

厚生科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
戦略的アウトカムに関する研究
分担研究者研究報告書

腎臓病重症化予防のための戦略研究の提案

分担研究者

吉田 裕明（財）老年歯科医学総合研究所 主任研究員

研究協力者

菱田 明 浜松医科大学・医学部内科学第一講座 教授

研究要旨

わが国における腎臓疾患の罹患・死亡動向、国内外の先行研究における予防、診断、治療に関するエビデンスについて、第一線の臨床研究者及び関連団体等からの意見聴取を行い、プロトコール骨子案を検討し、腎臓病重症化予防のための戦略研究として、「かかりつけ医/非腎臓病専門医と腎臓専門医の協力を促進する慢性腎臓病患者の重症化予防の為の診療システムの有用性を検討する研究」の研究計画の骨子を策定した。

A. 研究目的

我が国では、慢性腎不全により血液浄化療法を受けている患者は、年々増加の一途をたどり、2005年末には25万人を超えた。毎年3万人以上が透析療法に導入される一方、年間2万人程度の透析患者が死亡しており、毎年1万人以上の増加をたどっている。その結果、2000年に20万人前後であった透析患者数が2010年までに30万人に増加すると予想されている。現在透析患者に費やされる医療費は、年間1兆2千億円程度とされ、国民総医療費の4%を占めており、今後の透析患者の増加は、医療費を大きく圧迫する要因と考えられる。また、血液浄化療法により当面の生命は回避されるが、透析

患者の平均余命は、同じ年齢の一般国民の約半分でしかないことが明らかになっている。こうした状況のもと、国民医療費の観点からも、国民の健康維持の観点からも、腎臓疾患に対する対策を強め、透析を必要とする末期腎不全患者を減少させる対策が強く求められている。

近年、蛋白尿など腎臓の器質的障害と糸球体濾過量の低下を主要兆候とする「慢性腎臓病（Chronic Renal Disease: CKD）」という概念が確立された。CKDは透析の原因になるすべての疾患を包括する概念であるが、末期腎不全への進行が多いのみならず心血管系疾患の発症リスクが高いことが知られている。すなわち、透析導入あるいは心筋梗塞などの心血管係疾患の発症予防

という患者アウトカムの改善を目的として確立された疾患概念である。CKDの末期腎不全への進行を抑制するためにはその早期から、血圧の管理、食塩・蛋白摂取量の管理等の対策が必要と考えられ、CKDの概念を提唱した米国では、1998年よりCKD対策を進め効果があったと報告（アメリカ腎臓学会）されている。一方我が国では、世界に例を見ない検診制度の効果により腎疾患の検出率は非常に高いものがあるものの、CKDと言う概念そのもの普及は未だ不十分で、透析直前になってかかりつけ医や他科専門医から腎臓専門医に突然紹介される場合が少なくない。その率は少なくとも透析患者の25～40%に達するとの予測もあり、その対策が急がれるところである。

本研究の目的は、慢性腎臓病対策を中心に、わが国の腎臓病対策の重要課題とその対策について検討し、平成19年度に開始される「腎臓病戦略研究」の研究計画の骨子を策定することである。

B. 研究方法

文献的な検討に加えて、当該領域の研究者を含む以下の者からのヒアリングを行った。

- ① 患者から見た腎臓病診療の問題点
（社）全国腎臓病協議会副会長
宮本高宏氏、栗原 紘隆氏
- ② かかりつけ医における腎臓診療の問題点
古川内科医院 宮崎 正信氏
- ③ 腎領域との重なりが多い他科医師から見た腎臓診療の問題点

虎ノ門病院院長 山口 徹氏

- ④ 生活習慣・栄養指導における問題点
昭和大学藤が丘病院栄養科
菅野 丈夫氏
- ⑤ 透析医療における問題点とその解決
東海大学医学部教授 斉藤 明氏
- ⑥ 慢性腎疾患診療の問題点とその解決策
名古屋大学大学院病態内科学講座
（腎臓内科学）教授 松尾 清一氏

我が国の腎臓病領域には、CKD以外にも解決すべき重要課題も存在するものと考えられる。したがって、ヒアリングではそれぞれの立場から考える我が国の腎臓病領域の解決すべき重要課題を聴取し、その結果をもとに所管課と共に本研究班内で議論を重ね、研究計画の骨子を策定した。

（倫理面への配慮）

本研究は、有識者らとの議論を通じて検討するものであり、個人情報やヒト生体資料を扱うことなく、特定の個人を観察や介入の対象とするものでもない。したがって、倫理面の特段の配慮には該当しない。

C. 研究結果

1. ヒアリングの結果

ヒアリングで指摘された点は以下の通り。

1) 患者から見た腎臓病診療の問題点

近年、透析患者の置かれている状況は大きな変化を遂げていることか指摘された。

- ①最近15年間に、透析患者数は103,296名から257,765名に、年間の新規透析導入患者数

は18,411名から36,063名に増加していること、②透析を必要とする末期腎不全の原疾患にも変化がみられ、糖尿病性腎症を原疾患とする透析患者は、全新規透析患者の約42%（原疾患の第一位）を占める様になっていること、③新規透析導入患者年齢の高齢化（1990年58.1歳から2005年66.2歳へ）に伴い、介護を必要とする患者数も増加の一途をたどっていること、等が報告された。

それに対する方策として、継続した治療研究と、その成果に基づく「予防－治療－管理」のための総合的診療システムの整備が求められた。特に、腎臓病患者、透析患者の増加を予防するための治療体制確立のための課題として、①国及び地方自治体、教育機関・保健所・診療施設等を通じた啓蒙活動と、予防から治療までの一貫した管理体制の確立。②糖尿病対策の徹底、③腎臓病専門医－糖尿病専門医の連携した診療体制の確立が必要とされた。

2) かかりつけ医における腎臓診療の問題点

かかりつけ医における腎臓病診療の問題点として、以下の3点が指摘された。

①かかりつけ医に通院する検尿異常者の診療の中断

学校検尿や職場健診で発見された検尿異常者の診療のうち、かかりつけ医に通院する患者の多くが、診療からドロップアウトする。その原因としては、無症状であること、かかりつけ医が腎臓病に対する知識を十分に伝えることできないこと、などがあげられる。その結果は、転職や健診場所の変更などにより検尿の記録に継続性が無く

