup>4, 5)</sup>。

多くの遺伝病で、そのサポートグループが結成されている。患者の希望があればそのグループに連絡をとることを勧めてもよい。医療者側からは得られない情報、患者は自分だけではないという安堵感が得られる。VHL 病では、ほっと Chain(<http://www.vhl-japan.org/>)という患者会が存在する。

#### 5. その他カウンセリングを行う際に注意すべき項目

就職、結婚、妊娠についても注意を払う。

今後も継続して遺伝カウンセリングができることを保障する。

#### 参考論文

1. ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成 16 年 12 月 28 日全部改正)

2. 遺伝医学関連の学会等(10学会および研究会). 遺伝学的検査に関するガイドライン.2003.日本人類遺伝学会ホームページ.  
<http://jshg.jp/resources/data/10academies.pdf>
3. 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部編ホームページ  
(Genotopia)  
<http://genetopia.md.shinshu-u.ac.jp/genetopia/basic/basic2.htm>
4. 執印太郎, 吉川千明, 芦田真吾. Von Hippel-Lindau 病. 宇都宮讓二, 監修. 恒松由紀子, 湯浅保仁, 数間恵子, 他, 編. 家族性腫瘍遺伝カウンセリングー理論と実際ー. 東京: 金原出版; 2000.p.297-301.
5. 福島義光. 専門医の行う遺伝カウンセリング. 宇都宮讓二, 監修. 恒松由紀子, 湯浅保仁, 数間恵子, 他, 編. 家族性腫瘍遺伝カウンセリングー理論と実際ー. 東京: 金原出版; 2000.p.130-6.

## 8 各腫瘍の経過観察と治療ガイドライン

この項で、各腫瘍の診断治療、経過観察について述べる。過去の経験から VHL 病は幼小児期より発症し、VHL 病の家系内で未発症の者や、遺伝子診断によってすでに潜在性患者と診断を受けている者の場合は発症前のある年齢から CT、MRI などの検査を定期的にかけて経過観察を行うことが必要である。また、治療しても多くの腫瘍は再発性でありさらに経過観察を行う必要がある。この点からいくつかの腫瘍では特に発症前の診断を含む「経過観察」と「診断と治療」という2項目に分けて述べる。また、中枢神経系血管芽腫の項では「放射線治療」が特別な治療項目として位置づけられており、その評価を述べる必要があると考えられたので別項目として入れた。

### 1 > 中枢神経系血管芽腫

#### 1. 経過観察

##### 要約

- ハイリスク群(遺伝子検査陽性例、または家族歴がある場合、他臓器の発症で VHL 病と診断された場合)は 11 歳より 2 年毎に造影 MRI 検査を行う。
- 小脳など:2cm 以下、脊髄 1cm 以下の無症候性腫瘍でも嚢胞や腫瘍周囲に浮腫を伴う場合は急速に増大する可能性がある<sup>1)</sup>、半年～1年に1回の経過観察を行う。



## 解説

Lonser らの報告<sup>2)</sup>によると、脳脊髄血管芽腫の平均(範囲)発症年齢は、部位別でそれぞれ、小脳 33(9~78)歳、脳幹 32(12~46)歳、脊髄 33(12~66)歳である。このデータをもとに、他の臓器病変の発症が先行し、VHL 病と診断された場合は、11 歳から脳脊髄 MRI(造影 T1、T1、T2、Flair 像)を 2 年に 1 回行う。症候性腫瘍もしくは無症候性腫瘍(小脳:2cm 以上、脊髄 1cm 以上)が発見された時点で摘出術もしくは定位照射を行う。そのサイズ以下の無症候性腫瘍でも嚢胞や腫瘍周囲に浮腫を伴う場合は急速に増大する可能性があるため<sup>1,3,9)</sup>、半年~1 年に 1 回の経過観察を行う。

## 2.外科的治療

### 要約

- 中枢神経系の血管芽腫は症候性のものは脳幹深部髄内腫瘍を除いて手術摘出を行う。
- 無症候性腫瘍には原則的には症候性となったときに行うが脊髄腫瘍では 1cm 以上、または増大傾向があるものは無症状でも手術が推奨される。

### 解説

中枢神経系の血管芽腫は主に小脳、脳幹、脊髄に発生する。MRI にて腫瘍が確認された症候性のものは脳幹深部髄内腫瘍の場合を除いて基本的に腫瘍摘出術が推奨される。脊髄腫瘍と脳幹部腫瘍

は症状が進行すると摘出を行っても症状の著明な改善が少ないことから、症状が軽度であるうちに摘出手術を考慮する。

実質性の腫瘍は全摘出を行い、嚢胞を伴う腫瘍は、壁在結節のみ摘出する。

無症候性の腫瘍に関しては、腫瘍実質・嚢胞ともに一定速度で増大するとは限らず、ある時期に急速に増大することがあるので定期的な MRI 検査を継続することが重要である。また嚢胞は実質腫瘍よりも増大速度が速いため注意が必要である<sup>1,3,9)</sup>。

小脳の無症候性腫瘍は症候性になってから手術を行うことを原則とするが、1)直径が 2cm 以上、2)画像上腫瘍または嚢胞の急速に拡大をみたものは無症候性であっても手術による摘出が推奨される<sup>1,3,4,9)</sup>。

脊髄腫瘍は無症候性でも、1)1cm 以上、2)腫瘍の周辺に浮腫を伴うもの、または 3)定期的な MRI により腫瘍または嚢胞の増大がみられるものは摘出を行う<sup>3,5-7,9)</sup>。

脳幹部腫瘍は、症候性または 1cm 以上の無症候性のもので、なおかつ脳幹表面に位置するものは早期手術による摘出術を考慮する。脳幹深部に存在するものは手術による摘出が困難なものもあり放射線治療も考慮する(第 9 章 フローチャート参照)<sup>3,8,9)</sup>。

VHL 病の症例では、血管芽腫の手術を複数回受ける事が多く、かつ、手術回数が増えるたびに、神経所見が悪化していく傾向がある。長期的視野に立って、手術適応を考える必要がある<sup>10)</sup>。

血管芽腫に対して、血管内治療として術前塞栓術を行う事で、術中出血量を減らす事ができた症例も報告されている。しかし、A-Vシャントの強い症例では、先に静脈が詰まってしまい、塞栓術後の出血で予後不良となる症例も報告されており、適応は慎重を要する。<sup>11,12)</sup> 流入動脈がはっきりして、血行を遮断することが危険でなく、かつ手術中初期の段階で流入動脈を切断することが技術的に困難と判断される場合に、術前塞栓術の適応を考える。

### 3.放射線治療

#### 要約

- 外科手術が困難な場合、定位放射線治療が考慮される。
- 脊髄・脳幹部発生のもも含めて効果は期待される。
- 無症候性病変に対する予防的照射は勧められない。
- 腫瘍制御率は治療後5年で8割ほどである。
- 拡大する嚢胞には適切な治療法ではない。

#### 解説

放射線治療は、症候性となったものあるいは増大傾向を続ける腫瘍に対して、手術摘出リスクが高く適応でないと判断される時に第 2 選択肢として用いられる。文献上の報告例では定位放射線治療による腫瘍制御率(少なくとも腫瘍が増大しない)は治療後 5 年で 80%以上である<sup>13-26)</sup>。2009 年の Moss らの報告では、定位放射線治療をされた 31 例 82 病変での局所制御率は、3 年で 85%、5 年で 82%であったとされる<sup>18)</sup>。5 例で放射線壊死(平均腫瘍辺縁線量 28.2Gy)が発生し、そのうちの 2 例が症候性であった。一方、照射前に症候性であった 41 病変中の 36 病変(88%)で臨床症状が改善した。しかし 2010 年に Asthagiri らは治療後 5 年の腫瘍制御率は Moss らの報告同様 83%であるが、10 年では 61%、15 年では 51%まで低下することを報告している<sup>25)</sup>。2015 年、Kano らの報告では、局所制御率は、3 年で 92%、5 年で 89%、10 年で 79%であった。VHL 病症例の方が、非 VHL 病症例よりも、腫瘍体積が小さい内に照射していることもあり、治療成績が良好な傾向であった<sup>26)</sup>。脊髄血管芽腫の治療成績は頭蓋内病変と同様である。拡大する嚢胞成分が問題となる例には放射線治療の選択は適切ではない。VHL 特有の問題は、定位放射線治療をした腫瘍に近接した部位に新たに腫瘍が増大した場合に、追加の照射では放射線照射野の重複が生じることである。

## 2 > 内耳リンパ嚢腫

### 要約

- 経過観察: 11 歳から 2 年毎に中枢神経系血管芽腫スクリーニングと同時に MRI と聴力検査にて診断する。

- 診断と治療: 診断は、症状・聴力検査・画像診断(MRI, CT)によって行われ、発見された場合は聴力低下に注意しながら積極的に手術を行う。

## 解説

### 1. 経過観察

VHL 病に伴う内耳リンパ嚢腫は、VHL 病患者の 3.6 ~ 16% に発症することが報告され<sup>27-30)</sup>、内耳リンパ嚢腫全体の 5 ~ 15% が VHL 病に伴うものとされる<sup>29)</sup>。VHL 病の場合、内耳リンパ嚢腫の発症時期は、11 ~ 63 歳で平均 22 歳頃と考えられるため<sup>2,28)</sup>、内耳リンパ嚢腫のスクリーニングは、11 歳から 2 年毎に中枢神経系血管芽腫のスクリーニングと同時に聴力検査 (audiometry) と頭部の高解像度 MRI (T1 強調像、造影 T1 強調像、T2 強調像、Flair 像) を行う<sup>2)</sup>。スクリーニングで内耳リンパ嚢腫が認められれば積極的に手術を行うことが薦められる<sup>31-33)</sup>。手術を行って腫瘍が残存している場合は再手術を行うか、放射線治療を行って、半年 ~ 1 年毎に聴力検査、MRI、CT にてフォローアップを行う。また片側の内耳リンパ嚢腫を伴う VHL 病患者の約 30% は対側の内耳リンパ嚢腫もいずれ発症するため<sup>29)</sup>、片側の内耳リンパ嚢腫を治療した場合は、対側も含め 1 年毎に MRI、聴力検査にて経過観察する。

### 2. 診断と治療

内耳リンパ嚢腫の診断は、臨床症状、画像診断、聴力検査 (audiometry) により行う。臨床症状は、聴力低下 (95%)、耳鳴 (92%)、眩暈 (62%)、耳閉感 (29%)、顔面神経麻痺 (8%) を呈する<sup>33)</sup>。画像診断では描出されない微小な内耳リンパ嚢腫も存在するが<sup>34)</sup>、内耳リンパ嚢腫が画像診断で描出され

ている場合は、頭部 MRI の造影 T1 強調像で造影病変として描出され (100%)、微小な内耳リンパ嚢腫は頭部 MRI の Flair 像で膜迷路内の血腫を示唆する高信号として描出される(38%)<sup>32)</sup>。頭部の高解像度 CT では内リンパ管の骨融解像として描出される<sup>31)</sup>。聴力検査では、段階的な聴力低下(43%)または急速進行性の聴力低下(43%)を認め、緩徐進行性の聴力低下(14%)は少ない<sup>33)</sup>。早期の内耳リンパ嚢腫では、比較的低音域から聴力が障害される傾向がある<sup>33,34)</sup>。

内耳リンパ嚢腫の治療は、原則として外科的切除である<sup>31-33)</sup>。腫瘍は小さくても突然聴力消失をきたすことがあるので発見されたら治療を早期に計画する<sup>31, 33)</sup>。一度聴力を失えばその回復は非常に困難であり、早い段階で症状を監視し慎重に対処することは聴覚を温存するためには重要である。手術方法は、腫瘍の大きさによって異なるが、多くの場合(73%)後迷路錐体切除法(retrolabyrinthine petrosectomy)により行われ<sup>31, 32)</sup>、腫瘍を摘出する。腫瘍が小さく内耳リンパ嚢内に留まっていれば聴力の温存が可能である<sup>31)</sup>。別の手術アプローチとして経耳法(12%)、前/後 S 状静脈洞法(9%)、経迷路あるいは側頭下/経迷路法(6%)で行われる場合もある<sup>32)</sup>。易出血性で大きな腫瘍では術前に塞栓術が有効な場合がある<sup>32)</sup>。術後の症状では、聴力は術後 97%で不変か改善し、低下は 3%であった。眩暈は術後 86%で消失し、14%で改善した。耳鳴は、術後 96%で消失したが、4%では不変であった。耳閉感は 術後 77%で消失したが、23%では不変であった。顔面神経麻痺は術後 75%で改善したが 25%では不変であった<sup>32)</sup>。放射線治療は

腫瘍が残存した場合に行われることがあり、その効果は定まっていないものの有用性が示唆されている<sup>32)</sup> (第9章フローチャート参照)。

### 3 > 網膜血管腫

#### 要約

- 新生児より経過観察を開始する。
- 眼底検査により診断するが、蛍光眼底造影検査などの補助検査も重要である。
- 治療の基本は網膜光凝固であり合併症に対して手術を行う。傍視神経乳頭型では網膜光凝固が不可能な場合もある。

#### 解説

##### 1. 経過観察<sup>35, 36)</sup>

新生児で眼底検査を行う。眼底病変を認めない場合、3年毎に観察する。病変を認め視力に影響を及ぼす場合は適宜、影響を及ぼす可能性の低い場合は1年毎に観察する。

他臓器病変を認めたため眼底検査を行う場合は、病変を認めなければ2年毎に観察する。病変を認め視力に影響を及ぼす場合は適宜、視力に影響を及ぼす可能性の低い場合は1年毎に観察する。

##### 2. 検査<sup>35, 36)</sup>

眼底検査と細隙灯顕微鏡検査により診断する。病変を認める場合は蛍光眼底造影検査、網膜光干渉断層検査、超音波検査を行う。

### 3.治療

#### a. 周辺部型

網膜滲出性病変があれば網膜光凝固を行う<sup>37)</sup>。網膜光凝固には病巣血管凝固と栄養血管凝固の2種類がある。合併症に対しては強膜内陥術や硝子体手術を行う。網膜冷凍凝固については慎重な実施が望ましい。

#### b. 傍視神経乳頭型

網膜滲出性病変を認め網膜光凝固可能な場合は網膜光凝固を行う<sup>37)</sup>。不可能な場合の治療法は確立されていない。生物学的製剤硝子体注射<sup>38)</sup>や光線力学療法<sup>39)</sup>の効果が報告されているが、各施設の倫理委員会で審査を受ける必要がある(第9章 フローチャート参照)。

## 4 > 褐色細胞腫

### 要約

- VHL病2型家系では、2歳より問診と尿・血液のホルモン検査を開始、10歳より画像検査を導入し他の腹部病変と同時にスクリーニングを行う。
- 手術では可能な限り副腎部分切除を行い、皮質機能温存をはかる。また腹腔鏡などの低侵襲手技がすすめられる。

### 解説



VHL では褐色細胞腫の発症がない家系(1 型家系、VHL type1)と、好発する家系(2 型家系、type2)が知られており、後者では 90%以上の患者で褐色細胞腫の発症がみられる家系もある<sup>40, 41)</sup>。発症年齢は 3 歳と早期からみられることがある。一方、VHL 例は一般例よりホルモン活性、臨床症状が軽いものが多い<sup>42-46)</sup>。

## 1.経過観察

家族歴より発症の可能性がある場合(VHL type2 家系)。

a. (2 歳 ~ 生涯): 1×/年で、

1. 問診(褐色細胞腫に特有な症状の聴取)

2. 生化学検査

1. (スクリーニング検査)随時尿メタネフリン・ノルメタネフリン(Cr 補正)(基準値上限の 3 倍以上を陽性)

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

3. 血中カテコールアミン検査(基準値上限の 2 倍以上を陽性)

b. (10歳以上で画像検査導入、他の腹部病変も同時にスクリーニング):

腹部超音波 1×/年、腹部 MRI 1×/2～3年

c. (20歳以上～生涯):

腹部 CT 1×/1～2年

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

## 2. 診断と治療

診断は一般例の褐色細胞腫と同様に行う。一方、画像検査で偶然みつかった、小さな非機能性のものでは経過観察が可能である。この場合、～1×/6カ月のフォロー検査を行い、1)生化学検査が陽性化、2)腫瘍が3.5cm以上に増大、あるいは、3)他の手術を予定する時点で褐色細胞腫の手術をすすめる<sup>47)</sup>。治療は通常例と同様に切除手術を行う。VHLでは同時性、異時性に多発し、複数回の手術の可能性があるので、可能な限り部分切除により副腎皮質機能の温存をはかる。また腹腔鏡などの低侵襲手技がすすめられる<sup>47, 48)</sup>。

## 3. 鑑別診断

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

酵素 ( Succinate Dehydrogenase : SDH ) 変異陽性傍神経節腫 ) など  
を考慮する。

## 5 > 腎腫瘍

### 要約

#### 経過観察

- 腎腫瘍診断のためのスクリーニングは 15 歳に開始し、生涯にわたり経過観察する。診断方法としては Dynamic CT (造影早期 CT) が推奨される。

#### 診断と治療

- 腫瘍径が 2cm を超えたところで治療を考慮する。治療法としては腎温存手術が推奨される。
- 腎嚢胞については、サイズにかかわらず経過観察が推奨される。

### 解説

#### 1. 腎腫瘍のスクリーニング(診断)および経過観察

VHL 病に伴う腎腫瘍の発症時期は 15 歳前後と考えられているため、腎腫瘍のスクリーニングは 15 歳に開始する。画像診断法としては、Dynamic CT が最も優れているが、腎機能障害がある場合は MRI を用いる。尚、VHL 病に伴う腎腫瘍と Birt-Hogg-Dube (BHD) に伴う腎腫瘍が両側性、多発性という面で類似するが、Dynamic CT で鑑別可能であるとされている。

経過観察中に腫瘍性病変が確認された場合、年 1 ~ 2 回画像診断を行い、腫瘍径が 2cm になるまで経過観察する。腫瘍径が 2cm になった段階で腎病変に対する治療を考慮する。腎内に腫瘍性病変を認

