原 著

脊髄血管芽腫の手術 — 散発例とVHL合併例とで差があるのか？ —

山本 勇夫, 菅野 洋, 坂田 勝巳, 浅田 裕幸*

**Surgical Experiences of Spinal Hemangioblastoma
-Any differences between patients with and without von Hippel-Lindau disease? -**

by
Isao Yamamoto, M.D., Hiroshi Kanno, M.D., Katsumi Sakata, M.D., Hiroyuki Asada, M.D.*
from

Department of Neurosurgery, Yokohama City University School of Medicine
Department of Neurosurgery, Yokohama Municipal Hospital*

Spinal hemangioblastomas may occur sporadically or in association with von Hippel-Lindau(VHL) syndrome. The purpose of this study is to elucidate the clinical differences between sporadic and VHL groups retrospectively.

Eighteen patients presented with spinal hemangioblastomas. Eleven patients harbored sporadic ones and 7 had VHL syndrome. Although patients in VHL group tend to be presented with clinical symptoms at a younger age than do patients in sporadic group, no differences were found in initial symptoms, duration of symptoms and the location of the tumor. MRI findings depended on the size of tumors, however, there was no difference between two patient groups, except for the multiplicity and higher percentage of small tumors in VHL group. Surgical outcomes are favorable in both groups.

Surgical outcomes for spinal hemangioblastomas are generally favorable. However, management of lesions is more difficult for patients with VHL syndrome. Therefore, in patients with spinal hemangioblastoma, clinical and neuroradiological screenings are important to differentiate between sporadic hemangioblastoma or in association with VHL syndrome.

Key words: hemangioblastoma, spinal cord tumor, von Hippel-Lindau disease

Spinal Surgery 19 (4) : 307~314, 2005

はじめに

中枢神経系の血管芽腫は、小脳、脊髄、延髄などに好発し、組織学的には良性で、常染色体優性遺伝性疾患であるvon Hippel-Lindau (VHL) 病に合併するものと、散発的に見られるものがある [2, 4].

脊髄血管芽腫は1912年Schultze [13] により最初に報告され、全脊髄腫瘍の1.6-6.4%を占め、比較的若年の男性、かつ脊髄髄内に好発する。またこの腫瘍の70-

80%は散発性であるが、他の20-30%はVHLに合併する [7]。これまで散発性血管芽腫の手術に関する論文は多く見られるが [12], VHL群のみの臨床的特徴、あるいは両群の差異についてはほとんど報告されていない [1, 8].

今回、われわれが経験した脊髄血管芽腫18例を検討し、散発性とVHL合併例とに差異があるかについて言及する。

(Received : June 13, 2005, Accepted : September 2, 2005)

横浜市立大学 脳神経外科, 横浜市立市民病院 脳神経外科* (連絡先: 山本勇夫, 〒236-0004 横浜市金沢区福浦3-9 横浜市立大学脳神経外科) Address reprint request to: Isao Yamamoto, M.D., Department of Neurosurgery, Yokohama City University School of Medicine, 3-9, Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama, 236-0004, Japan

Table 1

Guideline for diagnosis of VHL	
With VHL Family History	
Diagnostic Lesion(s) (one or more for diagnosis)	
CNS hemangioblastoma	
Renal cell carcinoma, multifocal	
Pheochromocytoma	
Retinal angioma	
Pancreatic islet cell tumor	
Pancreatic adenocarcinoma	
Pancreatic cysts	
Epididymal cystadenoma	
Without VHL Family History	
CNS hemangioblastoma and/or	
Retinal angioma	
if just one of above, then one of either:	
Renal cell carcinoma	
Pheochromocytoma	
Epididymal cystadenoma	
Pancreatic cysts and/or tumor	
(from reference 3)	

Table 2

McCormick's clinical /functional classification	
Grade	Definition
I	neurologically normal; mild focal deficit not significantly affecting function of involved limb; mild spasticity or reflex abnormality; normal gait
II	presence of sensorimotor deficit affecting function of involved limb; mild to moderate gait difficulty; severe pain or dysesthetic syndrome impairing patient's quality of life; still functions and ambulates independently
III	more severe neurological deficit; requires cane/brace for ambulation or significant bilateral upper extremity impairment; may or may not function independently
IV	severe deficit; requires wheelchair or cane/brace with bilateral upper extremity impairment; usually not independent
(from reference 9)	

