

症例報告

膵内分泌腫瘍の発症により診断された 散発性 von Hippel-Lindau 病の 1 例

東京都立府中病院外科

森田 泰弘 高西喜重郎 小坂 至 松本 潤

症例は 45 歳の男性で、31 歳時に小脳血管芽腫にて開頭腫瘍摘出術を施行した。家族歴に von Hippel-Lindau 病 (以下、VHL 病) はなかった。2007 年 5 月の健診にて膵腫瘍を認め、精査加療目的 7 月上旬に当院紹介となった。精査にて非機能性膵内分泌腫瘍、膵漿液性嚢胞腫瘍の診断となり、8 月下旬に幽門輪温存膵頭十二指腸切除術を施行された。病理では神経内分泌腫瘍、膵漿液性嚢胞腺腫の診断であった。本症例は家族歴のない散発性の VHL 病であったため、小脳血管芽腫の手術の際には診断基準を満たさなかったが、14 年経過した今回の手術で VHL 病と診断された。家族歴がなくとも、網膜や中枢神経の血管芽腫などの VHL 病を疑う疾患があれば、長期にわたるフォローが必要であると考えられた。

はじめに

von Hippel-Lindau 病 (以下、VHL 病) は常染色体優性遺伝の疾患で、さまざまな臓器に腫瘍性病変を発生する¹⁾。今回、我々は小脳血管芽腫術後 14 年目に膵内分泌腫瘍を発症し、VHL 病と診断された症例を経験したので、若干の文献的考察を加え、報告する。

症 例

患者：45 歳、男性

主訴：膵腫瘍精査

家族歴：VHL 病を疑う疾患は認めず。

既往歴：31 歳時に小脳血管芽腫にて開頭腫瘍摘出術施行。手術時精査にて網膜、膵、腎などの他臓器病変は認めず。

現病歴：2007 年 5 月中旬の健診にて腹部超音波検査を施行し、膵鉤部に径 35mm の充実性腫瘍を認めた。精査加療目的 7 月上旬に当院内科紹介受診、精査にて膵内分泌腫瘍の診断にて 8 月上旬外科紹介、手術目的入院となった。

現症：身長 178cm、体重 76kg。貧血、黄疸なし。腹部平坦、軟、腫瘍触知せず。

検査所見：血算、生化学、凝固異常なし。腫瘍マーカー (CEA, CA19-9, DUPAN-2, Span-I) 正常。ホルモン検索ではインスリン、グルカゴン、ガストリンはすべて正常範囲内であった。

腹部 CT：膵鉤部に径 3.5cm の比較的境界明瞭な腫瘤を認め、動脈相より平衡相まで強く造影された (Fig. 1a, b)。また、膵全体に嚢胞性病変が多発し、膵頭部に最大径 2.6cm のものを認めた (Fig. 2a, b)。

Magnetic resonance cholangio pancreatography：主膵管の拡張はなく、膵腫瘍、膵嚢胞性病変との明らかな連続性も認めなかった。膵嚢胞性病変内部には隔壁構造を認めた。

以上より、非機能性膵内分泌腫瘍、膵漿液性嚢胞腫瘍の診断で、8 月中旬手術施行した。

手術所見：明らかな腹膜転移、肝転移は認められず、腫瘍は膵鉤部に存在し、表面への露出、周囲への浸潤も認められなかった。No.13a のリンパ節が腫脹しており、腫瘍の大きさからも悪性の可能性が高いと判断し、膵頭部の径 2.6cm の嚢胞性腫瘍を含め、幽門輪温存膵頭十二指腸切除術を施行した。

切除標本所見：膵鉤部腫瘍は黄褐色の充実性腫瘤で、境界明瞭であった。嚢胞性腫瘍は灰白色調

<2009 年 6 月 18 日受理>別刷請求先：森田 泰弘
〒183-0042 府中市武蔵台 2-9-2 東京都立府中病院外科

Fig. 1 Abdominal CT showed strongly enhanced tumor in uncus of pancreas at arterial phase (a), and at portal phase (b).

