



先進医療A評価用紙（第1-1号）

評価者 技術専門委員： 矢富 裕 \_\_\_\_\_

先進技術としての適格性	
先進医療 の 名 称	Birt-Hogg-Dubé (BHD) 症候群の遺伝子診断
適 応 症	<input checked="" type="radio"/> A. 妥当である。 <input type="radio"/> B. 妥当でない。（理由及び修正案： _____）
有 効 性	<input checked="" type="radio"/> A. 従来技術を用いるよりも大幅に有効。 <input type="radio"/> B. 従来技術を用いるよりもやや有効。 <input type="radio"/> C. 従来技術を用いるのと同程度、又は劣る。
安 全 性	<input checked="" type="radio"/> A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） <input type="radio"/> B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） <input type="radio"/> C. 問題あり（重い副作用、合併症が発生することあり）
技 術 的 成 熟 度	<input type="radio"/> A. 当該分野を専門とし経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 <input checked="" type="radio"/> B. 当該分野を専門とし数多く経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 <input type="radio"/> C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした診療体制をとっていないと行えない。
社会的妥当性 （社会的倫理的 問題等）	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。（適切な対応がなされている） <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現 時 点 で の 普 及 性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input checked="" type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。 <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否  コメント： ・ 有効性、効率性に関して：遺伝子検査なしでBHD症候群を診断する場合との比較である。 ・ 将来の保険収載の必要性に関して：本検査は、現状では、薬事未承認検査法として保険適用せざるを得ないと思われるが、品質、性能等の保証は必須である。その点で、高い診断精度を目標とした、衛生検査所登録済の研究所との共同研究は適切と考えられる。

当該技術の医療機関の要件（案）

評価者 構成員： 柴田 大朗

先進医療名及び適応症：Birt-Hogg-Dubé（BHD）症候群の遺伝子診断 BHD症候群及びBHD症候群が疑われる気胸・肺嚢胞・皮膚腫瘍・腎腫瘍の患者	
<b>I. 実施責任医師の要件</b>	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （泌尿器科）・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> （臨床遺伝専門医・基本領域専門医資格）・不要
当該診療科の経験年数	要（ ）年以上・ <input type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> （3）年以上・不要
当該技術の経験症例数 注1)	<input checked="" type="checkbox"/> 実施者〔術者〕として（5）例以上・不要 〔それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・不要〕
その他（上記以外の要件）	BHD 症候群にかかる診断及び治療経験が3年以上
<b>II. 医療機関の要件</b>	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （泌尿器科、病理診断科、呼吸器科、皮膚科、及び放射線科）・ 不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：日本泌尿器科学会認定泌尿器科専門医が2名以上
他診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：日本病理学会認定病理専門医、臨床遺伝専門医が各1名以上（両方を有する場合は1名以上）
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	<input checked="" type="checkbox"/> （臨床検査技師）・不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> （200床以上）・不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> （7対1看護以上）・不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> （1名以上）・不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
院内検査（24時間実施体制）	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ <input type="checkbox"/> 不要
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
倫理委員会による審査体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 審査開催の条件：当該施設で本技術の初回実施時には事前開催すること
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	<input checked="" type="checkbox"/> （10症例以上）・不要
その他（上記以外の要件、例：遺伝カウンセリングの実施体制が必要等）	
<b>III. その他の要件</b>	
頻回の実績報告	要（ ）・ <input type="checkbox"/> 不要
その他（上記以外の要件）	特に無し

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄を記載すること。

注2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

## 先進医療会議構成員（柴田構成員）からの指摘事項に対する回答 1

先進医療技術名：Birt-Hogg-Dubé (BHD) 症候群の遺伝子診断

平成 29 年 9 月 25 日

所属・氏名：公立大学法人横浜市立大学附属病院

泌尿器科／病理部 古屋 充子

### 【1】評価項目の設定根拠、結果の解釈について

1. 主要評価項目のうち「主」とされている「確定診断時における腎腫瘍有病率」「フォロー中の腎腫瘍有病率」は、本診断方法の性能や意義・価値を評価する上でどのような意味合いがあるのか、見解を提示されたい。「確定診断時における腎腫瘍有病率」「フォロー中の腎腫瘍有病率」が高いか、低いかで、本診断方法の性能や意義・価値が変わるのか。

### 【回答】

先行研究で「確定診断時における腎腫瘍有病率(40 歳以上)」は 34.8%で、同世代層の散発性腎癌有病率 0.022%の 1580 倍と極めて高く、本診断法の性能や意義・価値である腎癌検診の必要性・重要性を支持しています。この度の先進医療で先行研究よりも高い有病率になった場合は、本疾患が疑われる被験者により積極的な注意喚起を行う必要があります。先行研究よりも低い有病率の場合は、腎癌発症に関する胚細胞遺伝子以外の誘因要素(例えば SNP や生活習慣病)についても詳しく分析する必要があります。

先行研究では「フォロー中の腎腫瘍有病率」について、まだ十分なデータはありませんが 4 名がフォロー中に新規腎腫瘍を発症しています。十分な観察と治療法の選択時間があり、最善の治療法を適時に行うことが可能だったため、主要評価項目に含めて、先進医療後に統計解析を行うことが望ましいと考えます。

