

(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。どの腫瘍も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。国内の患者数は、1,000 人弱と推測される。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。どの腫瘍も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

VHL 病及び多発性内分泌腫瘍症の診療標準化と患者支援、新たな治療法開発の研究

(13) 内分泌疾患分野

多発性内分泌腫瘍症(MEN)：MEN1型およびMEN2型を含む

1. 概要

多発性内分泌腫瘍症(MEN)は複数の内分泌臓器および非内分泌臓器に異時性に良性、悪性の腫瘍が多発する症候群で、MEN1とMEN2の2疾患を含む。MEN1では副甲状腺機能亢進症、下垂体腺腫、膵消化管内分泌腫瘍が三大病変であり、他に副腎や皮膚、胸腺などにも腫瘍が発生する。MEN2は甲状腺髄様癌、副腎褐色細胞腫、副甲状腺機能亢進症が三大病変で、MEN2Bとよばれる亜型では眼瞼や口唇、舌に粘膜神経腫を合併する。

2. 疫学

1型(MEN1)、2型(MEN2)のいずれも海外では約3万人に1人程度の頻度とされており、これを当てはめると国内の患者はそれぞれ約4,000人と推測される。

3. 原因

MEN1の大部分は腫瘍抑制遺伝子MEN1の、MEN2は癌原遺伝子RETの変異に起因することが明らかにされている。ただしこうした遺伝子変異によって特定の臓器に腫瘍が形成される機序についてはいまだ不明な点が多い。

4. 症状

MEN1では、副甲状腺機能亢進症に伴う消化性潰瘍、尿路結石、易骨折性の他、下垂体腫瘍や膵消化管腫瘍では過剰に分泌されるホルモンによる臨床症状(先端巨大症、クッシング病、無月経、消化性潰瘍、低血糖など)と、腫瘍による圧迫症状(頭痛、視野狭窄など)を認める。

MEN2では褐色細胞腫による発作性の高血圧や副甲状腺機能亢進症による症状を呈するが、甲状腺髄様癌は頸部腫瘤として発見されるまで無症状であることが多い。またMEN2Bでは顔面の粘膜神経腫による特徴的な顔貌のほか、マルファン症候群様の体型を呈する

5. 合併症

MEN1における胸腺腫瘍は悪性度が高く有効な治療法が存在しないため、早期に骨や肝臓に転移して病的骨折や疼痛を招き、直接死因となる。また現在のところ一部の病変を除いて治療はいずれも外手術が第一選択であるため、手術に伴い各臓器の機能不全を生じることも多く、特に膵腫瘍に対する治療では部分切除であっても術後の糖尿病罹患リスクが高い。

MEN2においても甲状腺髄様癌は早期に治療を行わないと、骨、肺、肝臓などに早期に転移をきたす。一方手術(甲状腺全摘術)後は生涯にわたって甲状腺ホルモンの補充を要する。褐色細胞腫も適切な診断と治療がなされないと、発作性高血圧や不整脈を引き起こし、突然死の原因となる。両側褐色細胞腫を外科的に摘出した場合は、術後副腎皮質機能不全に対する糖質ステロイドの投与が永続的に必要となる。

6. 治療法

現在のところ本症における腫瘍の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ある。罹患臓器が多岐にわたるため、患者は多数の定期検査を受ける必要があり、多くの場合複数回の手術を繰り返す必要がある。MEN2では患者の子どもに対して遺伝学的検査を施行し、変異を有する場合には発症前の予防的甲状腺全摘術を行なうことが推奨されているが、長期的な便益と不利益の検討や、適切な手術時期については議論の余地がある。

7. 研究班

VHL病及び多発性内分泌腫瘍症の診療標準化と患者支援、新たな治療法開発の研究