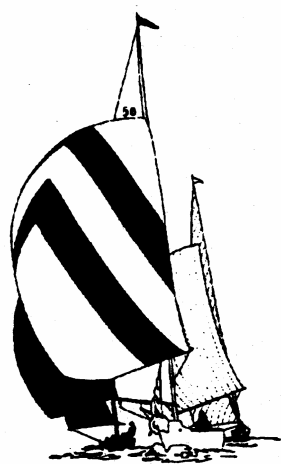




VHLハンドブック

VHLについて知っておくべきこと

第3版 2005年改定



VHLハンドブック日本語版

監修: 執印 太郎先生(高知大学医学部)

山崎 一郎先生(高知大学医学部)

翻訳: 福田 誠輝

川口 伸吾

鈴木 花子

編集: 鈴木 花子

< 病気にに関する問合せ先 >

〒783-8505

高知県南国市岡豊町子蓮

高知大学医学部

腫瘍病態学講座 腎泌尿器制御学教室

電話 : 088-880-2402

VHL ハンドブック

「VHLについて知っておくべきこと」

第3版 2005年改定

ISBN 1-929539-05-3

Copyright 1993, 1997, 1999, 2005, VHL Family Alliance,

All rights reserved

International edition (English) ISBN 1-929539-05-3

French edition ISBN 1-929539-06-1

Spanish edition ISBN 1-929539-07-X

Japanese edition ISBN 1-929539-08-8

Chinese edition ISBN 1-929539-09-6

Dutch edition ISBN 1-929539-10-X

Italian edition ISBN 1-929539-11-8

Ukrainian edition ISBN 1-929539-12-6

本書はVHLファミリーアライアンスの著作物です。

したがって、本書の一部または全部を著作権法の定める範囲を越え、無断で複写、複製、改変、CD化、ファイルに落とすことは法律で禁止されています。

VHL ファミリーアライアンス

会長：Thomas D. Rodenberg, Esq
事務局長：Joyce Wilcox Graff, M.A.,

役員

Altheada L. Johnson, M.S., R.D.
Eric I. Lipp
Thomas A. Lusk
Robert E. Schoenhals
Joseph M. Verdi, Ph.D.
Bruce S. Weinberg, J.D.
Clenton G. Winford II, Ph.D.

国際組織代表

Gerhard Alsmeier, Germany
Gilles Bohlinger, France
Gilles Brunet, France
Kan Gong, M.D., P. R. China
M. Luisa Guerra, Italy
Vibeke & Richard Harbud, Denmark
Chris Hendrickx, Belgium
Pierre Jacomet, Chile & Latin America
Valerie & Jon Johnson, New Zealand
Jennifer Kingston, Australia
Susan Lamb, Canada
Jill Shields, Canada
M. Shinkai, Japan
Helga Süli-Vargha, Ph.D., Hungary
Hélène Sultan, France
Hanako Suzuki, Japan
Erika Trutmann, Switzerland
Paul & Gay Verco, Australia
Karina Villar, M.D., Spain
Michael Walker, Australia
Mary Weetman, M.S., United Kingdom

VHLファミリーアライアンスとは

VHLファミリーアライアンスは、フォン・ヒッペル・リンドウ病の影響を受けた人たち及びこの病気に興味がある医療の専門家のための支援団体として1993年に設立され研究を進展させてきました。会員には、年に3～4回発行されるニュースレターを含む全ての発行物が送付されます。VHLファミリーアライアンスはあらゆる階層のメンバーにより支援されています。

見守り続ける・・・

家族を支えてくれる国際的なネットワークとともに。

悩みを分かち合う・・・

あなた自身が、電話で、インターネットで、そしてVHLファミリーフォーラムを通して。

学び続ける・・・

お互いから、医師から、医療チームから。

教育し続ける・・・

私たち自身を、医療社会を、一般社会を。

資金援助を続ける・・・

VHL病及び同じような腫瘍の、よりよい治療法を目指す研究のために。

VHL Family Alliance

171 Clinton Road, Brookline,
Massachusetts 02445 USA

電話: +1-617-277-5667,

フリーダイヤル: (800) 767-4VHL (アメリカ国内のみ)

Fax: +1-858-712-8712; E-mail: info@vhl.org

<http://www.vhl.org>

<http://www.vhl-europa.org>

Tel/Fax in London: +44 (20) 7681-1796

Tel/Fax in Sydney: +61 (2) 9475-1441

VHLファミリーアライアンスへの入会

これはフィードバックです。 VHLFAに入会を希望します。

名前(Name): _____

住所(Address): _____

国名(Country): _____ 郵便番号(Zip/Postcode): _____

電話番号(自宅): _____

E - mail: _____

私の支払いは下記を含みます。(該当するものに☑チェックをしてください)

アメリカ合衆国内の会員(ニュースレターを含む) ----- \$ 25

アメリカ合衆国以外の会員(ニュースレターと送料を含む) ----- \$ 35

コントリビューティング(寄付)・メンバー ----- \$ 100

サステイニング(支持する、維持する)・メンバー ----- \$ 250

合計 \$ _____

支払方法

マスターカード 又は VISAカード番号: _____ - _____ - _____

有効期限: _____ / _____ カード記載の氏名: _____

署名 _____

私は、 VHL患者です。 VHL患者の家族です。 友達を支援しています。
医療関係の仕事(専門: _____)をしています。

どの様にして、VHLアライアンスのことを知りましたか? _____

序文

この冊子は、VHLの患者、その家族、およびVHLに関心のある人々がVHLを理解する一環として編集されました。ここに提供された情報には、これから多くの医師や医療関係者からの情報が加わっていく予定です。この冊子は、治療に関しての医師との個人的な会話やアドバイスとなるものではありません。

私たちの目標の1つは、VHL病患者やその家族に今後良い治療法が見つかるという大きな確信を提供することです。今日、早期発見と適切な処理により、VHLを伴う家族にはこれまでより多くの望みがあります。VHLに関連する病気の最近の研究は、診断法と治療法をもたらしています。VHLに関する知識は、世界中の家族、医療関係者および研究学会の情報の公開、共有により急速に広がっています。

私たちは、この冊子の作成のために家族メンバーと医師の両方から、貢献をいただきました。1993年以来、国際協力やシンポジウムの促進により、VHLの知識と有効な治療は、より早い速度で前進しています。

これまでのシンポジウム開催

1994	ドイツ	フライブルク	Dr. Hartmut Neumann
1996	米国	ホノルル	Dr. Y. Edward Hsia, Dr. Breton Zbar , Dr. J. M. Lamoell
1998	フランス	パリ	Dr. Stephane Richard
2000	米国	ローチェスター	Dr. Virginia Michels
2002	イタリア	パドヴァ	Dr. Giuseppe Opocher
2004	日本	高知	Dr. 執印 太郎

また、大規模な研究プロジェクトとしては、アメリカのDr. W. MarstonとDr. Edward H. Oldfieldの研究チーム、フランスのDr. Stephane Richardの研究チーム、ドイツのDr. Hartmut Neumannの研究チーム、日本の執印 太郎先生の研究チームがあります。この冊子の各国語版は、国際提携した国々のメンバーにより用意されています。

この2005年改定第3版は、全体的な検査、診断、治療、QOLのすべてに及ぶ情報を反映した最新版です。VHLに対処する最良の方法は、早期に腫瘍を見極めること、腫瘍の侵略とそれによるダメージを最少にするための適切な観察と治療をすること、そして長期的な健康に焦点を合わせることは明確です。私たちは、あなたと治療に携わる医療チームと共に働くのを楽しみにしています。

また、本稿(英語版)はインターネットからダウンロード可能です。(<http://www.vhl.org>)

この小冊子中で、みなさんにとって、新しいと思われる言葉やVHLに関連する医学用語は第七章で解説しております。私たちは、この冊子が次版さらによりよくなるよう、みなさんの提案とコメントに感謝します。

編集者 : ジョイス・ウィルコックス・グラフ

2005年1月

目次

第一章：VHL とは	1
血管腫と血管芽腫、嚢胞、腫瘍	2
がんとは	3
どうやって VHL を受継ぐの？	3
早期発見	4
一般的な検査	5
第二章：VHL の多様な病状	7
網膜における VHL	7
脳と脊髄における VHL	8
SRS（定位手術的照射）の考察	9
聴覚の変化	10
VHL と生殖器官の健康	11
妊娠と VHL	14
副腎の VHL	15
腎臓の VHL	16
脾臓の VHL	18
第三章：診断、治療、および研究	21
診断と治療	21
遺伝子的研究と VHL	21
治療の進歩	24
第四章：VHL と上手に生きること	27
食品指導ピラミッド	28
知っていて生きること	30
家族のサポート	31
家族のサポート	32
読書の薦め	33
医師への質問	33

第五章：検査の薦めとそのガイドライン-----	35
共通の VHL の症状について-----	37
共通の治療の薦め-----	37
褐色細胞腫の検査の準備-----	39
血液検査の準備-----	39
24 時間の尿検査の準備-----	40
第六章：DNA 検査を行なうこと-----	41
第七章：医学用語-----	43
第八章：参考文献-----	49
お勤めの本-----	49
第九章：協力者-----	54
検診予定表-----	57

ある人が、もう一人の人に「何ですって！あなたもなの？
私だけかと思ってた」と言った時、友情が芽生えました。

- C S, Lewis -

第一章：VHLとは



フォン・ヒッペル・リンドウ病(略称：VHL)は、7,000以上ある遺伝子病の中の1つです。この病気の症状として、腫瘍が1人の体の1ヶ所以上の場所に発生します。これら腫瘍の多くは、体のいろいろな臓器に異常に発達した血管を伴っています。

血管が木のように枝を張りめぐらしている間は正常ですが、VHL患者では、毛細血管がからみ合い小さな塊が脳や脊髄、網膜に発生します。これら小さな塊は、「血管腫」または「血管芽腫」と呼ばれています。体の他の部分にできたVHLの腫瘍は、他の名前で呼ばれています。

これら腫瘍自体が問題の原因となる場合と腫瘍の周りに問題が発生する場合があります。このため、腫瘍を注意深く治療に携わる医療チームに観察してもらう必要があります。

VHLの症状は患者により異なります。同じ家族ですら、患者により様々なVHLの兆候を現します。それぞれのVHL患者に起こりそうなVHLの症状の幾つかを的確に予測することは不可能ですから、一生涯を通じて腫瘍が発生する可能性のある部分の検査を続けることが重要となります。

Dr. Eugen von Hippel(ドイツの眼科医)は、1893年～1911年に目の血管腫について報告しました。彼の名前は、網膜とVHLの関連を示したとして病名に使用されています。Dr. Arvid Lindau(スウェーデンの病理学者)は1926年に小脳と脊髄の血管腫について最初に記述した人です。彼の報告書は、フォン・ヒッペル医師の報告を含む全ての発行された他の患者の報告を組織的に編集、腹腔の臓器における変異の報告を含んでいました。現在、私たちは、この二人の医師が同じ病気の別々の様相を説明していたと理解しています。

VHLは、主な症状が無く、体内のある特定の臓器にだけ発生するわけでもなく、特定の年齢層にのみ発生するわけでもないのです。他の多くの病気の条件とは異なっています。一般的な条件は遺伝ですが、VHL家系の健康上の問題やその治療にあたる医師にとってあまりにも病態が変化に富むものであるために、その共通の原因が認識されていないのかもしれません。加えて、外観の症状と重い病状は人によって違っており、ある家庭のほとんどの家族にとっては比較的無害な症状だけがある一方、他の人にとっては深刻な病気であるかもしれません。

注意深い経過観察、早期発見、適切な治療でこの遺伝子の最悪な結果を激減できます。又あるケースでは、完全に防ぐことが出来ます。

また研究者は、新しいケースがかなりの数発生しているのを知っています。世界中で以前からVHL家系であったのに、初めてVHL病と診断された人は全体の20%にもなります。私たちは今だ、何故こんなことが起るのか理解していません。しかし、それはVHLのリスクを認知している家族だけではなく、全ての人々に注意深い個別の診断が必要で重要であると強調します。

血管腫と血管芽腫、嚢胞、腫瘍

血管腫は体のある特定の部位に発生します。例えば、脳や脊髄に出来た場合、血管腫は血管芽腫と呼ばれています。腫瘍の成長による圧力が神経や脳組織を圧迫し、頭痛や歩行障害、腕や足の脱力感などの症状の原因となります。

血管腫が成長した場合、血管壁が弱くなり、血液の漏出が周りの組織にダメージを与える原因となります。例えば、網膜での血管腫からの血液や漏出物は、視力に影響を及ぼします。早期発見と目の注意深い経過観察と最良な時期の治療は、健康な視力を維持するのにとても重要なことです。

嚢胞は血管腫の周りで成長します。嚢胞には、症状の原因となる圧力や管を詰まらせ障害を及ぼす、体液が満ちています。

男性の患者では、陰嚢に腫瘍が出来る場合があります。これらの腫瘍は、殆んど良性です。しかし泌尿器科で検査すべきです。同様に女性には、子宮に良性の嚢胞と腫瘍ができるので、注意深い経過観察が必要です。

嚢胞と腫瘍は、腎臓と脾臓、副腎に発生します。これら嚢胞は、ほとんど症状がありません。しかし変化を観察しなければなりません。副腎にできた腫瘍からのサインの1つは、高血圧です。これら腫瘍には良性のものもあれば、がん化しているものもあります。早期発見と注意深い経過観察は、特にこれらの臓器では重要です。通常年に1度CTやMRI、超音波の検査をします。(図1)

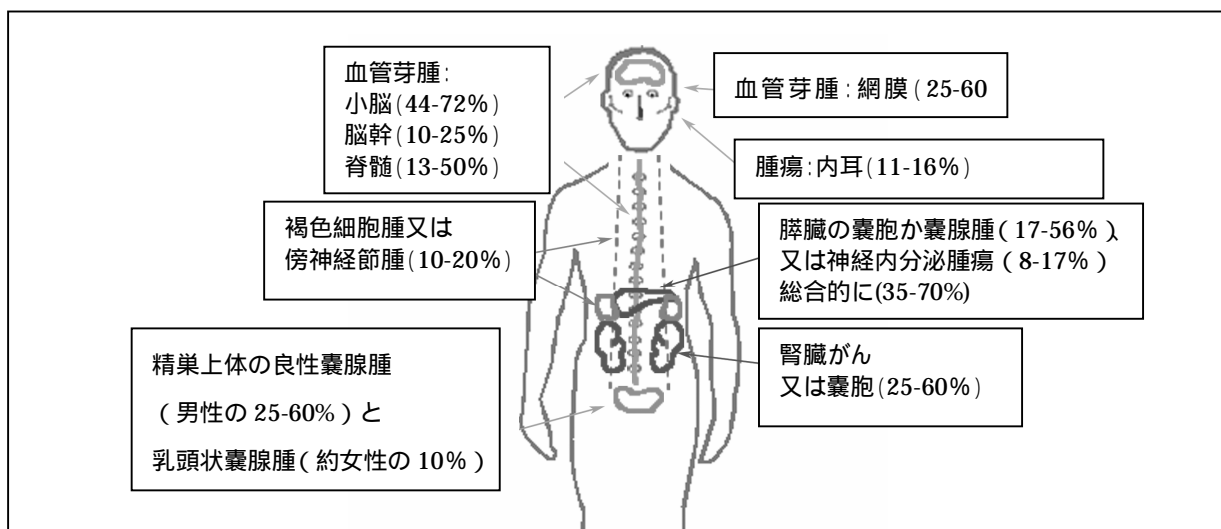


図1 - VHLの主な障害と頻度

VHL患者には、通常1つ以上の腫瘍が見られます。頻度は家系により異なりますから、これと同じような理由から、統計的にみて特定の人種の頻度は大きく異なります。フランスの家系はCNSの障害が最も多そうです。ドイツの家系では、褐色細胞腫が最も多そうです、日本の家系では腎臓の障害が最も多そうです。ここで示した範囲はNIHの世界規模で収集した患者のデータを編集しました。図はNIHのイラストをもとにしています。

イラスト: the U.S. NIH. Data from Lonser et al., Lancet 2003, 361: 2059-67, and N. E. J. Med. 2004 350:2481-2486 and G. P. James, Hastening the Road to Diagnosis, re APMO.

がんとは

がんは怖い響きをもった言葉です。VHL家系の人たちは、VHLでがんが発生すると知っておいてください。しかし注意深い経過観察と早期発見により、がんによる最悪のことは絶対に起らないでしょう。

がんとは1つの病気のことだけではなく、100を超える病気のグループのことです。各疾病はそれぞれの面で他の疾病と全く違っているのに、全てのがんは体の細胞の病気です。がんはVHLのタイプに関連しています。

健康な細胞は体の組織の成長を促し、古い細胞と入れ代わります。この過程で体はきちんと再生します。しかし時々、正常な細胞が、細胞の成長を制御し指導する能力を失います。細胞は、とても早く分裂し何の制御も受けず成長します。多すぎる組織を生産し、腫瘍を形成し始めます。腫瘍は良性か悪性のどちらかです。

良性腫瘍 例) VHLの脊髄、網膜にできる腫瘍 がん化せず広がりません。

悪性腫瘍 例) VHLの腎臓にできる腫瘍 がん化してその付近の正常な組織や隣臓を破壊し侵略します。がん細胞はまた拡散や転移して体の他の部分にも新しく腫瘍を形成します。

なぜなら、VHLは内臓の各臓器で悪性腫瘍の原因となり、遺伝子により伝わる家族性のがんのリスク要因のグループの1つとみなされています。目標は早期に腫瘍を見つけ、腫瘍が行動を活発にしているシグナルを見張り、他の組織を侵略する前に腫瘍を取除くことです。これら腫瘍は体内にありますから、からだを透視し画像化する医療技術で腫瘍を見つけ出し監視していかなければなりません。

腫瘍を見つけたとしても、いつも外科的手術をするわけではありません。私たちの経験を共有して、私たちはどの位の期間、安全に腫瘍を見張って入れるか、先生たちの研究の助けができます。

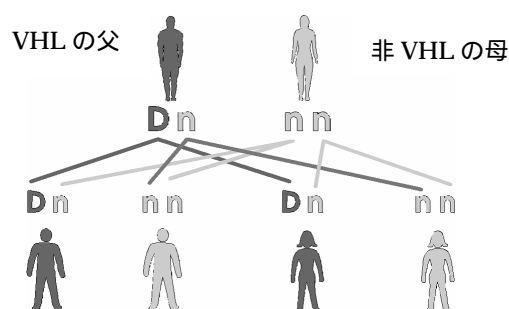
どうやってVHLを受継ぐの？

VHLは、VHLと呼ばれる遺伝子の2つのコピーのうちの1つに変異があったことが原因となります。この変異した遺伝子は、優性遺伝で伝わります。子供は、各遺伝子を父親か母親のどちらから受継ぎます。両親のうちどちらかが優性遺伝で突然変異があった場合、子供は50%の確率で、その遺伝子を受継ぎます。1つの変異した遺伝子は病気になるのに十分です。VHLは、時々、染色体の優性遺伝と呼ばれています。これは、性別の制限を受けず、男性にも女性にも起きるということです。(図2)

図2 - 優性遺伝の継承

子供は、父親か母親の遺伝子のどちらかを受継ぎます。親のうちの1人が、優性遺伝(D)であった場合、それぞれの子供は50%の確率で遺伝を受継ぐことになります。優性な遺伝子は正常なもう片方の遺伝子(n)を支配します。

イラスト: March of Dimes



優性な遺伝子は、VHLの両親のどちらかから、男性と女性の子供に受継がれます。VHLの親と兄弟、姉妹は50%の確率でVHLとなります。おじやおば、いとこ、祖父母がVHLの場合にもリスクがあります。だれが変異のあるVHL遺伝子を持っているかを明確にする唯一の方法は遺伝子検査です。(参照:第六章) VHL遺伝子に変異のある人では、血管腫やその他VHLの腫瘍が成長する年齢、臓器組織の複雑な制限などの個人差があります。人によってちがうのです。

家系図を作成してみてください。それは、あなた自身の状態を理解することです。また、VHLの遺伝学にとって重要な情報なのです。

早期発見

VHLはとても多様なので、各個人による一貫した症状はありません。別々の方法で、考えられる病気の特徴をみつけていきます。

家族にVHL患者がいるなら、そのことを主治医やお子さんの小児科医に伝え、症状が出る前に早期に検査を開始することが重要です。VHLによる障害の殆んどは、腫瘍が小さな段階で治療するほど楽です。適切な時期に検査を開始し正しいスケジュールで経過観察を繰り返してください。私たち(VHLFA)では、子供がVHLになるリスクとして1歳～3歳で一般的なVHLの検査の開始を薦めています。特に目の検査とVHL家系を受け持っている小児科医に知らせることを薦めています。詳しくは、第五章を参照してください。

