

無償解析症例数は 19.6 例/年 (2007 年～2011 年) であり、有償解析症例数は 17.8 例/年 (2012 年～2015 年) であった。

## 2) patUPD モザイク症例中の GWpUPD モザイク症例の同定と臨床症状の解析

patUPD 36 例中 7 例 (19%) に GWpUPD モザイク症例を見いだした。そこで、これまでに報告されている GWpUPD モザイク症例 14 例を加えた 21 例と部分 patUPD モザイク症例 29 例について臨床症状を比較解析した (表 2)。GWpUPD モザイク症例は、高頻度に発達障害、心奇形、腫瘍を合併していた。また、巨舌は部分 pUPD モザイク症例で有意に多く認められた。

表 2 部分 patUPD モザイクと GWpUPD モザイクの臨床症状の比較

症状	部分 patUPD	GWpUPD	p value ( $\chi^2$ test)
巨舌	27/29	8/20	0.0001*
過成長・巨軀	24/28	9/18	0.0087
臍ヘルニア	20/29	11/19	0.4329
耳の奇形	16/28	4/16	0.0394
新生児期低血糖	22/29	17/19	0.2137†
片側肥大	20/29	13/20	0.7711
火焰状母斑	9/27	7/20	0.9105
腎奇形	2/28	2/19	0.5362†
生殖器奇形	3/27	3/17	0.4255†
臓器腫大	16/28	13/21	0.7372
発達障害	1/24	8/17	0.0017*†
心奇形	1/27	8/18	0.0014*†
腫瘍発生	4/25	17/21	0.0000*

\*, significant with Bonferroni correction ( $p < 0.00384$ ); †, Fisher's exact test.

## 3) GWpUPD モザイク症例における常染色体劣性遺伝病原因遺伝子の変異解析

我々が同定した 7 例の GWpUPD モザイク症例のうち 1 例がシスチン尿症を合併していた。シスチン尿症は、常染色体劣性遺伝病で、尿細管におけるシスチントランスポーターの異常に伴う再吸収障害によりシスチン結石を生じる。原因遺伝子として *SLC3A1* と *SLC7A9* が報告されている。

そこで、*SLC3A1* と *SLC7A9* の変異解析を行った。末梢血 DNA を用いて解析したところ、*SLC3A1* には変異を認めなかったが、*SLC7A9* のエクソン 10 に一塩基欠失変異を同定した (c.1017delA, p.V340fsX21, RefSeq: NM\_001126335)。両親を解析したところ、変異は父由来であり、父親でヘテロ接合、患者でホモ接合であった。また、患者の尿 DNA の解析でも同じ変異を認めた。モザイク率は、末梢血 DNA で 91%、尿 DNA で 76% であった。以上より、本症例は高モザイク率の GWpUPD であり、GWpUPD 細胞では父由来 *SLC7A9* の変異がホモ接合になっているため、BWS とシスチン尿症を発症したと考えられた。

本症例は、GWpUPD で父由来劣性遺伝子変異が臨床症状に影響することを初めて明らかにするとともに、BWS の解析で pUPD を見出した際には他の染色体の pUPD の解析を行うことが重要であることを示している。

## D. 考察

### 1. BWS の解析

BWS の発症原因別頻度はこれまで報告したものと大きな差はなかった。解析症例数は、有償化による解析症例数の変化はほとんどなく、遺伝子解析の需要に応えられていると考えられる。

GWpUPD モザイク症例は、patUPD モザイク症例中の 19% に存在することが明らかとなった。また、GWpUPD モザイク症例では発達障害、心奇形、腫瘍を高頻度に合併することも明らかとなった。これらの症状は、組織毎のモザイク率、他のインプリント座位のメチル化状態、および父由来の常染色体劣性遺伝病原因遺伝子の変異の影響を受けると考えられる。実際、シスチン尿症を合併した症例は、*SLC7A9* の変異を父から受け継ぎホモ接合となっていた。本症例は、GWpUPD モザイク症例において父由来の劣性遺伝子変異が表現型に影響することを実証した最初の症例である。GWpUPD モザイク症例では、エクソーム解析により劣性遺伝子変異の表現型への影響を明らかにできる可能性がある。また、GWpUPD モザイク症例は、腫瘍発生頻度も 81% (17/21) と高い値を示した。一方、部分 patUPD モザイク症例は 16% (4/25) であった。一般に、patUPD モザイク症例の腫瘍発生頻度は 25% 以上といわれているが、これらの症例は必ずしも他の染色体の patUPD について解析されているわけではない。patUPD モザイク症例の中には、高率に腫瘍を発生する