めない場合は、3年毎に画像診断を行う。腎腫瘍は生涯にわたって発症のリスクがあるため、経過観察については生涯にわたり行う必要がある。また、腫瘍の悪性化のため不良な予後を呈することもあり、注意が必要である。

## 2.腎腫瘍の治療

腫瘍病変(固形腫瘍および嚢胞内腫瘍)が2cm以上になった時点で、腫瘍に対する治療を勧める。以前は、欧米のガイドラインに従い3cmを基準としていたが、腎温存手術を考えた場合小径で治療を開始したほうが有利なこと、近年凍結療法のような低侵襲治療が可能になったことを考慮して、2cmをカットオフとすることとした<sup>45)</sup>。手術の基本は、腎温存手術(腎部分切除術または腫瘍摘出術)であるが、腫瘍の存在部位(中心部発生例など)、腫瘍発見時の腫瘍径が大きいものや腫瘍数が多数であるなどの理由で腎温存手術が技術的に困難な場合は腎全摘除術も選択される<sup>46)</sup>。また近年施設によっては凍結治療が実施可能となっている。腎嚢胞については、サイズにかかわらず経過観察が推奨される(第9章 フローチャート参照)。

## 6 > 膵神経内分泌腫瘍

### 1.経過観察

#### 要約

- 包括的な腹部臓器の経過観察の一環として15歳よりDynamic CT検査を行う。
- P-NETのない場合、3年毎に腹部Dynamic CT検査を行う。
- P-NETがあり、遠隔転移のない場合は治療適応について検討する。

6～12カ月後に腹部 Dynamic CT を再検し、2つの予後因子( 最大腫瘍サイズ 2cm、腫瘍の倍増速度 500 日)の数により次回の検査時期ならびに治療適応を決定する。

- 予後因子 = 0: 2～3年後に腹部 Dynamic CT 検査を行う。
- 予後因子 = 1: 6～12カ月後に再度腹部 Dynamic CT 検査を行う。
- 予後因子 = 2: 治療を行う。
- P-NET があり、遠隔転移を伴っている場合、治療を行う。

## 解説

VHL 病の 8～17%の症例において膵神経内分泌性腫瘍 (pancreatic neuroendocrine tumor; P-NET)の合併がみられる<sup>51)</sup>。VHL 病に合併する P-NET のほとんどは非機能性で無症候性であるが<sup>51-53)</sup>、若年より腹部のサーベイランス検査が開始されるため、一般の非機能性 P-NET に比べ早期に発見されることが多く<sup>54)</sup>、また、診断時に遠隔転移のみられる症例は 11～20%と少ない<sup>54)</sup>。VHL 病の有無によらず P-NET の発育は一般に緩徐である。P-NET が死亡原因となる症例は NIH(National Institutes of Health)における検討によると<sup>52)</sup>、VHL 病全体の 0.3%(総数 633 例での検討)、P-NET を合併した VHL 病の 1.9%(総数 108 例での検討)であり、予後は比較的良好である<sup>52)</sup>。VHL 病における P-NET は褐色細胞腫との合併が多い傾向にあるが<sup>54, 55)</sup>、定説は得られていない<sup>56)</sup>。

これまで P-NET を合併した VHL 病の最年少報告例は 12 歳(女性)で<sup>57)</sup>、16 歳の報告例<sup>52)</sup>が続く。腎腫瘍に対するサーベイランスは 15 歳から開始されること、放射線被曝の影響、造影剤による腎障害などを考慮し、包括的な腹部臓器のサーベイランスとして 15 歳より腹部

Dynamic CT 検査を開始する(第 9 章 経過観察フローチャート参照)。小さい P-NET の描出感度は Dynamic CT 検査が最も優れているが<sup>58)</sup>、超音波内視鏡(EUS)が最も優れているとの報告もある。肝転移病変では MRI が有効なこともある<sup>59)</sup>。

初回の腹部 CT サーベイランス(15 歳時)において P-NET のない場合は、3 年後(毎)の腹部 Dynamic CT 検査が推奨される。本邦の最近の疫学調査によれば、P-NET 診断時に遠隔転移が認められた症例は、7.5%と VHL 病のない P-NET 患者と比較し少ない<sup>60)</sup>。P-NET があり、遠隔転移を伴っている症例は治療適用となる(下記「診断と治療」を参照)。P-NET のサーベイランスにおいて問題となるのは、P-NET があり遠隔転移のない症例の取り扱いである。一般の非機能性 P-NET は、すべて手術の適応と考えられている<sup>61, 62)</sup>、また 型多発性内分泌腺腫症患者に発症した非機能性 P-NET も、肝転移が認められる前に早期に手術すべきと考えられている<sup>63)</sup>。しかし VHL 病における P-NET は、1)多発あるいは再発が多いこと、2)VHL 病では腎腫瘍合併例も少なくなく、それだけで複数回の手術が必要なことがあることから P-NET 手術適応の決定には慎重を要する。

P-NET を合併した VHL 病の予後因子として、最大腫瘍径 3cm、VHL 遺伝子エクソン 3 の変異、腫瘍の倍増速度 500 日の 3 つが報告されている<sup>52)</sup>。これら 3 つの予後因子のない症例あるいは 1 因子のみを有する症例では遠隔転移がみられないのに対し、2 因子をもつ症例では 33%、3 因子を有する症例では 67%に遠隔転移が見

られる<sup>52)</sup>。しかし、遺伝子検査は全症例で施行されないこと、遺伝子異常の検出率は80%程度であることより<sup>64)</sup>、わが国のVHL病サーベイランスに遺伝子検査結果を含むのは時期尚早と考えられる。

一方、腫瘍の最大径、倍増速度は、手術適応を判断するうえで重要な因子である。P-NETがあり遠隔転移のない症例では、腫瘍の増殖速度の判定のため、6～12カ月後に再度腹部Dynamic CT検査を行う。この際、腫瘍径 2cm の症例ではより短い検査間隔(6カ月後)、腫瘍径 < 2cm の症例では1年後の再検査が推奨される。なお、上記のように遺伝子検査結果を予後因子から除外したこと、2cm径のP-NETでも遠隔転移のある症例があること<sup>52)</sup>、一般の(VHL病のない)非機能性P-NETでは腫瘍径にかかわらず手術が推奨されていること<sup>61, 62)</sup>を考慮し、予後因子における最大腫瘍径を2cm以上とした。

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

## 2. 診断と治療

### 要約

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

## 解説

WHOではP-NETを生物学的活性、転移の有無、Ki-67/MIB-1 指数、病理組織学的分化度、血管への浸潤、腫瘍径に基づいて、高分化型膵神経内分泌腫瘍、高分化型膵神経内分泌癌、低分化型膵神経内分泌癌に分類してきた。(表 1)<sup>65, 67)</sup>。WHO 分類は2010年にさらに改訂され、NET G1、G2、NEC(neuroendocrine carcinoma)と分類された。旧分類との対比を表 2 に示す<sup>67)</sup>。また、VHL病におけるP-NETはほとんど非機能性である。またVHL病にNECを合併することは非常に少ない。上記のサーベイランスにより治療適応ありとされる症例には以下の原則に従い治療を行う(第9章 治療フローチャート参照)。すなわち、遠隔転移の有無にかかわらず、切除可能な腫瘍は核出術を行う。手術は腫瘍核出術を基本とし、可能な限り膵機能を温存する術式を考慮する。また、P-NET の手術に際し、他の腹部臓器の合併疾患に対する手術時期も考慮する。手術不可能、非根治手術または術後に再発した症例では組織学的検索を行う。2013年



に本邦ではじめて「膵・消化管神経内分泌腫瘍(NET)診療ガイドライン」が発表されたが<sup>68)</sup>、WHO 分類 2010 における NET G1、G2 の場合、分子標的薬のエベロリムス(アフィニートル)やスニチニブ(スーテント)が推奨されている NEC の合併は非常に少ないが、その場合ガイドラインに従って化学療法を行う<sup>68)</sup>。Octreotide(サンドスタチン LAR)投与が切除不能の高分化型非機能性の中腸神経内分泌腫瘍の予後を改善したとの報告がある(PROMID 試験)<sup>69)</sup>が、非機能性 P-NET における Octreotide の腫瘍進展抑制効果については、有効とする報告があるも<sup>70)</sup>本邦で保険適応はない。なお、いずれの組織型でも肝転移が存在する場合は、塞栓術、ラジオ波焼灼などの局所療法も考慮すべきである<sup>60,71,72)</sup>。

表 1 P-NET の WHO 分類

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

表 2 膵内分泌腫瘍の WHO 病理組織分類(2000 年、2010 年)

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

NET : neuroendocrine tumor NEC : neuroendocrine carcinoma

## 7 > 膵嚢胞性病変(漿液性嚢胞腺腫)

### 要約

#### 膵嚢胞性病変の経過観察

- 臨床症状(他臓器の圧迫症状など)のない場合、特に経過観察の必要はない。

P-NET に対する経過観察に際し膵嚢胞性病変についても評価する。

#### 膵嚢胞性病変の診断治療

- 臨床症状(他臓器の圧迫症状)の出現時に切除術を考慮する。

### 解説

VHL 病の 7～71%の症例において膵嚢胞性病変がみられ、組織型の判明した症例ではほとんどが漿液性嚢胞腺腫(Serous cystadenoma: SCA)である<sup>73-75)</sup>。膵臓 SCA の悪性化はごくまれであり、嚢胞径が大きくなり他臓器の圧迫症状などの臨床症状が出現するまで、経過観察あるいは治療の必要はない<sup>76)</sup>。ただし、成人の VHL 症例では、悪性化する可能性のある他の膵嚢胞性病変(膵管内乳頭粘液性腫瘍および粘液性嚢胞腫瘍)との鑑別に注意が必要である。

## 8 > 精巣上体嚢腫

### 要約

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

### 解説

男性患者で 1 型、2 型にかかわらず同じ頻度で 25-60%の患者に 10 歳代で発生する。片側性、両側性、多発性である。平均 10×14mm 程度の大きさとなる。症状としては陰嚢の違和感などがあ

る。病的には拡張した精管の像であり多発性嚢胞を示す<sup>72)</sup>。両側性の場合には不妊症の可能性がある。ただし不妊を防ぐ方法はない。診断は触診と超音波検査によって行う<sup>76, 77)</sup>。鑑別診断は精巣腫瘍があげられる。悪性化の可能性はないため腫瘍摘出などの治療は必要なく保存的な経過観察でよい。(第9章 フローチャート参照)。

1. 中枢神経系血管芽腫

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

6. Kanno H, Yamamoto I, Nishikawa R, et al. Spinal cord hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *Spinal Cord*. 2009 ; 47(6) : 447-52.
7. Van Velthoven V, Reinacher PC, Klisch J, et al. Treatment of intramedullary hemangioblastomas, with special attention to von Hippel-Lindau disease. *Neurosurgery*. 2003 ; 53 : 1306-14.
8. Weil RJ, Lonser RR, DeVroom HL, et al. Surgical management of brainstem hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg*. 2003 ; 98(1) : 95-105.
9. Lonser RR, Butman JB, Huntoon K, et al. Prospective natural history study of central nervous system hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg*. 2014; 120:1055-1062.
10. Kanno H, Kuratsu J, Nishikawa R, et al. Clinical features of patients bearing central nervous system hemangioblastoma in von Hippel-Lindau disease. *Act Neurochir*. 2013;155: 1-7
11. Sakamoto N, Ishikawa E, Nakai Y, et al. Preoperative endovascular embolization for

hemangioblastoma in the posterior fossa. *Neurologia medico-chirurgica*. 2012;52:878-84.

12. Montano N, Doglietto F, Pedicelli A, et al. Embolization of hemangioblastomas. *Journal of neurosurgery*. 2008;108:1063-4; author reply 4-5.
13. Chang SD, Meisel JA, Hancock SL, et al. Treatment of hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease with linear accelerator-based radiosurgery. *Neurosurgery*. 1998 ; 43(1) : 28-34 ; discussion 34-5.
14. Jawahar A, Kondziolka D, Garces YI, et al. Stereotactic radiosurgery for hemangioblastomas of the brain. *Acta Neurochir(wien)*. 2000 ; 14(2 6 : )641-4; discussion 644-5.
15. Kano H, Niranjana A, Mongia S, et al. The role of stereotactic radiosurgery for intracranial hemangioblastomas. *Neurosurgery*. 2008 ; 63(3) : 443-50 ; discussion 450-1.
16. Koh ES, Nichol A, Millar BA, et al. Role of fractionated external beam radiotherapy in hemangioblastoma of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 ; 69(5) : 1521-6.

17. Matsunaga S, Shuto T, Inomori S, et al. Gamma knife radiosurgery for intracranial haemangioblastomas. *Acta Neurochir(Wien)*. 2007 ;149(10):1007-13; discussion 1013.
18. Moss JM, Choi CY, Adler JR Jr, et al. Stereotactic radiosurgical treatment of cranial and spinal hemangioblastomas. *Neurosurgery*. 2009 ;65(1):79-85; discussion 85.
19. Niemela M, Lim YJ, Soderman M, et al. Gamma knife radiosurgery in 11 hemangioblastomas. *J Neurosurg*. 1996 ;85(4):591-6.
20. Park YS, Chang JH, Chang JW, et al. Gamma knife surgery for multiple hemangioblastomas. *J Neurosurg*. 2005 ;10(2 Suppl):97-101.
21. Patrice SJ, Sneed PK, Flickinger JC, et al. Radiosurgery for hemangioblastoma: results of a multiinstitutional experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996 ;35(3):493-9.
22. Smalley SR, Schomberg PJ, Earle JD, et al. Radiotherapeutic considerations in the treatment of



- hemangioblastomas of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990; 18:1165-71.
23. Tago M, Terahara A, Shin M, et al. Gamma knife surgery for hemangioblastomas. *J Neurosurg.* 2005; 102(Suppl): 171-4.
24. Wang EM, Pan L, Wang BJ, et al. The long-term results of gamma knife radiosurgery for hemangioblastomas of the brain. *J Neurosurg.* 2005; 10(2 Suppl):225-9.
25. Asthagiri AR, Mehta GU, Zach L, et al. Prospective evaluation of radiosurgery for hemangioblastoma in von Hippel-Lindau disease. *Neuro-Oncol.* 2010; 12(1): 80-86.
26. Kano H, Shuto T, Iwai Y et al. Stereotactic radiosurgery for intracranial hemangioblastomas: a retrospective international outcome study. *J Neurosurg.* 2015; 122: 1469-1478

## 2.内耳リンパ嚢腫

27. Choo D, Shotland L, Mastroianni M, et al.  
Endolymphatic sac tumors in von Hippel-Lindau disease.  
J Neurosurg. 2004; 100:480-7.
28. Manski TJ, Heffner DK, Glenn GM, et al.  
Endolymphatic sac tumors. A source of morbid hearing  
loss in von Hippel-Lindau disease. JAMA. 1997; 277:  
1461-6.
29. Binderup ML, Bisgaard ML, Harbud V, et al. Von  
Hippel-Lindau disease (vHL). National clinical guideline  
for diagnosis and surveillance in Denmark. 3rd edition.  
Dan Med J. 2013; 60: B4763.
30. Bausch B, Wellner U, Peyre M, et al.  
Characterization of endolymphatic sac tumors and von  
Hippel-Lindau disease in the International Endolymphatic  
Sac Tumor Registry. Head Neck. 2016; 38: 673-679.
31. Kim HJ, Butman JA, Brewer C, et al. Tumors of the  
endolymphatic sac in patients with von Hippel-Lindau  
disease: implications for their natural history, diagnosis,  
and treatment. J Neurosurg. 2005; 102: 503-12.
32. Kim HJ, Hagan M, Butman JA, et al. Surgical  
resection of endolymphatic sac tumors in von

Hippel-Lindau disease: findings, results, and indications.  
Laryngoscope. 2013; 123:477-83.

33. Lonser RR, Kim HJ, Butman JA, et al. Tumors of the endolymphatic sac in von Hippel-Lindau disease. N Engl J Med. 2004; 350:2481-6.

34. Binderup ML, Gimsing S, Kosteljanetz M, et al. von Hippel-Lindau disease: deafness due to a non-MRI-visible endolymphatic sac tumor despite targeted screening. Int J Audiol. 2013; 52:771-5.

### 3. 網膜血管腫

35. Dollfus H, Massin P, Taupin P, et al. Retinal hemangioblastoma in von Hippel-Lindau disease: a clinical and molecular study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002; 43(9): 3067-74.

36. Webster AR, Maher ER, Moore AT. Clinical characteristics of ocular angiomatosis in von Hippel-Lindau disease and correlation with germline mutation. Arch Ophthalmol. 1999; 117(3): 371-8.

37. Singh AD, Nouri M, Shields CL, et al. Treatment of retinal capillary hemangioma. *Ophthalmology*. 2002; 109(10): 1799-806.
38. Aiello LP, George DJ, Cahill MT, et al. Rapid and durable recovery of visual function in a patient with von hippellindau syndrome after systemic therapy with vascular endothelial growth factor receptor inhibitor su5416. *Ophthalmology*. 2002; 109(9): 1745-51.
39. Schmidt-Erfurth UM, Kusserow C, Barbazetto IA, et al. Benefits and complications of photodynamic therapy of papillary capillary hemangiomas. *Ophthalmology*. 2002; 109(7): 1256-66.

#### 4.褐色細胞腫

40. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet*. 2003; 361(9374): 2059-67.
41. Chen F, Kishida T, Yao M, et al. Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene: correlations with phenotype. *Hum Mutat*. 1995; 5(1): 66-75.

42. Walther MM, Reiter R, Keiser HR, et al. Clinical and genetic characterization of pheochromocytoma in von Hippel-Lindau families: comparison with sporadic pheochromocytoma gives insight into natural history of pheochromocytoma. *J Urol.* 1999; 162(3 Pt 1): 659-64.
43. Gimenez-Roqueplo AP, Lehnert H, Mannelli M, et al. European Network for the Study of Adrenal Tumours(ENS@T) Pheochromocytoma Working Group. Pheochromocytoma, new genes and screening strategies. *Clin Endocrinol(Oxf).* 2006; 65(6): 699-705.
44. Eisenhofer G, Lenders JW, Linehan WM, et al. Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *N Engl J Med.* 1999; 340(24): 1872-9.
45. Eisenhofer G, Walther MM, Huynh TT, et al. Pheochromocytomas in von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2 display distinct biochemical and clinical phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(5): 1999-2008.