2. 前項の問いに対して回答が「変わらない」であるならば、主要評価項目を本診断方法の性能や意義・価値を評価することが出来るものに変更したほうが良いと思われる。以上について申請者の見解を提示されたい。

### 【回答】

本診断方法の性能や意義・価値が先行研究に比較して「変わらない」場合は、確定診断時における腎腫瘍有病率(40 歳以上)は 34.8%前後となり、本診断法の有用性を支持すると考えます。腎腫瘍の早期発見・治療が本診断法開発の主目的で、

評価項目の筆頭と考えます。ご指摘には、より鋭敏に性能評価を反映する事象や腎腫瘍以外の重篤疾患の有無が問われていると思います。副-1として「臨床病理所見との一致率」を記載しましたが、2017年春から民間企業と検査キット開発を進め、臨床病理所見と検査結果に乖離がある症例を詳細に検討して性能向上を目指しています。また、腎腫瘍以外の悪性腫瘍についても副-1の範囲で統計解析を進めていますが、先行研究における頻度は5%以下で腎腫瘍を下回っています。

3. 「臨床病理所見との一致率」について、これは先行研究では「臨床病理学的には BHD 症候群とみなされる」をどのように定義し、どのような値であったのか提示すること（の定義を）。また、今回の「臨床病理学的には BHD 症候群とみなされる」は本診断方法の適用基準に合致することと定義されるのか否かを明らかにすること。もしそうならば、この値が低いようであれば、本診断方法の適用基準を見直す余地があるという解釈で正しいか？

#### 【回答】

「臨床病理学的には BHD 症候群とみなされる」ことは国際的コンセンサスになっておらず、「臨床病理学的には BHD 症候群が疑われる」にとどまります。先行研究では本計画書における被検適応大基準のうち1項目あるいは小基準のうち2項目を満たした120名中118名が遺伝子検査陽性、小基準のうち1項目を満たした16名中2名が遺伝子検査陽性でした(文献1)。ご指摘に従い臨床病理所見の定義を「3.1. 被検対象基準」に沿って加筆しました。被検者選定段階で大基準のうち1項目あるいは小基準のうち2項目を満たすことを条件としているため、被験者全員が下記症状のいずれかを有し、検査陰性例が一致率を左右すると予想されま

す。

追記事項（実施計画書 6-1）

臨床病理所見の詳細は下記の通り

臨床病理学的に BHD 症候群が疑われる大基準（以下の1）～3）のうち1項目）

1) 2つ以上の線維毛包腫あるいは毛盤腫を示唆する小丘疹をもち、病理学的検査の結果、少なくとも一つは線維毛包腫と診断されている。

2) 多発性の肺嚢胞を有し、肺嚢胞の外科的切除検体の病理学的検査の結果、COPD、LAMなどが否定され、BHD 症候群が強く疑われる上皮性嚢胞像が認められる。

3) 腎腫瘍検体の病理学的検査の結果、腫瘍成分内に嫌色素性腎細胞癌とオンコサイトーマの両方の形態的特徴を備える hybrid oncocytic chromophobe tumor (HOCT) が認められる。あるいは腫瘍部が HOCT 以外の組織型（嫌色素性腎細胞癌や乳頭状腎細胞癌、淡明細胞型腎細胞癌）であっても非腫瘍部の皮質内に充実性胞巣や管状構造をとるオンコサイトーシス様胞巣が認められ、BHD 症候群が強く疑われる。

臨床病理学的に BHD 症候群が疑われる小基準（以下の 4）～9）のうち 2 項目）

- 4) 画像所見上、肺の中・下葉を主体に両側性嚢胞が複数認められ、臨床学的に COPD, LAM などの嚢胞性肺疾患が否定的である。
- 5) 被験者及び被験者以外の血縁者 1 名以上に原因不明の反復性気胸が認められる。
- 6) 50 歳未満発症の腎臓腫瘍で画像所見上、多発性である。あるいは画像所見上は単発だが病理組織学的検査で BHD 症候群関連腎腫瘍に好発する成分が含まれる。
- 7) 顔、上半身の皮膚に多発性小丘疹をもち、病理学的検査が行われていないが、肉眼所見では線維毛包腫が強く疑われる。
- 8) 第一度近親者に既に BHD 症候群の遺伝子診断がついている（無症状を含む）
- 9) 両側腎癌のために両腎摘出を既に行っており腎癌死の危険がないが、血縁者が上記の被験対象大基準あるいは小基準のうち 1 つ以上に該当する。

先行研究の成績から「臨床病理学的には BHD 症候群が疑われる」は 98%の合致率で本診断法の適用基準と考えています。しかし本研究で合致率が著しく落ちるようであれば、適用基準を見直す余地があります。

4. 「5 年生存率(A 群)と腎腫瘍有病率(B 群)」について、観察期間中の腎腫瘍発症例を B 群から A 群に移すとされているが、そのような集団での「5 年生存率」はどのような解釈をしよう指標なのか不明確である（それが高い場合、低い場合、それぞれどのような解釈をするのかが不明確であるということ）。このような A 群の定義をする理由を説明されたい。

