

2014/5/25A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等政策研究事業
（難治性疾患政策研究事業））

今後の難病対策のあり方に関する研究
（H26－難治等（難）－指定－001）

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 曾根 智史

平成27（2015）年 3月

目 次

I. 総括研究報告	1
今後の難病対策のあり方に関する研究（曾根智史）	
II. 分担研究報告	
難病指定医の研修プログラムの開発（小池和彦、金谷泰宏）	11
難病の患者登録システムに関する検討（水島洋、緒方裕光、金谷泰宏）	43
難病患者データの活用方策の検討（松井健志）	109
希少・難治性疾患の類型化及び認定審査のための 診断基準、重症度分類整備の検討（千葉勉）	113
難病医療提供体制のあり方の検討、および小児期から成人期 への切れ目のない支援のあり方に関する検討（五十嵐隆）	133
難病に関する国際連携方策の検討（冨田奈穂子）	157
難病に関する情報提供のあり方の検討（宮坂信之）	171
希少・難治性疾患研究の研究評価・進捗管理の方策に関する 検討（葛原茂樹）	173
難病患者等の実態把握（横山徹爾）	185
難病医療支援ネットワークのあり方の検討（水澤英洋）	201

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患等政策研究事業
(難治性疾患政策研究事業)))
総括研究報告書

今後の難病対策のあり方に関する研究

研究代表者 曾根 智史 (国立保健医療科学院 企画調整主幹)

研究要旨

厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会「難病対策の改革について(提言)」で示された難病対策の方向性を具現化するために必要な科学的根拠を確立し、対策の推進に資する基礎的資料を提供することを目的として、難病指定医の研修プログラムの開発、難病の患者登録システムに関する検討、難病患者データの活用方策の検討、希少・難治性疾患の類型化及び認定審査のための診断基準・重症度分類整備の検討、難病医療提供体制のあり方の検討、小児期から成人期への切れ目のない支援のあり方に関する検討、難病に関する国際連携方策の検討、難病に関する情報提供のあり方の検討、希少・難治性疾患研究の研究評価・進捗管理の方策に関する検討、難病患者等の実態把握、難病医療支援ネットワークのあり方の検討などを実施した。その結果、「提言」で示された難病対策を具体的に検討するための基礎的な知見・データを得るとともに、行政施策に直接活用できる有用なツール(研修のテキスト、臨床調査個人票の登録項目など)を提案することができた。平成26年5月23日、「難病の患者に対する医療等に関する法律」が成立し、平成27年1月1日より施行されたが、本研究の知見と各種成果物を活用することによって、難病患者への医療費助成、調査研究、療養生活環境整備事業など、難病対策の円滑な推進が可能になることが示唆された。

研究分担者

小池 和彦	(東京大学大学院医学系研究科 消化器内科学 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)
千葉 勉	(京都大学大学院医学研究科消 化器内科学 教授)	横山 徹爾	(国立保健医療科学院生涯健康 研究部 部長)
五十嵐 隆	(国立成育医療研究センター 総長)	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 センター 長)
水澤 英洋	(国立精神・神経医療研究セン ター病院 院長)	福田 敬	(国立保健医療科学院 統括研 究官)
宮坂 信之	(東京医科歯科大学名誉教授)	水島 洋	(国立保健医療科学院研究情報 支援研究センター 上席主任 研究官)
葛原 茂樹	(鈴鹿医療科学大学看護学部看 護学科 教授)	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)
松井 健志	(国立循環器病研究センター研 究開発基盤センター 医学倫 理研究室長)		

A. 研究目的

わが国の難病対策は、昭和47年に策定された「難病対策要綱」を踏まえ、調査研究の推進、医療機関の整備、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が行われ、一定の成果を上げてきた。しかし難病の疾患間での不公平感、難病に対する国民の理解の不足、難病患者の長期にわたる療養と社会生活を支える総合的な対策の不足などの問題が指摘されてきた。

平成23年9月より、厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会において難病対策の抜本的な改革について検討が重ねられ、平成25年1月25日に「難病対策の改革について（提言）」が示された。提言の主な内容は以下のとおりである。

- ・医療費助成の目的の一つである『難病患者データの収集を効率的に行い治療研究を推進するという目的』が十分に果たされていない（難病患者データの登録システムの必要性）。
- ・『都道府県が、難病について専門的な知見を有する医師を「難病指定医（仮称）」として指定』し、指定の要件として『専門学会に所属し専門医を取得している医師、又は専門学会、日本医師会（地域医師会）、新難病医療拠点病院等で実施する一定の基準を満たした研修を受講した医師等』とする（難病指定医等の養成及び認定の必要性）。
- ・都道府県が「新・難病医療拠点病院（総合型）（仮称）」、「新・難病医療拠点病院（領域型）（仮称）」、「新・難病医療地域基幹病院（仮称）」を指定し、医療体制の整備を進める（拠点病院等の指定の要件の検討の必要性）
- ・難病研究の推進のために『研究実施施設への訪問による研究の進捗状況の評価、難病研究班との面談、公開の成果報告会などにより、研究に対する評価を厳正に実施する』（研究評価・進捗管理のシステムの必要性）
- ・『小児期から難病に罹患している者が継続して治療が必要となり成人移行（トランジション）する場合もあることから、切れ目のない支援の在り方の検討が必要である』。
- ・『小児期に長期の療養生活を余儀なくされるなどの特性にも配慮しながら、就労支援を含む総合的な自立支援についても検討を行う必要がある』。
- ・『極めて希少な疾患の高度専門的な対応について、国立高度専門医療研究センターや難病研究班がそれぞれの分野の学会と連携して、「難病医療支援ネットワーク（仮称）」を形成』する必要がある。
- ・『「難病認定審査会（仮称）」は、「難病指定医（仮称）」によってなされた診断・症状の程度の判定の適正性・妥当性を審査』するとされ、その際に診断基準等の作成が必要であるのみならず、『医療費助成の対象疾患の治療ガイドラインを広く周知する』必要がある。
- ・「難病患者とのパートナーシップの重視」として、「難病研究班と難病患者との双方向のコミュニケーションを推進する」とされており、わかりやすい情報提供のあり方について検討する必要がある。
- ・『対象疾患の選定及び見直しについては、公平性・透明性を確保する観点から、第三者的な委員会において決定する』。

