

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

総括研究報告書

フォン・ヒッペル・リンドウ病における実態調査・診療体制構築と
QOL向上のための総合的研究

研究代表者 辻川 明孝

研究要旨

遺伝性希少難病フォン・ヒッペル・リンドウ(VHL)病の診療体制の構築と社会福祉制度の整備による臨床的克服、QOL向上を目的とし、ガイドライン・重症度分類の改訂、診断・治療の標準化、疫学調査、患者への啓発活動、国際連携を行った。VHL 病患者の早期診断、適切な時期かつ低侵襲治療介入を実現するなど医療の質を底上げし、早期発見・適切な管理による身体機能の温存、QOL の向上などに繋がる成果が期待される。

研究分担者氏名・所属機関名および所属機関における職名

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	辻川 明孝	京都大学大学院医学研究科 眼科学	教授
研究分担者	石田 晋	北海道大学大学院医学研究院 眼科学	教授
	海野 倫明	東北大学大学院医学系研究科 消化器外科学	教授
	江藤 正俊	九州大学大学院医学研究院 泌尿器科学	教授
	小杉 眞司	京都大学大学院医学研究科 医療倫理学・遺伝医療学	教授
	齊藤 延人	東京大学医学部附属病院 脳神経外科学	教授
	妹尾 浩	京都大学大学院医学研究科 消化器内科学	教授
	高橋 綾子	京都大学大学院医学研究科 眼科学	助教
	竹越 一博	筑波大学医学医療系 臨床検査医学/スポーツ医学	教授
	中村 英二郎	国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院 泌尿器・後腹膜腫瘍科	医長
	中本 裕士	京都大学大学院医学研究科 画像診断学・核医学	教授
	長谷川 奉延	慶應義塾大学医学部 小児科学	教授
	武笠 晃丈	熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経外科学講座	教授

研究協力者	秋山 政晴	東京慈恵会医科大学 小児科学	准教授
	荒川 芳輝	京都大学大学院医学研究科 脳神経外科	講師
	有田 美和	筑波大学附属病院 遺伝診療部	認定遺伝カウンセラー・看護師
	石田 晶玄	東北大学病院 総合外科	病院講師
	稲垣 兼一	岡山大学病院 内分泌センター	准教授
	井上 貴博	三重大学大学院医学系研究科 腎泌尿器外科	教授
	井町 仁美	香川大学医学部 内分泌代謝・先端医療・臨床検査医学	准教授
	宇座 徳光	京都大学大学院医学研究科 消化器内科学	講師
	宇藤 恵	京都大学大学院医学研究科 放射線腫瘍学・画像応用治療学	助教
	梅田 雄嗣	京都大学大学院医学研究科 発達小児科学	講師
	加瀬 諭	北海道大学大学院医学研究院 眼科学	講師
	辛島 尚	高知大学医学部 泌尿器科学	准教授
	菅野 洋	あさひ病院 脳神経外科	副院長
	北原 紘	奈良県立医科大学 耳鼻咽喉・頭頸部外科学	教授
	小林 規俊	横浜市立大学大学院医学研究科 がん総合医科学	准教授
	子安 翔	京都大学大学院医学研究科 画像診断学・核医学	助教
	近藤 恒徳	東京女子医科大学附属足立医療センター 泌尿器科	教授
	齋藤 竜太	名古屋大学大学院医学系研究科 脳神経外科学	教授
	佐藤 武志	慶應義塾大学医学部 小児科学	助教
	篠原 信雄	北海道大学大学院医学研究院 腎泌尿器外科学	教授
執印 太郎	高知大学医学部附属病院 次世代医療創造センター	特任教授	
鈴木 茂伸	国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院 眼腫瘍科	科長	
曾根 美雪	国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院 放射線診断科	IVR センター長	
田浦 大輔	京都大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科	講師	
高柳 俊作	東京大学医学部附属病院 脳神経外科	特任講師（病院）	
立石 健祐	横浜市立大学大学院医学研究科 脳神経外科学	講師	
田辺 記子	国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院 遺伝子診療部門	認定遺伝カウンセラー	

田村 賢司	高知大学医学部 泌尿器科学・臨床遺伝診療部	講師
田村 寛	京都大学国際高等教育院データ科学イノベーション 教育研究センター	教授
鳥嶋 雅子	京都大学大学院医学研究科 ゲノム医療学講座	特定助教・認定遺 伝カウンセラー
蓮見 寿史	横浜市立大学大学院医学研究科 泌尿器科学	准教授
榎山 和秀	横浜市立大学大学院医学研究科 泌尿器科学	教授
増井 仁彦	京都大学大学院医学研究科 泌尿器科学	助教
増井 俊彦	京都大学大学院医学研究科 肝胆膵・移植外科学	客員研究員
溝脇 尚志	京都大学大学院医学研究科 放射線腫瘍学・画像応 用治療学	教授
村田 英俊	聖マリアンナ医科大学 脳神経外科学	主任教授
矢尾 正祐	大和市立病院 泌尿器科	院長
山本 哲哉	横浜市立大学大学院医学研究科 脳神経外科学	教授
山本 典生	神戸市立医療センター中央市民病院 耳鼻咽喉科	部長
與那嶺 正人	筑波大学医学医療系 臨床検査医学/スポーツ医学	研究員