46. Eisenhofer G, Huynh TT, Elkahloun A, et al. Differential expression of the regulated catecholamine secretory pathway in different hereditary forms of pheochromocytoma. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008 ; 295(5) : E1223-33.
47. Maranchie JK, Walther MM. Early identification of patients with von Hippel-Lindau disease at risk for pheochromocytoma. *Curr Urol Rep.* 2001 ; 2(1) : 24-30.
48. Yip L, Lee JE, Shapiro SE, et al. Surgical management of hereditary pheochromocytoma. *J Am Coll Surg.* 2004 ; 198(4) : 525-34 ; discussion 534-5.

## 5.腎腫瘍

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

## 6.膾神經內分泌腫瘍

51. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet*. 2003;361:2059-67.
52. Blansfield JA, Choyke L, Morita SY, et al. Clinical, genetic and radiographic analysis of 108 patients with von Hippel-Lindau disease(VHL) manifested by pancreatic neuroendocrine neoplasms(PNETs). *Surgery*. 2007;142: 814-8.
53. Hough DM, Stephens DH, Johnson CD, et al. Pancreatic lesions in von Hippel-Lindau disease: prevalence, clinical significance, and CT findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1994;162:1091-4.
54. Yamasaki I, Nishimori I, Ashida S, et al. Clinical characteristics of pancreatic neuroendocrine tumors in Japanese patients with von Hippel-Lindau disease. *Pancreas*. 2006;33:382-5.
55. Binkovitz LA, Johnson CD, Stephens DH. Islet cell tumors in von Hippel-Lindau disease: increased prevalence and relationship to the multiple endocrine neoplasias. *AJR Am J Roentgenol*. 1990;155:501-5.
56. Hammel PR, Vilgrain V, Terris B, et al. Pancreatic involvement in von Hippel-Lindau disease. *The Groupe*

Francophone d'Etude de la Maladie de von Hippel-Lindau. *Gastroenterology*. 2000 ; 119 : 1087-95.

57. Langrehr JM, Bahra M, Kristiansen G, et al. Neuroendocrine tumor of the pancreas and bilateral adrenal pheochromocytomas. A rare manifestation of von Hippel-Lindau disease in childhood. *J Pediatr Surg*. 2007 ; 42 : 1291-4.
58. Plockinger U, Rindi G, Arnold R, et al. European Neuroendocrine Tumour Society. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society(ENETS). *Neuroendocrinology*. 2004 ; 80 : 394-424.
59. Reznik RH. CT/MRI of neuroendocrine tumours. *Cancer Imaging*. 2006 ; 6 : S163-77
60. Igarashi H, Ito T, Nishimori I, et al. Pancreatic involvement in Japanese patients with von Hippel-Lindau disease: results of a nationwide survey. *J Gastroenterol* 49:511-16, 2014.
61. Triponez F, Goudet P, Dosseh D, et al. French Endocrine Tumor Study Group. Is surgery beneficial for



- MEN1 patients with small (1 < or = 2 cm), nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumor? An analysis of 65 patients from the GTE. *World J Surg.* 2006; 30: 654-62.
62. Lairmore TC, Chen VY, DeBenedetti MK, et al. Duodenopancreatic resections in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg.* 2000; 231: 909-18.
63. Imamura M. Recent standardization of treatment strategy for pancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol.* 2010; 16: 4519-4525.
64. Hattori K, Teranishi J, Stolle C, et al. Detection of germline deletions using real-time quantitative polymerase chain reaction in Japanese patients with von Hippel-Lindau disease. *Cancer Sci.* 2006; 97: 400-5.
65. Solcia E, Kloppel G, Sobin LH. *Histological Typing of Endocrine Tumours*, ed 2. WHO International Histological Classification of Tumours. Berlin: Springer, 2000.
66. Kloppel G, Anlauf M. Epidemiology, tumour biology and histopathological classification of neuroendocrine

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

71. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al.  
Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol.* 2008;9: 61-72.

72. Libutti SK, Choyke PL, Bartlett DL, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors associated with von Hippel Lindau disease: diagnostic and management recommendations. *Surgery.* 1998;124: 1153-9.

#### 7. 胰囊胞性病变(浆液性囊胞腺腫)

73. Hough DM, Stephens DH, Johnson CD, et al.  
Pancreatic lesions in von Hippel-Lindau disease: prevalence, clinical significance, and CT findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1994;162: 1091-4.

74. Hammel PR, Vilgrain V, Terris B, et al. Pancreatic involvement in von Hippel-Lindau disease. The Groupe Francophone d'Etude de la Maladie de von Hippel-Lindau. *Gastroenterology.* 2000;119: 1087-95.

75. Neumann HP, Dinkel E, Brambs H, et al. Pancreatic lesions in the von Hippel-Lindau syndrome. *Gastroenterology.* 1991;101: 465-71.

76. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease. Lancet. 2003;361:2059-67.

## 8.精巣上体嚢腫

77. Choyke PL, Glenn GM, Wagner JP, et al. Epididymal cystadenomas in von Hippel-Lindau disease. Urology. 1997;49(6):926-31.

## 9 各腫瘍の経過観察および治療フローチャート

表 各疾患の経過観察について(検査開始時期)

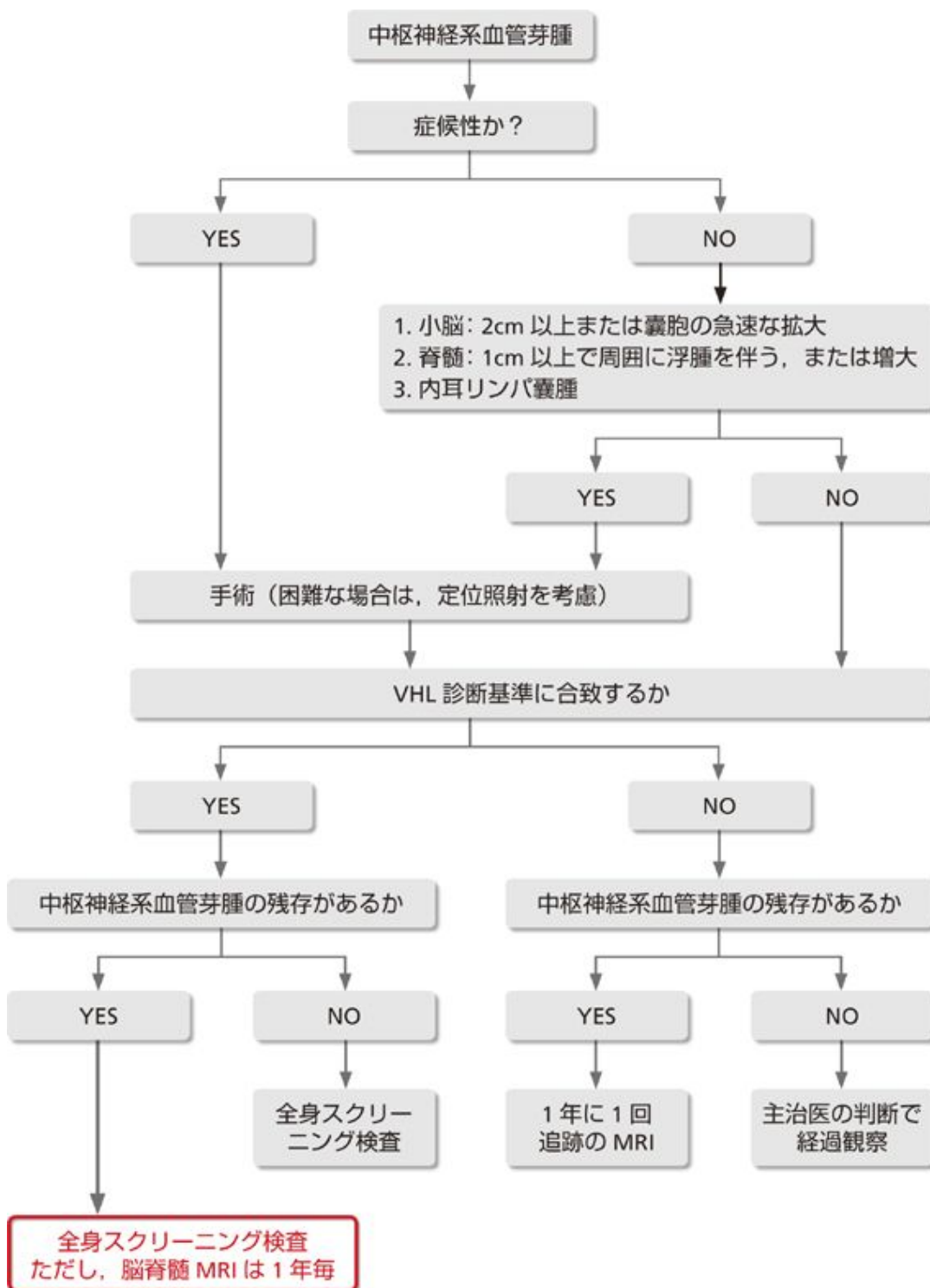
疾患名	0-9 歳	10-19 歳	20 歳以上
網膜血管腫	0 歳 ~ 眼底検査 < 病変なし > 3 年に 1 回 < 病変あり > 1 年に 1 回		
褐色細胞腫	2 歳 ~ 問診・生化学検査	1 年に 1 回 腹部超音波 2 ~ 3 年に 1 回 腹部 MRI	1 ~ 2 年に 1 回 腹部 CT
中枢神経系血管芽腫 (含む内耳リンパ腫)		11 歳 ~ 2 年に 1 回能脊髄 MRI	
腎腫瘍		15 歳 ~ 腹部 CT < 病変なし > 3 年に 1 回 < 病変あり > 1 年に 1-2 回	
副神経内分泌腫瘍 (膵嚢胞)		15 歳 ~ 腹部 CT < 病変なし > 3 年に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