しかしこれらの検討事項に関しては、これまでほとんど研究されてこなかったことから、本研究では、「提言」で示された難病対策の方向性を具現化するために必要な科学的根拠を確立し、対策の推進に資する基礎的資料を提供することを目的とした。

B. 研究方法

本研究では、分担研究項目として、難病指定医の研修プログラムの開発、難病の患者登録システムに関する検討、難病患者データの活用方策の検討、希少・難治性疾患の類型化

及び認定審査のための診断基準・重症度分類整備の検討、難病医療提供体制のあり方の検討、小児期から成人期への切れ目のない支援のあり方に関する検討、難病に関する国際連携方策の検討、難病に関する情報提供のあり方の検討、希少・難治性疾患研究の研究評価・進捗管理の方策に関する検討、難病患者等の実態把握、難病医療支援ネットワークのあり方の検討などを実施した。

これらの分担研究項目の結果を総括し、包括的かつ長期的視点から今後の難病対策の推進に関する基礎的資料をとりまとめた。研究実施にあたっては、厚生労働省健康局疾病対策課、難治性疾患政策研究事業の他の研究班、保健所等の行政機関との密接な連携を行った。

（倫理面への配慮）

本研究では、研究機関・医療機関等からの個人情報を含むデータを扱った。データの使用にあたっては、患者本人に対して、研究の目的・方法等の趣旨、及び個人情報が公表されることがないことを明記した文書を提示し、口頭で説明した上でインフォームドコンセントを得た。

また個人情報保護が確実に担保できる体制で研究を実施した。個人識別情報を有する元データは、パスワードを設定し、USBメモリに保存し、施錠される保管庫で厳重に管理した。解析用データは、個人識別情報を個人識別コード（ID）に変換したものを使用した。データはパスワードを設定したコンピュータに保存した。データを他のコンピュータに移動する場合は、ネットワークを介さず、特定のUSBメモリを使用した。データにはパスワードを設定し、研究組織（研究代表者、研究分担者、研究協力者）のみでパスワードを共有し、データへのアクセスを制限した。解析用データの分析結果は、度数、平均値、標準偏差など、個人情報特定されない様式で公表した。

本研究の実施にあたっては、厚生労働省・文部科学省の「疫学研究の倫理指針」に従った。また各分担研究項目で研究倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

（1）難病指定医の研修プログラムの開発

指定された学会の専門医資格を有さない医師に対する一定の基準を満たした研修ならびに研修に使用するテキストを開発することを目的として、内科、血液、神経、免疫（リウマチ）、消化器、呼吸器、眼科、皮膚、耳鼻科、整形外科、腎臓、内分泌・代謝、小児科の各学会に対して、各学会に割り当てられた指定難病に関する標準テキストの作成を依頼した。そしてそれらを用いた研修プログラムを提案した。

研修の内容は、制度、実務、疾患より構成され、到達目標は以下のとおりとした。

- ・制度：難病対策や医療費助成について、患者及びその家族に正確に説明することができる。
- ・実務：法律に従い、指定医が行うべき役割を理解する。臨床調査個人票を正確に記載できる。
- ・疾患：疾患概要や診断基準、重症度分類、診療ガイドライン等を適切に活用することができる。

研修のテキストは、画像や検査所見などを適宜用いて、周辺疾患との鑑別がわかりやすいような内容とし、必要に応じて複数例を提示することとした。また、1次医療機関での管理を念頭に、急性期の治療に留まらず、慢性期の治療・管理・経過などについても学べる内容とした。

- 1) 概要：a 定義、b 疫学、c 病因・病態、d 症状、e 治療、f 予後の順に記載する。
- 2) 診断：①診断基準、②重症度分類から構成し、2つを明確に区分する。

- 3) 治療・治療指針:急性期、慢性期、寛解期、増悪期の病状に応じた内容とする。なお、医薬品については、保険適応されているものに限定する。右に該当しないものについては、適応外であることを明記する。
- 4) 鑑別診断:具体的な症例に基づき、①疾患の典型的な経過と注意すべき非典型例の鑑別、②鑑別しなければいけない疾患と鑑別のポイント、③ガイドラインに基づく治療法選択のポイント、④経過中に注意すべき合併症や治療薬の副作用(特に慢性期の管理法)、⑤上記に関連する最新の知見を盛り込む。

平成 26 年 10 月 21 日厚生労働省告示第 393 号で示された指定難病 110 疾患のうちの 74 疾患について、関係学会の合意に基づいたテキストを作成した。

(2) 難病の患者登録システムに関する検討

これまでの難病患者に対する臨床調査個人票は、特定疾患治療研究事業の対象となる疾患に関する情報を把握する一方、疾患別の登録項目の違いや都道府県における入力率のばらつき、誤入力等の課題が指摘されてきた。この解決に向けた新たな難病対策の改革の中では難病指定医が指定難病データベース(仮称)への登録を介して直接情報を登録することにされており、これにより登録率の向上とデータの質の向上が見込まれる。本研究では登録システムの構築に向けた技術的検討を行い、他の登録システムとの連携を考慮して「疾患登録管理構築ガイドライン」を作成した。また、関係学会と協力して登録項目を見直すこととし、診断基準、重症度基準を判断するための項目を含めるとともに、疾患ごとの特異性を考慮しつつも全疾患共通な項目、分野で共通な項目、疾患群で共通な項目などの整理を行った。また、単位の統一や国際標準化について検討し、今後の疾患追加に対応するため項目を管理するシステムを構築した。登録システムの運用に関しては、今後の開発の

検証を行えるよう、ガイドラインに従ったテストベッド環境を導入する一方、オンライン登録を行えない環境を想定したローカル版を開発した。今後、電子カルテシステム上での使用も考慮されることから、いかなる仕様が汎用性に耐えうるかについて技術的な検証を行った。

(3) 難病患者データの活用方策の検討

難病指定医から登録される個々の患者についての臨床データから成る、難病データ登録システムのデータベースを研究で利用するに当たっての倫理的な問題点を検討し、当該データベースの研究利用に関する同意の倫理的に適切な在り方について理論的検証を行った。

当初提案された登録スキームでは、登録される難病患者の「研究同意」を得ることを前提とした制度が考案されていたために、かえって多くの倫理的課題が解決困難となりかねない懸念が生じていた。しかし、厚生労働省令の指定医に関する規定を活用し、①当該データベースへの登録を指定医の職務として義務付けるとともに、②臨床調査個人票を指定医が作成すべき診断書に位置づけることによって、研究利用に関する患者個々の同意を得るという問題を回避しながら、行政目的の範囲において難病医療助成を受けようとするすべての患者の詳細な個人臨床情報を厚生労働省に悉皆的に収集可能になると考えられた。