殆んど全ての方が、今までに何度か自分がVHLであるか知らない方がいい、または、テストを受けなくても自分たちは大丈夫と思ったことがあるのではないのでしょうか。そして何年か経って、真実が見えてきたのではないのでしょうか。しかしVHLが引き起こす複雑な症状はわかりにくいものです。危機的なレベルに達するまで症状が現れない人もいます。それは家や車の世話をするのは少し違っています。家や車は、しばらく放って置けますし、取戻すことが出来ます。一度に多量のコストを払います。医療診断技術を懸命に使用し観察していけば、より長く健康に入れるという、発表された明らかな証拠があります。

私は、何が起っているか、それがどのように作用し、何を治そうとしているか、もし治療しなければ何が起るのか説明します。私は、ある方法で私の患者を教育しています。しかし私もまた不安を追い払っています。不安は、最悪の病気です。知らないことの恐怖は、本当に追い払えるのです。

Dr. Thomas Delbanco, Beth Israel Hospital, Boston, Massachusetts,

Bill Moyers, Healing and the Mind, Doubleday Books, New York, 1993, p18より引用

血液サンプルでのDNA解析によるVHLの影響を受けた個人の発見は現在殆んど全てのVHL家族に対して可能です。テストの精度とより多くの家族での有用性は急速に向上しています。DNA検査は、厳密にフォローを必要とする家族のメンバーに限定使用されています。又は、変異のあるVHL遺伝子を受継いでいるかの安心のために限定されて使用されています。もし変異のあるVHL遺伝子を受継いでいなければ、将来検査を受ける必要はなくなるでしょう。そして変異のあるVHL遺伝子を子孫に受継ぐこともありません。

あなたがVHL遺伝子のキャリアーである場合、または、遺伝子テストがあなたの家族に正確な判定結果をも

たらさなかった場合、引続き通常の医学的評価を受ける必要があります。1つの正常な検査は、必ずしも現在VHLではないとは言えないのです。時々、ある人がとてもマイルドな影響を受けたために、VHLが一世代飛び越したように思えるかもしれません。80歳にして初めてVHLと診断される人もいます。なぜなら、その人の子供や孫にVHLの腫瘍が出来たためです。

VHLのたった1つの特長さえ見つかれば、VHLの家系でなかったとしても、VHLとみなされ、体の他の部分の検査がフルで行なわれます。家族の中で最初にVHLが見つかった人にはあり得ることです。ある研究では、患者の20%が家族の中での最初のVHL患者でした。検査結果にもよりますが、医師はどんな独特のサインがあるか厳密にフォローするために検査は必要だと言うでしょう。一般的に視力の問題、嘔吐、頭痛、歩行障害、手足の脱力感、1ヵ所に1、2日続く痛みがある等、これらの場合は医師の診察を受けるべきです。

もう一度、VHLは体のある一部の臓器の腫瘍で診断されます。体の別の部分での病気の可能性の形跡を検査し、医師たちが決めた検査時期に次の検査を受けることが重要です。

私の家族は、1人では決して医師の予約に行くべきではないと確信するようになりました。聞いていることが困難な話であった場合、脳がある時点でシャットアウトし、それ以上の情報を受け付けなくなるでしょう。二人で行けば、影響を受けない人がノートを取れます。1人で行く場合はレコーダーを持っていくといいでしょう、次の日、そのテープを聴けるのはすばらしいことです。

Darlene Y., Massachusettsより

一般的な検査

治療に携わる医療チームは、適切な検査と問題の観察を行なってくれるでしょう。検査は、早期に問題を見つけ、確認をする為に、症状が現れる前に行ないます。

経過観察は、長期的な健康を保証するために最善の時期に治療を行なう確認のため既存の問題点を診断します。患者と医師は、正しい間隔で検査の計画を立てていきます。(症状により、患者ごと差があります。)

出来るだけ早い時期にリスクのある子供の検査を開始することは重要です。DNA検査により、どの子供に検査が必要であるか、どの子供が変異のあるVHL遺伝子を受継いでいないか、そして検査の必要性があるかないか確認することは可能です。

VHLファミリーアライアンスと私たちの医療アドバイザーは、特に目に関しては、早くても1歳には目の検査を開始することを薦めています。小児科医がVHLのリスクを持っている子供であることを知っているか確認してください。私たちは、痛くなく放射線やコントラストな染料を使わない技術の使用を推奨しています。網膜の専門家による完全な目の医療検査です。そして血圧と神経学的検査、身体的検査、耳鼻科での聴覚検査を推奨しています。脳検査、腹部超音波検査と場合により24時間尿採取は、通常10歳～12歳で始めますが、症状やサインがある場合にはすぐに確認します(図3)。詳しくは、第五章参照。

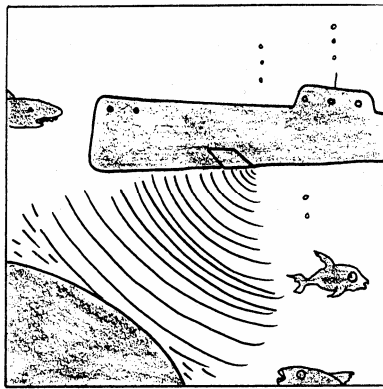


図3 - 超音波検査

超音波検査は、潜水艦で使われている、水中探知機のような働きをします。超音波が送られ、コンピュータが超音波の反響を解析、超音波が反響した臓器の深さや密度を計算します。

イラスト: Vincent Giovannucci, O.D., Auburn, Massachusetts.

この冊子には、検査予定を記入するページを設けています。検査予約や治療予約等を記入し記録を取ってください。

検査方法や健康診断と治療の薦めに関しては、第五章を参照してください。

イギリス英語で、「患者」は「被害者 (sufferers)」と呼ばれています。

私たちは、この英語を変えたいと思います。

私たちは「被害者 (sufferers)」ではなく「生存者 (survivors)」です。

私たちは「犠牲者 (victims)」ではなく「ベテラン (veterans)」です。

専門家は私たちが必要とし尊敬する経験や専門技術を習得しているように、私たちも尊敬に値する経験をしています。

医師や研究者と一緒に、私たちは診断や治療、VHL患者のQOLを向上させるという私たちの探求を成功できるでしょう。しかし完治には10年ぐらいかかりそうです。その間に、早期診断を通してこの状態の管理と治療、そして私たち全員は経験を通してお互いに報告できます。

第二章：VHLの多様な病状



網膜におけるVHL

毛細血管が形成した血管腫を専門用語では血管芽腫といいます。網膜では血管芽腫は、はじめはとても小さく見えないくらいのもです。網膜の毛細血管自体は、血液成分である赤血球の直径よりも小さいのです。

多くの場合、血管腫は視覚中央部分から離れた網膜の赤道部分や外周に発生します。眼球での赤道とは、地球儀に描かれているものと違い縦方向です。起立した状態で目の周囲に円を描く、その線は眉を通り鼻梁と平行にぐると、これが縦方向の赤道です。眼科医や検眼医は高倍率の拡大鏡を用い、この部分を拡大し側面から診察します。これは通常の目の診察よりもずっと詳しいものです(図4)。家族にVHLの人がいれば必ずVHLと言うべきです。そうすれば医師はどんな小さな血管腫も見逃さないように、そして早い段階で治療ができるように徹底的に調べるでしょう。また、腫瘍の治療のために網膜専門医に委任されることもあるでしょう。

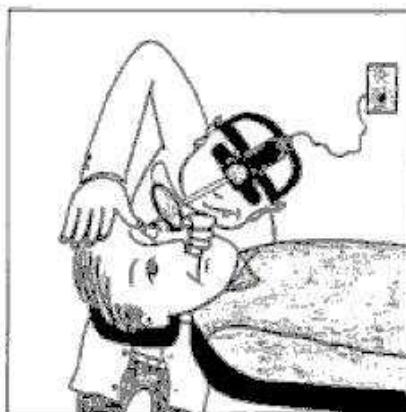


図4 - 間接検眼鏡で目の赤道を診察している眼科医師

イラスト: Vincent Giovannuci, O.D.

すべての眼科医や検眼医がこの希な病気を熟知しているわけではありません。ですからVHLに精通し、間接検眼鏡で網膜の基底部や外周を徹底的に検査する資格を持った医師を探すことも必要です。

治療の目的は、血管腫を視覚に悪影響を及ぼさないくらいの大きさのままにしておくことです。一般的な治療法としては、レーザー治療(光手術)、凍結治療(極低温にする)があります。これらの治療法についてのリーフレット(英語版)がアメリカ眼科学会で作成されていますから、眼科主治医を通して入手できます。いずれも血管腫の成長を抑制しようとするものです。

VHL患者の60%に網膜障害がみられます。3歳又はそれ未満で発症することもありますから、子供の検査はとても重要です。VHLのDNA検査で陽性の子供は1歳のはじめ頃から目の検査をするべきです。血管腫は生涯を通じて発生するので、定期的に検査を受けることが重要です。

視神経上、あるいはその周辺の障害をうまく治療するのは非常に困難です。せめてもの幸いなことは、血管腫の成長速度が遅いことです。

一般的に障害は、大きいものに比べ小さければ小さいほど、よりよく治療でき合併症も少なくて済みます。血

管腫からの液の漏出や出血は視覚への深刻なダメージや網膜剥離につながるため早期治療と慎重な対処が非常に重要となります。

脳と脊髄におけるVHL

脳や脊髄における血管腫もまた血管芽腫と呼ばれています。脊髄内の嚢胞は空洞(脊髄空洞症で脊髄中に見られる液体含有性異常空洞 - Syrinx)と呼ばれます。血管芽腫が発生しても症状が安定しているうちは、通常、治療を加えることはありません。脳神経外科の医師により決められた間隔で定期検査を受診していれば、CTやMRIでのより詳しい検査を必要とする初期の兆候が見つけれられるでしょう。初期の兆候や症状としては、背中中の痛み、頭痛、しびれ、めまい、手足の脱力感、あるいは痛みなどがあります。

脳や脊髄内にイボのようなものがあると考えてみてください。健康に悪くなければイボがあっても問題はありません。しかし、このデリケートな領域には余分なスペースはほとんどありません。イボ自体にはそれほど問題は無いのですが、イボが脳組織や脊髄内の神経を圧迫することに問題があるのです。この圧迫や圧迫により正常な脊髄液の流れが阻害されることで症状が引き起こされます。と同時に、脳や脊髄の障害をとりぞくための手術そのものにも大なり小なりの危険性が伴います。ですから手術法の安全性、危険性も慎重に考慮せねばなりません。症状が現れ、それが深刻なものになる前に手術することを助言します。

いくつかの新しい治療法がテストされています。初期の段階で腫瘍が大きくなることを阻止し、形成された嚢胞を切除するが、体への負担が最小(低侵襲)の治療法が提案されています。目的は目の場合と同様で、腫瘍が問題をひきおこさない程のサイズにしておくことです。定位手術的照射(SRS)、時にはガンマナイフと呼ばれることもあります。これは体を切開しなくてすむ治療法の1つです。放射線を201もの方向から体内の非常に狭いエリアに焦点をあわせて照射し、そこでビームが集中し高エネルギーとなります。数件の医療センターでVHL脳腫瘍の成長を抑える方法としてSRSが利用されています。どのような手術法を選択するか、治療に携わる医療チームと話し合うのは当然のことです。SRSはすべての腫瘍に適用できるものではありません。脳や脊髄のあらゆる血管芽腫に対して、VHLに関しての情報を脳神経外科医と入念に検討することが必要です。(次項、「SRS(定位手術的照射)の考察」参照)

あらゆる腫瘍に対処する治療法はありません。それぞれの腫瘍の位置、大きさ、そして各治療法のリスクの大小に関わってきます。各治療法を十分に理解し、正しい治療法に到達できるよう、治療に携わる医療チームとともに考えることが重要です。セカンドオピニオンを求めるのを、ためらってはいけません。血管芽腫はVHLの患者であろうとなかろうと希な腫瘍です。これに対して経験豊富な医師はほんの数名しかいません。あなたやあなたの主治医にとって最良の治療法について、いろいろな考えを知ることは有益なことです。

SRS(定位手術的照射)の考察

SRSはレーザー手術(光を利用)と同様に体を切開することのない(非侵襲)手術法ですが、光ではなく放射線を利用します。ガンマナイフ、サイバーナイフ、直線加速器等の医療機器がそうです。この技術はあるケースにおいて特に脳内において有効ですから、さらに他の組織における実験も考慮されるべきです。この実験に懐疑的であってさえもこれに取り組むことは、あなたが他のすべての手術 - 健康を重視する、健康に注意を払う、に望むのと同様に重要なことです。

SRSに最も適しているのは、2cm未満で嚢胞をもたず、無症状の腫瘍です。SRS治療の効果が確認されるまでには2年間かかります。その間でも腫瘍が縮小をはじめるとは増加します。症状や嚢胞がある患者は、通常、従来の普通の外科手術で切除しなければなりません。

SRSは小さい腫瘍に対して最適です。治療をした多くの腫瘍は、決して二度と成長することはありません。多くの医師は腫瘍が増大しつつも嚢胞が発達することがなくなったことを示す何らかの兆候があるまで待ち、そして治癒したと考えます。

次の世代のためにより改善した助言ができるように、次の一連の質問にあなたがフィードバックして下さることに感謝します。警告を発しようとするものではありません。治療に先立ってあなたと主治医が共にすべての可能性について必ず考察することを願っています。

次に留意点と質問をあげておきます。

(1) 両方の見解を知ること。 従来の顕微鏡手術とSRSのどちらにも詳しい医師に診てもらうことを強く勧めます。放射線腫瘍学者あるいはガンマナイフにのみに習熟した人とだけと話をするのは十分ではありません。もしどちらにも詳しい医師を探せないなら、必ず自分の専門以外の分野のこともよく知っている医師に相談すべきです。多くの場合、万一のことがあっても腫瘍への対処は従来通りの手術がより間違いがありません。摘出された腫瘍は顕微鏡でよく調べられ、発達段階についてのことが明らかにされます。もちろん従来の手術にもリスクや欠点がありますから、手術法やその結果について公正に評価し、そして、手術法や手術に適した病気の段階や手術時期の決定を援助してくれる医療チームが必要です。

(2) 腫瘍の大きさは？ 2cmより小さい血管芽腫はそのままにしておくことを勧めます。大きさだけが問題ではありませんが、それは非常に重大な要素です。Nauta医師が言うように、それは、いかに繊細に放射線の焦点を合わせることができるかということです。凸レンズを使って太陽光線で焼く焦げを作ろうとするのに少々似ています。小さい穴をあけるには小さな点にビームの焦点を合わせなければなりません、より少ない輻射熱ですみます。大きな穴を作るには広い面積をカバーしなければならないのでビームの集中は弱くなりますから多くの輻射熱が必要になります。腫瘍にあてるエネルギーが大きければ大きいほど治療後の腫瘍は大きく腫れ上がります。

(3) 腫瘍の発生位置は？ 1度、放射線を照射すると腫瘍とその周辺の組織には浮腫がみられます。これはつまり、放射線をあてた腫瘍は縮小を始める前に腫れて大きくなり、その大きくなれる余地が発生箇所にあるかどうかによって治療効果が現れる前にあなたの症状が重くなるかもしれないということです。腫瘍は体のどの位置にありますか？腫瘍の腫れを最小に抑えるために医師はどのような対処をしましたか？腫瘍の

腫れを最小に抑えるために、腫れの期間を切り抜けるためにあなたは治療に携わる医療チームと協力してどのようなことをしましたか？注意すべきはこの腫れている期間が何日か、いや何ヶ月かがわからないということです。この腫れている期間がどれくらい続くと思うかは主治医にたずねてください。

(4) 腫瘍の周辺の組織にはどのような危険が？ 治療上、適量の放射線を照射すると周囲の健康な組織は、通常、多少影響をうける部分があります。どのような組織が影響を受けましたか？どのようなダメージを受けましたか？腫瘍が分泌した液体に接していたら影響をうける余地にいくらかの誤差があるし、また腫瘍が重要な組織の中にあれば、その影響は近くにある健康な組織に重大な事態となりうる影響を及ぼします。

(5) 治療対象の腫瘍の数は？ 照射に際して放射線の総量はどれくらいですか？2個以上の腫瘍を治療する場合、全てを一度に処理するのは賢明なことでしょうか？複数の腫瘍の腫れが重なり危険な状態になることはないのでしょうか？同時に治療するのは本当にいいことなのでしょうか？治療のペースをあわせれば放射線照射後の腫れに対応して危機的状態になりうるのです。

(6) 放射線照射後の期間に対処するために医師はどのような薬物治療を提案しましたか？ そのような薬品を以前に使ったことがありますか？医師は治療の前に、使用する薬品に対してあなたが悪い反応をしないかを確かめるために、その薬品に対する感受性のテストをしましたか？VHLファミリーアライアンスがこれまでSRSについて見てきたうちで最悪だったのは薬品に対する感受性に関するものでした。

(7) 治療に携わる医療チームは、他の腫瘍ではなく、血管芽腫の治療についてどれくらいの経験がありましたか？ 治療を始めるに先立って、血管芽腫の治療を受けた経験をもつ人と知り合いになること、治療についての概略をよく知ることは重要なことです。もし、そのような知合いがいなければ、VHLファミリーアライアンスはセカンドオピニオンの情報を提供できます。この情報源はあなた自身にとってと同じくらいに治療に携わる医療チームにとっても歓迎すべきものです。

聴覚の変化

VHLの検査手順に定期的な聴力検査を含めることを薦めます。自分の聴覚の状態を把握するためのベースラインを持ち、それに基づいて定期的に聴覚に変化がないことを確認するべきです。

聴覚に変化を感じたら、あるいは内耳の問題を示す何かを感じたら、神経解剖医と共に徹底的にその原因を追究し、内耳のMRIやCTを撮りVHL患者の約15%に発症するという内リンパ嚢腫瘍(ELST)のチェックをすべきです。

ELSTは内リンパ嚢に、あるいは耳の後部の側頭骨にできます。内リンパ嚢とは、内耳に始まり側頭骨錐体の後部表面を通り脳を包んでいる硬膜の下で終わる内リンパ管です(図5)。この非常に小さな構造は、液体(内リンパ液)で満たされている人の平衡感覚等を司る繊細な組織です。メニエール病というこの領域の障害によっておこる病気がありますがELSTはしばしばこれと誤診されます。

聴力が変化したという報告があります。その範囲は、どこがどうと言えない微妙な変化から聴覚を失ったという重大な変化まで。その他の症状として、聴力の低下、耳鳴り、めまい、耳の中に液が充満する、顔面の頬

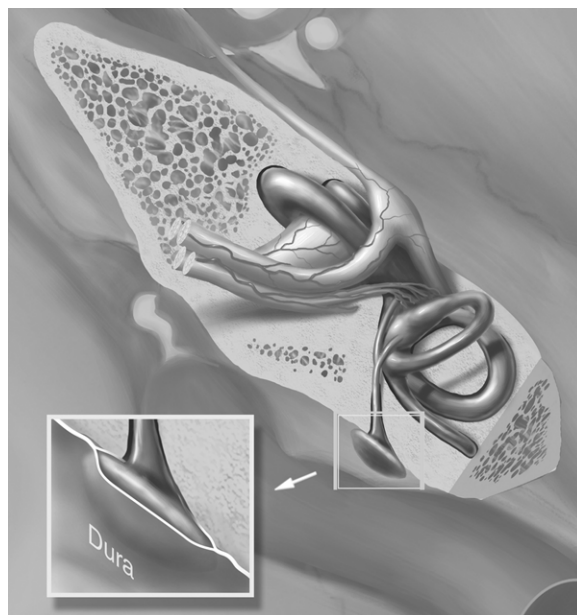
の下を通る神経の障害等があります。聴覚の喪失は3～6ヶ月、又はそれ以上かかって徐々に、あるいは突然にということもあります。

図5 - 内耳、内リンパ嚢(ELS)の図

内リンパ嚢とは、内耳に始まり側頭骨錐体の後部表面を通り脳を包んでいる硬膜の下で終わる内リンパ管。図からわかるように内リンパ嚢は硬膜(脳を包む繊維質の膜)のすぐ上にある。

ELST患者において、液体の蓄積(浮腫)はメニエール病状(聴覚の喪失、耳鳴り、めまい)と説明されることもある。浮腫は、おそらく内リンパ液の再吸収が障害されることや出血による炎症 あるいは腫瘍が分泌液を過剰につくりだすためにおこると考えられる。他のVHL腫瘍もまた典型的に分泌液を作り出す。