なり、検尿が役に立っていないケースが少なくない。したがって、検尿施設からかかりつけ医、腎臓専門医が有機的に連携して検尿異常者を診療でき、検尿データの共有化を実現できる仕組みを整備し、診断の中断を防ぐ方策が必要、とされた。

②透析導入直前に突然腎臓病専門医に紹介するケースが多い。

特に、糖尿病や高血圧症の患者で、透析導入直前に突然腎臓病専門医に紹介するケースが多い。その原因は、腎機能悪化への意識の欠如によるものと考えられる。また、腎臓専門医を透析医と認識し、透析以前に専門的な意見を求めるという発想がない場合も見られる。したがって、地域のかかりつけ医と腎臓専門医の連携を促す仕組みが必要とされた。

③高齢透析患者の難民化。

透析導入年齢の高齢化や透析の長期化により、透析患者の高齢化が進み、血液透析への通院が困難となった患者が増加している。このような患者は入院透析とならざるを得ない状況にあるが、入院透析が可能な施設は不足している。このため、高齢透析患者難民化している状況があり、今後ますます、状況は悪化するものと考えられると指摘された。この問題を解決するために、在宅で可能な腹膜透析を普及させる必要があり、そのためのかかりつけ医と腎臓専門医、介護等が連携するしくみを構築することが必要である、とされた。

3) 腎領域との重なりが多い他科医師から見ての腎臓診療の問題点

循環器内科医の日常診療における慢性腎疾患（CKD）への認識として、①腎障害の存在一有無に関する関心は低く尿蛋白を検査することの意識が少ない、②クレアチニン値の上昇には関心があるものの腎機能障害の存在を「GFR」としては把握していないこと、が指摘された。①の原因として、血圧上昇のある患者ではすでにACEI,ARBが投与され、治療としては十分であり新たに行うことはないと考えていること、短期的な予後に影響しないと考えていることが上げられた。また、塩分制限などの食事療法についても、その客観的な評価は行われておらず関心が薄いことが明らかとなった。②の原因としては、GFRの測定が面倒でクレアチニンに代わる簡便な指標がないこと、が上げられた。

また、腎疾患を有する冠動脈疾患患者の管理については、①冠動脈疾患との危険因子は共通なものが多いこと、②保存期CKDにも無症状の冠動脈疾患が多く、また冠動脈疾患患者での腎障害が多いこと、を認識しているとされた。また、日常診療の状況として、①冠動脈疾患が発現すれば、血液透析前までは循環器内科医がフォローアップしていること、②Crが上昇するとACEIやARBの使用は控えるようになること、③Cr2.0以上では、積極的な造影剤を使用する診断、治療を控え、急性冠症候群を発症してから診断、治療に踏み切ることが多いこと、④Cr2.0くらいから腎臓内科医との併診となることが多いこと、⑤透析導入となれば完全に腎臓内科医の管理とし、心筋虚血症状が出れば相談にのること、が示された。

さらに、CKDの予後規定因子として心血管疾患が重要なことが報告されていることは承知しているが、冠動脈疾患への腎機能低下の意義については、糖尿病と独立した因子であるか否かについての疑問があり、その意義をさらに明確化する必要があるものとされた。

4) 生活習慣・栄養指導における問題点

腎疾患に対して早期の食事療法は有効であるが正しい栄養指導が普及しておらず、いくつかの課題があることが指摘され、慢性腎臓病に対する栄養指導の普及が必要であるとされた。また、透析直前の末期腎不全患者では、優秀な栄養士を有する病院でしか厳密な蛋白制限療法は実行できず、多くの病院で徹底できていない状況にあり、食事療法そのものの効果を検証する臨床研究を、多施設共同研究として実施することは、現実には困難であるとの指摘があった。

5) 透析医療における問題点とその解決

我が国では、透析患者の死亡率(年齢、性、原疾患としての糖尿病、透析歴で補正)は、米国、欧州と比較して著しく低く(米国では日本の3.8倍、欧州では日本の2.8倍：DOPPS Study)、透析患者の貧血や栄養状態等にいくつかの問題点はあるものの、総じて透析医療の質が欧米先進国と比較して高いことが示された。さらに透析患者の生命予後を改善するための様々な方策がしめされた。また、透析導入患者の内、導入直前まで腎臓病専門医を受診する機会にめぐまれず、突然透析導入を目的に専門医に紹介される者が少なくないことが指摘され

た。このことは、透析導入前からの患者管理が、透析患者のQOL・生命予後に重大な影響を与えていること、また、このような患者では、「かかりつけ医から血液透析の説明しか受けておらず、透析方法として腹膜透析を選択する余地を著しく低くしている。」、と言った問題を引き起こしていることから、見過ごせない問題であり、透析導入前からの専門医と非専門医との連携システムを十分に機能させる方策が必要であるとされた。

6) 慢性腎疾患診療の問題点とその解決策

世界的に透析患者の増加がみられ、2010年までに全世界の透析患者は210万人に(米国では50万人)に達し、わが国でも30万人に達すると予想されている(2002年の予想)。米国では、1998年から本格的にCKD対策を開始し、2006年の報告では末期腎不全の発症率が減少に転じたと報告されている。一方、わが国では、透析患者数が毎年約4%ずつ増加し、減少傾向は見られない状況にある。また、末期腎不全の原疾患を見ると、米国・わが国ともに糖尿病性腎症がその第1位を占めるが、米国では糖尿病性腎症を原疾患とする末期腎不全の発症率は減少に転じているのに対し、わが国では依然増加の傾向にある。末期腎不全を発症する可能性がある「予備群」であるCKD患者は、わが国に1,926万人(全人口の18.7%)存在し、そのうちGFR 50 ml/min以下のすでに腎機能の低下が始まっている患者420万人(全人口の4.1%)に達すると推定されている。したがって、わが国でもこれらの患者を対象としたCKD対策を早急に開始する必要があるとされた。