行政目的のものとして悉皆的な登録データベースが一旦構築されたならば、研究には不要となる個人特定情報を除き匿名化(対応表なし)したデータベースを厚生労働省側で作成し、その目的外利用を可能とする手続きを整備することにより、倫理的に許容可能な形で、研究目的での研究者による二次利用が可能になるものと考えられた。

(4) 希少・難治性疾患の類型化及び認定審査のための診断基準、重症度分類整備の検討

指定難病の法制化に対応して、臨床的観点から希少・難治性疾患の類型化、診断基準、重症度分類等の資料作成を行うとともに、地方自治体等で認定審査の際に使用できる、認定基準（診断基準、重症度分類）の策定を試みた。

資料作成にあたっては、難治性疾患の研究事業の各研究班、及び難治性疾患に係る各学会から、各疾患について難治性疾患の条件（希少性、難治性、病因、治療法確立の有無）を満たすか否かについての情報を収集した。同時に、各疾患の診断基準、重症度分類の有無を確認し、診断基準、重症度分類がない疾患については各研究班に策定を依頼した。

指定難病の候補として、難病の要件を満たし、既存の診断基準があるか、あるいは遺伝子検査などで診断が確定でき、かつ重症度分類のある疾患を約 300 疾患選定した。これらの疾患について、診断基準、重症度分類が不十分あるいは不完全なものについては、各研究班と討議した上で、精度・質の向上を図った。

（５）難病医療提供体制のあり方の検討、および小児期から成人期への切れ目のない支援のあり方に関する検討

小児期発症の慢性疾患について、特に平成 27 年 1 月 1 日より全面施行された小児慢性特定疾病対策の対象疾患を中心に、難病対策の中での医療提供体制のあり方について検討するとともに、小児期から成人期への切れ目のない支援のあり方を検討した。

医療提供体制のあり方としては、①小児期より慢性疾患を有し、治療優先の生活を送ることが多かった患者に対する自立支援、②小児の慢性疾病患者を成人科等で受け入れていく診療体制の整備という、非常に大きな課題が明らかとなった。また研究の面では、難病と小児慢性特定疾病において切れ目のないデータの連携が重要であることが確認され、

GUID (Global Unique Identifier) がこれに有効であると判断された。

さらに、小児期から成人期への切れ目のない支援のあり方を検討し、小児慢性特定疾病の対象疾患（704 疾病 + 56 包括疾病名）のうち、成人期以降も切れ目のない医療支援・研究等が必要と考える疾患として 526 疾患を選定し、これを現在までの難病対策を踏まえて 314 疾患に整理し、さらに小児慢性特定疾病対策の対象ではないが成人期以降の医療支援ならびに研究が必要と考える新たな疾病もしくは状態を 7 疾患示すことができた。これらには、難病対策における重症度分類等の検討がされていない疾患が多く含まれることから、今後、小児科系の学会のみならず主に成人を診療している学会等とも連携して知見の蓄積に取り組んでいく必要がある。

（６）難病に関する国際連携方策の検討

諸外国の希少疾患対策とわが国の難病制度の相違を踏まえた上で、希少・難治性疾患の患者データ登録に関する国際連携を推進することを目的に、①欧州連合加盟国とのデータ相互利用を視野に入れながら希少疾患患者についてのデータ登録の整備を進めるフランスと、わが国の特定疾患治療研究事業における登録データ項目の比較分析、②欧州を中心に、公衆衛生および研究を目的とした患者登録情報の相互利用に関する法的整備状況のレビューを行った。

既存の文献やインターネット上で公開されている資料および学会発表に加え、フランスの希少疾患データ登録担当者への聞き取り調査を行った結果、①に関しては、フランスが国家施策として公衆衛生上の観点から収集する全ての希少疾患に対する共通質問項目は、難病の患者に対する医療等に関する法律施行前まで使用されていた臨床調査個人票の質問項目のうち全 56 疾患に共通する質問項目に比べ、質問内容が多岐に渡り、また回答選択肢も詳細であること、フランスの採用する

FHIR/HL7 と、本研究班が開発中の登録データシステムが採用する ISO13606 は相互互換のためのプログラムが開発されており、両国に共通する質問項目については相互利用が技術的に容易であることが明らかとなった。②に関しては、患者登録のデータを別の患者登録あるいは関係諸機関のデータとリンクさせることに対する関心が高まる一方で、プライバシー保護に配慮したデータ相互利用に関する法的整備は緒についたところであり、欧州では 2012 年より欧州議会において進められている個人データ保護規則の改革の中で、公衆衛生および研究のために医療情報の利用を可能にする議論が進められていることが明らかとなった。

(7) 難病に関する情報提供のあり方の検討

難病に関する情報提供のあり方を検討し、難病情報を患者及びその家族、さらには一般利用者及び医療関係者に正確に、タイムリーに、かつわかりやすく提供をすることを目的とした。特に「難病の患者に対する医療等に関する法律」の成立・施行を受けて、1) 疾患情報（症状、診断基準、治療指針等）、研究情報（臨床試験、治験等に関する情報）について、患者や国民にわかりやすい情報提供の方策（内容、様式、媒体等）の検討、2) これらの情報を難病研究班から効率的に収集するための方策の検討、3) 難病研究班と難病患者との双方向のコミュニケーション体制のあり方の検討、を行った。

これらの検討の結果、難病医学研究財団難病情報センターを活用することによって、一般利用者及び医療従事者に対して、インターネット上でホームページから安全、正確かつ迅速な難病情報（難病対策の概要、指定難病の疾患解説、難治性疾患研究班活動など）の提供を行うことが可能となった。

(8) 希少・難治性疾患研究の研究評価・進捗管理の方策に関する検討

難治性疾患政策研究事業の目標（難病の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの策定・改訂及び学会での承認）を達成するために必要な研究評価と進捗管理の具体的な方策を開発・実施・評価することを目的として、平成 26 年度難治性疾患政策研究事業の研究課題全 89 課題を対象に、進捗状況の把握・管理、研究成果のとりまとめを実施した。