イラスト: アメリカ国立衛生研究所 Lancer医師の好意により VHLファミリーフォーラム(2004年9月号12.2)に掲載したもの。



1度聴覚を失えば回復するのは非常に困難です。再度言います、聴覚を失わないために早期の症状を監視し慎重に問題を処理することが非常に重要なことです。

もし聴力の低下があれば、聴覚の回復するいくらかでもの見込みがあるのであれば、即座に対応することが必要です。

MRIでELSTがみつければ当然手術すべきです。ELSTを手術で慎重に除去すれば聴覚や平衡感覚へのダメージがそれ以上大きくなるのを防げます。通常、この繊細なマイクロサージェリー(顕微鏡下手術)は、数多くの内耳手術を実施し熟練した脳神経外科医と神経解剖学者とのチームワークが必要とされます。

VHLと生殖器官の健康

VHL患者はがんの予防法や誰にでも薦められている自己検査を実行すべきです。VHLの患者だからといって他の病気にかかることから免れるということはありません。標準のガイドラインに従って胸や精巣の自己検査を行い、生殖器官の健康に気を配りましょう。

男性のVHL患者について一つの特筆すべきことがあります。かなりのVHL家系の男性に50%もの割合で精巣上体(副睾丸)に嚢腺腫が発生する可能性があるのです。同様にVHL病患者の女性には、卵管に接する子宮広間膜(子宮を支持するヒダ状の膜)に嚢腺腫ができる可能性があります。卵管は発生学的に男性の精巣上体(副睾丸)に相対するものです。どちらもほとんど常に害はないのですが、ときには痛みの原因となることもあります。

男性

精巣上体(副睾丸)は陰嚢の中の睾丸の上から背後にある小さなコイル状の管です。睾丸で作られた精子を

前立腺へと運ぶ精管の上に位置します。睾丸と同じくらいの長さで平らな「C」の字の形をしており、睾丸の片側によりかかっています。精子を蓄積し必要なときまで貯蔵します。エアコンの背後にあるコイルに少し似ており、ここで濃縮が行われます(図6)。精巣上体(副睾丸)で貯蔵されている精子は、精管を通り前立腺へと移動し、そこで精囊からの精液と混合され尿道へと移動し射精されます。

一般の男性の1/4で精巣上体(副睾丸)に少数の嚢胞がみられますが、嚢胞自体は心配することはありませんし、特に注目すべきものでもありません。しかしながらVHLに関するある特定のタイプの嚢胞は重要なものです。嚢腺腫は、内部に1つかそれ以上の嚢胞をもっている場合と高密度で嚢胞をもっている場合がありますが、どちらも良性腫瘍です。精巣上体(副睾丸)の乳頭状嚢腺腫は一般でも希なものです。これらの嚢胞は片方のみ、あるいは両方に発生します。両方に発生したものはほとんど常にVHLと限定して診断されます。大きさは1~5cm(0.3~1.7インチ)です。陰嚢の中に小石があるように感じるかもしれませんが、それらは異常なものではないし、痛みもないし、増大しつづけることもありません。

10代あるいは晩年に多く発生します。40代のはじめに発生するものは異常なものではありません。わずらわしいのであれば切除してもいいのですが、それは精管切除手術と同じことであり、精子が手術したところから移動できなくなってしまいます。



図6 - 左: 睾丸と精巣上体(副睾丸)の断面図、右: 睾丸と精巣上体(副睾丸)の管状組織

イラスト: Gerhard Spitzer, after Rauber-Kopsch, from Kahle et al, Color Atlas, 2:261

性機能を阻害するものではありません。嚢腺腫で唯一問題になるというのは少々わずらわしく感じることです。時に嚢腺腫は精子の移動の妨げとなり不妊の原因になることもあります。しかしこれは極めて希なことです。もしこの嚢胞に痛みがあれば必ず医師に診てもらうべきです。炎症をおこしてヘルニアになることもありますから。

たえず注意をする最良の方法はがん予防のための「精巣上体(副睾丸)の自己検査(TSE)」を毎月実行することです。精巣(睾丸)がんはVHL病に関連したものではありませんが、そのリスクは全男性に対してあります。TSEテストは精巣上体(副睾丸)嚢腺腫の大きさや形について詳しくなり、陰嚢内に異常なコブや塊がないのを確かめる手助けをしてくれます。

- 熱いシャワーを浴びたあと、陰囊の皮膚の緊張が緩み柔らかくなっているので、陰囊のチェックの時おこないます。
- 睾丸の平常の大きさ、形、重さをよく知っておくことです。
- 両手の指で静かにころがすようにします。
- 精巣上体(副睾丸)を確認します。これは睾丸の上から背後にあるロープ状のもので異常なコブではありませんが、精巣上体(副睾丸) 嚢腺腫はこの中に発生します。後から比較できるように大きさや形を記録しておくべきです。
- 両方の睾丸の前面、側面、皮膚の下の小さいコブに十分に注意を払って下さい。それは生の米粒のかけらか焼けた小さな豆粒を思わせるものでしょう。
- どんな腫れでも健康を診てくれている人に報告すべきです。

コブや腫れがあったとしても、それは必ずしも睾丸ガンであることを意味するものではありませんが、健康を診てくれている人とともにチェックを続けねばなりません。

女性

女性にできる腫瘍で、(発生途中の)中腎に起源すると考えられる、子宮に付属する器官の乳頭状嚢腺腫 (APMO)と呼ばれています。この嚢腺腫は、内部に1つかそれ以上の嚢胞をもっている場合でも、高密度で嚢胞をもっている場合でも良性腫瘍です。子宮広間膜の乳頭状嚢腺腫は一般の人でも希なものです。

子宮広間膜は、子宮、卵管、卵巣を覆っている膜状の組織です(図7)。この領域の細胞は発生中の胚において男性の精巣上体(副睾丸)に相当する細胞に起源しています。

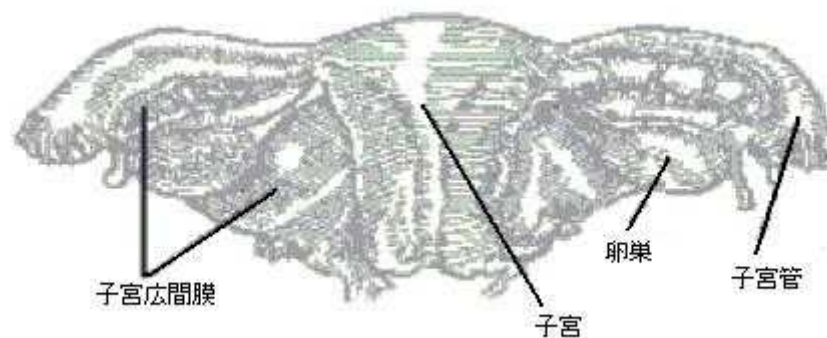


図7 - 子宮広間膜

子宮広間膜は女性生殖器官の上部に大きく広がっていて、ヒダのある素材のようであり、両側の卵巣と子宮を結ぶ、折り目や、しわのある組織です。VHLで発生する嚢腺腫のあるものは、子宮広間膜以外のあるいはその下の方で、子宮に付属している器官及びその周辺の組織で見られる。これらは、発生期の胚の子宮管に起源していると考えられる子宮に付属する器官の乳頭状嚢腺腫と呼ばれている。(APMO)

この領域にみられる嚢胞は一般的に普通のものです。しかしながら子宮広間膜や卵管あたりに異常な嚢胞や腫瘍がみられるのであれば、それはVHLに関連していると考えられるべきものです。医師に、普通のものと区別して注意深く診断することを、そして良性腫瘍に余分な治療をすることのないように頼んで下さい。

どうか子宮広間膜や卵管の腫瘍のことをVHLファミリーアライアンス・データベースへ報告し、その内容拡大の援助をお願いします。このVHLに関連した腫瘍についてもっと多くのことがわかるまでは病理学者は「悪性度の低い乳頭状の腫瘍」と表現することでしょう。

妊娠とVHL

VHLの女性で妊娠の可能性のある方は特に用心すべきです。研究によると、妊娠は腫瘍の成長を促進することも抑えることもないように思われます。妊娠による体の変化は腫瘍の症状や兆候を覆い隠してしましますから、体に変化する前に何がおこっているのかを知ることは重要なことです。

妊娠中は血液の量は2倍になります。もし脳、脊髄、網膜に血管芽腫があるのなら、少なくとも妊娠中はこの増加した血液量が腫瘍を増大させることも考えられます。妊娠中は症状が悪化し出産後は軽減したと報告してきた女性もいます。腫瘍の増大はゆるやかに、あるいは変化なしの経過をとっているようであっても、万一の場合、危険な段階になっていることもあります。

胎児の重さは脊柱に負担をかけますから、脊髄にある腫瘍によってはこの負担によるストレスが症状を悪化させることもあります。

血液量が増えることにより腎臓への負担は増します。ですから、腎臓があなた自身や胎児のために十分に働けるように必ずその機能を正常にしておかねばなりません。

妊娠、出産のストレスは褐色細胞腫のきっかけとなることもあります(次項「副腎のVHL」参照)。妊娠期間中、副腎における合併症を防ぐために褐色細胞腫に対しては、必ず、必ず、チェックの上にもチェックをして下さい。

妊娠の可能性や、すでに妊娠している場合、徹底的な健康診断をして下さい。過去にかかったことがある腫瘍を確認し、妊娠期間中に腫瘍が大きくなったらどのようなことがおこるか主治医と話し合っておいて下さい。この期間は胎児への悪影響を避けるために放射線を利用した検査を受けない方が良いので、検査を受けるに先立って自分の危険要素を知っておくことが一番いいことです。

うまくすれば腫瘍は成長しないでしょう。しかし、もしそうでないとすれば、知っておくべきことがあがります。

- どのような症状に気をつけるべきか。
- 腫瘍の変化が、自分の健康にどのように深刻な影響をあたえるか。
- 胎児にどのような影響があるか。

特に褐色細胞腫の徹底的な検査が必要です。妊娠を考える前に、妊娠をしたらすぐに、出産の段階に入る前に、褐色細胞腫の検査を受けることが非常に重要です。

その上になお、妊娠の決心をする前には危険要素について相手(配偶者)と十分に話し合ってください、これは二人の共同の決定ですから。あなた自身は、あえてその危険をおかそうとするかもしれませんが、相手(配

偶者)もそう思うでしょうか？ 妊娠する前に、あらかじめそのことについて話し合うのは、やみくもに危険な状態に入り込むことによっておこる腹立ちや罪悪感を持ち続けるよりもはるかにいいことです。

すでに妊娠しているのであれば、自分の病気のことを産科医に言い、その医師と治療に携わる医療チームとを結びつけて下さい。注意して症状を見守り、どのようなことでも医師に報告して下さい。嘔吐や頭痛は一般の多くの妊婦よりずっと注意深く見守りましょう、これらは脳腫瘍や脊髄腫瘍の兆候でもあるのですから。それらを無視したり軽く見てはいけません。過度に強かったり、持続するのであれば特にそうです。朝の少々の吐気は普通のことですが、妊娠中は嘔吐の量は変化しやすいものですから、それが心配すべきものかどうかを治療に携わる医療チームと常にチェックしておくべきです。パニックに陥ることなく医師に話してください。

出産後約2～3ヶ月で、あなた自身の健康にどのような変化があったかを知るために改めて健康診断を受けて下さい。

副腎のVHL

副腎は約 $3 \times 2 \times 2$ cm(長さ1インチ)で、両方の腎臓の上にあります(図8)。VHLが関わっていると思われる副腎腫瘍の1つに褐色細胞腫と呼ばれるものがあり、ある家系ではその他の家系に比べると、より頻繁にこれらの腫瘍が発生します。この家系の人、かなり共通して副腎に何らかのVHLとの関わりを持っています。褐色細胞腫はVHL患者の間では希ですが悪性です(3%)。早期に発見すれば対処するのは困難なことではありません。しかし治療しなかったら、手術、事故、出産というようなストレスを受けている間に危険なほどの高血圧をひきおこし、心臓や血管へ致命的なダメージを与えるということもあります。

褐色細胞腫はいわゆる「ストレスホルモン」(ノルアドレナリン、アドレナリン)を作り出します。これらのホルモンは緊急時に行動の迅速さや力強さをうみだすものです。褐色細胞腫はこのストレスホルモンを血流中に過剰に分泌します。初期の症状としては高血圧あるいは血圧の変動が大きくなりますが、特に血圧が急激に上がると心臓や血管系への重い負担となり、心臓麻痺や卒中をひきおこしかねません。患者は頭痛、冷や汗、不整脈、あるいは頻脈に注意を払い、また突然の発作、恐怖感、不安感、ときには怒りの感情があるのに気づくものです。

新しい研究は、VHL患者においては副腎腫瘍は以前に考えられていた数よりも4倍多いということを示し、従来血液検査、尿検査のみでは最大多数の褐色細胞腫を発見するのは不十分だということを示しています。すべてのVHL患者に褐色細胞腫の検査を受けることを勧めます。通常は、はじめに血液検査、尿検査が行われ、さらなる検査データが必要か、あるいは褐色細胞腫の症状があるのに検査では陰性となった場合は画像検査かPETスキャンが行われます。特に手術、妊娠、出産の前には褐色細胞腫のチェックがとても重要です。褐色細胞腫があるということがわかっているのであれば手術、出産等の予定日の7日くらい前からストレスホルモンの効果を遮断する薬を使い始めることによって合併症は防げるかもしれません。

褐色細胞腫の活性度を調べる尿検査や血液検査の精度は、あなた自身の検査に対する心がけで大部分が決まります。たとえその検査がどのようなものかということが知らされていなかったとしても、検査の少なくとも4時間前はタバコ、アルコール、カフェインは避けるべきです。投薬中であれば、どんな薬でも医師や検査

技師に必ず言って下さい。検査の前に、検査で使用する薬品全部の一覧表を準備してもらい、それらについて医師と話し合うのもいいでしょう。分析方法の違いにより検査機関によっては違う説明がされることもあります。どのような説明であっても注意深く読み違える事無く従って下さい。

これら化学的検査が褐色細胞腫があることを示しても、CTやMRIでその位置を特定することは簡単にはできませんからMIBGやPETスキャンを薦めます。これらの検査は褐色細胞腫の位置を絞り込み、つきとめます。たとえそれが副腎の外側にあったとしてもです。外側にあるものは時に傍神経節腫と呼ばれます。それらは交感神経上のどこにでも、また、鼠頸部から耳たぶを結ぶ線に沿って、どこにでも発生しうるものです。これらを見つけたためには数種類の検査が必要になることもあります。

手術が必要というのであれば、現在は副腎の部分切除が標準の治療法となっています。研究は、副腎の皮質を少しでも保っておけば手術後の処置が大いに容易なものになるということを示しました。まだもう1つ健全な副腎があるとしても、いつの日かその健全な副腎にも褐色細胞腫が発生するという危険があることを忘れてはいけません。ですからそれぞれの副腎が機能する役割分担を保つべきことを目標とせねばなりません。

近年では褐色細胞腫の治療には「鍵穴」手術の技術(腹腔鏡手術)が行われています。多くのケースで腹腔鏡を用いた副腎の部分切除が可能です。この手術では感染症が低くなり、術後の回復が早くなります。特に主治医に、「第八章:参考文献」のWalter氏たちの論文のことを伝えて下さい。

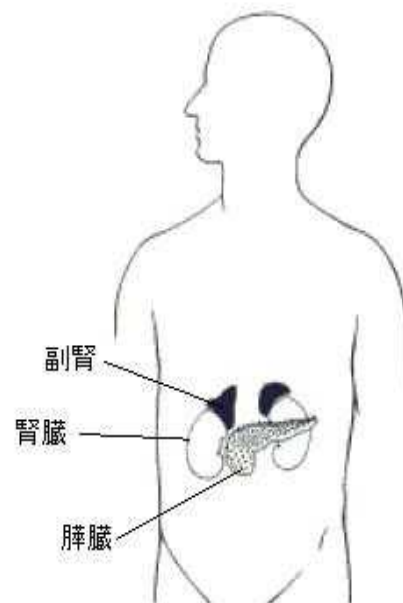


図8 - 腎臓、脾臓、副腎

これらの臓器の相関位置関係を示す。

イラスト: Gerhard Spirzer, ahle et al, Color

腎臓のVHL

腎臓は腹腔にある約12cm (4インチ)長さの、握りこぶしの大きさの臓器です(図8)。腎臓でVHLは嚢胞や腫瘍をひきおこすこともあります。一般成人では腎臓に嚢胞があることはありふれたことです。VHLの嚢胞は通常、数が多いのですが、それが単なる嚢胞であれば問題はありません。しかし腎臓では腫瘍が腎細胞がん(RCC)化することもあります。腎細胞がん(RCC)というのは以前は副腎腫(hypernephroma)と呼ばれていた腎臓がんの1種です。

早期に病気を発見するための明確な身体的兆候はありませんから、その症状や兆候が明確におこるよりもずっと前から腎臓の監視をはじめるとは非常に重要なことです。腎臓はその組織が変化している間も機能し続けているので身体的な症状は無く、通常の尿検査でも異常はわかりません。腫瘍が成長するところは見ることができませんから。

腫瘍のことを皮膚にあるイボと考えてみて下さい。イボがとても小さいうちは不安を感じることはありませんが

大きくなりだしたり、何かあやしい物に変化をはじめると、医師は切除することを勧めるでしょう。

同様に腎臓腫瘍がかなり大きい状態で発見されたとき、あるいはその形態やサイズが変化したとき、また増大する割合が加速しているときは、治療に携わる医療チームは手術を勧めるでしょう。必ずしも全ての腎臓腫瘍がすぐに手術しなければならないということはありません。腫瘍の実態(内部の状態)、大きさ、形態、そして発生位置により、定期的な画像検査を続けるか、手術での切除を勧められます。

いったん発生したVHL腎臓腫瘍は一般の人々で発生する腎細胞がんのようなものですが、その大きな違いは、私達は多くの散発的な腎臓がん患者より早く発見できるチャンスをもっているということです。このことは早期に腎臓腫瘍に対処する多くのよりよい選択ができるということであり、これにより腎臓の機能を保ち、がんによる悪い結果を防ぐことができるのです。VHL患者は腎細胞がん(RCC)の危険にさらされていることを知っているのです。腫瘍を非常に早い段階で発見することが可能です。もし症状が現れるのを待っていたら、たいてい手遅れになったり、さらに危険な段階にまで進行しているということになるでしょう。

手術の適切な時期については様々な意見がありますが世間一般に普及している一致した見解というものがあります。VHL病では、腎臓に問題を持っている患者は、概して両側の腎臓に何十年にもわたって腫瘍があり、すべての小さな腫瘍を取り除くことは明らかに不可能です。なぜなら、その患者にとって、そして、とりわけこの小さな臓器にとっては耐えるには多すぎる手術の回数になるからです。めざすところは、患者自身の腎機能を生涯にわたって維持し、手術の回数を最小限にし、しかもなお他の臓器にがんが転移する前に腫瘍を切除することです。その手術の的確な時期を選ぶことは手際を要する重要なことです。早すぎる事無く、遅すぎる事無く。

そのための1つの方法として、1つの細胞を無害なときからもっと先の、つまり自分自身を撒き散らす能力を持つようになる前の段階まで、その生育を見張り続けるということがあります。タンポポのことを例に考えると、芽を出し、かわいい花となり、白くなり、そしてある日、白いタンポポは風にのって運ばれ芝生に種を撒くことになります。もしその黄色い花を摘めば種は熟することなく、撒き散らされることはありません。芝生に種として飛び散るには細胞が熟さなければならないのです。

がん、腫瘍でも同様で、私達が見出そうとしているのはこのポイントです。がん研究者は細胞が転移の能力を持つ前の、それらが変化する一連の明確な段階を確認しています。

バイオマーカーのような物で細胞の連続変化をチェックする簡便な血液検査や尿検査があれば、どんなにかいいでしょうが、今はそのようなものはありません。けれども医学研究はつぎのようなことを示しています。「硬質腫瘍のサイズがその腫瘍が増大をはじめの大雑把ではあるが確かに信頼できるサインである」とVHL腫瘍と診断されるとその組織内にどのようなものが含まれているかは、かなり確かなことなので、この場合 通常、生体組織検査は必要とされません。非常に小さい腫瘍の中にさえがん細胞があるでしょう。問題はどれだけ進行した段階にあるかということです。

普通、嚢胞は手術の必要はないと考えられていますが、その壁には腫瘍の苗木というべきものがあるので嚢胞そのものではなく嚢胞の大きさを監視することが重要です。

フライバーグ(ドイツ)ミーティング(1994年)では、腫瘍が3cm より大きければ手術を勧めるということが合意されました。この合意文はアンドリュー・ノビック医師(Dr. Andrew Novick Stinbach, 1995)のもとにある複数の研究所や現在世界中でこのガイドラインに同意しているVHLの研究チームにより確認されました。今のところ、わずか3例だけ4cmより小さい腫瘍からの転移のレポートが確認されていますが、3cmより小さいというのが大部分です。