#### 【回答】

診断時に腎腫瘍(既往を含む)のある A 群「5 年生存率」には進行癌も含まれ、予後不良例について臨床経過を詳しく解析する必要があります。また A 群には肺や皮膚症状から BHD 症候群を疑われ全身精査で初期腎腫瘍が発見されたり、観察期間中に腎腫瘍を発症し初期から適切な治療介入が可能な予後良好例(B 群から A 群に移す)も含まれます。腎腫瘍の発症・診断に対し、遺伝子検査がいつ関与したかを解析することで、本診断法の意義を評価する一助になると考えます。もし A 群において予後にばらつきがないという結果が得られる場合は、本診断法は予後自体には大きく影響しないという解釈もあり得ると考えます。ご指摘に従い、計画書に A 群の解釈指標を追記しました。

追記事項(実施計画書 7-3)

「A 群には進行腎癌と初期腎腫瘍が含まれるため、予後については診断時の腎腫瘍状態(進行度、組織型など)について詳細に解析し、遺伝子検査の意義について考察する。」

## 【2】得られるデータの精度について

1. 予定症例数設定の考え方自体は現在の記載で大きな問題は無いように思われるが、200例で主要評価項目を集計した際にどの程度の精度のデータが得られるのかを追記しておくこと（例えば主要評価項目を「確定診断時における腎腫瘍有病率」とするのであれば、その信頼区間の幅がどのくらいになり得るのかを追記されたい）。

### 【回答】

これまでも紹介機関から診療情報を提供いただき、患者会開催などの活動も行っているため、概ね良好な地域連携診療が行われてきました。200例で主要評価項目を集計した際、中断例を考慮しても確定者からは8割以上の正確なデータが得られると予想します。中断例としては妊娠出産による画像検診不能例、経済的困難、自己都合などが予想されます。ご指摘事項を計画書に「得られるデータ精度予想」として追記しました。

追記事項(実施計画書 7-3)

「得られるデータ精度予想」

遺伝子検査による確定例では、妊娠出産や経済的理由などの中断例を考慮しても8割以上の正確なデータが得られると予想する。

以上

## 先進医療会議構成員（柴田構成員）からの指摘事項に対する回答 2

先進医療技術名：Birt-Hogg-Dubé (BHD) 症候群の遺伝子診断

平成 29 年 10 月 2 日

所属・氏名：公立大学法人横浜市立大学附属病院  
泌尿器科／病理部 古屋 充子

1. 「臨床病理所見との一致率」について、「先行研究の成績から「臨床病理学的には BHD 症候群が疑われる」との条件を満たす場合には、本診断で陽性となる割合が 98% であったこと。」および「本研究でこの割合が著しく落ちるようであれば、適用基準を見直す余地があると考えていること。」との内容を、申請書と研究計画書に追加すること。

### 【回答】

ご指示に従い、申請書と研究計画書に追記しました。

追記事項(申請書 7-1. 1. 主要評価項目、および計画書 6. 1. 主要評価項目)

先行研究の成績から「臨床病理学的に BHD 症候群が疑われる」条件を満たした場合、本診断で陽性となる割合は 98% であった。本研究でこの割合が著しく落ちるようであれば、適用基準を見直す余地がある。

2. 「5 年生存率(A 群)と腎腫瘍有病率(B 群)」について、観察期間中の腎腫瘍発症例を B 群から A 群に移すとされているが、そのような集団での「5 年生存率」はどのような解釈をしよう指標なのか不明確である（それが高い場合、低い場合、それぞれどのような解釈をするのかが不明確であるということ）。このような A 群の定義をする理由を説明されたい。」との指摘について、回答された内容は、検討したい事項に関する説明の趣旨は理解できるものの、現在提示されている解析方法は妥当とは考えがたい。

まず、申請書 p12 副-2 の「観察期間中の腎腫瘍発症例は B 群から A 群に移動し、集計時点での転記を解析する」は削除すること。その上で、生物統計学専門家に相談し、具体的な解析方法を研究計画書等に追記すること。

### 【回答】

ご指示に従い、申請書と研究計画書から該当箇所を削除しました。生物統計学専門家に相談し、後日追記いたします。

3. 「予定症例数設定の考え方自体は現在の記載で大きな問題は無いように思われるが、200例で主要評価項目を集計した際にどの程度の精度のデータが得られるのかを追記しておくこと（例えば主要評価項目を「確定診断時における腎腫瘍有病率」とするのであれば、その信頼区間の幅がどのくらいになり得るのかを追記されたい）。」との指摘に対応すること。申請書並びに研究計画書を改訂すること。

【回答】

ご指示に従い、申請書と研究計画書に信頼区間の幅として予想を追記しました。

追記事項(申請書 7-1. 1. 主要評価項目、および計画書 7. 3. 統計解析)

「遺伝子検査による確定例では、妊娠出産や経済的理由などの中断例を考慮して 80～90%程度の精度のデータが得られると予想する.」

4. 本申請に関わる研究について先進医療 A として実施する前のデータと統合して解析を行うこと自体は否定しないが、先進医療 A として実施する前のデータ、先進医療 A として実施したデータ各々のサブグループ解析結果も提示出来るようにしておくこと。申請書並びに研究計画書を改訂すること。

【回答】

ご指示に従い、申請書と研究計画書を改訂しました。

追記事項(申請書 7-1. 評価項目、および計画書 7. 1. 解析対象集団)