対象疾患 413 疾患のうち、診断基準の策定・改訂を目標としている疾患の割合は 56%、重症度分類の策定・改訂は 47%、診療ガイドラインの策定・改訂は 63%であった。平成 26 年度内を達成期限とした疾患のうち、99%が診断基準の策定・改訂を、93%が重症度分類の策定・改訂を、82%が診療ガイドラインの策定・改訂を、それぞれ年度内に達成していた（年度末の見込みを含む）。また診断基準、重症度分類の策定・改訂の達成期限が平成 27 年度以降に設定された疾患のうち、約 10%は平成 26 年度内に目標を達成していた。

これらの結果から、各研究課題が自ら目標と達成期限を明確に設定して計画的に調査研究を遂行すること、研究年度の間時点での進捗状況の把握、研究年度の終了時点での目標の達成状況の把握など、適切な「研究開発管理」を実施することによって、期限内の目標達成が可能であること、さらには設定された期限を「前倒し」して目標達成することも可能であることが示唆された。

(9) 難病患者等の実態把握

難病患者の生活実態を正確に把握し、今後の難病に関する施策・政策を考えていくための基礎資料を得ることを目的として、3 県（秋田県（秋田市を除く）、山梨県、島根県）在住の難病患者で、特定疾患医療受給者証交付申請を行う方々を対象として、無記名自記式（代筆可）のアンケート調査「難病患者様の生活実態調査」を行った。調査項目は、生活の場、同居者、身体障害者手帳、日常生活の自立度、通院頻度、医療の充実度、障害福祉

サービスの利用、世帯収入、障害年金、医療費および介護保険サービスの自己負担、その他難病に関連した支出等であった。15,366名に調査票を送付し、6,843名から回答があった（回収率44.5%）。

日常生活の自立度は、一部または全面介助が32%であった。通院頻度は1～3か月に1回が77%で多く、週1回以上は4%であった。年間世帯収入は200万円未満が41%、600万円未満は92%であった。直近1か月の医療費の自己負担額は1万円以上が8%、介護保険サービスの自己負担額は1万円以上が51%であった。直近1か月の難病に関連した支出は、福祉用具購入費・レンタル費および医療機関への通院にかかる交通費が1万円以上の者が、それぞれ7%であった。

(10) 難病医療支援ネットワークのあり方の検討

「難病対策の改革について（提言）」で示された難病対策の方向性を具現化するために、難病医療支援ネットワークのあり方について検討した。極めて希少かつ難治性の疾患に対して、全国どこにいても高度専門的な診療、対応を実践するためには、オールジャパンの難病診療に関する支援ネットワークを構築することが必要である。幸いわが国では、国立高度専門医療研究センターがあり、このような難病の研究や診療が進んでいるため、それらをネットワークのハブとして各分野の学会や全国の病院と連携させることが望ましいことが示唆された

D. 考察

本研究の結果、「提言」で示された難病対策を具体的に推進するための基礎的な知見と実際に活用できる各種成果物を得ることができた。

具体的には、難病指定医の研修プログラムのモデルと標準テキスト、難病データ登録システムの入力項目・入力様式のプロトタイプ、

登録システムのデータを研究で利用するに当たっての倫理的な問題点の整理とその解決に向けた具体的な方策、難治性疾患政策研究事業の目標を達成するために必要な研究開発管理（研究評価、進捗管理）を円滑に推進するための枠組み（PDCAサイクル）、難病情報センターによる安全、正確かつ迅速な難病情報の提供体制の構築などであった。

平成26年5月23日、「難病の患者に対する医療等に関する法律」が成立し、平成27年1月1日より施行された。今後はこの法律に基づいて、難病患者への医療費助成、調査研究、療養生活環境整備事業などが推進されることになるが、本研究で得られた各種成果物が、これらの難病対策を円滑に遂行するための有用なツールとして活用されることが期待される。

E. 結論

厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会「難病対策の改革について（提言）」で示された難病対策の方向性を具現化するために必要な科学的根拠を確立し、対策の推進に資する基礎的資料を提供することを目的として、難病指定医の研修プログラムの開発、難病の患者登録システムに関する検討、難病患者データの活用方策の検討、希少・難治性疾患の類型化及び認定審査のための診断基準・重症度分類整備の検討、難病医療提供体制のあり方の検討、小児期から成人期への切れ目のない支援のあり方に関する検討、難病に関する国際連携方策の検討、難病に関する情報提供のあり方の検討、希少・難治性疾患研究の研究評価・進捗管理の方策に関する検討、難病患者等の実態把握などを実施した。

その結果、「提言」で示された難病対策を具体的に検討するための基礎的な知見・データを得るとともに、行政施策に直接活用できる有用なツール（研修のテキスト、臨床調査個人票の登録項目など）を提案することができた。

平成 26 年 5 月 23 日、「難病の患者に対する医療等に関する法律」が成立し、平成 27 年 1 月 1 日より施行されたが、本研究で得られた知見と各種成果物を活用することによって、難病患者への医療費助成、調査研究、療養生活環境整備事業など、難病対策の円滑な推進が可能になることが示唆された。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Nakatani E, Nishimura T, Zhou B, Kaneda H, Teramukai S, Nagai Y, Fukushima M, Kanatani Y. Temporal and regional variations in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in Japan, 2001-2010. *Epidemiology and infection*. 2014 Jun 24;1-6
- Yoshino T, Nakase H, Minami N, Yamada S, Matsuura M, Yazumi S, Chiba T. Efficacy and safety of granulocyte and monocyte adsorption apheresis for ulcerative colitis: A meta-analysis. *Dig Liver Dis* 46:219-226:2014.
- Ikeda A, Aoki N, Kido M, Iwamoto S, Nishiura H, Maruoka R, Chiba T, Watanabe N: Progression of autoimmune hepatitis is mediated by IL-18-producing dendritic cells and hepatic CXCL9 expression in mice. *Hepatology* 60:224-236:2014.
- Chiba T, Shiokawa M, Kodama Y: Future perspective. In: *Autoimmune Pancreatitis*. Kamisawa T, Chung JB, eds. Springer. 2015:207-209.
- 水島洋, 田辺麻衣, 金谷泰宏. 医療情報データベースと希少疾患治療薬の開発 *YAKUGAKU ZASSHI* 134(5); 599-605, 2014.
- 金谷泰宏. 難病. ナーシング・グラフィカ 健康支援と社会保障② 公衆衛生. 2015.1. P183-192.