腎臓を監視することで治療に携わる医療チームは腎臓に嚢胞があるか腫瘍があるかを判断しています。超音波検査、CT、MRI等の検査が必要とされ、組織の密度、腫瘍の位置、大きさ、成長の割合が監視されています。各検査からはそれぞれ異なった種類のデータが得られます。腫瘍の位置、病歴により治療に携わる医療チームは最小のリスクとなる最も詳細な情報を提供する治療方法を勧めるでしょう。

治療に携わる医療チームによる検査データにより的確なタイミングで治療を決定するということをより深く理解するのは重要なことです。セカンドオピニオンを求めるのをためらってはいけません。嚢胞と腫瘍の違いについては、検査画像の鮮明具合、VHL腫瘍の検査をしたX線検査技師の経験の度合により異論があります。私達の経験では専門家の間でさえそれぞれ意見は違います。これは、その地域にいる1人か複数のVHLについてかなりの経験をもつ医師の考え方によるもので世界的な違いにもなりえます。検査フィルムや検査データが記録されたCDは遠くに、外国にでさえも、簡単に送ることができます。VHLファミリーアライアンスに連絡を取ってください。あなたを援助してくれる専門化がどこにいるかを知るための手助けをします。

いつ、どれだけの範囲を手術するかは決定は、治療に携わる医療チーム全員、特に患者本人を含めて検査データを明示してされなければなりません。すべての観点が、腫瘍の位置、患者の持久力と健康の状態、そして腫瘍に悩まされずにいたいという患者の可能なかぎりの望みをも含めて、このようなすべてがその役割をはたさなければなりません。

残った腎臓も切除しなければならない場合でもVHL患者は腎臓移植の候補者として適格であると証明されました (Goldferb,1997参照)。VHL腫瘍は腎臓自体の細胞内にある異常なものから発生します。移植された新しい腎臓はドナーの健全な遺伝子構造つまり2つのキズのない遺伝子を持っていますからVHL腫瘍の危険はありません。

膵臓のVHL

膵臓は上腹背部、胃の後ろ、小腸に接して左から右にまっすぐに横たわる臓器です (図8)。2つの腺から成っています。1つの腺からの分泌液は消化に欠かすことができないものであり、大きな膵管を通り肝臓で作られた胆汁とともに消化管上部に流れ込みます。もう1つは小島状の細胞で形成されており、ここではインシュリン(インスリン)が分泌され血糖値を制御します。

膵臓の障害はVHLでは一般的に最も少ないものと考えられています。VHLファミリーアライアンスのメンバーからいくつかの微妙な症状の報告がありますが、それは膵臓の嚢胞によるものかもしれません。

膵臓には通例3タイプの症状がみられます。

- 嚢胞
- 漿液性嚢胞腺腫、あるいは普通の嚢腺腫
- 小島状細胞腫瘍あるいは膵臓神経内分泌腫瘍(PNET)

膵臓嚢胞は様々な症状をもつVHL患者の多くで見られます。膵臓嚢胞の頻度は2つの大きな家系の0%から別の家系の93%にも及びます。多くの嚢胞は、大きなものであっても症状がなければ治療の必要はありません。大きくなった嚢胞が胃を圧迫し不快感を呈する場合がありますが、外科的に嚢胞から排液すれば不快感はなくなります。

膵臓に腫瘍が発生することもあります。漿液性嚢胞腺腫は良性腫瘍で最も共通したものです。これらは分泌液や酵素の正常な流れの障害物にならなければ、通常切除する必要はありません。

治療に携わる医療チームは病的なホルモン機能を見つけるために追加の検査を要求するかもしれません。大きさ、タイプ、発生位置により膵臓のVHL嚢胞や腫瘍は構造的問題と同じくらいに機能的問題をひきおこすことがあるのです。嚢胞や腫瘍は非常に重要な分泌液をこちらの臓器から他所へと運ぶ管をふさぐことがあるかもしれません。インシュリン(インスリン)の送り出しが妨げられると消化作用に問題をおこしたり、糖尿病をひきおこすこともありますから、このような場合はインシュリン(インスリン)や消化酵素が処方されねばなりません。内分泌学者が膵臓のVHL腫瘍の査定と対処について治療に携わる医療チームの援助をしてくれます。

希なケースとして、膵臓がたくさんの嚢胞に入れ代わってしまって、膵臓としての機能を失うこともあり、そうになると大便が脂肪質のものになったり、下痢をおこしたりします。この症状は膵臓の酵素の補充でやわらげられますが、希にインシュリン(インスリン)依存の糖尿病になることもあります。もし障害が胆汁管をふさげば、黄疸、痛み、炎症、感染症の原因ともなります。黄疸では皮膚や尿が黄色く、大便の色は青くなります。痛みは『体に何か注意すべきものがある』と知らせる信号です。膵炎は治療を要する重大な病気なのでから すぐに治療に助けを求めて下さい。

膵臓の病気で最も気がかりなのは嚢胞ではなく膵臓の小島に発生する腫瘍で、それは膵臓神経内分泌腫瘍(PNET)であるかもしれません。胆汁管をつまらせ、さらには肝臓や骨への転移や蔓延にもなりえます。腫瘍の発生位置はいつ手術するかを決めるのに重要なことです。小さい腫瘍であっても急速に大きくなりつつあり、膵臓の大切な頭の部分に接していれば早期の手術が必要ですし、大きな腫瘍であっても、膵臓の尾の部分にあるのであれば監視しておくだけでいいかもしれません。手術方法も腫瘍の位置により違ってきます。簡単な小さい腫瘍の切除だけかもしれないし、膵臓の部分切除が必要かもしれません。膵臓神経内分泌腫瘍の専門医師が、最良の手術を決めるのに大切な手助けをしてくれます。

一般的なガイドラインでは、膵臓神経内分泌腫瘍が膵臓の胴体部分か尾の部分にあるのであれば3cmより大きければ切除する、頭の部分にあるのであれば2cmより大きいなら切除するとなっています。



図9 - タンポポ

種を撒き散らすには、つまり他のところに多くの腫瘍をうえつけるようになるある時点まで細胞が成熟することが必要だと証明しています。タンポポが緑色をしているうちは、すべてを引き抜く必要はありませんが、黄色いあいだに摘み取ることがだいじです。がんの転移の防止と健全な臓器の維持の適切なバランスを求めて努力し、VHLにうまく対処していきましょう。

第三章：診断、治療、および研究



診断と治療

治療に携わる医療チームは一番適切だと思う検査と、その検査によってわかるVHLの治療方法を勧めるでしょう。なかにはとても効果的な治療方法がありますし、さらに新たな治療方法も発見され始めています。

理学的検査に加えて、MRI、CTスキャン、超音波スキャンや血管造影等を伴うときもあるでしょう。これらは血管や細胞の画像診断を得るのが目的で、時には造影剤を注射して血流に乗せ血管をより見やすくすることもあります。また、細胞の密度を診断するにも様々な技法が用いられています。ある細胞が、正常なものなのか、嚢胞なのか、腫瘍なのかを診断する上で細胞の密度が考慮されます。

PETスキャン(ポジトロン放出断層撮影)は、特定の腫瘍に対して活動のレベルを診断するために用います。

治療としては、外科手術にて悪性になる可能性のある腫瘍を、悪性になる前に摘出するのが普通です。手術以外の治療を考える場合は、いつもどちらの場合(手術かそれ以外か)がより良いか、という選択になります。手術にはいつもある程度のリスクは伴いますが、血管腫や腫瘍を持ちつづけることもリスクです。最先端の医療では、進行具合の少ないものに対して手術以外の治療を行っています。ぜひ医師にこれらのリスクも含めて相談してみてください。

手術前に麻酔科医が読み上げる手術のリスクはときに怖く聞こえることもあるでしょう。そんな時はぜひ「僕(私)がそうなる可能性ってどのくらいあるのですか？」と医師に聞いてみましょう。仮に手術をしないことでのリスクが50%であって、読み上げている手術のリスク合計が実は4%にも満たないことがわかれば、どの位の尺度でそのリスクを捉えればいいのかわかります。治療チームと相談しながら、常に手術による効果とリスクを考慮していく必要があります。

遺伝子的研究とVHL

DNAは生物と遺伝の生物科学的なベースとして存在しています。すべての生物の特性は、ある種のコードでDNAに書き込まれています。そしてDNAには染色体と呼ばれる顕像な構造が組み込まれます。人間には、母から23、父から23、合わせて46の染色体があります。それらは23の遺伝子として、1番～22番の遺伝子と23番の性別の遺伝子(XYなら男性、XXなら女性)があり、それぞれペア(1番に二つの染色体、2番に二つの染色体、...)になっています。それぞれの染色体は、特定のたんぱく質の製造に必要な情報が組み込まれた遺伝子です。それぞれの遺伝子は二つの同じ染色体から出来ており、片方は母親

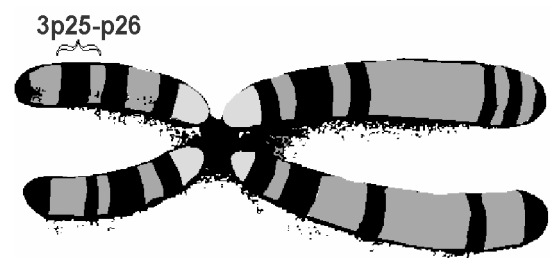


図10 - VHLの遺伝子

3p25-p26と呼ばれる三番染色体の短い方の先端近くに位置しています。

イラスト: Karen Barnesが描いたもので1991年に発行された”Blazing a Genetic Trail”から(Karen Barnes : Stansbury Ronsaville Wood, Inc., for Harard Hughes Medical Institute)

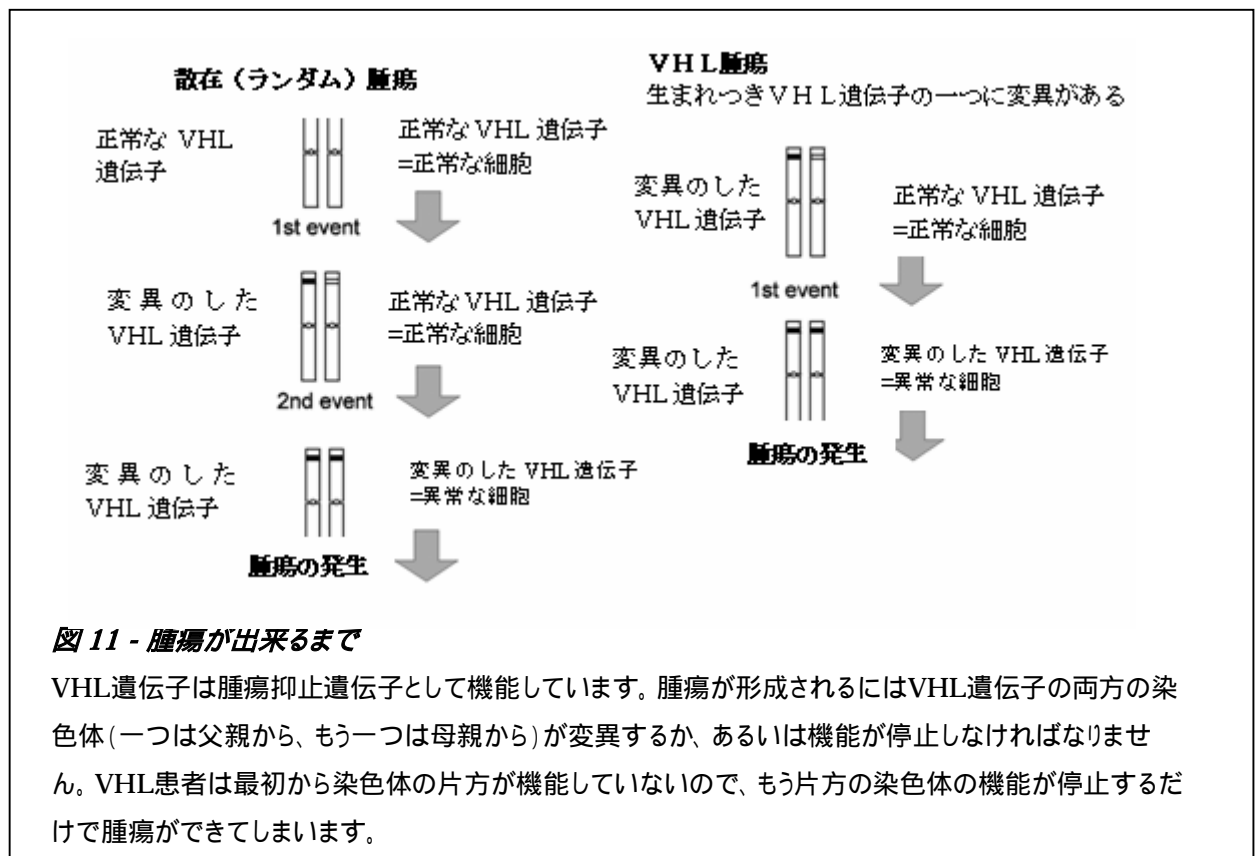
から、片方は父親から受け継がれています。VHLと言われるのは、ある遺伝子の片方の染色体が不完全になっている状態です。VHLは男性、女性を問わず起こります。VHL患者が不完全な染色体を子供に遺伝する確率は50%です。

VHL遺伝子は三番染色体の短い方の3p25-p26という位置にあります(図10)。これは1993年に国際的な研究チームによりこの遺伝子の細かな構造まで明らかになりました。この遺伝子の構造が変化した結果、VHLになるわけです。

VHL遺伝子には、たんぱく質を作るための方法が書き込まれています。この方法を転写と言い、非常に重要な役割を持っています。たんぱく質を作るためには、デオキシリボ核酸(DNA)がリボ核酸(RNA)と呼ばれるもっとシンプルな分子に変化し、それがたんぱく質を作るために使われます。転写という基本的なプロセスのなかで、DNAがRNAに変化することを許可するわけです。

通常のVHL遺伝子は「腫瘍を抑制する遺伝子」として、腫瘍が形成されるのを抑制する役目を持っています。腫瘍が形成されるのは、VHL遺伝子の染色体の両方とも(片方は父親から、片方は母親から)が機能していないからです。また正常なVHL遺伝子を受継いだ人に腫瘍が形成されるのは、VHL遺伝子になんらかの変異が起こり、VHLたんぱく質が機能しなくなったためです。複数にわたるダメージが遺伝子を「打撃」し腫瘍を形成するまでには、時間がかかるようです。これは、一般的に通常一つの臓器で一つの腫瘍を形成、たとえば腎臓がんなら平均年齢が62歳であることからそう言えます。米国国立がん研究所(U.S. National Cancer Institute)の調べ(Duan 1995年)では、突然変異あるいはVHL遺伝子の機能停止が、85%もの腎臓がんに見られました(無作為に、かつ年齢層を問わず調査)。これは、この遺伝子とこの遺伝子で作るたんぱく質がいかにすべての人間にとって重要かということを示しています。

片方の染色体が正しく機能しない遺伝子を最初から持っている人の場合、もうひとつの正しい染色体の機能を停止させるだけで腫瘍形成を開始させることになります。一般に比べ、若年層で、発生頻度は多く、多臓器に渡って腫瘍が形成される可能性があります。防止策を施さない限り、VHL患者の腎臓がんの平均年齢は42歳です(図11)。



VHL遺伝子におけるこれらの変異(あるいは突然変異)は、今日、ほとんどのVHL患者で確認することができます。ひとつの家系における変異の内容はすべて同じ変異です。一方であるVHL患者の家系を別のVHL患者の家系とを比べたときに一つとして同じ変異はありません。ある医学書(Bérout, 全世界のVHLデータベース)にはすでに500以上の変異の内容が記載されています。ある特定の種類の突然変異と褐色細胞種には深い関連があることがうかがえます。研究者達は、VHLと関連する他の変異も研究している最中です。

ほとんどの場合、VHL遺伝子の変異はずいぶん前に起こっています。元々の変異は、その家系の何世代も前から遺伝されているのです。ドイツのシュヴァルツヴァルト地区やアメリカのペンシルバニア州では1600年代初期から書物に記されています。VHL患者のなかには、多く見ても20%ぐらいは、家系の中で最初にVHL遺伝子の変異が起こっています。両親のどちらにも変異は見られず、家系において最初のVHLを発症するケースです。「de novo」といわれます。この「突然変異」は父親の精子あるいは母親の卵子の遺伝子の変異、初期の胚子の遺伝子をコピーしているときに起こります。このVHL遺伝子における変異はVHL患者の子供に遺伝する可能性があり、子供もVHLを検査する必要があります。現状どれだけの頻度でVHLの突然変異が起こるかわかるような信頼できる数値はありません。現在のVHL患者の約20%に新たに突然変異が起こったことがわかっていますが、VHLへの関心が高まるなか新たな「de novo」のケースが発見されつつあります。

腫瘍抑制遺伝子の発見は、この機能を失った遺伝子を(通常の)がんとは別扱いすることにつながり、それは人類の発がんを解明するために真正面から取り組むことを可能にした。

-- Dr.Richard Klausner, 主任 米国国立がん研究所 1995 年)

治療の進歩

今日現在、DNA検査を受ければ、ほとんどの方がVHLのリスクがあるかないかを判定できます。もしあなたに変異したVHL遺伝子がなければ、子供に遺伝することはありませんし、VHLの検査も受ける必要はありません。(変異の)リスクがないということがわかれば、不必要な心配や検査もせずに済みます。DNA検査の費用は安くなってきていますし、精度的にもほとんどの方でVHL遺伝子の変異の有無も確認できます。(参照: 第6章)

遺伝子があれば、治療できる可能性は大きくなりますし、少なくともVHLとよりうまくつきあっていくことができます。2005年になってからもすでに診断と治療方法に大きな一歩を踏み出しています。

わたしたちは、研究者や製薬会社とともに腫瘍の成長を抑止する薬品の開発をしています。

もしVHL腫瘍を小さいまま、あるいはさらに小さくすることができればこれまでのような外科的治療の介入をできるかぎり減らすことが可能になるはずです。それまでの間、一番の方策はやはり「早期発見と適切な治療」です。短期的には、このハンドブックと治療に携わる医療チームとの連携が一番の方策です。

乳がんと前立腺がんにおける生存率の大幅な改善には、薬品での治療は含まれていないということを是非とも覚えておいてください。つまり、早期発見と適切な治療です。VHLも同様です。

最近の研究で、VHL遺伝子はその細胞内の酸素量を伝達するシステムで一役担っていることがわかってきました。VHLたんぱく質が足りないとき、その細胞は酸素が足りない勘違いしてしまうのです。するとその細胞は「助けてくれ！酸素をくれ！」と体に警告を発するのです。体の方はもっと酸素を送り込むために、血管を伸ばして血液を増やそうとします。ですので、VHLの腫瘍は間違っってこの自己防衛システムが働いたとも見受けられるのです。このように通常のVHLたんぱく質がどのように機能するのかを理解していくことは、同じ機能を代替する薬品を開発する可能性を大きくし、腫瘍の成長を抑制することにつながるのです。