腎機能障害がある場合は腹部 MRI

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

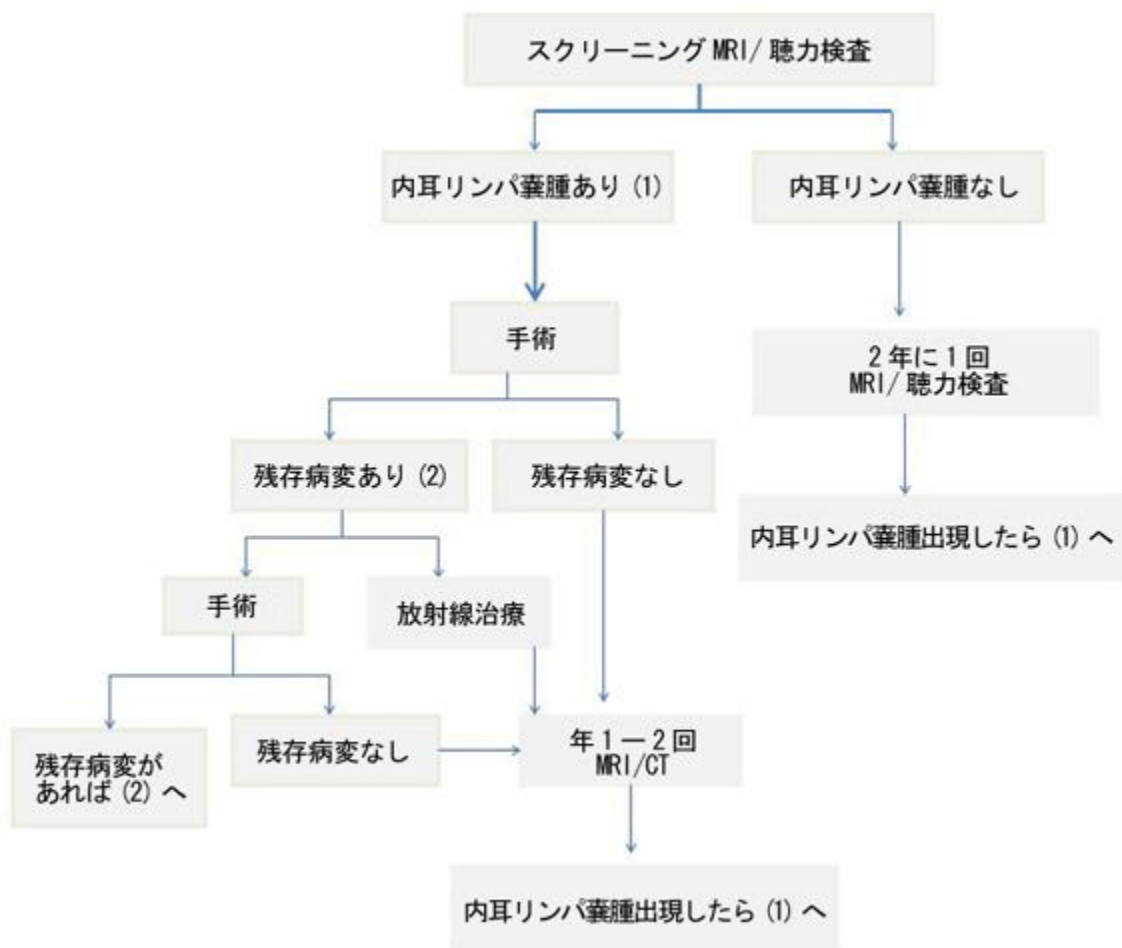
## 1 > 中枢神経系血管芽腫

診断・治療フローチャート



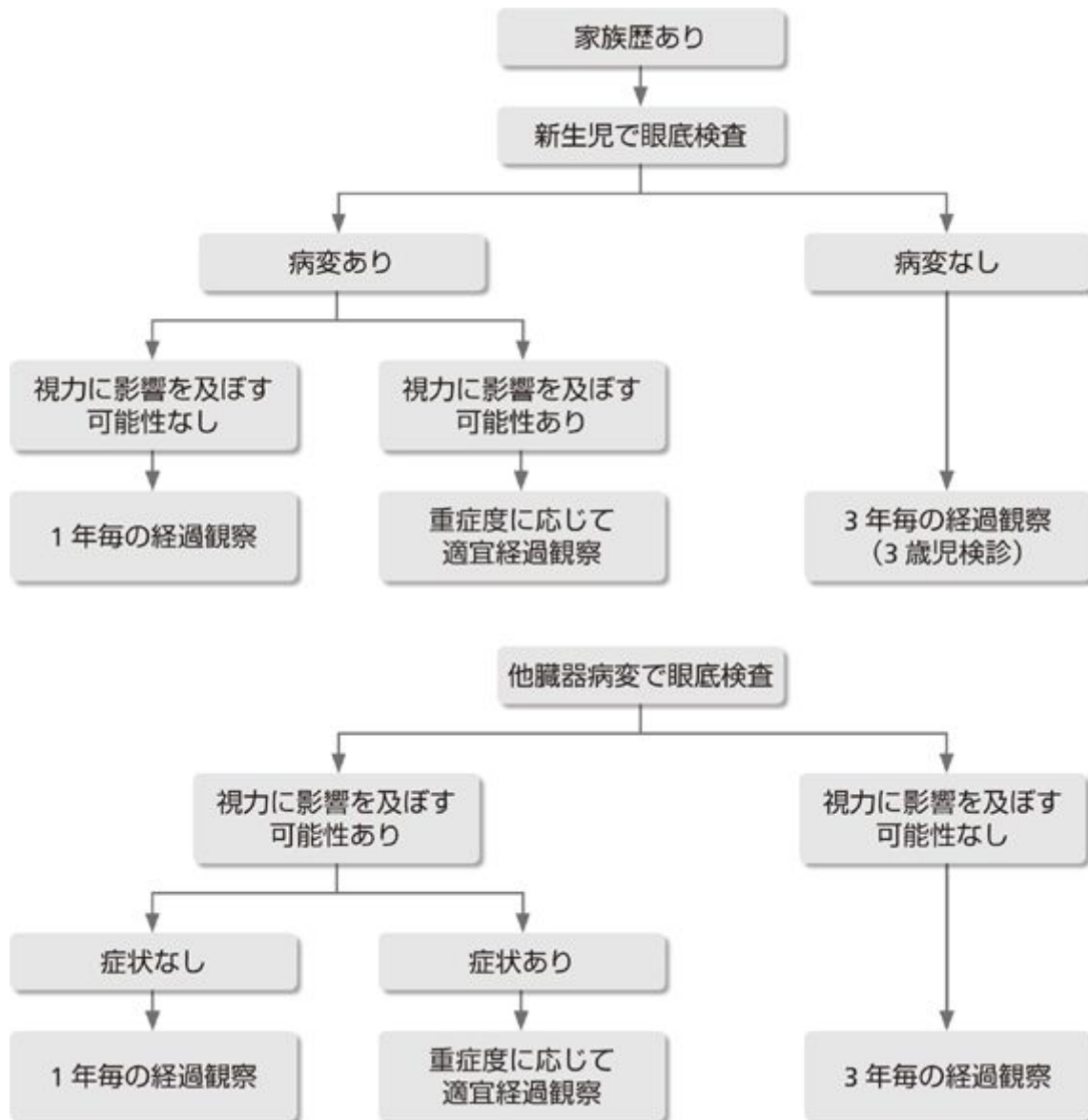
## 2 > 内耳リンパ嚢腫

診断・治療フローチャート



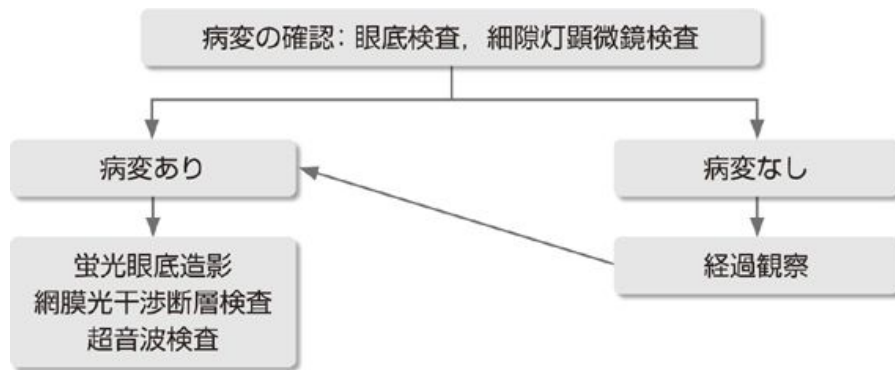
### 3 > 網膜血管腫

#### 1. 経過観察フローチャート

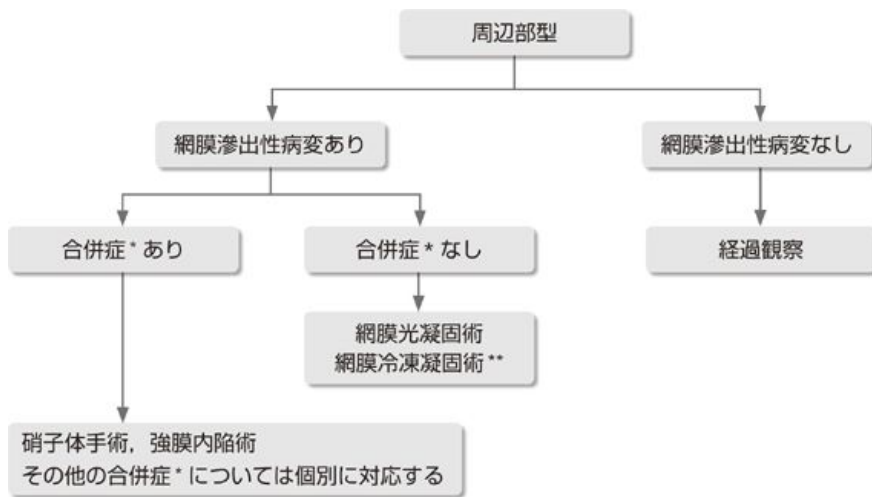




## 2.検査フローチャート



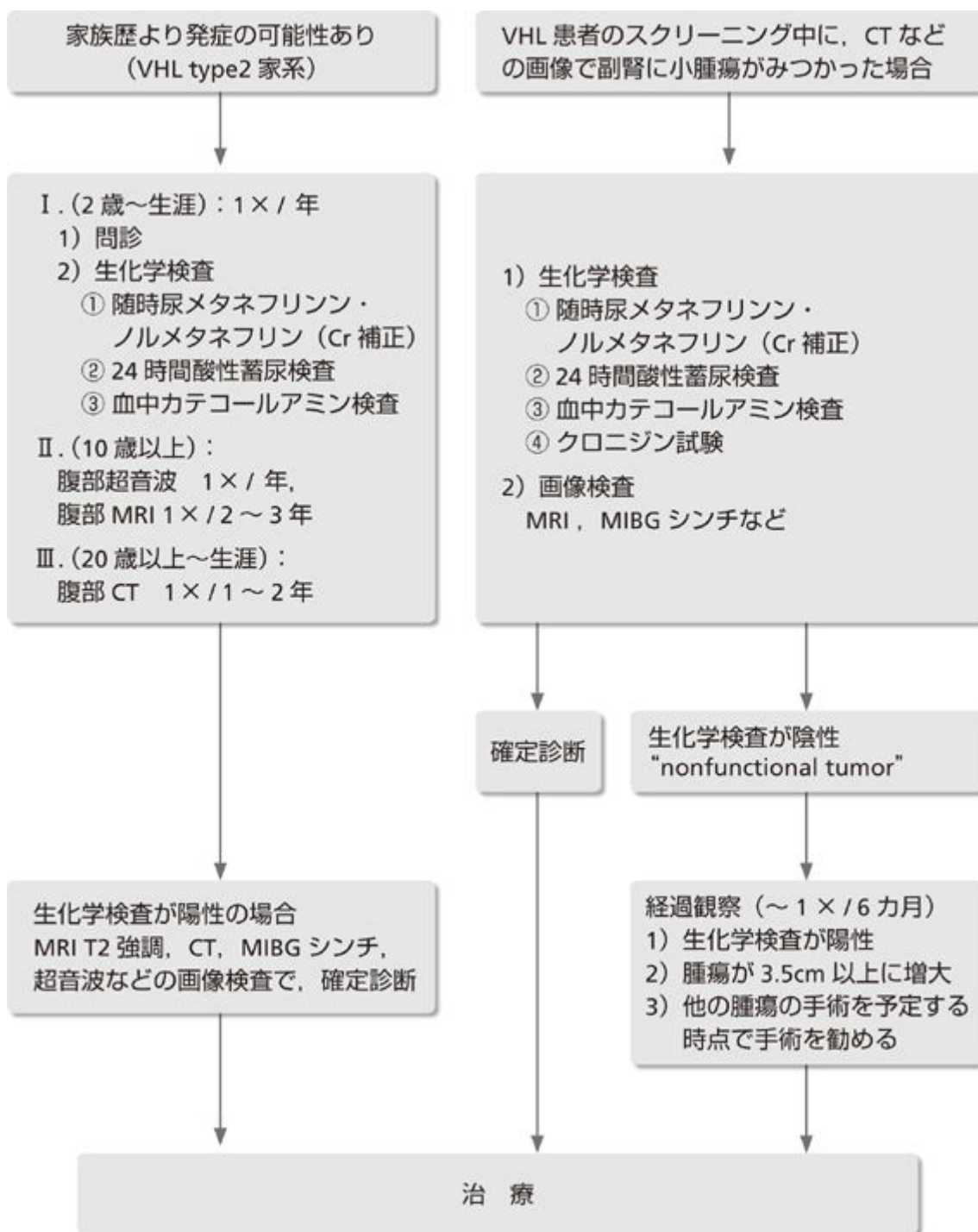
## 3.治療導入時期 目標:機能障害を最小限にする



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

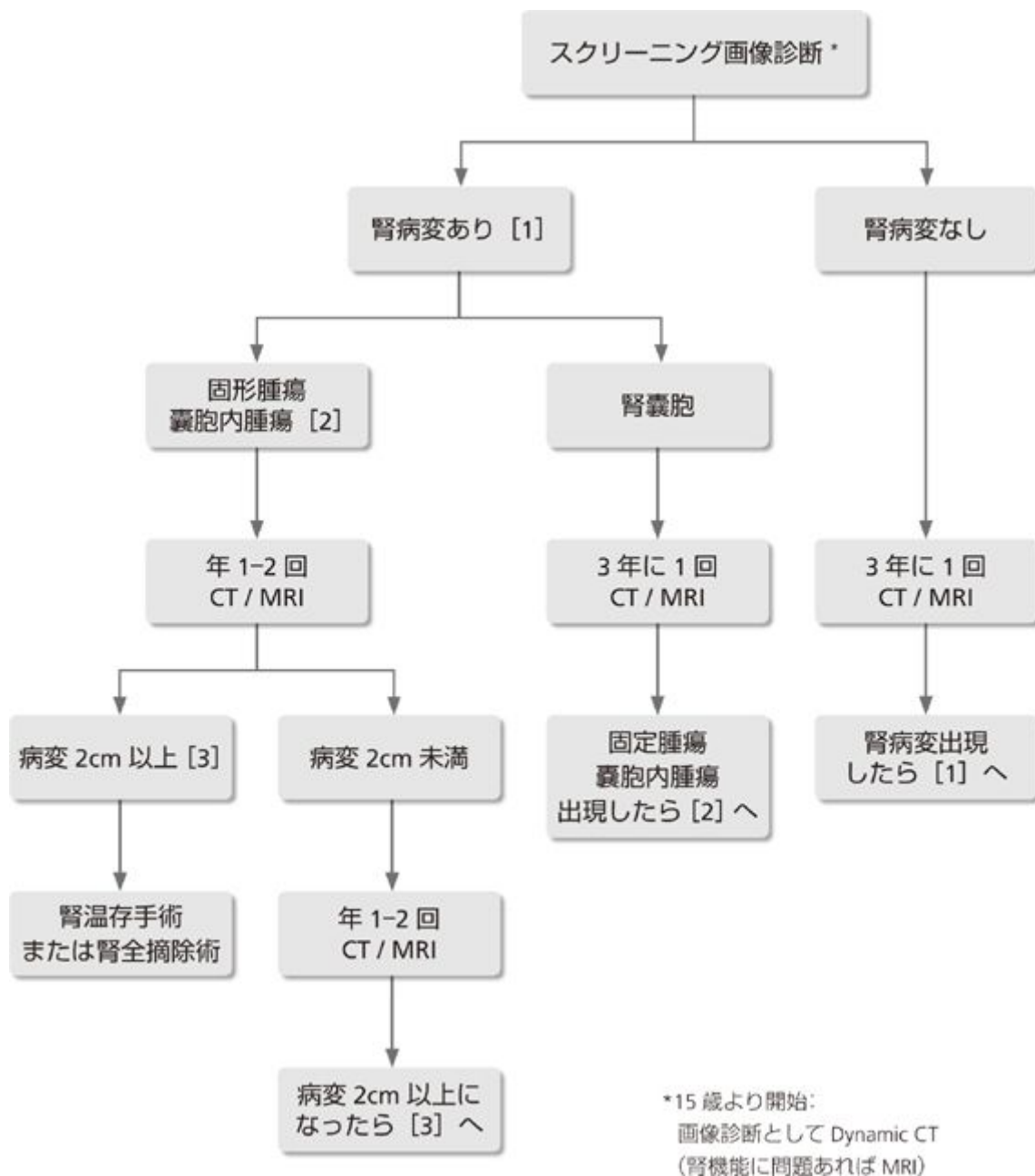
## 4 > 褐色細胞腫

### スクリーニングと治療フローチャート



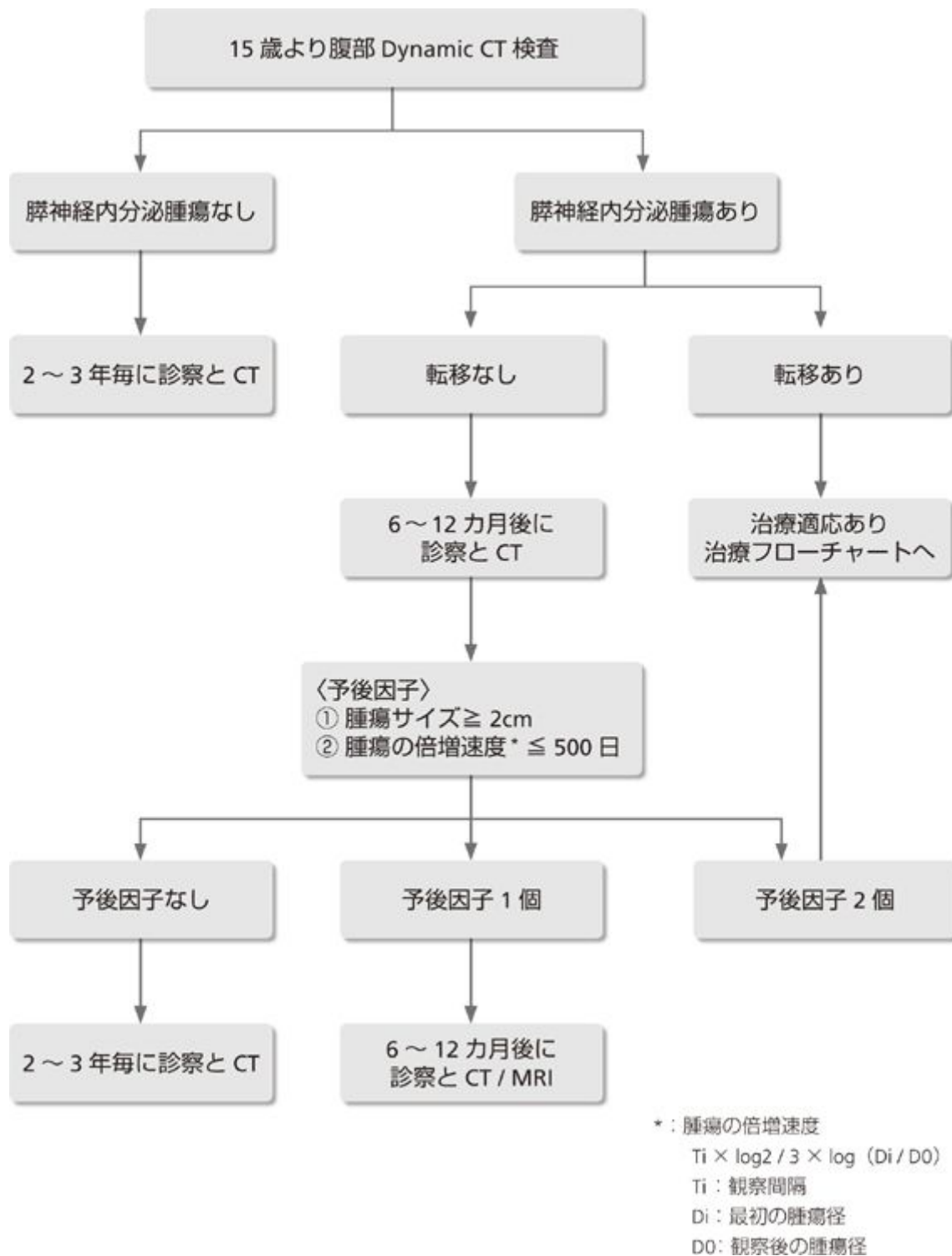
## 5 > 腎腫瘍

### 診断・治療フローチャート

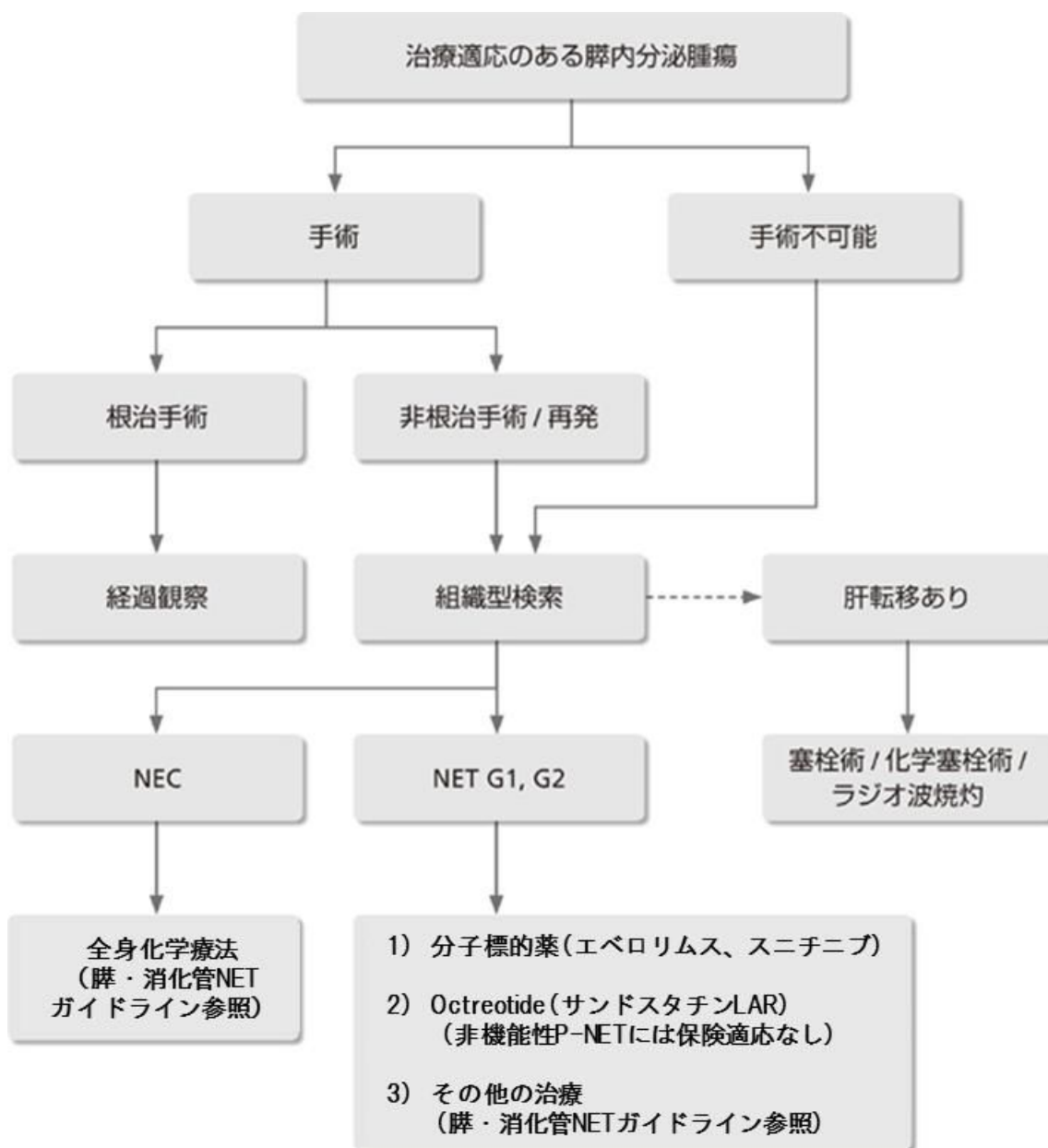


## 6 > 膵神経内分泌腫瘍

### 1. 経過観察フローチャート

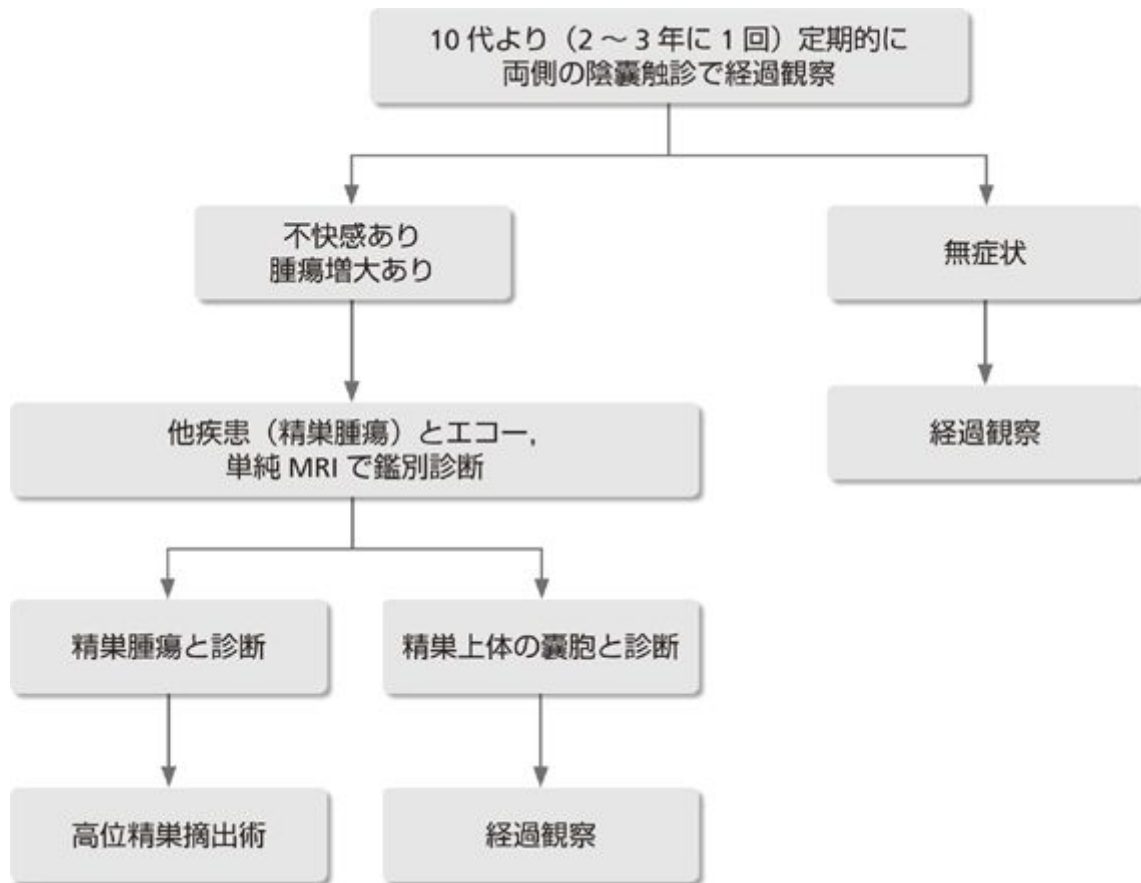


## 2.治療フローチャート



## 7 > 精巣上体嚢腫

## 経過観察フローチャート



*RET*遺伝学の検査解説文書



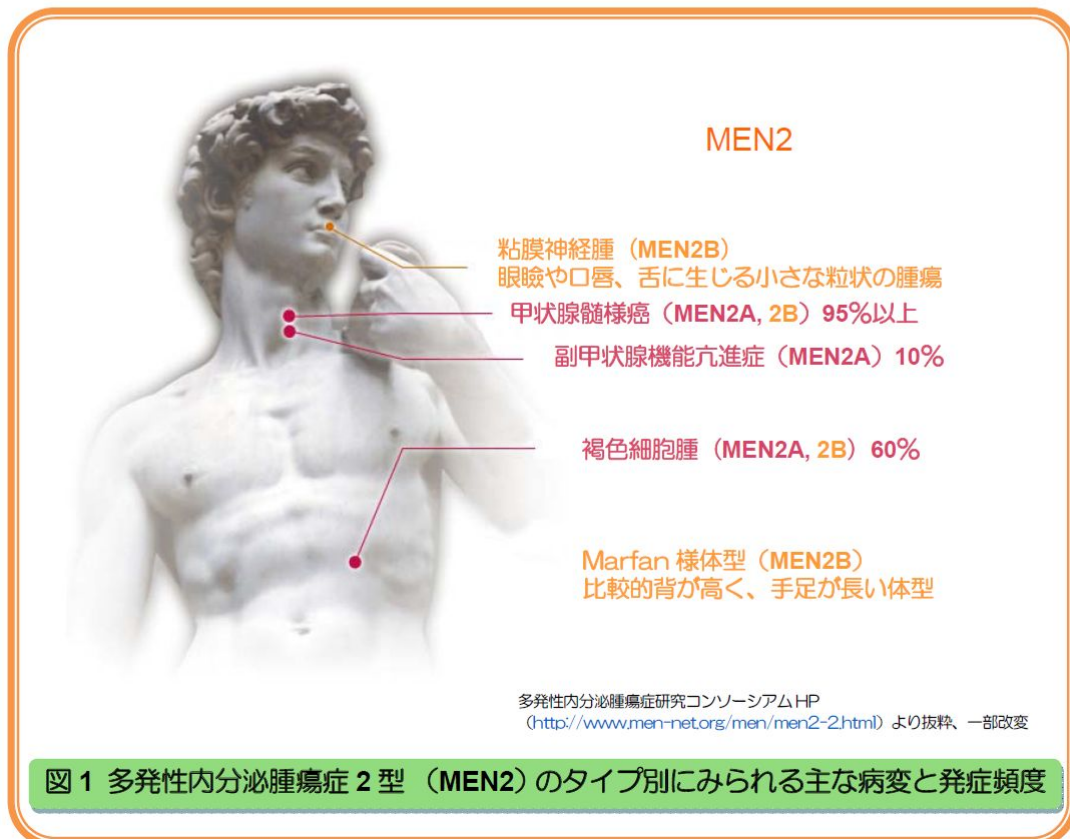
## 多発性内分泌腫瘍症 2 型と *RET* 遺伝子

### I. 臨床病変

多発性内分泌腫瘍症 2 型 (multiple endocrine neoplasia type 2 : MEN2)<sup>エムイーエヌ</sup> は甲状腺髄様癌、褐色細胞腫、副甲状腺機能亢進症を発生する常染色体優性遺伝性疾患である (図 1)。その臨床像から主に 2A、2B に分類できる。2A は甲状腺髄様癌、褐色細胞腫、副甲状腺機能亢進症が発症し、2B では甲状腺髄様癌、褐色細胞腫を発症し、Marfan 症候群様徴候、舌粘膜神経腫、腸管神経節腫、角膜神経肥厚などの特徴を合併する。また、家系内に甲状腺髄様癌のみを発症するものは家族性甲状腺髄様癌 (familial medullary thyroid carcinoma : FMTC) と呼んで便宜上区別しているが、褐色細胞腫や副甲状腺機能亢進症の発症が稀に報告されていることから考えると、MEN2A の浸透率の低い亜型である可能性が高い。

2A、2B、FMTC とも原因遺伝子は染色体 10 番長腕に位置する *RET* 癌原遺伝子であり、上記病型ごとに変異のホットスポットが決まっている。

生命予後は甲状腺髄様癌や褐色細胞腫により規定されるため、甲状腺癌死あるいは褐色細胞腫による突然死をいかに防ぐかが重要な問題である。



## II. 診断基準

1) 以下のうちいずれかを満たすものを MEN2 (MEN2A または MEN2B) と診断する。

- ① 甲状腺髄様癌と褐色細胞腫を有する。
- ② 上記 2 病変のいずれかを有し、一度近親者 (親、子、同胞) に MEN2 と診断された者がいる。
- ③ 上記 2 病変のいずれかを有し、*RET* 遺伝子の病原性変異が確認されている。

2) 以下を満たすものを FMTC と診断する。

家系内に甲状腺髄様癌を有し、かつ甲状腺髄様癌以外の MEN2 関連病変を有さない患者が複数いる。