我が国では、腎機能の評価にクレアチニンクリアランスが用いられてきた。しかし、この方法には、不正確な測定値を示すという原理的な欠点があり、CKD対策のためには適切な方法とは言えない。正確な腎機能評価のためにはイヌリンを用いた方法が最も優れているが、それを用いた測定方法は煩雑で、実際にはイヌリンを用いて正確に評価した腎機能をクレアチニンクリアランスと比較することによって得られる補正式が必要となる。この補正式には明らかな民族差がみられるが、これまで、イヌリンの使用が認可されていなかった我が国では、この補正式が無く、このことがCKD対策の遅れの原因の一つとなっている。最近、イヌリンの使用が承認されたことから日本腎臓学会では、日本人の補正式が作成され、現在その確認のための研究が進行中である。このほか、CKD診療ガイドラインの作成、CKDキャンペーン/啓発運動など、日本腎臓学会としてCKD対策に取り組みつつあることが報告された。

このような観点から「慢性腎臓病対策の視点」として以下の点が必要であると指摘された。

- ①早期発見と適切な治療を行うシステム
(健診における検尿から医師への受診、専門医への紹介)の構築
- ②より効率の良いシステム(専門医・一般医連携パスの開発やCKD診療ガイドの整備と普及など)の構築
- ③関連する分野の学会や医師、多様な職種の医療者と協力しながら診療する新たなシステムの構築

これらの提言で共通することは、「慢性

腎臓病対策を強めること」、「腎臓病患者の管理にタッチする一般医と腎臓病専門医、糖尿病専門医と腎臓病専門医との連携を推進すること」の重要性である。「腎臓病治療法の最先端」の知識・技術の普及によりより大きな成果を生み出すことができるにもかかわらず、医療従事者や患者に対する情報の普及やノウハウの伝授などの面での不十分さからくる現実の医療が遅れたものになっているという指摘であり、それらを起こしている要因の分析と解決策の提示が求められていることが強く認識された。

過去の研究報告の検討からは、新規に導入される透析患者の80%を占める糖尿病性腎症と慢性糸球体腎炎患者の糸球体濾過量の減少速度は、1) 糖尿病患者に対する厳格な血糖管理、2) 糸球体腎炎に対するステロイドを含む治療、3) 厳格な血圧管理、4) 尿蛋白の50%以上の減少、5) アンジオテンシン作用の阻害薬の投与、6) 食事管理、などの単独、または組み合わせにより糸球体濾過量の減少速度を50%以下に低下させることが可能であると考えられるとの結論に至った。さらに、全ての糖尿病性腎症患者と慢性糸球体腎炎患者の糸球体濾過量の低下速度を50%以下に低下させた場合の将来の新規透析導入患者数を予測すると、糖尿病患者の増加速度、慢性糸球体腎炎患者数の推移、など新規透析導入患者数を規定する他の因子が不変であったとしても、5年後に透析導入患者数は30%近く減少することが計算上推測された。現在わが国での慢性腎臓病患者を腎臓専門医が診ている割合、受診率の変化など不確定な要素を残しながらも、腎臓専門医とかかりつけ医の診療連携が確実に行われた場合、5年後の

透析導入患者数を15%程度減少させることは不可能ではないと考えられた。

ヒアリング結果と過去の研究報告を踏まえ、慢性腎臓病への対策を検討した結果、腎臓専門医が提唱する慢性腎臓病診療が、かかりつけ医を含む非腎臓病専門医に徹底される状況を作り出すことが現在最も求められる課題であるとの結論に達し、以下の4点を解決する戦略研究課題が必要と考えられた。

- ①かかりつけ医、健診担当者、糖尿病専門医、循環器専門医などへの慢性腎臓病対策の啓蒙・普及
- ②患者情報の共有化・慢性腎臓病診療指針の明示などを通じた、かかりつけ医、糖尿病専門医、循環器専門医、腎臓専門医の協力診療体制のモデル構築
- ③慢性腎臓病の指標の普及・日本人の血清Cr値からGFRの換算式：血清クレアチニン値をオーダーするとGFRとしての検査結果が返るシステム
- ④塩分や蛋白の摂取量が患者にフィードバックされ、その結果としてそれらの摂取量がより正確に守られる診療支援体制の構築

2. 研究のプロトコール骨子

以上の結果を踏まえ、以下の研究課題を策定した。

1) 課題名：

かかりつけ医/非腎臓病専門医と腎臓専門医の協力を促進する慢性腎臓病患者の重症化予防の為の診療システムの有用性を検討する研究

2) 成果目標 :

戦略的アウトカム研究では、研究事業を通じて達成すべき成果目標に関して、適切な指標をもとに数値目標を提示することを求めている。本研究課題で目指す成果目標は、「慢性腎疾患診療ガイドライン」の遵守率、達成目標の達成度を上げることによって、5年後の透析導入患者を5年後に予測される導入患者数の15%減少した値とすることである。

3) 対象 :

かかりつけ医あるいは非腎臓専門医に通院中の「慢性腎臓病（尿蛋白陽性もしくはGFR60ml/min以下）」

4) 主要評価項目 :

- i. 受診中断率
- ii. かかりつけ医/非腎臓病専門医における「慢性腎疾患診療達成目標項目」の実施率

5) 副次的評価項目 :

- i. 血圧の管理目標達成率
- ii. 尿蛋白50%減少達成率
- iii. 慢性腎臓病のステージ進行率
- iv. 新規透析導入患者の年次推移

6) 方法の概略 :

かかりつけ医/非腎臓病専門医と腎臓病専門医との間の診療連携をさらに促進する為、慢性腎疾患診療連携支援システムを構築し、受診中断率、「慢性腎疾患診療達成目標」の実施率、遵守率、慢性腎臓病の重症化を予防する効果について、かかりつけ

医あるいは非腎臓専門医に通院中の慢性腎臓病患者を対象に、調査検証を実施する。その為、地区基幹病院あるいは地区医師会を中心とした「かかりつけ医/非腎臓病専門医と腎臓病専門医間の診療連携ネットワーク」を募集し、「慢性腎疾患診療連携支援システム群（介入群）」「通常診療連携群（対照群）」の2群に割付けるクラスターランダム化比較試験を実施して、その効果を比較する。

全ての参加患者とかかりつけ医には、「慢性腎疾患診療指針」を明示し、その遵守率と達成度を測定する。「慢性腎疾患診療指針」には、受診頻度・食事内容・血圧測定・尿蛋白測定・腎機能測定などの項目とその目標値を含む診療・患者管理目標を予め設定するものとする。

その上で、「慢性腎疾患診療連携支援システム群（「介入群」）では、かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓病専門医間での「患者情報の共有化」と「診療の役割分担協力」、かかりつけ医への「栄養療法支援（面接あるいは電話による指導）」、「受診状況調査を介する受診促進支援」、などの機能を含むシステムを構築し、利用するものとする。