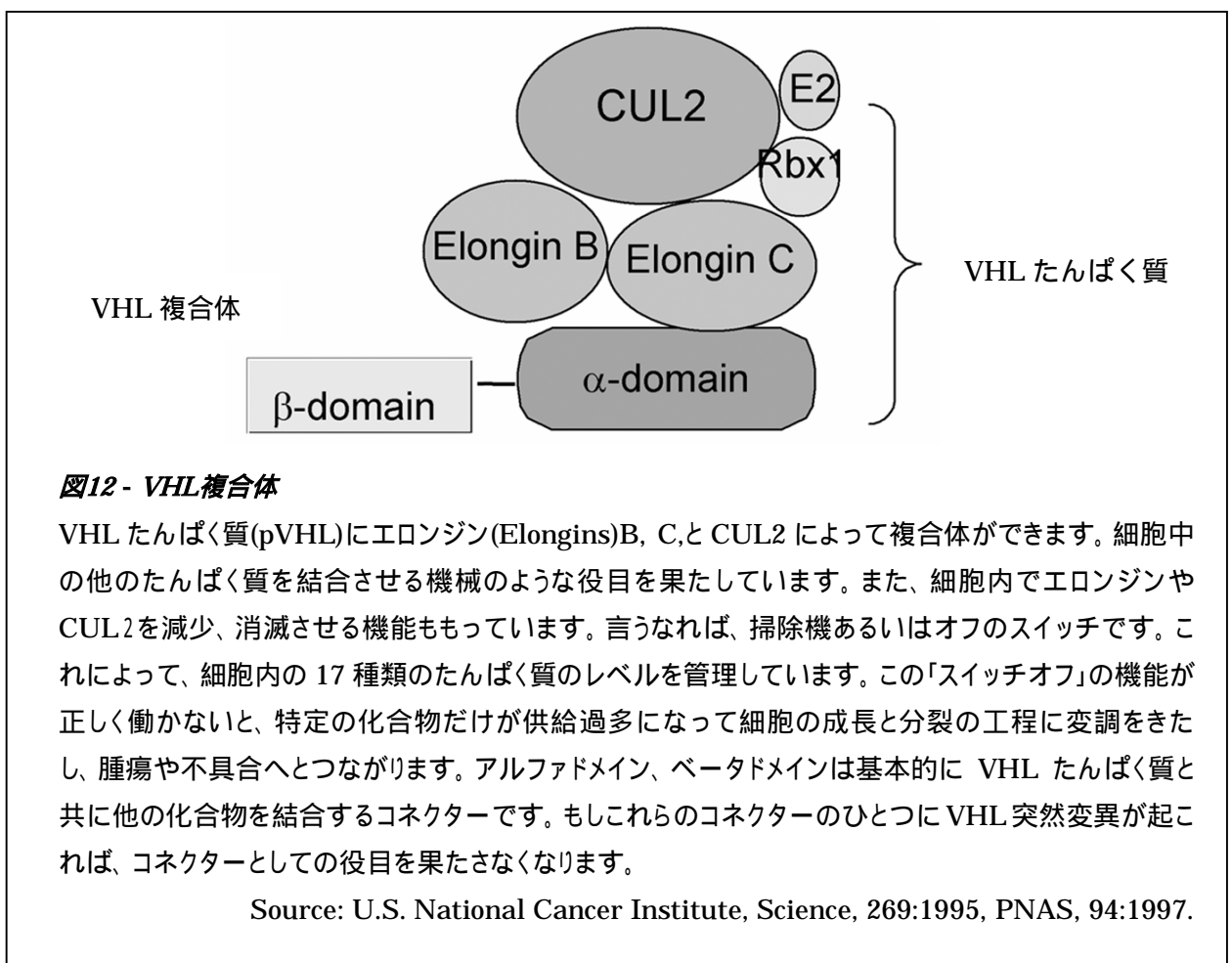
また他の機能としては、VHLたんぱく質は他のたんぱく質同士を結合させておくことが挙げられます(図12、図13)。どの段階で遺伝子に変異が起こるかにもよりますが、変異があると他のたんぱく質をつないでおく能力が低下することがあります。私たちは遺伝子型(ジェノタイプ)とこれによって現れた遺伝子の表現型(フェノタイプ)の関係を研究することによって解明しようとしています。また研究者は、VHLを4つのカテゴリーに分けて家系内で特定の症状を予測するのに役立てようとしています。このカテゴリー(論)も絶対ではなく、すべてのVHLの検査を受けることをお勧めします。ただDNA検査の結果によっては定期検査を受ける頻度は異なるかもしれません(図14)。

研究者には通常のVHLたんぱく質の体内での役割とそれが失われたとき、あるいは機能しなくなったとき、

何が起こるのかを解明する仕事はまだ沢山あります。おそらくいつかは化学的な代替物質が出来るかもしれませんが。遺伝子治療幹細胞療法の分野での試験的方法が認められて遺伝子情報の組み替えや組み直しができるようになるかも知れません。これらのテクノロジーはまだ産声をあげたばかりです。

あなたやあなたの家族は、地元などのVHLの研究をしているところへ血液や腫瘍細胞のサンプルを提供することで研究を前に進めるのに貢献できます。

たとえば、生物指標を特定するには大変な作業が伴います。血液や小水から見つけるこれらの指標は、高価なスクリーンをせずとも腫瘍の活動がどの程度のものなのかを示唆してくれます。これらの生物指標を探すにはもっと多くのVHL患者からの血液と小水のサンプルが必要となるのです。是非ともご協力ください。現在のVHLに関する遺伝子の研究成果はVHL ファミリーフォーラムに記載されています。



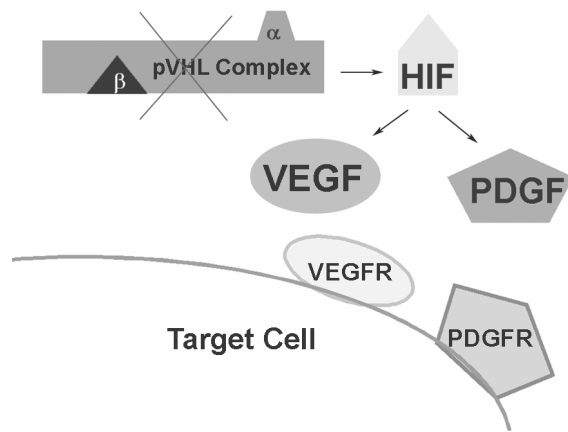


図 13 - 細胞内での過程

VHLたんぱく質の複合体が正しく機能していない場合、HIF(低酸素を誘導する要因)のレベルが上昇し、VEGF(血管内皮の増加要因)とPDGF(血小板促進要因)の過剰生産を招きます。これらのたんぱく質は他の細胞に対しても真似をするようにシグナルを発信します。そのシグナルは対応する「受容体」(図の中のVEGFRやPDGFR)に受信されます。このシグナルが他の細胞内に到達するのを防ぐために薬でシグナルを止める、トラップで絡め取る、受容体を封鎖する等ができるかもしれません。

Source : W.G.Kaelin Jr., Dana-Farber Cancer Research Institute. Clin Cancer Res.2004 Sep 15;10(18Pt2):6290S-5S.

VHLファミリーアライアンスは、研究用データベース、VHL細胞バンク、がん研究のVHLファンド、VHLFA研究プログラムを通じてフォン・ヒッペル・リンドウの研究を応援しています。(P iii ~ P ivをご覧ください。)是非ご協力を願います。

図14 - フォン・ヒッペル・リンドウ(*)の患者の家系における遺伝子型(ジェノタイプ)と表現型(フェノタイプ)の区別について

Source : Lancet 2003 : 61: 2062.

タイプ	症状
タイプ 1	・ 網膜血管芽種 ・ 中枢神経系血管芽種 ・ 腎細胞がん ・ 脾臓腫瘍と嚢胞
タイプ 2A	・ 褐色細胞種 ・ 網膜血管芽種 ・ 中枢神経系血管芽種
タイプ 2B	・ 褐色細胞種 ・ 網膜血管芽種 ・ 中枢神経系血管芽種 ・ 腎細胞がん ・ 脾臓腫瘍と嚢胞
タイプ 2C	・ 褐色細胞種のみ

(*)内リンパ嚢腫瘍、精巣上体、副睾丸の嚢胞腺腫、広靱帯(broad ligament)はVHLの一種とは特定されていません。

第四章：VHLと上手に生きること



魔法の薬はありません。まだ！あればVHLを緩和できます。VHLは一生続くチャレンジです糖尿病のような病気より、注意することは少なくてすみます(一日に数回血糖値を計る必要はありませんし、食事制限も必要ありません)。しかし、VHLを正しく監視する必要があります。心や体、精神的な強さを保つことです。そして、一生を通して正しくこの問題と向き合うことです。

健康のため、通常レベルの注意を払うのは重要です。もし健康状態が良いなら、VHLがあなたの方法に投げかけるチャレンジをより簡単に取扱いえると確信するでしょう。正しい食生活、禁煙、エクササイズ、安全運転、そして、アルコールや薬物に逃げないこと、赤身のお肉の量を減らし野菜を多く取る食生活にしましょう(図15)。

医学的に最もよく知られている危険因子の一つは「喫煙」です。一般の人々を対象にした腎臓の研究で、喫煙者の患者(特に男性)は、非喫煙者より多くの腫瘍があり、急速に腫瘍が成長していることが指摘されました。手術を受ける場合、喫煙者は手術後の合併症の発生数において、高いリスクにあります。

治療期間を除いて、VHL患者の物質的活動を何らかの方法で制限するという指摘には何の根拠もありません。ある種の脳や脊髄、目の腫瘍は、非常な緊張、例えばおでこに血管が目立つぐらいの重量200ポンドのベンチプレスや、推奨された限界を超えた心拍運動のポンプの作用や、出産時の重労働のため、さらに悪化するかもしれません。医師と運動の耐性を決めてください。

VHLのある家族は、病気の進行を穏やかにする試みとして、がん予防の食事と成長ホルモン(ある国では牛や馬を食べること)を回避する実験をしています。科学者は、新しい血管の成長を遅らせる野菜(特に発酵させた大豆製品とキャベツのようなアブラナ科の野菜)の可能性についてさらに研究をしています。緑茶は免疫システムを高めるらしいです。ゲエニステイン(醤油中で発見されたイソフラボン)は、目の血管腫の成長を遅らせると示されました。

全体的な健康プランにこの方法を加える興味があるなら、情報はVHLファミリーアライアンス(www.vhl.org/nutrition)、又は、多くのがん予防の団体を通して入手可能です。がん予防の食事の薦めについて。かかりつけの病院に相談することも出来ます。

長引いている炎症は、がんやアルツハイマー、心臓疾患などのような病気の進行の影響を受けているかもしれないという確証が増えています。Dr. Weilは、オメガ3脂肪酸(くるみ、新しく粗挽きしたアマニ、油のある魚に豊富です)の豊かな食事を薦めています。エキストラバージン・オリーブオイルを、ひまわりやコーン、サフラワーオイルより選んでください。生姜やターメリックなどの天然の非炎症性のスパイスを使ってください。

VHLは慢性病です。しばらくは日々の生活に影響がおよぼしませんが、ある瞬間には注意を必要とする1

位にジャンプするでしょう。治療に携わる医療チームと定期的に管理しているなら、状態をより良くコントロールし、維持し、VHLが生活上の原因となるかもしれない中断を管理できるでしょうし、健康診断のレギュラー・プログラムを維持することで、知らないことの不安を軽減できます。

食品指導ピラミッド

ハーバード大学、公衆衛生学の食品指導ピラミッドは、米国農務省によって、製作された古典的な食品ガイドピラミッドの改訂版を提案しました。それは、栄養とがん予防についての新しい研究を含んでいます。食品指導ピラミッドには、日常のエクササイズの土台と体重のコントロールもセットされています。「なぜ？」この2つの要素の関連には、健康でいるための可能性が強く影響を及ぼしています。それらは又、何をどのように食べたかに影響し、食品がどのように作用するかという影響です。多くの食品指導ピラミッドのブロックを含みます。

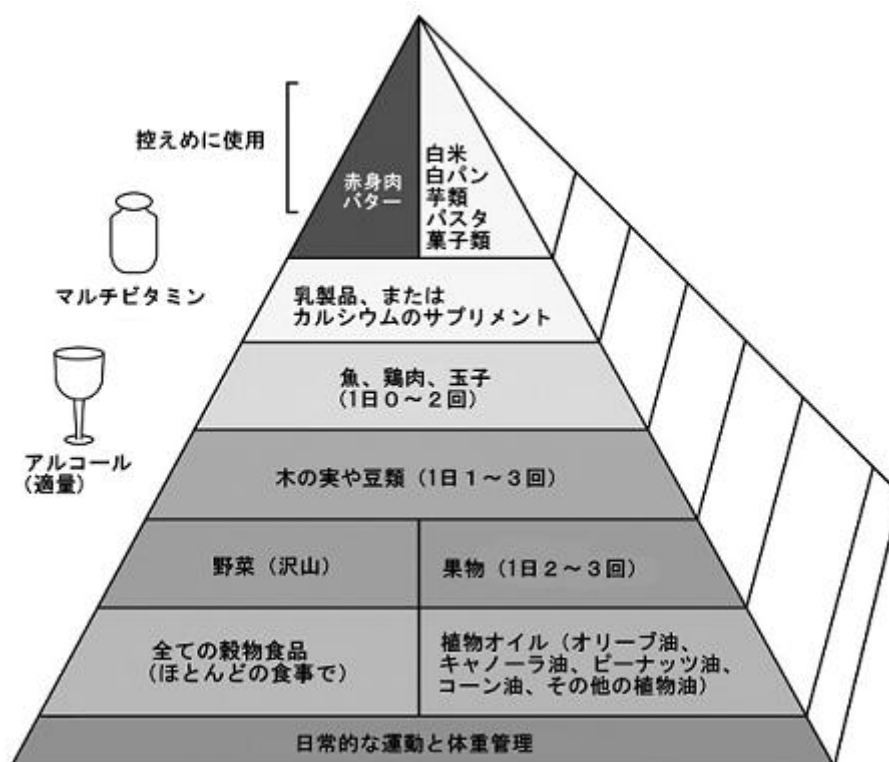


図15: 食品指導ピラミッド

ハーバード大学の公衆衛生学のWillett氏の「Eat, Drink, and Be Healthy, 2001」より引用

全穀物食品(主食)

体は、主にエネルギーとして炭水化物を必要としています。炭水化物の主な物は、オートミールや全粒粉パン、玄米のような、全粒粉食品です。炭水化物は、エネルギーに富んだでんぷんと共に内側(胚種)と外側(ぬか)の層に伝達されます。体は、精製された小麦粉のような様々な工程を経た炭水化物を処理するほど早く全粒粉を消化できません。これは、血糖やインシュリンのレベルが急に上昇したり、降下したりするのを引き止めます。より良いことは、血糖やインシュリンのコントロールは、空腹をおさえ、2タイプの糖尿病の発生を防ぐでしょう。

植物オイル

食品指導ピラミッドの底辺近くに脂肪があるのには驚きます。脂肪を摂取してもいいということなのでしょう。この推奨は、習慣的な知識としては、正反対のように思えますが、これは証拠と通常の食習慣にそっています。平均的なアメリカ人は、脂肪から日常のカロリーの1/3以上を摂取しています。脂肪がピラミッドの底辺近くに位置するのには意味があります。ただし、注意しなければいけないのは、脂肪とは、植物油に限定され、全ての脂肪のことではありません。健康な不飽和脂肪の良い摂取源は、オリーブ、キャノーラ、大豆、コーン、サンフラワー、ピーナッツ、その他、植物性オイルです。サーモンのような油のある魚も同様です。これらの健康的な脂肪はコレステロール値を改善するだけでなく(様々な工程を経た炭水化物に替わって食べられる)、突然の、又は潜在的な悪いリズムの問題から心臓を守ります。

(沢山の)野菜と(2・3回の)果実

果物と野菜の豊富な食事は、心臓発作や脳卒中の危険を減らせますし、多様ながんの予防や血圧を下げ憩室炎(diverticulitis)と呼ばれる苦痛な腸の病気を予防できます。白内障と黄斑変性の発生もふせぎます。さらに多様な食事を加え、好みを目覚めさせてください。

魚と鶏肉、玉子(0～2回)

これらは重要なタンパク質です。豊富な研究では魚を食べることは、心臓病のリスクを減少されることを示しています。鶏肉とターキーもまた、良質なタンパク源であり飽和脂肪を低く出来ます。玉子はコレステロールを高値に押し上げる危険性があると長い間恐れられてきましたが、それほど悪くはありません。事実、玉子はトランス脂肪に富んだ油で揚げたドーナツや精製された小麦で作られたベーグルより朝食には向いています。

木の実や豆類

木の実と豆類は、すばらしいタンパク質、繊維質、ビタミン、ミネラル源です。豆類とは、黒豆、白いんげん、エジプト豆(garbanzos)など、通常、乾燥して売られているものも含まれます。健康的な脂肪と数種類のビタミンを含んでいる多くの木の実(アーモンド、くるみ、ピーナッツ、ヘーゼルナッツ、ピスタチオ)は、心臓病に良いとされています。

乳製品、又はカルシウムのサプリメント(1～2回)

骨を作り、強さを保つためには、カルシウム、ビタミンD、エクササイズなどとさらに多くが必要です。乳製品は、昔から、主なカルシウムの源です。しかし、沢山の飽和脂肪を含んでいる、牛乳やチーズとは別の健康的な方法で、カルシウムを摂取する方法があります。たとえば、3杯の牛乳は、13枚のベーコンを調理したのと同じ量の飽和脂肪を含んでいます。乳製品が好きな人は、低脂肪や無脂肪の製品を忠実に摂取した方が良いでしょう。乳製品が嫌いな人は、カルシウムのサプリメントが、日常のカルシウムを手軽に安く摂取する方法です。

赤身のお肉とバター(少量)

これらは、沢山の飽和脂肪を含んでいるため、食品指導ピラミッドの頂点に位置しています。毎日、赤身のお肉を食べているのであれば、週に2・3回はお魚や鶏肉に変更すれば、コレステロール値を改善できるでしょう。又、バターからオリーブオイルに変更した方が良いでしょう。

白米、白パン、芋類、パスタ、糖質(少量)

これらは、なぜ健康な食事のピラミッドの底辺ではなく、頂点に位置しているのでしょうか？なぜなら、これは肥満、糖尿病、心疾患やその他の慢性病に導く、血糖値を急速に高値に上昇させるからです。穀物炭水化物は、血糖値を徐々に上昇させます。血糖値は、体が必要な量进行处理する能力を圧倒しません。しかし潜在的に危険な栄養素です。

マルチビタミン

毎日、マルチビタミンやマルチミネラルといったサプリメントを摂取するのは、ある種の栄養素の補助と定義されています。それは、健康的な食生活に取って代わるものでも、不健康な食生活を補う物ではありません。それは、最も注意深い食生活を送っている人でさえ、時々、起こす栄養素の穴を埋める物です。高価なブランドネームの品や、デザイナーの作ったビタミン類は必要ありません。スーパーで売られているような、一般的な物やRDAレベルの物で大丈夫です。米国薬局方の(US Pharmacopeia)の条件を満たす物、あるいは、別の協会が薬やサプリメントの基準と指定したものを探してください。

アルコール(適量)

多くの研究は、一日一杯のアルコール飲料を飲むことで心疾患のリスクが低くなると示しています。アルコールは、恩恵と同じくらいリスクもあるため、適量は明らかに重要です。男性は1日1杯～2杯が、女性は1日1杯のアルコールが適量とされています。(ピラミッドと議論は、Willettらによる「*Eat, Drink, and Be Healthy, 2001*」より改作した)

個人的な関係を打ち立てることで、人々を集めることは、アメリカ社会の健康を高める最も有効な戦略の一つです。

Robert D. Putnam, *Better Together*

知っていて生きること

慢性病をかかえていることは、ストレスを経験することです。脳腫瘍をイボと考えれば良いと言う事は簡単です。しかし、言うは易し行うは難しです。だれもストレスを完全に避けることは出来ません。それは、生きることの基本的な部分です。効果のありそうなストレス管理のプログラムを生活に組み入れて励まします。いろいろな種類のスポーツやヨガや祈りや薬があります。長く続けられるものを選ぶことが重要です。

定期的にストレス管理に注意を払ってください。治療に携わる医療チームにストレス管理のプログラムについて問合せしてください。あるいは、本屋で自分にとって意義のありそうな本を見つけてください。Benson、kabat-Zinn、Borysenko、David Burns、Albert Ellisの本、あるいは、他の医師で慢性病の進行を和らげる方法、ストレスの縮小を使用しているものを考慮してください。VHLファミリーアライアンスでは、医学的に有益であると思われるストレス管理の本の推薦リストを用意しています。(参照:読書の薦め)

断定的なトレーニングは、不安を軽減し、医師と複雑な状況を扱う効果を改善します。慢性病は、最良の結婚に負担をかけることが出来ます。助けやカウンセリングを聞くのを恥ずかしがらないで下さい。あなたは、独りではありません。あなたの責任でもありません。VHLは、罰ではありません。病気です。

夫、妻、両親、子供は、みんなそれぞれに負担を感じています。VHLの患者は、病気とその治療と効果のプレッシャーを精神的にも肉体的にもとても感じています。否定、怒りそして虚弱な情緒の全過程を通過す

るのは普通です。家族が、自動的にあなたの必要なものを理解しない場合、より必要性和怒りを感じるのは普通のことです。あなたがどう感じているかを家族と話すことが重要です。あなたは、彼らの重荷ではありません。あなたは、彼らに参加する特権を与えているのです。あなたが、VHLの扱い方を味方にしたら、みんなのストレスが軽くなるでしょう。

家族の中のそれでも変わらない人たちは、独自の負担と怒り、罪の意識を感じているのでしょう。VHLの影響をうけてない子供たちは、VHLの影響を受けた子供が、全ての注目を浴びているのに怒っているのかもしれない。又、あるいは口論をした罪の意識を感じているのかもしれない。VHLの子供やそうではない子供は、自分たちや両親に話さない不安、それは不品行や学校での問題行動のように露見しないかもしれませんが。学校には、しばしばソーシャルワーカーや心理学者が子供たちを助けたり、地域によっては、がんや慢性病にかかった家族をもつ子供のサポートグループがあります。

VHLである自分を発見することは、精神的な外傷をおう出来事で、それは、不愉快な反応が通常全く自然な結果です。通常ではある怒りを感じるのは当然です。そして、あなたが、自分自身や家族を保護する建設的な活動に否定的なエネルギーをひっくり返せる場所へこれらの感覚を見事に処理することは重要です。

忍耐と理解、そして、医学的、精神的な助けをしてくれるアドバイザーや友達、家族はこのチャレンジを乗り切って繁栄するでしょう。

図16: 意識のある生活の芸術

「私たちは、問題に直面すると内部の物質を巧みに結集すると、その問題自体の圧力を使って自分をそれに駆り立てるといった方法などで、私たちは通常、自分自身を適応していけます。それはちょうど、船員が、船を進ませるのに風圧を最も有効に利用するよう帆の位置を確認するようなものです。風の中を真直ぐ航海することは出来ません。そして、追い風で航海する方法だけを知っていたとしたら、風が吹いているところにしかいけません。しかし、風の力を利用する方法を知り、我慢できるなら、行きたい所にいけるでしょう。あなたはまだコントロールされています。

私たちは皆、天気をコントロールできないことを受け入れています。良い船員は、注意深く天候を読むことを学んでいます。そして、その力を尊敬しています。もし可能なら、船員は嵐を避けます。しかし嵐に直面したとき、船員は帆を降ろし小割り板を張り、アンカーを下ろし、制御可能なものを制御し休ませ嵐を乗り切ります。スキルを開発することと人生での様々な「気象状況」効果的に対処することは、私たちが「意識のある生活の芸術」によることを意味します。

Jon Kabat-Zinn, Ph.D., Director of the Stress Reduction Clinic at the University of Massachusetts Medical Center, Worcester, Massachusetts著「Full Catastrophe Living: Using the Wisdom of your Body and Mind to Face Stress, Pain and Illness」のP3を引用 (Delta Books, New York, 1990).



