

1.4. RD-Connect

欧州における新しいプロジェクトとして、2012年秋にスタートした6年間のプロジェクトである。オミックスデータベース、患者登録、バイオバンク、情報ツールなどに関して加盟組織の横断的検索を可能にするもので、現在19か国、44機関が参加している。代表は筋ジストロフィーの登録を行っていたTREAT-NMDの代表Hanns Lochmüller氏であり、この枠組みの中で各国の患者登録の共通化を図ろうという動きが活発になっている。



図4 スペインにおける疾患登録

1.5. 欧州希少疾患患者会連合 (EURODIS)

希少疾患は多くの疾患ごとに少人数の患者がいることから、患者会に対する支援も必要となる。欧州では1997年にEURODISが設立され、疾患ごとの小さな患者会を支援する活動を中心に行っている。欧州ではTELETHONなど、各種の寄付金を集めるしくみがあり、患者会の支援および希少疾患研究の推進のために使われている。

1.6. 各国における取組

イタリアでは地域ごとに登録センターがあり、ここで情報が入力された後、匿名化情報が国の保健省の研究所 (ISS) に集約される形で把握されている。

スペインでも希少疾患の登録が2012年からのプロジェクトとしてSpainRDRが行われており、国 (カルロス三世保健研究所) としての登録に加え、地域ごとの登録や、6つの学会、4つの研究ネットワークなどが参加し、様々な面からの登録を支援している。(図4)

フランスでも新しい希少疾患対策の一環としての登録が準備されており、現在その項目に関する調整が行われている。(図5)

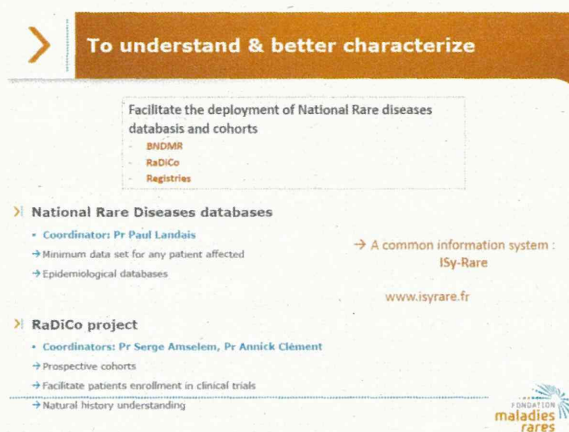


図5 フランスで整備中のデータベース

2 米国における希少疾患対策

米国国立健康研究所 (NIH) に設置された希少疾患研究室 (ORDR) は本年よりトランスレーショナル研究推進センター (NCATS) の所属になり、主に希少疾患研究の推進のための調整や情報提供を行っている。米国では希少疾患の研究の推進を中心に行っており、患者支援は主に National Organization of Rare Disease : NORD や GeneticAlliance などのNPOや患者会が行っている。

2.1 情報提供

情報提供に関しては、2012年より Genetic and Rare Disease Information Center (GARD)

を立ち上げているものの、各種情報に対するリンクを中心として構成されており、オープンネットのような辞典的、データベース的なものにはなっていない。

2.2. 患者登録

患者登録に関しても直接行わず、患者団体による登録を支援し、ORDRとして標準的な形式で収集を進める体制として、Global Rare Disease Patient Registry and Data Repository (GRDR)という仕組みを2012年に開始した。患者の重複を避けるための一意になるGUIDを採用し、患者会主導による患者による登録システムの共通プラットフォームとしている。(図6)

患者登録で問題となる医学的な品質については、医療関係者がバリデーションを行うように指導している。このシステムを共同開発しているPatient Crossroad社によると、すでに多くの患者会で採用され、治験情報や症状に会った生活の工夫など、患者の興味に従った情報を提供することで患者自身による日常の情報を入力してもらえことや、治験情報の提供やリクルートなど創薬への推進にも役立っている。

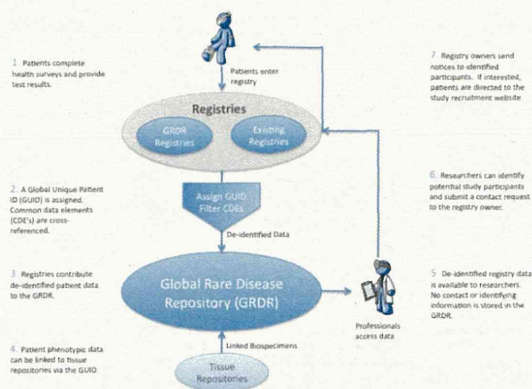


図6 GRDRの概念図

2.3. 民間登録

一方、米国では民間による登録も進んでいる。Patients Like Me (PLM)社では、自分と似た症状を示す患者さんとの情報共有をコンセプトとして、ソーシャルネットワーク

型のサイトを立ち上げている。自分の症状や疾患に関する登録を行うことで、会員の中で似た症状に悩む人たちの情報を見て共有することで自分に役立てたり、交流したりすることができる。図7に示すように診断や症状、検査値、服薬記録など様々な情報をタイムライン上に表示することができるので自分の体調管理にも活用できるうえ、これらのデータを集約することで、疾患のステージごとの変化や、特定の薬剤とOutcomeとの関連解析など、多くの情報を得ることが可能である。



図7 PLMにおけるタイムライン表示

3 国際的な研究協力体制

2011年4月、EUとNIHが中心となって、国際的に研究を推進するために、「国際希少疾患研究コンソーシアム」(IRDiRC)が設立された。5年間に約100億円以上の研究費を配分している機関を参加条件にしている。現在、13カ国(地域)、28機関が正式加盟している。定期的な会合と研究情報や研究資源の情報交換が中心で、加盟費用などの必要もなく、研究資源の提供義務などもない。

EUや米国における各種のプロジェクトでは、今後IRDiRCで調整される研究方針にしたがって標準化されたデータ項目などでの情報収集や情報連携を行っていく方針を示しており、今後、この組織が希少疾患・難病研究の中心的役割を演じてくる体制作りが進んでいる。

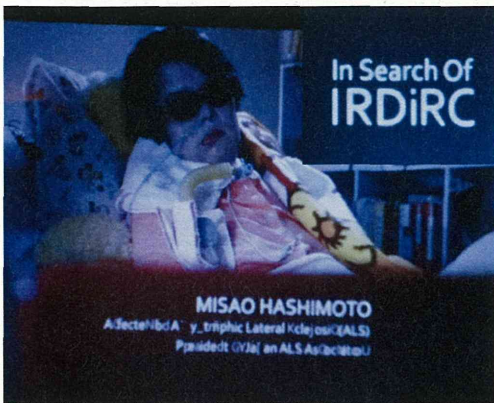


図 8. IRDiRC のプロモーションビデオ

4. 国際的なデータ項目の整理

国際共同研究や国際治験のためには、データの用語や質をそろえる必要がある。疾患名や症状などの記載については、各種のものがああり、どのコードを用いるかによっても希少疾患の場合には特に扱いが異なっている。

今回、疾患リストごとに異なる疾患名などを整理するための相互関係の表を作成している。

- ① 特定疾患治療研究事業
- ② 難治性疾患克服研究事業
 - ②-1 臨床調査研究分野
 - ②-2 研究奨励分野
- ③ 小児慢性特定疾患治療研究事業

などの日本の疾患リストにある疾患名の相互関係を整理するとともに、

- Orphanet-ID, ICD-10, ULMS, MeSH
- MedDRA, SNOMED
- 標準病名交換コード
- 米国障害年金（酌量認定）リスト

等の各種コード集との相互関係も表したものにしている。（図 9）

疾患群を表していたり、研究の進行とともに細分化された疾患があったり、違う病名であったものが共通の原因であったりと、疾患名が随時変遷する問題もあるので、標準的な記載方法については困難な状況であるが、国際的な情報連携や共同研究を行う場合には必