7) 研究リーダーの募集について :

研究リーダーの募集に際しては、少なくとも以下の点を記載させ、評価する。

- ①「慢性腎疾患診療連携支援システム群（「介入群」）に構築する、かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓病専門医間での「患者情報の共有化」と「診療の役割分担協力」、かかりつけ医への「栄養療法支援（面接あるいは電話による指導）」、「受診状況調

査を介する受診促進支援」、などの機能を含むシステムの具体的な内容を記載させること。

②必要に応じてコメディカルによる栄養療法支援（面接あるいは電話による指導）の具体的な内容を記載させること。

③募集する「かかりつけ医/非腎臓病専門医と腎臓病専門医間の診療連携ネットワーク」の体制を、かかりつけ医/非腎臓病専門医と腎臓病専門医の数、ネットワーク運営の方法等、具体的に記載させること。

④対象となる患者数と、その統計学的な根拠を示すこと。ただし、サンプルサイズとしては、副次評価項目に挙げた項目の評価ができる患者数であることが求められる。なお、「本研究をパイロット試験（1年間）より開始し、本試験にむけてのサンプルサイズの妥当性の検証、研究の実行可能性の評価ののち本試験を実施する」ことは妨げない。この場合は、その合理的な理由を記載の上、パイロットスタディの計画を記載させること。

⑤臨床研究に係る国内や海外での論文掲載実績、臨床研究の質の向上に資する具体的な方策等、研究者の臨床研究の実績を評価する上で必要な情報を記載させること。

また、研究組織には生物統計学や臨床疫学に関する知識と経験のある者の参画が必要と考える。

D. 考察

日本における腎臓病領域の問題点の検討によって、慢性腎臓病患者とその末期像である透析患者の数の減少に努めることが緊

急に求められており、最優先課題であることが確認された。また、慢性腎臓病対策は末期腎不全患者の増加をもたらす医療経済的問題のみならず、慢性腎臓病が心血管系疾患の強い危険因子であることから多くの国民の命と健康にとって重要な課題であること、一方で、近年の腎臓病学の進歩は、慢性腎臓病を早期に発見することによって進行の抑制が可能であることが確認された。

腎臓領域の医療の問題点は、慢性腎臓病患者は我が国に500万人前後は存在するものと考えられるが、腎臓の専門医は3000名前後であり、腎臓専門医が全ての慢性腎臓病患者の管理を行うことは到底不可能であり、非専門医の協力を得てその対策が可能になるにもかかわらず、現実にはその連携が不十分であることが強く指摘された。また、腎臓病は循環器疾患や糖尿病との関連が強く、循環器専門医や糖尿病専門医と腎臓専門医との連携がきわめて重要であるにもかかわらず、異なる領域の専門医同士の診療連携も不十分であることが指摘された。

慢性腎臓病は1) 腎病変の原因に対する対策、2) 厳格な血圧管理、3) 尿蛋白の減少、4) アンジオテンシン作用の阻害薬の投与、5) 食事管理、などを組み合わせることにより、腎機能の低下や心血管系疾患の発症を抑制できる可能性が強いことが示唆されている。例えば、過去の臨床研究では、血圧を125/75以下、尿蛋白を50%以上減少させることにより、糸球体濾過量の低下速度を、50%以下、健常者の加齢による低下速度の2-3倍程度にまで下げるとの報告があり、これらの治療により、透析導入患者数の30%程度の減少を達成することは実現可能域にあると考えられる。

現実には、腎臓病に対する治療が可能であることについての患者・一般医家の認識の不足に加え、「厳格な血圧管理・尿蛋白の減少、食塩や蛋白摂取制限の遵守、アンジオテンシン作用の阻害」、などを厳格に行うことが容易でないことによって、多くの慢性腎臓病患者に適切な治療が行われているとは言いがたい。こうした厳格な治療を行う上では、患者の腎機能を糸球体濾過量として正確に把握した上で、個々の患者の糸球体濾過量に応じて、行われている治療が目標レベルに達しているかを、血圧、尿蛋白量、食塩や蛋白質の摂取量、などをきめ細かく評価し、個々の患者での治療法の評価・修正、を行うこと必要となる。個々の患者に応じた決め細やかな対策をする上では、慢性腎不全患者の診療の実践において、こうした管理の経験が豊富な腎臓内科医が協力しつつ、非専門医においても可能となるシステム作りが重要となる。

一方、慢性腎臓病患者のうち本研究の研究期間（4～5年）内に透析に導入される可能性の高い慢性腎臓病ステージ4、5の患者の50～70%前後は現在でも腎臓専門医の管理下にあると推定され、今回の研究対象である「かかりつけ医の管理下にある慢性腎臓病患者」で新規透析導入患者の減少を統計的な有意差を示すためには、より大規模もしくは長期の研究が必要と考えられる。したがって、本研究での評価項目は、「かかりつけ医/非腎臓病専門医と腎臓専門医の協力」が達成されるか否か、とした。その研究成果としての、血圧の管理目標達成率、尿蛋白50%減少達成率、慢性腎臓病のステージ進行率などの「診療達成目標項目」の達成率や、新規透析導入患者の年次推移

は副次的評価項目とした。

今回の研究は、そうした腎臓専門医と非専門医の診療連携システムのモデルを作り、実践することによって、診療連携システム作りの効果、問題点が明らかになり、今後の日本における腎臓病診療を大きく変え、増え続ける末期腎不全患者を減少させる大きな転機になることを期待するものである。

E. 結論

日本の末期腎不全患者を中心とする慢性腎臓病対策は国民の健康の増進の観点からも、医療経済の観点からも、重要かつ緊急の課題である。近年の腎臓病学の進歩によって、現在日本にある医療資源を有効に活用すれば慢性腎臓病の進行を抑制することが可能であることが推察される。

本研究において、かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓病専門家間で、尿蛋白陽性もしくは糸球体濾過量により診断される慢性腎臓病患者を「患者情報の共有化」と「診療の役割分担協力」、「栄養療法支援（面接あるいは電話による指導）」、「受診状況調査を介する受診促し支援」、などのシステムを構築し行うことによって、その有効性とともその問題点を明らかにする。