「先進医療実施データと実施以前のデータとは、各々サブグループごとに解析した結果も提出する.」

5. 研究計画書は、表紙に版番号と改訂日を明示すること。

【回答】

ご指示に従い、表紙に版番号と改訂日を明示しました。今回は第 2 版としました。

6. 「検査承認申請までのロードマップ」中の「100%の診断精度」との記載について、分母と分子を特定し、ロードマップ中に注釈として追記すること。

【回答】

ご指示に従い、分子/分母を 16/16 と追記しました。3 か所のホットスポット(フレームシフト変異)に加え、その他の変異パターン 2 種類ずつとしました。ホットスポット以外の変異は、最終的に頻度が高いものから 2 種類ずつとします。また臨床病理学的に BHD 症候群が疑われながらも変異が見つからなかった症例が先行研究に 2 例あり、臨床病理所見との不一致例(予想として数例)を 2 件、日本人に頻度の高い 3 か所の SNP も入れました。内訳は以下の通りです。

- ホットスポット 3 か所
  - exon 11: c. 1285dupC
  - exon 12: c. 1347\_1353dupCCACCCT
  - exon 13: c. 1533\_1536delGATG
- ミスセンス変異 2 種類
- インフレーム変異 2 種類
- ナンセンス変異 2 種類
- エクソンスキップ 2 種類
- 臨床病理学的に BHD 症候群が疑われるが変異陰性となる症例(2 件)
- SNP 3 か所
  - intron 6: c. 397-14C>T
  - intron 8: c. 871+36G>A
  - intron 9: c. 1062+6C>T

以上

## 先進医療の内容（概要）

先進医療の名称：Birt-Hogg-Dubé (BHD) 症候群の遺伝子診断

適応症：BHD 症候群及び BHD 症候群が疑われる気胸・肺嚢胞・皮膚腫瘍・腎腫瘍

内容：(先進性)

Birt-Hogg-Dubé (BHD) 症候群は 2002 年に遺伝子が発見された遺伝性疾患で、反復性の気胸や多発性・両側性腎癌を発生することが、近年になって分かってきた。その原因遺伝子は 17 番染色体短腕にあるフォリクリン(folliculin: FLCN) と呼ばれる蛋白質で、癌抑制分子と考えられるが、まだその機能の全容は解明されていない。BHD 症候群は現在日本国内に 200 家系以上がいると推測される。しかしこれまで疾患概念がいきわたっておらず、BHD 腎癌の患者さんを早期発見できずにいた。近年ようやく、本疾患に対する医療関係者の認知が高まりつつあるが、BHD 症候群が疑われる様々な症状を呈する患者さんを包括的に診療し確定診断と適切な情報提供を行えるのは、現在アジアにおいて当チームのみである。BHD 症候群の確定は遺伝子診断を持ってなされるという、国際的コンセンサスにもとづき、これまで多数例を遺伝子診断してきた。

(概要)

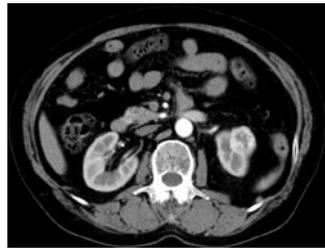
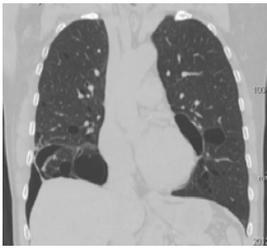
- ・適応：BHD 症候群及び BHD 症候群が疑われる気胸・肺嚢胞・皮膚腫瘍・腎腫瘍の患者
- ・効果：遺伝子診断によって腎癌の早期発見・早期治療が可能となる。また反復性気胸や皮膚腫瘍の治療にも有益で、BHD 症候群が疑われる同胞等の診断・治療にもつながる。
- ・手技：臨床遺伝専門医により十分なカウンセリングを行い、遺伝子検査承諾を得る。血液あるいは手術で切除された組織を検体とする。検体から DNA を抽出し、FLCN 特異的プライマーを用いて PCR を行い増幅させる。得られた PCR 産物を精製シラベリング後、シーケンサーで遺伝子配列を決定する。
- ・検査後：臨床遺伝専門医が結果説明とカウンセリングを行う。確定患者に対して全身症状や腎病変の有無を定期的に観察する。

(効果)

- ① BHD 症候群の患者さんとそのご家族が、BHD 症候群について造詣の深い医師による診断と診療を受けることができる施設を日本に確立することで、安心感をもって日常生活を送ることができる。
- ② BHD 症候群患者さんが進行腎癌になることを未然に防ぎ、早期発見早期治療を実現し、健康状態を最大限維持することができる可能性がある。
- ③ BHD 症候群患者さんのご家族についても十分な臨床病情報に基づくカウンセリングが可能になり、家族全体で BHD 専門医による診断と診療を受けることができる。
- ④ 将来的に腎癌になる確率が高い疾患で、厚生労働省の難病認定対象にもなっていないため、両側腎摘出による透析導入は患者さんとそのご家族の身体・精神・医療費の負担が非常に大きい。先進医療が実現すれば、医療費の抑制と患者さんの健康状態維持に大きな効果が見込まれる。
- ⑤すでに両側腎摘出後の患者さんで腎癌死の危険がなくとも、遺伝子診断することで反復性気胸や皮膚腫瘍の治療に有益であるとともに、BHD 症候群が疑われる同胞等に遺伝子診断を行うことで、早期治療につなげることができる。