GWpUPD モザイク症例が比較的高い割合で存在するため、patUPD モザイク症例の腫瘍発生頻度が見かけ上高くなっていると考えられる。しかし、部分 patUPD モザイク症例の腫瘍発生頻度は16%と依然として高いことも事実であるため、症例の遺伝子解析を行い BWS 発症原因のタイプを確定することが重要であることに変わりはない。一方で、patUPD モザイク症例の場合には他の染色体の patUPD についても積極的に解析すべきと考えられる。

## 2. SS の解析

半数以上の症例で低メチル化を示した DMR-X について、培養細胞でメチル化と遺伝子発現の関連性を解析したところ、DMR-X のメチル化の低下に伴い遺伝子 A の発現量が増加していた。これらの結果は、我々の仮説通りに、NSD1 のハプロ不全により DNMT3A によるメチル化が不完全となり DMR が低メチルになることに起因すると考えられる。また、遺伝子 A は細胞増殖に関連するインプリント遺伝子であることから、その過剰発現がソトス症候群の過成長の一因になっていると考えられる。

## E. 結論

過成長を主徴とする奇形症候群として、BW と SS の遺伝子解析を行った。BWS 解析症例数に有償化の影響はほぼなくなっており、今後も解析を続け臨床現場にフィードバックしていきたい。patUPD モザイク症例中の GWpUPD モザイクの頻度と GWpUPD モザイクの特徴的臨床症状を明らかにした。SS では、過成長の原因となりうる DMR のメチル化異常と遺伝子発現増加を同定した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ohtsuka Y, Higashimoto K, Sasaki K, Jozaki K, Yoshinaga H, Okamoto N, Takama Y, Kubota A, Nakayama M, Yatsuki H, Nishioka K, Joh K, Mukai T, Yoshiura KI, \*Soejima H. Autosomal recessive cystinuria caused by genome-wide paternal uniparental isodisomy in a patient with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Clin Genet*, 88(3):261-266, 2015
- 2) Ito Y, Maehara K, Kaneki E, Matsuoka K, Sugahara N, Miyata T, Kamura H,

Yamaguchi Y, Kono A, Nakabayashi K, Migita O, Higashimoto K, Soejima H, Okamoto A, Nakamura H, Kimura T, Wake N, Taniguchi T, Hata K. Novel Nonsense Mutation in the NLRP7 Gene Associated with Recurrent Hydatidiform Mole. *Gynecol Obstet Invest*. 2015 Nov 26. [Epub ahead of print]

- 3) Ohtsuka Y, Higashimoto K, Oka T, Yatsuki H, Jozaki K, Maeda T, Kawahara K, Hamasaki Y, Matsuo M, Nishioka K, Joh K, Mukai T, Soejima H. Identification of consensus motifs associated with mitotic recombination and clinical characteristics in patients with paternal uniparental isodisomy of chromosome 11. *Hum Mol Genet*. First published online: January 28, 2016
- 4) 東元健、副島英伸. Beckwith-Wiedemann 症候群 (BWS). *臨床画像*. 31(10 増刊号):189-191, 2015
- 5) 東元健、副島英伸. Beckwith-Wiedemann syndrome. *日本臨床 家族性腫瘍学—家族性腫瘍の最新研究動向—*. 73(増刊号 6):59-63, 2015

