

(18) その他（神経系疾患、内分泌疾患、眼科疾患、腎腫瘍疾患）

von Hippel-Lindau 病（フォン・ヒッペル・リンドウ病）

1. 概要

常染色体優性遺伝性疾患で、国内に 200—300 家系程度が存在するとされる。発症する主な腫瘍として脳や脊髄の血管腫、網膜の血管腫、腎臓癌、副腎の褐色細胞腫、膵臓の腫瘍（神経内分泌腫瘍）、精巣上体腫瘍などがある。どの腫瘍也多発し再発してほぼ一生の間発症する。若年発症の難治性の疾患である。

2. 疫学

常染色体優性遺伝性疾患であり、欧米では人口 100 万人に対して 1 家系程度の発症とされる。国内では不明である。発症する主な腫瘍として脳や脊髄の血管芽腫（発症頻度 72%）、網膜血管腫（発症頻度 34%）、腎細胞癌（発症頻度 50%）、副腎褐色細胞腫（発症頻度 15%）、膵臓腫瘍（発症頻度 10%）である。上記のように、欧米での発症頻度は明らかにされているが、日本国内の発症数は約 500 人以上と推測される。発症する年齢も各々の腫瘍で異なっており、脳脊髄の血管腫、網膜血管腫は 10 歳代以下より 60 歳以上、腎細胞癌は 30 歳代より発症するとされる。各腫瘍の発症頻度と発症年齢、治療方法とその結果は調査中である。

3. 原因

常染色体優性遺伝性疾患で原因遺伝子は染色体 3 番短腕 25—26 領域にある von Hippel-Lindau 病癌抑制遺伝子である。この蛋白は 160 個のアミノ酸で構成される。多彩な遺伝子異常があり、遺伝子異常と発症する病態の相関関係は解明されていない。遺伝子異常により遺伝子機能がなくなり血管新生因子を誘導する蛋白（Hypoxia Inducible Factor）の過剰蓄積がおこることが腫瘍形成の原因の 1 つとされる。それ以外の発症原因や発症過程には未だ確定的なものはない。

4. 症状

主に血管の豊富な腫瘍（血管腫）を発症し脳脊髄の血管腫は主に神経症状（めまい、知覚や運動麻痺など）網膜の血管腫は視野低下、眼内出血、腎細胞癌は腎機能障害、血尿と肺転移、骨転移による痛み、副腎褐色細胞腫はカテコールアミンの過剰産生による発作性及び持続性高血圧、膵神経内分泌腫瘍は膵機能低下や肝転移、リンパ節転移など、精巣上体腫瘍は不妊症などを起こす。どの腫瘍也多発し頻回に再発する。発症年齢は 3—4 歳～70 歳と広範囲である。

5. 合併症

患者さんの多くは頻回に腫瘍摘出手術を受けており、その結果、身体に多くの部位の機能障害を起こしている。網膜血管腫の治療による失明、脳脊髄手術による四肢麻痺、下肢麻痺、腎細胞癌の手術後の慢性腎機能不全、副腎摘出による副腎機能障害、膵臓機能不全による糖尿病、精巣上体腫瘍摘出後の不妊症が挙げられる。

6. 治療法

殆どの腫瘍で摘出以外には適切な治療法はない。脳脊髄の血管腫で放射線治療が進行を遅らせる。進行した腫瘍、頻回に発生する腫瘍では手術不能の場合もあり、難治性の疾患といえる。部位により治療困難例や治療不能の例もある。具体的に脳脊髄の血管腫では摘出または放射線治療となる。脳幹部腫瘍は治療不能である。副腎の褐色細胞腫は摘出か部分切除となる。腎細胞癌では摘出術、部分切除術、ラジオ波焼灼や凍結療法であるが、どれも発生部位により困難例が存在する。網膜の血管腫では主にレーザー凝固を行うが、黄斑部や視神経乳頭部腫瘍は行えない。眼球摘出となることもある。一部の症例で網膜血管腫に対して血管新生因子阻害剤の眼内注射が試みられている。

7. 研究班

フォン・ヒッペル・リンドウ病の診療指針に基づく診断治療体制確立の研究班