- 松井健志. 個人情報保護. 門脇孝責任編集. 糖尿病研修ノート 改訂第 2 版. 診断と治療社, 2014 年, pp. 614-617/640.
- 松井健志. 小児を対象とする臨床研究の倫理的課題. *医薬ジャーナル*, 2014; 50(8): 69-73.
- 松井健志. 編集長 VISITING(373): 研究倫理の主題は被験者保護—研究者に必要となる“内的陶冶”. *医薬ジャーナル*, 2014; 50(12): 164-170.

2. 学会発表

- Hiroshi MIZUSHIMA, Yoko SATO, Mai TANABE, Kumiko IIJIMA, Yasuhiro KANATANI New legal structure and National Registry system for Rare disease (Nambyo) in JAPAN. International Rare Disease Research Consortium(IRDiRC) conference 2014/11/7-9 Shenzhen, China
- Hiroshi MIZUSHIMA Yoko SATO, Mai TANABE, Kumiko IIJIMA, Yasuhiro KANATANI International collaboration for a National Registry for Rare Diseases in Japan (Nambyo) Clinical Information Modeling Initiative (CIMI) 2014/11/1-3 Amsterdam
- H. Mizushima Government Challenges and Initiatives on Rare Diseases in Asia DIA conference 2014/06/18 San Diego
- Matsui K. Current Regulatory Situation and Challenges on Paediatric Research in Japan. International Expert Consultation (organized by National University of Singapore Center for Biomedical Ethics, and World Health Organization (WHO) Collaborating Center for Bioethics). Kent Ridge Guild House, Singapore, 2-4 April, 2014.
- Tomita N, Kanatani Y, Nakagawa Y. Prescribing pattern of drugs for ulcerative colitis in Japan. 17th Annual

- European Congress of International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research; 8-12 November 2014; Amsterdam, Netherland.
- Tomita N, Kanatani Y. Impact of copayment reduction or exemption programme on generic drug utilisation: the specified disease treatment research programme in Japan. 6th Asia-Pacific Conference of International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research; 6-9 September 2014; Beijing, China.
 - 金谷泰宏, 緒方裕光, 名越究, 中村好一, 曾根智史, 水島洋. シンポジウム 新たな難病制度における疾病登録の意義. 第73回日本公衆衛生学会総会; 2014年11月; 栃木.
 - 富田奈穂子. 難病対策の日仏比較. 第73回日本公衆衛生学会総会; 2014年11月; 栃木.
 - 松井健志. 弱者 (vulnerable people) を対象とする/含む研究での倫理的配慮～被験者保護の視点から～. 2014年度第1回臨床研究に関する倫理研修会, 国立循環器病研究センター, 吹田, 平成26年6月13日.
 - 松井健志. 小児臨床試験での倫理的配慮. シンポジウム 17: 小児臨床試験に関する最新のトピッカー-医薬品評価推進のために-. 第35回日本臨床薬理学会学術総会, 松山市, 2014年12月4日-6日.
 - 松井健志. 弱者性とは何か: 研究において必要な配慮との観点から. 徳島大学セミナー2014. 徳島大学病院, 徳島市, 2015年2月5日.
 - 塩川雅弘, 上田樹, 西川義浩, 山内雄揮, 栗山勝利, 佐久間洋二郎, 大田悠司, 丸野貴久, 澤井勇悟, 辻喜久, 宇座徳光, 児玉裕三, 千葉勉: 自己免疫性膵炎患者の IgG の病原性. 第51回日本消化器免疫学会総会・シンポジウム, 2014. 7. 10, 京都大学医学部芝蘭会館.
 - 塩川雅弘, 上田樹, 西川義浩, 山内雄揮, 栗山勝利, 佐久間洋二郎, 大田悠司, 丸野貴久, 澤井勇悟, 辻喜久, 宇座徳光, 児玉裕三, 千葉勉: 自己免疫性膵炎と特発性血小板減少性紫斑病の関係. 第51回日本消化器免疫学会総会, 2014. 7. 10, 京都大学医学部芝蘭会館.
 - 新井康之, 渡邊智裕, 山下浩平, 高折晃史, 千葉勉: Neutrophil extracellular traps による Plasmacytoid dendritic cell の活性化と IgG4 関連疾患. 第51回日本消化器免疫学会総会・シンポジウム, 2014. 7. 10, 京都大学医学部芝蘭会館.
 - 水島 洋, 佐藤洋子, 田辺麻衣, 金谷泰宏 難病患者情報の収集と創薬への期待 NORTH インターネットシンポジウム 2015/2/27 札幌
 - 水島 洋 佐藤洋子 田辺麻衣 金谷泰宏 ドラッグレポジショニングやオミックスを用いた希少疾患・難病における創薬 日本製薬医学会 製薬医学教育プログラム 2014/12/20 11:00-12:00 東京医科歯科大学
 - 水島 洋 佐藤洋子 田辺麻衣 金谷泰宏 希少疾患・難病対策の国際動向および患者会による創薬支援 日本製薬医学会 製薬医学教育プログラム 2014/12/13 13:40-15:10 東京医科歯科大学
 - 水島 洋, 田辺麻衣, 佐藤洋子, 金谷泰宏 「オーファンドラッグ開発推進に向けた国内、国際連携」 第35回 日本臨床薬理学会 シンポジウム 2014/12/4 松山
 - 水島 洋, 田辺麻衣, 佐藤洋子, 飯島久美子, 金谷泰宏 災害と希少疾患難病のためのクラウド型情報システム 第36回インターネット技術研究委員会 (ITRC) 11月26日 鳥取県倉吉市

- ・水島 洋、佐藤洋子、田辺麻衣、金谷泰宏
患者データベース ビッグデータ解析の世
界動向 日本神経学会 2014/5/22 福岡
- ・水島 洋、田辺麻衣、佐藤洋子、金谷泰宏
臨床研究の基礎となる難病患者データベー

スの重要性と今後の展望 日本小児科学会
2014/4/11 名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況 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 (難治性疾患等政策研究事業
(難治性疾患政策研究事業)))
分担研究報告書

難病指定医の研修プログラムの開発

研究分担者 小池 和彦 (東京大学大学院医学系研究科消化器内科学 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)
研究協力者 王子野 麻代 (日本医師会総合政策研究機構 研究員)

(研究要旨)