### 2. 学会発表

- 1) Maeda T, Mareska RJ, Higashimoto K, Yatsuki H, Nishioka K, Joh K, Soejima H. Comprehensive and quantitative multilocus methylation analysis in Beckwith-Wiedemann syndrome and hepatoblastoma. *Clinical Epigenetics Society 5th International Meeting*. 2015.3.5-6. Düsseldorf, Germany
- 2) 長嶋一昭、田中大祐、東元健、八木ひとみ、杉崎和、田原裕美子、副島英伸、稲垣暢也. Beckwith-Wiedemann 症候群における新生児期低血糖合併機序の検討. 第 112 回日本内科学会総会 2015.4.10-12 京都
- 3) Aoki S, Ohba T, Okajima M, Higashimoto K, Soejima H, Katabuchi H. Clinical and histopathological features of placental mesenchymal dysplasia. *The 6th Asan-Kumamoto Joint Symposium*. 2015.5.23. Kumamoto
- 4) 前田寿幸、城崎幸介、八木ひとみ、東元健、松尾宗明、副島英伸. Beckwith-Wiedemann 症

- 候群エピソード症例におけるインプリント DMR の包括的メチル化解析. 第 57 回日本小児神経学会学術集会 2015.5.28-30. 帝国ホテル大阪
- 5) 吉村歩、松原理沙、田中秀門、今市悠太郎、吉田悟、萩田薫、野村武雅、側島健宏、松下博亮、白井憲司、南野初香、元重京子、木部哲也、東元健、副島英伸. Beckwith-Wiedemann 症候群と診断した 1 絨毛膜 2 羊膜性双胎の一女児例. 第 137 回日本小児科学会静岡地方会 2015.6.7. 静岡県職員会館
- 6) Koganebuchi K, Nakagome S, Mano S, Ishizaki N, Kawamura S, Kimura R, Ishida H, Joh K, Fujimoto K, Soejima H, Sato K, Yasui Y, Kumabe T, Fujii K, Akiyama T, Ogawa M, Hanihara T, Oota H. An evolutionary study of the RNF213 gene associated with Moyamoya disease in the people of the Japanese archipelago. Annual meeting of the Society for Molecular Biology and Evolution. 2015.7.12-16. Vienna, Austria
- 7) 副島英伸. シスチン尿症を伴うゲノムワイド父性片親性ダイソミー症例の遺伝子解析. 第 22 回日本遺伝子診療学会大会. 2015.7.17-19. かながわ労働プラザ
- 8) 青木早織、東元健、樋高秀憲、大塚泰史、三嶋博之、吉浦孝一郎、大場隆、片渕秀隆、副島英伸. 間葉性異形成胎盤におけるインプリント DMR のエピジェノタイプ変化. 第 22 回遺伝性疾患に関する出生前診断研究会 2015.10.3. 九州大学
- 9) 青木早織、東元健、樋高秀憲、渡邊英孝、大塚泰史、三嶋博之、吉浦孝一郎、八木ひとみ、西岡憲一、城圭一郎、大場隆、片渕秀隆、副島英伸. 間葉性異形成胎盤のゲノム・エピゲノム解析. 日本人類遺伝学会第 60 回大会 2015.10.14-17. 東京
- 10) 大塚泰史、岡岳彦、川原弘三、八木ひとみ、東元健、副島英伸. Beckwith-Wiedemann 症候群の原因となる片親性父性ダイソミーの切断点領域の解析. 日本人類遺伝学会第 60 回大会 2015.10.14-17. 東京
- 11) 樋高秀憲、東元健、青木早織、渡邊英孝、八木ひとみ、西岡憲一、城圭一郎、前田寿幸、古賀靖大、岩切龍一、能城浩和、藤本一眞、副島英伸. 大腸癌におけるインプリント DMR の包括的メチル化解析. 日本人類遺伝学会第 60 回大会 2015.10.14-17. 東京
- 12) 青木早織、東元健、樋高秀憲、渡邊英孝、大塚泰史、三嶋博之、吉浦孝一郎、八木ひとみ、西岡憲一、城圭一郎、大場隆、片渕秀隆、副島英伸. 間葉性異形成胎盤の分子遺伝学的解析. 第 23 回日本胎盤学会学術集会 2015.11.5-6. 東京)
- 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

歌舞伎症候群の遺伝子診断

研究分担者 吉浦 孝一郎  
長崎大学・原爆後障害医療研究所・人類遺伝学・教授

研究要旨

研究目的は、歌舞伎症候群原因遺伝子として KMT2D 遺伝子と KDM6A 遺伝子の 2 個が同定されている。二遺伝子について歌舞伎症候群とは無関係の集団の 409 名を解析して、個人に“変異（疾患とは無関係な personal mutation）”が存在するか否かを確認した。