須となることから、今後とも取り組んでいく必要がある。

図 9 疾患名比較表

D. 考察

希少性がゆえに研究や臨床研究がむずかしい希少性疾患・難病について、難病として対策や研究の歴史が長い日本としては、諸外国との研究協力や情報交換を活発にする必要がある。

この意味で、上記オーファネットへの参加による希少疾患・難病情報の日本語での提供による希少疾患情報の普及啓発、および IRDiRC 参加によって研究情報交換による国際共同研究及び国際共同治験の推進を行うことが重要である。

E. 結論

患者数が少ないために対策も研究開発も遅れている希少疾患にとって、国際協調は極めて重要である。これまで欧州における国際協調や米国における取組などが行われてきたが、IRDiRC など世界的規模での協調が開始されたところである。

アジア各国のこれらの動きに同調する意向を示している中、欧米は難病研究に関する長年の歴史のある日本がアジアにおける中心的な役割を果たすことを期待している。

F. 研究発表（平成 24 年度分）

1. 論文発表

1. 原著論文

(1) Katayama Y, Maeda M, Miyaguchi K, Nemoto S, Yasen M, Tanaka S, Mizushima H, Fukuoka Y, Arii S, Tanaka H. Identification of pathogenesis-related microRNAs in hepatocellular carcinoma by expression profiling. *Oncol Lett.* 2012 Oct;4(4):817-823. Epub 2012 Jul 18. PMID: 23205106

(2) Kikuchi A, Ishikawa T, Mogushi K, Ishiguro M, Iida S, Mizushima H, Uetake H, Tanaka H, Sugihara K. Identification of NUCKS1 as a colorectal cancer prognostic marker through integrated expression and copy number analysis. *Int J Cancer.* 2012 Oct 15. doi: 10.1002/ijc.27911. [Epub ahead of print] PMID: 23065711

(3) Mayinuer A, Yasen M, Mogushi K, Obulhasim G, Xieraili M, Aihara A, Tanaka S, Mizushima H, Tanaka H, Arii S. Upregulation of Protein Tyrosine Phosphatase Type IVA Member 3 (PTP4A3/PRL-3) is Associated with Tumor Differentiation and a Poor Prognosis in Human Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2012 Oct 13. [Epub ahead of print] PMID: 23064776

(4) Xieraili M, Yasen M, Mogushi K, Obulhasim G, Mayinuer A, Aihara A, Tanaka S, Mizushima H, Tanaka H, Arii S. Villin 1 is a predictive factor for the recurrence of high serum alpha-fetoprotein-associated hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Cancer Sci.* 2012 Aug;103(8):1493-501. doi: 10.1111/j.1349-7006.2012.02315.x. Epub 2012 May 25. PMID: 22530999

(5) Khamas A, Ishikawa T, Shimokawa K, Mogushi K, Iida S, Ishiguro M, Mizushima H, Tanaka H, Uetake H, Sugihara K. Screening for epigenetically masked genes in colorectal cancer Using 5-Aza-2'-deoxycytidine, microarray and gene expression profile. *Cancer Genomics Proteomics.* 2012 Mar-Apr;9(2):67-75. PMID: 22399497

(6) Miyaguchi K, Uzawa N, Mogushi K, Takahashi K, Michikawa C, Nakata Y, Sumino J,

Okada N, Mizushima H, Fukuoka Y, Tanaka H. Loss of NKX3-1 as a potential marker for an increased risk of occult lymph node metastasis and poor prognosis in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oncol.* 2012 Jun;40(6):1907-14. doi: 10.3892/ijo.2012.1373. Epub 2012 Feb 14. PMID: 22344708

(7) Obulhasim, G., Yasen, M., Kajino, K., Mogushi, K., Tanaka, S., Mizushima, H., Tanaka, H., Arii, S., Hino, O. (2012) Up-regulation of dbpA mRNA in hepatocellular carcinoma associated with metabolic syndrome. *Hepatol Int.* DOI 10.1007/s12072-012-9357-4

(8) 谷畑健生、奥村貴史、水島 洋、金谷泰宏 健康危機発生時に向けた保健医療情報基盤の構築と活用 「保健医療科学」第61巻第4号 p344-347 (2012)

(9) 水島 洋 モバイルヘルスケアとネットワークセンシング 電気学会論文誌 E Vol.132No.11.pp377-380 (2012.8)

2. 学会発表

(1) A.Ito, Y.Kanatani, H.Mizushima, Secure Medical Networking and future direction, 35th APAN Meeting (TIP2013) Medical WG session-Closed Medical Network (2013.1.14, Honolulu)

(2) L.Minh, A.Irisawa, H.Mizushima, A.Irisawa, Medial Cloud, 35th APAN Meeting(TIP2013) Medical WG session-Closed Medical Network (2013.1.14, Honolulu)

(3) H.Mizushima, Current Issue of Medical Network, 35th APAN Meeting(TIP2013) Medical WG session-Closed Medical Network (2013.1.14, Honolulu)

(4) Y.Sato, A.Yamamoto, Y.Kawaguchi, M.Hashimoto, H.Mizushima. Establishment of research oriented portal web site for patients and advocacy group. International Workshop on Rare Disease and Orphan Drug Registries (2012.10.9 Rome)

(5) H. Mizushima, S. Kobayashi, E. Kimura, H. Nakamura, Y. Kanatani. Current status of National Intractable Disease (Nambyo) registry in Japan. - History, current issues, new trials, and future directions. - International Workshop on Rare Disease and Orphan Drug Registries (2012.10.8 Rome)

(6) H. Mizushima I. Kanazawa, Orphanet Japan Business Plan. Annual Meeting Orphanet Europe Joint Action (2012.5.23 Brussels)

(7) Y. Fukuoka, K. Miyaguchi, H. Mizushima, H. Tanaka, Genome-Wide Integrative Analysis of Copy Number Segments and Corresponding Gene Expression Profile. Annual Conference of The Society of Instrumenta and Control Engineers(2012.08.21 Akita)

(8) 水島 洋 医療情報データベースと希少疾患治療薬の開発 日本薬学会 第133年会 一般シンポジウム「医療ITと医薬連携-変わりゆく医療・創薬とその課題」 (2013. 3.27 横浜)

(9) 水島 洋, 金谷 泰宏、クラウドとモバイル端末を用いた災害時被災者健康支援システム モバイル学会年会 モバイル13シンポジウム (2013.3.8 東京)

(10) 水島 洋 患者登録の国際動向 市民・研究者シンポジウム 第3回「難病研究と創薬」 (2013.1.27 大阪)

(11) 石峯康浩、水島洋、金谷泰弘 GIS技術を活用した災害時における医療情報共有システムの開発 公衆衛生情報研究協議会 (2013.1.24 沖縄)

(12) 水島 洋 遺伝子発現解析の臨床的応用 第2回臨床ゲノム医療学会学術大会(2012.12.18 名古屋)

(13) 佐藤 洋子, 山本 晃, 伊藤 篤史, 伊藤 史人, 川口 有美子, 橋本 操, 中島 孝, 水島 洋、研究支援を志向した患者および患者支援団体のためのポータルサイトの構築 第32回医療情報学連合大会 32nd JCMI 抄録集 P706-709 (2012.11.16 新潟)

(14) 水島 洋, 金谷 泰宏, 藤井 仁、クラウドを用いた災害時被災者健康管理システム 第32回医療情報学連合大会 32nd JCMI 抄録集 P544-545 (2012.11.15 新潟)