(先進医療にかかる費用)

本技術に係る総費用は発端者48,460円、発端者の遺伝子変異パターンが既知の第一度近親者の場合は41,760円である。先進医療に係る費用は発端者の場合27,500円、第一度近親者の場合16,500円である。よって患者負担は、発端者の場合は33,788円で、第一度近親者の場合は24,078円となる。



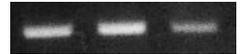
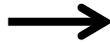
多発性肺嚢胞・気胸  
皮膚線維毛包腫  
多発性腎腫瘍  
気胸の家族歴(+)  
特異な病理組織像(+)

前医でBHD症候群が疑われる



先進医療

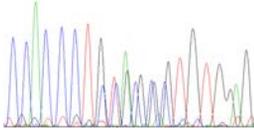
横浜市大附属病院へ紹介受診



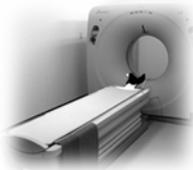
疾患の説明・遺伝カウンセリング  
遺伝子検査同意の確認と採血.白血球DNA抽出

FLCN プライマー  
を用いてPCR

ラベリングPCR  
ホルムアミド10μl  
に溶解



シーケンス解析、遺伝子変異部位の同定  
変異かどうかFLCNデータベースから確認  
[https://grenada.lumc.nl/LOVD2/shared1/home.php?select\\_db=FLCN](https://grenada.lumc.nl/LOVD2/shared1/home.php?select_db=FLCN)



遺伝子検査結果の詳細な説明  
検診の必要性とスケジュールの説明  
ご家族の検査希望有無の話合い  
かかりつけ医・紹介元医療機関との連携  
共同研究企業との診断法開発

患者さんとその御家族の定期検査・観察

呼吸器科

泌尿器科

病理診断科

遺伝子診療部

BHDネット

皮膚科

放射線科



# 保険収載までのロードマップ

- ・試験: 胚細胞遺伝子検査
- ・対象疾患: Birt-Hogg-Dubé (BHD) 症候群

## 臨床研究

- ・試験名: Birt-Hogg-Dubé (BHD) 症候群の遺伝子診断診断
- ・試験デザイン: 1群臨床試験
- ・期間: 2010年～2017年現在
- ・被験者数: BHD症候群疑い症例 187例(発端者)
- ・結果の概要: 187例中169例に遺伝子変異を認め確定した
- ・腎癌情報: BHD症候群169家系内に87名の腎癌罹患患者
  - :うち4名は診断後の全身精査で発見
  - :うち5名はフォロー期間内に発症

## 先進医療

- ・試験名: Birt-Hogg-Dubé (BHD) 症候群の遺伝子診断
- ・試験デザイン: 2群臨床試験(A:腎腫瘍有り, B:腎腫瘍無し)
- ・期間: 承認日から3年間
- ・被験者数: BHD症候群疑い症例60例(年間20家系)
- ・被験対象基準をみたく家系内同胞を含め200例
- ・評価項目(評価には、既診断例を含む)
  - 主): 確定診断時腎腫瘍有病率とフォロー中の腎腫瘍有病率
  - 副-1): 臨床病理診断との一致率.
  - 副-2): 確定診断例での5年生存率(担癌群)と腎腫瘍発症率(未担癌群)

## 欧米での現状

- ・薬事承認 米国(無) 欧州(無) ガイドライン記載(無)
- ・進行中の臨床試験 (無)

## 企業

100%(16/16)の診断精度を目標に診断法開発に向け共同研究を行う  
(2017年よりかずさDNA研究所と研究開始)

## 当該診療における

選択基準: 年齢が20歳以上、定期腎検査遂行が可能な方

除外基準: 年齢が20歳未満で、腫瘍性疾患の既往がない

予想される有害事象: なし

社会的意義: 腎癌高リスク者を効率的に診断し、腎機能温存が見込める

エンドポイント: BHD症候群診断被験適応基準及び診断法の確立

キット化の場合  
薬事承認

保険収載に至らなければ

症例追加を検討

保険収載の検討へ

【別添 1】「Birt-Hogg-Dubé (BHD) 症候群の遺伝子診断」の申請医療機関等  
(申請書類より抜粋)

1. 申請医療機関

- ・横浜市立大学附属病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・なし

【別添 2】「Birt-Hogg-Dubé (BHD) 症候群の遺伝子診断」の期待される適応症、  
効能及び効果（申請書類より抜粋）

適応症：BHD 症候群及び BHD 症候群が疑われる気胸・肺嚢胞・皮膚腫瘍・腎腫瘍の患者

**BHD 症候群患者さんとその家族：**

BHD症候群は20代より気胸や皮膚腫瘍を発症し始め、40-70代に腎癌を発生する可能性が高い常染色体遺伝性疾患である。腎癌は両側性かつ多発性であることが特徴である（腎癌診療ガイドライン2017年版）。

本症候群では20代から多発性の肺嚢胞を有することが多く、高率に気胸を繰り返す。研究責任者らは全国からの診断依頼や診療相談にに応じ、これまで169家系215名の患者家族を診断し、患者家族へ直接カウンセリングも行ってきた。2016年に本邦のBHD症候群情報を国際誌に発表した(p.17 引用文献1)。患者群では全年齢層で19.2%、41歳以上で34.8%の腎癌有病率であった（腎癌診療ガイドライン2017年版）。