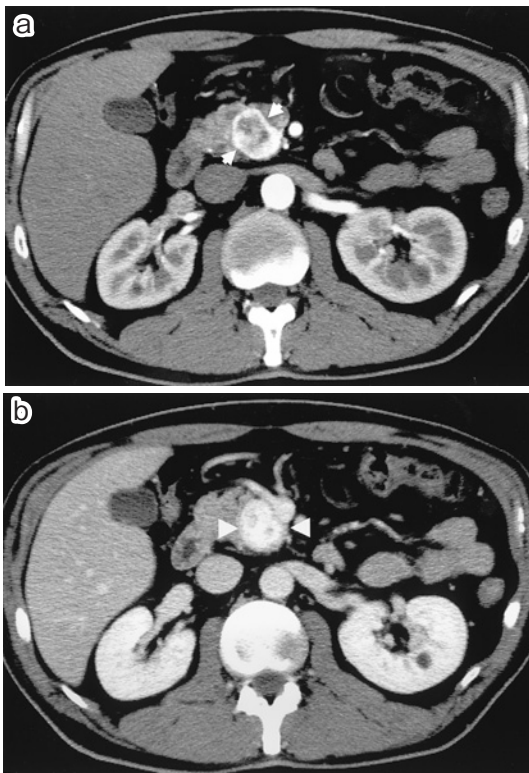
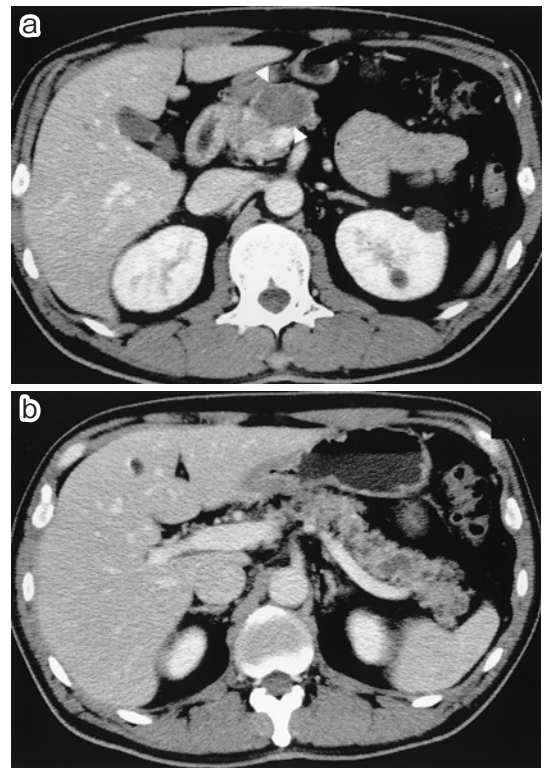


Fig. 2 Abdominal CT revealed a 3.5×2.7cm sized cystic tumor in the head of pancreas (a) and multiple small cystic lesion in the body and tail of pancreas (b).



で、微小嚢胞状構造が目立つ腫瘍であった (Fig. 3).

病理組織学的検査所見：充実性腫瘍は比較的小型で均一な核を有する円形細胞が索状または管状構造を形成して充実性に増生しており、腫瘍間の間質には豊富な毛細血管が見られ、内分泌腫瘍と考えられた (Fig. 4a). 免疫染色検査にてクロモグラニン A 陽性、シナプトフィジン陽性で、神経内分泌腫瘍の診断となった (Fig. 5a, b). MIB-1 陽性細胞は 1% 未満で悪性の可能性は低いと考えられた。リンパ節転移も認めなかった。

嚢胞性腫瘍は硝子化した間質を背景に異型のない円形細胞が存在する大小の嚢胞が形成されており、形態より漿液性嚢胞腺腫と診断され、同様の病変が周囲に多数存在した (Fig. 4b).

VHL 病の家族歴はないが、小脳血管芽腫の既往があること、睪神経内分泌腫瘍、睪漿液性嚢胞腺

腫を認めたことより、診断基準より散発性の VHL 病と診断した。

術後経過：術後脾液瘻を認めたが、保存的に軽快し、術後 41 日目に退院となった。術後 1 年を経過した現在、無再発生存中である。

後日、ご本人の承諾を得て、VHL 遺伝子解析を施行したところ、VHL 遺伝子の exon 1 codon 59-60 部分に塩基の挿入 (insertion) を認め、VHL 遺伝子に変異があることが判明した。(CCG CGG → CCGGGCGGCCGCGG)

考 察

VHL 病は、網膜・中枢神経系の血管芽腫、腎細胞癌、褐色細胞腫、睪病変、精巣上体嚢胞腺腫などの多様な腫瘍性病変を発生する、常染色体優性遺伝の疾患である。その発生は欧米において 4 万人に 1 人といわれ、本邦においても約 120 家系の

Fig. 3 The cut surface of resected specimen showed solid yellow tumor (arrow heads) and multilocular cyst 3cm in size (arrows).