A. 研究目的

フォン・ヒッペル・リンドウ (VHL) 病は、常染色体優性遺伝の希少難病（推定有病率 36,000 人に 1 人）であり、脳脊髄血管芽腫、網膜血管腫、膵病変、腎病変、褐色細胞腫、内リンパ嚢腫瘍などを合併する症候群である。小児期から生涯にわたって全身に発症を繰り返し、複数回の手術を要し、四肢麻痺、めまい、視覚障害など QOL の低下も著しい。身体機能の温存には、複数診療科が連携し継続して検査を行い、適切な時期での治療介入を行うことが必須となる。本症候群に対して、平成 21 年度より 29 年度にかけて同事業研究班により、診療体制の整備が行われてきたが、希少疾患のため疫学も不明であり、専門医が少数であるため適切

な医療を受けられる十分な診療体制は構築されていない。また、診療指針に関しては、新たな検査・治療法の知見を反映し、令和 2 年米国 VHL Alliance によるガイドライン改訂に準じた改訂を行った上で、全国の医療者・患者双方への啓発活動が求められる。令和 3 年 8 月 VHL 病に対する新規治療薬である HIF-2 α 阻害薬: belzutifan が FDA 承認され、今後本邦導入が期待される状況であり、本邦での疫学・実態調査が不可欠である。本研究の目的は、疫学・実態調査、現在の医療体制に即した診断・治療の標準化を実現し、患者・家族に対して適切な医療体制および社会福祉制度の環境を整え、QOL を向上させ、本症候群の臨床的克服に向けた基盤を整備することである。

B. 研究方法

- ①各診療科のVHL病専門家にて、診断基準・重症度分類や診療指針の改訂を行い、関連学会の承認を得る。
- ②ナショナルデータベース（全国規模レセプトデータベース）を利用した疫学調査を実施する。ナショナルデータベースは、厚生労働省が管理する日本全国民の95%以上のレセプト情報が含まれるレセプト情報・特定健診等情報データベースであり、厚生労働大臣の承認のもと、京都大学に設置されたオンサイトリサーチセンターにてデータ抽出・解析を行う。全てのレセプト情報を用いて、2020年10月の時点でVHL病の確定病名を有する患者を同定する。また、各臓器において、VHL病関連腫瘍の有病割合などを調査する。
- ③患者への啓発活動として、患者会ほっとChainと連携を行う。
- ④国際連携として、米国VHL Allianceにおける国際拠点施設に登録申請し、連携を行う。

C. 研究結果

- ①本研究班13名の研究代表・分担者に加え、研究協力者として合計11診療科のVHL病専門家40名を全国より選任、合計53名の研究班を結成し、令和4年5月29日第1回班会議を開催した。複数診療科にまたがる症候群であり、各病変8グループに分かれ、最新の知見に基づいた診療指針および診断基準・重症度分類の改訂を行い、令和5年1月21日第2回班会議で最終調整を行った。画像診断に関して、放射線診断科の研究分担・協力者が、全体を通じて監修を行った。また今回の改訂にて小児期・AYA世代の患者

への対応や遺伝カウンセリングについて十分な内容を追加した。

改訂に関して、事前に10関連学会（日本脳神経外科学会・日本眼科学会・日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会・日本膵臓学会・日本神経内分泌腫瘍研究会・日本泌尿器科学会・日本インターベンショナルラジオロジー学会・日本内分泌学会・日本小児内分泌学会・日本人類遺伝学会）において検討の上で承認が可能であるとの内諾を得た。令和4年12月に関連学会に対して診断基準・重症度分類の承認申請を行った。改訂した診療指針については、令和5年度より、『VHL病診療の手引き(2023年度版)』として、関連学会へ承認申請を行う。

②疫学研究として、ナショナルデータベース(全国規模レセプトデータベース)にてデータ抽出を完了した。本邦におけるVHL病の有病者数は1,448人(男性636人、女性812人)10万人年あたりの罹患率は1.15、診断年齢の平均は40.1±17.8歳であった。各臓器におけるVHL病関連腫瘍の有病割合は、網膜血管腫32%、小脳・延髄血管芽腫59%、脊髄血管芽腫33%、腎細胞癌35%、膵内分泌腫瘍22%、副腎褐色細胞腫23%であった。またVHL病臨床診断基準に合致するが、VHL病病名がついていない潜在的なVHL病の有病者数は663人であった。

③患者会との連携については、令和4年6月26日脳脊髄血管芽腫放射線治療に関する医療講演会を行った。同年12月4日の患者会総会では、本研究班の説明と実態調査への協力要請を行った。