**効能・効果：**

BHD 症候群には臨床症状だけでは不十分で、確定には遺伝子診断が必要である（Schmidt LS *Nat Rev Urol.* 2015; 12: 558-569). 研究責任者らは遺伝子診断を通じて、確定患者の近親者に腎癌を発見、またサーベイランス中の患者から腎癌発症を経験してきた。この数年は年間 20-30 家系の新規家系を遺伝子診断で得ている。本邦の BHD 症候群に最も多い発症パターンは肺嚢胞と気胸だが、特発性気胸と診断され腎臓検診を受ける機会を逸し、そのため腎癌で両側腎臓を失い透析や死亡に至る患者もいることが分かった。腎癌未発症の BHD 症候群患者は、定期的に腎癌検診を受ければ癌を発症しても初期から適切な治療が可能である。本邦患者の気胸初発年齢は 37.9 歳で、腎癌診断の平均年齢は 53 歳であった（p.17 引用文献 1）。既に両側腎摘出後の患者で腎癌死の危険がなくとも、遺伝子診断は気胸の原因特定や他臓器腫瘍治療に有益な情報になるとともに、at risk の近親者にも遺伝子診断を行い、腎癌早期発見や早期治療につなげることができる。

【別添 3】「Birt-Hogg-Dubé (BHD) 症候群の遺伝子診断」の被験者の適格基準  
及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

「5-1. 選択基準」を満たし、5-2. 除外基準」に抵触しない症例を対象とする。

**5-1. 選択基準**

原則として大基準のうち1項目あるいは小基準のうち2項目を満たす症例を被験対象とする。いずれの場合も年齢が20歳以上であり、定期的な腎臓エコー検査の遂行が可能であることと、被験者が遺伝子検査適応について十分な説明を受け、文書同意していることが必須である。

被験対象大基準（以下の1）～3）のうち1項目）

- 1) 2つ以上の線維毛包腫あるいは毛盤腫を示唆する小丘疹をもち、病理学的検査の結果、少なくとも一つは線維毛包腫と診断されている。
- 2) 多発性の肺嚢胞を有し、肺嚢胞の外科的切除検体の病理学的検査の結果、COPD、LAMなどが否定され、BHD症候群が強く疑われる上皮性嚢胞像が認められる。
- 3) 腎腫瘍検体の病理学的検査の結果、腫瘍成分内に嫌色素性腎細胞癌とオンコサイトーマの両方の形態的特徴を備える hybrid oncocytic chromophobe tumor (HOCT) が認められる。あるいは腫瘍部が HOCT 以外の組織型 (嫌色素性腎細胞癌や乳頭状腎細胞癌、淡明細胞型腎細胞癌) であっても非腫瘍部の皮質内に充実性胞巣や管状構造をとるオンコサイトーシス様胞巣が認められ、BHD症候群が強く疑われる。

被験対象小基準（以下の4）～9）のうち2項目）

- 4) 画像所見上、肺の中・下葉を主体に両側性嚢胞が複数認められ、臨床学的に COPD, LAM などの嚢胞性肺疾患が否定的である。
- 5) 被験者および被験者以外の血縁者1名以上に原因不明の反復性気胸が認められる。
- 6) 50歳未満発症の腎臓腫瘍で画像所見上、多発性である。あるいは画像所見上は単発だが病理組織学的検査で BHD 症候群関連腎腫瘍に好発する成分が含まれる。
- 7) 顔、上半身の皮膚に多発性小丘疹をもち、病理学的検査が行われていないが、肉眼所見では線維毛包腫が強く疑われる。
- 8) 第一度近親者に既に BHD 症候群の遺伝子診断がついている(無症状の場合を含む)
- 9) 両側腎癌のために両腎摘出を既に行っており腎癌死の危険がないが、血縁者が上記の被験対象大基準あるいは小基準のうち1つ以上に該当する。

※なお、BHD症候群においては両側腎癌以外に甲状腺癌・消化管癌などの悪性新生物との関連が研究で示唆されている。このため両腎摘出後であっても他臓器癌の早期発見目的で先進医療の対象になると担当医が判断することもある。

## 5-2. 除外基準

以下の除外基準のうち1つでも該当する症例は本研究の対象としない。また5-1. 選択基準に照らして被験対象基準を満たしていても年齢が20歳未満で腫瘍性疾患の既往がない場合や、担当医師が遺伝子検査を不適當と判断した場合は被験対象としない。

### 被験対象除外基準（以下の1）～3））

- 1) 画像所見上は両側性肺嚢胞が複数認められるが、BHD 症候群の画像的特徴と合致せず、病理組織学検査でも BHD 症候群に特徴的な上皮性嚢胞像が認められない。
- 2) 反復性気胸が被験者および被験者以外の血縁者1名以上に認められても、画像や生理学的所見上は COPD、LAM など BHD 症候群以外の肺疾患が強く疑われ、病理学的検査が行われていない、あるいは検体量が不十分であるため詳細な病理学的検査が行えない。
- 3) 皮膚に多発性丘疹をもつが、生検による病理学的検査の結果、線維毛包腫や毛盤腫以外の診断がついている、あるいは皮膚生検されておらず、肺と腎臓に画像所見上は異常がない。