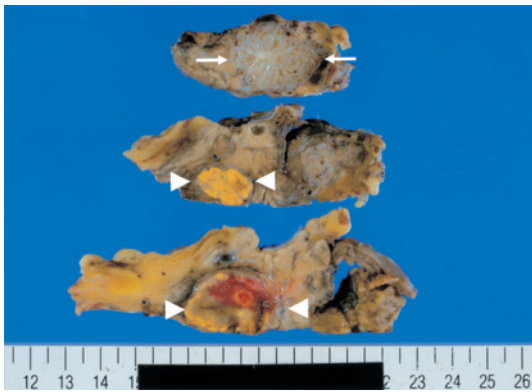


Fig. 4 Histological finding of resected specimen
a : (H-E, $\times 100$) Round cells with relatively uniform small nuclei proliferated with funicular and tubular formation in solid tumor. b : (H-E, $\times 40$) Large and small cysts lining no atypical round cells was formed by stroma with hyalinization.

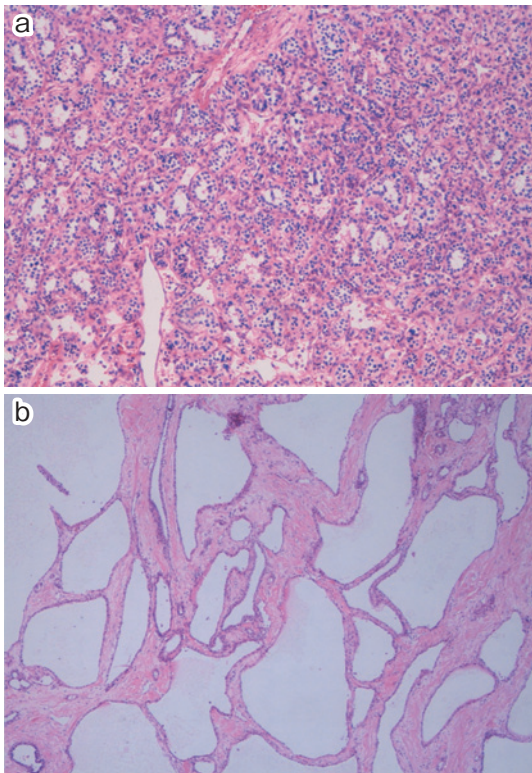
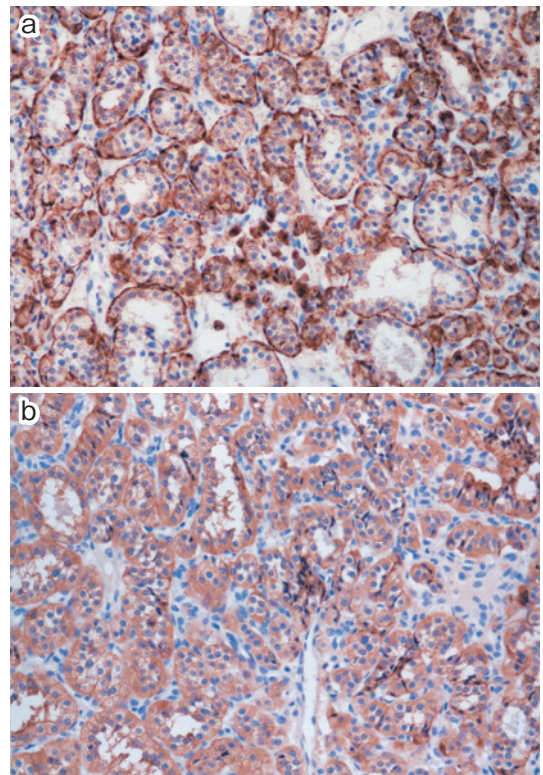


Fig. 5 Immunohistochemically, solid tumor was positive for Chromogranin A (a, $\times 200$) and Synaptophysin (b, $\times 200$).