家族のサポート

また、同じ境遇の人たちと話をするのも助けになります。VHLファミリーアライアンスのような、サポートプログラムに参加してはどうでしょうか。あなたと同じVHLの他の家族が、お互いの話を聞いて経験を共有してくれます。その問題に対して違った見解を得るでしょう。

古い納屋の建設(図17参照)としてそれを考えてみてください。1人、又は1カップルでさえ、単独では納屋を建てられないのです。しかし、コミュニティーは一緒に作ることができ、2、3日で、みんなのスキルや経験を蓄積できます。グループの各メンバーは、コミュニケーションの努力により順番に恩恵を受けれます。

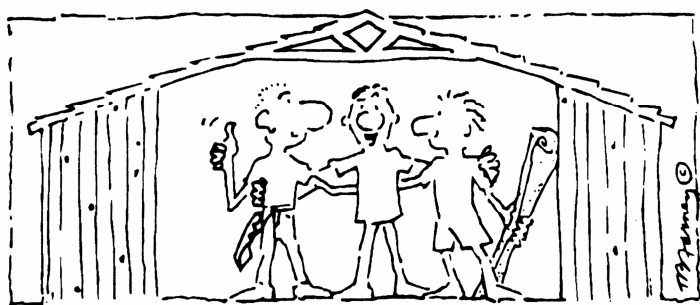


図17: 自助は再訪され建設した納屋です

Len Borman - Illinois Self-Help センターの創設者 Power Tools からの引用 Ways to Build a Self-Help Group by Joal Fischer, M.D. Art by Tina B. Farney. Booklet and art copyright 1992 by SupportWorks, Charlotte, North Carolina. All rights reserved. Reprinted with the kind permission of Ms. Farney and Dr. Fischer.

手を伸ばすことは、恐ろしいでしょう。でも、一人でいることの方がもっと悪いのです。さらに私たちは、あなたから聞く必要があります。情報の共有を通して、この集まりは生まれたのです。私たちの経験を共有することを通して、そして、又VHLのために働いている、世話をしている医師や研究者のエキスパートと共に情報を評価していきましょう。私たちは、VHL患者全ての診断や治療、QOLの向上のために学ぶためのキーです。

読書の薦め

- Robert E. Alberti, et al., *Your Perfect Right: Assertiveness and Equality in your Life and Relationships* (8th edition, 2001)
- Herbert Benson, M.D., *Timeless Healing: The Power and Biology of Belief* (1996)
- Joan Borysenko, Ph.D., *Minding the Body, Mending the Mind* (1987)
- Jeffrey Brantley, M.D., *Calming the Anxious Mind* (2003)
- David Burns, *Feeling Good: The New Mood Therapy* (1999)
- Albert Ellis, *A Guide to Rational Living* (1975)
- John A. Gottman, Ph.D. and Jean DeClaire, *The Relationship Cure* (2001)
- Jerome Groopman, M.D., *The Anatomy of Hope: How People Prevail in the Face of Illness* (2003)
- Jerome Groopman, *Second Opinions: Stories of Intuition and Choice in the Changing World of Medicine* (2000)
- Jon Kabat-Zinn, *Full Catastrophe Living: Using the Wisdom of your Body and Mind to Face Stress, Pain, and Illness* (1990)
- Harold S. Kushner, *When Bad Things Happen to Good People* (1981)
- Robert D. Putnam, *Better Together: Restoring the American Community* (2003)

医師への質問

早期発見と適切な治療でVHLは、多くの他の腫瘍の状態やがんよりよい予後や結果を得られます。しかし、深刻な病気の診断は怖いものです。検査や治療、保険、医療費を心配するのは当たり前のことです。

患者は、VHLについていろいろな疑問をもっており、それを聞きたいと思っています。そして治療に携わる医療チームは、答えを見つけ出す最善な最初の人となります。殆んどの方は、彼らが持っているものがどんな種類の関与を持っているかや、どのように治療するか、どのように治療を成功させるか知りたいと思っています。もし、あなたが希望するのであれば、第二のいや、第三の見解を聞いてください。下記は、患者が医師に聞きたいと思っている幾つかの質問です。

- 日常の活動を変えるべきでしょうか？
- 年に何回、検査を受ける必要があるでしょうか？
- どんな症状に注意すべきですか？
- 腫瘍のサイズ（例：2cm）というのは、どのような状態なのでしょう？
- どんな点で、私はこの腫瘍について心配する必要がありますか？
- 私たちが監視している危険なサインはどんなものですか？
- どんな治療が可能ですか？
- 治療によるどのようなリスクや後遺症が考えられますか？
- これらのリスクが起る確率はどのくらいですか？
- 治療をしないリスクは？
- 私たちが考えるべき、より少なく体を蝕む治療はありますか？
- 腹部外科手術は腹腔鏡で出来ますか？

- 私たちが VHL で起きそうな全ての兆候をチェックするのに確保する医師たちに、さらに必要な専門家は？
- 私は VHL についてより学んでいる医師に何を手伝えますか？
- VHL のどんな経験がありますか？
- VHL の対処でどんな経験をしましたか？
- どこで VHL の経験のある専門家にかかれますか？
- 研究プロジェクトに私たちは参加できますか？
- 私にあてはまる臨床試験はありますか？

VHLのアスリート

繊細な脊髄の手術準備をしているとき、当然ながら楽しみにしていない経験でしたが、もし私が、成長している無数の腫瘍を軽減し、腕や手を使いたいと思うなら、そうしなければいけないと分かっていました。私は良い役割のモデルを見つけました。私は、自分自身を奮い立たせ、肉体の限界を超えて戦うマラソンランナーやトライアスロンの競技者に注目しました。私は、痛みや、のどの渇き、苦痛に耐え、レースに勝利するために、時には他の人より自分自身と競争し勝つためにしています。

加えて、私の主治医と私は、手術の最高のアプローチを選ぶために、世界中の専門家に相談しました。私は、まるでスポーツ選手のトレーニングのように自分自身をこれでトレーニングし、主治医と私は、十分に手術の準備をしました。

私は、ビタミンや自然食品で調整されているので、健康で強いと確信していました。瞑想やイメージトレーニングで、私は、手術が上手いき、外科の医師には成功の自信があり、私は、最小限の出血で済み、早く回復すると描きました。私は、スポーツトレーナーとスポーツ心理学を使ってトレーニングをしました。

手術の日がきました。そして、私たちのチーム(医師たちと私)は、その日手術をしました。夕方、私は目がさめました。私は、夫のブルースの手を握り締め、彼は私のつま先を揺らしました。みんな喜びました。私は、トライアスロンの最初のイベントに勝ちました。今、これまでの生活に戻るためにリハビリの途中です。

第五章：検査の薦めとそのガイドライン



フォン・ヒッペル・リンドウ病(VHL)の可能性がありまだ症状のない人、あるいはVHLとわかっていてまだ特定の場所に症状のない人も定期検査をしなければなりません。まだ影響が及んでいない内臓であっても検査すべきです。検査の日程を決めるのを患者自身とそのご家族を知っているかかりつけの医師が行うこともあるかと思います。ただし、一度VHLの症状がある、あるいはそれに近いと診断された場合、その後の検査日程は専門医のチームが判断すべきです。発見された病変のサイズをしっかりとフォローしておくためにはもっと頻繁に検査をする必要が出てくるかもしれないからです。

DNA検査を受けた人で変異したVHL遺伝子が見られなかった人は検査を受ける必要はないかもしれませんが、またもしVHL遺伝子があっても60歳を越えていて、その子供にも遺伝していない場合、検査はCTスキャンで2年毎、MRIで3年毎だけでいいかも知れません。

聴力検査も検査過程のひとつとして追加されています。聴力喪失/難聴や、耳鳴り、めまい(だるい、バランスを失う)などのサインが見られたとき、内耳(IAC)の画像検査が必要になってきます。頭部のMRI検査で放射線医から内耳(IAC)に関して気がつく点があるかも知れません。

【年齢問わず】

- 家族が望めば、医師やその病院の遺伝学者からVHLのDNA鑑定ができるラボへ連絡を取ることができます。遺伝標識が検知できれば、DNA検査で家族の中でVHLの可能性のない人を特定できるので、それ以降の検査は必要なくなるかも知れません。またDNA検査は、変異したVHL遺伝子を持っていて定期的な検査が必要になる人の状態を計る上でも役立ちます。もちろん検査だけでは断定的なことはわからず、可能性が高いか低いかの程度に留まります。早期発見と正しい治療が一番の防御策です。

【最初から】

- VHLの家族歴を産科医に話してみましょう。もし母親にVHLが認められた場合は本誌の「妊娠とVHL(P14)」をお読みください。これから母になる人で、なんらかの遺伝子検査をすでに受けていてVHLの検査を受ける可能性のある人もこの検査基準の対象になります。出産前の検査結果については通常、母の診察記録で、子供のものではありません。(医師に)確認しておいてください。

【誕生から】

- 小児科医にもVHLの家族歴について話してみましょう。小児科医が脳神経系障害、眼振、斜視、瞳孔やその他のサインを探してくれます。場合によっては網膜の専門医による検査が必要になるかも知れません。通常の新生児の聴覚検査もあります。

【1歳で】

年に1回:

- 眼/網膜の検査。突然変異したVHL遺伝子が遺伝したとわかっている幼児に対しては、網膜疾患の診断と治療に手慣れた眼科医による間接検眼鏡の検査を行います。
- 小児科医による眼振、斜視、瞳孔の検査、それから血圧に異常がないかどうかの検査を行います。

【2～10歳】

年に1回:

- VHLの知識のある小児科による内科検診と脳神経の検査を行います。特に血圧には注意を払います。寝た状態、立った状態での脳神経障害、眼振、斜視、瞳孔やその他のサインの検査、場合によっては網膜の専門医の検査も行います。
- VHLの知識のある眼科医による間接検眼鏡を用いた精密検査を行います。
- 24時間の尿と血液によるカテコールアミンとメタネフェリンの精密検査。8歳からは腹部の超音波検査、なんらかの兆候がある場合は8歳未満でも実施してください。腹部MRIやMIGBは生化学的になんらかの異変が認められた場合のみで結構です。

2～3年毎に1回:

- 聴覚専門医による全ての聴覚検査をします。難聴、耳鳴り、めまいが認められる場合は年に一回受けてください。

【11～19歳】

年に1～2回:

- VHLの知識のある眼科医による間接検眼鏡を用いた精密検査を行います。

年に1回:

- VHLの知識のある内科医による内科検診と脳神経の検査を行います。(男性の場合は陰嚢の検査も含みます。)
- 24時間尿採集によるカテコールアミンとメタネフェリンの精密検査(elevated test)を行います。腹部MRIやMIGBは生化学的になんらかの異変が認められた場合のみで結構です。
- 腹部(腎臓、脾臓、副腎)の超音波検査を行います。何らかの異常が認められた場合は、妊娠中の方を除いてMRIかCTスキャンを行います。

年に1～2回あるいは症状が見られた場合:

- ガドリニウムによる脳と骨髄のMRI検査を行います。年に一回、思春期の始まる時期もしくは妊娠の前と後(妊娠期間中は緊急な場合を除いて受けてはいけません。)
- 聴覚専門医による聴覚検査を行います。

【20歳以降】

年に1回:

- VHLの知識のある眼科医による間接検眼鏡を用いた精密検査を行います。
- 精密な超音波検査、また造影剤を使う・使わないにかかわらず、少なくとも2年に一度は腹部のCTスキャンで腎臓、脾臓、副腎の検査をしてください。ただし、妊娠期間中はやめてください。超

音波検査は特に性成熟期間中の女性にお勧めします。

- VHLの知識のある内科医による内科検診をします。
- 24時間尿採集(もしくは血液)によるカテコールアミンとメタネフェリンの精密検査を行います。腹部MRIやMIGBは生化学的になんらかの異変が認められた場合のみで結構です。

2年に1回:

- ガドリニウムによる脳と背骨のMRI検査を行います。
- 聴覚専門医による聴覚検査を行います。

難聴、耳鳴り、めまいがある場合には:

- 内リンパ嚢腫瘍の可能性を考えて内部耳道(IAC)のMRI検査を行ってください。

共通のVHLの症状について

「始まり」は家系によって、また個人によって様々です。図18で示している年齢は症状性診断があったとき、あるいは検査の一環で前徴の診断があったときを指しています。よりよい診断のテクニックがあれば、もっと早い段階での診断が可能になります。ただし、診断が下された時点ですぐに病変部に対してなんらかのアクションを取らなければいけないという事ではなく、適切な時期に対処できるように病変部の経過を観察してケアしていくことが必要ということです。

一部の家系では褐色細胞腫が共通していますし、一部の家系では、腎細胞がんが共通しています。また同じ家族の中でも、どんな腫瘍ができるのかは個人によって異なります。

珍しい症例としては大脳の血管芽腫、また非常に低い発生率で肝臓、脾臓、肺の血管腫もまれにあります。

共通の治療の薦め

万人に共通の治療はありません。治療方法は患者の全ての条件、つまり症状、検査結果、画像診断、体調を評価して決定します。従ってこれから説明するのは、あくまで一般的な治療のガイドラインです。医師の方々は詳細な説明がLonser et al(Lancet 2003; 361:2059-67)にありますので是非お読みください。

網膜の血管腫

周辺部で、病変部が小さい場合はレーザー治療、大きい場合は凍結治療を検討してください。視神経円板の場合の最適な治療は薬物療法です。その薬は、まさに現在、臨床試験に入ったところです。

脳および脊髄の血管芽腫

脳と脊髄の血管芽腫が及ぼす症状は、腫瘍の位置と大きさによって左右します。また腫瘍と嚢胞が(血管芽腫と)随伴もするかどうか関係してきます。症候性病変部は無症候性病変部よりも早く生長します。また腫瘍そのものよりも嚢胞の方が症状を起こすこともよくあります。一旦病変部が摘出されたら、嚢胞は崩壊します。腫瘍の一部が取り残された場合、嚢胞はまた膨らんでしまいます。小さな血管芽腫(3cm以下)で嚢胞を伴わない場合は定位放射線(SRS)による治療を行うこともあります。ただし長期的な効果を確立するには、さらなる研究が必要となっています。(Lonser et al, Lancet)

	診断された年齢	最も多い年齢	発生頻度
中枢神経系網膜血管芽腫	0~68歳	12~25歳	25~60%
内リンパ嚢腫瘍	1~50歳	16~28歳	11~16%
小脳血管芽腫	9~78歳	18~35歳	44~72%
脳幹血管芽腫	12~46歳	24~35歳	10~25%
脊髄血管芽腫	12~66歳	24~35歳	13~50%
腎細胞がんもしくは嚢胞	16~67歳	25~50歳	25~60%
褐色細胞腫	4~58歳	12~25歳	10~20%
膵臓腫瘍もしくは嚢胞	5~70歳	24~35歳	35~70%
精巣上体(副睾丸)嚢腺腫	17~43歳	14~40歳	25~60%(男性)
乳頭状嚢腺腫(APMO)	16~46歳	16~46歳	女性の約10%

図18 - VHLの発症と発生率

1976年～2004年にかけての調査書類から編集しました。中には、VHLファミリーアライアンスの*遺伝子型(ジェノタイプ)によって大幅に異なる褐色細胞腫の発生頻度のデータも含まれます。(図14)

内リンパ嚢腫瘍

MRI画像で腫瘍もしくは出血が認められ、かつまだ聴力がある患者は、状態の悪化を防ぐための手術が必要となります。また難聴の患者で腫瘍が画像で認められていて神経性症状がある場合には、平衡感覚を悪化させないために手術を行うべきでしょう。内リンパ嚢腫瘍(ELST)の臨床的症狀があるにもかかわらず画像には腫瘍の出血が認められない場合、難聴や悪化を防ぐため手術をするべきかどうかは、さらに掘り下げた分析が必要となります。(Lonser et al, N.E.J. Med)

褐色細胞腫

手術とその後の適正な薬物療法による防止です。腹腔鏡による副腎の部分摘出術が望ましいです。手術に関するいかなる作業の最中も、妊娠・出産時も細心の注意が必要となります。活動していないと見受けられる褐色細胞腫を摘出せずに残しておくことの妥当性については議論がなされています。NIH(米国 National Institute of Health)では小さな褐色細胞腫の場合、通常、尿のカテコールアミンが正常値の上限の2倍以内になるまでは監視しています(仮にプラズマ・カテコールアミン値が上昇したとしてもです)。

腎細胞がん

画像技術の発達に伴い腎臓腫がんは、非常に小さいサイズで成長の非常に初期の段階でも発見されることがよくあります。腎臓を一生十分に機能させる方策は、まず用心深く監視をすることです。そして、腫瘍の大きさ(約3cm)もしくは成長速度が速く転移の可能性があるを持つかも知れないとなった段階で手術に踏み切ることです。腎臓の摘出術の技能は広く使われております。ラジオ波焼灼(RFA)や凍結療法も検討の価値があるかもしれません。

膵臓神経内分泌腫瘍(PNET)

漿液性嚢胞腺腫が膵臓神経内分泌腫瘍を見極めるために精密な分析が必要となります。嚢胞と嚢腺腫の場合は基本的に治療を必要としません。膵臓神経内分泌腫瘍が胴体部分もしくは尾の部分で3cm以上、もしくは膵臓の頭の部分で2cm以上になったら、切除術を考えるべきです。(Lonser et al, Lancet)

褐色細胞腫の検査の準備

褐色細胞腫の検査はどんな手術であれ、事前に行うことが最も重要です。出産過程に入る前も同様です。手術にせよ、出産にせよ、褐色細胞腫があると非常に危険になる可能性があります。医師らがもし褐色細胞腫の存在を認識していれば、患者や胎児の安全を確保するための防止策を打てるのです。

尿検査と血液検査は、活性褐色細胞腫の存在の有無を確かめる一番の方法でしょう。また腫瘍の位置を特定や発見のための追加検査が必要かどうかとも判断できます。尿検査と血液検査は二つのケアが正しく出来ていれば最も信頼性が高いでしょう。検査前の食事の管理と、尿サンプルの保存開始から検査が完了するまでの食事の管理です。

24時間の尿検査から最も正確な情報を得るためには、患者が、つまりあなた！が、検査の手順をきちんと守ることが非常に重要なのです。全ての医療機関がきちんとこの手順を説明するわけではないし、全ての患者が真面目に手順を遂行するわけでもないです。ですが、分析方法の違いによって、手順が異なる場合もあります(ので注意してください)。

もしあなたが通う医療機関で検査を行うスタッフがいて手順を説明するのであれば、それに越したことはありません。もしそうでない場合(第三者がサンプル採集をしてラボで検査する場合)、下記の検査手順で採取するサンプルが十分に新鮮で、かつ検査の(化学)基準があなたの食事内容によって不自然な影響が出ないかどうかを確認してください。また尿は24時間の採集のあいだ丁寧に冷蔵保存、新鮮なままラボに渡し、即時に検査工程にかけられるようにすることが非常に重要です。なかには保温性のバッグやバックパックのなかに水差しを入れ、その水差しの脇に保冷用のビニールを挿して運ぶ人もいます。