(15) 水島 洋, 金谷 泰宏, 藤井 仁 モバイル端末とクラウド、CRMを活用した災害時健康支援システムの構築 モバイルヘルスシンポジウム (2012.7.22 東京)

(16) 水島 洋, クラウドを活用した災害時における情報共有システム 日本医療情報ネットワーク協会(JAMINA) 2012年度講演会 (2012.4.17 東京)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業))
分担研究報告書

国際共同研究・国際連携の推進方策の検討:
フランスの希少疾患患者登録制度

研究分担者 富田 奈穂子(国立保健医療科学院国際協力研究部主任研究官)
金谷 泰宏(国立保健医療科学院健康危機管理研究部部长)

研究要旨

フランスでは現在、希少疾患の診断、治療、ケアをさらに促進することを目的に、希少疾患患者の情報データベース構築プロジェクトが進められている。本研究では、今後のわが国の難病患者登録制度のあり方を考える上での示唆を得ることを目的に、フランスの希少疾患患者登録制度について調査を実施した。その結果、フランスでは情報データベースの構築に加え、レファレンス・センターの指定やMDSの策定など、関連する施策が並行して実施され、収集する情報の質や量、国際的な比較可能性を高め、それを安全、確実、簡便に共有し、活用する体制が整いつつあることが明らかとなった。わが国においても、治療方法の開発に向けた難病研究の推進や、難病患者データの精度の向上と有効活用に資するよう、MDSの策定の検討も含め、特定疾患治療研究事業の見直しをより一層進めて行くことが期待される。

A. 研究目的

希少疾患は欧州連合(EU)において、1万人に5人未満の発症率かつ効果的な治療法がなく、生活に重大な困難を及ぼす非常に重症な疾患として定義されている。

近年、EUにおいて希少疾患対策は公衆衛生上の最優先課題と位置づけられ、①希少疾患に対する認識と知名度の改善;②希少疾患に対するEU加盟各国の国家プラン支援;③EU全体での協調と連携強化が推進されている。フランスはこれらEUレベルの希少疾患対策において中心的な役割を担っており、さらに米国などEU域外との国際連携においても意欲的な取り組みを進めている。

現在、フランスでは希少疾患の診断、治療、ケアをさらに促進することを目的に、第二次国家計画の下で希少疾患患者登録制度の整備を進めている。わが国においても同様の目的

から特定疾患治療研究事業を実施しているところであるが、治療方法の開発に向けた難病研究の推進や、難病患者データの精度の向上と有効活用といった観点から課題を抱えている。そのため、今後のわが国の難病患者登録制度のあり方を考える上での示唆を得ることを目的に、フランスの希少疾患患者登録制度について調査を実施した。

B. 研究方法

フランスの希少疾患患者登録制度について既存資料を収集・分析すると共に、希少疾患患者登録システムの担当者ならびにフランス高等保険機構など関係者へのヒアリング調査を行った。

C. 研究結果

希少疾患患者登録システム

フランスでは現在、希少疾患患者のデータの運用・管理を可能にするプラットフォームとして希少疾患患者の情報データベース構築プロジェクトを進めている。これにより臨床研究や治験の対象となる希少疾患患者を特定し、患者リクルートの促進や、コホートのフォロー・アップを行うことが期待されている。

この希少疾患患者の情報データベース構築プロジェクトは ISy-Rare と呼ばれ、BaMaRa と RaDiCo と呼ばれる 2 つの異なるデータベースを BNDMR により統合する情報システムである (図 1, 図 2)。

医師は個人毎に配布された ID 番号を用いて自身の患者に関するデータの入力を行うと共に、研究を目的とした利用のために BaMaRa および RaDiCo の科学諮問委員会 (scientific council) の定めた手順に沿って、匿名化された患者データにアクセスできる。医師がアシスタントにデータ入力を依頼する場合には、医師の申請により、アシスタントにも個別の ID 番号が付与される。

BNDMR

フランス保健省 (Ministère de la Santé) が希少疾患に関する第二次国家計画として推進する国家希少疾患データバンクで、レファレンス・センターおよびコンピテンシ・センター (詳細は 0 で説明) において収集された臨床データと希少疾患レジストリのデータを集積することが第一の目的である。さらに、バイオバンクのデータと国のデータベース (医療経済データベース、医療保険データ等) とのリンクも視野に入れている。

希少疾患に関する臨床データの必要性に応え、希少疾患患者の重症度に応じたケアを提供することを目指しており、上述のデータの他に、遺伝子変異データベース、地理データなどともリンクが可能である。

BaMaRa (Bank-Rare Diseases)

フランス保健省 (Ministère de la Santé) が年間 50 万ユーロの予算を投じて 5 年間をかけて整備を進めているプログラムで、医療の需要と供給を把握するために、ミニマム・データセット (詳細は 0 で説明) を集積する。他にも、疫学データ、治療、適用外使用された医薬品などのデータを収集することが予定されている。Orphanet のオントロジーが採用されており、希少疾患を分類するための類語集は Orphanet とレファレンス・センターが協同して作成している。

データは匿名化、集合化された形で収集され、個人情報に含まれない。データ収集は、レファレンス・センターとコンピテンシ・センターを通じて行われる予定で、両センターを受診する全ての希少疾患患者がコホートの対象となるが、参加は患者の自由意思により、参加の有無は提供される治療内容に影響しない。

RaDiCo

基礎およびトランスレーショナル・リサーチに関連した広範な臨床、疫学研究を実施するために、臨床症状に関する表現型データを前向きに収集するため、フランス高等教育・研究省 (Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche) の資金供与により 9 年計画で開始され、年間 95 万ユーロの予算が投じられている。BaMaRa を基に作られた希少疾患のコホートにより、疾患の自然史 (natural history of disease) や発症機序の解明、介入の評価等を目指している。また、産業界と共同して遺伝子型と表現型の相関、発症機序の解明、新規治療法の開発や検証を促すことも目的としている。

ミニマム・データセット

ミニマム・データセット (MDS) の作成はフランス保健省のワーキング・グループが進めている。既に項目の選択が終了し、MDS案が策定されており、2013年3月中に、MDSとして確定するための審議が行われる予定である。

調査票の項目作成はミニマム・クリニカル・データセット開発のために策定された Svensson-Ranallo らの方法論¹⁾に則り、2年間をかけて3段階で進められた。第1段階ではまず、ニーズの調査と文献レビューを行い(図3、図4)、次の第2段階で、専門家のレビューと1回目のMDS項目選択を行った(図5)。最終段階では項目の内容確認と標準化が行われた(図6)。

MDS項目の選択にあたっては131のレファレンス・センター全てにアンケートを実施し、合意形成が行われた。質問項目の検討においては国際的な疫学研究のためにデータを共有することを想定し、BNDMRのデータとの相互運用を確保するため、米国NIHのGlobal Rare Diseases Patient Registry and Data Repositoryなど、海外のイニシアチブと協同して作業を進めている。

項目の検討段階においては米国NIHのMDS項目も全て検討されたが、学歴など、米国の社会・経済的な事情から含まれている項目などは検討過程で削除された。

検討に際してはさらに、希少疾患患者に対する患者登録について、研究、医療技術評価、医療マネジメント、医療政策形成の視点から欧州連合レベルでのプラットフォーム作成を目的としたプロジェクトであるEuropean Platform for Rare Disease Registries

(EPIRARE)との調和にも配慮がなされている。政策決定に資する、全希少疾患に共通するミニマム・データセットの検討もEPIRAREの課題に含まれている。このプロジェクトは、EU Program of Community Action in the field of Public Healthによる欧州議会の資金援助を