報告例がある²⁾。最も多い死因は小脳血管芽腫 (53%) と腎細胞癌の転移 (32%) と報告されており³⁾、これらの発症やその後のフォローには注意が必要である。

診断基準によると、VHL 病の家族歴がある場合には、網膜血管芽腫、中枢神経血管芽腫、腎癌、多発性腎嚢胞、褐色細胞腫、睪病変 (睪腫瘍、睪嚢胞など)、精巣上体嚢胞腺腫のうち、1 病変以上あれば診断できるが、家族歴がない散发例の場合、二つ以上の網膜もしくは中枢神経の血管芽腫の存在、もしくは、網膜あるいは中枢神経の血管芽腫いずれか一つに、その他の関連病変のうち少なくとも 1 病変を合併することが診断には必要であると記載されている⁴⁾。本症例は以前に小脳血管芽腫の手術を受けていたが、明らかな家族歴がなく、手術前の精査でもその他の関連病変を指摘できなかったため、その時点では VHL 病の診断に至ら

なかった。しかし、14年が経過し、今回睪腫瘍が発見され、ようやくVHL病の診断となった。このような経過は比較的正常であるが、網膜や中枢神経系の血管芽腫などのVHL病に関連する疾患がある場合には、家族歴がなくとも、散発性のVHL病の可能性も考慮し、長期にわたりフォローが必要であると考えられた。Woodwardら⁵⁾は中枢神経系血管芽腫の診断時にVHL病の家族歴や関連病変のない患者188人に遺伝子検査を施行し、約4%にVHL遺伝子の変異を認め、その全員が40歳以下であったと報告している。本症例も31歳という若年での発症であり、この時点でVHL遺伝子解析をするべきであったと思われる。しかし、4%という頻度や、すべての末梢白血球にVHL遺伝子変異がみられるわけではない⁶⁾ことを考えると、保険適応でない遺伝子検査を一般病院でやるのはやや困難であったと思われる。

VHL病は常染色体優性遺伝の形式をとり、患者の約80%は罹患した親からの遺伝であるが、約20%は新生突然変異と考えられている⁶⁾。本症例では両親の遺伝子検査も未施行で、両親の発症が遅い、もしくは発症前に死亡したなどの可能性や、病変が認識されていない可能性も考えられ、遺伝性の可能性も完全には否定できない。しかし、父親は65歳で心疾患にて死去され、母親は74歳で現在も健在とのことで、VHL病は65歳ぐらいまでには90%以上の患者で何らかの病変が認められるという報告⁷⁾などを考慮し、本症例を散発例と判断した。

VHL病の原因遺伝子であるVHL病腫瘍抑制遺伝子は染色体3番の短腕に存在し、639塩基対の計3個のエクソンからなっている⁸⁾。Zbarら⁹⁾の欧米と日本の約300家系の解析から、VHL病は褐色細胞腫を合併しないType1と、合併するType2に分類されている。Type1では塩基の欠失、挿入、アミノ酸置換、停止codonを引き起こす塩基置換などさまざまな変異を示すが、Type2ではpoint mutationによるアミノ酸置換がほとんどであり、exon3の特定の部位に集中する傾向がある。本例はexon1のcodon59-60部分の塩基挿入による変異であり、褐色細胞腫を伴わない病態か

らみても、Type1と考えられる。これらの遺伝子解析を含めた病型の把握は、今後本人に発生する可能性のある疾患のフォローや後述する予後の推測、さらには家族内発症の評価にも役立つため、非常に重要であると思われる。

VHL病における睪病変の合併頻度は報告によりさまざまであるが、Hammelら¹⁰⁾の158例のVHL病の検討では122例(77.2%)に睪嚢胞も含めた睪病変を認め、そのうち15例(12.3%)に漿液性嚢胞腺腫、15例(12.3%)に神経内分泌腫瘍を認めた。また、神経内分泌腫瘍は全例、非機能性内分泌腫瘍であった。他の報告でもVHL病に発症する内分泌腫瘍は非機能性で、多発していることが多いといわれている¹¹⁾。本症例でも、データ上は非機能性と考えられ、漿液性嚢胞腺腫は多発していたが、内分泌腫瘍は単発であった。

