

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	特任教授
	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	埼玉医科大学総合医療センター ゲノム診療科	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
十名 洋介	京都大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸 部外科学	助教
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
中島 健	京都大学大学院医学研究科 医療倫理学・遺伝 医療学	准教授
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
槇山 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	横浜市立大学大学院医学研究科 泌尿器科学	客員教授
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、膵神経内分泌腫瘍・多発膵嚢胞、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 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、令和 5 年より国内治験が開始し、

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て、一般公開を行う。また指定難病の申請を行う。

②遺伝子診断・カウンセリングも含めた診療体制の整備を行う。

③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。

④患者への啓発活動として、患者会ほっとChainと連携を行う。

⑤国際連携として、米国VHL Allianceにおける国際拠点施設として連携を行う。

C. 研究結果

①本研究班13名の研究代表者・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42名を全国より選任、合計55名の研究班を結成し、令和5年5月7日第3回班会議を開催した。昨年度より2名研究

協力者を追加した。診断基準・重症度分類・および改訂した診療の手引きに関して、9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・日本小児内分泌学会・日本人類遺伝学会）において承認を得た。令和6年1月厚生科学審議会指定難病検討委員会へ指定難病の指定申請を行った。令和6年2月『VHL病診療の手引き(2024年版)』として、各関連学会および患者会へ連絡、一般公開をウェブ上で行った。

<https://www.vhl-japan.com/medical/>

②本邦では遺伝学的検査が保険適応ではなく、十分な検査体制が整備されていないことから、日本唯一のVHL病センターを有する京都大学附属病院にてG1438「フォン・ヒッペル・リンドウ病に関する遺伝学的研究」を令和6年1月に運用開始した。また遺伝カウンセリングについては、研究協力者である認定遺伝カウンセラー鳥嶋雅子らが、同センターにて、遺伝カウンセリングを行い、令和4-6年度科学研究費助成事業若手研究として、「遺伝性腫瘍家系の未発症血縁者を健康行動に繋げる支援プログラムの検討：VHL病を中心に」を平行して開始した。

③疫学研究として、昨年度、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。昨年度の解析に加えさらに、各病変を有する患者における他病変の有病割合、居住地における有病割合などのデータ解析を行った。

④患者会との連携については、令和5年6月25日「VHL病における腎細胞癌の概要」の医療講演会を行った。同年12月3日の患

者会総会では、本研究班の進捗の報告を行った。ホームページを作成し、今後コンテンツを充実させ情報発信を継続していく予定である。

⑤国際連携として、毎月開催される VHL Alliance 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、最新の知見を取り入れた。

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、7 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策定し、関連学会から承認を得て、「VHL 病診療の手引き（2024 年版）」として一般公開した。医療従事者および患者が参照することで、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。遺伝カウンセリング・遺伝学的検査は未だ国内での体制が整備されておらず、まずは研究にて具体的なカウンセリング体制・検査体制の基盤の作成を開始した。本年度も患者会と連携し、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。また VHL 病新規治療薬 HIF-2 α 阻害薬の治験が令和 5 年から国内で開始されている。国際的な WEB カンファレンスに参加することで、先行承

認・使用実績のある海外の最新知見を取り入れ、今後も世界水準の VHL 病診療に向けて情報共有を行っている。

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 向上を目的として、「VHL 病診療の手引き（2024 年版）」を一般公開し、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) 鳥嶋雅子, 吉田晶子, 稲葉慧, 小杉眞司. VHL 病 (von Hippel Lindau syndrome) の遺伝カウンセリング・遺伝学的検査・家族内情報共有・サーベイランスに関連する要因: 遺伝カウンセリング記録を用いた後方視的研究. 遺伝性腫瘍 2024, 23(4):134-139.
- 2) Onishi Y, Shimizu H, Koyasu S, Taura D, Takahashi A, Uza N, Isoda H, Nakamoto Y. Association Between Pancreatic Cysts and Diabetes Mellitus in Von Hippel-Lindau Disease. Cureus. 2024 Feb 23;16(2):e54781.
- 3) Takamori H, Yamasaki T, Kitadai R,

Minamishima YA, Nakamura E.	該当なし
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. 2)	

2. 学会発表

- 1) Torishima M, Yoshida A, Inaba A, Kosugi S. Identifying patient factors related to genetic counseling visits for von Hippel-Lindau syndrome. Human Genetics Asia 2023, 2023.10.13, Japan.
- 2) Megumi Uto, Daichi Torizuka, Yohei Mineharu, Yoshiki Arakawa, Takashi Mizowaki. Clinical outcomes of five-fraction stereotactic radiotherapy with linear accelerators for intracranial hemangioblastomas. FARO&KOSRO 2023. (2023.10.3. ソウル (韓国))
- 3) 宇藤恵、鳥塚大地、峰晴陽平、荒川芳輝、溝脇尚志. 脳血管芽腫に対する5分割定位放射線治療成績について. 第32回日本定位放射線治療学会. (2023.5.26. 山梨)
- 4) 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