F. 研究危険情報

該当なし

G. 研究発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

該当なし

厚生科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

戦略的アウトカムに関する研究

分担研究者研究報告書

聴覚障害児の療育等により言語能力等の発達を確保する手法の研究提案

分担研究者

川上 浩司 京都大学大学院医学研究科 教授

研究協力者

市川 銀一郎 順天堂大学医学部 名誉教授

研究要旨

わが国における聴覚障害児の診断と治療、療育、言語能力の現状を調査し、新生児聴覚スクリーニングの有用性や人工内耳手術後の効果的なりハビリテーションについての手法を研究することで、聴覚障害児の言語能力、会話能力および知能の向上を目標とする戦略研究を提案する。

A. 研究目的

我が国では、聴覚障害者は身体障害者の約10%を占め、36万人程度と予想されている。中等度難聴をもふくめると600万人におよび、聴覚障害は高齢者では65歳以上の人口の50%、幼小児でも最も多い先天的身体障害（約1000人に1人）である。

耳鼻咽喉科領域における聴覚疾患の診断と治療の向上も重要な課題ではあるが、上記のような聴覚障害者の社会参加を促進するための介入、支援に資する技術の研究は、福祉的意義が大きいと考えられる。そこで、本分担研究においては、老人性難聴と高度難聴児に対する治療と福祉の現状について調査し、戦略研究に資する研究プロトコルの骨子を提案することとした。

B. 研究方法

文献的な検討に加えて、当該領域の研究者を含む以下の諸氏からのヒアリングを行うことにより、聴覚疾患と福祉の現状について研究課題のあり方について検討した。

- ① 老人性難聴に対する治療及び社会的適応 (a)
慶應義塾大学医学部
耳鼻咽喉科学・教授 小川 郁氏
- ② 聴覚障害の治療、聴覚障害者の QOL 向上
京都大学大学院医学研究科
耳鼻咽喉科学・教授 伊藤 壽一氏
- ③ 老人性難聴に対する治療及び社会的対応 (b)
筑波大学大学院人間総合科学研究科
聴覚平衡機能制御医学・教授 原 晃氏

- ④ 聴覚障害に対する社会参加を促進する介入研究の可能性
国立身体障害者リハビリテーションセンター研究所
障害研究部・室長 森 浩一氏
- ⑤ 新生児聴覚スクリーニングの効率的実施および早期支援
東京女子医科大学
母子総合医療センター 三科 潤氏

C. 結果

1. ヒアリングの結果

ヒアリングで指摘された点は以下の通りであった。

1) 老人性難聴に対する治療及び社会的対応 (a)

WHO Health Reportによると、QOLを阻害する要因として難聴は7位（白内障は5位、視覚は10位）である。地域在住高齢者の聴覚機能に関するコホート研究（倉淵村）によると、聴覚障害とうつの関連が強いことがわかった。また、75歳以上の補聴器使用者の割合は日本で9.7%、イギリスでは26%である。

老人性難聴には集団特性（喫煙、飲酒、独身、学歴など）は無関係である。加齢による耳鳴も問題である。最近では音響療法（Tinnitus Retraining Therapy; TRT）も行われるが、老人では効果は低いと考えられている。

また、内科から耳鼻咽喉科に併診するガイドラインが存在しないことも老人性難聴の治療上問題となっている。

2) 聴覚障害の治療、聴覚障害者のQOL向上

聴覚障害の治療法の確立には、薬剤を内耳に選択的に投与する方法としてDDS（ゼラチンハイドロゲルなど）の利用などが研究されている。また、内耳細胞に対する再生医療についても基礎研究がおこなわれている。

聴覚障害者のQOL向上に関しては、聴力の再生のほか、人工内耳などで得られる聴覚の質の向上、両耳装用を前提とした補聴器の開発などが重要である。

3) 老人性難聴に対する治療及び社会的対応 (b)

離職（退職）した方々に対してどのように定期的な聴力検査をおこなうかは重要な課題である。また、補聴器を使用しないことで自分が聞こえないということを隠したい、という現象があるようである。社会に対する啓発が必要と考えられる。

4) 聴覚障害に対する社会参加を促進する介入研究の可能性

先天性高度難聴は本邦で年間1000人度出生であるが、このうち半数程度は人口内耳の適応がある。実際には、小児人工内耳手術は年間200例程度の実施である。新生児聴覚スクリーニング事業の効果は明白であり、さらに、人工内耳の手術法は確立しており、その効果は絶大である。人工内耳手術後の療育がその後の言語発達やコミュニケーションに重要である。

周産期から小児期感染症による難聴の制御、聴覚障害児の効果的なリハビリテーション（言語運用能力の評価方法、聴覚療育・

リハビリテーションの標準化、療育・リハビリテーションシステムの整備)、コミュニケーション支援、就学・就労支援が望まれる。

5) 新生児聴覚スクリーニングの効率的実施および早期支援

新生児聴覚障害は生後6ヶ月までに療育を開始することに、言語能力の向上という面で有意なメリットがある。

新生児聴覚スクリーニングには聴性脳幹反応(ABR、自動聴性脳幹反応をAABRと呼ぶ)と耳音響放射(OAE)の2種類がある。後者は比較的簡便にできる分、再検の出現率が0.5%程度みられるため、まずOAEを実施し、そのあとAABRによるスクリーニング、という2段階スクリーニングが有効と考えられる。

新生児聴覚検査モデル事業は15地方自治体で実施されている。また、長野県は独自に、機器整備に補助金を出す制度を運用しており、分娩施設でのスクリーニング実施率は向上している。

新生児聴覚スクリーニングで発見される聴覚障害者は、1/2000の割合なので、おおよそ4000人/年ということになると考えられる。現状では主たる療育機関である難聴幼児通園施設は全国25箇所の設置に留まっているなど、新生児の聴覚障害発見後の支援体制の充実・整備が必要である。

これらのヒアリングを通じて、治療困難であるがその対応による福祉的意義が大きいと考えられる老人性難聴、また人工内耳手術の効果は確立しているもののその後の療育方法が鍵となる幼小児の高度聴覚障害

