

71歳男性

【主訴】 発熱、意識障害

【既往歴】 胃癌(22年前・胃全摘術施行)
急性骨髄性白血病(17年前・化学療法にて寛解)
糖尿病(1年前・教育入院歴あり)、虚血性心疾患

【現病歴】
入院前日より頭痛、37°C台の発熱が出現した。入院当日、突然服を脱ごうとするなどの異常行動があり、救急外来を受診した。発熱・意識レベルの低下(JCS I-1)から、精査加療目的に入院となった。

25

身体所見

Vital signs BP158/68mmHg PR86/min RR16/min
BT 38.2°C SpO₂ 100% (Nasal Cannula 3L/min)

意識状態 JCS I-1

頭頸部 結膜:貧血(-)/黄染(-) 項部硬直(-) 嚙菌(-)
後頸部リンパ節:腫脹(+)

胸部 呼吸音:正常 心音:正常
平坦軟 腸蠕動音正常 圧痛(-) 反跳痛(-)

腹部 筋性防御(-) 手術痕(上腹部正中に約15cm)

背部 CVA叩打痛(-)

皮膚 皮疹(-)

神経 四肢麻痺(-) Babinski Sign (-)

26

検査

【血算】	【生化学】	【凝固】
WBC 11340 /uL	GOT 25 U/l	APTT 31.7 S
RBC 286 万	GPT 14 U/l	PT-INR 1.01 S
Hgb 10.4 g/dl	ALP 228 U/l	
HCT 31.4 %	γ GTP 20 U/l	【特殊生化】
PLT 24.9 万	CPK 75 U/l	アンモニア 23 μg/dl
	T-Bil 0.5 mg/dl	
	Alb 3.6 g/dl	
	総蛋白 6.4 g/dl	
	CRP 6.25 mg/dl	【髄液】
【尿検査】	Glu 376 mg/dl	細胞数 6 /3mm ³
PH 5.5	BUN 21 mg/dl	多核球 0 %
蛋白 (2+)	CRE 1.0 mg/dl	単核球 100 %
白血球 (-)	Na 130 mEq/L	蛋白 39 mg/dl
亜硝酸 (-)	K 4.2 mEq/L	糖 162 mg/dl
	CL 104 mEq/L	ケロール 123 mEq/l

【腰部造影MRI】

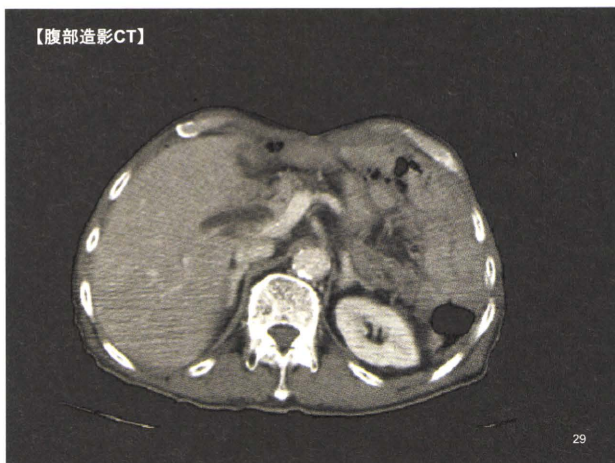
検査 (2)

外観	入院前日	当日
細胞数 (mm ³)	0	22
多核球 (%)	0	91
単核球 (%)	100	9
GLU (mg/dl)	162	0
蛋白 (mg/dl)	39	540

【頭部MRI】

髄液グラム染色: **GNP: 陽性**
髄液マテックスキット: **肺炎球菌 (+)**
末梢血塗抹標本: **Howell Jolly小体 (+)**

28



最終診断;
Overwhelming Post Splenectomy Infection

概念

- 脾臓は、異種多糖成分に対するオプソニン抗体の産生能を担う。脾臓/脾機能低下では、異種を有する細菌の貪食能が低下する。
- OPSIの病態は明らかな感染巣のない菌血症であり、非特異的な症状で発症し急速にShockとなる。

病原体
*S.pneumoniae*が50-80%を占める。
死亡率:50-70%
死亡例の68%は発症24h以内、80%は48h以内起こる。

Mandell, Bennett, & Dolin: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed.

St Luke's
Division of Respiratory Medicine

症例 5

St Luke's
Division of Respiratory Medicine

主訴: 朝のこわばりを伴う多関節痛

65歳女性

1年前
左右対称性の多関節痛、「朝のこわばり」

2.3ヶ月頃前
関節痛が増強し、整体に通う

1週間前
全身倦怠感強くなり、自宅でも臥床傾向となった。微熱も続き、来院当日には**38.7度**の発熱も認めていた。傾眠傾向となり、経口摂取も低下、当院を紹介受診。

32

St Luke's
Division of Respiratory Medicine

来院時現症

【バイタルサイン】
意識レベル: JCS I -1, BT 38.4°C, 110/62mmHg, 94bpm,
R.R. 18回/min, SpO2 96%(RA)

【既往歴】

- 5年前: 原因不明の強膜炎
- 35歳の際に喘息
- 幼少期に虫垂炎にて手術

【アレルギー】 なし
【内服】 アムロジピン1T1×
【生活歴】 タバコ 15本×10年、アルコール(-)

33

St Luke's
Division of Respiratory Medicine

身体所見

口腔内: 咽頭発赤なし、潰瘍なし

頭部: 脱毛なし
顔面: 蝶形紅斑なし

・前頸部リンパ節: 触知

・眼球結膜: 貧血なし

腹部:
平坦・軟、圧痛なし
肋骨脊椎角 圧痛なし

・両側下肺野にfine crackle

・関節:

心音: S1→, S2→, S3→, S4→ (reg), no murmur

34

St Luke's
Division of Respiratory Medicine

検査所見

血算	生化学	免疫学的検査
WBC 6700/mm ³	Alb 3.3 g/dl	ANA >2560倍 (speckled)
SEG 75%	Cr 0.70 mg/dl	IgG 3103 mg/dL
L _y 17.0% (1139/mm ³)	T-bil 1.0 mg/dl	IgA 208 mg/dL
MONO 8.0%	LDH 396 IU/L	IgM 125 mg/dL
RBC 4.2x10 ⁴ /μl	AST 121 IU/L	C ₃ 125 mg/dL
Hb 12.0 g/dl	ALT 65 IU/L	C ₄ 33 mg/dL
Plt 12.2 x 10 ³ /μl	AMY 85 I/L	抗dsDNA抗体(RIA) 8 U/mL
ESR 99mm/hr	Na 136 mEq/L	抗Sm抗体 陰性
	K 3.9 mEq/L	抗SS-A/Ro抗体 64
	Ca 8.6 mg/dl	抗SS-B/La抗体 陰性
	P 2.7 mEq/L	抗カルジオリピン抗体 陰性
	CRP 13.28 mg/dL	抗β2GP1抗体 陰性
		ループス抗凝固因子 陰性
		MPO-ANCA 陰性
		Pro3-ANCA 陰性
		抗CCP抗体 0.7
		TSH 2.190 μIU/mL
		FT4 35 1.18 ng/dL

【尿検査】

U-SG 1.027
尿潜血 ±
尿蛋白 2+
Upro/Ucre 0.6
円柱 なし

凝固

PT-INR 1.01
aPTT 39.8 sec

St Luke's
Division of Respiratory Medicine

65歳女性 #1. 発熱＋多関節痛

RA患者における初診時の旧分類規準

	感度(%)	特異度(%)
① 朝のこわばり	68	65
② 3関節以上	80	43
③ MCP,PIP,手関節	81	46
④ 対称性	77	37
⑤ リウマチ結節	3	100
⑥ リウマトイド因子	59	93
⑦ 単純X線変化	22	98

Saroux A et al. Ability of the American College of Rheumatology 1987 Criteria to Predict Rheumatoid Arthritis in Patients With Early Arthritis and Classification of These Patients Two Years Later. Arth Rheum. 2001;44:2485-2491

65歳女性 #発熱＋多関節痛

ACR/EULAR 最新リウマチ分類基準 2010

7 > 6点

Ann Rheum Dis 2010 69: 1580-1588

65歳女性 #発熱＋多関節痛

ACR/EULAR 最新リウマチ分類基準 2010

より可能性の高い他の関節炎が考えられる

除外診断

Ann Rheum Dis 2010 69: 1580-1588

診断

米国リウマチ学会 SLE分類基準

- 蝶形(頬部)紅斑
- 円板状紅斑
- 光線過敏症
- 口腔内潰瘍
- 関節炎
- 神経障害 a) けいれん b) 精神障害
- 漿膜炎 a) 胸膜炎 b) 心膜炎
- 腎障害 a) 0.5g/日以上or 3+以上の持続性蛋白尿 b) 細胞性円柱: 赤血球、顆粒、尿細管性円柱
- 血液学的異常 a) 溶血性貧血 b) 白血球減少症(<4000/uL) c) リンパ球減少症(<1500/uL) d) 血小板減少症(<100000/uL)
- 免疫学的異常 a) 抗DNA抗体 b) 抗Sm抗体 c) 抗リン脂質抗体: 抗カルジオリピン抗体 ループスアンチコアグラント陽性 梅毒反応偽陽性
- 抗核抗体

SLEを示唆する所見

- 発熱
- 疲労感
- APTT延長
- ESR>>CRP
- 抗SS-A/Ro抗体 陽性
- Upro/Ucre:0.6

最終診断

全身性エリテマトーデス

参考資料 2

診断困難症例の情報収集・集約・分析・提供システムの開発

- 感染症における診断推論の一般的な流れの言語化・明瞭化：具体的な診断困難症例の検討 -

1) リンパ節腫大例

[症例提示：リンパ節腫脹症例①]59歳，男性

【現病歴】2月頃より微熱，咳嗽あり，近医内科受診．気管支炎の診断で処方あり（詳細不明）．3月になり，固形物の飲み込みにくさを感じ始め，近医耳鼻咽喉科を受診．とくに問題ないとの判断．4月上旬より右鎖骨上窩の腫脹に気づき，総合病院耳鼻科を受診し，CTにて両側鎖骨上リンパ節腫脹，頸部食道に3cmの腫瘤を認め，頸部食道がん，リンパ節転移の疑いで，4月中旬当院食道外科受診．リンパ節には可動性と圧痛があり，軟らかかったが，食道がんを前提とした精査を開始．上部消化管内視鏡では，胸部上部食道に壁外性の圧排，胸部中部食道に陥凹と伴う粘膜下隆起を認め，食道がんとしては非典型であった．生検組織は炎症性肉芽組織を認めるが悪性所見のない結果．4月末日に切除生検を施行．類上皮肉芽腫を認めた（乾酪性壊死は認めず）．リンパ節生検の結果を踏まえて，感染症内科受診となった．

【既往歴】痛風，痔核，不整脈（詳細不明），結核の曝露歴はなし

【経過】症状は慢性，進行性の経過で，4月上旬に気づいたリンパ節も感染症内科受診までに，経時的に増大傾向であった．CTでは傍気管・気管分岐部のリンパ節腫脹も伴っていた．生検後の創部より褐色の膿の流出があったため，結核の可能性を考え，その膿を抗酸菌検査（塗抹，培養，PCR）に提出．塗抹は陰性であったが，2日後に結核のPCR陽性が発覚．結核性リンパ節炎の診断に至った．約2週後に培養も陽性となった．

【考察】軟らかく，圧痛のある点は感染性のリンパ節腫脹を疑う．慢性経過である点や頸部・胸部にまたがる全身性のリンパ節腫脹である点は，一般細菌よりも結核を疑わせる．プライマリケア領域では多くが急性かつ良性のリンパ節腫脹で，自然軽快するため生検は不要な場合が多いが，本例のように慢性経過のリンパ節腫脹は生検を考慮すべきである．また60歳，鎖骨上窩リンパ節という点では，悪性腫瘍の可能性からもリンパ節生検は必要である．ただ病理検査のみではなく，切除検体の細菌学的検査が施行されれば，より診断は早くついたものと思われる．

症例 2

[症例提示：リンパ節腫脹症例②]75歳，女性

【現病歴】7月中旬頃より右頸部の腫脹に気づいた．近医内科を受診し，のどの腫れ（詳細不明）を指摘され，クラリスロマイシン処方されるも，腫脹は増大．8月上旬近医耳鼻咽喉科を受診し，口蓋扁桃の腫脹を指摘され，当院頭頸科受診．右扁桃腫大と右頸部腫瘍を認め，右扁桃の鉗子生検（組織診）および右頸部腫瘍のFNA：Fine Needle Aspiration（細胞診）およびCTを施行した．右扁桃の組織診では明らかな悪性所見はなく，頸部腫瘍のFNAは検体不良という結果であった．CTでは右中内深頸リンパ節が内部低吸収腫瘍として腫大（35mm）し，縦隔リンパ節も腫大していた（慢性細気管支炎の所見もあり反応性腫

大疑い)。1週間後、エコー下で頸部リンパ節に対するFNAを再施行するも、検体不良。1週間後、Core Needle Biopsy (組織診) 施行するも、壊死組織のみで診断つかず。1週間後にCore Needle Biopsyを再施行。腫瘍壊死の可能性もあったが確定には至らず。10月中旬に結核の可能性について、感染症内科を受診。

【既往歴】慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、知人の夫が結核性リンパ節炎 (20年前)

【経過】慢性細気管支炎による慢性咳嗽を認めたが、結核の可能性も十分に考えられた。喀痰抗酸菌検査および針生検後の創から得た膿性検体の抗酸菌検査を行ったが、いずれも陰性結果であった。切除生検 (Open Biopsy) を提案し、再度扁桃の鉗子生検と頸部リンパ節のFNAを施行し、原因がわからなければ、切除生検をする予定となった。鉗子生検では大きめの検体が採取できており、FNA検体は抗酸菌検査に提出した。扁桃の鉗子生検にて悪性リンパ腫 (びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫) の診断確定に至ったため、切除生検は不要となった。FNA検体の抗酸菌検査は陰性であった。梅毒検査 (RPR)、トキソプラズマIgM抗体、クリプトコッカス抗原などの血清検査も施行していたが陰性であった。

【考察】診断は生検組織の病理診断に頼らざるを得ないところはあるが、サンプリングエラーの危険が常に伴うことに注意が必要である。Fine Needle Aspirationのyieldは低く、とくにリンパ腫診断には不向きで、29%程度の診断率しかないという報告もある (J Clin Oncol. 2004 Aug 1;22(15):3046-52.)

2) 不明熱例

症例 1

[症例提示：不明熱症例①]78歳，男性

【現病歴】アトピー性皮膚炎に対しプレドニゾロン3mgの内服を3年以上継続していた。11月近医で右上葉肺癌、肝細胞癌の診断を受け、12月に当院紹介となる。肺癌治療を先行する方針となり1月中旬にプレドニゾロンは中止された。

開胸手術を2月中旬に行ったが、胸膜播種を認めたため肺切除は行わずに閉胸した。術前後より夕方になると38度代の発熱を認めた。2月末に退院するが、退院後も発熱と、倦怠感、上腕と肩の痛み、開口障害、食欲不振が悪化した。外来で採血検査と胸部単純写真を行うが、診断に至らず3月初めに精査入院となる。

【既往歴】高血圧、アトピー性皮膚炎、C型肝炎、

【採血検査異常】炎症反応高値 (CRP 21.76)、好酸球上昇、低Na血症

【経過】症状は多彩であった。肩の痛みや開口障害を認めたことからまたステロイド中止後であり、副腎不全も熱や倦怠感、低Naの原因と考えたが開口障害や手のこわばりの説明がつかず、深頸部膿瘍、リウマチ性多発筋痛症なども疑った。頭頸部MRIで異常は認めず、プレドニゾロン3mgを開始後すぐに症状は改善した。投与前に行ったACTH、コルチゾール検査は正常であった。

【考察】長期内服していたステロイドを中止に手術の侵襲も加わり、発熱、倦怠感が出現した。診察時に開口障害を認めたため、深頸部膿瘍やリウマチ性多発筋痛症+側頭動脈炎なども鑑別に入れた。開口障害は顎の自発痛と圧痛であり、側頭動脈炎に典型的な顎の跛行ではなく、深頸部も圧痛や腫脹を認めないことから非典型的な所見であった。ステロイド補充後から劇的に症状は改善したため副腎不全がすべての原因であったと考える。開口障害や上腕の痛みは副腎不全に伴う筋肉痛 (全副腎不全の10%に出ると報告あり) であった

ものと推測する。CRP 値も 21.76 と高値であり、CRP 高値＝細菌感染症と安直に考えるべきではない。副腎不全は多彩な症状を呈することをこの症例で学んだ。

症例 2

[症例提示：不明熱症例②]68 歳，男性

【現病歴】胃癌に対し 5 月に胃全摘、脾臓摘出施行。8 月より術後化学療法を開始。9 月初旬、下旬と 2 日間ほど悪寒戦慄を伴う発熱があった。いずれも自然に解熱。9 月末の CT で縦隔内リンパ節腫大を認めた。10 月初旬から熱が 2 週間続き外来で採血検査・血液培養・レボフロキサシンの処方を受けるが原因特定できず精査入院になる。体重も 4 か月で 6kg 減少した。

【既往歴】高血圧、高脂血症、高尿酸血症、前立腺肥大、心房細動
30 年前に仕事仲間が結核発症

【CT】右肺に結節影と粒状影、縦隔内は内部低吸収域である結節を認める。

【経過】肺の陰影と縦隔内リンパ節腫大があり、結核性リンパ節炎+肺結核、転移性リンパ節炎を鑑別に考えた。熱を複数回繰り返していることから、感染性心内膜炎なども鑑別とした。痰の抗酸菌塗抹検査で 1 回抗酸菌陽性となったが、残り 2 回の抗酸菌塗抹検査および PCR は 3 回陰性であった。培養結果は 3 回とも陰性であった。レボフロキサシンを事前に投与されていることから、痰の検査を持って結核の否定は困難と考えた。縦隔膿瘍の可能性に対しアモキシシリン投与のうち、10 月末に解熱し退院した。11 月中旬から再度発熱し入院。CT では肺野陰影は消失し、縦隔リンパ節はさらに腫大していた。腫瘍による熱を考えナプロキセンを開始し、解熱。縦隔リンパ節の生検から腫瘍転移と判明。化学療法施行後リンパ節は縮小し、ナプロキセン中止後も熱は出ていない。

【考察】肺野にも病変を認めた点、レボフロキサシン投与後であったため、結核の否定に難渋した。また腫瘍熱であったが自然解熱や抗菌薬投与後の解熱繰り返していたため、診断に苦慮した。

全体の考察・結論

1) リンパ節腫大

症例 1 はリンパ節結核の事例である。プライマリケア領域では多くが急性かつ良性のリンパ節腫脹で、自然軽快するため生検は不要な場合が多いが、本例のように慢性経過のリンパ節腫脹は生検を考慮すべきである。本例は 60 歳という年齢や、悪性疾患で腫大しやすい鎖骨上窩リンパ節腫大があることなどより、悪性腫瘍の可能性からもリンパ節生検は必要であった。ただし問題となったのは、このような場合に悪性疾患のみが鑑別疾患とされ、肝心のリンパ節検体に微生物学的な検索の対象とならなかったことである。切除検体の細菌学的検査が施行されれば、結核性リンパ節炎との診断はより早くついたものと思われる。しかしおそらく生検の時点で結核性リンパ節炎を鑑別に挙げられなかったこそ検索がなされなかったものであり、なぜこの時点で結核を鑑別に思い出せなかったかという課題は残る。症例 2 は、リンパ節腫大の病理学的検索におけるいわゆるサンプリングエラーの問題を提示している。リンパ節腫大の診断は生検組織の病理診断に頼らざるを得ないところはあるが、サンプリングエラーの危険が常に伴う。特に Fine Needle Aspiration の yield は低く、とくにリンパ腫診断には不向きで、29%程度の診断率しかないという報告もある (J Clin

Oncol. 2004 Aug 1;22(15):3046-52.)。生検であれば方法を問わないというわけではなく、必要な結果を得るためにはその方法も適切に選択する必要がある。

2) 不明熱

症例1は筋骨格系の多彩な症状と発熱を呈したが、最終的に副腎不全と診断された症例である。問題となったのはCRP値も21.76と高値であり、これにより当初細菌感染症と捉えられた点である。不明熱の鑑別診断においては主に感染・リウマチ性疾患・悪性疾患・その他の疾患が含まれるが、いずれもCRPなどの炎症マーカーは上昇しやすい。つまりこの状況におけるCRPの診断特異性は低く、疾患の鑑別には役立たないことと、この知識がなければCRP上昇を安易に感染が原因と捉えてしまうリスクがあることを踏まえておく必要がある。

症例2は最終的に腫瘍熱と判断された事例である。本事例では1)リンパ節腫大例に安易に抗菌薬を処方すると診断過程をかく乱させる、2)腫瘍熱は他の要因の除外をし、なおかつ典型的な腫瘍熱の臨床像を把握していなければ診断に到達できない、という二つの問題点を提示している。

まとめ（報告書より再掲）

今回検討した事例ではリンパ節腫大・不明熱の症例において、診断遅延の原因となったエラーに着目した。提示されたエラーは日常診療上で遭遇する頻度が高いものである。このように診断上起こしやすい典型的なエラーというものが存在することが知られている。今回の事例検討のみで各症候の診断過程におけるエラーを網羅できるわけではないが、更に事例の検討を重ねることで診断上の他のエラーも抽出することが可能と思われる。ひいてはそれらのエラーを回避するための方策を提示し、本研究の診断支援ツールの一部として、診療の流れを概念化して提示すれば（例：アルゴリズム）、さらに診療上有用であると思われる。

病態解明に向けた原因不明先天異常バイオバンク構築と 潜在的ゲノム構造異常解析

研究分担者 羽田 明（千葉大学大学院医学研究院教授）
稲澤 讓治（東京医科歯科大学難治疾患研究所教授）

研究要旨

全国 23 の医療機関によるコンソーシアムで、染色体核型正常かつ臨床的に診断不明である多発奇形を伴う発達遅滞症例を対象として症例を収集し、独自開発の BAC アレイを用いて解析を行った。1 次スクリーニングでは既知染色体異常症の原因領域と全染色体のサブテロメア・傍セントロメア領域に特異的な BAC を収載した診断型アレイである GDA アレイを、2 次スクリーニングでは全ゲノム型 BAC アレイである WGA アレイを使用した。これまでに解析した 536 症例中、GDA では 54 例(10.1%)に、陰性例を対象とした WGA では 48 例(13.8%)に疾患に関連するゲノム構造異常を検出し、臨床的有用性を明らかにした。また、詳細な解析により CASK 遺伝子変異による新規の症候群を提唱することができた。

A. 研究目的

本研究の目的は、臨床現場で多くの症例を経験する、染色体核型正常かつ臨床的に診断不明である多発奇形を伴う発達遅滞 (MCA/MR) 症例において、染色体検査では検出できない微細ゲノム構造異常がどの程度、存在するかを明らかにする事である。独自に開発した BAC アレイ CGH 技術の有用性と臨床検査としてどの様なプラットフォームが応用可能であるのかを検討し、臨床や研究に寄与する事をめざす。

B. 研究方法

全国の遺伝医療を実施している 23 施設の臨床遺伝専門医と形成したコンソーシアムにおいて MCA/MR 症例を収集し、アレイ解析を実施する。アレイ CGH を主要な解析手段とし、ゲノムコピー数変化 (copy number variants; CNV) をスクリーニングする。解析対象となるのは、臨床的に診断不明、あるいは既知の症候群としては非定型的な症状を示し、染色体核型正常である MCA/MR である。

まず、既知染色体異常症の原因領域と全染色体のサブテロメア領域に特異的な BAC を収載した既知先天異常症診断型アレイである MCG Genome Disorder array (GDA) による 1 次スクリーニングを行い、陰性症例に対して全ゲノムを 4523 個の BAC でカバーする全ゲノム探索型アレイである Whole Genome Array-4500 (WGA) による 2 次スクリーニングを施行する。このことにより、既に疾患のエンティティーが確立された症候群の迅速な診断と、病因性が不明である CNV に対しての詳細な検討が期待できる。

病因性が不明である CNV に対しては、以下のような方法で検討を行った。① FISH 法や定量 PCR などによるゲノム構造異常の詳細な解析、② 両親・家族解析による当該 CNV が一般健常者集団にも出現しうるものであるか否かの検討、③ 文献やデータベースへの照応によるゲノム異常と疾患との関連の判断、④ RT-PCR や Northern blotting などを用いた発現解析。これらの検討を経て疾患との関連が強く疑われる遺伝子に対しては、マウス

やゼブラフィッシュなどのモデル動物の作製、類似の phenotype を示す患者集団における変異解析などを行い、疾患形成の原因となりうる遺伝子の同定を目指す。

また、これらの成果を基盤として、ゲノム異常と表現型の関連 (genotype-phenotype) を明らかにしてゆくためにバイオリソースならびに疾患データベースの拡充を図ってゆく。(倫理面への配慮)

本計画研究は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成13年3月29日文科科学省・厚生労働省・経済産業省共同告示第1号)(平成16年12月28日全部改正)(平成17年6月29日一部改正)」が定めるA群ならびにB群試料等に相当するヒト細胞を用いるため、「ヒトゲノム研究に関する基本原則」(科学技術会議生命倫理委員会)を十分理解し、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。本研究で用いられるヒト試料は、東京医科歯科大学難治疾患研究所ならびに臨床施設において倫理審査委員会にて承認された手続きに基づき収集され、具体的には、臨床施設でインフォームドコンセントを取得され、匿名化処理が施された後、東京医科歯科大学・難治疾患研究所の細胞ならびにDNAバンクに供与され、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に用いられるため、個人情報漏洩することはないシステムが担保されている。

C. 研究結果

我々は2005年10月～2009年9月の4年間は科学技術振興機構(JST)CRESTおよび新エネルギー・産業総合開発機構(NEDO)、2010年10月から2011年2月までは当該厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)の支援のもとに、全国23の医療機関と形成したコンソーシアムをとおして、536例の症例収集を行ってきた。

1次スクリーニングでは536例中54例(10.1%)に疾患に関連するCNV(pathogenic CNV; pCNV)を検出した。2次

スクリーニングでは現在までに349例の1次スクリーニング陰性症例を解析し、48例(13.8%)がpCNVを有すると判断した(図1, 2)(Hayashi et al. 2010)。なお、GDAは2009年より(株)BML・富士フィルムに技術移転し、一般受託を開始している。また、これらの陰性症例の中から2次スクリーニングにおいてpCNV以外に合計17例においてCNVを検出した。これらのCNVを種々の方法で検討し、一般健常者集団の中にも見出されるものをbenign CNV、現時点では臨床的意義が不明なものをvariant of uncertain significance (VOUS)とした。その結果、17例中9例がbenign CNV、6例がVOUSであることがわかった(図1)。以上の2次スクリーニングで検出されたCNVの評価過程を図2に記載した。

一方、症状の似た症例を集積することにより、新しい症候群の提唱を試みた。発端は小頭症・小脳脳幹部低形成を伴う精神遅滞(MR/MICPCH)女児の解析によりXp11.3-p11.4のヘテロ欠失を見いだした事である。欠失領域に存在する遺伝子を調べることにより、女性におけるCASK遺伝子のハプロ不全が上記の病態を引き起こしている可能性を指摘した(Hayashi et al. 2008)。その後、他の研究グループがCASK変異により同様の表現型を示すと報告したことを受け、MR/MICPCHを呈する女児10例を収集してCASK遺伝子を解析した。その結果、全例にCASK異常が検出された。遺伝子異常の内訳はナンセンス変異、スプライシング異常によるフレームシフト変異、ヘテロ欠失、遺伝子内重複によるtruncationであり、いずれもCASKのハプロ不全の原因となっていることを明らかにした(図3)。これによりCASKのハプロ不全により引き起こされるMR/MICPCHという症候群を提唱することができた(Hayashi et al. 投稿中)。

D. 考察

従来、先天異常疾患の診断は、主に臨床症状と染色体検査、生化学的検査を手がかりと

して行われてきたが、確定診断に至らない症例も多い。先天異常を有する出生児のうち60～70%は原因が不明であると言われている。従来から行われてきたG分染による染色体核型分析の解像度はいわゆるバンドレベルの最小でも5～10Mb程度にとどまるため、それ以下の微細なゲノムコピー数異常を検出することは不可能である。アレイCGHはこのような染色体微細構造異常を高精度・高密度に検出することのできるツールであり、先天異常疾患の領域でも近年広く用いられつつある。一方でアレイCGHによる解析の進展に伴い、一般健常者集団にも相当数のCNVが存在し、さらにde novo CNVも個人あたり少なくとも2, 3個は存在することも明らかになってきている (Lee et al., 2007)。このためにアレイCGHで検出されたCNVの臨床的意義の検討は必須となる。

本研究において、原因不明であったMCA/MR症例に対して診断型アレイと全ゲノムアレイを用いて二段階スクリーニングを行うことにより、1次スクリーニングでは既知の疾患とサブテロメア異常を迅速に診断して臨床に寄与しつつ、2次スクリーニングでは検出されたCNVの臨床的意義を詳細に検討することができた。結果として1次スクリーニングでは全体の10.1%に、2次スクリーニングでは13.8%にpCNVを検出した。このことは、染色体核型正常かつ臨床的に診断不明であるMCA/MR症例の約1/4において疾患原因を同定できる可能性を示唆している。また、2次スクリーニングで検出したCNVを、pCNV, Benign CNV, VOUSに系統的に分類するフローを開発した。これらの成果は当教室で推進しているgenotype-phenotypeデータベースの拡充に寄与し、先天異常疾患の臨床・基礎研究の両面における重要なリソースになることが期待される。また、MCA/MRはゲノム異常に端を発し胎生期よりphenotypeが形成されてくる疾患であるため、これらの疾患原因探索はヒトの発

生発達の機序解明に貢献し、生命科学の発展に寄与することが期待できる。今回、1例のMR/MICPCH症例から、表現型の似た症例を集めて解析することにより、新しい症候群を提唱できたことは本研究の戦略が極めて有用であることを示している。

E. 結論

アレイCGHを適切に運用することで、先天異常疾患の臨床ならびに原因探索の両面において有意義な成果を挙げることができた。

【研究協力者】（敬称略）

旭川医大：蒔田芳男

東京医科歯科大学難治疾患研究所：

林 深, 本田尚三, 岡本奈那, 井本逸勢

F. 研究発表

1. 論文発表

Hayashi S, Imoto I, Aizu Y, Okamoto No, Mizuno S, Kurosawa K, Okamoto Na, Honda S, Araki S, Mizutani S, Numabe H, Saitoh S, Kosho T, Fukushima Y, Mitsubuchi H, Endo F, Chinen Y, Kosaki R, Okuyama T, Ohki H, Yoshihashi H, Ono M, Takada F, Ono H, Yagi M, Matsumoto H, Makita Y, Hata A, Inazawa J: Clinical application of array-based comparative genomic hybridization by two-stage screening for 536 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies. *J Hum Genet.* 2010 [Epub ahead of print]

Honda S, Hayashi S, Imoto I, Toyama J, Okazawa H, Nakagawa E, Goto YI, Inazawa J: Copy-number variations on the X chromosome in Japanese patients with mental retardation detected by array-based comparative genomic hybridization analysis. *J Hum Genet.* 55:590-9.2010

Honda S, Orii K, Kobayashi J, Hayashi S, Imamura A, Imoto I, Nakagawa E, Goto Y, Inazawa J: Novel deletion at Xq24 including the UBE2A gene in a patient with X-linked mental retardation. *J Hum Genet.* 55:244-7. 2010

Hayashi S, Mizuno S, Migita O, Okuyama T, Makita Y, Hata A, Imoto I, Inazawa J. The CASK gene harbored in a deletion detected by array-CGH as a potential candidate for a gene causative of X-linked dominant mental retardation. *Am J Med Genet.* 146A, 2145-2151, 2008

Hayashi S, Okamoto N, Yoshio Makita Y, Hata A, Imoto I, Inazawa J. Heterozygous Deletion at 14q22.1-q22.3 including the *BMP4* gene in a Patient with Psychomotor Retardation, Congenital Corneal Opacity and Feet Polysyndactyly. *Am J Med Genet.* 146A, 2905-2910, 2008

2. 学会発表

Hayashi S, Okamoto N, Mizuno S, Chinen Y, Takahashi J, Makita Y, Hata A, Imoto I, Inazawa J. The CASK gene mutation in ten Japanese cases with severe mental retardation, microcephaly, and disproportionate pontine and cerebellar hypoplasia. The American Society of Human Genetics 60th annual meeting, Washington DC, November 2-6, 2010

Honda S, Hayashi S, Kobayashi J, Imoto I, Nakagawa E, Goto Y, Inazawa J: Exploration of genes related to X-linked mental retardation by BAC-based X-tiling array. The American Society of Human Genetics 60th

annual meeting, Washington DC, November 2-6, 2010

Hayashi S, Honda S, Mizuno S, Okamoto N, Makita Y, Hata A, Imoto I, Inazawa J: Analyses of 499 cases of multiple congenital anomalies with mental retardation using array-CGH for investigation and diagnosis. 59th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics 2009 (Honolulu, Hawaii USA) 21/October/2009

Honda S, Hayashi S, Imoto I, Toyama J, Okamoto N, Kurosawa K, Nakagawa E, Goto Y, Inazawa J: Exploration of genes related to X-linked mental retardation (XLMR) by BAC-based X-tiling array. 59th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics 2009 (Honolulu, Hawaii USA) 21/October/2009

林深, 岡本奈那, 本田尚三, 井本逸勢, 蒔田芳男, 羽田明, 稲澤讓治: 複数のゲノムアレイによる先天異常疾患におけるゲノム評価. 日本人類遺伝学会第 55 回大会. 大宮ソニックシティ. 埼玉. 2010 年 10 月 28 日

小林淳也, 本田尚三, 林深, 井本逸勢, 折居恒治, 今村淳, 中川栄二, 後藤雄一, 稲澤讓治: UBE2A を含む Xq24 のゲノム欠失により特徴的な臨床症状を示した男児例. 日本人類遺伝学会第 55 回大会. 大宮ソニックシティ. 埼玉. 2010 年 10 月 28 日

本田尚三, 林深, 小林淳也, 井本逸勢, 中川栄二, 後藤雄一, 稲澤讓治: BAC-based X-tiling array を用いた X 連鎖性精神発達遅滞(XLMR)の原因遺伝子探索. 日本人類遺伝学会第 55 回大会. 大宮ソニックシティ. 埼玉. 2010 年 10 月 29 日

井本逸勢, 春木茂男, 小崎健一, 松井毅, 河内洋, 小松周平, 村松智輝, 嶋田裕, 河野辰幸, 稲澤讓治: 食道扁平上皮癌において高頻度に発現抑制を受ける新規癌抑制遺伝子候補 Protocadherin 17(PCDH17). 日本人類遺伝学会第 55 回大会. 大宮ソニックシティ. 埼玉. 2010 年 10 月 29 日

岡本奈那, 林深, 本田尚三, 小栗泉, 長谷川知子, 小崎里華, 井本逸勢, 蒔田芳男, 羽田明, 森山啓司, 稲澤讓治: 新規症候群の可能性のある 10p12.1-p11.23 欠失の 2 症例. 日本人類遺伝学会第 55 回大会. 大宮ソニックシティ. 埼玉. 2010 年 10 月 28 日

本田尚三, 林深, 井本逸勢, 當山潤, 岡本伸彦, 黒澤健司, 中川栄二, 後藤雄一, 稲澤讓治: BAC-based X-tiling array を用いた X 連鎖性精神発達遅滞 (X LMR) の原因遺伝子探索. 日本人類遺伝学会第 54 回大会. グランドプリンスホテル高輪. 東京. 2009 年 9 月 24 日

林深, 岡本奈那, 本田尚三, 蒔田芳男, 羽田明, 井本逸勢, 稲澤讓治: アレイ CGH を用いた多発奇形を伴う精神遅滞症例解析の 4 年間の実績. 日本人類遺伝学会第 54 回大会. グランドプリンスホテル高輪. 東京. 2009 年 9 月 24 日

林深, 岡本伸彦, 水野誠司, 小野正恵, 小崎里華, 奥山虎之, 知念安紹, 蒔田芳男, 羽田明, 井本逸勢, 稲澤讓治: 小頭症と小脳脳幹部低形成を伴う発達遅滞 12 例における CASK 遺伝子の解析. 日本人類遺伝学会第 54 回大会. グランドプリンスホテル高輪. 東京. 2009 年 9 月 24 日

井本逸勢, 松村聡, 小崎健一, 有井滋樹, 稲澤讓治: ゲノムワイドな統合的 DNA メチル化異常解析による肝癌抑制遺伝子候補探索.

日本人類遺伝学会第 54 回大会. グランドプリンスホテル高輪. 東京. 2009 年 9 月 26 日

岡本奈那, 林深, 黒澤健司, 水野誠司, 蒔田芳男, 羽田明, 井本逸勢, 森山啓司, 稲澤讓治: 新規症候群の可能性のある 10q24 微細欠失を伴う 2 症例の報告. 日本人類遺伝学会第 54 回大会. グランドプリンスホテル高輪. 東京. 2009 年 9 月 24 日

G. 知的財産権の出願・登録状況

(※予定を含む)

1. 特許取得

2009.3.27 特許第 4280878 号, MASL1 癌遺伝子 (1999/1/28 特許出願平 11-20696, 特許公開 2000-217578)

2. 特許出願(国内)

- 2010.3.3 「癌の検出方法および抑制方法」, 稲澤讓治・小崎健一・井本逸勢・古田繭子有井滋樹, 富士フィルム株式会社・国立大学法人東京医科歯科大学, 特願 2010-046564
- 2010.2.26 「食道癌の検出又は予後の予測のための方法及び食道癌抑制剤」, 稲澤讓治・井本逸勢・春木茂男, 富士フィルム株式会社・国立大学法人東京医科歯科大学, 特願 2010-0418257
- 2009.5.27 「核酸マイクロアレイの異常スポットを検出する方法」, 金原秀行・吉田淳哉・稲澤讓治・井本逸勢, 富士フィルム株式会社・国立大学法人東京医科歯科大学, 特願 2009-12816262
- 2009.5.26 「核酸マイクロアレイを用いた解析方法」, 氏原大・金原秀行・稲澤讓治・井本逸勢, 富士フィルム株式会社・国立大学法人東京医科歯科大学, 特願 2009-126780
- 2009.5.26 「核酸アレイ及び核酸アレイの識別方法」, 石井靖幸・吉田淳哉・氏原

- 大・三好隼人・岩木義英・稲澤譲治・井本逸勢，富士フィルム株式会社・国立大学法人東京医科歯科大学，特願 2009-126894
6. 2009.5.1「薬剤耐性マーカーおよびその利用」，井上純・稲澤譲治，稲澤譲治・富士フィルム株式会社，特願 2009-111725
7. 2009.3.25「食道癌の検出方法及び抑制剤」，井上純・井本逸勢・稲澤譲治，国立大学法人東京医科歯科大学・富士フィルム株式会社，特願 2009-0739987
8. 2009.3.11「BAC クローンを用いる尿路上皮癌の発生リスク評価方法及び予後予測方法」，金井弥栄・新井恵吏・西山直隆・稲澤譲治，(財)ヒューマンサイエンス財団・国立大学法人東京医科歯科大学，特願 2009-058156
9. 2009.3.3「精神遅滞を伴う多発性奇形症候群の判別方法」，稲澤譲治・井本逸勢・林深・会津善紀，国立大学法人東京医科歯科大学・株式会社ビーエムエル・富士フィルム株式会社，特願 2009-049864
10. 2009.2.2「医薬組織物，および腫瘍の治療用薬剤」，大木理恵子・川瀬竜也・柴田龍弘・田矢洋一・油谷浩幸・稲澤譲治・田代文夫，財団法人ヒューマンサイエンス振興財団・国立大学法人東京医科歯科大学・学校法人東京理科大学，特願 2009-022048(P08-047)
3. 特許出願(海外)
[米国]
1. 「核酸マイクロアレイの異常スポットを検出する方法」金原秀行・吉田淳哉・氏原大・稲澤譲治・井本逸勢，国立大学法人東京医科歯科大学・富士写真フィルム株式会社，2010.5.26，12/787,953 特願 2009-128162
2. 「食道癌の検出方法及び抑制剤」稲澤譲治・井本逸勢・小松周平・小崎健一・津田均，国立大学法人東京医科歯科大学・富士写真フィルム株式会社，2010.3.24，12/730,919，特願 2009-073998
3. 「神経芽腫の検出方法」稲澤譲治・井本逸勢・井上純，国立大学法人東京医科歯科大学・富士写真フィルム株式会社，2009.9.28，12/568,569，特願 2008-275176
4. 「甲状腺癌の検出方法」稲澤譲治・井本逸勢・石原孝也・津田均，国立大学法人東京医科歯科大学・富士写真フィルム株式会社，2009.7.15，12/503,434，特願 2008-184982
5. 「癌の検出方法及び癌抑制剤」稲澤譲治・小崎健一・井本逸勢，国立大学法人東京医科歯科大学・富士写真フィルム株式会社，2009.1.22，12/357,894，特願 2008-012256
- [EP]
1. 「核酸マイクロアレイの異常スポットを検出する方法」金原秀行・吉田淳哉・氏原大・稲澤譲治・井本逸勢，国立大学法人東京医科歯科大学・富士写真フィルム株式会社，2010.5.27，10164051.4 特願 2009-128162
2. 「癌の検出方法及び癌抑制剤」，稲澤譲治・小崎健一・井本逸勢，国立大学法人東京医科歯科大学・富士写真フィルム株式会社，2009.1.23，09151217.8，特願 2008-012256
- [CN]
1. 「核酸マイクロアレイの異常スポットを検出する方法」，金原秀行・吉田淳哉・氏原大・稲澤譲治・井本逸勢，国立大学法人東京医科歯科大学・富士写真フィルム株式会社，2010.5.27，201010193364.8 特願 2009-128162
4. その他
特になし

図 1. アレイ CGH を用いた MCA/MR536 例の解析

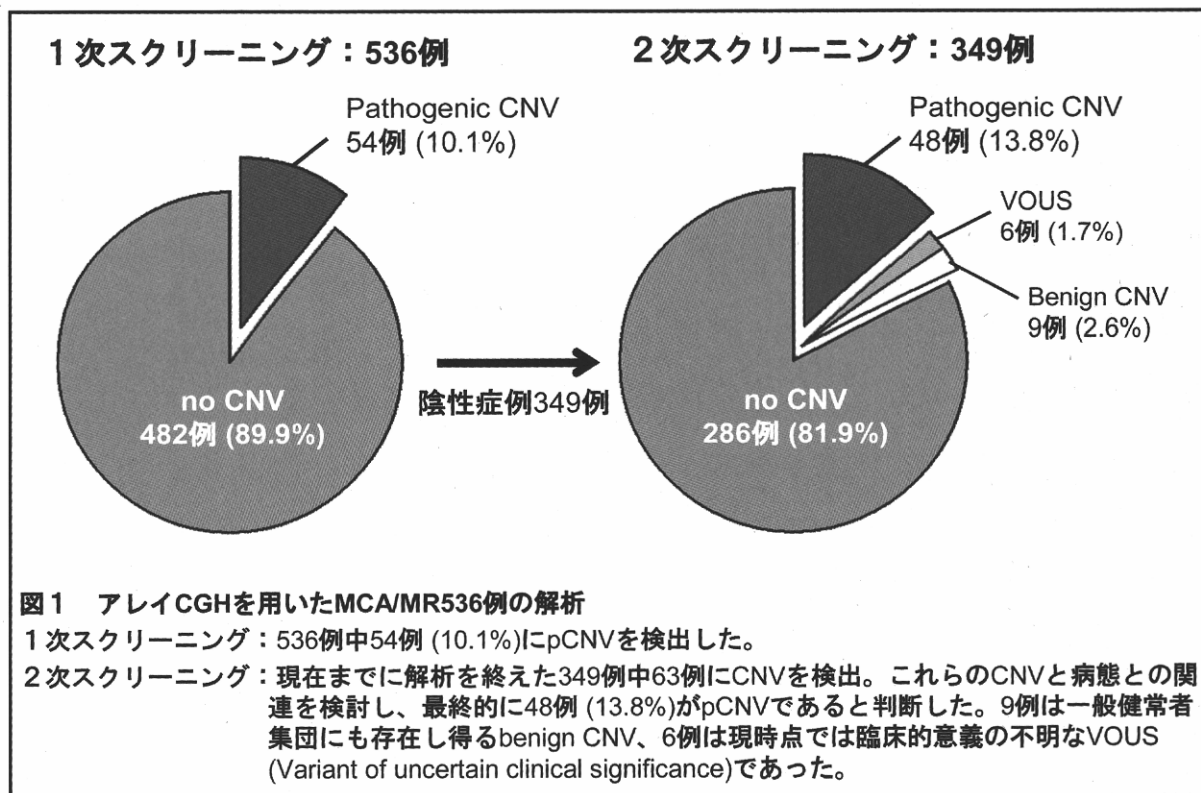


図 2. 2次スクリーニングにおいて検出された CNV の評価

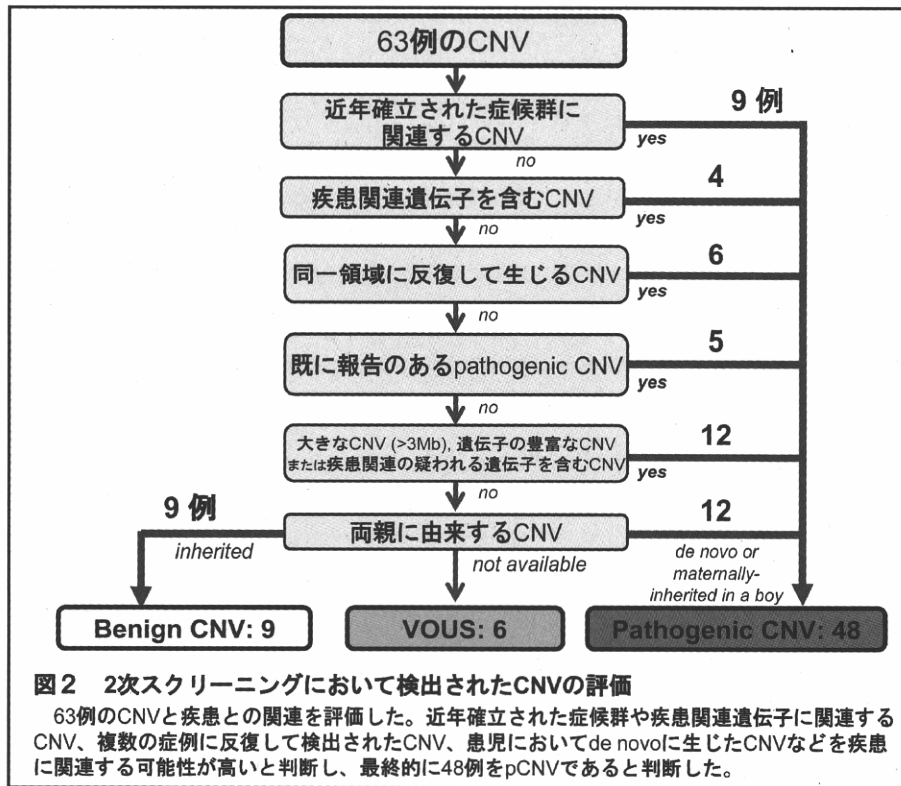
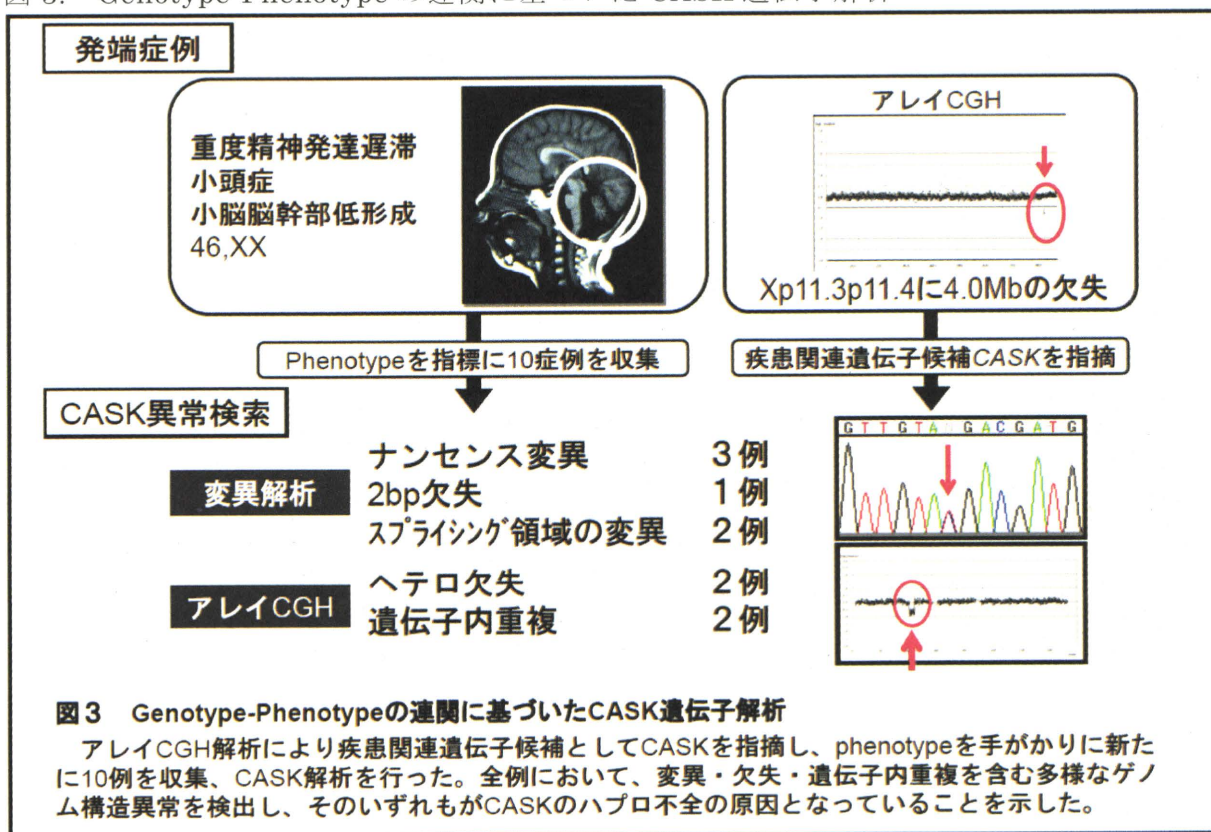


図 3. Genotype-Phenotype の連関に基づいた CASK 遺伝子解析



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

難病に関する技術評価の手法の開発

研究分担者 山岡 和枝（国立保健医療科学院技術評価部開発技術評価室長）
高橋 邦彦（国立保健医療科学院技術評価部主任研究官）
飛田 英祐（医薬品医療機器総合機構新薬審査第一部審査専門員）

研究要旨

これまでに行われてきた難病における臨床研究を技術評価・統計学的評価方法という観点から体系的に分類し、難病特有の評価における問題点を大別した。さらに疾患別に難病患者を対象としたこれまで報告された臨床研究における問題の整理と、それに対処するための統計解析手法について検討を行った。具体的には、難病指定 130 疾患についての国内で現在までに実施された各疾患の研究班における研究報告データ、研究成果において提示されている文献について情報収集を行った。難病情報センターの HP に集積されている研究班による報告書からはこれまでの難病研究班での研究成果の統計から総合的に難病研究を、また、臨床研究〔試験〕情報検索ポータルサイトからは現在の難病研究の研究状況をとらえ、その充足・不足の実態を明らかにした。一方、新薬承認審査報告書等からは難病における新薬開発状況を統計的にとらえ、オーファン・ドラッグ問題としての難病研究の充足・不足の実態を明らかにした。以上から診断・治療・新薬開発という観点から総合的に難病研究をとらえ、難病研究の成果についての情報が統計的にまとめられ、これらの情報は、今後の難病研究の方向性を検討する一助となることが期待される。

A. 研究目的

難病における臨床研究の主な特徴として、エビデンスの確立の難しさ、「難病」特有の難しさとして標準化とグローバル化の困難さがある。特に難病の中でも、オーファン（希少疾病）については、患者数が少ない（5 万人以下）、難病特有の問題（臨床症状の多様性、診断基準、評価項目など）、臨床試験の実施が困難な疾患が多いことが挙げられる。

本研究では、国内外の臨床研究等の成果を踏まえた EBM に基づく診断、治療、介護技術の評価をめざして、本年度は、エビデンスの量と質、無作為化比較試験（Randomized controlled trial; RCT）はどのくらいあるか、など、臨床研究の実態を明らかにするために、難治性疾患克服研究事業の 130 疾患における

各研究班の研究報告データの調査、臨床試験の実施状況の把握、効能・効果として承認取得した新薬の調査を行い、新たな診断、治療法の開発が早急に必要と考えられる領域、分野の特定を行い、今後の方向性を検討するための情報を提供することを目的とした。これまで研究班ごとに検討がなされてきているものの、難病全体を見渡して評価した研究はなく、報告件数という視点からとらえた情報は今後の施策に資することが期待される。

B. 研究方法

(1) 各研究班の研究報告データの調査

難治性疾患克服研究事業の 130 疾患の研究班報告書（2010 年 3 月まで）に記載されている「治療法（予防法を含む）の開発について」

の研究成果（研究時期、内容、文献）を疾患ごとにまとめた一覧を作成する。特に収集する情報は、研究班が独自に解明・開発し、研究事業として公表した件数、および上記以外で、国内外を問わず研究成果の現在の主な状況を把握する。

(2) 臨床試験の実施状況の把握

国立保健医療科学院で運用している日本の3登録センター（大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）、財団法人日本医薬情報センター（JAPIC）、社団法人日本医師会治験促進センター（JMACCT））に登録された臨床研究〔試験〕情報を横断的に検索できる臨床研究〔試験〕情報検索ポータルサイト及びWHO International Clinical Trials Registry Platform（ICTRP）Search Portal、ClinicalTrials.govなどの試験情報登録サイトから検索した臨床試験の実施状況、情報を把握する（DB_B）。

(3) 効能・効果として承認取得した新薬の調査

JAPICが運用している「日本の新薬 新薬承認審査報告書データベース」より、難治性疾患克服研究事業の130疾患名で検索し、日本で承認された治療薬の検索結果データベース（DB_C）を作成する。

(4) 承認取得した薬剤の調査

JAPICからの日本で承認されている難病に対する効能を取得した治療薬の検索結果データベース（DB_C）より、承認された治療薬の名称（販売名、一般名、効能・効果、開発企業、承認日）等の情報をまとめたデータベース（DB_D）を作成する。

(5) Cochrane Library によるレビュー文献数調査

Cochran Library

(<http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html>)において、難治性疾患克服研究事業の130疾患名に対するキーワード検索

を実施し、検索されたシステマティックレビュー、臨床試験数の調査結果の情報をまとめた（DB_E）を作成する。

（倫理面への配慮）

本研究においては、臨床試験そのもの（ヒトによる介入試験）を実施するものでないため対象外となる。

C. 研究結果

(1) 研究班報告書データベース（DB_A）

難治性疾患克服研究事業の130疾患の研究班報告書に記載されている「治療法（予防法を含む）の開発について」の研究成果（研究時期、内容、文献）の要約を作成した（資料1）。これをベースに疾患ごとに、研究班が独自に解明・開発し、研究事業として公表した件数、および上記以外で、国内外を問わず研究成果の現在の主な状況について情報を収集し、一覧にまとめた（付表1以下、DB_Aと記す）。総報告数は632件であり、これらの報告数を14疾患領域別に、各領域における疾患数とそのなかで1件以上報告された疾患数により総合的に難病研究をとらえ、難病研究の診断・治療・新薬開発での充足・不足の実態について検討したところ、骨・関節系疾患116件（1件以上報告された疾患数/各領域における疾患数：4疾患/6疾患）が最も多く、中でも特発性大腿骨頭壊死症は102件と、群を抜いていた。これは初代研究班発足時から現在（2010年3月）までの間の報告としているため、昭和52年からのものが報告されており、報告件数だけは多かったと考えられる。次いで神経・筋疾患103件（同：21疾患/27疾患）で、このなかでは重症筋無力症が20件と多かった。次は消化器系疾患100件（同：9疾患/10疾患）で、このなかでは肝外門脈閉塞症が19件あった。これらの3つが14疾患領域のなかの総報告数の約半数を占めていた（図1、図2）。なお、各領域での1件以上報告された疾患の割合では、17疾患を含む内分

泌尿系疾患で 11 疾患と含む疾患数が多い割には報告件数のある疾患数が少なかった。

上記以外で国内・国外を問わず、研究成果の主な状況を図4に示す。総報告数411件中、神経・筋疾患が94件と最も多く、次いで消化器系疾患(60件)、免疫系疾患(51件)となっていた。ここでも各領域での1件以上報告された疾患の割合では、17疾患を含む内分泌系疾患で9疾患とやはり報告件数のある疾患数が少なかった。

研究班報告における14疾患領域別の治療法の開発報告件数(計1040件)と公表文献数(計565件)を図4に示す。神経・筋疾患が両者とも最も多く、次いで骨・関節系疾患、消化器系疾患が比較的多かったが、骨・関節系疾患は総報告件数と公表論文数ともに多いのが特徴的であり、報告件数と論文として公表した報告件数のバランスがとれているといえよう。

(2) 臨床試験の実施状況

ポータルサイトで難治性疾患克服研究事業の130疾患を対象疾患として検索した結果から疾患ごとに件数をまとめたものが付表2

(DB_B)である。領域ごとの件数を図5に示すが、総件数は257件であり、なかでも消化器系疾患(同:8/13)が計70件あった。疾患では潰瘍性大腸炎が31件、クローン病が26件と多かった。次いで神経・筋疾患領域が57件(同:10/32)で、パーキンソン病が30件と多かった。免疫系疾患は計39件(同:10/14)で、全身性エリテマトーデスが13件みられた。

(3) 効能・効果として承認取得した新薬の調査

日本医療情報センター(JAPIC)で公開している「日本の新薬 新薬承認審査報告書データベース」において、1998年1月～2010年9月までに更新されている承認審査報告書から、難治性疾患克服研究事業の130疾患を対象疾患として検索した結果で表示された薬剤のうち、該当する対象疾患の効能・効果を取得した審査報告の件数(=承認された薬剤数)を

べ疾患ごとに件数をまとめたものが付表3

(DB_C)である。これより14疾患領域別に新薬承認数をまとめたものが図6であり、さらに図7には疾患ごとに表示した。

130疾患に対する検索結果、延べ60薬剤が確認された。内訳は神経・筋疾患領域では17薬剤(同:8/32)で、このなかではパーキンソン病、ライソゾーム病がそれぞれ各4薬剤であった。次いで呼吸器系疾患が12薬剤で(同:2/10)で、このなかではびまん性汎細気管支炎が8薬剤、肺胞低換気症候群が4薬剤であった。このほか免疫系領域(同:2/14)、内分泌領域(同:3/17)、代謝系領域(同:1/3)、消化器系領域(同:3/13)、免疫系疾患同:2/14)がそれぞれ5薬剤となっていた。

以上、DB_A(研究班独自)、DB_B、DB_Cにおける疾患領域別の状況をまとめたものが図8である。呼吸器系疾患の新薬承認数が研究班報告(独自)、ポータルサイトでの報告数に比べて相対的に多い傾向が見られた。

一方で、研究班報告(独自)、ポータルサイトおよび新薬承認ともに検索結果が0件であった疾患をまとめると次のようになった。

- 免疫系疾患
 - 成人ステイル病
- 内分泌系疾患
 - 下垂体性TSH分泌異常症
 - 副腎酵素欠損症
 - 偽性低アルドステロン症
 - 下垂体機能低下症
 - クッシング病
- 神経・筋疾患
 - 脊髄空洞症
 - 原発性側索硬化症
 - 有棘赤血球を伴う舞蹈病
- 消化器系疾患
 - 膵嚢胞線維症
- 皮膚・結合組織疾患
 - 好酸球性筋膜炎

- 色素性乾皮症
- 骨・関節系疾患
 - 進行性骨化性線維異形成症

*注：難病情報センターにおける公開研究班報告において、報告自体が掲載されていない疾患をアンダーライン、難治性疾患克服研究事業の130疾患のうち、公開研究班報告に項目自体がない疾患を太字で示した。

これらの疾患のなかには近年になって、難治性疾患克服研究事業対象疾患として登録されたものもあり、ゼロという数値の持つ意味は疾患により異なり、一律には解釈できないが、今後の成果の公表が待たれるところである。

(4)承認取得した薬剤の調査 (DB_D)

JAPICからの検索結果DB (DB_C) から承認取得した新薬数に対応する薬剤の名称 (販売名、一般名、効能・効果、開発企業、承認日) 等の情報を補足したDB (DB_D) (付表4) を作成した。

(5)Cochrane Library によるレビュー文献数調査

難治性疾患克服研究事業の130疾患に対するキーワード検索を実施し、検索されたシステムティックレビュー、臨床試験数の調査結果 (延べ907論文) の件数を (DB_E) (付表5) にまとめた。ここでは130疾患に対する検索結果、疾患名 (英語名) が不明な疾患を除くものとする。特に多く見られた疾患は、腓膵囊胞線維症 115 論文、若年性肺気腫 75 論文、進行性核上性麻痺 56 論文、パーキンソン病 54 論文、多発性硬化症 47 論文、クローン病 42 論文、ベーチェット病 39 論文、副腎低形成 35 論文、潰瘍性大腸炎 35 論文、慢性炎症性脱髄性多発神経炎 26 論文などであった。

D. 考察

難治性疾患克服研究事業の130疾患における各研究班の研究報告データの調査 (DB_A、臨床試験の実施状況の把握 (DB_B)、効能・効果として承認取得した新薬の調査 (DB_C、DB_D)、Cochrane Library によるシステムティックレビューの把握 (DB_E) からなる合計5種類のDBを作成し、新たな診断、治療法の開発が早急に必要と考えられる領域、分野の特定について検討した。

本研究では、診断・治療・新薬開発について、難病全体を見渡して研究成果報告数という視点から量的に臨床研究をとらえ、今後の方向性を検討するための情報を提供した。難病では診断基準が定まらない疾患やその治療においても根治ではなく対症療法や病態改善などの治療を目的とするものが少なくない。しかし一方で臨床試験を実施するためには、診断基準やエンドポイント (主要評価項目) の設定が必須である。難病のうち特に希少疾患においては、対象となる患者集団の特定 (診断基準) を関連する研究班及び学会、行政機関で策定する必要性があり、またエンドポイント (主要評価項目) の設定を図ることが大きな問題である。そして、臨床試験の対象となる集団の推定として、患者全体及び臨床試験で検討する治療法が適応できる患者数の把握、集積地域などの情報が必要であると考えられる。ちなみに、Cochrane Library によるレビュー文献数の少なかった (1論文) 特発性間質性肺炎に関しては、ステロイド治療の効果のレビューがなされていた。メタアナリシスのために収集された17文献の詳細検討結果では無作為化試験 (RCT) および controlled clinical trials (CCT) のいずれかに該当する取り入れ基準を満たす論文がなかったことが Richeldi ら (Issue2, 2010) により報告されている。他方、レビュー論文数の少ない疾患でも、たとえばクロイツフェルト・ヤコブ病の場合 (Ryan ら, Issue1, 2009) のように、レビュープロトコルのみの論文も