受けて、2011年4月15日から3年間の計画で開始されており、その背景として希少疾患の患者登録とデータベース作成を支援する欧州連合の声明(EU Council Recommendation on rare diseases (2009/872/CE))がある。このEPIRAREには米国や中国なども共同パートナーとして参画している。

MDS案として策定された53項目は保健省の承認前であるため開示されていないが、項目には患者の基本情報の他に、治療内容、追加情報、診断、インフォームド・コンセント(規制上の要件)などの項目が含まれ、加えて補完項目として胎児や新生児の情報なども用意されているとのことである。

データコーディングには国際的なMDSとの高度な相互運用を想定し、SNOMED, Orphanet, MeSH, LOINCが使用される。医師の二重入力を避けるために、独自に標準化したインターフェースを用いる予定で、次回のBNDMRワーキング・グループにおいてデータ収集の方針を話し合う予定となっている。

レファレンス・センター

レファレンス・センターは希少疾患に関する第1次国家プランにおいて、治療のためのネットワークを確立するために構想された。レファレンス・センターの設置は患者会から高い評価を受けており、設置後、レファレンス・センターや後述のコンピテンス・センターに指定された病院を受診する患者は2割以上増加している。

指定

レファレンス・センターは指定制であり、心臓の希少疾患、肺の希少疾患など、臓器別に分類された18群のいずれかのレファレンス・センターとして指定される。ただし、各群に関係する希少疾患のいずれを対象とするかについては規定がないため、同一群のレファレンス・センターであってもカバーする疾患は異なっている。

応募資格は大学病院に限られ、2004年から2005年にかけての第1回目の募集においては18群全てに対して、その後2006年から2007年に行われた第2回目の募集においては、分野の調整を行うために限られた臓器群に対しての募集が行われた。

応募に対する審査は保健省代表、大学代表、病院代表、学会代表、患者代表3名、専門医7名が行い、結果として、131のレファレンス・センターが保健省により指定された。審査ポイントは、実際に希少疾患を専門分野としているかどうか、申請領域における代表申請者の論文数、地域外から来る患者の数、患者団体との共同研究の実績などである。

レファレンス・センターの使命は全ての希少疾患患者を診ることではなく、フランス高等保健機構（Haute Autorité de Santé: HAS）が規定する方法論に従ってクリニカルパスを作成することや、国内外のレファレンス・センターまたは同様のセンターとネットワークを築くことなどが望まれている。

指定の更新

レファレンス・センターはセンターとして指定を受けてから5年後に更新が必要である。更新は2段階の審査で行われ、1度目は指定を受けてから3年後に実施される。これはHASが作成したマニュアルに従って行う自己審査で、センターの専門性、研究成果、疫学的サーベイランスなどについての結果と、5年目までに行うアクション・プランを提出する。

2回目の審査は指定を受けてから5年目に実施され、HASおよび保健省からそれぞれ1名がレファレンス・センターを訪問し、センターの活動や提出されたアクション・プランの進捗状況などを評価した報告書を作成し、保健省に提出する。保健省は提出された報告書を基に更新の可否を決定する。

コンピテンス・センター

コンピテンス・センターは2009年に新たに設けられ、より患者の生活圏に根ざした地域レベルに設置され、レファレンス・センターと密な連携を取る。指名はレファレンス・センターが行い、国の委員会の承認を受けた後に、地域の行政機関がノミネートする。現在、505のコンピテンス・センターが指定されている。

D. 考察

フランスではBaMaRaとRaDiCoという2つの既存のデータベースを統合し、希少疾患患者のデータの運用・管理を可能にするプラットフォームを構築することにより、希少疾患患者登録制度の整備が進められている。わが国においては、既に特定疾患治療研究事業として臨床調査個人票のデータを収集する仕組みを持ち、現在、その見直しが検討されているところである。両国共に既存のシステムの利点を活かしつつ、最新のITC技術を取り入れることで、より安全、確実、簡便に情報を共有、活用しようとする点は共通している。

他方、収集される情報の内容や質においては、両国に差異が認められた。フランスはわが国に先駆けてMDSの開発に着手しており、米国のMDSとの比較検討や、国内の全レファレンス・センターからの意見聴取を行い、既に最終案を策定している。また、米国を始めとしたEU域内外と協調してMDSを部分共通化することにより、国際共同研究の一層の推進を目指している。わが国の臨床調査個人票にもMDSに類する項目として、氏名、性別、生年月日、年齢、住所、出生都道府県、発病時在住都道府県、発病年月日、初診年月日、保険種別、身体障害者手帳の有無および等級、介護認定の有無および要介護度、生活状況、家族歴、最近6ヶ月の受診状況についての項目が56疾患全てに共通して設定されているが、内容の質、量ともにフランスのMDSには遠く及ばず、診断や治療の研究開発

を待ち望む難病患者の期待に応えるため、今後、MDSの策定について検討する必要があると思われる。その際、医療保険制度や医療提供体制の観点からわが国に近いフランスのMDS項目は多いに参考となると考えられる。

その一方で、フランスの希少疾患患者登録制度とわが国の特定疾患治療研究事業とは、患者への医療費助成としての側面を併せ持つか否かという点で根本的な違いを持つことに留意する必要がある。フランスでは現在のところ、治療研究を推進するための情報収集としての側面しか持たないが、わが国の臨床調査個人票で収集される情報は、公費負担申請のための行政利用を目的とする側面と、疾患の診断、治療の促進といった研究目的の側面を併せ持つ。そのため、フランスのMDSなどを参考に研究目的に資する項目を策定すると共に、公費申請に必要な行政の視点からの項目検討も同時に進めることが必要である。

患者登録で収集される情報はMDSと疾患特異的な項目から成り立つが、診断や治療の促進を重視するほどそれらの項目数が増え、入力する側の労力が増える。これは世界共通の悩みであるが、フランスがMDSの策定において全レファレンス・センターに調査を行った結果、専門医側から多くの項目が挙げられ、最終的なMDS案の項目数が53に上ったことは、希少・難治性疾患の治療研究に取り組む為に必要な項目が多いことを示唆しているのかもしれない。

E. 結論

希少疾患対策において、フランスはEU域内で中心的な役割を担い、さらに米国などEU域外との国際連携においても意欲的な取り組みを進めている。現在、希少疾患の診断、治療、ケアをさらに促進することを目的に、希少疾患患者の情報データベース構築プロジェクトが進められており、レファレンス・センターの指定やMDSの策定など、関連する施策も並行して実施されている。これにより、

収集する情報の質や量、国際的な比較可能性を高め、それを安全、確実、簡便に共有し、活用する体制が整いつつある。わが国においてもフランスの経験に示唆を得ながら、治療方法の開発に向けた難病研究の推進や、難病患者データの精度の向上と有効活用に資するよう、MDSの策定の検討も含め、特定疾患治療研究事業の臨床調査個人票の見直しを進めて行くことが期待される。