A. 研究目的

KMT2D 遺伝子は、5,537 アミノ酸をコードし、その長さは 16,611 塩基であり、KDM6A 遺伝子は、1401 アミノ酸をコードし、その長さは 4,203 塩基である。遺伝子としては、小さくはなく変異解析をすれば、一定数の個人特有の変異 (personal mutation: PS) が無つかる可能性が高い。ここにいる変異とは、歌舞伎症候群 (KS) 発症の原因となっている変異の意味ではなく一般集団内には頻度が少ないバリエーションという意味である。

目的は、多くの非歌舞伎症候群患者においてどれくらいの頻度で PS が見つかるかを検討し、今後の各期症候群遺伝子解析時の参考にすることを目的とした。

B. 研究方法

1) ゲノム変異解析

KMT2D 遺伝子はエクソン 54 個から構成され、イントロンと UTR を含めて約 36 kilo-base pair (kb) にわたり、12q13.12 上に存在している。

KDM6A 遺伝子は、エクソン 29 個から構成され、イントロンと UTR を含めて約 240 kb にわたり、Xq11.3 上に存在している。

塩基配列決定は、キャプチャー濃縮によりゲノム DNA を取得して、次世代シーケンサーで塩基配列決定した。対象領域ゲノム DNA の濃縮は、Roche 社の SeqCap EZ Choice Library にて行った。本法は、DNA bait とよばれる biotin-label した 55-105bp の合成 DNA オリゴヌクレオチドと患者 DNA から調製したライブラリーを hybridization 法によって雑種形成させ、biotin-avidin 反応によって bait DNA を回収して、目的領域を選択的に濃縮する。ゲノム DNA は、KAPA High-Throughput Library Preparation Kit にて、両側にアダプターを ligation して次世代シーケンサー

解析用 DNA ライブラリーを作成した (Illumina 社用 HiSeq2500 解析用)。

濃縮された患者 DNA 断片を鋳型として~10 サイクルほど PCR を行い、十分量の目的領域の患者濃縮 DNA を入手し、次世代シーケンサー (Illumina HiSeq2500) で塩基配列を決定した。

2) 解析対象試料

409 名の歌舞伎症候群とは無関係の別疾患 (ほぼ一般集団) 409 名の解析を実施した。

3) 変異データ情報処理

塩基変異検出は、Novoalign ソフトを使用し、塩基配列情報を参照配列に対して整列させた後に、GATK にて配列調製を行い、変異コールを行った。変異は ANNOVAR にて、注釈付けをおこなった。日本人一般集団の参考頻度情報は、東北メディカル・メガバンク機構 (ToMMo) から発表された 1,070 名分の全ゲノムデータと、厚生労働省科学研究費によって立ち上がった 5 研究拠点 (東北大学、東京大学、横浜市立大学、京都大学、成育医療研究センター) の尽力で得られた約 1,200 名日本人の exome データを参照した。

C. 結果

1) ゲノム濃縮

SeqCap EZ Choice Library は、DNA の bait がかなりの高濃度で含まれていると想像できる。塩基配列決定のための対象者 DNA 濃縮実験では、1 チューブに 48 名分の DNA を混合して投入することで、1 名あたりの濃縮単価を大幅に下げることができた。おそらくは、bait 範囲にもよるが、96 名分の試料は混合して濃縮することが可能である

## 2) ゲノム変異データ取得

Illumina HiSeq2500 の Rapid Mode ランでゲノム情報を取得した。

409 名の“ほぼ”一般集団の解析から、一般集団内に無い塩基変異が KMT2D に 17 種類, KDM6A に 1 種類存在した。これらの変異について個別にキャピラリーシーケンサーによる確認作業は実施していないが, QUAL 値が高いことから, 実際に存在していることが高い確率で想像できる。

## D. 考察

歌舞伎症候群が疑われた時に KMT2D と KDM6A の変異解析を実施する。歌舞伎症候群では, de novo 変異であることが大多数であるからトリオ解析を実施する必要がある。しかし, 家族の事情によりトリオ解析を実施できない場合のミスセンス変異の扱いが困難である。