注： 1 名の患者の臨床像をもとに FMTC の診断はできない。MEN2A における甲状腺髄様癌以外の病変の浸透率が 100% ではないため、血縁者数が少ない場合には、MEN2A と FMTC の厳密な区別は不可能である。MEN2B は身体的な特徴から MEN2A や FMTC と区別できる。

## III. 臨床診断

MEN2 の各病変はそれぞれ異なる時期に発症する。また、初発症状は非特異的であり (頸部腫瘍、高血圧等)、最初に出現した臨床症状を診察する可能性がある診療科は多岐にわたる。このため、単一の MEN2 関連病変を診断した際には、他の関連病変の有無について横断的な診療体制のもとで精査を進めることが本症の早期診断につながる。

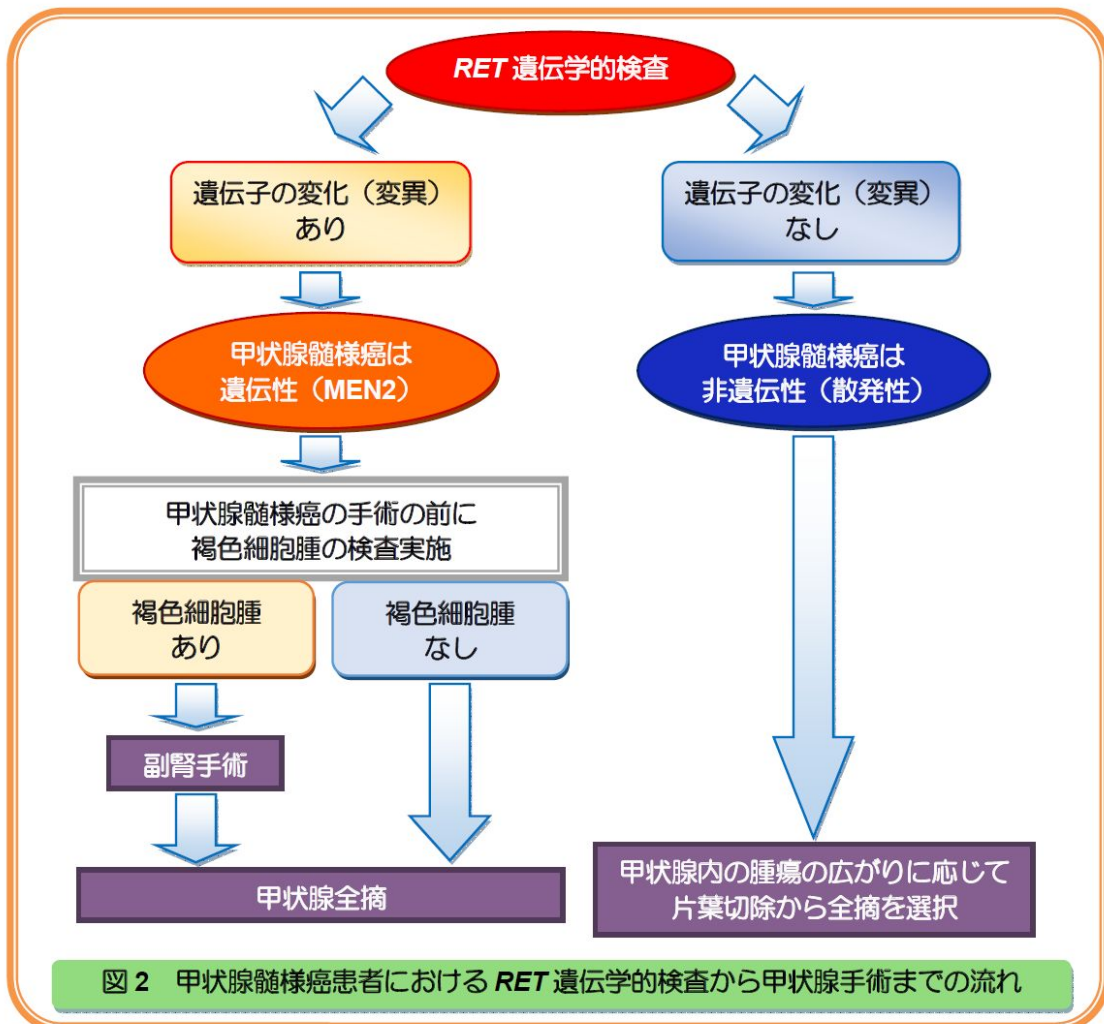
## IV. 診断後

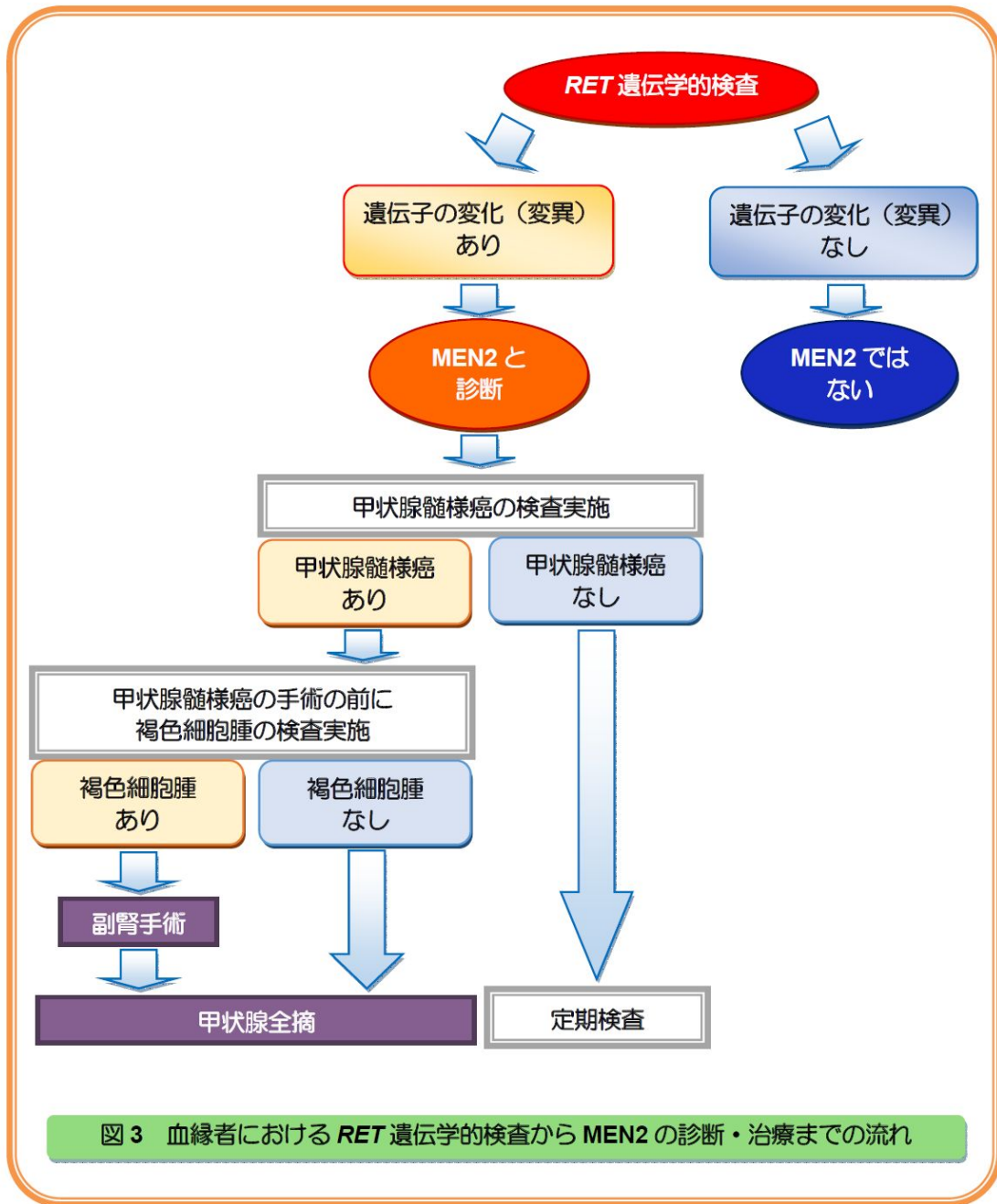
ひとたび MEN2 と診断がなされた場合には、外科的治療、薬物治療、定期的なサーベイランス、血縁者の発症前診断を含む遺伝子診断および遺伝カウンセリングなど、横断的かつ長期にわたる医療の提供が必要となる。本症のように有病率が低く、かつ多領域にわたる横断的な医療を要する疾患においては、本症の診療経験が豊富で、かつ遺伝子診断や遺伝カウンセリングを含めた包括的な診療体制が整備されている医療機関に患者を紹介したり、診療の助言を求めたりするなどの配慮が望ましい。

## V. MEN2 と RET 遺伝学的検査

本症に伴う内分泌腫瘍を臨床的に遺伝性と散発性に区別することは容易ではないものの、RET 遺伝学的検査でほぼ確実に鑑別できる。また、変異の部位から MEN2 の病型をある程度推定でき、特に甲状腺髄様癌においては甲状腺全摘術適応の有無を決定できる。したがって本遺伝学的検査は、MEN2 の確定診断と治療方針決定のため、MEN2 を疑う症例あるいはすべての甲状腺髄様癌を対象として行われている。ただし、RET 遺伝学的検査を行うにあたっては、保険適用と自費診療の区別が必要であり、その点に関しては「RET 遺伝学的検査の実施について」を参照のこと。甲状腺髄様癌患者におけるフローチャートを図2に、血縁者におけるフローチャートを図3に示す。

一方、過去に甲状腺髄様癌の診断治療を受けた症例であっても、遺伝学的検査が未施行のままとなっている症例が存在しているのも事実である。また最近の症例でも（特に術後はじめて髄様癌の病理診断がついた場合などにおいて）、遺伝学的検査が未施行のままであることも散見される。





## VI. 若年者の *RET* 変異保有未発症者

*RET* 変異が同定された患者の血縁者で、発症前遺伝子診断によって変異が同定されたが、まだいずれの病変も発症していない者を「*RET* 変異保有未発症者」と呼ぶ。甲状腺髄様癌の生涯浸透率は非常に高いので、特に若年者の *RET* 変異保有者で臨床的に甲状腺髄様癌が発症していないと考えられる場合に、どのような治療管理方針で臨むかが問題となる。これについては、主に欧米を中心としたデータが数多く報告されているが、日本人を対象としたデータはまだ報告されていない。したがって、日本の若年者に対する治療管理方針に関して、一定のコンセンサスを得るには至っていないのが現状である。

## VII. 褐色細胞腫

褐色細胞腫は、MEN2 の約半数程度に発症し、そのうちの約 60%は両側性である。変異コドンの部位により褐色細胞腫の発症率が大きく異なるのが特徴である。褐色細胞腫が判明した場合には適切な治療・管理が必要なのはいうまでもないが、褐色細胞腫未発症の *RET* 変異保有者に対する定期的な副腎サーベイランスも重要となる。また MEN2A における副甲状腺機能亢進症も、変異コドンの部位によって発症率はある程度高くなるので、副腎同様に定期的な副甲状腺サーベイランスが必要となる。