参考文献

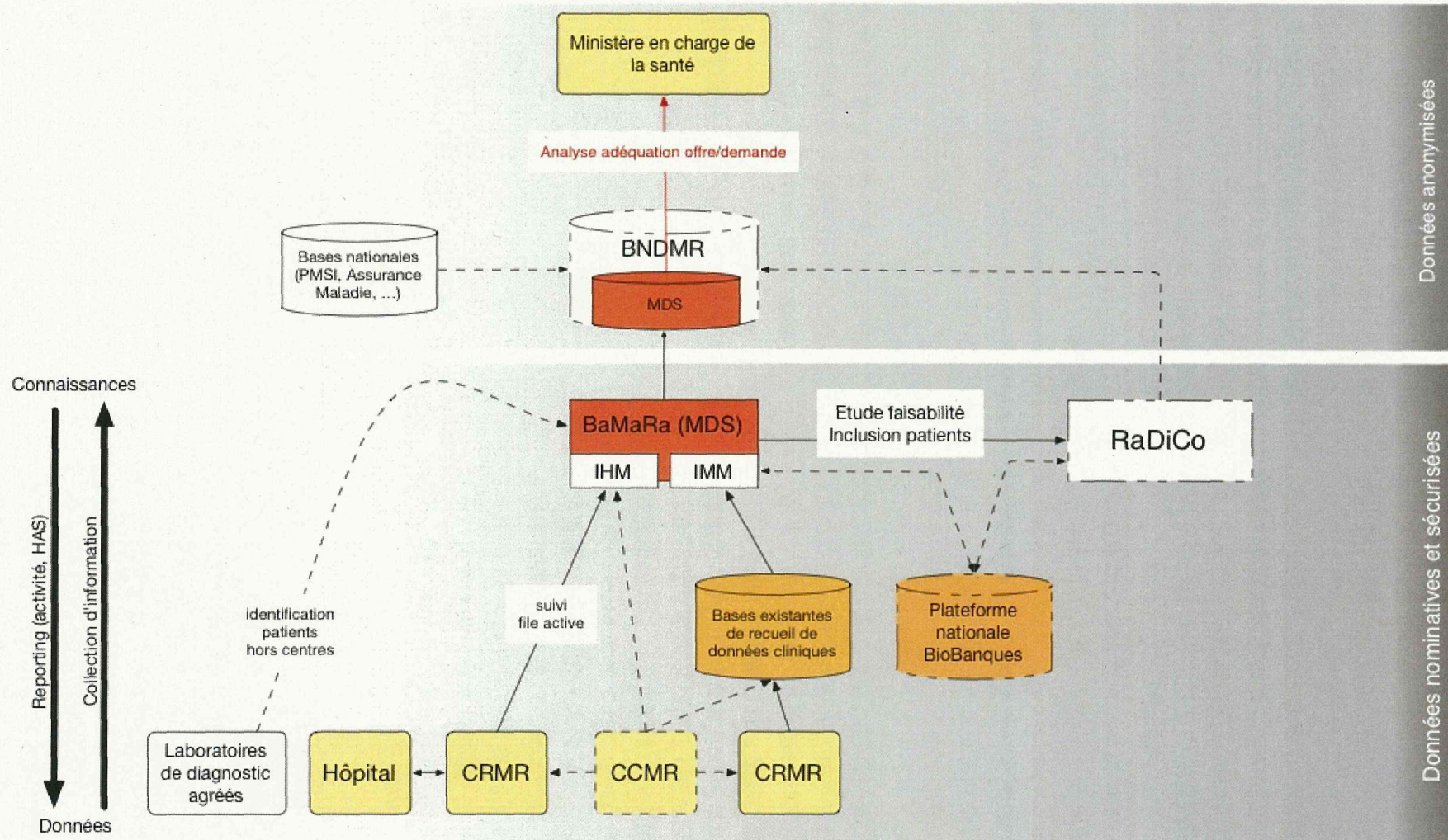
1) Svensson-Ranallo PA, Adam TJ & Sainfort F. AMIA Summits Transl Sci Proc. 2011;2011:54-8.

F. 研究発表

1. 富田奈穂子. 希少疾患対策の国際動向：フランスの取り組み. 日本公衆衛生学会雑誌. 2012;59(10付):426.

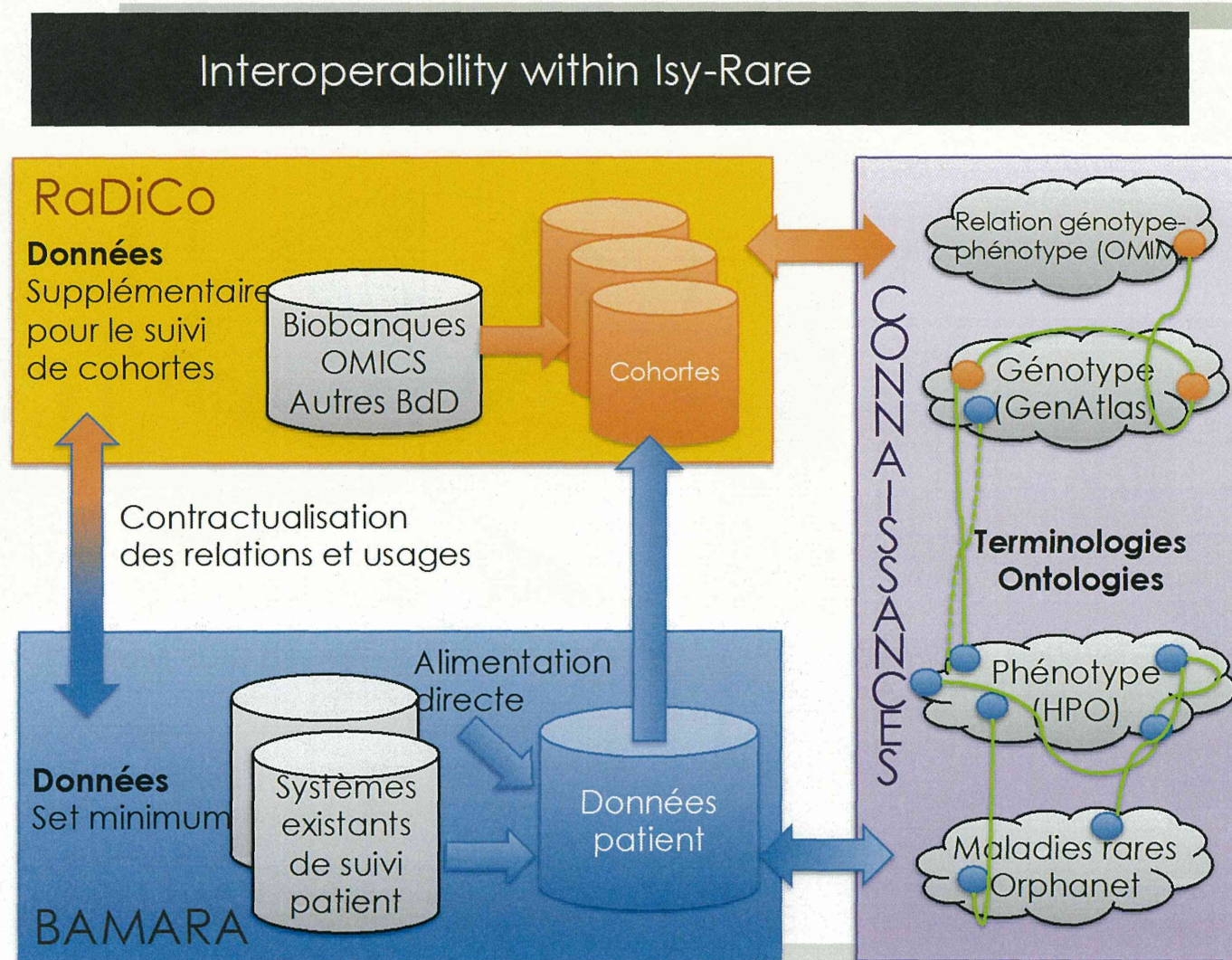
G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