血液検査の準備

血液検査を行う場合、医師の了解を得ずには、どんな薬も飲まないでください。市販の頭痛薬や鎮痛剤であってもいけません。テオフィリン、抗高血圧系、メシルドーパ(methyldopa)、エルドーパ(L-dopa)などの利尿薬、避妊の薬やパッチ、禁煙パッチ、抗抑制薬については必ず医師に相談してください。テオフィリンは、薬のみならず紅茶や、ハーブのサプリメントにも入っていますので注意してください。

血液検査の前日の晩10時以降の飲食は控えてください。血液検査をする医師の了承を得ていない場合は、どんな薬であっても当日の朝は控えてください。いつも朝飲んでいる薬であっても医師から止められている場合は、検査に持ってきて、検査が完了した後に飲んでください。

喫煙家なら検査の当日は喫煙を控えてください。食事の内容で不明なことがあれば、医師に訊ねてください。

全ての過程は通常45分程度で完了します。正確な結果を出すために、採血の前20~30分は安静にしてください。読書や音楽鑑賞などあなたなりにリラックスしてみてください。またあるいは検査前の20分、横になるよう指示があるかもしれません。

24時間の尿検査の準備

VMA検査(Vanillyl Mandelic Acid tesdting)は分離したメタネフェリンを検知することができないので今日現在では使われていません。カテコールアミン、メタネフェリン、エピネフェリン、ノレビネフェリンを検査する場合は、喫煙、投薬、チョコレート、フルーツ(特にバナナ)、カフェインは検査の当日は控えてください。抗抑制薬であっても、どんな薬を飲んでいるのか医師に報告してください。

採集の手順：金曜日や土曜日からの採集開始は避けてください。週末を避ければ、採集後すぐに検体をラボへ渡し即時に検査開始できる状態をつくれます。

朝から採集を開始してください。膀胱を空にして尿を残さないでください。

採集した日時を(尿を入れた)容器(*)に記載してください。

それ以降の24時間の間、全ての尿を保存してください。最後、採集を開始してからちょうど24時間後が最後の採集になります。

尿は全てずっと冷蔵保存しててください。紙袋かなにかに入れて冷蔵庫で保管してもいいです。

採集が完了したらその日時も記載してください。

採集が完了次第、できるだけ速やかに必要書類とともにラボに持ち込んでください。(会社や学校に行く途中にでも持ち込んでください。通常そういったラボは朝早くから検体を持ち込める体制になっていますし、どこかで受け渡しができるようにアレンジしておいてもかまいません。)

(*)容器に防腐剤の類が塗布されている場合、それが皮膚につかないように注意してください。もし触れた場合はすぐに水で洗い流してください。

第六章：DNA検査を行なうこと

VHL患者の第一世代や第二世代の誰にもVHLのリスクがあります。第一世代は、両親、子供、兄弟、姉妹です。第二世代とは、いとこ、おじ、おば、祖父母、孫です。誰がVHLであるかどうかは確実に解かる唯一の方法は、DNA検査を行なうことです。これは、VHLのテストに必要な設備と試薬を完備している臨床試験のラボで処理される血液検査です。

DNA検査により、変異したVHL遺伝子が見つかった場合、結果が陽性であった場合には、「はい(Yes)この人はVHLです。」と解答されます。DNA検査によりVHL遺伝子の2つ共に正常であった場合、テストは陰性でしたと解答されます。ある人はVHLであるようだ…どんな場合でも、エラーの確率があります。エラーの確率は、1～2%以下の場合、この上なく確かだとみなされます。エラーの確率が15%であった場合には、更なるテストを希望するでしょう。

テスト結果が陰性だったVHLのリスクのある誰もが、VHLの問題を確実に早期に診断する検査プログラムで引き続きフォローしなければなりません。

家族がDNA検査を受ける為に、まず臨床的にVHLと診断された人が遺伝子学者か遺伝カウンセラーを通して、テスト用の血液サンプルを提出しなければなりません。ラボはVHL遺伝子の完璧な検査を行なうことにより、この人に変異があるか測定できるか調べることをチェックします。このテストは、患者にVHL遺伝子のgermline突然変異があるか、見つけるのに99%以上成功します。もう一度、突然変異は見つかりました。この人のVHL遺伝子の特定の変異はこの人の家系に受継がれた同じ変異です。そして、次は同じ家系の臨床的にVHLと診断されていない別の人が血液サンプルを提出します。そして、同じ位置を直接調べ、その人のDNAと同じ突然変異があるかチェックします。家系の中のこの最初のテストは、二番目以降のテストの道路地図となっています。

「リンケイジ分析」と呼ばれる方法で、2000年より前にテストした人たちは「サザンブロット分析」か「DNA sequencing」で再テストを望むでしょう。これらは、技術の向上によりかなり信頼が出来ます。リンケイジ分析の結果のおかれた状況が正しくなかったと証明されています。

家族で最初にVHLと診断された人、あるいは、養子やテストで支援する血縁関係を知られていない他の人のために、スクリーニングが完了し結果がでるまでに4～6週間かかります。この場合、高確率のラボ、あるいは、変異を見つけるレベルが高いラボを選ぶことが重要です。

結果が陽性であろうと陰性であろうとそれが与える個人的な衝撃や、考えられる保険への波及などについて徹底的な話し合いを確実にするために、遺伝子学者や遺伝カウンセラーを通じて、DNA検査に関して説明を受けることは重要なことです。医師や通常通っている病院で、遺伝子学者や遺伝カウンセラーを探し始めてください。「がん遺伝子」科があるか聞いてみてください。もしあるなら、そこはVHLのリスクを評価する最適な場所です。もしなければ、産科や内科、小児科に問い合わせしてみてください。提携の遺伝子学者がいなくても、どこで健康計画を受託できる人がいるか知っているでしょう。

妊婦が遺伝子検査を完了したなら、VHLテストがその範囲の一部であることを要求するかもしれません。特に、家族の中にVHL患者がいたり、VHLに関連した腫瘍の家族歴があった場合です。出産前テストの結果は、通常、母親のカルテの一部です。子供ではありません。確かであるか尋ねてください。

VHLのテストを提供する臨床試験ラボのリストは、www.vhl.orgのウェブサイトに掲載されています。この冊子の発行時点で、最高確率のラボは、下記の5箇所となっております。

Catherine Stolle, Ph.D., FACMG
Molecular Genetics Laboratory
The Children's Hospital of Philadelphia
Abramson Research Center 1106F
34th & Civic Center Boulevard
Philadelphia, PA 19104 USA
Phone: +1 215 590-8736
Fax: +1 215 590-2156
E-Mail: stolle@email.chop.edu

Dr. Hans-Jochen Decker
Bioscientia Institut für
Laboruntersuchungen
Konrad Adenauer Str. 17
55218 Ingelheim GERMANY
Phone: +49 6132 781133
Fax: +49 6132 781262
E-Mail: decker.jochen@bioscientia.de

Dr. Alessandra Murgia
Department of Pediatrics
University of Padua
Padova ITALY
Phone: +39 49 821-3512
Fax: +39 49 821-3502
E-mail: murgia@pediatria.unipd.it

J. C. Casali da Rocha, Oncology
Ludwig Inst for Cancer Research
Rua Prof. A. Prudente 109-4 andar
São Paulo - SP 01509-000 BRAZIL
W: +55-11-2704922
Fax: +55-11-270-7001
E-mail: jccrocha@ludwig.org.br

Dr. Sophie Giraud, Laboratoire de
Génétique
Hôpital Edouard Herriot
69437 Lyon Cedex 3, FRANCE
Phone: +33 4 72 11 73 83
Fax: +33 4 72 11 73 81
E-mail: sophie.giraud@chu-lyon.fr

第七章：医学用語

用 語	解 説
CT スキャン	レントゲンとコンピュータを組み合わせた診断法で、検査対象によっては造影剤を使います。検査すべき組織の一連のレントゲン写真が撮られ、コンピュータが腫瘍のサイズや密度を計算し、画像で見ることができるよう描きます。
MIBG 検査	褐色細胞腫の組織に吸収される放射性同位元素やトレーサーを利用した核医学の検査法。検査の前に患者にメタ・インド・ベンジル・グアニジン (MIBG) が注射されますが、これは診断画像で褐色細胞腫をはっきりと際立たせます。
MRI (磁気共鳴画像)	磁気エネルギーを利用して体組織を検査し、これにより得られたデータをコンピュータで分析・処理して画像にする技術。放射線の被曝はありません。得られた画像はレントゲン写真によく似ていますが、硬い組織 (骨のような) と同様に柔らかい組織 (血管のような) も写っています。トンネルのような穴の中に、少なくとも 30 分間じっと横たわっていなければならないので閉所恐怖症が問題になることがあります。気分を落ち着かせる薬が使われることもあり、また、もっと開放的な鳥かごのような構造の新しい機械もあり、所要時間を短くするための様々な試みがなされています。十分な強さの磁力を使うのが鮮明な画像を得るのに重要なことです。
PET スキャン	Positron Emission Tomography 体の化学的情報を提供するために短命な放射性物質を使用する専門の映像技術。この技術はある腫瘍の活動レベルを 3D のカラーイメージで表します。
悪性の	がんのようなもの。がん細胞は体の他の部分に新しいがん細胞を成長させはじめるために、血液やリンパ組織を通じて拡がります。
遺伝 (性) の	両親から受け継いだ遺伝子の中の何かでおこるもの。感染によるものではなく、また生涯に及ぶものです。
遺伝カウンセラー	医療の専門職。(医師ではありません。) VHL のような遺伝的病気の患者やその家族とともに専門的な仕事をします。
遺伝学者	遺伝子や、遺伝子が私達の健康に及ぼす影響について、および 遺伝病の治療について専門的に研究する科学者。
遺伝子	特定の DNA 配列、または対立遺伝子がある染色体上の位置。 遺伝子配列の中で、ある対立遺伝子が別の対立遺伝子に変化した場合、その変化が次世代に伝わる可能性があります。

用 語	解 説
遺伝子型(ジェノタイプ)	特定の対立遺伝子(遺伝子のコピー)の一組で、それぞれ(各遺伝子の2つのコピー)には、決められた位置があります。これら対立遺伝子(2つのコピー)は母親からと父親から遺伝したものです。
内リンパ嚢	半円形状につながった、両端が丸くつぼまった内耳にある内リンパ管。
カテコールアミン	尿中にみられるアドレナリンの副産物、その測定は褐色細胞腫の検査に利用されます。
ガドリニウム	血管を目立たせるために MRI 検査にさきだって患者の血流中に注射されるコントラストを強調する薬剤。これにより放射線学者は組織の異常な構造をはっきりと識別できます。
核医学	何種類かの放射性同位元素を利用して診断や治療を行う医療。
核適出(術)	腎臓や脾臓に関連した語で、ごく少量の健常組織をつけた状態で腫瘍のみを取り除く手術。この語は時には、(特に乳腺の)腫瘍除去手術、あるいは腫瘍(こぶ)だけを摘出するとも言われます。眼科では眼球の摘出を意味します。網膜が剥離していると眼への血流が減少し症状が悪化します。こうなると眼球摘出が勧められますが、よくできた義眼は正常の眼球の様に見えるでしょう。
褐色細胞腫	副腎の腫瘍で、副腎のアドレナリン分泌過多の原因となり、心臓や血管へのダメージとなることもあります。褐色細胞腫は副腎の外側にも発生することがあり、複数存在することもあります。副腎の外側にあるものは時にパラガングリオーマと呼ばれます。
肝臓	腹腔の上部右側にある大きな臓器で、胆汁を分泌し、また食物の消化の過程で様々な調整をしたり、その消化した食物を体の中で最も有効に使うために活発に働きます。
鑑別診断	VHL の腫瘍の多くは、他の病気と同様に一般の人々でも発生します。医師は、その腫瘍が散発性のものか、VHL 病の一部なのか、もっと他の病気なのか、えり分けねばなりません。この問いの答えを出すために、DNA 検査を含めて、多くの検査が必要です。
がん	異常な量や速さで増殖する細胞による 100 以上の病気の一般的な用語。がん細胞は血管やリンパ管を通して体のほかの部分に転移します。
眼科医	眼の病気の治療を専門とする医師。
空洞(管腔)	液体が充満した嚢で、嚢胞に似ていますが 脊髄の内部に発生するものです。脊髄や脊柱骨の内部にある 引き伸ばしたチューブ状の形をしています。
ゲノム	すべての動・植物における、遺伝子がそっくり揃ったもの。VHL ハンドブック 40 ページ、セクション 3.0 を参照して下さい。
蛍光血管造影図	コントラスト・ダイという造影剤を使った眼の網膜の血管造影図。時には血管の状態や血流の動きを見るために動画で作成されます。

用 語	解 説
血管芽腫	血管の異常な成長により形成された良性腫瘍、特に VHL で脳や脊髄にできる血管腫の 1 種です。
血管腫	血管やリンパ管の異常な増殖で、良性腫瘍である血管腫やリンパ管腫を形成します。VHL 病においては、血管腫は血管の塊であり専門用語で血管腫と呼ばれます。
血管腫	血管の異常な成長により形成された良性腫瘍。
血管腫症(多発性)	フォンヒッペルリンドー病の別名。
血管造影(撮影)図	体の各部分における血管の写真、分布図。通例、血管に特殊な造影剤を注射して X 線か磁気共鳴装置により作図されます。
コドン	3 つのヌクレオチドから成る、遺伝情報の単位。DNA 分子中の 3 つの塩基で 1 つのアミノ酸を意味する。
交換神経系	中枢神経から各臓器へと信号を伝える小さい組織のつながり。副腎はこのつながりの重要な臓器ですが、体の両側で、鼠頸部から耳たぶまで小さな神経節が走っています。褐色細胞腫はこの神経節組織のどこにでも潜むことができるのです。
骨髄造影(撮影)像	脊髄の画像を作る診断法。造影剤を脊髄に注射し、レントゲン写真を撮ります。
子宮広間膜	子宮、輸卵管、卵巣を覆っている膜組織。
視力測定者	検眼や視力測定に関わる医師、すなわち検眼医(視力測定医)は目の健康や視力の問題について診断したり治療をする 眼の健康管理の専門家です。
腫瘍	細胞が異常に成長したもので、良性あるいは悪性があります。
腫瘍学者	様々ながんの治療を専門とする医師。
小脳	脳の基部の大部分を占めていて、随意運動、姿勢、平衡感覚を司ります。
常染色体	性染色体以外の染色体。常染色体優性というのは、1 対の染色体(性を決定する染色体以外のもの)におこる特性の 1 つ。つまり遺伝子のただ 1 つの変異がその固体の特性の決定に支配的ということです。 (常染色体は 22 対で、これと性染色体 1 対をあわせて 23 対が後述の染色体)
新生組織(腫瘍)形成	他の部分から移ってきたものではなく、1 個の細胞から成長したものです。
神経科医	脳、脊髄、末梢神経といった神経組織の治療で、外科的でない治療を専門とする医師。

用 語	解 説
(遺伝子の)浸透度	遺伝子が明らかにその変異に影響を及ぼすであろう可能性の度合。VHL 遺伝子にはほぼ完全な浸透度がありますが(変異した VHL 遺伝子もつ人は ほとんど確実に、生涯において何らかの VHL 病の兆候があります。) その病状は広範囲に及びます。(これらの病状の激しさも広範囲なものです。)
腎臓	腹腔の背部にある 1 対の臓器の1つで、血液の老廃物を濾過し尿として体外に排出します。
腎摘出(術)	1 個の腎臓の全部 あるいは 1 部分の除去。
漿液性嚢胞腺腫	膵臓に発生するぶどうの房状の嚢胞。この胞嚢は 上皮を一面に覆った漿液が集まったもので、数ミリメートルから 10 センチメートル以上(3 インチ以上)のものまで様々な大きさのもので構成されています。
膵(臓)炎	膵臓の炎症。
膵臓	胃のそばにある臓器で、腸に消化酵素を分泌し、そして また 血糖値を調整するために必要に応じてインシュリン(インスリン)ホルモンを血液中に分泌します。
膵臓神経内分泌腫瘍	膵臓神経内分泌腫瘍。膵臓内部にあり、正常の時はホルモン(例えばインスリン)を分泌している小島状の細胞からなる固形腫瘍。
精巣上体, 副精巣	陰嚢の中、睪丸の後ろにある腺で、睪丸で作られた精子を前立腺へと運ぶ精管の上に位置します、精子の成熟、流れやすさ、貯蔵に重要なものです。
切開術	腎臓のような臓器から腫瘍を除去することを言う語ですが、臓器自体は温存(大事に維持)します。
切除(術)	除去を意味する接尾語。 例:副腎切除(術)は副腎の除去を意味します。
染色体	遺伝子を構成する DNA の線状の対です。 生物の種(しゅ)のすべての情報を運んでいます。人類は 23 対の染色体をもっていて、ひとつの染色体のそれぞれの対は、父親からと母親から受け継いだ各遺伝子のコピーをもっています。
対立遺伝子	1 対になった各遺伝子の片方の 1 つ。VHL 病患者の場合 1 対のうち1つは変異しており1つは正常。
脳の	脳の上部や主要な部分で、多くの場合 脳全体を意味します。
聴覚学	聴覚の学問。多くの場合 聴覚の喪失を調べるテストも関連しています。
聴力検査	聴力を測定し、査定するテスト。
超音波	体内の組織や臓器の画像を描く診断法。潜水艦で使われているソナー(水中音波探知機)と同じ働きをするもので、目標物から撥ね返ってきた音波をコンピュータが解析します。超音波の解析は体の構造、体脂肪の量、操作する人の熟練度に大きく左右されます。
デオキシリボ核酸	染色体やそれらの遺伝子を構成している4つの物質。配列が意味するコードにより、遺伝子の働きが決定されます。 例えば、たんぱく質の合成、たんぱく質のアミノ酸の配列。

用 語	解 説
転移する	体の1つの部分から他の部分へ拡がること。がん細胞が転移し、形成された第2の腫瘍内にある細胞は もとの腫瘍の中にあるものと同様のものです。したがって、もし腎臓がん細胞が脊椎骨にある腫瘍の中で見つければ それは腎臓から転移あるいは拡がったということがわかります。
凍結(寒冷)療法	凍らせることによって組織の成長を防ぐ方法。主に網膜の血管腫に使用されています。
突然変異	遺伝子内での DNA 情報信号の変異。
内臓	腎臓・肝臓・脾臓・副腎を含めて、腹腔にある多くの臓器。
内分泌学者	内分泌組織、ホルモン、そして 副腎、脾臓を含むその他多くの臓器や腺を専門にあつかう医師です。
乳頭(状)の	乳首の形をしたもの。
嚢胞	ときどき、普通の組織にできる流動物が充満した嚢。炎症をおこした組織にできることもあります。
濃度	組織の柔らかさ、硬さの特性。筋肉は骨より濃度が低く、流動物が充満した嚢は硬質の腫瘍より濃度は低い。
脳神経外科医	脳、脊髄、神経といった神経組織の治療で、外科的治療を専門とする医師。
バイオマーカー (生物指標)	検査を受ける際の血液中や尿中の追跡化学薬品。 例:PSA 検査 体内で前立腺がん細胞の活性が高いか低いかを、ひき続きさらに検査が必要か治療が必要かを示す検査。
泌尿器科(専門)医	外科的あるいは非外科的な、腎臓、ぼうこう、陰茎・陰嚢組織を含む男性生殖器の治療を専門とする医師。
表現型	特定の遺伝子型の臨床的表現型。 例えば、ある一人の患者が示す一連の VHL 病の症状。同じ遺伝子型であっても、その他の遺伝子や環境の違いによって、人によっては異なる表現型を示す場合もある。
病変	局所の異常な組織構造の変化。例えば血管腫のようなもの。
副腎	腎臓の上にある 1 組の腺。通常はストレスや刺激を受けたときにエピネフリン(アドレナリン)を分泌します。
副腎腫	がん細胞を含む腎臓の腫瘍。最近の新しい呼び名はRCC(腎細胞がん)。
副腎摘出術	外科手術による副腎の切除。
腹腔鏡手術	外科手術の技術で、大きく切開するのではなく、特殊な手術器具を使い、体にあけたいいくつかの小さい切り口をとおして手術をします。この手術方法が適用可能か不可能かは、腫瘍の位置および手術器具の操作可能範囲によります。
放射線科医 (放射線技師)	外科的手段を使うことなく、レントゲン、MRI、CT、超音波、血管造影、放射性同位元素など放射線を利用した方法で体内の臓器や組織を診ることを専門とする医師。

用 語	解 説
傍神経節腫	副腎の外側にある褐色細胞腫。
耳鳴り	片耳又は両耳の鳴ること。その音は、うなりかシューという音かもしれません。
無症候性の	患者ではあっても不快な症状や病気の兆候が見られない場合。
メタネフリン	アドレナリンの副産物の1つで尿の中に見られます。その測定は褐色細胞腫の検査に利用されます。
毛細血管	体内で最も細い血管で、各細胞に栄養分を運んでいます。
網膜	眼の後部にある神経組織、カメラのフィルムに相当するもので、見ている像のイメージ信号を視神経を通じて脳に送ります。クモの巣のような非常に微細な血管により養分が供給されます。
目まい	まっすぐに歩けない・壁にぶつかる、というような、めまいや平衡感覚失調の感覚作用。
卵管	卵巣から子宮へと卵子をおくる導管。
ラジオ波凝固療法	腹腔鏡下に行う外科的処置で、腫瘍内にラジオ波電極を挿入し、誘電加熱により腫瘍の発育を抑制する方法です。これは VHL の腎腫瘍を治療する 1 つの方法になります。
良性腫瘍	細胞の異常な増殖。がんではないので転移することはありません。
レーザー治療	レーザー光線の外科での応用で、微視的焼灼や焼却のためにレーザー光線の焦点を微細に制御して行います。
レントゲン	画像診断法。放射線が人体を透過し写真フィルム上に硬い組織(骨、硬質腫瘍のような)を写し出します。

第八章:参考文献

お勧めの本

下記のリストは、私たちの医療アドバイザーと評論家が推奨した本です。読書の時間がありましたらリストの中の「***」が印が付いているものを読んでください。

注意: インターネット上の情報は、たまに移動していることがあります。インターネットでの紹介で、違うものが見つかった場合は、検索エンジンを使って、現在のURLを探してください。

Al-Sobhi, S., et al., "Laparoscopic Partial Adrenalectomy for recurrent pheochromocytoma after open partial adrenalectomy in von Hippel-Lindau disease," J Endourol. 2002;16(3):171-4.