## VIII. *RET* 遺伝学的検査実施における留意点

*RET* 遺伝学的検査は、本疾患の診療においては欠かすことのできないものであるが、その実施にあたっては、遺伝カウンセリングを含めた慎重かつ丁寧な対応が必須である。詳細については「[RET 遺伝学的検査の実施について](#)」を参照のこと。

\*本文章は、多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック編集委員会編、多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック、pp.15-16, 96, 金原出版、東京、2013, を一部引用し、改変したものである。

### 作成者

- ・多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム
- ・平成 28 年度厚生労働科学研究費補助金「多彩な内分泌異常を生じる遺伝性疾患（多発性内分泌腫瘍症およびフォンヒッペル・リンドウ病）の実態把握と診療標準化の研究」班

## RET 遺伝学的検査の実施について

### I. RET 遺伝学的検査の対象

#### ■甲状腺髄様癌に対する RET 遺伝学的検査

平成 28 年 4 月より甲状腺髄様癌に対する RET 遺伝学的検査が保険収載された。診療報酬点数表によると、保険適用による RET 遺伝学的検査は、遺伝性甲状腺髄様癌（すなわち MEN2）が疑われる場合に限り算定できるようになっている。診療報酬点数は 3,8805,000 点である。留意点として、RET 遺伝学的検査は甲状腺髄様癌かどうかを診断する目的で行われる検査ではないので、甲状腺髄様癌の診断が確定していない段階での RET 遺伝学的検査は保険適用とならない。

甲状腺髄様癌には、遺伝性と散発性があり、RET 遺伝学的検査によりほぼ両者を確実に鑑別できる。甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2010 年版において、すべての髄様癌について、遺伝性か散発性かを鑑別する点において、RET 遺伝学的検査が強く推奨されている<sup>1)</sup>。

**すべての甲状腺髄様癌が RET 遺伝学的検査（保険適用）の対象になる。**

RET 遺伝学的検査の保険適用の対象となるのは、甲状腺髄様癌の診断が確定している場合に限られる。すなわち以下のいずれも満たしている必要がある。

1. 穿刺吸引細胞診で甲状腺髄様癌を疑う。
2. 血清カルシトニン（+CEA）が高値である。

不要な RET 遺伝学的検査や遺伝カウンセリングが行われないためにも、上記 2 ついずれも満たされた場合のみ実施すべきである。

RET 遺伝学的検査が保険収載されたことにより、MEN2 の認識が広まり、必要な方へ RET 遺伝学的検査が適切に使用され、診断・健康管理に活かされることが期待される。

#### ■血縁者に対する RET 遺伝学的検査

**甲状腺髄様癌が診断されていない血縁者に対しては  
自費診療である。**

変異がすでに確定している家系の血縁者で、甲状腺髄様癌をまだ発症していない場合、もしくは臨床検査\*が未施行で無症状かつ臨床的に甲状腺髄様癌の発症の有無が不明な場合は、RET 遺伝学的検査を受ける時点では患者ではないため、通常の医療の対象とはならず、遺伝学的検査は自費診療で行われる。

\* 頸部超音波検査、穿刺吸引細胞診、血清カルシトニン（+CEA）測定

## ■保険適用・自費診療の区別（表 1）

表 1 甲状腺髄様癌に対する *RET* 遺伝学的検査の保険適用・自費診療の区別

No.	発端者／血縁者	臨床検査*	臨床診断	保険適用／自費診療
A	髄様癌発端者	済	既発症	保険適用
B-1	変異がすでに 確定している家系の 血縁者	済	既発症	保険適用
B-2		済	未発症	自費診療
B-3		未施行	無症状かつ 発症の有無は不明	自費診療

\* 頸部超音波検査、穿刺吸引細胞診、血清カルシトニン（+CEA）測定

- A** 家系内で最初に臨床的に甲状腺髄様癌と診断された患者（発端者）に対しては、保険適用である。
- B-1** 変異がすでに確定している家系の血縁者で、臨床的に髄様癌と診断された患者に対しては、保険適用である。この場合、家系内で判明している変異のみを解析する、「シングルサイト」検査を行うことも可能である。
- B-2** 変異がすでに確定している家系の血縁者で、臨床的に髄様癌を発症していない場合は、自費診療である。
- B-3** 変異がすでに確定している家系の血縁者で、臨床検査が未施行で、無症状かつ臨床的に甲状腺髄様癌の発症の有無が不明な場合は、自費診療である。

### 保険適用・自費診療の判断の例

#### ケース A：

変異がすでに確定している家系の血縁者が頸部腫瘤を訴えてきた場合、臨床検査を先行して実施し、臨床的に甲状腺髄様癌を発症していれば、表 1, B-1 で保険適用、甲状腺髄様癌以外の甲状腺腫瘍と診断された場合、表 1, B-2 で自費診療となる。

#### ケース B：

褐色細胞腫の既往がある患者でも、臨床的に甲状腺髄様癌が発症していない場合は、MEN2 の家族歴の有無にかかわらず自費診療となる。

## Ⅱ. 遺伝カウンセリングについて

### ■遺伝カウンセリングとは

遺伝カウンセリングとは、患者やその家族のニーズ（遺伝的障がいや遺伝病等に関する正しい理解を深め、不安を軽減し、社会的・心理的な支えを得ること）に対応する様々な情報を提供し、患者・家族が、正確な医学的知識・将来の予測などを理解したうえで意思決定ができるように援助する医療行為である。遺伝カウンセリングでは、遺伝医学情報の提供だけでなく、相談者（クライアント）の立場に立って問題解決を援助し、心理的な支援も行っている<sup>2)</sup>。

日本では、遺伝カウンセリング担当者を養成する制度として、医師を対象とした「臨床遺伝専門医制度」と、非医師を対象とした「認定遺伝カウンセラー制度」がある。自施設での遺伝カウンセリング実施が困難な場合には、対応可能な施設を紹介する等の配慮が求められるべきである。

### ■遺伝カウンセリングの際の遵守すべき事項

診療報酬点数表によると、RET 遺伝学的検査を含む保険適用になっている遺伝学的検査の実施にあたっては、以下の2つのガイドラインおよびガイドラインを遵守しなければならない。

- 個人情報保護委員会・厚生労働省「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドラインガイドライン」（平成16年12月平成29年4月）

<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/seisaku/kojin/dl/170805-11a.pdf>

<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12600000-Seisakutoukatsukan/0000194232.pdf>

- 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」（平成23年2月）

<http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.pdf>

### ■遺伝カウンセリング加算

診療報酬点数表によると、別に厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして地方厚生局長等に届け出た保険医療機関において、臨床遺伝学に関する十分な知識を有する医師が、甲状腺髄様癌を含む保険適用となっている遺伝学的検査を実施し、その結果について患者又はその家族に対し遺伝カウンセリングを行った場合には、遺伝カウンセリング加算として、患者1人につき月1回に限り、5001,000点を所定点数に加算できることになっている。ただし、臨床遺伝学に関する十分な知識を有する医師が、遺伝学的検査を実施する際、以下のいずれも満たした場合に算定できる。



1. 当該検査の実施前に、患者又はその家族等に対し、当該検査の目的並びに当該検査の実施によって生じうる利益及び不利益についての説明等を含めたカウンセリングを行っていること。
2. 患者又はその家族等に対し、当該検査の結果に基づいて療養上の指導を行っていること。

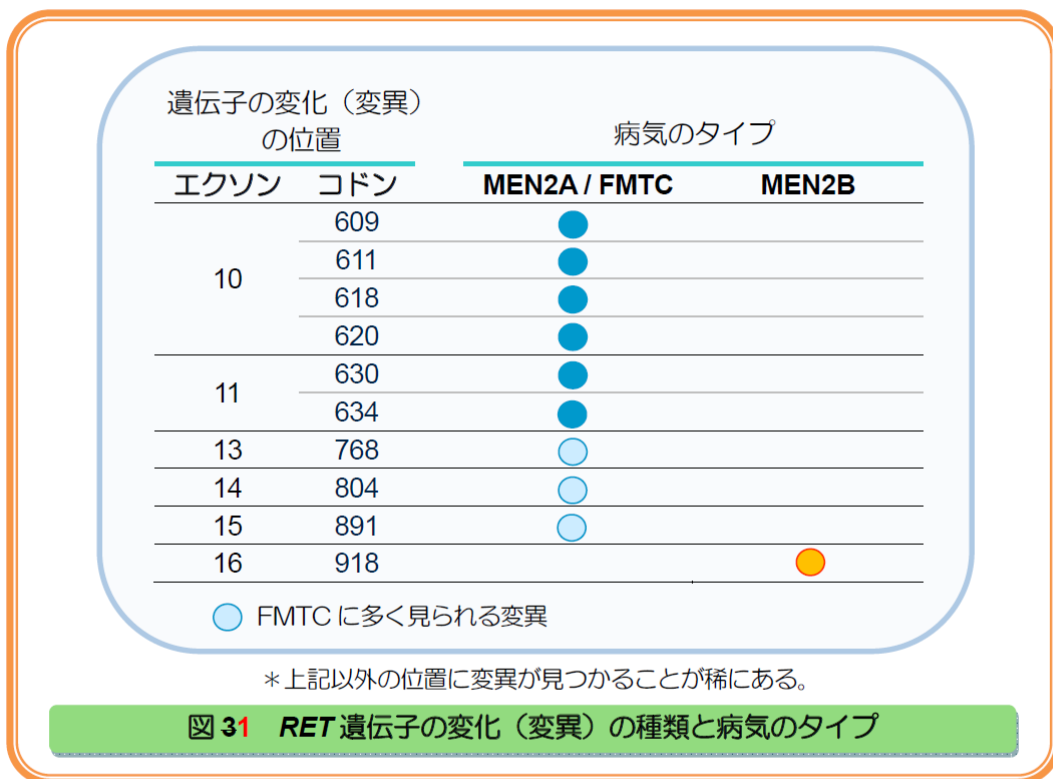
遺伝カウンセリング加算に関する施設基準（告示および通知）

1. 当該保険医療機関内に遺伝カウンセリングを要する治療に係る十分な経験を有する常勤の医師が配置されていること。
2. 当該カウンセリングを受けた全ての患者又はその家族に対して、それぞれの患者が受けたカウンセリングの内容が文書により交付され、説明がなされていること。
3. 遺伝カウンセリングを要する診療に係る経験を3年以上有する常勤の医師が1名以上配置されていること。なお、週3日以上常態として勤務しており、かつ、所定労働時間が週24時間以上の勤務を行っている非常勤医師（遺伝カウンセリングを要する診療に係る経験を3年以上有する医師に限る。）を2名以上組み合わせることにより、常勤医師の勤務時間帯と同じ時間帯にこれらの非常勤医師が配置されている場合には、当該基準を満たしていることとみなすことができる。
4. 遺伝カウンセリングを年間合計20例以上実施していること。

### Ⅲ. RET 遺伝学的検査における結果解釈の留意点

RET 遺伝子変異はホットスポットが存在し、RET 遺伝子変異部位と病型（MEN2A、MEN2B、FMTC）との関連が知られている（図 31）。

検査結果の報告書の解釈に関しては、十分注意をはらわなければならない。遺伝子変異が既知のよく知られた変異であるかどうか、稀な変異ではないかどうかをよく確認する必要がある。変異はミスセンス変異が多いため、遺伝子多型（コドン 691、769、904）との区別が特に重要である。検査結果を誤って解釈すると、誤った診断や不適切な治療、不必要な血縁者への介入などにつながる危険性は否定できない。結果の解釈に迷った場合、RET 遺伝学的検査に関して経験豊富な専門家に相談し、意見を求めるべきである。



#### 引用文献・参考文献

- 1) 日本内分泌外科学会・日本甲状腺外科学会編. 甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2010 年版, pp.102-104, 金原出版, 東京, 2010.
- 2) 公益社団法人 日本医師会. かかりつけ医として知っておきたい遺伝子検査、遺伝学的検査 Q&A 2016, pp.4,6,9, 2016. [http://dl.med.or.jp/dl-med/teireikaiken/20160323\\_6.pdf](http://dl.med.or.jp/dl-med/teireikaiken/20160323_6.pdf)
- 3) 日本医師会. 改定診療報酬点数表参考資料（平成 30 年 4 月 1 日実施）, pp.324,330,346,347,365,803,869.

#### 作成者

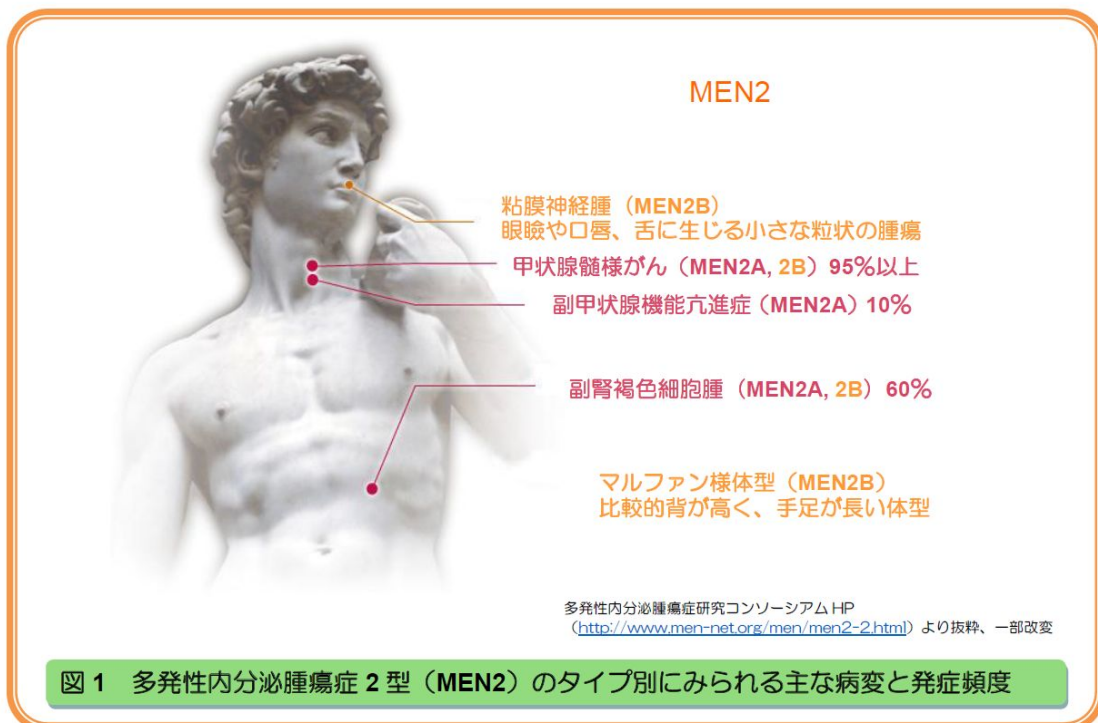
- ・多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム
- ・平成 28 年度厚生労働科学研究費補助金「多彩な内分泌異常を生じる遺伝性疾患（多発性内分泌腫瘍症およびフォンヒッペル・リンドウ病）の実態把握と診療標準化の研究」班

## 甲状腺髄様がん患者さんにおける *RET* 遺伝学的検査について

### 1. 甲状腺髄様がん<sup>エムイーエヌ</sup>と多発性内分泌腫瘍症 2 型 (MEN2) について

甲状腺は、首の真ん中にあり、男性でいうとのどぼとけの下で気管の前にある、蝶が羽を広げたような形の臓器です。甲状腺は甲状腺ホルモンを産生し、体の代謝を調整しています。甲状腺は、濾胞細胞（ろほうさいぼう）とC細胞（傍濾胞細胞：ぼうろほうさいぼう）からなります。甲状腺の99%以上は甲状腺ホルモンをつくる濾胞細胞からなり、C細胞はごくわずかです。C細胞はカルシトニンというホルモンを分泌しています。このC細胞ががん化したものが甲状腺髄様がんです。症状は、初期は無症状のことが多く、腫瘍が大きくなると首のしこりや腫れ、声がれ、飲み込みにくさ、息苦しさなどの症状があらわれます。

日本における甲状腺髄様がんは、甲状腺がんの約1-2%です。甲状腺髄様がんには、遺伝性のも（約30%）とそうでないもの（非遺伝性＝散発性：約70%）があります。遺伝性のもは多発性内分泌腫瘍症2型（Multiple Endocrine Neoplasia type 2：MEN2）といい、甲状腺髄様がんだけでなく、副腎や副甲状腺などにも腫瘍を発生する遺伝性の病気です。MEN2は、MEN2A、MEN2B、FMTC（甲状腺髄様がんのみ）などに分類されます。図1にMEN2のタイプ別にみられる主な病気と発症頻度を示しています。



## 2. RET 遺伝学的検査の目的

MEN2 は、RET 遺伝子の変化（変異）によりおこります。RET 遺伝子に通常の遺伝子配列とは異なる配列の変化があると、この遺伝子の指令で作られるタンパク質（チロシンキナーゼ受容体）に異常をきたし、MEN2 を発症することがわかっています。RET 遺伝学的検査によりあなたに発生した甲状腺髄様がんが遺伝性（MEN2）かどうかを鑑別することができます。この検査結果は、今後の治療方針や定期検査などに役立てられます。RET 遺伝学的検査を受けるかどうかは自由で、この説明の後にご自身でご判断ください。この検査を受けないと判断された場合でも通常通り診療を受けることができます。

## 3. RET 遺伝学的検査を提案する理由

ご家族の中に甲状腺髄様がんになったことがある方がいなくても RET 遺伝子の変化（変異）は約 10-15%に認められます。したがって、甲状腺髄様がんと診断がついたすべての患者さんに RET 遺伝学的検査が勧められています。RET 遺伝学的検査の結果により、甲状腺の手術術式が決定されます。術前・術後の検査計画も変わってきます。