がいずれも戦略研究の課題に資することが再確認された。

戦略研究ガイドブック(平成18年3月版)によると、戦略研究のテーマ選択の基準は、

- (i) 頻度とトレンドの軸
- (ii) 緊急性の軸
- (iii) アウトカム(インパクト)の軸
- (iv) 改善可能性の軸
- (v) 実施可能性の軸

の5つの軸により示されている。

今回のそれぞれのヒアリングで得られた情報からは、老人性難聴に対する治療及び社会的適応は、上記基準のうち(i)頻度とトレンドの軸(v)実施可能性の軸は満たすものの、実際に補聴器の導入と普及のみで老人性難聴の患者の生活の改善につながるのかという点についての社会的ニーズや補聴器の使用、さらに音で知らせる信号や公共施設でのアナウンスのあり方など、老人の社会生活上の問題点を含む実態の把握には更なる調査が必要であり、必ずしも臨床上の介入研究のみでは改善できない可能性がある。したがって補聴器の使用についての介入などの戦略研究のみを実施しても、現時点では大きな社会的インパクトをもたらさないと考えられた。老人性難聴の過去の研究からは、特に我が国では、使用に対して恥じらいがある、デジタル補聴器となってチューニングが個人では困難になった、などの理由で補聴器の使用頻度が低いことがわかっている。しかしながら、デジタル補聴器などの技術の進歩と導入が促進されても、チューニングなどの支援が必要であること、また上記の理由で補聴器の適応者が必ずしも多くの割合を占めないこ

となどから、戦略研究としてたとえば補聴器の導入促進に関する臨床介入研究を行っても、そのアウトカムが施策に反映できるとは限らず、逆に補聴器の不適切使用などが懸念される。そのため、戦略研究よりもむしろ補聴器の適正使用のための流通販売や指導、社会への啓発活動などの施策のほうが有効である可能性がある。

聴覚障害の治療、聴覚障害者のQOL向上に関しては、先端的で今後重要な取組であるが、いまだ臨床試験（治験）は準備中の状況であり、細胞製剤や組織工学利用製品などの規格の設定の段階という基礎研究的な要素が強く、今後臨床試験によってその安全性と有効性が示されていくことが特に望まれる。本研究分野の発展のためには、基礎研究の成果を臨床応用するための臨床試験に、医薬品や生物製剤、医療機器の行政審査の体制と制度、また審査における科学的妥当性の基準の設定と研究者の共有が不足しており、そのようなインフラ構築が切望されるところである。

上述の様な理由により、聴覚障害の治療、聴覚障害者のQOL向上のための再生医療については戦略研究のテーマに資するような臨床介入研究としてはまだ未成熟な分野であり、(iii) アウトカム（インパクト）の軸 (iv) 改善可能性の軸 は満たすものの、緊急性、実施可能性については不明瞭であると考えられた。

新生児聴覚スクリーニングの効率的実施および早期支援、ならびに聴覚障害に対する社会参加を促進する介入研究の可能性に

ついては、いずれも先天性高度難聴に対する新生児聴覚スクリーニングと人工内耳治療、そしてその後の療育という一連の手法と効果の確認がされつつあることから、

(i) 頻度とトレンドの軸 (ii) 緊急性の軸 (iii) アウトカム（インパクト）の軸 は満たすと判断された。しかしながら、感覚器障害を持つ者の社会参加の遅れと大きな地域格差が存在すること、また人工内耳の導入の向上や手術後のフォローアップこそが若者の社会参加を促進させ、且つ、人工内耳手術自体の意義も高めることを勘案すると、聴覚障害児の診断、治療と療育は非常に重要であるが、臨床介入研究に改善可能性と実施可能性を模索するためには我が国における情報が不足しており、従来のような臨床介入研究としての戦略研究を立案する根拠となりえる調査研究からの情報が不足しているという実情が浮き彫りになった。

そのため、まず、(1)現時点におけるわが国における聴覚障害児の診断と治療、療育、言語能力の現状を調査し、新生児聴覚スクリーニングの有用性や人工内耳手術後の効果的なりハビリテーションにつき精緻な解釈を行うこと、(2)その結果によって、新生児聴覚スクリーニングあるいは療育におけるリハビリテーションプログラムの開発を目的とした臨床介入研究を実施することにより、聴覚障害児の診断、治療と療育についてより効果的な段階での医療福祉の質の向上を目指す。

2. 研究のプロトコール骨子

以上の結果を踏まえ、以下の研究課題を策定した。

1) 課題名

聴覚障害児の療育等により言語能力等の発達を確保する手法の研究

2) 成果目標

戦略的アウトカム研究では、研究事業を通じて達成すべき成果目標に関して、適切な指標をもとに数値目標を提示することを求めている。本研究課題で目指す成果目標は、現時点におけるわが国における聴覚障害児の診断と治療、療育、言語能力の現状を調査し、新生児聴覚スクリーニングの有用性や人工内耳手術後の効果的なリハビリテーションにつき精緻な調査を行うこと、その結果によって、新生児聴覚スクリーニングあるいは療育におけるリハビリテーションプログラムの開発などを行い、聴覚障害児の言語能力および言語性知能の20%の向上を目指すことである。

3) 対象

聴覚障害児(0～15歳)

4-1) 主要評価項目 (1年目)

調査研究により、現時点におけるわが国における聴覚障害児の診断と治療、療育、言語能力の現状を調査し、具体的な介入すべき項目を検討する。

4-2) 主要評価項目 (2-5年目)

介入研究の成果による聴覚障害児の

- i. 言語能力の向上（語音明瞭度による聞き取りを含む）。
- ii. 言語性知能の向上（WISC-IIIなどのアセスメントバッテリーによる）。

5) 副次的評価項目の例

介入研究の成果による聴覚障害児の

- i. 人工内耳手術後のリハビリテーションによる聴覚障害児の会話能力の評価。
- ii. 人工内耳手術後の効果的なリハビリテーション方法の開発。
- iii. 人工内耳手術およびリハビリテーションの医療経済的評価。

6) 方法の概略

1年目の研究デザインは、聴覚障害児（0～15歳）を対象とした調査を実施し、言語発達・適応度その他の状況、過去の療育、聴覚障害を発見された状況、人工内耳の有無等を把握することにより、相互の関係や現状を調べる。

1年目の調査結果をもとに、2-5年目の4年間は臨床介入研究を策定し、実施する。例えば、

- (i) 新生児聴覚スクリーニング実施の有効性を明らかにするために、「網羅的な新生児聴覚スクリーニングの実施（介入群）」「通常のハイリスク群に対する聴覚検査の実施（対照群）」におけるクラスターランダム化による比較試験をおこなう。
- (ii) 新生児聴覚スクリーニング実施地域における「かかりつけ小児科医からの迅

