

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

フォン・ヒッペル・リンドウ病の指定難病申請に関わる研究

研究分代表者 辻川 明孝

研究分担者 高橋 綾子

研究分担者 中村 英二郎

研究要旨

フォン・ヒッペル・リンドウ病は、遺伝性希少難病であり、社会保障が必要な症候群である。指定難病申請にむけて、診断基準・重症度分類を策定し、関連学会の承認を得た。疾患の概要、重症患者の調査を行い、厚生科学審議会指定難病検討委員会へ申請した。

A. 研究目的

フォン・ヒッペル・リンドウ (VHL) 病は、常染色体顕性遺伝の希少難病（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、膵神経内分泌腫瘍・多発脾嚢胞、腎細胞癌、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、視覚障害など身体機能障害を来し、QOL の低下も著しく、経済的負担も大きい。社会保障によるサポートが強く求められる症候群である。

本邦での難病に対する施策として、平成 26 年 5 月 23 日に持続可能な社会保障制度の確立を図るための改革の推進に関する法律として「難病の患者に対する医療等に関する法律」（難病法）が成立し、平成 27 年 1 月 1 日に施行された。医療費助成の対象とする疾患は、指定難病と呼ばれる。難病は、

1) 発病の機構が明らかでなく、2) 治療方法が確立していない、3) 希少な疾患であって、4) 長期の療養を必要とするもの、という 4 つの条件を必要としているが、指定難病にはさらに、5) 患者数が本邦において一定の人数（人口の約 0.1% 程度）に達しないこと、6) 客観的な診断基準（またはそれに準ずるもの）が成立していること、という条件が加わる。指定難病の指定は、厚生労働省の厚生科学審議会指定難病検討委員会において審議され、厚生労働大臣が指定するというプロセスがとられる。

本研究班では、指定難病申請に向けて、診断基準および重症度分類を策定し、関連学会の承認を得て、厚生科学審議会指定難病検討委員会へ申請することを目的とした。

B. 研究方法

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

学会へ承認申請を行う。全国レジストリー制度がなく、本症候群は多臓器に病変がまたがるため、日本唯一の VHL 病センターを設置している京都大学医学部附属病院の 70 人の VHL 病患者を対象に、策定した重症度分類における重症度を検討する。

C. 研究結果

研究班にて診断基準・重症度分類を策定し、以下関連学会の承認を得た（括弧内日付は承認日）：日本脳神経外科学会（令和 5 年 2 月 20 日）、日本眼科学会（令和 5 年 5 月 19 日）、日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会（令和 5 年 2 月 17 日）、日本脾臓学会（令和 5 年 2 月 8 日）、日本神経内分泌腫瘍研究会（令和 5 年 3 月 29 日）、日本泌尿器科学会（令和 5 年 2 月 17 日）、日本インターベンショナルラジオロジー学会（令和 5 年 5 月 8 日）、日本人類遺伝学会（令和 5 年 2 月 14 日）、日本小児内分泌学会（令和 5 年 3 月 17 日）

重症度分類では、【神経系】【耳】【眼】【腎臓】【脾臓】【副腎】の 6 項目のうち、1 つ以上の領域で『重症』、もしくは 2 つ以上の領域で『中等症』と判定された場合を指定難病制度の助成対象とした。京都大学医学部附属病院 VHL 病センター VHL 病患者 70 人のうち『重症』は 23 人（33%）、『中等症』は 14 人（20%）であり、軽症者の多い疾患ではないことが明らかとなった。

個票（別添資料参照）を作成し、令和 6 年 1 月厚生科学審議会指定難病検討委員会へ申請した。

D. 考察

VHL 病は、希少疾患であり、長期に療養を要し、身体機能や QOL の低下が著しく、同

一家系内に複数患者がいる場合もあり、社会保障が必須の難病である。患者、患者会、医療関係者からも指定難病に指定されることに強い要望があがっている。

指定難病の要件の補足として、がんについては、「がん対策基本法」及び「がん登録等の推進に関する法律」（平成 28 年 1 月 1 日施行）を中心に、難病対策とは別の施策体系が講じられているため対象外とされる。本症候群に合併するがんとして、腎細胞癌があり、また脳脊髄血管芽腫は良性腫瘍であるが、がん登録の対象疾患となっているため、がんとして扱われる。ただし、複数の疾病が併存して発生する症候群についてはがんを合併するものであっても、がんによらない他の症状が指定難病の要件を満たす場合には、その症候群について指定難病として取り扱うと定められている。本症候群では、がんではない網膜血管腫、内リンパ囊腫瘍、多発脾嚢胞においても、重症患者が存在する。また本症候群は永続的に、異なる時期に多臓器に病変を発症し、患者によって表現型が多彩であるため、がんによるもの、がんによらないものと単純にわけることができず評価が困難な側面がある。疾患全体像からみて難病であることは明らかであり、指定難病申請に至った。

E. 結論

遺伝性希少難病フォン・ヒッペル・リンドウ（VHL）病の診断基準・重症度分類を策定し、関連学会の承認を得た。がんによらないものでも一定数の重症患者が存在し、指定難病の要件を満たすと考えられる。厚生科学審議会指定難病検討委員会へ申請した。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