方 法

1981年から2004年までの間に手術施行した脊髄腫瘍79例のうち病理学的に血管芽腫と診断された18症例を対象とした。このうち臨床症状、眼科的検査、CTやMRIによる全身検索でGlennら〔3〕の提唱したVHLの臨床診断基準（Table 1）を満たすものをVHL群、それ以外を散発群とし、この両群の臨床症状、画像所見、術中所見、手術成績について比較検討した。また手術成績はMcCormick分類（Table 2）を用い、術前、術後の神経学的機能について評価した〔9〕。

結 果

<臨床所見>

18例の内訳は、散発群11例、VHL群7例で、脊髄以外にも血管芽腫を併発した5例はいずれもVHL合併例であった。年齢は散発群27-68才（平均40.2才）、VHL群18-42才（平均31才）とVHL合併例は若年者に多く見られたが、性差は他部位の血管芽腫同様男性に多く見られ両群間で差異は見られなかった（Table 3）。

初発症状はしびれ感などの知覚症状が最も多く（散発群：10、VHL群：6）、次いで疼痛（散発群：8、VHL群：4）、運動症状（散発群：5、VHL群：3）の順で、これら症状の進行は一般に緩徐で、初発症状発症から入院までの平均期間は散発群21.8ヶ月、VHL群19.2ヶ月と両群間で特徴的所見は見られなかった（Table 1）。今回

VHL群の1例（症例12）は無症候性の頸髄病変に対し手術を施行し、また33才女性のVHL合併例（症例17）は妊娠33週に疼痛と知覚症状で発症し、40週で帝王切開後腫瘍摘出を行った。腫瘍の実質性部分の存在部位は散発群では、頸髄5病変、頸・胸髄1病変、胸髄3病変、胸・腰髄1病変、腰髄1病変でいずれも単発例であるのに対し、VHL合併例は頸髄4病変、頸・胸髄1病変、胸髄7病変、腰髄1病変で、うち6例は多発例であった。またこれら手術により摘出した24個の腫瘍のうち20個は軟膜下に存在し、全例脊髄の背側、または背外側に位置していた。しかし10mm以下の小さな4個の腫瘍は表在性でない真の髄内腫瘍で、うち3個はVHL群であった。今回VHL群7症例は全例小脳に血管芽腫を合併し、3症例は腎臓、1症例は脾臓に病変を認めた。

<画像診断>

MRIは17例（23個）で施行し、T1強調画像で8個は等信号、11個は低信号、4個は等～高信号、T2強調画像では高信号（13個）、低信号（1個）、等～高信号（7個）、低～等～高信号（2個）を示した。ガドリニウム造影T1画像では全例均一または不均一の造影効果を示すものの、不均一な造影効果を呈した7個はいずれも10mm以上の比較的大きな腫瘍であった（Fig.1, 2, 3）。しかしこれらMRI所見は散発群とVHL群の間には明らかな差異は認められなかった。MRI上、腫瘍周囲のcystと浮腫の鑑別は時に困難であるが、このようなcystまた

Table 3

Clinical data of 18 patients							
Case	Age(yr) /Sex	Location	Size	Cyst /Edema	Length of history(mo)	Initial symptoms	other organs & involved
Sporadic group							
1	68/M	C7-T1	L	+	28	sensory, pain, weakness	
2	38/M	T6	M	+	32	sensory, weakness	
3	28/M	T4	M	+	17	sensory, pain	
4	42/F	T12-L1	L	—	22	sensory, pain	
5	31/M	C2-C3	L	+	6	sensory, weakness	
6	32/M	C6-C7	L	+	18	sensory, pain	
7	27/F	C4-C5	L	+	17	sensory, pain, weakness	
8	36/M	C5	M	—	28	sensory, pain	
9	42/M	L1*	M	—	31	sensory, pain, sphincter	
10	46/F	C5	M	+	21	sensory, pain	
11	52/M	T7-T8	L	+	20	sensory, weakness	
VHL group							
12	29/M	C7-T1 T3	M S	+	—	asymptomatic	C
13	18/M	T12-L1	L	+	26	sensory, pain	C,K
14	42/M	C1-C2 C4*	M S	—	24	sensory	C
15	32/M	T3-T4 T7	L M	+	23	sensory, weakness	C,K
16	35/M	C2* C4-C5	S M	+	16	sensory, pain, weakness	C,K,P
17	33/F	T10 L1	M S	+	2	sensory, pain	C
18	28/M	T3 T7*	M S	—	24	sensory, pain, weakness	C

S:small(5mm<), M:(5-10mm), L:(10mm<), *: pure intramedullary
C:cerebellum, K:kidney, P:pancreas

Fig.1: Case 7, 27-year-old woman without VHL

A and B: Sagittal T1-weighted images before (A) and after (B) intravenous administration of contrast material showing sausage-like, well-demarcated heterogeneously enhancing tumor (22mm) at C4-C5.