また、MEN2 は、常染色体優性遺伝という遺伝形式により遺伝します（図 2）。これは親から子どもへ男女関係なく遺伝するもので、各人に対して遺伝する確率は 50%です。逆に遺伝しない確率も 50%ですので、血縁者全員へ遺伝するというわけではありません。ご家族の中で RET 遺伝子の変化（変異）がわかると、血縁者の方が RET 遺伝学的検査を受け、遺伝しているかどうかを調べることができ、健康管理に役立てることができます。血縁者の方に対しては、別途、ご相談ください。

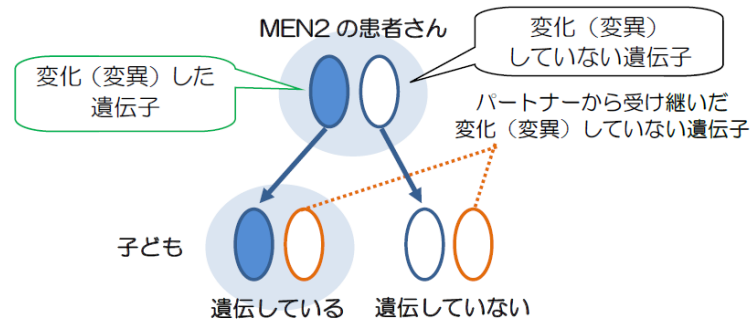


図 2 多発性内分泌腫瘍症 2 型 (MEN2) の遺伝

RET 遺伝子は、両親から 1 つずつ受け継ぎ、2 つ持っています。MEN2 の患者さんは、この 2 つの遺伝子の内どちらか 1 つに MEN2 に関する遺伝子の変化（変異）があります。

患者さんのお子さんは、患者さんの遺伝子 2 つの内どちらかを受け継ぐので、病気になりやすい遺伝子を受け継ぐ確率はそれぞれのお子さんで 50%になります。この確率は性別に関係ありません。

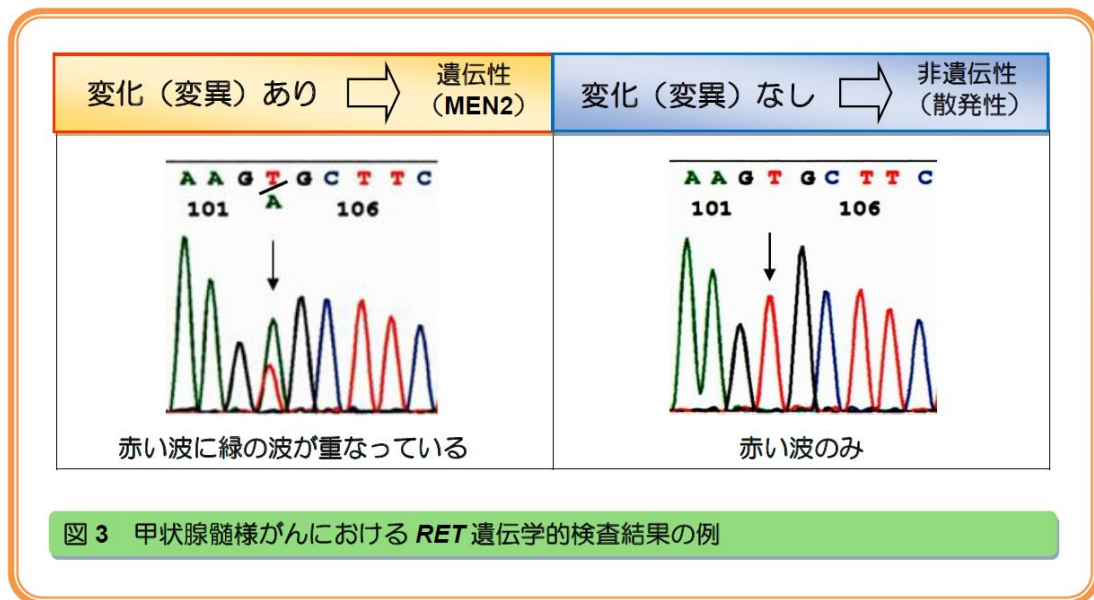
#### 4. RET 遺伝学的検査の方法

本検査は、通常の採血と同様に採取した血液を使用します。まず、血液中の白血球から DNA を取り出し、RET 遺伝子を PCR という方法で人工的に増やします。これを DNA シーケンサーという装置にかけて遺伝子配列を調べます。RET 遺伝子の中で、この病気に関わる遺伝子の変化（変異）がおこりやすい場所はほぼわかっていますので、その部位周辺だけを調べます。

#### 5. RET 遺伝学的検査の結果について

##### 1) 結果判定について

RET 遺伝子の変化（変異）があった場合、遺伝性（MEN2）の髄様がんと診断されます。一方、遺伝子の変化（変異）がなかった場合、非遺伝性（散発性）の髄様がんと診断されます。遺伝性の場合、98%以上の確率でこの遺伝子の変化（変異）を証明できます。図3に検査結果の一例を示しています。



## 2) RET 遺伝子の変化（変異）の種類

RET 遺伝子では、図 4 に示した位置に遺伝子の変化（変異）が見つかることが多く、RET 遺伝学的検査により図 4 のいずれかの遺伝子の変化（変異）が見つかり、遺伝性と判断します。また、遺伝子の変化（変異）の位置によって、MEN2 のどのタイプか、ある程度わかります。

遺伝子の変化（変異） の位置		病気のタイプ	
エクソン	コドン	MEN2A / FMTC	MEN2B
10	609	●	
	611	●	
	618	●	
	620	●	
11	630	●	
	634	●	
13	768	○	
14	804	○	
15	891	○	
16	918		●

○ FMTC に多く見られる変異

図 4 RET 遺伝子の変化（変異）の種類と病気のタイプ

\* 上図以外の位置に変異が見つかることが稀にあります。

\* 「エクソン」と「コドン」とは、住所の番地のようなものです。遺伝子はとても長いので、誰にでもその位置が正確に伝わるように、番地（エクソン番号とコドン番号）がつけられています。

## 6. 検査の実施で予想されること

RET 遺伝学的検査の結果が変化（変異）ありであった場合（図 5）

### 1) 甲状腺髄様がんについて

あなたの甲状腺髄様がんは遺伝性（MEN2）によるものと診断されます。手術は、甲状腺全摘（甲状腺をすべて切除）になります。甲状腺の一部を残した場合、残した甲状腺から再びがんが発生する可能性があるからです。手術後は、甲状腺ホルモン剤を一生飲み続ける必要があります。甲状腺髄様がんと副腎褐色細胞腫がある場合、原則として甲状腺の手術前に副腎褐色細胞腫の手術を優先して行います。手術後の定期検査では、血液検査（血清カルシトニンや CEA の測定など）や頸部超音波検査、各種画像検査などを行います。

## 2) 副腎褐色細胞腫および副甲状腺機能亢進症について

副腎褐色細胞腫や副甲状腺機能亢進症などの病気がすでに発症している可能性もあるため、これらに対する検査も行います。その発症率は、*RET* 遺伝子の変化（変異）の位置により異なるため、定期検査の時期や方法は遺伝学的検査の結果を考慮して計画を立てます。副腎褐色細胞腫や副甲状腺機能亢進症などの病気を現在は発症していなくても、年1回程度の定期検査を行うことにより、早期発見・早期治療が可能となります。

●副腎褐色細胞腫では、高血圧、頭痛、動悸、汗を多くかくなどの症状があらわれます。脳内出血や心不全などのリスクもあるため、副腎褐色細胞腫を放置しておくことはとても危険です。検査は、蓄尿検査（カテコールアミン、メタネフリンの測定など）や血液検査、CTやMRIによる画像検査などを行います。副腎褐色細胞腫と診断された場合、治療が必要な場合は手術となります。両側の副腎を全摘した場合は、副腎皮質ホルモン剤を飲み続けることが重要です。このホルモンは生命維持に必要なホルモンのため、飲み忘れることがないようにしてください。

●副甲状腺機能亢進症では、腎・尿路結石による疝痛、骨粗鬆症、胃・十二指腸潰瘍などの症状があらわれることがあります。検査は、血液検査（血清カルシウム、インタクトPTHの測定）、尿検査を行います。インタクトPTHとは、副甲状腺ホルモンのことです。血液検査でこれらが高値だった場合、頸部超音波検査、MIBIシンチグラフィなどの画像検査を行います。治療が必要な場合は手術となります。手術法は、副甲状腺を全摘し、その一部を腕などに植える方法、大部分摘出して、一部を頸部に残す方法、はれている副甲状腺だけを摘出する方法があります。

### **RET 遺伝学的検査の結果が変化（変異）なしであった場合（図5）**

あなたの甲状腺髄様がんは、非遺伝性（散発性）と診断されます。したがって、お子さんが病気を受け継ぐ可能性やごきょうだいが甲状腺髄様がんを発症する可能性はほぼゼロに近いと考えられます。手術は、甲状腺内の腫瘍の広がりに応じて、片葉切除から全摘までの範囲を選択します。手術後の甲状腺のはたらき具合を検査して、甲状腺ホルモン剤の内服が必要か判断します。

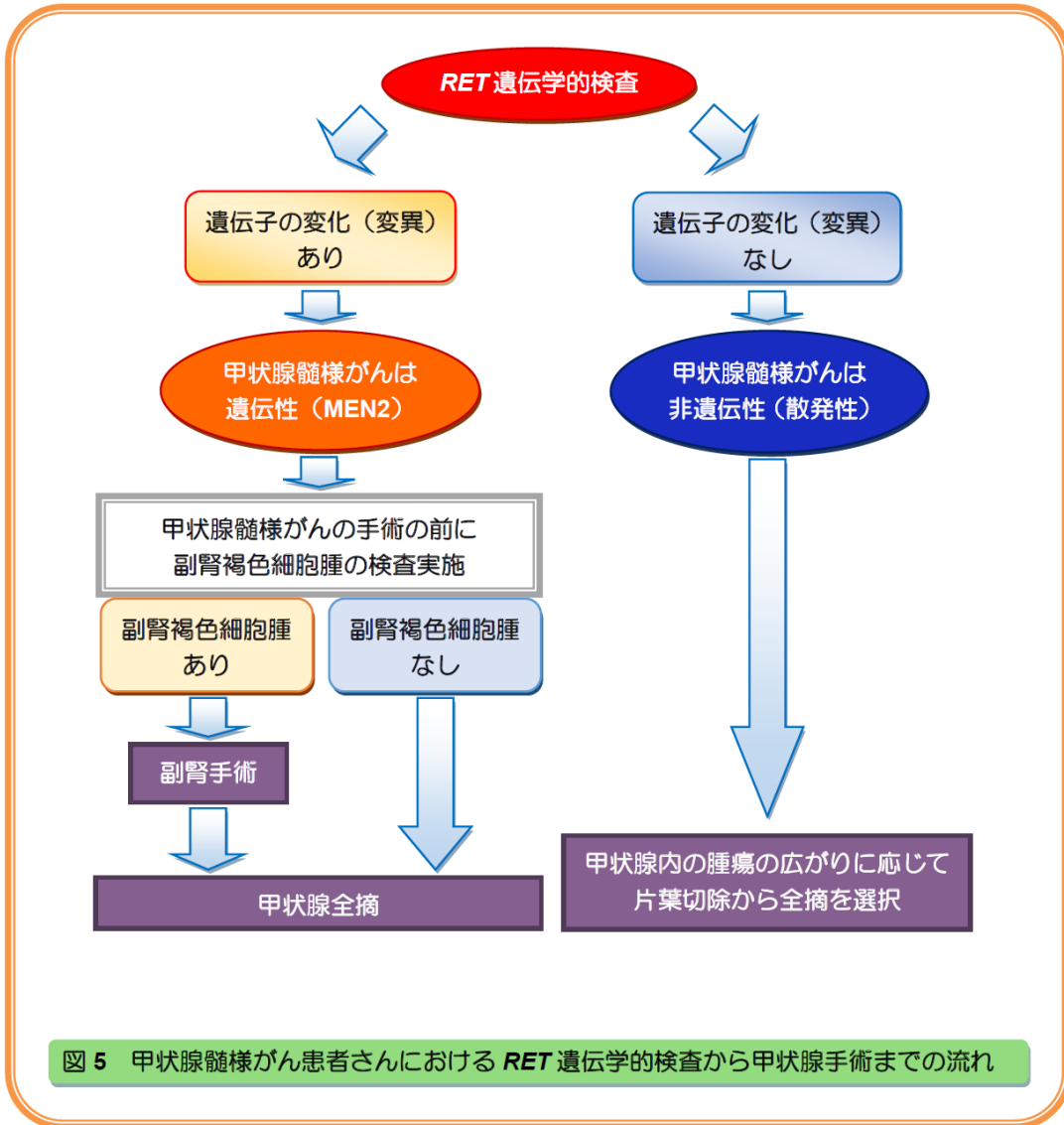


図 5 甲状腺髄様がん患者さんにおける RET 遺伝学的検査から甲状腺手術までの流れ



## 7. RET 遺伝学的検査の実施におけるご本人にとっての意義と注意点

RET 遺伝学的検査により、遺伝性（MEN2）の診断、髄様がんの手術術式の選択、術前・術後の検査計画、副腎褐色細胞腫や副甲状腺機能亢進症などの早期発見・早期治療に役立てられるという意義があります。

一方、遺伝に関する感じ方には個人差があるかもしれません。遺伝性とわかったことで自身の将来やお子さんへの遺伝のことなど、新たな不安が生じる可能性もあります。

## 8. 検査結果の伝え方

この検査結果が出るまでには2~3週間ほどかかります。検査の結果は、原則としてご本人に面談の上、直接お伝えします。また、検査結果の取り扱いには十分配慮し、プライバシーの保護を行いますので、ご家族であってもご本人の承諾なしに結果をお伝えすることはありません。

## 9. 検査の費用

甲状腺髄様がんにおける RET 遺伝学的検査は保険診療で行い、患者さんのご負担は加入している医療保険のご負担割合によって変わります。たとえば、保険が3割負担の方は15,000円となります。これに初診料あるいは再診料、遺伝カウンセリング料等が追加されます。費用の詳細に関しては RET 遺伝学的検査を受ける医療機関に直接、ご相談ください。

## 10. 遺伝カウンセリングについて

遺伝カウンセリングでは、MEN2の病気についての情報をお伝えするとともに、検査するかどうかを納得したうえで意思決定できるようサポートしています。ご相談がある場合はいつでもお問い合わせください。

## 11. 検査結果などの学術的な目的での使用について

検査結果などについて学術的な目的で国内・海外を含めた学会・学術雑誌などへの発表、データベースへの登録をすることがあります。その場合には個人を特定できる情報（お名前、ご住所等）が公開されることはありません。

### お問い合わせ先

ご質問がございましたら遠慮なくお話しください。

医療機関でお問い合わせ先をご記入ください。

#### 作成者

- ・多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム
- ・平成28年度厚生労働科学研究費補助金「多彩な内分泌異常を生じる遺伝性疾患（多発性内分泌腫瘍症およびフォンヒッペル・リンドウ病）の実態把握と診療標準化の研究」班

## 甲状腺髄様がんにおける *RET* 遺伝学的検査の同意書

以下の項目について説明を受け、理解しました。

- 甲状腺髄様がん と MEN2 について
- RET* 遺伝学的検査は、あなたの甲状腺髄様がんが遺伝性 (MEN2) かどうかを鑑別します。
- 検査を受けるかどうかは自由で、ご自身でご判断ください。この検査を受けないとご判断された場合でも通常通り診療を受けることができます。
- RET* 遺伝学的検査の結果により甲状腺髄様がんの手術術式の選択、術前・術後の検査計画が変わります。また、遺伝性 (MEN2) であった場合、血縁者への遺伝の可能性があります。
- 本検査は血液中の DNA から *RET* 遺伝子の変化 (変異) があるかどうかを調べます。
- 本検査で遺伝子の変化 (変異) があった場合、あなたの甲状腺髄様がんは遺伝性 (MEN2) によるものと診断されます。
- 本検査で遺伝子の変化 (変異) がなかった場合、あなたの甲状腺髄様がんは非遺伝性 (散发性) であり、お子さんが病気を受け継ぐ可能性がほぼゼロに近いと思われます。
- 本検査の結果、遺伝子の変化 (変異) があった場合、なかった場合の治療や検査などについて
- 本検査の実施におけるご本人にとっての意義と注意点について
- 検査結果は 2~3 週間ほどでお伝えします。原則としてご本人に面談の上、直接お伝えします。ご家族であってもご本人の承諾なしには結果をお伝えできません。
- RET* 遺伝学的検査は保険診療です。
- 相談がある場合のお問い合わせ先について
- 検査結果などの学術的な目的での使用について

私は上記の項目をすべて理解して、*RET* 遺伝学的検査の実施に同意します

本人氏名 (自筆) \_\_\_\_\_  
住所 \_\_\_\_\_  
電話番号 \_\_\_\_\_  
年 月 日

※本人が未成年者の場合、およびなんらかの事情で本人の署名が困難な場合は代諾者の署名をお願いします。代諾者とは、本人に対して親権を行う者、配偶者、後見人その他これに準じる者等をいいます。

代諾者氏名 (自筆) \_\_\_\_\_  
本人と代諾者との関係 \_\_\_\_\_  
住所 \_\_\_\_\_  
電話番号 \_\_\_\_\_  
年 月 日

説明者氏名 (自筆) \_\_\_\_\_  
所属 \_\_\_\_\_  
年 月 日

8 ※この説明文書・同意書は保管してください。

## 子どものMEN1/RET遺伝学的検査のための説明資料

## こどもの MEN1 遺伝学的検査 ご家族への説明文書（案）

### ○定期的な検査について

早期発見のための定期的な検査は、主に副甲状腺、膵消化管、脳下垂体などに関する検査を行っていきます。子どもさんの定期検査開始年齢の目安と検査内容、検査間隔については以下の表を参考にしてください。

各検査をいつから始めればよいのかについては、これまでの患者さんで病気が見つかりはじめた年齢を基に記載しています。これはおおよその目安を示したものであり、必ずこの通りでないといけないわけではありません。ご本人やご家族のお考えもお聞きして相談していけばよいと思います。