図 1 ISy-Rare の概念図



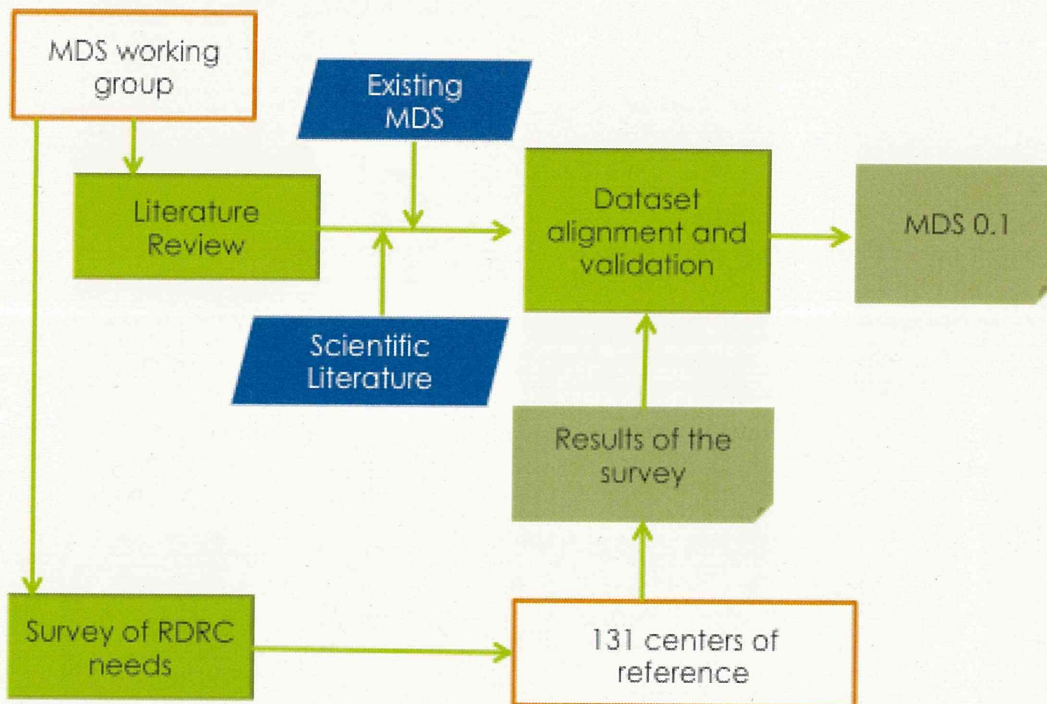
出典: <http://bamara.isyrare.fr/bndmr/> (平成 25 年 3 月 15 日アクセス)

図 2 Isy-Rare 内の相互運用の仕組み



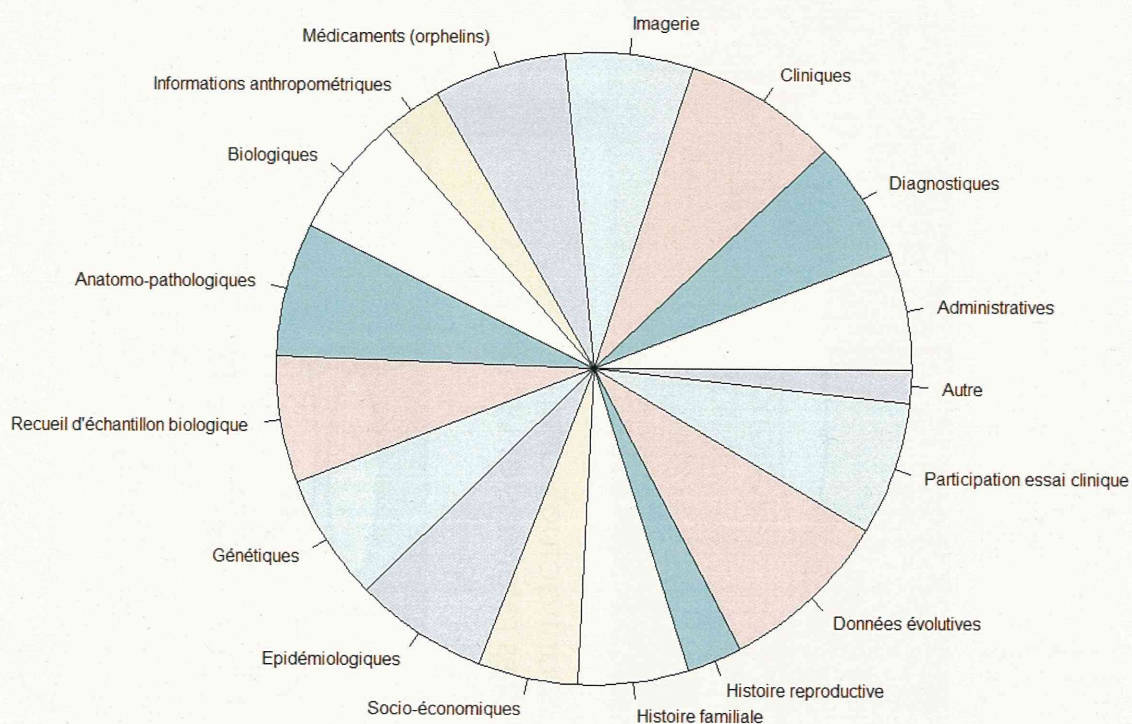
出典: ISy-Rare プロジェクト担当者による提供

図 3 質問票の共通項目作成第 1 段階の流れ



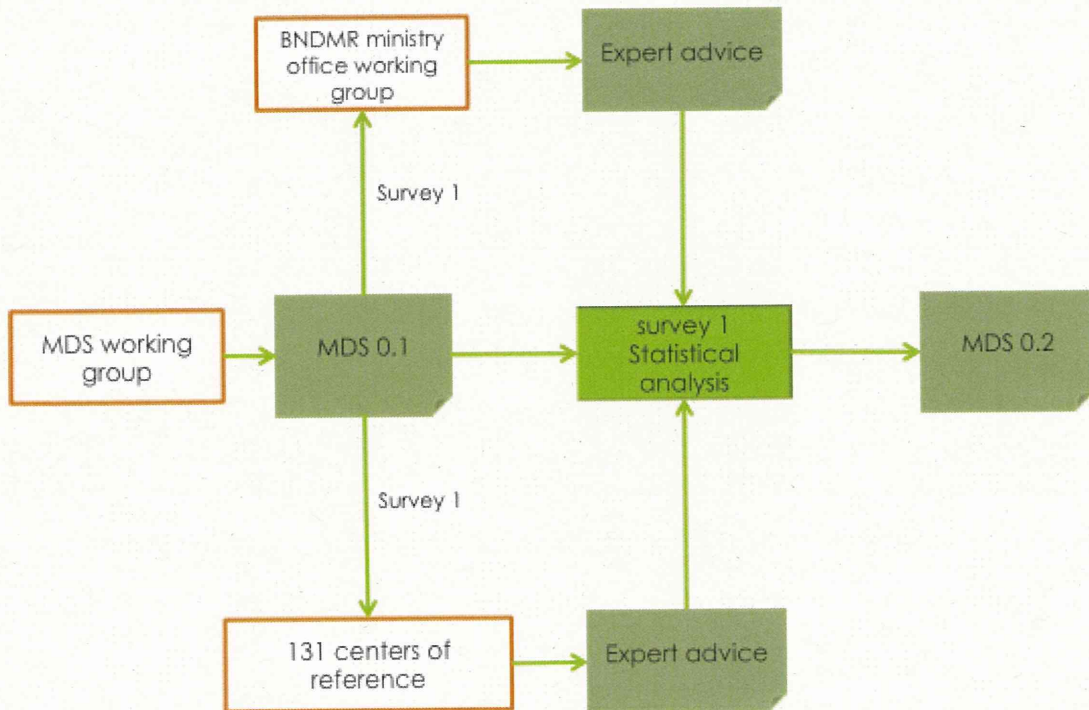
出典: Landais et al 2012, EPIRARE International workshop

図 4 131 のレファレンス・センターから寄せられた MDS 項目に対するニーズ



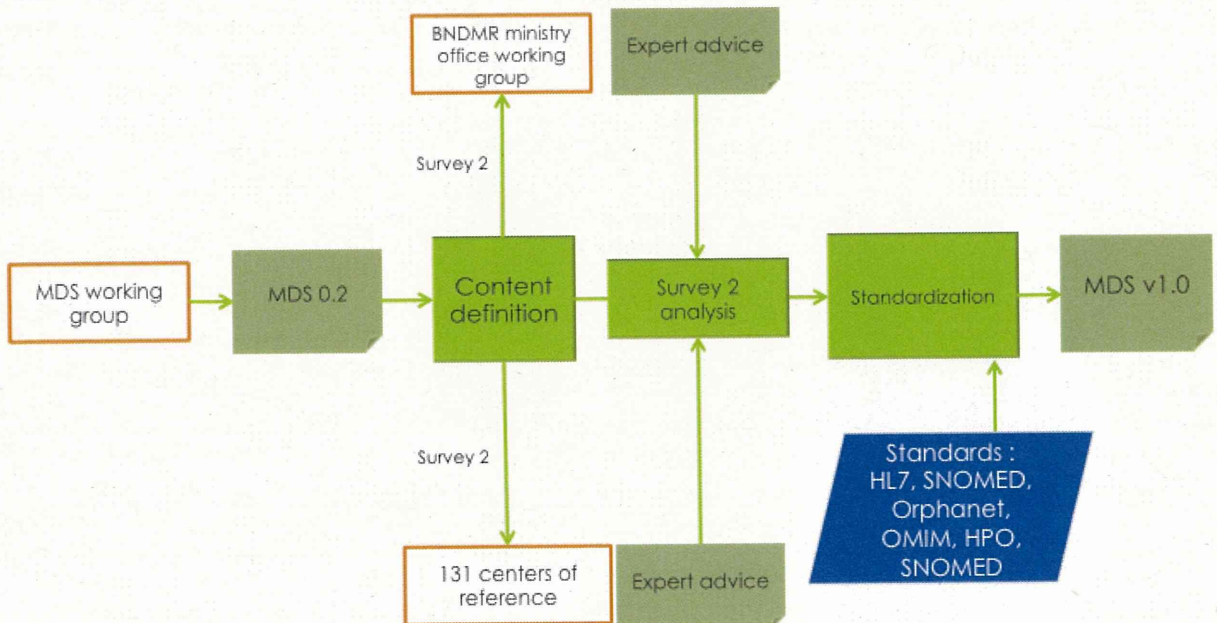
出典: Landais et al 2012, EPIRARE International workshop

図 5 質問票の共通項目作成第 2 段階の流れ



出典: Landais et al 2012, EPIRARE International workshop

図 6 質問票の共通項目作成第三段階の流れ



出典: Landais et al 2012, EPIRARE International workshop

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業))
分担研究報告書

希少・難治性疾患拠点病院のあり方に関する検討

栗山 長門 (京都府立医科大学大学院医学研究科 地域保健医療疫学准教授)
金谷 泰宏 (国立保健医療科学院 健康危機管理研究部部長)
武村 真治 (国立保健医療科学院 健康危機管理研究部上席主任研究官)

研究要旨：

病態自体が多様化し増加傾向にある希少・難治性疾患対策の動向を踏まえ、厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会において、平成 25 年 1 月に「難病対策の改革について (提言)」がまとまったところ。

新しい難病医療体制の整備として、各都道府県が 3 次医療圏ごとに 1 か所指定する「新・難病拠点病院 (総合型) (仮称)」と 2 次医療圏に 1 か所程度指定する「難病医療地域基幹病院 (仮称)」を掲げている。

我々は、新しい難病医療体制に本格的に移行するにあたり、京都府北部を対象に、現行の難病医療協力病院で、難病医療の現状に関して、難病患者・基幹病院の勤務医・地域の開業医・保健所職員を対象に、聞き取り調査を行った。その上で現在の基礎情報を収集・解析する調査研究を実施した。

本調査からは以下の 4 点について確認された。

- I. 個々人の難病医療の継続性の重視
- II. 医療情報の IT 化
- III. 都道府県単位を超えた広域的な希小・難病性疾患の対応
- IV. 病診連携 (地域の医師会や保健所) の推進

今後ともそれぞれの地域特性を生かしつつ、患者家族や病院、保健所等が連携していくことが必要である。

A. 研究目的

このたび厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会において、平成 25 年 1 月に「難病対策の改革について (提言)」がまとまった。その中で、新しい難病医療体制の整備は、重要な柱となっている。具体的には、各都道府県が 3 次医療圏ごとに 1 か所指定する「新・難病医療拠点病院 (総合型) (仮

称)」と 2 次医療圏に 1 か所程度指定する「難病医療地域基幹病院 (仮称)」に分けて指定することとしている。

新・難病医療拠点病院 (総合型) (仮称) には、多分野の難病指定医 (仮称) や難病医療コーディネーター (仮称) が配置され、難病に対する包括的な支援・情報の提供・研究の実施などが予定されている。一方、

難病医療地域基幹病院（仮称）は、新・難病医療拠点病院（総合型）（仮称）と連携し、今まで以上に各医療圏での難病診療体制の充実を担う役割が求められており、新しい医療連携のあり方が模索されている。

我々は、今回京都府北部をサンプルモデルとし、難病医療の現状に関して、難病患者・病院の勤務医・地域の開業医・保健所職員を対象に、聞き取り調査を行い、現在の情報を収集・解析する調査研究を実施した。

B. 研究方法

小生らは、神経難病疾患の臨床研究をこれまでも継続的に進めてきた実績（参考文献）にもとづき、今回の調査研究の対象疾患は、神経難病のパーキンソン病とした。

上記調査対象に対して、グループ・インタビューの手法により、下記の研究課題に関する現場の意見を、記述疫学的に網羅的に抽出し、解析を行った。具体的に調査を進めた調査対象機関や対象者は、以下の通りである。

現在の難病医療協力病院：京都府立与謝の海病院

該当地域の患者および家族（京都府立与謝の海病院通院患者）

（合計3名の患者さま：90歳代1名と70歳代2名）およびその家族

当該地域の医療現場：京都府北部：丹後地域 与謝医師会の先生方（2名の50歳代男性医師）

保健所

京都府内の保健所（8箇所）の職員（合計19名：年齢34歳～56歳まで（平均48.2歳））

*研究協力者：

丹羽文俊（京都府立与謝の海病院 神経内科医長）

時田和彦（京都府立与謝の海病院 副院長）

渡邊能行（京都府立医科大学大学院医学研究科 地域保健医療疫学）

尾崎悦子（京都府立医科大学大学院医学研究科 地域保健医療疫学）

今回の調査は、主に下記①～③のテーマを設定して、自由に発言をするグループ・インタビュー法で行った。

テーマ①： 現行の難病医療協力病院において、当該疾患の専門医及び一般医を対象に、実際に実施されている治療・介護の実態を明らかにする。

テーマ②： 現行の難病医療協力病院において、広域の地域連携の現状を明らかにする。

テーマ③： 現行の難病医療協力病院と地域医療や行政との連携を調査する。

なお、本研究は、本学倫理委員会に倫理申請を行っており、参加者から本研究への同意を得て実施した。

C. 研究結果

2013年1月28日と2013年1月30日の2日間に、上記の対象者に対して、グループ・インタビュー法による調査研究を実施した。その後、インタビューにおいて語られた全ての発言を対象として、医療体制のあり方に関連する発言について逐語録を作成し、記述的内容分析を行った。

第一に、得られた結果の総論は、現行の難病医療協力病院は、難病患者とその家族、地元の医師会、保健所などの行政との連携が、概ね上手く機能していることであった。

上記テーマ①-③に関連し、いくつかの発言があったところである。

I: 個々人の難病医療の継続性の重視 (テーマ①より)