C: Sagittal T2-weighted image showing hyper and isointense tumor associated with cysts.

A | B | C

Fig.2: Case 5, 31-year-old man without VHL

A: Contrast-enhanced T1-weighted image showing heterogeneously enhancing tumor (18mm) at C3-C4.

B: Sagittal T2-weighted image showing mixed low, iso- and hyperintense tumor.

C: Lateral angiogram showing intense tumor staining.

A | B | C

は浮腫を思わせるT1で低信号は散発群では73% (8/11), VHL群では46% (6/13) と散発群に多い傾向を示し, その大きさは1例を除き10mm以上の腫瘍であった. またMRIでvascular flow voidは3個の腫瘍で見られたが, いずれも10mm以上の大きなものであった.

血管撮影は6症例10病変で施行し, うち6病変 (散発群4, VHL群2) で腫瘍濃染像を呈したが, いずれも15mm以上の腫瘍で両群間に特徴的の差異は見られなかった (Fig.2-C).

<手術成績>

散発群11例11病変, VHL群7例13病変に対し全例後方アプローチで手術を施行した. 手術は腫瘍が表在性で軟膜下に存在する場合は, 原則として軟膜を切離後腫瘍の周囲から一塊にして摘出した. 髄内に存在した4病変に対しては, 後外側にcystが存在し, その中に腫瘍本体がある症例はDREZotomyによりcystを開放し, 他の3病変は後正中溝経由で腫瘍摘出を行った. 症例12は再発例で癒着した周囲組織から腫瘍を剥離したが術前無症状であったため部分摘出に留まった. 手術結果は21病変で全摘出できたが, 前述の再発例と他の2病変は部分摘出に終わった. この2病変のうち1例は術中前脊髄動脈からの栄養血管を処理中MEPが消失したため, 他の1例は

腫瘍境界の一部が不鮮明であったため一部を残存させた.

平均経過観察期間38ヶ月 (6 - 79ヶ月) 後のMcCormick [9] の分類による手術成績は, 改善4例, 不変12例で, 悪化例は前述の再発例による麻痺の出現と, VHL合併例で髄内に存在した腫瘍に対し後正中溝経由で摘出を試み, 術後深部知覚症状が残存した2例であった (Fig.4). しかし手術成績と腫瘍の大きさ, またVHLの合併の有無とに明らかな相関は認められなかった.

考 察

中枢神経系に発生する血管芽腫は原発性中枢神経系腫瘍の1-2%を占め, 常染色体優性遺伝性疾患であるVHL病に伴って発症するものと, 散発性に見られるものがある [16]. 近年の遺伝子解析により, いずれもVHL病原因遺伝子であるVHL腫瘍抑制遺伝子の変異がこの腫瘍の発生に強く関与していることが判明している [5]. われわれの遺伝子解析でも, VHL群4例中3例にリンパ球より抽出したDNAにVHL遺伝子変異 (germline mutation) が認められ, その変異の部位は3例ともexon 1で, うち2例は同一の3塩基の欠失であった. 一方散発群ではリンパ球のDNAではVHL遺伝子に変異は

Fig.3: Case 15, 32-year-old man with VHL
A: Contrast-enhanced sagittal T1-weighted image showing nodular, homogenously enhancing tumor (9mm) at T4-T5
B: Sagittal T2-weighted image showing hypointense tumor associated with cysts.

A | B

Fig. 4: Clinical outcome

Fig.4: Chart correlating neurological status before surgery and at final outcome according to McCormick grades (reference 9). Twelve patients remained at the same grade, 4 improved (one grade) and 2 worsened (one grade) as of the final assessment.

見られなかったが、腫瘍細胞の遺伝子解析した4例中1例で遺伝子変異 (somatic mutation) を認め、ヘテロ接合性の消失 (loss of heterozygosity, LOH) 解析を施行した3例中2例に染色体3番短腕のLOHを認めた [5]。これらの結果から、現在血液中のリンパ球DNAの検索でVHL遺伝子変異があればVHL病か否かの鑑別は可能であるが、変異が認められない場合は、Glennら [3] のVHL診断基準から診断しなければならないのが現状

である。

このように散发群とVHL群との鑑別に遺伝子解析が有用であることは知られているが、これら両群間の臨床的差異についての検討はほとんどなされていない。Conwayら [2] によれば中枢神経系血管芽腫における検討では、VHL群は散发群に比し、手術成績は両群とも良好で、再発率もほとんど差がないが、VHL群は若年に発症しやすく、脊髄血管芽腫の比率が高いこと、ま