速な専門機関の紹介と、人工内耳手術後のリハビリテーションプログラムの導入（介入群）」「人工内耳手術後の通常のリハビリテーションの実施（対照群）」によるクラスターランダム化による比較試験を実施する。

この場合、専門機関における人工内耳手術に引き続いて、効果的なリハビリテーションプログラムの開発を目標として、(i)より長期間にわたり、(ii) 患児家庭（両親など）への啓発、すなわち家族カウンセリング、母子コミュニケーションを含む療育を実施する。

7) 研究リーダーの募集について

研究リーダーの募集に際しては、少なくとも以下の点を記載していただくことが望ましいと考える。

- (i) 現時点におけるわが国における聴覚障害児の診断と治療、療育、言語能力の現状を調査する具体的な方法について提示すること。
- (ii) 調査研究をもとに、新生児聴覚スクリーニングの有用性や人工内耳手術後の効果的なリハビリテーションにつき精緻な解釈を行うことについての手法の提示。
- (iii) 2年目以降の臨床介入研究において、新生児聴覚スクリーニングあるいは療育におけるリハビリテーションプログラムの開発を目的とした臨床介入研究の具体的な提案の用意があること。
- (iv) 対象となる患者数と、その統計学的な根拠。

- (v) 臨床研究に係る国内や海外での論文掲載実績、臨床研究の質の向上に資する具体的な方策等、研究者の臨床研究の実績を評価する上で必要な情報。

また、研究組織には生物統計学や臨床疫学に関する知識と経験のある者の参画が必要と考える。

D. 考察

聴覚障害児の発見には、ハイリスク群に対して各種検査を実施する手法と、網羅的にスクリーニングを行う方法（新生児聴覚スクリーニング）とがある。後者の方が聴覚障害児を発見する確率が高いが、その後の言語発達に与える影響などは明確ではなかった（Puig et al. Cochrane review 2007;1:1-6; Thompson et al. JAMA 2001; 286:2000-2010）。しかし、最新の報告によれば、聴覚障害の早期発見は会話には有意な効果を及ぼしていないものの言語能力の向上には寄与していることが報告されている（Kennedy et al. New Engl J Med 2006;354:2131-41）。わが国において新生児聴覚スクリーニングを実施していない地域に対して調査を行うことはすでに以前行われており（1998年－2001年、厚生科学研究班調査）、その結果新生児聴覚スクリーニングは有用であるという事実が明らかになっているが、いまだ全国規模では実施されていない。

すでに劇的な効果の実証されている、内耳に起因する聴覚障害児における人工内耳手術の早期実施とそのリハビリテーショ

ン・療育は非常に重要である (Waltzman and Roland, Pediatrics 2005;116:487-493; Geers et al. Ear Hear 2003;24:26S-58S)。人工内耳手術後の乳幼児に対するリハビリテーションについては、家庭での母子相互干渉に基盤をおいた手法が推進され、また、言語指導法としては、従来の記憶を重視した教授型指導に対し、母子交流や生活の場面に応じて、小児の情緒・認知発達を配慮した柔軟なコミュニケーションベースの言語指導の技法が開発されたことによる幼児期の言語獲得の達成度は向上している (廣田、音声言語医学;2006:47:291-293)。したがって、これらの療育内容が人工内耳手術後の言語能力獲得への主たる要因という報告もある。

上記を勘案すると、現時点におけるわが国における聴覚障害児の言語能力の実態、診断にかかる新生児聴覚スクリーニングの状況、人工内耳手術の実施状況などの治療の現状、療育にかかるリハビリテーションプログラムの実情をまず知るために、1年間時間をかけての調査研究は臨床介入研究を行う前段階として必須である。

以上により、本戦略研究においては、聴覚障害児の言語能力、会話能力および知能の向上を最終の目標として、調査研究と介入研究の策定及び実施を連結的に行うことを目標としたものである。

E. 結論

本戦略研究の実施により、聴覚障害を持つ者の社会参加の促進と地域格差の是正、

また人工内耳手術自体の意義も高めることを目標としている。手術にかかる医療費が高い費用対効果を生むこと、また医療社会福祉的に意義あるエビデンスを提示することを期待したい。

F. 研究危険情報

該当なし

G. 研究発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
戦略的アウトカムに関する研究
分担研究報告書

視覚障害の発生と重症化の予防を目指す戦略研究のあり方に関する研究

分担研究者

辻 一郎 東北大学大学院医学系研究科 教授

研究協力者

本田 孔士 大阪赤十字病院 院長

研究要旨

わが国における視覚障害の原因疾患、その発生要因、現在開発中の治療技術などについて、わが国の専門家などとの協議を踏まえながら、現在わが国で頻度の高い眼疾患（緑内障、加齢黄斑変性症、網膜疾患、角膜障害など）の発生と重症化を予防することを目標とする戦略研究のあり方を検討した。

A. 研究目的

厚生労働省「身体障害者実態調査（平成13年6月実施）」によると、わが国の視覚障害者数は30.1万人と推計されている。視覚障害の原因で最も多いのは緑内障であり、糖尿病性網膜症、加齢黄斑変性症などが続いている。上記疾患はいずれも老化をベースにしたものであり、今後の急速な人口高齢化とともに視覚障害者数が急増することが危惧されている。そこで視覚障害の発生を予防するとともに、視覚障害を来している人々の生活の質（QOL）を高めるための技術開発が急務となっている。そこで視覚障害に関する研究分野のブレークスルーとなるような研究「戦略研究」が可能であれば、その効果はまことに大なるものと期待される。

平成17年度本研究班が作成した「戦略研究ガイドブック」では、戦略研究のテーマとなりうる課題として、以下の4点が挙げられている。

すなわち第1に、人間あるいは人間集団を対象とする臨床研究であること（臨床研究）。第2に、掲げた政策目標を達成するために、科学的な仮説を構築できるだけの基礎的・臨床的知見の集積があること（知見の集積）。第3に、評価対象となる医療サービスに関する研究が、実際に政策として国民にひろく普及させることが可能な段階に到達していること（普及可能性）。そして第4に、患者・国民・社会レベルで意味のあるアウトカムが設定できること、またこれを測定する信頼性・妥当性の検証された指標があること（アウトカム指標）。