希少・難治性疾患は臨床経過が長いので、長期間にわたる安定した個々の難病医療の継続性の重視を求める声が強くみられた。具体的には、各医療圏の病院に、大学病院などから、難病患者を診る専門診療科の医師の派遣を積極的に要望する意見が多数認められた。専門医志向が強い難病患者の希望に対して、各病院が連携することは、引き続き重要な課題である。

上記以外に、各病院が定期的に協力し合って、専門医による難病検診・回診 (回診車など) を行うことなどが複数意見としてあった。神経難病に関しては、各医療圏の病院におけるリハビリテーションの継続性が強く望まれていた。その他、軽症で長く寛解している患者と、難治性でコントロールが難しい難治患者への支援基準を分けて重み付けを行う ことに関して肯定的な意見が多数であった。

II: 医療情報のIT化 (テーマ②より)

希少・難治性疾患は経過が長いので、医療情報の管理において、ITシステムの導入を求める声が多かった。その他、かかりつけ医や各病院の主治医や専門医間で、インターネットの活用により、治療方法の相談や患者情報に関する定期連絡会などの形式で、IT化を積極的に活用するシステム導入の要望が多く認められた。

III: 都道府県単位を超えた広域的な希少・難病性疾患の対応 (テーマ②より)

希少・難治性疾患患者が、都道府県を超えて色々な病院に通院している事を踏まえて、都道府県単位を超えた対応を求める声が多くみられた。

IV: 病診連携 (地域の医師会や保健所) の推進 (テーマ③より)

希少・難治性疾患に対する専門医によるきめ細かい診療体制のさらなる充実、定期的な難病治療に関する連絡会議や勉強会を開くなどの病診連携を求める声が多くみられた。また、希少・難治性疾患に対してさらなる救急体制の充実を求める声が多く認められた。かかりつけの開業医と専門医等との間で患者毎に情報を共有する ことへ大きな期待が寄せられた。

その他、各医療圏にて、小児慢性特定疾患の家族と、成人難治性疾患患者およびその家族の間で、世代を超えての定期的な難病治療に関する交流会を開く 事などが複数意見として提唱された。

D. 考察

今回、新しい医療体制の整備に関連して、京都府北部の難病医療協力病院、患者、保健所等を対象に聞き取り調査を行い、今後の難病対策のあり方に関して様々な発言があった。患者数名のみのヒアリングに留まっていることや一部地域における調査である等のため、普遍的な結論を得るには至らないものの、今後とも地域特性を生かした様々な連携について検討を行うことが必要であると考えられる。

E. 結論

今後ともそれぞれの地域特性を生かしつつ、患者家族や病院、保健所等が連携していくことが必要である。

最後に本研究に参加・御協力いただいた全ての皆様に深謝申し上げます。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表

H. 参考文献

・ Kuriyama N, Mizuno T, Ohshima Y, Yamada K, Ozaki E, Shigeta M, Mitani, Kondo M, Matsumoto S, Takeda K, Nakagawa M, Watanabe Y. Intracranial deep white matter lesions (DWLs) are associated with chronic kidney disease (CKD) and cognitive impairment: A 5-year follow-up magnetic resonance imaging (MRI) study. Arch Gerontol Geriatr. 56:55-60, 2012.

・ Niwa F, Kuriyama N, Nakagawa M, Imanishi J. Effects of peripheral lymphocyte subpopulations and the clinical correlation with Parkinson's disease. Geriatr Gerontol Int. 2012;12:102-107

・ Nishiyama T, Kishino H, Suzuki S, Ando R, Niimura H, Uemura H, Horita M, Ohnaka K, Kuriyama N, Mikami H, Takashima N, Mastuo K, Guang Y, Wakai K, Hamajima N, Tanaka H;

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

J-MICC Study Group. Detailed analysis of Japanese population substructure with a focus on the southwest islands of Japan. PLoS One. 2012 ;7(4) [Epub ahead of print]

・ Kuriyama N, Niwa F, Watanabe Y, Yamada K, Tokuda T, Mizuno T, Nakagawa M. Evaluation of autonomic malfunction in HTLV-1 associated myelopathy (HAM) . Auton Neurosci. 150, 131-135, 2009

・ Kuriyama N, Tokuda T, Miyamoto J, Takayasu N, Kondo M, Nakagawa M. Retrograde jugular flow associated with idiopathic normal pressure hydrocephalus. Ann Neurol. 64, 217-221, 2008

・ Kuriyama N, Tokuda T, Kondo M, Miyamoto J, Yamada K, Ushijima Y, Ushijima S, Takayasu N, Niwa F, Nakagawa M. Evaluation of autonomic malfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Clin Auton Res 18(4), 213-220, 2008

京都府内における現在の希少・難治性疾患の医療体制（平成 24 年 9 月現在）



厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業))
分担研究報告書

難病に関連する技術・政策評価の方法論の開発

研究分担者 佐藤 元(国立保健医療科学院・政策技術評価研究部長)
緒方裕光(国立保健医療科学院・研究情報支援研究センター長)

研究要旨

難病に関連する技術・政策評価の方法に関する課題として、診断・治療ガイドラインの評価、特に他国と本邦のガイドラインの比較・評価を実施した。特に、炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病)の診断・治療ガイドラインに関する国際比較を行った。中でも(1)発癌サーベイランス方法、(2)重症UCの外科手術適応について詳細な比較を行い、いくつかの重要な項目において推奨内容の違いを認めた。ガイドライン作成に際して引用しているエビデンス論文には共通点も多い。ガイドラインの作成・運用は、臨床研究の成果をエビデンスとして医療の質を向上させる手段であるが、他方、これによってエビデンスの生成(臨床研究)や医療の質に関する議論を推進する大きな力となり得る。今後、各分野・疾患について、本研究で実施したガイドラインの国際比較を行うことはEBM推進に資す有力な手段となり得ることが示された。

A. 研究目的

難病に関連する技術・政策評価の方法に関する課題として、昨年度に引き続き、診断・治療ガイドラインの国際比較を実施した。本課題は、今後、各国の臨床研究知見の共有、さらに国際共同研究の実施に際しての基盤的な情報を成すものであり、難病・希少疾患の医療・対策を推進する上での国際共同研究・医療にとって肝要である。

既存のガイドラインの記載内容の比較と共に、ガイドラインでの推奨事項の根拠となっている引用論文の比較、さらに推奨判断において考慮された諸項目の相違についても検討した。

B. 研究方法

本邦における難病の疾病登録数において最多である潰瘍性大腸炎(Ulcerative colitis, UC)並びに類縁疾患であるクローン病(Crohn's disease, CD)を含む炎症性腸疾患(IBM, Inflammatory Bowel Diseases)を対象とした。

欧州各国(英、仏、独、伊、蘭ならびに欧州クローン病・大腸炎協会(ECCO, European Crohn's and Colitis Organization)、米国消化器病学会(American College of Gastroenterology, ACG)、日本消化器学会ならびに炎症性腸疾患研究班等の診療ガイドラインの収集を行い、疾患概念、診断基準、推奨される検査や治療等についてガイドライン記載の範囲・内容についての比較検討を実施した。

なかでも、(1)発癌サーベイランス方法、(2)重症UCの外科手術適応についてのガイドライン内容の比較を詳細に行った。

C. 研究結果

(1)炎症性腸疾患(IBM)の診断・治療に関するガイドライン

国内外でまとめられ学術雑誌等に公表されている主要な診療ガイドラインを表1に示す。大多数のガイドラインは類似の構成をとり、引用している学術的根拠論文には共通点(重複)が多い。