VHL病に伴う睪内分泌腫瘍の悪性を術前に判断する因子については腫瘍の大きさに関連する報告が多い。3cm未満では他臓器転移を認めないという報告¹²⁾や転移症例はすべて3cm以上であったが、1~2cm前後の小型腫瘍でも血管侵襲像を認めるという報告¹³⁾もある。手術適応について、Libuttiら¹²⁾は3cm以上のもの、有症状やホルモン産生性のもの、大きさの増大するものは切除を推奨している。本症例は径3.5cmで切除を施行したが、病理では明らかな悪性の所見を認めなかった。2007年11月にLibuttiと同じグループのBlansfieldら¹⁴⁾は腫瘍径3cm以上、exon3の遺伝子異常、doubling time>500日のうち2個以上を満たすものが転移の可能性が高く、切除が推奨されるとしており、今後はこれらの基準も参考にされていくものと思われる。

なお、文献は医中誌Webでキーワードを「von Hippel-Lindau 病」、「睪腫瘍」、「睪内分泌腫瘍」として、PubMedにて「von Hippel-Lindau disease」、「pancreatic tumor」、「pancreatic endocrine tumor」、「sporadic」として1983~2008年までの期間で検索し、さらに検索文献より引用文献を検索した。

文 献

- 1) Zbar B, Kaelin W, Maher E et al : Third interna-

- tional meeting on von Hippel-Lindau disease. *Cancer Res* **59** : 2251—2253, 1999
- 2) 丹波祥子, 岡内幸義, 今村陽子ほか : 新規 germline mutation を認めた1型糖尿病合併 von Hippel-Lindau 病の1例 (内分泌クリニカル・カンファレンス 47). *ホルモンと臨* **55** : 175—183, 2007
 - 3) Friedrich CA : Von Hippel Lindau Syndrome. *Cancer* **86** : 2478—2482, 1999
 - 4) Glenn GM, Choyke PL, Zbar BH et al : Von Hippel-Lindau disease : clinical review and molecular genetics. *Problems Urol* **4** : 312—330, 1990
 - 5) Woodward ER, Wall K, Forsyth J et al : VHL mutation analysis in patients with isolated central nervous system haemangioblastoma. *Brain* **130** : 836—842, 2007
 - 6) Lonser RR, Glenn GM, Walther M et al : von Hippel-Lindau disease. *Lancet* **361** : 2059—2067, 2003
 - 7) Maher ER, Yates JRW, Harries R et al : Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease. *Q J Med* **77** : 1151—1163, 1990
 - 8) Latif F, Tory K, Gnarr J et al : Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* **260** : 1317—1320, 1993
 - 9) Zbar B, Kishida T, Chen F et al : Germline mutation in the von Hippel-Lindau disease (VHL) gene in families from North America, Europe, and Japan. *Hum Mutat* **8** : 348—357, 1996
 - 10) Hammel PR, Vilgrain V, Terris B et al : Pancreatic involvement in von Hippel-Lindau disease. *Gastroenterology* **119** : 1087—1095, 2000
 - 11) 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* **155** : 501—505, 1990
 - 12) Libutti SK, Choyke PL, Bartlett DL et al : Pancreatic neuroendocrine tumors associated with von Hippel-Lindau disease : diagnostic and management recommendations. *Surgery* **124** : 1153—1159, 1998
 - 13) 大池信之, 諸星利男 : 膵内分泌腫瘍の病理学的悪性度は予後を反映するか. *ホルモンと臨* **52** (増刊号) : 43—49, 2004
 - 14) 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* **142** : 814—818, 2007

A Case of von Hippel-Lindau Disease Diagnosed by the Occurrence of Pancreatic Endocrine Tumor

Yasuhiro Morita, Kijuro Takanishi, Itaru Osaka and Jun Matsumoto
Department of Surgery, Metropolitan Fuchu Hospital

A 45-year-old man who had had surgery for cerebellar hemangioblastoma at age 31 and having no family history of von Hippel-Lindau disease (VHL disease) was found in abdominal ultrasonography to have a nonfunctional pancreatic-head tumor. Following pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy, the pancreatic tumor was diagnosed as neuroendocrine based on immunohistochemical staining. This case was not diagnosed as VHL disease due to absence of a family history of it. Fourteen years later, however, pancreatic tumor surgery confirmed VHL disease. Disease associated with VHL disease thus requires long-term follow-up to definitively confirm family VHL disease.

Key words : pancreatic endocrine tumor, von Hippel-Lindau disease, pancreatic serous cystadenoma

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **43** : 179—183, 2010]

Reprint requests : Yasuhiro Morita Department of Surgery, Metropolitan Fuchu Hospital
2-9-2 Musashidai, Fuchu, 183-0042 JAPAN

Accepted : June 18, 2009