た多発性のため他部位の手術の必要性が高いと報告されている。しかし脊髄血管芽腫における両群間についての報告は見られていない。Weilら [16] は小脳血管芽腫の散発例における平均発症年齢は35才で、VHL群のそれに比して10年遅いと述べている。われわれの症例でも臨床所見は他の中枢神経血管芽腫と同様VHL群では脊髄症状の発現が散発群に比し約10才若い傾向を示したが、性差、初発症状、罹病期間、発生部位には両群間で明らかな差異はみられなかった。脊髄内の腫瘍分布はその89-98%は脊髄背側に位置し [8, 10], 腹側のものは比較的稀で、かつ21-29%は脊髄髄内に存在し、これら症例の手術予後は不良であったと報告されている [8]。今回われわれのシリーズでは軟膜下に存在した20個の腫瘍は全例歯状靱帯より背側に存在し、両群間で差異は見られなかった。今回髄内に存在した4病変中3病変は10mm以下の小さい腫瘍でいずれもVHL群であった。また腫瘍の大きさは、散発群に径10 mm以上の大きなものが多い傾向を示したが、これはVHL群では症候性の腫瘍に伴って無症候性の小さな腫瘍が合併しているためと考えられた。小脳血管芽腫の症状が妊娠中に発現することは知られているが [6], 脊髄血管芽腫ではわれわれの症例を含めてこれまで33例の報告が見られる [11, 15]。このうち2例がVHL合併例であったが、その発生機序については明らかではない。しかしSchwartzら [14] によれば椎体血管腫の内分泌学的検討から、妊娠中のホルモン変化よりも血行動態の異常がその主因としている。

画像所見についての両群間の比較検討はChuら [1] により報告されている。それによると、12例のMRI所見の特徴はVHL存在の有無よりも腫瘍の大きさに左右され、10mm以下の腫瘍ではT1強調画像で等信号、T2強調画像で高信号が多いのに対し、10mm以上の比較的大きな腫瘍ではT1で低～等信号、T2で等～高信号の不均一な信号を呈し、造影MRIでも腫瘍が大きくなるにつれて均一から不均一の造影効果を示すと報告されている。またMRIでのflow voidは58%に見られたが、いずれも15mm以上の腫瘍であった。cystまたは浮腫の合併は64% (12例中7例) に見られたがVHL群60%, 散発例70%と両群間で明らかな差異は認められず、また4mm, 8mmの小腫瘍にも存在し必ずしも腫瘍の大きさとの関連性はなかったと報告されている。われわれの症例でもMRI画像所見は腫瘍が大きくなるにしたがい腫瘍陰影が均一から不均一になるが、Chuら [1] の報告と異なり、cystや浮腫合併例は散発例にやや多く、また10mm以上

の大きい腫瘍に多く見られる傾向を示したが、今後さらに症例数を増やして検討する必要がある。

脊髄血管芽腫の手術成績は一般に良好で、Lonserら [8] によれば44例のVHL合併例を手術し、術後症状の悪化例4例を検討し、術前神経症状が軽微で、腫瘍の容量が500mm³以下、腫瘍が脊髄背側に存在する症例の予後が良好であったと述べている。今回われわれの症例でも症状悪化例は再発例と、脊髄髄内で腹側に存在した腫瘍で、VHL合併の有無よりは、手術既往の有無や腫瘍の存在部位がその予後に関係し、症候性の脊髄血管芽腫は積極的に全摘出を目指すべきと考える。しかしVHL例のように多発性で、かつ無症候性の小さな腫瘍では定期的にMRIで評価しながら経過観察して、腫瘍が増大して症候性になった時点で手術するのが良いと思われる。

文 献

1. Chu BC, Terae S, Hida K, Furukawa M, Abe S, Miyasaka K: MR findings in spinal hemangioblastoma: Correlation with symptoms and with angiographic and surgical findings. *AJNR* 22: 206-217, 2001
2. Conway JE, Chou D, Clatterbuck RE, Brem H, Long DM, Rigamonti D: Hemangioblastomas of the central nervous system in von Hippel-Lindau syndrome and sporadic disease. *Neurosurgery* 48: 55-63, 2001
3. Glenn GM, Choyke PL, Zbar B, Linehan WM: Von Hippel-Lindau disease. *Problems of Urology* 4: 312-330, 1990
4. Glenn GM, Linehan WM, Hosoe S, Latif F, Yao M, Choyke P, Gorin MB, Chew E, Olfield E, Manolatos C, Orcutt ML, Walther MM, Weiss GH, Tory K, Jenson O, Lerman MI, Zbar B: Screening for von Hippel-Lindau disease by DNA polymorphism analysis. *JAMA* 267: 1226-1231, 1992
5. 菅野 洋, 権藤学司, 村田英俊, 山本勇夫, 矢尾正祐: 脊髄血管芽腫の外科治療と遺伝子診断. *脊髄外科* 15: 207-212, 2001
6. Kasarskis EJ, Tibbs PA, Lee C: Cerebellar hemangioblastoma symptomatic during pregnancy. *Neurosurgery* 22: 770-772, 1988
7. Lee DK, Choe WJ, Chung CK, Kim HJ: Spinal cord hemangioblastoma: surgical strategy and clinical