さらに、戦略研究のテーマ選択の基準として、5つの軸が明記されている。すなわち第1に頻度とトレンドの軸（患者が多いこと、増えていること）、第2に緊急性の軸（その課題の解決が急を要していること）、第3にアウトカムの軸（患者・国民の健康アウトカムに大きなインパクトがあること）、第4に改善可能性の軸（ア

ウトカムを変えられる余地が大きい課題であること)、そして第5に実施可能性の軸(実施可能性が高いこと)

本研究の目的は、視覚障害の発生と重症化の予防に関する研究の現状を調査して、戦略研究に相応しい視覚障害研究課題について検討することである。その際、上記の戦略研究のテーマ選択の基準を重視して検討を行った。

B. 研究方法

文献的な検討に加えて、当該領域の研究者からヒアリングを行うことにより、戦略研究に相応しい視覚障害研究のあり方について検討した。ご協力いただいた方々の氏名(所属)とヒアリング内容を以下に示す。

- ・ 砂田向壱氏(九州大学大学院芸術工学研究院特任教授・文部科学省産学官連携広域コーディネーター): 視覚障害に対する社会参加を促進する技術開発
- ・ 西田幸二氏(東北大学医学部眼科・視覚科学教授): 角膜再生医療
- ・ 新家 眞氏(東京大学医学部眼科学教授): 正常眼圧緑内障による視覚障害の防止
- ・ 坪田一男氏(慶應義塾大学医学部眼科学教授): 角膜移植の推進と角膜再生医療
- ・ 白神史雄氏(香川大学医学部眼科学教授): 糖尿病性網膜症による失明者の減少
- ・ 根木 昭氏(神戸大学医学部眼科学教授): 正常眼圧緑内障による失明者の減少

これらヒアリングに加えて、本研究班内で議論を行った。

(倫理面の配慮)

本研究は有識者らとの議論を通じて検討を深めるものであり、個人情報やヒト生体資料を

扱うことなく、また特定の個人を観察や介入の対象とするものでもない。したがって倫理面で特段の配慮を要する事項には該当しない。

C. 結果

1. ヒアリングの結果

ヒアリングでは、以下の研究課題について議論が行われた。その要点を述べる。

1) 角膜の再生医療

自家培養した角膜上皮細胞シートを移植する治療について検討した。すでに最初の4例に関する治療成績がNew England Journal of Medicineに発表され、多施設臨床研究(フランス・中国・シンガポール)に向けた展開がなされようとしている。このように、この技術に関して、わが国は世界をリードしている。しかも、この治療法が確立されると、ドナー角膜不足に悩む現状を大きく変えることが期待される。

一方、本研究課題は厚生労働科学研究費補助金の一般公募課題ですでに実施されている。また、この技術は未だ実験的な段階を脱しておらず、現時点においては戦略研究のステージ(地域における大規模ランダム化比較試験の実施)には達していないと思われる。

前記の5つの軸に即して考えると、頻度・トレンドの軸、アウトカムの軸、改善可能性の軸を十分に満たすが、緊急性の軸と実施可能性の軸においてクリアすべき課題が大きい。中長期的に考えると、本研究課題は全国レベルで強力に推進すべきものであるが、今は戦略研究の段階に至っていない。

2) 緑内障の早期発見と薬剤による介入

視神経乳頭の形状解析や視野検査によるスクリーニングを実施することにより、緑内障を無症状のうちに早期発見して、その進行・重症化を遅らせて失明を予防するという研究課題である。現在、緑内障は失明の最大原因であり、緑内障スクリーニングの実現可能性及び失明予防効果について検討することは重要な課題であると思われる。しかし、緑内障スクリーニングで失明予防ということをアウトカム指標にすると、膨大な対象者数と長期の介入・追跡期間が必要となり、現在の戦略研究の費用・期間では不十分であることが懸念される。

一方、近年、Ca-blockerなどの神経保護作用性薬剤の内服により緑内障の進行（視野悪化）が抑制される可能性が、小規模臨床試験により示唆されている。この可能性を大規模多施設共同ランダム化比較試験により検証することは、学問的にも社会的にも意義の大きいことと思われる。しかし、本研究課題は製薬会社主導の臨床試験あるいは医師主導の臨床試験であり、戦略研究に該当しない。

前記の5つの軸に即して考えると、頻度とトレンドの軸と緊急性の軸を十分に満たすものであるが、しかしアウトカムの軸と改善可能性の軸に関する見通しが十分ではない。しかも今回の研究費の枠と研究期間では、緑内障スクリーニングの効果について意味のある結論を出せる可能性（feasibility）に疑問を持たざるを得ない。

3) 視覚障害者支援センターによる視覚障害者の支援

全国で3から5カ所の視覚障害者支援センターを設置して、教育プログラム（視覚障害後の生活について情報提供）、センターを中心とし

た患者どうしのネットワーク形成、支援システム開発への協力などを行い、これにより、視覚障害者に対する支援を強化し、彼らの生活の質（QOL）の向上を目指すという研究課題である。

現実問題として、この種のセンターを設置して視覚障害者の支援にあたることの意義は大きい。しかも、わが国の障害者施策にも沿った内容でもある。

しかしながら、本研究課題は「〇〇の発生率を△%減らす」といった戦略的アウトカム研究で重視されている表現にはなじまないと思われる。つまり、どのようなアウトカムをどう定量的に設定するかが明確ではない。さらに、これらを実施するための具体的な方法が明らかになっていない。大規模な介入研究を実施する際は、その前提として、すでに具体的な手法が確立しており、その効果が（観察研究または小規模介入研究で）示唆される程度のレベルに達していることが望まれる。

したがって、本研究課題は、戦略研究たりうる4つの基本的な要件のうち、第2（知見の集積）と第3（普及可能性）と第4（アウトカム指標）を満たしていないと思われる。

4) 眼科疾患に関する地域コホート研究

緑内障に関しては、多治見スタディ（40歳以上3021人）と久米島スタディ（40歳以上3762人）により、緑内障の有病率、低視力者・失明者の頻度と原因などが調査されている。両調査とも、参加率（多治見=78.1%、久米島=81.2%）が高いため、バイアスの少ない地域サンプルとして、高い評価を得ている。緑内障に関する精度の高い情報や眼科領域での危険因子に関する情報を収集しており、緑内障の重症化因子などの解明が今後期待されている。一方、