## 【別添4】「Birt-Hogg-Dubé (BHD) 症候群の遺伝子診断」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

### 7-1. 有効性及び安全性の評価

#### 7-1 評価項目

診断時に腎癌を発症している患者も多く、自験例 120 家系 312 名中 60 名は担癌者であった(p.17 引用文献 1)。このため評価には、新規確定者と被験対象基準をみたす家系内同胞に加え、既に診断され当院フォローアップ中の患者を含めた前向き研究とする。担癌確定者も参考として評価に加える(7-1.1. 副-2 の A 群)。

#### 7-1.1. 主要評価項目

主:確定診断時における腎腫瘍有病率、およびフォロー中の腎腫瘍有病率

国立がん研究センターがん対策情報センター([http://ganjoho.jp/reg\\_stat/index.html](http://ganjoho.jp/reg_stat/index.html))による 2012 年度の国民総年齢層の腎癌有病率は 2 億 5500 万人中 4 万 5606 人で 0.018% (10 万人中 18 人)。一方 BHD 患者総年齢層の腎癌有病率は 312 人中 60 人(19.2%, 散发性癌に比べて 1000 倍), 40 歳以上の散发性腎癌有病率は 2 億 200 万人中 4 万 5231 人で 0.022% (10 万人中 22 人)に対し BHD 患者は 34.8%(散发性癌に比べて 1580 倍)である(p.17 引用文献 1)。

副-1:臨床病理所見との一致率

BHD 症候群確定診断後、各例における全身症状の種類、頻度と程度。臨床病理学的には BHD 症候群とみなされながらも遺伝子検査陰性だった例数の把握

副-2:確定診断例での 5 年生存率(A 群)と腎腫瘍有病率(B 群)。

BHD 症候群のうち A 群=診断時に腎腫瘍(既往を含む)のある群と、B 群=診断時に腎腫瘍既往のない群に分ける。A 群では 5 年生存率を、B 群ではフォロー中の腎腫瘍有病率を算出する。観察期間中の腎腫瘍発症例は B 群から A 群に移動し、集計時点での転帰を解析する。

#### 7-1.2. その他の評価項目

##### 7-1.2.1. BHD 症候群の家系内における有病状況や、変異部位、SNP と腎腫瘍有病率との相関

確定診断家系における遺伝子変異部位、変異パターンと腎腫瘍有病率との相関を検討する。また遺伝子多型(SNP)は病気の直接的な原因にはならない「遺伝子の個人差」だが、BHD 症候群患者の腎癌有病率が SNP と相関する可能性もある。このため論文情報などから腫瘍との関連が示唆される SNP も検討項目に加えていく。

##### 7-1.2.2. 遺伝子検査後 1 年, 2 年の全般性健康状態

「7-1.4 観察・検査カレンダー」に従って主治医と担当泌尿器科医が全身症状や腎病変の有無を定期的に観察し、とくに腎腫瘍発生・増大の有無を正確に評価する。

**【別添5】「Birt-Hogg-Dubé (BHD) 症候群の遺伝子診断」の予定の試験期間及び  
症例数（申請書類より抜粋）**

7-2. 予定の試験期間及び症例数

**予定試験期間：**3年 新規申請医療機関である当院では、承認後より3年経過時点で結果を取りまとめて論文や著書として発表する。

**予定症例数：**60家系 新規申請医療機関である当院では、承認後より3年で約60家系、約200人（約20家系/年；過去2年間の実績より算出）を予定する。

**既に実績のある症例数：**215例（陽性）+18例（陰性）（また確定者の家系内かつBHD症候群3徴のうち一つ以上を有する、遺伝子検査未施行者217名）

**家系内腎癌発症例数：**89例（うち腎癌発症者の遺伝子検査施行は64例、残り25例は同胞が確定）

① 有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1 年齢 56歳 性別 男・女	BHD 症候群 (腎腫瘍・気胸)	(自) 2005年3月14日 (至) 2005年3月31日	死亡	腎腫瘍切除、肺嚢胞切除を行い、転移性腎癌に対して分子標的治療を施行した。最終的に腎癌肺転移で死亡した。(全経過約6年)
整理番号2 年齢 79歳 性別 男・女	BHD 症候群 (腎腫瘍・前立腺癌・気胸)	外来通院のみ (2日間)	死亡	高齢のため、腎腫瘍に対して手術療法は選択せず、定期的な観察を継続したが、他臓器癌で死亡した。
整理番号3 年齢 33歳 性別 男・女	BHD 症候群 (皮膚腫瘍・気胸)	(自) 2011年10月1日 (至) 2011年10月14日	生存	反復性気胸に対し、嚢胞切除術や保存的治療を外来で継続中である。
整理番号4 年齢 65歳 性別 男・女	BHD 症候群 (透析腎・腎腫瘍・気胸)	(自) 2012年1月31日 (至) 2012年2月28日	生存	両側腎摘出後、外来で経過観察中である。(他院にて経過観察)
整理番号5 年齢 54歳 性別 男・女	BHD 症候群 (腎腫瘍・肺嚢胞)	(自) 2012年2月1日 (至) 2011年2月14日	生存	片側腎摘出、片側腎部分切除後、外来で経過観察中である。(他院にて経過観察)
整理番号6 年齢 31歳 性別 男・女	BHD症候群(皮膚腫瘍・気胸)	(自) 2012年3月5日 (至) 2011年3月10日	生存	反復性気胸に対し、嚢胞切除術や保存的治療を外来で継続中である。(他院にて経過観察)