“難病指定医”は、難病に係る医療に関し専門性を有する医師(専門学会に所属し専門医を取得している医師、または専門学会、日本医師会(地域医師会)、「新・難病医療拠点病院(仮称)」等で実施する一定の基準を満たした研修を受講した医師等)であることが指定の要件とされた。本研究においては、指定された学会の専門医資格を有さない医師に対する一定の基準を満たした研修ならびに研修に使用するテキストの作成を行った。テキスト内容については、国(厚生労働省)が指針を示すことで研修内容の均てん化を図る必要があり、難病指定医研修の内容としては、制度、実務、疾患より構成することが望ましいとされた。到達目標は、①制度：難病対策や医療費助成について、患者及びその家族に正確に説明することができる。②実務：法律に従い、指定医が行うべき役割を理解する。臨床調査個人票を正確に記載できる。③疾患：疾患概要や診断基準、重症度分類、診療ガイドライン等を適切に活用することができる。実際の症例検討や文献考察等を通して最新の知見にふれながら、診断や治療にあたっての臨床的な問題点を理解できる。とされた。研修に際して使用されるテキストについては、画像や検査所見などを適宜用いて、周辺疾患との鑑別がわかりやすいような内容とし、必要に応じて症例を提示することとした。対象疾患110疾患のうち74疾患について関係学会の合意に基づいたテキストを準備した。

A. 研究目的

“難病指定医”については、難病に係る医療に関し専門性を有する医師(専門学会に所属し専門医を取得している医師、または専門学会、日本医師会(地域医師会)「新・難病医療拠点病院(仮称)」等で実施する一定の基準を満たした研修を受講した医師等)であることが指定の要件とされた。本研究では、指定された学会の専門医資格を有さない医師に対する一定の基準を満たした研修ならびに

研修に使用するテキストの作成を行うものである。

B. 研究方法

内科、血液、神経、免疫(リウマチ)、消化器、呼吸器、眼科、皮膚、耳鼻科、整形外科、腎臓、内分泌・代謝、小児科よりテキスト作成担当を推薦いただき、これら学会担当者を通じて、難病指定医として備えるべき難病対策の基礎的地域ならびに各専門に割り当てられた指定難病に関する標準テキストの作成を依頼することとした。なお、成果物につ

いては、厚生労働省健康局疾病対策課による監修を経た後に、厚生労働省 HP に掲載される。

(倫理面への配慮)

この検討は、個人情報の取り扱い等、倫理規定に関連する事項はない。

C. 研究結果

難病の認定基準や制度に則した研修が必要であり、内容については、国（厚生労働省）が指針を示すことで研修内容の均てん化を図る必要がある。このため、別紙の「難病指定医(仮称)研修テキストの作成について(案)」を研究班として提案し、平成 26 年 6 月に開催した関係学会の担当理事を含めた検討会において了承された。

「研修内容」としては、①制度、②実務、③疾患より構成することとされた。

「到達目標」は、①制度：難病対策や医療費助成について、患者及びその家族に正確に説明することができる。②実務：法律に従い、指定医が行うべき役割を理解する。臨床調査個人票を正確に記載できる。③疾患：疾患概要や診断基準、重症度分類、診療ガイドライン等を適切に活用することができる。とされた。具体的には、実際の症例検討や文献考察等を通して最新の知見に触れながら、診断や治療にあたっての臨床的な問題点を理解できることを目標とする。

「研修テキスト」については、画像や検査所見などを適宜用いて、周辺疾患との鑑別がわかりやすいような内容とし、必要に応じて複数例を提示することとした。また、1 次医療機関での管理を念頭に、急性期の治療に留まらず、慢性期の治療・管理・経過などについても学べる内容とされた。

- 1) 概要: a 定義、b 疫学、c 病因・病態、d 症状、e 治療、f 予後の順に記載する。
- 2) 診断: ①診断基準、②重症度分類から構成し、2 つを明確に区分する。

3) 治療・治療指針: 急性期、慢性期、寛解期、増悪期の病状に応じた内容とする。なお、医薬品については、保険適応されているものに限定する。右に該当しないものについては、適応外であることを明記する。

4) 鑑別診断: 具体的な症例に基づき、①疾患の典型的な経過と注意すべき非典型例の鑑別、②鑑別しなければいけない疾患と鑑別のポイント、③ガイドラインに基づく治療法選択のポイント、④経過中に注意すべき合併症や治療薬の副作用（特に慢性期の管理法）、⑤上記に関連する最新の知見を盛り込む。

なお、研究班として、到達目標①、②に関する制度、実務に関するテキストの作成は行い得なかった。到達目標③に関する疾患別テキストについては、厚生労働省定難病一覧(概要、診断基準等・新規申請用臨床調査個人票)に掲げる診断基準及び医療費助成の範囲を踏まえた上で、関係学会に作成を依頼し、平成 26 年度中に 110 疾患のうち、74 疾患について学会の合意の下、テキスト原稿を回収できた。残る 36 疾患については、引き続き、学会における合意形成を踏まえ、逐次、追加されることとなる。

D. 考察

指定医に対する研修については、難病法に基づく“特定医療制度”の開始(平成 27 年 1 月)から次回の更新(平成 29 年 3 月末)までに受講することが求められているが、指定医テキストは、指定難病に対する診断基準、認定基準、治療方針に関する考え方が、学会として示されていることから、特定医療を受けようとする患者を的確かつ公平に認定していく上で、極めて大きな意義を有するものと考えられる。本制度は、公費負担医療と合わせて希少な疾患(人口の概ね 0.1%未満)の疾病登録も見込んでいることから、診断、検査、治療といった流れが標準化されることは、今

後の創薬をはじめとした開発研究に大きな意味を持つものとする。

今後の課題として、小児慢性特定疾患治療研究事業で把握された患者の成人以降のトランジションの問題を含め、一貫した指定難病の把握とフォローが求められる。

E. 結論

本研究では、指定された学会の専門医資格を有さない医師に対する一定の基準を満たした研修ならびに研修に使用するテキストの作成を行った。

「テキスト内容」については、国（厚生労働省）が指針を示すことで研修内容の均てん化を図る必要があり、難病指定医研修の内容としては、①制度、②実務、③疾患より構成することが望ましいとされた。

「到達目標」は、①制度：難病対策や医療費助成について、患者及びその家族に正確に説明することができる。②実務：法律に従い、指定医が行うべき役割を理解する。臨床調査個人票を正確に記載できる。③疾患：疾患概要や診断基準、重症度分類、診療ガイドライン等を適切に活用することができる。実際の症例検討や文献考察等を通して最新の知見に触れながら、診断や治療にあたっての臨床的な問題点を理解できる。とされた。