- outcome. *J Neuro-Oncology* 61: 27-34, 2003
8. Lonser RR, Weil RJ, Wanebo JE, DeVroom HL, Oldfield EH. Surgical management of spinal cord hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg* 98: 106-116, 2003
9. McCormick PC, Tores R, Post KD, Stein BM: Intramedullary ependymoma of the spinal cord. *J Neurosurg* 72: 523-532, 1990
10. Pluta RM, Iuliano B, DeVroom HL, Nguyen T, Oldfield EH. Comparison of anterior and posterior surgical approaches in the treatment of ventral spinal hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg* 98: 117-124, 2003
11. Richardson RG, Griffin TW, Parker RG: Intramedullary hemangioblastoma of the spinal cord: Definitive management with irradiation. *Cancer* 45: 49-50, 1980
12. Roonprapunt C, Silvera VM, Setton A, Freed D, Epstein FJ, Jullo GL: Surgical management of isolated hemangioblastoma of the spinal cord. *Neurosurgery* 49: 321-328, 2001
13. Schultze F: Weiterer Beitrage zur Diagnose und operativen Behandlung von Geschwulsten der Ruckenmarkshaute und des Ruckenmarks. *Deutsch Med Wochenschr* 38: 1676-1679, 1912
14. Schwartz TH, Hibshoosh H, Riedel CJ: Estrogen and progesterone receptor-negative T11 vertebral hemangioma presenting as a postpartum compression fracture: Case report and management. *Neurosurgery* 46: 218-221, 2000
15. Trost HA, Seifert V, Stolke D: Advances in diagnosis and treatment of spinal hemangioblastomas. *Neurosurg Rev* 16: 205-209, 1993
16. Weil RJ, Vortmeyer AO, Zhuang Z, Pack SD, Theodore N, Erickson RK, Oldfield EH: Clinical and molecular analysis of disseminated hemangioblastomatosis of the central nervous system in patients without von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg* 96: 775-787, 2002

Reviewer's comment : 久保田 紀彦 (福井大学 脳脊髄神経外科)

脊髄血管芽腫の18例について、7例のvon Hippel-Lindau (VHL) 症候群と11例のnon-VHL症候群をとくに臨床症状、画像、手術所見とその予後、遺伝子解析を詳細に報告しており、VHL症候群に伴う脊髄血管芽腫を発見した場合に、大変参考になる論文である。これら2群では、臨床症状、画像所見、手術所見に大きな差異は見られなかったとの報告である。しかし、VHL症候群に伴う多発性の脊髄血管芽腫を発見した場合は、小さなものは経過観察し、症状が出てから摘出したほうが良いとの意見である。最近では、血管内手術や定位放射線照射が進歩しており、小さな腫瘍や脊髄前方に位置する腫瘍では血管内手術や定位放射線照射も考慮にいたした治療が良好な結果を得るようになるであろう。

Reviewer's comment : 寶子丸 稔 (大津市民病院 脳神経外科)

本論文では脊髄血管芽腫18例という比較的大きなシリーズをまとめておられ、散発例とVHL病合併例との間の差異を検討しておられます。その結果、VHL病合併例では若年に発症する傾向が強いが手術成績には両者の間で差がなかったことを示しておられます。特筆すべきは大きな腫瘍でも小さな腫瘍と同じように神経症状を悪化させることなしに全摘出しておられることで著者の手術技量の高さを示しているものと考えられます。ところでVHL病合併例ではMRIのスクリーニングにより無症候性の小さな腫瘍が発見されることが多くなっていますが、これをどのように治療すべきかに関しては議論の多いところですが、本論文のデータからも明らかなように脊髄血管芽腫では一度症候性になってしまうと手術により症状を改善させることが困難ですから、症候性になってから摘出するよりも無症候性のうちに摘出を行うのも一つの考え方かと思われます。