歌舞伎症候群患者一般集団データベースに無い塩基変異が, 409 名に KMT2D と KDM6A に 18 種類認められる (確率  $P_1=0.044$  (18/400))。歌舞伎症候群でミスセンス変異を持つ確率 ( $P_{ks}(m)=0.2$ ), 一般集団でミスセンス変異を持つ確率 ( $P_g(m)=0.044$ ) とすると, ミスセンス変異が認められたときの歌舞伎患者である確率は,  $P_{ks}(m)/(P_{ks}(m)+P_g(m))=0.2/(0.2+0.04)=0.82$  ではあるが, 確定診断に至らない。

歌舞伎症候群の診断を受けた患者のミスセンス変異リストと非歌舞伎症候群者のミスセンス変異リストの充実が必要であり, 今後もデータベースの充実が必要である理由である。

遺伝子疾患といえども, 症状からの臨床診断が優先されるのであって, きっちりとした臨床クライテリアがある疾患の臨床診断に対して, 遺伝子診断は, あくまでも補助的な役割である。

## E. 結論

非歌舞伎症候群の一般集団で KMT2D と KDM6A に personal mutation が認められ, (現在の) 一般集団に報告の無いミスセンス変異が歌舞伎症候群の臨床診断を受けた患者は, 患者個人の変異解析だけでも遺伝子診断から約 82% の確率で歌舞伎症候群と診断できる (条件付き確率)。しかし, truncation type の変異とは異なり確定診断には至らない (ミスセンス変異は十分に臨床診断を補助する結果ではあるが)。

## F. 研究発表

### 1) 論文発表

1. Tomoshige K, Matsumoto K, Tsuchiya T, Oikawa M, Miyazaki T, Yamasaki N, Mishima H, Kinoshita A, Kubo T, Fukushima K, Yoshiura KI, Nagayasu T. Germline mutations causing familial lung cancer. *J Hum Genet* 60 (10): 597-603, 2015. doi: 10.1038/jhg.2015.75.
2. Tamura S, Higuchi K, Tamaki M, Inoue C, Awazawa R, Mitsuki N, Nakazawa Y, Mishima H, Takahashi K, Kondo O, Imai K, Morio T, Ohara O, Ogi T, Furukawa F, Inoue M, Yoshiura KI, Kanazawa N. Novel compound heterozygous DNA ligase IV mutations in an adolescent with a slowly-progressing radiosensitive-severe combined immunodeficiency. *Clin Immunol* 160 (2): 255-260, 2015. doi: 10.1016/j.clim.2015.07.004.
3. Oikawa M, Yano H, Matsumoto M, Otsubo R, Shibata K, Hayashi T, Abe K, Kinoshita N, Yoshiura KI, Nagayasu T. A novel diagnostic method targeting genomic instability in intracystic tumors of the breast. *Breast Cancer* 22 (5): 529-535, 2015. doi: 10.1007/s12282-013-0516-9.
4. Hasegawa Y, Miura K, Higashijima A, Abe S, Miura S, Yoshiura KI, Masuzaki H. Increased Levels of Cell-Free miR-517a and Decreased Levels of Cell-Free miR-518b in Maternal Plasma Samples From Placenta Previa Pregnancies at 32 Weeks of Gestation. *Reprod Sci* 22 (12): 1569-1576, 2015. doi: 10.1177/1933719115589407.
5. Gohda Y, Oka S, Matsunaga T, Watanabe S, Yoshiura K, Kondoh T, Matsumoto T. Neonatal case of novel KMT2D mutation in Kabuki syndrome with severe hypoglycemia. *Pediatr Int* 57 (4): 726-728, 2015. doi: 10.1111/ped.12574.
6. Miura K, Higashijima A, Mishima H, Miura S, Kitajima M, Kaneuchi M, Yoshiura K, Masuzaki H. Pregnancy-associated microRNAs in plasma as potential molecular markers of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 10 (5): 1202-1208.e1, 2015. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.01.041.