同じ遺伝子の変化をもつ親子やきょうだいでも同じ年齢で同じ病気がでるわけではなく、一人ひとり病気の種類や症状がでる年齢は異なります。どのような検査をどのくらいの間隔で行っていくのかという具体的な計画については担当の先生とよくご相談ください。

### \*年齢の定義について

本説明文書では、定期検査を開始する年齢について以下のように定義しました。

年少	8 歳以下
小学校中学年（3,4 年生）～高学年（5,6 年生）	9～12 歳
中学生以降	13 歳以降
成人以降	20 歳以降

### <副甲状腺>

検査開始年齢	検査内容	検査間隔
小学校 3,4～ 5,6 年生 (9～12 歳)	<u>血液検査</u> ・血清カルシウム（アルブミン補正值） ・副甲状腺ホルモン（インタクト PTH） <u>画像検査</u> ・頸部超音波検査	検査値および画像に異常なければ、以後 2～3 年おき

<膵消化管>

検査開始年齢	検査内容	検査間隔
小学校 3,4～ 5,6 年生 (9～12 歳)	血液検査 ・空腹時血糖 ・インスリン	検査値に異常なければ、 以後 2～3 年おき
成人以降 (20 歳～)	血液検査 ・ガストリン ・グルカゴン ・空腹時血糖 ・インスリン	検査値に異常なければ、 以後 1 年おき
	画像検査 ・腹部 CT (あるいは MRI) *1 ・上部消化管内視鏡検査	異常なければ、 以後 2～3 年おき

\*1:できれば造影が好ましい。同時に副腎腫大の有無もチェックする。

<脳下垂体>

検査開始年齢	検査内容	検査間隔
中学生以降 (13 歳～)	血液検査 ・プロラクチン ・成長ホルモン ・ソマトメジン C ・副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)	検査値に異常なければ、 以後 2～3 年おき
成人以降 (20 歳～)	画像検査 ・下垂体 MRI (あるいは CT)	下垂体に腫瘍なければ、 以後 2～3 年おき

<胸腺>

検査開始年齢	検査内容	検査間隔
成人以降 (20 歳～)	画像検査 ・胸部 CT (あるいは MRI)	異常なければ、以後 2～3 年 おき

## こどもの *RET* 遺伝学的検査 ご家族への説明文書（案）

### ○定期的な検査について

MEN2 の場合、甲状腺髄様がん、褐色細胞腫、副甲状腺機能亢進症のなりやすさや発症年齢は *RET* 遺伝子の変化（変異）のある部位により異なります。したがって、早期発見のための定期的な検査の開始時期については *RET* 遺伝子の変化（変異）の部位により異なります。子どもさんの定期検査開始年齢の目安と検査内容、検査間隔については以下の表を参考にしてください。

各検査をいつから始めればよいのかについては、これまでの患者さんで病気が見つかりはじめた年齢を基に記載しています。これはおおよその目安を示したものであり、必ずこの通りでないといけないわけではありません。ご本人やご家族のお考えもお聞きして相談していけばよいと思います。

同じ遺伝子の変化をもつ親子やきょうだいでも同じ年齢で同じ病気がでるわけではなく、一人ひとり病気の種類や症状がでる年齢は異なります。どのような検査をどのくらいの間隔で行っていくのかという具体的な計画については担当の先生とよくご相談ください。

### \*年齢の定義について

本説明文書では、定期検査を開始する年齢について以下のように定義しました。

年少	8 歳以下
小学校中学年（3,4 年生）～高学年（5,6 年生）	9～12 歳
中学生以降	13 歳以降
成人以降	20 歳以降

<甲状腺髄様がん>

病型	検査開始年齢	検査内容	検査間隔
・MEN2A ・MEN2B	年少 (8歳以下)	<u>血液検査</u> ・カルシトニン*1	毎年
・FMTC	中学生以降 (13歳～)	<u>画像検査</u> ・頸部超音波検査	

\*1:通常採血でカルシトニン値正常の場合は誘発刺激試験を考慮する。

<褐色細胞腫>

病型	検査開始年齢	検査内容	検査間隔
・MEN2A の 634 変異 ・MEN2B	中学生以降 (13歳～)	<u>畜尿検査</u> *2 ・尿中メタネフリン ・尿中ノルメタネフリン	検査値および画像 に異常なければ、以 後 2～3 年おき
・上記以外の MEN2A 変異	成人以降 (20歳～)	<u>画像検査</u> ・腹部 CT (あるいは MRI)	検査値および画像 に異常なければ、以 後 2～3 年おき*3

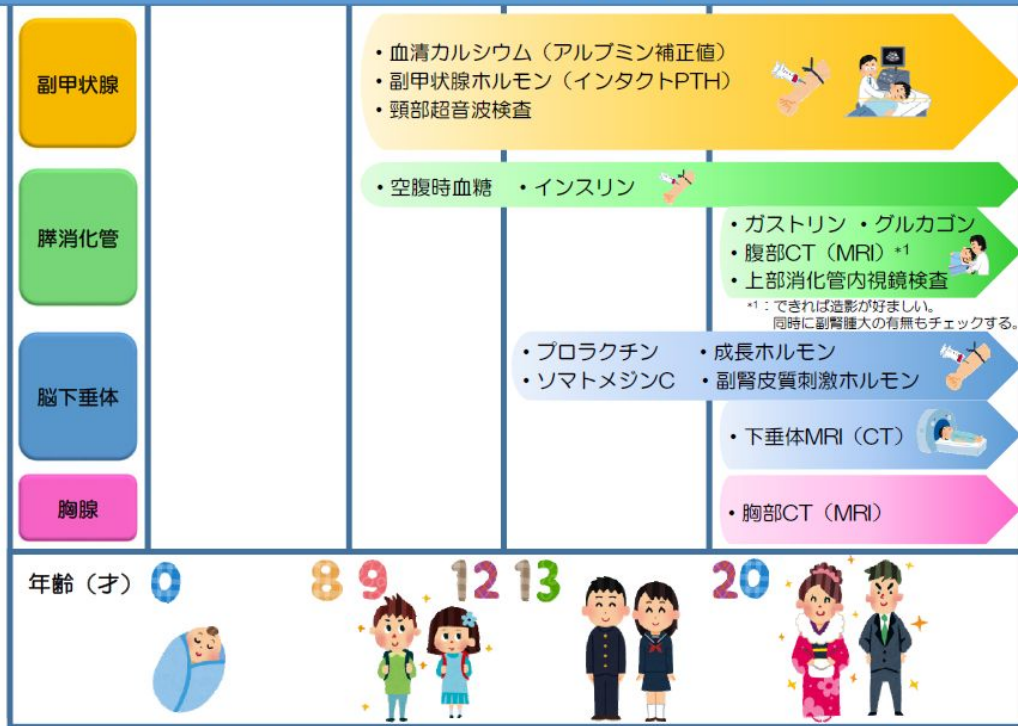
\*2:スクリーニング検査として部分尿を用いることもある。

\*3:FMTC は異常なければ 3～5 年おき可。

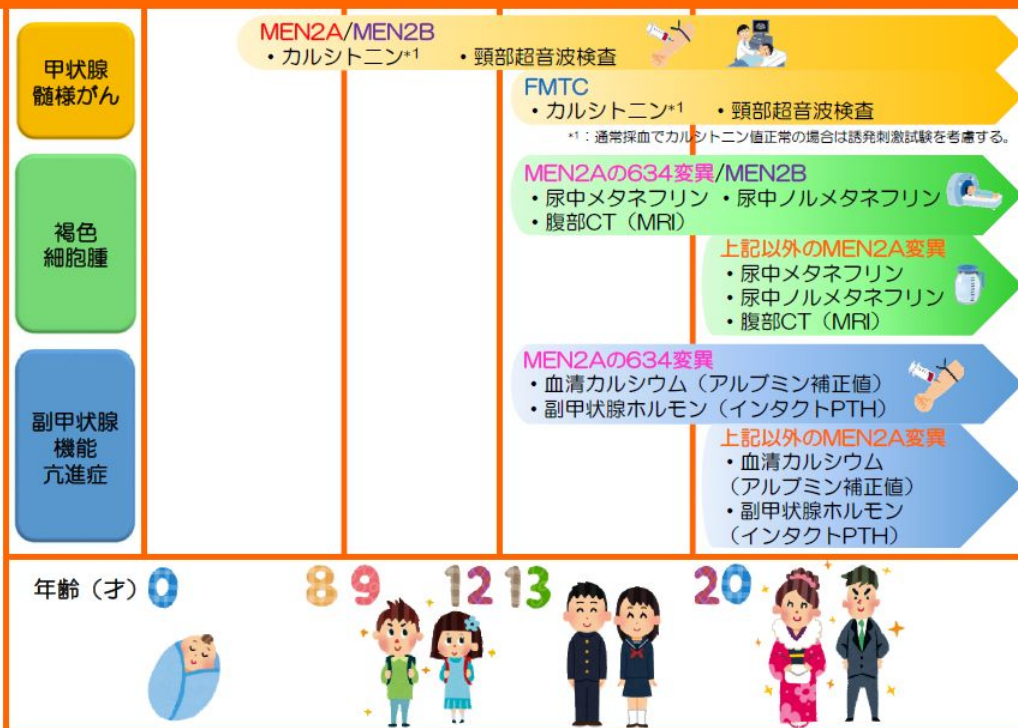
<副甲状腺機能亢進症>

病型	検査開始年齢	検査内容	検査間隔
・MEN2A の 634 変異	中学生以降 (13歳～)	<u>血液検査</u> ・血清カルシウム (アルブミン補正值)	検査値に異常なけ れば、以後 2～3 年 おき
・上記以外の MEN2A 変異	成人以降 (20歳～)	・副甲状腺ホルモン (インタクトPTH)	

## MEN1の定期検査の開始年齢と内容



## MEN2の定期検査の開始年齢と内容





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
Saito Y et al.	Development of a functional thyroid model based on an organoid culture system.	Biochem Biophys Res Commun	497	783-789	2018
Koikawa K et al.	Hyperparathyroidism-jaw Tumor Syndrome Confirmed by Preoperative Genetic Testing.	Intern Med	57	841-844	2018
Yamasaki M et al.	Composite paraganglioma-ganglioneuroma concomitant with adrenal metastasis of medullary thyroid carcinoma in a patient with multiple endocrine neoplasia type 2B: A case report.	Asian J Endosc Surg	10	66-69	2017
Uchino S et al.	Age- and Gender-Specific Risk of Thyroid Cancer in Patients With Familial Adenomatous Polyposis.	J Clin Endocrinol Metab	101	4611-4617	2016
Ohira T et al.	Fukushima Health Management Survey Group. Associations between Childhood Thyroid Cancer and External Radiation Dose after the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident.	Epidemiology		Apr 6	2018
Takahashi H	Simulation of expected childhood and adolescent thyroid cancer cases in Japan using a cancer-progression model based on the National Cancer Registry: Application to the first-round thyroid examination of the Fukushima Health Management Survey.	Medicine (Baltimore)	96	e8631	2017

Shimura H et al.	Thyroid Examination Unit of the Radiation Medical Center for the Fukushima Health Management Survey Group. Findings of Thyroid Ultrasound Examination Within 3 Years After the Fukushima Nuclear Power Plant Accident: The Fukushima Health Management Survey.	J Clin Endocrinol Metab	103	861-869	2018
Midorikawa S et al.	Comparative Analysis of the Growth Pattern of Thyroid Cancer in Young Patients Screened by Ultrasonography in Japan After a Nuclear Accident: The Fukushima Health Management Survey.	JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.		Nov.16	2017
Iyama K et al.	Identification of Three Novel Fusion Oncogenes, SQSTM1/NTRK3, AFAP1L2/RET, and PPFIBP2/RET, in Thyroid Cancers of Young Patients in Fukushima.	Thyroid	27	811-818	2017
Ohira T et al.	Comparison of childhood thyroid cancer prevalence among 3 areas based on external radiation dose after the Fukushima Daiichi nuclear power plant accident: The Fukushima health management survey.	Medicine(Baltimore)	95	e4472	2016
Kou T et al.	Clinical sequencing using a next-generation sequencing-based multiplex gene assay in patients with advanced solid tumors.	Cancer Sci	108	1440-1446	2017
Naruse M et al.	Efficacy and safety of metyrosine in pheochromocytoma/paraganglioma: a multi-center trial in Japan.	Endocr J	65	359-371	2018

Omi Y et al.	Parathyroid carcinoma occurred in two glands in multiple endocrine neoplasia 1: a report on a rare case.	Endocr J	65	245-252	2018
Horiuchi K et al.	Impact of "Tailored" Parathyroidectomy for Treatment of Primary Hyperparathyroidism in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1.	World J Surg	42	1772-1778	2018
Hasumi H et al.	BHD-associated kidney cancer exhibits unique molecular characteristics and a wide variety of variants in chromatin remodeling genes.	Hum Mol Genet		May 14	2018
Igaki J et al.	A pediatric case of pheochromocytoma without apparent hypertension associated with von Hippel-Lindau disease.	Clin Pediatr Endocrinol	27	87-93	2018
Hasumi H et al.	Hereditary kidney cancer syndromes: Genetic disorders driven by alterations in metabolism and epigenome regulation.	Cancer Sci	109	581-586	2018
Torii S et al.	Relationship Among Chlamydia and Mycoplasma Pneumoniae Seropositivity, IKZF1 Genotype and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in A General Japanese Population: The Nagahama Study.	Medicine (Baltimore)	95	e3371	2016
Kimura G et al	Effects of atorvastatin on renal function in patients with dyslipidemia and chronic kidney disease: assessment of clinical usefulness in CKD patients with atorvastatin (ASUCA) trial.	Clin Exp Nephrol		DOI: 10.1007/s10157-016-1304-6	2016

Izuhara Y et al.	Mouth breathing, another risk factor for asthma: the Nagahama Study.	Allergy	71	1031-1036	2016
Tabara Y et al.	The causal effects of alcohol on lipoprotein subfraction and triglyceride levels using a Mendelian randomization analysis: The Nagahama study.	Atherosclerosis	257	22-28	2016
Matsumoto H et al.	Risks and Cough-Aggravating Factors in Prolonged Cough: Epidemiological Observations from the Nagahama Cohort Study.	Ann Am Thorac Soc		Epub ahead of print	2017
Matsumoto H et al.	Combined association of clinical and lifestyle factors with non-restorative sleep: The Nagahama Study.	PLoS One	12	e0171849	2017
Tabara Y et al.	Different inverse association of large high-density lipoprotein subclasses with exacerbation of insulin resistance and incidence of type 2 diabetes: The Nagahama study.	Diabetes Res Clin Pract	127	123-131	2017
Toriie S et al.	Evaluation of the minimally invasive parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism: a retrospective cohort study.	Ann Med Surg (Lond)	10	42-46	2016
Takano K et al.	A novel nonsense mutation in the NOG gene causes familial NOG-related symphalangism spectrum disorder.	Hum Gen Variat	3	16023	2016
Shiki M et al.	Muir-Torre syndrome caused by exonic deletion of MLH1 due to homologous recombination.	Eur J Dermatol	27	54-58	2016

Okumura F et al.	Parallel Regulation of von Hippel-Lindau Disease by pVHL-Mediated Degradation of B-Myb and Hypoxia-Inducible Factor $\alpha$ .	Mol Cell Biol	36	1803-1817	2016
Kobayashi A et al.	Attainment of a Long-term Favorable Outcome by Sunitinib Treatment for Pancreatic Neuroendocrine Tumor and Renal Cell Carcinoma Associated with von Hippel-Lindau Disease.	Intern Med	55	629-634	2016
Obara W et al.	Effective induction of cytotoxic T cells recognizing an epitope peptide derived from hypoxia-inducible protein 2 (HIG2) in patients with metastatic renal cell carcinoma.	Cancer Immunol Immunother	66	17-24	2017
Labrousse-Arias D et al.	VHL promotes immune response against renal cell carcinoma via NF- $\kappa$ B-dependent regulation of VCAM-1.	J Cell Biol	216	835-847	2017
Ito H et al.	One-month assessment of renal cell carcinoma treated by everolimus using FDG PET/CT predicts progression-free and overall survival.	Cancer Chemother Pharmacol		doi: 10.1007/s00280-017-3275-z	2017
Ito H et al.	The impact of gender difference on operative time in laparoscopic partial nephrectomy for T1 renal tumor and the utility of retroperitoneal fat thickness as a predictor of operative time.	BMC Cancer	16	944	2016
Bausch B et al.	Characterization of endolymphatic sac tumors and von Hippel-Lindau disease in the International Endolymphatic Sac Tumor Registry.	Head Neck	38	E673-679	2016

Takayanagi S et al.	Differences in genetic and epigenetic alterations between von Hippel-Lindau disease-related and sporadic hemangioblastomas of the central nervous system.	Neuro Oncol		doi: 10.1093/neuonc/nox034.	2017
櫻井晃洋	多発性内分泌腫瘍症2型 .	最新医学	73	386-391	2018
櫻井晃洋	多発性内分泌腫瘍症ガイドラインの活用 .	最新医学	72	1044-1050	2017
櫻井晃洋	神経内分泌腫瘍の遺伝学的背景 .	医学のあゆみ	262	700-703	2017
櫻井晃洋	多発性内分泌腫瘍症の診療 .	日本内科学会雑誌	106	1941-1947	2017
櫻井晃洋	膵神経内分泌腫瘍と遺伝性疾患 .	胆と膵	38	1357-1362	2017
櫻井晃洋	神経内分泌腫瘍と遺伝性疾患 .	腫瘍内科	19	291-296	2017
櫻井晃洋	遺伝医療部門の役割 - 診療, 研究の支援と連携 - .	臨牀小児医学	64	3-6	2017
櫻井晃洋, 山崎雅則	MEN1に伴う膵消化管NET .	消化器内視鏡	28	1894-1900	2016
櫻井晃洋	多発性内分泌腫瘍症1型 (MEN1) .	肝胆膵	72	951-959	2016
櫻井晃洋	多発性内分泌腫瘍症の遺伝子診断の現状と問題点 .	内分泌・糖尿病・代謝内科	42	212-217	2016
櫻井晃洋	遺伝性甲状腺癌 .	医学のあゆみ	260	785-790	2016