American Academy of Ophthalmology, online brochures: "Laser Surgery in Ophthalmology," and "Cryotherapy," AAO, P.O. Box 7424, San Francisco, CA 94120-7424. +1 415 561-8500. <http://www.aao.org>

The National Eye Institute (www.nei.nih.gov) and the National Library of Medicine (www.nlm.nih.gov) are both excellent resources for new terms and treatments.

American Brain Tumor Association, "Dictionary for Brain Tumor Patients" and "A Primer of Brain Tumors," ABTA, 2720 River Road, Suite 146, Des Plaines, IL 60018. (800) 886-2282 or +1 708 827-9910; Fax: +1 708 827-9918. <http://hope.abta.org> info@abta.org

The American Society of Human Genetics (ASHG) has information on policy and ethics on their website. See <http://genetics.faseb.org/genetics/ashg/ashgmenu.htm>

The Office of Biotechnology Activities maintains a website that contains information on the work of the Advisory Committee to the Secretary of Health and Human Services on "Genetic Testing." <http://www4.od.nih.gov/oba/>

The Human Genome Institute has a section on Policy and Ethics that deals with the Ethical, Legal, and Social Implications of the Human Genome Project and genetic testing See <http://www.genome.gov/PolicyEthics>

Bérout, Christophe, The Worldwide VHL Mutations Database, www.umd.be

Blodi, Christopher, et al., "Direct and Feeder Vessel Photocoagulation of Retinal Angiomas with Dye Yellow Laser," Ophthalmology, 97 (1990) 791-797, with commentary by L. Fingerhman and D. Saggan.

Chauveau, D., et al, "Renal involvement in von Hippel-Lindau disease." Kidney Int. 1996 50:944-951.

Chew, Emily, et al, Von Hippel-Lindau disease: clinical considerations and the use of fluorescein-potentiased argon laser therapy for treatment of retinal angiomas. Seminars in Ophthalmology. 7(3):182-91, 1992 Sep.

Choo, Daniel I., et al, "Endolymphatic Sac Tumors in von Hippel-Lindau Disease," J. Neurosurg, 2004; 100:480-487.

Choyke, P.L., et al., "The Natural History of Renal Lesions in von Hippel-Lindau Syndrome." Am J Roentgen 1992 159:1229-1234.

Choyke, Glenn, et al., "Von Hippel-Lindau Disease: Genetic, Clinical, and Imaging Features." Radiology, March 1995, pp. 639-641.
<http://www.cc.nih.gov/ccc/papers/vonhip/toc.html>

Collins, Debra, Information for Genetic Professionals
<http://www.kumc.edu/gec/prof/kugenes.html>

Diet, Nutrition, and Cancer Prevention: The Good News, U.S. National Institutes of Health, publication 87-2878, and the Five-a-Day Program. 1-800-4CANCER.

Dollfus, Hélène et al, Retinal hemangioblastoma in von Hippel-Lindau disease: a clinical and molecular study. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002 Sep; 43(9):3067-3074.

Drachenberg DE, Mena OJ, Choyke PL, Linehan WM, Walther MM. Parenchymal sparing surgery for central renal tumors in patients with hereditary renal cancers. J Urol. 2004 Jul;172(1):49-53. PMID: 15201735

Duan, Linehan, Klausner et al., "Characterization of the VHL tumor suppressor gene product." Proc. Natl. Acad. Sci., USA 1995; 92:6459-6463.

Duffey, B. G., Choyke, P. L., Glenn, G., Grubb, R. L., Venzon, D., Linehan, W. M., and Walther, M. M. The Relationship Between Renal Tumor Size and Metastases in Patients with von Hippel-Lindau Disease. J Urol, 172: 63-65, 2004.

*** Eisenhofer, G., and K. Pacak. Diagnosis of pheochromocytoma. Harrison 's On -line.

Eisenhofer, Graeme, et al. Malignant pheochromocytoma: current status and initiatives for future progress. Endocrine-Related Cancer (2004) 11: 423-436.

El-Sayed, Yasser, Pregnancy and VHL. VHL Family Forum, 2001, www.vhl.org/newsletter/vhl2001/01eapreg.htm

Glenn, G.M., et al, "Von Hippel-Lindau Disease: Clinical Review and Molecular Genetics," Problems in Urology 1990 42:312-330.

Glenn et al, "Screening for von Hippel-Lindau Disease by DNA Polymorphism Analysis." JAMA 1992 267:1226-1231.

Glenn et al, "Von Hippel-Lindau (VHL) disease: distinct phenotypes suggest more than one mutant allele at the VHL locus." Hum. Genet. 1991 87:207-210.

Goldfarb, David, H. Neumann, I. Penn, A. Novick, "Results of renal transplantation in patients with renal cell carcinoma and von Hippel-Lindau disease." Transplantation. 1997 Dec 27; 64(12):1726-9.

Green et al, "Von Hippel-Lindau Disease in a Newfoundland kindred," Canadian Med. Assn. Journal 1986 134:133-146.

Hammel, Pascal R., et al., Pancreatic Involvement in von Hippel-Lindau disease, Gastroenterology, 2000; 119(4), 1087-1095.

Herring, J. C., Enquist, E. G., Chernoff A.C., Linehan, W. M., Choyke, P. L., and Walther, M. M. Parenchymal Sparing Surgery in Patients with Hereditary Renal Cell Carcinoma - Ten Year Experience. The Journal of Urology, 165: 777-781, 2001.

Hoobayar AR, Ferrucci S, Anderson SF, Townsend JC. Juxtapapillary capillary hemangioblastoma. *Optom and Vis Sci* 2002 June;79(6): 346-352.

Hwang JJ, Uchio EM, Pavlovich CP, Pautler SE, Libutti SK, Linehan WM, Walther MM. Surgical management of multi-organ visceral tumors in patients with von Hippel-Lindau disease: a single stage approach. *J Urol.* 2003 Mar;169(3):895-8. PMID: 12576808

James, G. P., Hastening the Road to Diagnosis: the Role of the Broad Ligament Cystadenoma in Early Detection of VHL. VHL Family Forum, 1998, www.vhl.org/newsletter/vhl1998/98ccapmo.htm

Kaelin, William G. Jr., "The von Hippel-Lindau gene, kidney cancer, and oxygen sensing." *J Am Soc Nephrol.* 2003 Nov; 14(11):2703-2011.

Kahle, W., H. Leonhardt, and W. Platzer, *Color Atlas and Textbook of Human Anatomy.* Georg Thieme Pub., Stuttgart, 1978.

Lamiell et al, "Von Hippel Lindau Disease Affecting 43 Members of a Single Kindred." *Medicine* 1989 68:1-29.

Latif, F., et al., "Identification of the von Hippel-Lindau Disease Tumor Suppressor Gene." *Science* 1993 260:1317-1320.

Lenders J.W.M., K. Pacak, M.M. Walther, W.M. Linehan, M. Mannelli, P. Friberg, H.R. Keiser, D.S. Goldstein and G. Eisenhofer. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: Which test is best? *Journal of the American Medical Association* 287: 1427-1434, 2002.

Lonser, Russell R., et al, "Surgical Management of Spinal Cord Hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease," *J. Neurosurg*, 2003; 98(106-116)

*** Lonser, Russell R., et al, "Tumors of the Endolymphatic Sac in von Hippel-Lindau Disease," *N. E. J. Med.* 2004; 350:2481-2486. PMID: 15190140

*** Lonser, Russell R., et al., "Von Hippel-Lindau Disease," *Lancet*, 2003; 361(9374):2059-2067. PMID: 12814730

Maher, E. R., et al, "Von Hippel-Lindau disease: a genetic study," *J. Med. Genet.* 1991 28:443-447.

Maher, E. R. et al., "Phenotypic expression in von Hippel-Lindau disease: Correlations with germline VHL gene mutations. *J. Med. Genetics*, 1996 33:328-332.

Maranchie, J. K., Walther, M. M., and Linehan, W. M. Early Identification of Patients with von Hippel Lindau Disease at Risk for Pheochromocytoma. *Current Urology Reports*, 2001.

Maranchie, J. K., Afonso, A., Albert, P., Phillips, J. L., Zhou, S., Peterson, J., Hurley, K., Riss, J., Vasselli, J. R., Ried, T., Zbar, B., Choyke, P., Walther, M. M., Klausner, R. D., and Linehan, W. M. Solid Renal Tumor Severity in von Hippel Lindau Disease is Related to Germline Deletion Length and Location. *Human Mutation*, 23: 40-46, 2004

Marcos, H.B., Libutti S., et al., "Neuroendocrine tumors of the pancreas in von Hippel-Lindau disease: spectrum of appearances at CT and MR imaging with histopathologic comparison," *Radiology*, 2002; 225(3):751-8.

McCue, Kathleen, and Ron Bonn, How to Help Children Through a Parent's Serious Illness. St. Martin's Press, 1994.

Megerian, CA, "Hearing Preservation Surgery for small Endolymphatic Sac Tumors in patients with von Hippel-Lindau syndrome," Otol Neurotol, 2002; 23:378-387.

Neumann, H.P.H., et al. "Germline Mutations in Non-Syndromic Pheochromocytoma." New England Journal of Medicine (2002) 346:1459-1466

Pacak, K. G. Eisenhofer, and I. Ilias. Diagnostic imaging of pheochromocytoma. Frontiers of Hormone Research 31:107-120, 2004. PMID: 14674307

Pacak K. G. Eisenhofer, and H.R. Keiser. Pheochromocytoma. In L.S. DeGroot, J.L. Jameson (eds) Textbook of Endocrinology. 5th edition. Elsevier Science Inc., Philadelphia "in press".

Price, E. B., "Papillary Cystadenoma of the Epididymis." Arch. Pathol. 1971 91:456-470.

Privacy Commission of Canada: Genetic Testing and Privacy (1992) Ottawa, Canada, ISBN 0-662-58966-1

Richard, S., et al, Pheochromocytoma as the first manifestation of von Hippel-Lindau disease. Surgery, 1994, 116: 1076-1081.

Richard, S., et al. La maladie de von Hippel-Lindau: une maladie à impact tissulaire multiple. Press Méd., 1998, 27:1112-1120.

Richard, S., et al. Von Hippel-Lindau disease: recent advances and therapeutic perspectives. Expert Rev. Anticancer Ther., 2003, 3:215-233. PMID: 12722881

Richard S, Lindau J, Graff J, Resche F. Von Hippel-Lindau disease. Lancet, 2004, 363: 1231-1234. PMID: 15081659

Sanfilippo P, Troutbeck R, Vandeleur K. Retinal angioma associated with von Hippel Lindau disease. Clin Exp Optom 2003 May;86(3): 187-191.

Schmidt, D., and H. Neumann, "Retinal Vascular Hamartoma in von Hippel-Lindau Disease." Arch. Ophthalmol, 1995 113:1163-1167.

Self-Examination of the Testes, PRR, Inc. 48 South Service Road, Melville, NY 11747 (telephone: 631-777-3800) or e-mail orderinfo@cancernetwork.com or download from http://www.cancernetwork.com/PatientGuides/Testes_Examination.htm

Sgambati, M. T., Stolle, C. A., Choyke, P. L., Walther, M. M., Zbar, B., Linehan, W. M., and Glenn, G. M. Mosaicism in von Hippel-Lindau Disease: Lessons from Kindreds with Germline Mutations Identified in Offspring with Parents Mosaic for VHL. Am J Hum Genet, 66: 84-91, 2000.

Singh AD, Nouri M, Shields CL, Shields JA, Perez N. Treatment of retinal capillary hemangioma. *Ophthalmology*. 2002 Oct;109(10):1799-806.

Singh AD, Shields CL, Shields JA. von Hippel-Lindau Disease. *Surv Ophthalmol* 2001 Sept-Oct;46(2):117-142

Steinbach, Novick, et al., "Treatment of Renal Cell Carcinoma in von Hippel-Lindau Disease: A Multi-Center Study." *Journal of Urology*, June 1995.

Stolle, C., et al, "Improved Detection of Germline Mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor-suppressor gene," *Human Mutat*, 1998; 12:417-423

Testicular Cancer Resource Center, <http://tcrc.acor.org>. See also Self-Examination... above

Von Hippel-Lindau Family Alliance website (information for families, clinicians, researchers) <http://www.vhl.org>

Walther MM, Reiter R, Keiser HR, Choyke PL, Venzon D, Hurley K, Gnarr JR, Reynolds JC, Glenn GM, Zbar B, Linehan WM. 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 Sep;162(3 Pt 1):659-64. PMID: 10458336

Walther, MM, Herring, J., Choyke, P. L., and Linehan, W. M. Laparoscopic partial adrenalectomy in patients with hereditary forms of pheochromocytoma. *J Urol*, 164: 14-17, 2000. PMID: 10840414

Walther MM. New therapeutic and surgical approaches for sporadic and hereditary pheochromocytoma. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Sep;970:41-53. Review. PMID: 12381540

Walther, McC., et al., "Parenchymal Sparing Surgery in patients with hereditary renal cell carcinoma." *J. Urology* 1995 153:913-916.

Wanebo, J. E., 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.

Welch, R. B., "Von Hippel-Lindau Disease: The Recognition and Treatment of Early Angiomatosis Retinae and the use of Cryosurgery as an Adjunct to Therapy." *Trans. Am. Ophthalmol. Soc*. 1970 68:367-424.

Willett, Walter C., *Eat, Drink, and Be Healthy*, copyright 2001, Simon & Schuster. Pyramid developed by the Harvard School of Public Health, www.hsph.harvard.edu (copyright 2004 President and Fellows of Harvard College).

Yang H, Kaelin WG Jr., et al., "Analysis of von Hippel-Lindau hereditary cancer syndrome: Implications of oxygen sensing." *Methods Enzymol*. 2004; 381:320-335

Zbar, Berton, Chief, Frederick Cancer Research Facility, Role of the National Cancer Institute in kidney cancer research <http://web.nci.fcrf.gov/research/kidney/bassci.html>

第九章:協力者

ジョイス・ウイルコック・グラフの執筆活動を支援してくれた方たち

Lloyd M. Aiello, M.D., Beetham Eye Institute, Joslin Diabetes Center, Boston, Massachusetts

Lloyd P. Aiello, M.D., Ph.D., Beetham Eye Institute, Joslin Diabetes Center, Boston, Mass.

Lewis S. Blevins, Jr., M.D., Endocrinology, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee

Michael Brown, O.D., Veterans Administration, Huntsville, Alabama

Jerry D. Cavallerano, Ph.D., Optometry, Joslin Diabetes Center, Boston, Massachusetts

Emily Y. Chew, M.D., Ophthalmology, National Eye Institute, Bethesda, Maryland

Daniel Choo, M.D., Otolaryngology, Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio

Debra L. Collins, M.S., Department of Genetics, University of Kansas Medical Center, Kansas City

Graeme Eisenhofer, Ph.D., Endocrinology, U.S. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

Yasser El-Sayed, M.D., Obstetrics, Stanford University Medical Center, Palo Alto, California

Joal Fischer, M.D. and Tina B. Farney, SupportWorks, Charlotte, North Carolina

Vincent Giovannucci, O.D., medical cartoonist, Auburn, Massachusetts

Gladys M. Glenn, M.D., Ph.D., Cancer Epidemiology and Genetics, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

Michael B. Gorin, M.D., Ophthalmology, University of Pittsburgh, Pennsylvania

Jane Green, M.S., Ph.D., Community Medicine, Health Sciences Center, St. John's, Newfoundland, Canada

David Gross, M.D., Endocrinology, Hadassah Hospital, Jerusalem, Israel

Pascal Hammel, M.D., Gastroenterology, Hôpital Beaujon, Clichy, France

Yujen Edward Hsia, M.D., Medical Genetics, Retired, Honolulu, Hawaii

Howard Hughes Medical Institute, Chevy Chase, Maryland

G. P. James, M.S., Medical writer, and Frank James, Illustrator, Springfield, Ohio

William G. Kaelin, Jr., Genetics, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts

Jeffrey Kim, M.D., Neurotology, National Institute of Neurological Disorders and Stroke,

Bethesda, Maryland

James M. Lamiell, M.D., Clinical Investigation Regulatory Office, AMEDDC&S, Fort Sam Houston, Texas

Jacques W. M. Lenders, M.D., Internal Medicine, St. Radboud University Hospital, Nymegen, the Netherlands

Richard Alan Lewis, M.D., M.S., Ophthalmology, Pediatrics and Genetics, Cullen Eye Institute, Baylor College of Medicine, Houston, Texas

John Libertino, M.D., Urology, Lahey Clinic, Burlington, Massachusetts

Steven K. Libutti, M.D., Endocrinology, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland

W. Marston Linehan, Chief, Urologic Oncology, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland

Cornelius J. M. Lips, M.D., Department of Internal Medicine, University Hospital, Utrecht, the Netherlands.

Joseph A. Locala, M.D., Psychiatry and Psychology, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio

Russell R. Lonser, M.D., Surgical Neurology Branch, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Bethesda, Maryland

Eamonn R. Maher, M.D., Medical Genetics, University of Birmingham, Birmingham, England, U.K.

Virginia V. Michels, M.D., Chair, Department of Medical Genetics, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

Haring J.W. Nauta, M.D., Ph.D., Neurosurgery, University of Texas, Galveston, Texas

Hartmut P. H. Neumann, M.D., Department of Nephrology, Albert-Ludwigs University, Freiburg, Germany, and the VHL Study Group in Germany

Andrew Novick, M.D., Urology, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio

Edward H. Oldfield, M.D., Surgical Neurology Branch, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Bethesda, Maryland

The Illustration Studios of Stansbury, Ronsaville, Wood

Stéphane Richard, M.D., Ph.D., Oncogenetics, Faculté de Médecine, Paris-Sud and Bicêtre Hospital, Le Kremlin-Bicêtre, France, and the International French-Speaking VHL Study Group

Armand Rodriguez, M.D., Internal Medicine, Fort Lauderdale, Florida

R. Neil Schimke, M.D., Ph.D., Endocrinology and Genetics, University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas

Taro Shuin, M.D., Urology, Kochi Medical School, Kochi, Japan

McClellan M. Walther, M.D., Urologic Oncology, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland

Robert B. Welch, M.D., Emeritus Professor of Ophthalmology, Johns Hopkins University School of Medicine and Greater Baltimore Medical Center, Baltimore, Maryland

Gary L. Wood, Psy.D., Psychology, Wood and Associates, Tampa, Florida

Berton Zbar, M.D., Chief, Laboratory of Immunobiology, National Cancer Institute, Frederick Cancer Research and Development Center, Frederick, Maryland

VHL Family Alliance

171 Clinton Road, Brookline, MA 02445-5815 USA

Tel: +1 800 767-4845 or +1 617 277-5667; Fax: +1 858-712-8712

<http://www.vhl.org>; E-mail: info@vhl.org

検診予定表

受診日	病 院 名	診療課	担当医	検 査 名	結 果	次回予定