「研修テキスト」については、画像や検査所見などを適宜用いて、周辺疾患との鑑別がわかりやすいような内容とし、必要に応じて症例を提示することとした。なお、平成 26 年度においては、110 疾患中 74 疾患分について、学会における合意を得ることができ、残り 36 疾患についても引き続き、学会における合意を踏まえた上で、平成 27 年度中に完成することを目指す。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 水島 洋, 田辺麻衣, 金谷泰宏.
医療情報データベースと希少疾患治療薬の開発 YAKUGAKU ZASSHI 134(5); 599-605, 2014.
- (2) 金谷泰宏.
難病. ナーシング・グラフィカ 健康支援と社会保障② 公衆衛生. 2015. 1. P183-192

2. 学会発表

- (1) 金谷泰宏. 新たな難病制度における疾病登録の意義. 第 73 回日本公衆衛生学会総会; 2014 年 10 月; 栃木. 日本公衆衛生雑誌. 2014; p71-73 (10 特別付録)
- (2) Tomita N, Nakagawa Y, Kanatani Y. Medical Expense Subsidy Under the Specified Disease Treatment Research Programme in Japan: The Case of Parkinson's Disease. In: 9th World Congress on Health Economics; 2013 July 7-10; Sydney, Australia.

H. 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

1. 背景

「難病指定医（仮称）」については、難病に係る医療に関し専門性を有する医師（専門学会に所属し専門医を取得している医師、または専門学会、日本医師会（地域医師会）、「新・難病医療拠点病院（仮称）」等で実施する一定の基準を満たした研修を受講した医師等）であることを指定の要件とされた。ついては、指定された学会の専門医資格を有さない医師に対する一定の基準を満たした研修ならびに研修に使用するテキストの作成を進める。

2. 目的

難病の認定基準や制度に則した研修が必要であり、内容については、国（厚生労働省）が指針を示すことで研修内容の均てん化が望ましい。そこで、研修の内容としては、制度、実務、疾患より構成されることが想定され、到達目標は、以下のとおり。

- ①制度：難病対策や医療費助成について、患者及びその家族に正確に説明することができる。
- ②実務：法律に従い、指定医が行うべき役割を理解する。臨床調査個人票を正確に記載できる。
- ③疾患：疾患概要や診断基準、重症度分類、診療ガイドライン等を適切に活用することができる。実際の症例検討や文献考察等を通して最新の知見に触れながら、診断や治療にあたっての臨床的な問題点を理解できる。

注1) 疾患登録システムが運用開始された場合、システムへの入力等ができる。

注2) ③については、関係学会等の協力を得て、研修テキストを作成し、研修の均一化を図る。

4. 研修テキストの構成

画像や検査所見などを適宜用いて、周辺疾患との鑑別がわかりやすいような内容として、必要に応じて複数例の提示とする。また、1次医療機関での管理を念頭に、急性期の治療に留まらず、慢性期の治療・管理・経過などについても学べる内容とする。

1) 概要

a 定義、b 疫学、c 病因・病態、d 症状、e 治療、f 予後の順に記載し、全ての項目を満たす。

2) 診断

①診断基準、②重症度分類から構成し、2つを明確に区分すること。

3) 治療 治療指針

急性期、慢性期、寛解期、増悪期の病状に応じた内容とする。

なお、医薬品については、保険適応されているものに限定する。右に該当しないものについては、適応外であることを明記する。

4) 鑑別診断

具体的な症例に基づき、以下の内容を盛り込む。

- ①疾患の典型的な経過と注意すべき非典型例の鑑別
- ②鑑別しなければいけない疾患と鑑別のポイント
- ③ガイドラインに基づく治療法選択のポイント
- ④経過中に注意すべき合併症や治療薬の副作用（特に慢性期の管理法）
- ⑤上記に関連する最新の知見

6

パーキンソン病

1) 概 要

a 定義

パーキンソン病は、安静時振戦、筋固縮（筋強剛）、動作緩慢（無動・寡動）、さらに発症して3～4年経過すると、姿勢保持障害（易転倒性）が起こりやすくなる。この4症状を主な運動症状とする疾患で、黒質ドパミン神経細胞が変性し、減少することにより発症する。また、便秘、頻尿、発汗過多等の自律神経症状、うつ、不安、易疲労性（疲れやすさ）、痛み・しびれ（感覚症状）、進行期では薬物誘発性幻視などの非運動症状がみられる（図1）。



図1 パーキンソン病の症状

b 疫学

有病率は人口10万人当たり100人～150人で、人口の高齢化により増加する。以前の調査では白人に多いとされていたが、調査が進むにつれて人種差は少なくなっている¹⁾。発症年齢のピークは50歳代後半から60歳代であり、加齢にともない発症は増加する(図2)。40歳以下で発症した例は若年性パーキンソン病と呼んでおり、稀に20歳代の発症がみられる。若年性パーキンソン病ではしばしば遺伝性がみられる。