整理番号7 年齢 49歳 性別 男・女	BHD 症候群 (腎腫瘍)	外来にて実施	生存	両側腎癌切除施行後、現在外来経過観察中である。実の兄も遺伝子検査陽性のため精査したところ初期腎癌がみつき、当院で腫瘍切除し、現在経過観察中である。
---------------------------	------------------	--------	----	---

他 BHD 症候群 162例（病名ごとに記載すること）

**予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：**

予定試験期間 3 年間で遺伝子検査による新規確定数は 60 人, 家系内保因者を含め約 200 人とする。

[根拠] 過去 2 年間で BHD 症候群に関する問い合わせは約 20 件/年であった。当院の診療体制が整うに従って問い合わせ件数が増加しており、今後 3 年で約 60 人程度の発端者(proband)が見込まれる。1 つの BHD 家系が見つかり、常染色体優性遺伝のため 50%の確率で直系(親子あるいは同胞)も BHD 症候群であると推定される。発端者の近親者 1-5 人程度が検査を希望することもある。保因者全員に何らかの症状がでるため(浸透率はほぼ 100%)、それを加算して 200 人と算定した。観察研究については、先進医療施行承認以前に診断され現在フォローアップ中の症例(上記 7-1. に記載)を含める。

【別添6】「Birt-Hogg-Dubé (BHD) 症候群の遺伝子診断」の治療計画  
(申請書類より抜粋)

6. 治療計画

・検査

1) 遺伝子検査前

- ・ 家族歴、既往歴、合併症
- ・ 画像診断情報、手術情報、病理診断情報

2) 遺伝子検査後

- ・ 腎臓定期検査(両側腎臓摘出術後を除く)：エコー、CT、MRI などによる画像検査。
- ・ 個々の症状（気胸や皮膚腫瘍）に応じた画像検査。

・遺伝カウンセリングと被験者への説明・同意

1) 遺伝子検査前カウンセリング

BHD 症候群についての詳しい説明、家族への遺伝性疾患との付き合い方、日常生活における注意事項などを臨床遺伝専門医がカウンセリング。

2) 遺伝子検査後カウンセリング

BHD 症候群についての詳しい説明、家族への遺伝性疾患との付き合い方、日常生活における注意事項などを臨床遺伝専門医がカウンセリング。

【別添 7】「Birt-Hogg-Dubé (BHD) 症候群の遺伝子診断」の先進医療を実施可能とする  
保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名： Birt-Hogg-Dubé (BHD) 症候群の遺伝子診断	
適応症： BHD 症候群及び BHD 症候群が疑われる気胸・肺嚢胞・皮膚腫瘍・腎腫瘍	
<b>I. 実施責任医師の要件</b>	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> ( 泌尿器科 ) ・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> (臨床遺伝専門医) ・不要
当該診療科の経験年数	要 ( ) 年以上 ・ <input type="checkbox"/>
当該技術の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> ( 3 ) 年以上 ・ 不要
当該技術の経験症例数 注 1)	<input checked="" type="checkbox"/> 実施者 [術者] として ( 5 ) 例以上 ・ 不要
その他 (上記以外の要件)	BHD 症候群にかかる診断及び治療経験が 3 年以上
<b>II. 医療機関の要件</b>	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (泌尿器科、病理診断科、呼吸器科、皮膚科、及び放射線科) ・ 不要
実施診療科の医師数 注 2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・ 不要 具体的内容：日本泌尿器科学会認定泌尿器科専門医が 2 名以上
他診療科の医師数 注 2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・ 不要 具体的内容：日本病理学会認定病理専門医、臨床遺伝専門医が各 1 名 以上 (両方を有する場合は 1 名以上)
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	<input checked="" type="checkbox"/> ・ ( 臨床検査技師 ) ・ 不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> ( 200 床以上) ・ 不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> ( 7 対 1 看護以上) ・ 不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> (1 名以上) ・ 不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・ 不要
院内検査 (24 時間実施体制)	<input checked="" type="checkbox"/> ・ 不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	<input checked="" type="checkbox"/> ・ 不要 連携の具体的内容：他医療機関からの臨床情報、病理標本や画像情報の 提供を受けるとともに、遺伝子診断結果と診療方針を共有する。自 院単独で診断と治療を行うこともある。
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・ 不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：当該施設で本技術の初回実施時には事前開催すること
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> ・ 不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	<input checked="" type="checkbox"/> ( 10 症例以上) ・ 不要
その他 (上記以外の要件、例；遺伝カウンセリング の実施体制が必要 等)	
<b>III. その他の要件</b>	
頻回の実績報告	要 ( 月間又は 症例までは、毎月報告) ・ <input type="checkbox"/>
その他 (上記以外の要件)	実施責任医師は基本領域専門医資格を有すること

注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者 [術者] としての経験症例を求める場合には、「実施者 [術者] として ( ) 例以上 ・ 不要」の欄に記載すること。

注 2) 医師の資格 (学会専門医等)、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。