④国際連携として、米国VHL Allianceとの連携を行った。令和4年11月に隔年開催のVHL病国際シンポジウムに参加した他、毎月

開催される VHL tumor board の WEB 症例カンファレンスにも毎回参加し交流を深めた。また、令和 4 年 8 月京都大学医学部附属病院 VHL 病センターが international clinical care center へ登録申請を行い、同年 12 月 9 日国際拠点施設として認定された (参考資料 1)。

D. 考察

VHL 病は、診断、適切なフォローアップ、適切な時期での治療介入が、患者の身体機能の温存、QOL 向上に重要であるが、希少疾患であり、複数診療科に病変がまたがるため国内での診療体制は十分に構築されているとは言い難い。また常染色体顕性遺伝かつ浸透率がほぼ 100%であることから遺伝学的アプローチ・ケアも重要である。本研究では、6 年ぶりに診療指針および診断基準・重症度分類を大幅改訂し、最新の知見にもとづいた標準的診療を提示することで、本邦での VHL 病の診療の質を底上げし、早期発見・適切な管理による身体機能の温存、QOL の向上などの成果が期待される。VHL 病患者は、正しい医学的な情報を得る方法が乏しいのが現状であるが、患者会と連携し、医療講演会を実施することで、患者自身への疾患への理解を深めることもできた。

疫学研究に関しては、従来は各診療科にわかれてのアンケート調査のみでしか情報がなく、国内の VHL 病患者の全体像把握が困難であった。本研究では全国規模レセプトデータベースを利用した疫学研究により、より正確な患者数、年齢、性別、病変の有病割合のデータを得ることができた。新規治療薬 HIF-2 α 阻害薬の治験が令和 4 年度末から国内で開始されており、国内承認

に向けての情報源として活用することが可能である。また新規治療薬が海外で先行承認されていることや、希少疾患であることから、世界的な情報を取り入れる国際連携は、国内での診療レベル向上に有用である。海外の学会や WEB カンファレンスに参加し、京都大学医学部附属病院 VHL 病センターが国際拠点施設として認定されたことはこれからの国内診療の質の向上に寄与すると考えられる。

E. 結論

遺伝性希少難病フォン・ヒッペル・リンドウ (VHL) 病の診療体制の構築と社会福祉制度の整備による臨床的克服、QOL 向上を目的とし、ガイドライン・重症度分類の改訂、診断・治療の標準化、疫学調査、患者への啓発活動、国際連携を行った。VHL 病患者の早期診断、適切な時期かつ低侵襲治療介入を実現するなど医療の質を底上げし、早期発見・適切な管理による身体機能の温存、QOL の向上などの成果に繋がる成果が期待される。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Takahashi A, Muraoka Y, Koyasu S, Arakawa Y, Nakamura E, Tsujikawa A. Novel Manifestation of Retinal Hemangioblastomas Detected by OCT Angiography in von Hippel-Lindau Disease. *Ophthalmology*. 2023 Feb 10:S0161-6420(23)00113-6.

2) Takamori H, Yamasaki T, Kitadai R,

Minamishima YA, Nakamura E. Development of drugs targeting hypoxia-inducible factor against tumor cells with VHL mutation: Story of 127 years. *Cancer Sci.* 2023 Apr;114(4):1208-1217.

- 3) Tsukamoto S, Koyasu S, Sugimoto A, Matsunaga M, Nakamoto Y. A Von Hippel-Lindau Disease-Associated Microcystic Adenoma of the Ethmoid Sinus Mimicking Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Clin Nucl Med.* 2023 Feb 1;48(2):194-196.
- 4) Kanno H, Matsumoto S, Yoshizumi T, Nakahara K, Kubo A, Murata H, Shuin T, U HS. Role of SOCS and VHL Proteins in Neuronal Differentiation and Development. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 15;24(4):3880.

2. 学会発表

- 1) 高橋綾子、木戸愛、三宅正裕、田村寛、中村英二郎、辻川明孝. 本邦におけるフォン・ヒッペル・リンドウ病の疫学調査全国規模コホート研究. 第76回日本臨床眼科学会 (2022. 10. 13 東京)
- 2) 宇藤恵、鳥塚大地、峰晴陽平、荒川芳輝、溝脇尚志. 脳脊髄血管芽腫に対する放射線治療成績について. 日本放射線腫瘍学会第35回学術大会. (2022. 11. 10-12 広島)
- 3) 宇藤恵、荒川芳輝、峰晴陽平、溝脇尚志. 血管芽腫に対する放射線治療成績について. 第40回日本脳腫瘍学会学術集会. (2022. 12. 4-6 千葉県鴨川).
- 4) 岡本 堯、西川晃平、出口佳穂、井上貴

博 他 凍結療法後に再発した両側腎癌に対してロボット支援下腎部分切除術を施行したVHL病の一例. 第292回日本泌尿器科学会東海地方会. (2023. 3. 19 名古屋市)

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし