

## 骨・関節系疾患

疾患名:後縦靭帯骨化症 主任研究者:中村耕三

患者数 正確な数は不明

1. 初研究班発足から現在までの研究成果について(特定疾患の研究班が独自に解明・開発し、本研究

(3) 治療法(予防法含む)の開発について

ア:発症を予防し、効果のあったもの

時期	班長	内容	備考
平成8-13年	原田征行	後縦靭帯骨化症患者の脊髄症状出現に関する外傷の関与	

イ:完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

時期	班長	内容	備考
昭和55-55年	津山直一	椎弓を切除しない後方手術法(椎弓形成術)の開発	
和61-平成3	黒川高秀	椎弓形成術の発展と普及 脊髄モニターによるより安全な手術治療の開発	
平成4-8	酒匂崇	骨化巣を薄くして浮上させる前方手術の開発	
平成8-13	原田征行	成因に関するetidronateの影響とestrogenの関与	
平成14-16	中村耕三	胸椎後縦靭帯骨化症に対するインストルメンテーションによる脊椎固定	
平成14-16	中村耕三	脊柱靭帯骨化症に対するコンピュータ支援手術	

ウ:その他根源治療の開発についてのもの

時期	班長	内容	備考
平成14-16年	中村耕三	慢性脊髄圧迫に対する神経栄養因子発現ベクターによる治療	
和61-平成3	黒川高秀	ビスフォスフォネートによる骨化進展の予防の可能性	

2、「1」以外で、国内・国外問わず、研究成果の現在の主な状況について

(3) 治療法(予防法含む)の開発について

特になし

1. 初研究班発足から現在までの研究成果について(特定疾患の研究班が独自に解明・開発し、本研究

(3) 治療法(予防法含む)の開発について

ア:発症を予防し、効果のあったもの  
不可・類縁疾患である後縦靱帯骨化症をターゲットに行われている

イ:完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの  
不可・手術による骨化の切除

ウ:その他根源治療の開発についてのもの  
不可・類縁疾患である後縦靱帯骨化症をターゲットに行われている

2、「1」以外で、国内・国外問わず、研究成果の現在の主な状況について

(3) 治療法(予防法含む)の開発について  
特になし

疾患名:前縦靱帯骨化症 主任研究者:中村耕三

患者数 正確な数は不明

1. 初研究班発足から現在までの研究成果について(特定疾患の研究班が独自に解明・開発し、本研究

(3) 治療法(予防法含む)の開発について

ア:発症を予防し、効果のあったもの

不可・類縁疾患である後縦靱帯骨化症をターゲットに行われている

イ:完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

時期	班長	内容	備考
昭和61年	寺山和雄	手術による骨化巣の切除	

ウ:その他根源治療の開発についてのもの

不可・類縁疾患である後縦靱帯骨化症をターゲットに行われている

2、「1」以外で、国内・国外問わず、研究成果の現在の主な状況について

(3) 治療法(予防法含む)の開発について

特になし

疾患名: 広範脊柱管狭窄症 主任研究者: 中村耕三

患者数 正確な数は不明

1. 初研究班発足から現在までの研究成果について(特定疾患の研究班が独自に解明・開発し、本研究

(3) 治療法(予防法含む)の開発について

ア: 発症を予防し、効果のあったもの

特になし

イ: 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

時期	班長	内容	備考
平成3年	黒川高秀	早期手術治療が良好である	

ウ: その他根源治療の開発についてのもの

特になし

2、「1」以外で、国内・国外問わず、研究成果の現在の主な状況について

(3) 治療法(予防法含む)の開発について

ア: 発症を予防し、効果のあったもの

特になし

イ: 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

神経徐圧手術

ウ: その他根源治療の開発についてのもの

特になし



疾患名:特発性大腿骨頭壊死症、特発性ステロイド性骨壊死症 主任研究者:久保俊一  
患者数 1年間の新規発生数は2000人

1. 初研究班発足から現在までの研究成果について(特定疾患の研究班が独自に解明・開発し、本研究

(3) 治療法(予防法含む)の開発について

ア:発症を予防し、効果のあったもの

時期	班長	内容	備考
昭和63年	小野敬朗	アルコール摂取、喫煙、職種が大腿骨頭壊死症に与える影響について検討した。	Clin Orthop 1988 Sep;(234):115-23
平成4年	杉岡洋一	SLE患者62名を対象に骨頭壊死発生のリスク因子をSLEの臨床像、血液検査、ステロイド投与法から検討した。	Clin Orthop 1992 ;277:89-97
平成5年	杉岡洋一	非ステロイド性大腿骨頭壊死症の症例・対照研究を実施し、飲酒・喫煙および肝疾患の既往が、各々独立した危険因子であることを明らかにした。	Am J Epidemiol.1993 Mar 1;137(5):530-8
平成10年	二ノ宮節夫	使用したステロイドの量がONFの発生に影響を与えるかどうかを、MRIを用いてONFの有無を判定する事により検討した。その結果プレドニゾロンの投与量はONFの発生に関与していなかったが、急性拒絶反応時にマルス療法で用いる大量のメチルプレドニゾロンはONFの発生と関与する可能性があった。急性拒絶反応例ではONF発生に対してより注意が必要であることがわかった。	Transplant Proc 30:3039-3040,1998
平成11年	高岡邦夫	SLEおよび腎移植後患者を対象とした症例・対照研究を実施し、ステロイド投与法や投与量の違いにより、発症リスクがどのように異なるかを明らかにした。ステロイド一日平均投与量が最もIONの発症に関連してした。	ed.By Urbanic JR and Jones JP,American Academy of Orthopedic Surgeons, Illinois,pp.51-58,1998 1別冊整形外科 35:8-15, 19991原因の解明について
平成11年	高岡邦夫	非ステロイド性大腿骨頭壊死症の症例・対照研究を実施し、飲酒・喫煙および肝疾患の既往が、各々独立した危険因子であることを明らかにした。	American J Epidemiol.137:530-538,1993 別冊整形外科 35:8-15, 1999
平成11年	高岡邦夫	廣田良夫、竹下節子 特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学-頻度と分布- 全国疫学調査を実施し、患者数の推計を行った。	別冊整形外科 35:2-7, 1999
平成13年	高岡邦夫	ステロイド経口および経静脈投与が大腿骨頭壊死症を誘発することはよく知られている。本研究では顔部湿疹に対してステロイド剤を外用し、大腿骨頭壊死症が発症したまれな症例について報告した。临床上、留意しなければいけない治験である。	J Ortho Sci 6(1):92-94,2001
平成14年	高岡邦夫	ステロイド治療と骨壊死 ステロイド使用の初発SLE患者60例について、ワーファリンによる大腿骨頭壊死の予防研究を予見的に行った。ワーファリンにより、壊死の発生・発症とも部分的には抑制されたが、有意差を認めるまでには至らなかった。	日本医事新報 4099:19-25, 2002
平成15年	高岡邦夫	薬剤輸送蛋白であるP-glycoprotein(P-gp)をコードするmultidrug resistance gene 1(ABCB1,MDR1)の遺伝子多形成と特発性大腿骨頭壊死症の発生との間に有意な関連性を認めた。(adjusted odds ratio=0.10,P=0.034)	Pharmacogenetics 13:675-682,2003
平成15年	高岡邦夫	cytochrome P(450)をコードする遺伝子の一塩基変異多型と特発性大腿骨頭壊死症との関連について調査したが、有意な関連は認められなかった。	J Orthop Sci 8:329-333,2003
平成15年	高岡邦夫	腎移植後の骨壊死症発生率がタクロリムス投与群でシクロスポリン投与群よりも少ない事をcase-control studyにて示した。	Clin Orthop 2003;415:163-70.
平成15年	高岡邦夫	腎移植患者のステロイド平均投与量と腎移植2ヶ月後のBUN値のみが、特発性大腿骨頭壊死症の有意なrisk factorであった。	J Orthop Sci 8:751-756,2003

平成15年	高岡邦夫	骨組織での骨再生因子としてのビタミンDの作用点についてレセプターレベルでの相互作用分子複合体の解析機能を行った。	Cell,113,905-917,2003
平成16年	久保俊一	腎移植や骨髄移植に比べて、肝移植後に発生するIONFは現時点では肝移植後の合併症として臨床的には問題になっていなかった。移植臓器間のIONF発生頻度に差が生じる原因については明らかでなかった。	J Orthop Sci 9:119-21,2004
平成16年	久保俊一	骨壊死動物モデルを用いた解析により、抗凝固剤と高脂血症治療剤の併用によりステロイド性大腿骨頭壊死症が予防できることを世界で初めて報告した。	Arthritis Rheum.2004 Oct;50(10):3387-91
平成16年	久保俊一	の原因として易血栓形成性の関与を証明し、warfarinの投与によってその発生を抑制できた。	Journal of Orthopaedic Science,2004;9(6):585-590
平成16年	久保俊一	一過性大腿骨頭骨萎縮症のMRI上の最初の変化を観察できた。	Mod Rheumatol.:14,264-266,2004
平成16年	久保俊一	PAI-1 4G/5GとoMTHFR C677Tの二つのSNPと特発性大腿骨頭壊死症の発生との関連性は、欧米人で有意差が認められているが、日本人では有意差を認められなかった。	Transplantation 77:220-225,2004.
平成16年	久保俊一	抗酸化ストレス剤投与によりステロイド投与家における骨壊死発生を有意に抑制できた。	J Orthop Sci 9:509-15,2004

イ:完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

時期	班長	内容	備考
昭和53年	西尾篤人	特発性大腿骨頭壊死症に対する関節温存治療である大腿骨頭回転骨切り術を、世界に先駆けて開発し、その理論的根拠、術式、適応、術後成績を報告した極めて画期的な論文。	Clin Orthop.1978 Jan-Feb;(130):191-201
昭和57年	松尾誠夫	1978年に世界に先駆けて報告した特発性大腿骨頭壊死症に対する関節温存治療である大腿骨頭回転骨切り術の術後臨床成績を報告した。	Clin Orthop.1982 Sep;(169):115-26
昭和58年	松尾誠夫	世界で初めて開発された特発性大腿骨頭壊死症に対する有効な関節温存治療である大腿骨頭骨切り術の適応と注意点、臨床成績を報告した。	Rev Chir Orthop Reparatrice Appr Mot.1983;69 Suppl 2:9-19
昭和58年	松尾誠夫	特発性大腿骨頭壊死症に対する有効な関節温存治療である大腿骨頭骨切り術の適応と注意点、臨床成績を報告した。	Rev Chir Orthop Reparatrice Appr Mot.1983;69 Suppl 2:20-2
昭和59年	小野啓朗	特発性およびステロイド性大腿骨頭壊死症、ペルテス病に対する関節温存治療である大腿骨頭回転骨切り術の適応と臨床成績を報告した。	Clin Orthop.1984 Apr;(184):12-23
昭和62年	小野啓朗	世界で初めて開発された特発性大腿骨頭壊死症に対する関節温存治療である大腿骨頭骨切り術の術式と適応を報告した。	Chirurgie.1987;113(6):617-23
昭和63年	小野啓朗	骨関節温存手術のうちcore decompressionや骨移植術の成績が悪い事を示し、転子部骨切りではなく浅く前内側に局在した骨壊死では成績が比較的良好であることを示した。	J Bone Joint Surg Br.1988;70:78-84
平成元年	杉岡洋一	セメント使用THAの長期成績比較を大腿骨頭壊死症と変形性股関節症で行い、大腿骨頭壊死症でfailure rateが高く、stage III、両側性、両側THA、大きな壊死領域が成績不良因子であった。	Clin Orthop.1989 224:198-207
平成2年	杉岡洋一	骨壊死に対する血管柄付きの骨移植の効果について動物モデルを用いて解析した。	J Reconstr Microsurg.1990 Apr;6(2):101-7;discussion 109,111
平成3年	杉岡洋一	大腿骨頭壊死の自然経過を観察し、荷重部における壊死領域の広がりが予後を規定していることを示した。	J Bone Joint Surg Br.1991;73:68-72

平成4年	杉岡洋一	回転骨切り術41関節6. 3年のfollowで臨床上、単純X線画像上の成功率がともに56%でAO screwによる偽関節、1/3以下の後方健全域症例のcollapse進行、術前病期が成績不良因子であることを示した。	J Bone Joint Surg Br.1992;277:73-8
平成4年	杉岡洋一	単純X線AP像での分類で骨頭壊死症の予後予測が可能であることを示した。	Clin Orthop.1992;277:73-8
平成4年	杉岡洋一	BHAの平均5年83関節の成績をAustin-Moore typeの人工骨頭と比較し、人工骨頭のproximal migration がBHAで有意に少ないことを示した。	Clin Orthop.1992;277:121-7
平成5年	杉岡洋一	骨頭壊死のMR画像の自然経過を調査した。	J Bone Joint Surg Br.1993;Mar;75(2):217-21
平成4年	杉岡洋一	大腿骨頭壊死症に対する関節温存治療である大腿骨頭回転骨切り術の有効性とその長期成績を世界で初めて多くの症例を解析することにより報告した。	Clin Orthop.1992;Apr;277:111-20
平成5年	杉岡洋一	血管柄付腸骨骨移植の成績についての短期成績を報告したものの。成績は良好であった。	Clin Orthop.295:281-288,1993
平成6年	二ノ宮節夫	特発性大腿骨頭壊死症の診断と治療方針について、特に関節温存治療である大腿骨頭回転骨切り術について長期例を用いて報告した。	Nippon Naika Gakkai Zasshi.1994 Nov 10;83(11):1937-42
平成6年	二ノ宮節夫	骨頭壊死症の予後因子として、単純X線AP像とともに側面像での壊死範囲が重要である事を示した。	Clin Orthop.1994;303:155-64
平成6年	二ノ宮節夫	SLE患者を対象としたMRI prospective studyでT1強調画像でのバンド像が特異的な初期変化であること、大きな病変は予後が悪い事、SLE治療開始後1年以降は新たな発生が少ない事を示した。	Clin Orthop.1994;305:190-9
平成7年	杉岡洋一	骨切り術の症例報告。Gaucher病に対する骨頭回転骨切り術は有効であった。	A Case report.Clin Orthop 317:122-125,1995.
平成8年	二ノ宮節夫	青壮年期広範囲大腿骨頭壊死症に対する高度後方回転骨切り術の適応と成績を報告した。	Clinical Orthopaedics&Related Research 334:98-107
平成8年	二ノ宮節夫	人工股関節置換術後長期の大腿骨コンポーネント周囲の骨リモデリングを調べた。大腿骨頭壊死症とその他の疾患の間に、有意な差はなかった。	Clin Orthop 326:162-173,1996
平成8年	二ノ宮節夫	大腿骨頭部骨折後の骨頭壊死が骨折後一カ月でMRIの上band像として確認できることを示した。	J Bone Joint Surg Br.1996;78:253-7
平成9年	二ノ宮節夫	本研究では大腿骨頭壊死(ONF)のMRIにおける初期異常の特徴を明らかにするために、腎移植をうけた患者の大腿骨頭のMR画像の経時的変化を調査した。T1強調像での帯状低信号像およびT2強調像え3の帯状高信号がONFの初期の異常像であることがわかった。異常像を示す領域と荷重部の位置関係によって圧潰の危険率の予測が可能となることが明らかとなり、ONFの予後判定に極めて有用な知見が得られた。	Magn Reson Imaging 15(9) 1017-1023,1997
平成9年	二ノ宮節夫	片側性的大腿骨頭壊死症の健全側のMRIによるfollow upを平均5.5年行い、1/46例のみ骨頭壊死の発生とそれに続くcollapseの発生を認め、片側性の多くの場合、その対側は中期的に正常であることを示した。	Clin Orthop 1997;334:85-90
平成9年	二ノ宮節夫	人工股関節置換術の長期成績を手術時50歳未満の群と50歳以上の群の間で、比較検討した。大腿骨頭壊死症と他の疾患の間に、有意な差はなかった。	Clin Orthop 339:140-151,1997
平成9年	二ノ宮節夫	血管柄付腸骨骨移植の成績についての中期長期成績を報告したものの。	Arch Orthop Trauma Surg 116:251-258,1997

平成9年	二ノ宮節夫	骨頭回転骨切り術の早期症例には合併症が多い。この手術は高度の技術が必要である。骨折の合併症を防ぐために固定器具を開発した。	Arch Orthop Trauma Surg 116:447-453,1997
平成9年	二ノ宮節夫	大腿骨頭壊死症に対する関節温存治療である大腿骨頭回転骨切り術の適応とその術後成績について長期例を用いて解析し、本術式の有効性を確認した。	Am Acad Orthop Surg pp309-314,1997
平成9年	二ノ宮節夫	大腿骨頭回転骨切り術は小児の骨壊死であるペルテス病に対しても有効であることを長期例を用いて解析した。さらに適応についても明確な基準を確立した。	J Orthop Sci 2;1997:396-404
平成9年	二ノ宮節夫	人工股関節置換術の長期耐用性とそれに及ぼす危険因子を、多変量生存率解析で調べた。股関節疾患が大腿骨頭壊死症であることは、長期耐用性の危険因子とはなっていなかった。	J Bone and Joint Surg 79A(Nov):1618-1627,1997
平成9年	二ノ宮節夫	人工股関節置換術後長期に大腿骨コンポーネント周囲の骨リモデリングを調べた。セメント栓を使用した新しいセメント手技の採用によって、大腿骨コンポーネント近位部周囲の廃用性骨萎縮の頻度が有意に高くなっていた。大腿骨頭壊死症と他の疾患の間に、有意な差はなかった。	Archives of the American Academy of Orthopaedic Surgeons 1:30-33,1997
平成9年	二ノ宮節夫	大腿骨頭壊死症に対する大腿骨頭後方回転骨切り術の成績と適応 青壮年期広範囲大腿骨頭壊死に対する後方回転骨切り術の成績を報告した。	日本臨床整形外科学会雑誌 94:30-433,1997
平成10年	二ノ宮節夫	大腿骨頭壊死にてmid-coronalおよびmid-sagittal像における壊死領域の広がり大きいものがcollapseのリスクが高いことを示した。	Acta Orthop Scand.1998;69:598-602
平成10年	二ノ宮節夫	骨頭回転骨切り術後の骨シンチグラムが手術後の再圧潰を予測できる。Cold in Hot の像は圧潰を生ずる可能性が高い。	Arch Orthop Trauma Surg 117:23-26,1998
平成10年	二ノ宮節夫	大腿骨頭壊死症は腎移植の大きな合併症の一つである。本研究では腎移植後に大腿骨頭壊死症を発症した患者の長期にわたるX線変化について報告し、その予後を明らかにした。	Transplant Proc 30:3036- 3038,1998
平成10年	二ノ宮節夫	Bipolar人工骨頭置換術後、人工骨頭ネックとBipolarカップのポリエチレンの衝撃によって生じるポリエチレン摩耗粉が、異物性肉芽による骨融解を惹起し、人工骨頭の破綻に至る機序を明らかにした。	Arch Orthop Trauma Surg 117:390-391,1998
平成10年	二ノ宮節夫	大腿骨頭壊死症の治療における選択的動脈造影の意義 各病期における血行変化、更に大腿骨頭回転骨切り術における血行変化と手術時の血行温存について述べた。	日本臨床整形外科学会雑誌 72:407-417,1998
平成11年	高岡邦夫	班会議にて開発した骨頭壊死症の診断基準の評価を多施設にて行い大項目2つでsensitivity91%、specificity99%であることを示した	J Bone Joint Surg Br.1999;81:590-5
平成11年	高岡邦夫	青壮年期広範囲大腿骨頭壊死症に対する後方回転骨切り術の成績を報告した。	Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery 119:388- 393,1999
平成11年	高岡邦夫	骨頭回転骨切り術手術後のMRIとシンチグラムの有用性を述べたものである	Skeletal Radiol 28:56-61,1999
平成11年	高岡邦夫	重度青壮年期広範囲大腿骨頭壊死症に対する後方回転骨切り術の適応と成績を報告した。	別冊整形外科 35,128- 132,1999
平成11年	高岡邦夫	圧壊骨頭に対する前方回転骨切り術の辺縁部骨O形成とその役割について述べた。骨O形成が長期の関節温存に貢献する	別冊整形外科 35,128- 132,1999
平成11年	高岡邦夫	前方・後方大腿骨頭回転骨切り術の適応・術式について述べ、5年以上の成績から成績良好・不良の原因について言及した。手術手技による血行障害と術後の不十分な血行障害が成績不良の原因であった。	Hip Joint(日本股関節学会雑誌) 28:8-16,2002
平成11年	高岡邦夫	骨頭回転骨切り術と血管柄付腸骨移植を同一症例で比較検討したものの。	Nagoya J Med Sci 62:47- 55,1999
平成11年	高岡邦夫	骨切り術の症例報告。妊娠後の骨壊死の症例報告で骨頭回転骨切り術を行った。	Arch Orthop Trauma Surg 119:12-14,1999
平成11年	高岡邦夫	大腿骨頭回転骨切り術の周術後に形成される骨Oの形成には差がなかった	J Orthop Sci 5:345-355,2000

平成12年	高岡邦夫	前方回転骨切り術後の大腿骨頭を組織学的に検討し、修復反応が乏しいことと、非壊死部にOA変化が見られることを示した。	Arch Orthop Trauma Surg 2000;120:489-92
平成12年	高岡邦夫	転子部回転骨切り後三週間の骨シンチ検査がその後の成績を予測する上で有用であることを示した。	J Bone and Joint Surg Am.2000;82-A:1421-5
平成12年	高岡邦夫	転子部回転骨切りとTHAとの平均9年の経過で、術後のQOL変化を比較検討し、THA患者の方が有意に多くQOL改善が得られていることを示した。	Arch Orthop Trauma Surg 2000;120:252-4
平成12年	高岡邦夫	49歳男性の広範囲の大腿骨頭壊死症に対して血管柄付き腸骨移植を併用した転子間大腿骨頭前方回転骨切り術を施行した。移植間の挿入部を工夫することによって、本術式は広範囲の大腿骨頭壊死症に対する有用な手術方法になりうることが明らかとなった。	J Ortho Sci 5(6):610-613,2000
平成12年	高岡邦夫	大腿骨頭壊死症に対する大腿骨頭回転骨切り術における適応は、術後健全部占拠率が36%以上得られるものであることを、統計的手法により世界で初めて明らかになった。	J Bone and Joint Surg Am.2000 May;82(4):512-6.
平成12年	高岡邦夫	人工関節置換術の長期耐用性とそれに及ぼす危険因子を、多変量生存率解析で調べた。股関節の骨質不良が、人工股関節置換術の耐用性を制限していた。股関節疾患が大腿骨頭壊死症であることは、長期耐用性の危険因子とはなっていなかった。	Lancet 355(April29):1499-1504,2000
平成12年	高岡邦夫	造形脂肪抑制MRI画像が壊死領域周囲の骨髄浮腫を含む修復過程を明瞭に描出することを示した。	Skeletal Radiol 2000;29:133-41
平成13年	高岡邦夫	骨シンチ検査の膝骨壊死における有用性を検討し、骨課部の発生の壊死領域の大きな症例において検出感度が高いことを示した。	Ann Rheum Dis 2001;60:14-20
平成13年	高岡邦夫	外傷性大腿骨頭壊死症のMRIによる早期圧壊は壊死部位によって決定できる。	Clin Orthop 384:152-157,2001
平成13年	高岡邦夫	人工股関節置換術の術後10-20年成績を、日米間で比較した。主な日米間の差は日本人患者の方が体が小さい事と、亜脱臼性股関節症が多いことに関連したものであった。大腿骨頭壊死症に関しては、日米間に明らかな差はなかった。	J Arthroplasty 16(3):340-350,2001
平成13年	高岡邦夫	特発性大腿骨頭壊死症に対する大腿骨頭回転骨切り術後平均2.5年での壊死領域の修復について組織学的に検討した。	J Bone and Joint Surg Br 83-b:167-170,2001
平成13年	高岡邦夫	3DMRIのdataから骨壊死領域を半自動的に抽出するシステムを開発し、30例において検証した。	Comput Med Imaging Graph.2001;25:511-21
平成13年	高岡邦夫	小児大腿骨頭壊死症のペルテス病に対する新しい術式を報告した。	Archive of Orthopaedic and Trauma Surgery 122 346-349 2002
平成14年	高岡邦夫	大腿骨頭壊死症の骨頭圧潰のリスクを壊死領域の三次元的な位置関係から解析し、比較的小さな壊死でも前方に局在していることを示した。	J Orthop Res. 2002;20:130-6
平成14年	高岡邦夫	肩関節の骨壊死症における骨シンチ検査の有用性を検討した。	Skeletal Radiol.2002;31:650-5
平成14年	高岡邦夫	大腿骨頭壊死症の中で2mm以下の圧潰で内側2/3をこえない病変は骨頭圧潰の発生後の進行が停止し症状が軽減する症例が多い事を示した。	Clin Orthop 2002;400:149-57
平成14年	高岡邦夫	2001年に班会議にて改訂された大腿骨頭壊死症の診断基準、病期、病型分類をまとめた。	J Orthop Sci 2002;7:601-5.
平成15年	高岡邦夫	骨頭回転骨切り術と血管柄付腸骨骨移植を同一症例で比較検討したもの。どちらも成績に差はなかった。手術適応が骨頭回転骨切り術の方が広く、広範囲の骨壊死に対応が可能である。	J Bone and Joint Surg Br 85-B:191-198,2003
平成15年	高岡邦夫	SPGR方によるMRI画像の定量測定における有用性を検証した。	J Orthop Res. 2003;21:850-8

平成15年	高岡邦夫	大腿骨頭壊死症と鑑別を要する疾患である軟骨下危弱性骨折の大腿骨頭と臼蓋側の両側に発生したものである治療方針、特に人工股関節置換え術の時期について報告した。	J Bone and Joint Surg Am 85A:752,2003
平成15年	高岡邦夫	患者への股関節疾患の啓蒙書である。手術を勧められた患者への解りやすい病気や手術および合併症の開設を大腿骨頭壊死についても記載したものの。	長谷川幸治:新よくわかる股関節の病気,手術を勧められたひとのために名古屋大学出版会(名古屋)2003
平成15年	高岡邦夫	Lord-type threaded cupに使用した自家骨移植の大きさが20%以上の症例では20%以下の症例に比べてlooseningを認める率が高かった。	J Orthop Sci.8:664-668,2003
平成15年	高岡邦夫	セメント非使用人工股関節置換え術後の大腿骨コンポーネント周囲の骨密度変化をDXA法で調べた。大腿骨頭壊死症と他の股関節疾患の間に、有意な差はなかった。	J Bone Miner Medab 21:229-233,2003
平成15年	高岡邦夫	特発性大腿骨頭壊死に対する骨温存型人工股関節thrust plate hip prsthesisの中・短期成績を報告した。	J Orthopaedic Sci 8(6):818-22,2003
平成16年	久保俊一	一過性大腿骨頭骨萎縮症のMRI上の最初の変化を観察できた。	Mod Rheumatol.:14,264-266,2004
平成16年	久保俊一	西尾による開発された湾曲内反骨切り術の大腿骨壊死症に対する短期成績は健常域20%以上であれば良好であった。	J Bone Joint Surg Br 359-365,2004
平成16年	久保俊一	3DMRIのdataから骨壊死領域を自動抽出するシステムを開発し、50例において検証した。	Comput Med Imaging Graph 2004;28:267-78
平成16年	久保俊一	PAI-1 4G/5GとMTHFR C677Tの2つのSNPと特発性大腿骨壊死症の発生との関連性は、欧米人で有意差が認められているが、日本人では有意差を認めなかった。	Transplantation 77:220-225,2004
平成16年	久保俊一	StagellIIIの大腿骨壊死症に対する人工骨頭置換え術とTHAの成績比較を同一インプラントにてprospectivelyに比較し、THAのほうが成績良好であることを示した。	Clin Orthop.2004;424:161-5.
平成16年	久保俊一	特発性大腿骨壊死症に対す大腿骨回転骨切り術後平均6.5年での壊死領域陥没の進行についてX線学的に検討した。	Archives of Orthopaedic and Trauma Surg 124,77-81,2004
平成16年	久保俊一	し体大腿骨を用いて骨温存型人工関節thrust plate hip prosthesisの荷重伝達を従来型髓内ステムと比較した。また、臨床的におけるthrust plate hip prosthesis術後のシンテグラムを経時的ならびに定量的に検討した。	Archives of Orthopaedic and Trauma Surg 124,357-362,2004

#### ウ:その他根源治療の開発についてのもの

時期	班長	内容	備考
平成16年	久保俊一	ウサギの腸骨を採取後凍結して壊死骨とし、伏在動静脈束移植とFGF-2の投与による骨再生を検討した。	J Orthop Res 22(3):509-13,2004
平成16年	久保俊一	ラット骨欠損部に対して連通孔を有するハイドロキシアパタイトと骨髄間葉系幹細胞を移植し、骨形成能を検討した。	J Biomed Mat Res 1:69A:454-61,2004
平成16年	久保俊一	ウサギの骨欠損モデルを用いて骨髄単核球細胞とb-FGFによる骨形成能について検討した。	Biomaterials(in Press)

## 2、「1」以外で、国内・国外問わず、研究成果の現在の主な状況について

### (3) 治療法(予防法含む)の開発について

#### ア:発症を予防し、効果のあったもの

時期	班長	内容	文献
平成14年		腎移植後の大腿骨頭壊死患者の、PAI-1遺伝子を解析し、4G/4G多型が特発性大腿骨頭壊死発症と関連していることがわかった。	Transplantation 2002;74:1147

イ:完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

時期	班長	内容	文献
平成11年		SLE患者を対象に調査を行い、人工骨頭より人工股関節全置換手術の方が成績がよかった。	Kaohsiung J Med Sci.1999 Dec;15(12):697-703

ウ:その他根源治療の開発についてのもの  
特になし

## 腎・泌尿器系疾患

疾患名: IgA腎症、急速進行性糸球体腎炎、難治性ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎  
主任研究者: 富野康日己

患者数 正確な数は不明

1. 初研究班発足から現在までの研究成果について(特定疾患の研究班が独自に解明・開発し、本研究

(3) 治療法(予防法含む)の開発について

ア: 発症を予防し、効果のあったもの

時期	班長	内容	備考
2002	富野康日己	Rkd1はPKD1のマウスホモログである。Pkd1ホモ欠損マウス胎児を妊娠した母親マウスにpioglitazoneやtroglitazoneを投与すると、胎児マウスの嚢胞発生を抑制し、生存期間を延長させた。	Muto S et al.Hum Mol Genet 11,1731,2002
1996~2001	堺秀人	ネフローゼ症候群をきたすような糖尿病性腎症や各種腎疾患でも、HCV感染症によるものがあり、感染予防の重要性を示した。	Ohta S et al:Clin Exp Nephrol 1: 216-224,1997.Soma J,et al:J Am Soc Nephrol 11:690-699,2000

イ: 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

時期	班長	内容	備考
1997	堺秀人	IgA腎症におけるメサンギウム細胞および間質尿細血管細胞の形質転換の意義とステロイド治療の効果について明らかにした。	
1998	堺秀人	IgA腎症に対するステロイド治療の効果について経時的生検例の検討から明らかにした。	
1999	堺秀人	二年間のステロイド治療後に活動性糸球体病変の再燃が見られたIgA腎症の患者の臨床病理学的特徴について検討した。	
2001	堺秀人	IgA腎症予後不良群におけるステロイド、ACE阻害薬、抗凝固薬、抗血小板薬による多剤併用療法の有効性について明らかにした。	
2002	堺秀人	IgA腎症予後の不良群におけるヘパリン・ワーファリンの腎保護効果について示した。	
2003	富野康日己	IgA腎症に対するPSL治療のprospectiveおよびretrospective studyを行い有効性を示した。	
2003	富野康日己	IgA腎症におけるステロイド療法適応基準を作成した。	



2003	富野康日己	重症型小児IgA腎症の治療に関する研究を行った。	
2004	富野康日己	小児IgA腎症における副作用のないカクテル治療を検討した。	
2004	富野康日己	IgA腎症組織病変の臨床予後予測因子としての評価とそのステロイド治療による修飾に関する解析をした。	
2002	富野康日己	多発性嚢胞腎患者において高血圧を有するAKPKD患者にカルシウム拮抗薬とアンジオテンシンII受容体拮抗薬を前向き無作為に投与し、サンジオテンシンII受容体拮抗薬投与群の方が腎機能悪化の程度が少なかった。	Nutahara K.Higashihara E et al.Nephron.ClinPract99, 18-23,2005
1996~200	堺秀人	膜性腎症で免疫グロブリン静注療法が有効であることを示した。	Yokoyama H, et al:Nephrol Dial Transplant 14:2379-2386 1999
1996~200	堺秀人	膜性腎症、巣状糸球体硬化症の全国調査から、ステロイド薬を中心とする免疫抑制療法による治療指針を示した。	堺秀人ほか:日腎誌 44:751-761, 2002
2002~200	富野康日己	全国調査により世界でも類を見ない膜性腎症約1000例を分析し、ステロイド薬単独でも効果があることを示した。	Shiiki H,et al;Kidney Int 65:1400-1407,2004
1999~200	堺秀人	全国調査により集積された我が国のRPGN715例の解析結果を基に、「急速進行性糸球体腎炎の診療指針」を作成し刊行した。	
2002	富野康日己	w3多価不飽和脂肪酸であるEicosapentaic Acidが、抗炎症作用により多発性嚢胞腎の進行を抑制する可能性を検討した。	
1999~2001	堺秀人	難治性ネフローゼ症候群に対してリンパ球除去療法が治療法となることを示した。	Yokoyama H,et al:Therapeutic Apheresis 6:167-173 2002
2002~2003	富野康日己	難治性ネフローゼ症候群を含む非糖尿病性腎疾患でアンジオテンシンII拮抗薬とACE阻害薬の併用の有効性を示した。	Nakao N,et al:Lancet 117-124,2003

## 2、「1」以外で、国内・国外問わず、研究成果の現在の主な状況について

### (3) 治療法(予防法含む)の開発について

#### ア: 発症を予防し、効果のあったもの

時期	班長	内容	文献
2003		常染色体劣性多発性嚢胞腎の動物モデルであるPCKラットとpcyマウスにおいて、パゾプレシンV <sub>2</sub> 受容体拮抗薬であるOPC-31260を投与すると嚢胞形成の抑制効果がみられた。	Gattone VH et al. Nature Med 9,1223,2003
2004		常染色体劣性多発性嚢胞腎の動物モデルであるPkd2-tmlsomラットとpcyマウスにおいて、パゾプレシンV <sub>2</sub> 受容体拮抗薬であるOPC-31260を投与すると嚢胞形成の抑制効果がみられ、腎機能も正常に保たれた。	Torres VE et al. Nature Med.29,2004

#### イ: 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

時期	班長	内容	文献
1999		アンジオテンシン変換酵素阻害薬は常染色体優性多発性嚢胞腎患者における差室肥大を著名に改善し、心不全での死亡率を減少させる。	Ecder T et al. Nephron Dial Transplant 14,1113,1999
1996		欧米で膜性腎症や巣状糸球体硬化症でシクロスポリンとステロイドの併用が有効とされ、現在も研究が継続中である。当研究でも無作為対照試験に着手している。	Catran et al. Kidney Int 59:1484,2001
1996		膜性腎症にミコフェノール酸モフェチルとステロイドの併用が効果とされ、現在も研究が継続中である。我が国では、ミコフェノール酸モチフェルの適用がないため、同等の作用が期待されるミゾリビン効果が報告されているが、十分な成績とはいえず、当研究班において無作為対照試験に着手している。	Miller et al. Am L Kidney Dis 36:250,2000
1996		巣状糸球体硬化症の機序に関連して、高脂血症薬の効果が期待されているが、臨床試験による効果は十分ではない。	Rayner et al. Clin Nephrol 46:219,1996
2002~2004		平成15~16年度に再度の全国調査を行い、平成13年度に刊行した診療指針の効果検証を行った。全国から総計1342例のRPGN症例が集積され、その結果近年の腎予後、生命予後の改善が認められた。	

#### ウ: その他根源治療の開発についてのもの

時期	班長	内容	文献
1990		我が国を中心に、巣状糸球体硬化症へのLDLアフェレシス療法の有効性が示されており、現在も研究が継続中である。	Muso, et al. Nephron 89:408,2001
1996		従来の細胞毒性の強い免疫抑制薬に代わる薬剤の実用化が進められている。(シクロスポリン、ミゾリリンなど、前項を参照のこと)	

# スモン

疾患名:スモン 主任研究者:小長谷正明

患者数 約11万人(年)

1. 初研究班発足から現在までの研究成果について(特定疾患の研究班が独自に解明・開発し、本研究

(3) 治療法(予防法含む)の開発について

ア:発症を予防し、効果のあったもの  
特になし

イ:完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

時期	班長	内容	備考
1985	祖父江逸郎	ノイロトピンの有効性を確認した。	

ウ:その他根源治療の開発についてのもの  
特になし

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・希少疾患における諸外国の対策および  
国際共同研究の推進方策の検討

研究分担者 児玉 知子（国立保健医療科学院人材育成部国際保健人材室長）  
金谷 泰宏（国立保健医療科学院政策科学部長）

研究要旨

日本における難病対策は、昭和47年（1972年）に策定された「難病対策要綱」に基づいて、調査研究の推進、医療施設等の整備、医療費の自己負担の軽減、地域における保健医療福祉の充実・連携、QOLの向上を目指した福祉施策の推進を中心に、長期にわたって幅広く実施されてきた。海外諸国においては、国内の医療費助成のような枠組みは存在しておらず、慢性疾患全般への補助の一環として、またQOL維持については身体・精神的障害に対する社会保障の枠組みの中での福祉が実現されている。また治療開発においては、希少疾患医薬品開発への国の助成制度を設けながら、国境を越えた共同研究のネットワークの構築に向けて、米国・欧州ともに患者組織や製薬企業をパートナーとした協力関係を発展させている。今後は日本においても、難治性疾患の治療開発をより促進するために、患者登録システムの充実や国内外の連携を強化することが期待される。

研究協力者：

富田奈穂子（慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科、国立保健医療科学院人材育成部研究協力員）、小崎健次郎（慶應義塾大学医学部小児科）

EUROPEAN COMMISSION (Director, Ruxandra DRAGHIA-AKLI, Dr. Catherine BERENS), Orphanet (Director, Segolene Ayme, Ms. Virginie Hivert, Ms. Celine Angin), EURODIS (Mr. Francois HOUYEZ, Ms. Paloma TEJADA), EFPIA (Director, Louis-Nicolas FORTIN), EBE (Ex. Director, Emmanuel Chantelot), RARE DISEASE UK (Mr. Stephan Nut), Genetic Alliance UK (Director, Alastair Kent), Centre for Rare Diseases and Disabilities in Denmark (Ms. Annette Sanger, Mr. Gunver Bording, Ms. Lars Ege), The Swedish Information Centre for Rare Diseases, University of Gothenburg, Sweden (Director, Christina Greek Winald, Ms. Gwyneth Olofsson)

A. 研究目的

近年、希少性ゆえに治療や医薬品開発が進まなかった難病領域において、国際的なネットワークによって疾患の病態把握や医薬品開発を共同で促進しようとする気運が世界各地で高まっている。本研究では、わが国の難治性疾患克服研究事業について、また米国や欧州の難病（希少疾患）臨床研究・治療薬開発の動向について検討し、今後の施策の一助となることを目的とする。

B. 研究方法

国内の難病研究の動向や医師主導治験を始めとした臨床研究の課題について整理するとともに、国内の難病定義に相当すると考えられる希少疾患対策について、米国・欧州における動向をインターネット上で情報収集し、詳細について実務担当者を現地訪問してインタビューを実施した。諸外国の医療制度につ

いては、難病対策に相当する医療費助成の有無について情報収集を行った。

また、EU Orphanet 代表者と国内難病対策専門家との面談を実施し、今後の日欧共同研究等における展望について討議した。

(倫理面への配慮)

本研究では個人情報扱わず、実務者インタビューにおいても患者個人の情報は得ないものとする。また、患者のプライバシー保護には十分に留意する。

## C. 研究結果

### 1. 難病対策と調査研究の歴史

今日の難病対策の発端となったのは昭和30年初頭に拡がったスモン病である。スモン病は脊髄や視神経、末梢神経の変化により、両下肢のしびれや知覚異常をきたし、進行すると歩行障害や視力障害をもたらした。当時原因不明であったこの疾患に対し、昭和39年度から厚生科学研究費、医療研究助成費などで研究が進められ、昭和45年にキノホルム剤との関連が明らかになった。当時は昭和36年度から重症心身障害児および昭和40年度から進行性筋萎縮症児の公費治療、昭和43年度から腎不全患者に対する人工透析治療など、難治性の疾患、高額な医療費を要する疾患についての対策がなされた時期である<sup>1)</sup>。

昭和47年度に「難病対策要綱」がまとめられ、調査研究の対象疾患は、スモン、ベーチェット病、重症筋無力症、全身性エリテマトーデス、サルコイドーシス、再生不良性貧血、多発性硬化症および難治性の肝炎の8疾患とされ、うち4疾患(スモン、ベーチェット病、重症筋無力症、全身性エリテマトーデス)は医療費自己負担軽減が図られた。

その後25年が経過し、平成7年に難病対策の現状が評価された結果、特定疾患対策の重点的かつ効率的な施策の充実と推進を図るため、対象疾患として取り上げる範囲を①稀少性\*、②原因不明、③効果的な治療法未確立、

④生活面への長期にわたる支障(長期療養を必要とする)、という4要素に基づいて明確化した。この際、地域における保健医療福祉の充実・連携や患者のQOL(生活の質)の向上を目指した福祉施策の推進が予算化された。ちなみに平成21年度予算額は①調査研究推進137億円、②医療施設等の整備に120億円、③医療費の自己負担軽減に1,320億円、地域における保健医療福祉の充実・連携(難病相談支援センター事業他)に8億円、④QOLの向上を目指した福祉施策の推進(難病患者の居宅生活支援事業)2億円、計1,587億円である。平成22年度は研究費助成として難治性疾患克服研究事業に100億円が投じられているが、研究事業は目的ごとに大きく臨床調査研究分野、重点研究分野、横断的基盤研究分野、研究奨励分野に分けられている(図1)。研究領域については、特定疾患対策懇談会の意見を踏まえて決定されており、がん、脳卒中、心臓病、進行性筋ジストロフィー、重症心身障害、精神病等のように、既に他の事業で研究が組織的に行われているものは原則として対象から除かれている。平成21年度からは、研究奨励分野としてこれまで130疾患に取り上げられていなかった希少疾患について、その実態把握や診断基準の作成、疾患概念の確立等を目指す研究が採択されている。

国内の難病に対する臨床研究・治験の状況(調査研究疾患、奨励研究疾患)を表3、4に示す。特に調査研究疾患では多施設共同研究が具体的に進みつつあり、3つの研究において国際共同治験が計画されている。奨励研究分野では急性間欠性ポルフィリン症のI相、II相が進行中である。基礎研究の臨床応用として、文部科学省「橋渡し研究支援推進プログラム(Coordination, Support and Training Program for Translational Research)」があり、再生医療等の技術を用いた治療法開発は、希少疾患においても実施されている(図3)。

## 2. 希少医薬品に関する研究開発

国内の難病の定義は、前述した4要素であるが、生活に重大な困難を及ぼす状態も考慮に入れた定義は欧州にも共通している(表1)。米国では患者数が20万人以下、欧州では1万人に5人以下、国内では5万人未満と定義されているが、欧州定義に則れば、それぞれ1万人に4-7人程度と大きな差はない。関連する希少医薬品法規は1990年代までに整備されており、日本国内の難病対策は稀少性に焦点が当てられる以前から始まった概念として最も古い。

オファンドラッグ(Orphan drug)は、「疾患が希少であるため、通常の市場機構のもとではスポンサーが開発しながらない医薬品」とされる。開発を促進するためのインセンティブとして、米国では、製品がFDAに承認されたからの7年間は、開発した企業・スポンサーに市場の独占権が与えられる他、臨床研究費用の50%に相当する税金の控除、PDUFA

(Prescription Drug User Fee Act)の免除、医薬品開発プロセスへの支援、希少医薬品開発に対する補助金の交付(1プロジェクトに年間40万ドルを4年間交付される)などがある(表2)。現在、研究開発には6.64億ドルの公的資金が提供されており、2009年までに米国内で2,000件以上のオファンドラッグが指定され、344件が承認された。オファンドラッグの承認件数は、1973-1982年ではわずか10件であったが、1983年以降に急速に増加し、2008年に承認された新薬の約4割がオファンドラッグである。疾患別にみると、自己免疫疾患16、血液系疾患3、がん81、血液がん42、皮膚がん19、がん関連の症状9、心血管系疾患7、遺伝性疾患26、感染症28、神経系疾患35、呼吸器系疾患13、移植関連7、その他37である(2007年までの322件の内訳。一部重複あり)。

EUにおいて医薬品の評価・監視を行う機関はEMA(European Medicines Agency)であり、申請に対する評価を実施するのはCOMP

(Committee for Orphan Medicinal Products)となっているが、EUおよび加盟国レベルでの研究助成が行われており、プロトコール作成支援料や認可前審査の全額免除、販売承認審査手数料の50%免除等が行われている。

## 3. 国際的な希少疾患対策と研究開発

日本では厚生労働省健康局疾病対策課の所轄として難病対策(研究費補助含め)が進められているが(平成22年度より難治性疾患克服研究事業事務は国立保健医療科学院が担っている)、米国では国立衛生研究所(National Institutes of Health)に直属する形で希少疾患研究対策室(Office of Rare Diseases Research: ORDR)が設けられており、希少疾患に関する研究の調整と支援、研究費の助成、患者等への情報提供などを行う(図2)<sup>2-7)</sup>。米国の希少疾患領域は、1986年以降、毎年約250程度の新規疾患が同定され、現在6,800~7,000疾患が対象で患者数は2,500~3,000万人以上(全人口の6~8%)と推計される。米国の希少疾患には、希ながん(肝臓のsolid tumor、甲状腺がん、血液がん、皮膚がん)、神経系疾患(多発性硬化症、筋ジストロフィー)、遺伝性疾患などが含まれる。希ながんが含まれている点は、欧州と同様である(国内では希少がんは難治性疾患克服研究事業の対象でない)。米国では日本における特定疾患制度のような疾患の登録や届出制度はなく、また疫学調査も十分に実施されていないため、発生率(incidence)や有病率(prevalence)に関する正確なデータの把握が困難とされている。研究開発の流れとしては、FDAが臨床試験、症例報告、動物モデル、in vitro実験などの文献から新しく希少であると判断される疾患(に適用される医薬品・製品)を同定しており、国内の難病認定にみられるような委員会等を設置し、希少疾患に関して審議を行う仕組みはない。

欧州における希少疾患対策は、EUにおける公衆衛生上の最優先事項とされており、①難病(希少疾患)に対する認識と知名度の改善、②難病(希少疾患)に対するEU加盟国それぞれの国家計画策定、③ヨーロッパ全体での強調と連携の強化、を掲げており、研究の発展と情報の共有化、速やかかつ適切な専門的診断・ケアが行われるよう欧州レファレンスネットワークが形成されている。このプログラムは欧州委員会で採択され、予算は(2008-2013)3億2,150万ユーロ計上(2009年単年度4,848万ユーロ)となっている<sup>8-10)</sup>。

#### 4. 国境を越えたグローバルネットワーク

近年、希少医薬品開発をめぐる世界的な共同化の仕組みができつつある。これまでも製薬企業のグローバル化は進んできたが、それと同時並行で患者組織や研究者、診断やケアを提供する専門家のネットワーク化が進んでいる。特に10万人に1人、100万人に1人のような希少疾患においては専門家の数も少なく、疾病の経過や進行についての経験や知識共有が困難である。最近もっとも注目されているネットワークは、フランスをベースに発展したOrphanet(オーファンネット)であろう<sup>11)</sup>。1996年に仏保健省と仏国立衛生医学研究所によって開設され、現在38カ国が参加しているが、対象疾患は約6000疾患、専門施設、検査施設ともに4,000施設を越えており、専門家の登録は1万人以上である。2010年に入って、欧州以外の海外各国からOrphanetへ参加を希望する声があがっており、現在6カ国語で対応されているが、今後は日本との協力も視野に入れられている。オーファンネット(Orphanet)のミッションは、希少疾患と希少医薬品に関するデータベースを構築するとともに、希少疾患患者の診断、治療、ケア改善を目的としたものである。専門家のピアレビューによる情報収集は、プロフェッショナル(専門家)にも役立つクオリティの高

い情報を提供しており、専門的な診断や治療・ケアを求める患者や家族のためには、専門家の所在やレファレンスセンターの情報が集約してある。これによって、患者と家族、専門家、検査担当者(遺伝子検査含む)、研究者、医薬品開発者、製薬企業などが、横のネットワークだけでなく、希少疾患の治療・ケアに向けて多次元でネットワーク化されており、希少疾患関係においては海外最大の情報データベースの1つである。

#### 5. 患者主導の治療開発の必要性

今般、希少ゆえに治療薬の開発が遅れていた患者に焦点が当てられ、また製薬企業においても希少医薬品開発に先を争う流れになっているが、希少疾患の多くが遺伝子異常を伴う疾患であることを考えると、治療への道りは簡単ではない。また遺伝子治療のようにリスクが高いと考えられるような治療に対し、患者が安心してアクセスできるためには、副作用や有害事象(adverse event)報告のシステムの透明化がきわめて重要である。患者組織が弱者とならないためには、ある程度の組織化が必要となる。欧州において、希少疾患の取りまとめをしている大組織がEURODIS(European Organisation for Rare Diseases)である(患者会の運営による非政府組織、447の希少疾患患者会(44カ国)より構成され、約1,200の希少疾患を対象に活動)。EURODISでは、患者自身がインターネットにおいて薬剤の副作用情報をアップすることができる仕組みを作っている。また、特定の製薬会社の独占的支配による弊害を防ぐため、製薬会社1社につき、運営費の0.5%以上の支援を受けられないなど、会計・運営上も厳しく透明化されたルールを持っている。同様の組織は米国のNORD(National Organization for Rare Disorders:1983年に設立された米国最大の患者団体で、情報提供、患者グループの紹介、研究費の助成、支援サービスなどを実施)、

Genetic Alliance(1986年に設立。患者団体、専門家団体、企業、政府機関など、1013の関係団体が参加する遺伝性疾患に関する組織で、NORDに次いで規模が大きく、情報提供、関係団体のネットワークの強化、バイオバンク・患者登録、政府機関への働きかけなどを実施している)がある。

#### D. 考察

難病研究の臨床応用の難しさの1つにエンドポイントの設定がある。神経変性疾患等においては、治療効果のエンドポイントとして画像診断や生理学的検査、神経機能の改善に関する評価が必要であるが、長期にわたって徐々に進行していく難病では、画像診断にお変化を確認することは容易でなく、また機能改善についても客観的かつ信頼性のある評価体系が十分に開発されていない。従って、難病研究においては、治療効果のエンドポイント指標の開発も十分に進められる必要がある。

また、臨床研究/治験を実施するには、患者登録データベースが必須となるが、これまでの難病の特定疾患を対象とした臨床調査個人票は、概して行政使用目的が中心であり、臨床治験に有効なデータ活用としては課題の多いものであった。現在は、難病の臨床調査個人票のデータベース化が進んでおり、今後は全国規模で症例を収集することで病態の解明や多施設共同治験が推進されることが望まれる。患者登録データベースの例として、2009年8月にスタートした患者主導のデータ登録システムREMUDY (Registry of Muscular Dystrophy)がある。臨床試験/治験を目的として、患者や製薬関連企業・研究者との橋渡しをする登録システムであり、現在600名を超える患者が登録している<sup>12)</sup>。この登録システムは、これまで30余年にわたる地道な臨床研究と専門家ネットワークの結晶であり、今後の難病研究における様々な希少疾患における患者登録データベースの参考になると考え

られる。今後は国際共同研究を視野に、患者組織の積極的な研究への参画と有効な患者登録システムについて検討すべきと考えられる。また、診断がついても治療が困難な疾病が多いことから、患者や家族・介護者を取り巻く生活実態の改善やケアの充実を同時に検討していくことが必要である。

#### E. 結論

海外諸国においては、国内の医療費助成のような枠組みは存在しておらず、慢性疾患全般への補助の一環として、またQOL維持については身体・精神的障害に対する社会保障の枠組みの中での福祉が実現されている。また治療開発においては、希少疾患医薬品開発への国の助成制度を設けながら、国境を越えた共同研究のネットワークの構築に向けて、米国・欧州ともに患者組織や製薬企業をパートナーとした協力関係を発展させている。今後は日本においても、難治性疾患の治療開発をより促進するために、患者登録システムの充実や国内外の連携を強化することが期待される。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 児玉知子、富田奈穂子、金谷泰宏. 難病の現状と将来—世界の状況から—. 『難治性疾患の克服を目指して』BIO INDUSTRY. シーエムシー出版. 2011年4月号(印刷中).
- 2) Editorial. East meets West as the sun rises higher for rare disease patients in Japan. Orphanews Europe. Jan 26 2011. <http://www.orpha.net/actor/EuropaNews/2011/110126.html>
- 3) 児玉知子. 難病治療は進んでいるのか? —希少疾患治療への取り組み—. Nursing Business. 4(6), p56-57, 2010.
- 4) 児玉知子. 臨床研究と希少医薬品開発. Nursing Business. 4(8), p50, 2010.