執印太郎、中村英二郎、高橋綾子、高柳俊作、田村賢司、鳥嶋雅子. シンポジウム 4. フォン・ヒッペル・リンドウ病克服に向けた取り組み. 第 29 回日本遺伝性腫瘍学会学術集会（令和 5 年 6 月 16-17 日, 高知）

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

(告示番号未) フォン・ヒッペル・リンドウ病

von Hippel-Lindau disease (VHL 病)

○概要

1. 概要

フォン・ヒッペル・リンドウ(VHL)病は常染色体顕性遺伝を示し、浸透率がほぼ 100%の希少難病である。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、精巣上体嚢胞腺腫などを合併する症候群である。小児期から中高年にかけて、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する。四肢の運動および知覚麻痺、めまい、視覚障害、聴覚障害など QOL の低下が著しく、腎機能障害、糖尿病、副腎不全なども引き起こす。治療は対症療法のみであり、身体機能の温存には、一生にわたり検査を行い、適切な時期での治療介入を行うことが必須となる。多臓器に病変がおよぶため、疾患としての全容が明らかにされていない。

2. 原因

染色体3番短腕 25-26 にある *VHL* 遺伝子異常による蛋白機能の不活性化により引き起こされと考えられている。*VHL* 遺伝子蛋白は hypoxia inducible factor (低酸素誘導因子)などいくつかの蛋白の分解に関与しているが、その他にも多くの機能があるとされており、*VHL* 遺伝子蛋白の機能の不活性化により発症する様々な病態とその発症機構は未だ不明である。

3. 症状

脳脊髄血管芽腫は主に神経症状(頭痛、嘔気・嘔吐、めまい、歩行困難、肢体の疼痛・運動異常・感覚異常など)、網膜血管腫は視力低下、視野障害、歪視など、内リンパ嚢腫瘍(内耳)では、難聴、耳鳴り、めまいなど、腎嚢腫瘍は腎機能低下による腎不全症状、副腎褐色細胞腫はカテコールアミン産生による高血圧、動悸、頻脈、胸痛、顔面蒼白、発汗、不安感、便秘など消化器症状や心不全などに加えて摘出による副腎機能不全、膵嚢腫瘍は膵機能低下による症状(消化酵素分泌の低下による消化不良、体重減少、インスリン分泌低下による糖尿病)を引き起こす。いずれの病変も多発性、再発性に発症する。発症年齢は小児期から中高年までと一生涯であるが、20~40 代での発症が最も多い。脳脊髄、眼、耳、膵、精巣は良性腫瘍であり、腎嚢腫瘍は腎細胞癌であるが3cm以内で治療介入を行えば良性腫瘍と同等に生命予後は良好である。いずれの腫瘍也多発性再発性で複数回の治療を要することから、全身臓器の機能温存が非常に困難であり、QOL が低下することが問題点となる。

4. 治療法

いずれの疾患も根治的な治療法はなく、また発症予防法もない。対症的な外科的治療が適応となるが、多発性再発性であるため機能温存のために、適切な時期での治療介入が必要である。膵機能低下に対しては、インスリン補充療法や、副腎機能低下については、ステロイド補充療法、腎機能低下に対しては血液透析が必要となる場合がある。

5. 予後

VHL 病における各病変の進行は緩徐であり、複数の診療科で定期検査を継続し適切な時期に治療を行

えば生命予後自体は保たれる。しかし、多臓器において多発性再発性であり、各臓器への頻回の外科的治療による機能障害が複数臓器において同時進行的に発生するため、QOL は著しく低下する。

○要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 2,000 人
2. 発病の機構
不明 (VHL 遺伝子異常による蛋白機能の不活性化との関連が示唆されている)
3. 効果的な治療方法
未確立 (対症療法のみである)
4. 長期の療養
必要 (生涯にわたり、多発性・再発性であり、複数臓器の機能低下のため長期療養が必要である)
5. 診断基準
あり
6. 重症度分類
あり

○情報提供元

「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」班
《研究代表者》

京都大学大学院医学研究科 眼科学 教授 辻川明孝

《研究分担者》

北海道大学大学院医学研究院 眼科学 教授 石田晋、東北大学大学院医学系研究科 消化器外科学 教授 海野倫明、九州大学大学院医学研究院 泌尿器科学 教授 江藤正俊、京都大学大学院医学研究科 ゲノム医療学講座 特任教授 小杉真司、東京大学医学部附属病院 脳神経外科学 教授 齊藤延人、京都大学大学院医学研究科 消化器内科学 教授 妹尾浩、京都大学大学院医学研究科 眼科学 助教 高橋綾子、筑波大学医学医療系 臨床検査医学/スポーツ医学 教授 竹越一博、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 中村英二郎、京都大学大学院医学研究科 画像診断学・核医学 教授 中本裕士、慶應義塾大学医学部 小児科学 教授 長谷川奉延、熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経外科学 講座 教授 武笠晃丈