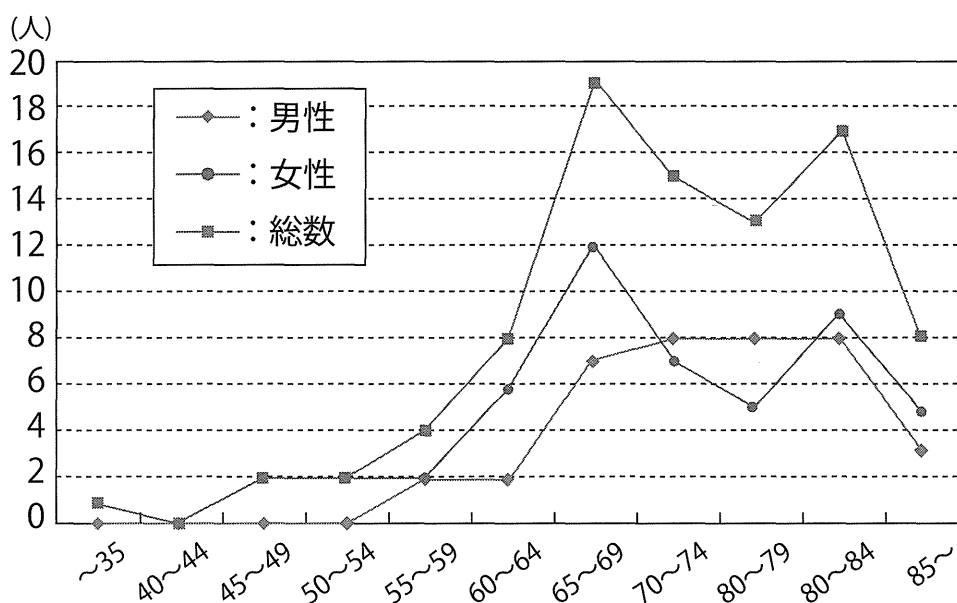


図2 パーキンソン病の年齢別症例数

森若文雄ほか, 神経変性疾患調査研究班 平成12年度報告書 p124-125, 2001

c 病因・病態

家族性発症の遺伝子研究から、 α シヌクレインの合成過多、不十分な分解、排泄、凝集沈着が発症につながると考えられている。 α シヌクレインは140個のアミノ酸からなるタンパク質で、細胞内封入体であるレビー小体の主要な構成タンパク質である。シナプス前終末に多く存在するが一部は膜に結合し、またミトコンドリア内部にも局在する。 α シヌ

クレインは細胞内の物質輸送に関与しており、その構造が変化することにより凝集して沈着し、細胞膜の障害、ミトコンドリアや小胞体の機能異常、細胞内のユビキチン-プロテオソーム系を障害して不要なタンパク質の分解の障害を起こして、神経細胞の細胞死を起こすと考えられている²⁾。

黒質のドパミン神経細胞は線条体（被殻と尾状核）へ軸索を伸ばし、運動を調整している（図3）。このドパミン神経細胞が6割程度に減少するとパーキンソン病症状を発症する（図4）³⁾。なお、ドパミン含有量（脳内ドパミン濃度）は線条体で高く、 $15 \mu\text{g/g}$ 程度である。線条体ドパミン量が20%程度に減少するとパーキンソン病の症状を発症する⁴⁾。発症時での線条体のドパミン量の低下と黒質の神経細胞数の減少には差がみられる。このことは、黒質ドパミン神経細胞が変性消失する前に、機能低下している時期のあることを示唆しており、先制治療により発症前診断と予防治療の可能性を支持すると考えられる。

パーキンソン病では黒質のドパミン神経細胞が減少するとともに、細胞内封入体のレビー小体を認める。レビー（Lewy）小体の分布について Braak らはパーキンソン病の経過と脳の病理学的所見を検討し、レビー小体は最初に迷走神経背側核と嗅球に出現し、その後下部脳幹、中脳黒質へ広がって運動症状を発現させ、さらに前脳基底部分（basal forebrain）、側頭葉皮質、大脳新皮質へと拡大して精神症状を発症することを提案している。パーキンソン病では発症前から便秘などの自律神経症状がみられ、進行期には幻視等の精神症状がよくみられやすく、レビー小体の時間的分布の広がりから Braak の仮説として注目されている（図5）⁵⁾。

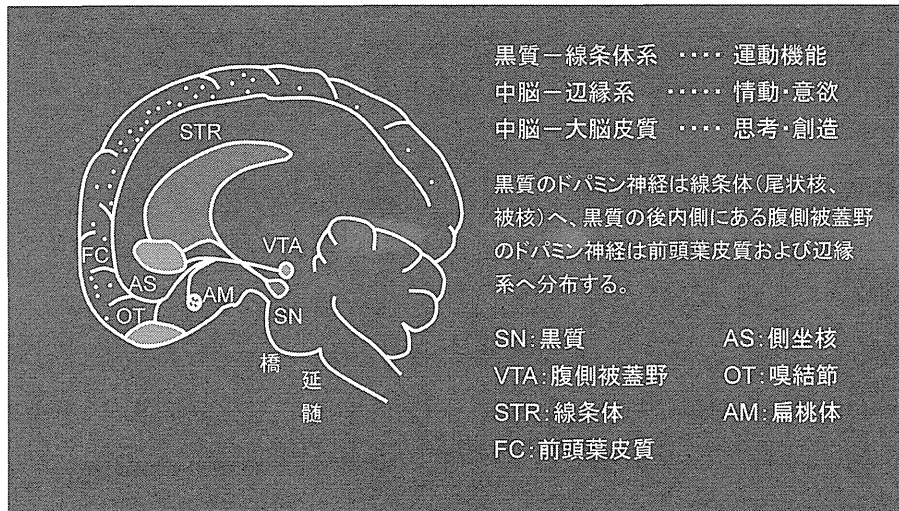


図3 ドパミン神経の分布

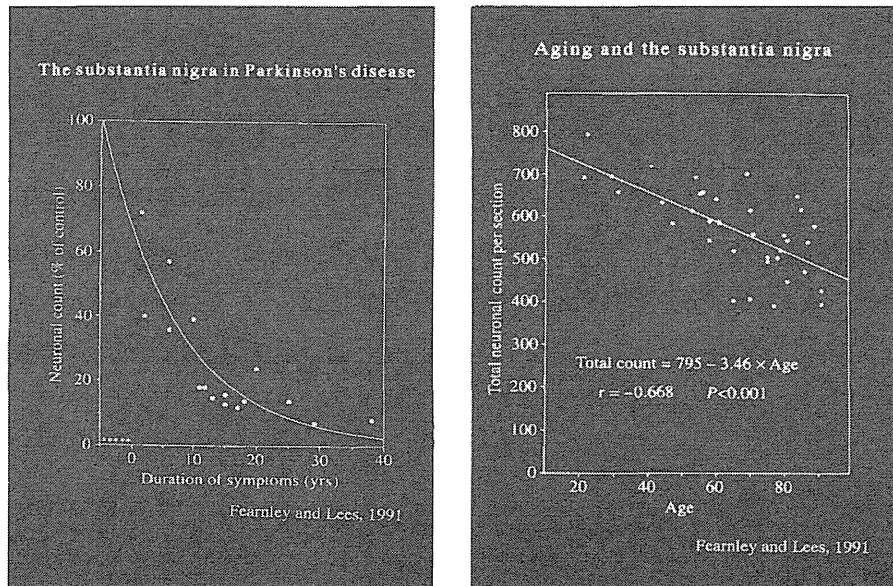


図4 黒質ドパミン神経細胞数と経過 (加齢とパーキンソン病) ³⁾