《承認学会》

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、日本小児内分泌学会、日本人類遺伝学会

＜診断基準＞

Defenite を対象とする。

A. 症状・臨床所見：

頭痛・嘔気・嘔吐、歩行困難、肢体の疼痛・運動異常・感覚異常、視力低下、視野欠損、歪視、難聴、耳鳴り、めまい、高血圧、動悸、頻脈、胸痛、顔面蒼白、発汗、不安感、黄疸、腹痛、便秘などの消化器症状、血尿、側腹部違和感、不妊症、陰嚢違和感・疼痛

B. 検査所見

①～②いずれかに該当するものを、フォン・ヒッペル・リンドウ病と診断する。

①VHL病の家族歴が明らかな場合

以下 (a)～(g)いずれか1病変以上を発症

- a. 中枢神経系血管芽腫
- b. 網膜血管腫
- c. 腎細胞癌
- d. 褐色細胞腫／パラガングリオーマ
- e. 膵腫瘍(膵神経内分泌腫瘍または多発膵嚢胞)
- f. 精巣上体嚢胞腺腫
- g. 内リンパ嚢腫瘍(内耳)

②VHL病の家族歴がはっきりしない場合

1. ～2. いずれかを満たすもの

- 1. (a)～(g)のいずれか2病変以上を発症、ただし(a)中枢神経系血管芽腫または(b)網膜血管腫いずれかを必ず含む
- 2. (a)～(g)のいずれか1病変以上を発症し、かつ、VHL遺伝子に生殖細胞系列のヘテロ接合性病的バリエーションを認める

C. 遺伝学的検査

VHL遺伝子の病原性変異

D. 診断のカテゴリー

Definite: A. 症状の1項目以上を満たし、かつ、B. ①または②いずれかに該当するもの

＜重症度分類＞

【神経系】【耳】【眼】【腎臓】【膵臓】【副腎】のうち、1つ以上の領域で『重症』、もしくは2つ以上の領域で『中等症』と判定された場合を対象とする。

【神経系】

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、3となっているものが1つでもあれば、『重症』とする。いずれか2以上が1つでもあれば、『中等症』とする。

● modified Rankin Scale (mRS)

日本版 modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症状がない	自覚症状および他覚徴候が共にない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何かしらの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

● 食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

● 呼吸 (R)

0. 症候なし。

1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。

3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

【耳】

A、B、C の3項目の全てが4点を『重症』、3点以上を『中等症』とする。

A: 平衡障害・日常生活の障害

0点: 正常

1点: 日常活動が時に制限される（可逆性の平衡障害）

2点: 日常活動がしばしば制限される（不可逆性の軽度平衡障害）

3点: 日常活動が常に制限される（不可逆性の高度平衡障害）

4点: 日常活動が常に制限され、暗所での起立や歩行が困難（不可逆性の両側性高度平衡障害）

注）不可逆性の両側性高度平衡障害とは、平衡機能検査で両側の半規管麻痺を認める場合。

B: 聴覚障害

0点: 正常

1点: 可逆的（低音部に限局した難聴）

2点: 不可逆的（高音部の不可逆性難聴）

3点: 高度進行（中等度以上の不可逆性難聴）

4点: 両側性高度進行（中等度以上の両側性不可逆性難聴）

注）中等度以上の両側性不可逆性難聴とは、純音聴力検査で平均聴力が両側 40dB 以上で 40dB 未満に改善しない場合。

C: 病態の進行度

0点: 生活指導のみで経過観察を行う。

1点: 可逆性病変に対して保存的治療を必要とする。

2点: 保存的治療によっても不可逆性病変が進行する。

3点: 保存的治療に抵抗して不可逆性病変が高度に進行し、侵襲性のある治療を検討する。

4点: 不可逆性病変が高度に進行して後遺症を認める。

【眼】

『重症』: 良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満

『中等症』: 両眼が罹患しており、少なくとも一方の眼の矯正視力が 0.3 未満

【腎臓】

『重症』: CKD 重症度分類ヒートマップで赤の部分

『中等症』: CKD 重症度分類ヒートマップで、GFR 区分が G3b、蛋白尿区分が A1

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量(g/日) 尿蛋白/Cr 比(g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15～0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 m ²)	G1	正常または高値	≥90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽度低下	60～89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度～中等度低下	45～59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度～高度低下	30～44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15～29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全(ESKD)	<15	赤	赤	赤

【睪臓】

『重症』: インスリンを用いても血糖コントロールが不良

『中等症』: 血糖コントロールにインスリンが必要

【副腎】

以下の4項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを『重症』とする。

1. 「血中コルチゾールの低下を認める」

血中コルチゾール基礎値 4μg/dL 未満

2. 「負荷試験への反応性低下」

迅速 ACTH 負荷 (250μg) に対する血中コルチゾールの反応 15μg/dL 未満

3. 「何らかの副腎不全症状がある」

以下に示すような何らかの副腎不全症状がある。

特徴的な色素沈着、半年間で5%以上の体重減少、低血圧、脱毛、低血糖症状、消化器症状(悪心、嘔吐など)、精神症状(無気力、嗜眠、不安など)、関節痛、過去1年間に急性副腎皮質不全症状に伴う入院歴がある。

4. 「ステロイドを定期的に補充している者」

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。