7. Miura K, Higashijima A, Hasegawa Y, Abe S, Miura S, Kaneuchi M, Yoshiura KI, Masuzaki H. Circulating levels of maternal plasma cell-free miR-21 are associated with maternal body mass index and neonatal birth weight. *Prenat Diagn* 35 (5): 509-511, 2015. doi: 10.1002/pd.4509.
8. Ohtsuka Y, Higashimoto K, Sasaki K, Jozaki K, Yoshinaga H, Okamoto N, Takama Y, Kubota A, Nakayama M, Yatsuki H, Nishioka K, Joh K, Mukai T, Yoshiura KI, Soejima H. Autosomal recessive cystinuria caused by genome-wide paternal uniparental isodisomy in a patient with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Clin Genet* 88 (3): 261-266, 2015. doi: 10.1111/cge.12496.
9. Morisaki S, Miura K, Higashijima A, Abe S, Miura S, Hasegawa Y, Yoshida A, Kaneuchi M, Yoshiura KI, Masuzaki H. Effect of labor on plasma concentrations and postpartum clearance of cell-free, pregnancy-associated, placenta-specific microRNAs. *Prenat Diagn* 35 (1): 44-45, 2015. doi: 10.1002/pd.4479.

## 2) 学会発表

国際学会

なし

国内学会等

招待講演

統合データベースとオープンライフサイエンス  
トーゴの日シンポジウム 平成 27 年 10 月 5 日  
(月)～6 日(火). 東京大学弥生講堂・一条ホール.

原因不明および原因既知の疾患の解析を実施する  
にあたって～ゲノムからの視点. 吉浦孝一郎

デジタル PCR 最先端テクニカルシンポジウム  
2015 年 8 月 28 日 (金), 千里ライフサイエンス  
センタービル

Rare variant 検出限界への挑戦: ddPCR を用いた  
McCune-Albright 症候群 責任遺伝子 GNAS  
mosaic 同定の試み. 渡辺聡, 吉浦孝一郎

一般発表

平成 27 年度広島大学・長崎大学連携研究カンファ  
ランス 2015 年 6 月 6 日 (土), 場所: 広島大学  
基礎・社会医学棟 2 階セミナー室 2, 広島. 自  
己炎症疾患の遺伝子解析. 木下晃, 吉浦孝一郎

第 55 回日本先天異常学会学術集会/第 38 回日本  
小児遺伝学会学術集会, 2015 年 7 月 25 日(土)  
～27 日 (月), パシフィコ横浜会議センター

O-16 日本における 1q 部分重複症候群 26 例の  
検討. 渡辺聡, 清水健司, 大橋博文, 小崎里華,  
岡本伸彦, 知念安紹, 水野誠司, 道和百合, 塩  
見夏子, 東田好広, 田代克弥, 七條光市, 湊崎  
和範, 麻生誠二郎, 松本正, 福田雅文, 吉浦孝  
一郎, 近藤達郎

第 60 回日本人類遺伝学会 2015 年 10 月 14 日  
(水)～17 日(土), 場所: 京王プラザホテル,  
東京

S9-4: Droplet digital PCR を用いた鋭敏なモザ  
イク検出法. 渡辺聡, 吉浦孝一郎

O-54: 妊娠経過に伴う母体血漿中胎盤特異的  
microRNA 流入量に関する検討. 村上優子, 三  
浦清徳, 東島愛, 阿部修平, 瀧直樹, 長谷川ゆ  
り, 三嶋博之, 木下晃, 吉浦孝一郎, 増崎英明

O-76: 間葉性異形成胎盤のゲノム・エピゲノム解  
析. 青木早織, 東元健, 樋高秀憲, 渡邊英孝,  
大塚泰史, 三嶋博之, 吉浦孝一郎, 八木ひとみ,  
西岡憲一, 城圭一郎, 大場隆, 片淵秀隆, 副島  
英伸

P-67: 中條-西村症候群様自己炎症性疾患の変異  
解析. 木下晃, 金澤伸雄, 金城紀子, 三嶋博之,  
吉浦孝一郎

P-72: 異所性妊娠における母胎血漿中胎盤特異的  
microRNA 流入量の臨床的意義に関する検討.  
東島愛, 三浦清徳, 長谷川ゆり, 松本亜由美,  
北島道夫, 三嶋博之, 木下晃, 吉浦孝一郎, 増  
崎英明

P-215: Exomiser を用いたエクソーム解析フロー  
と支援ツールの開発. 三嶋博之, 吉浦孝一郎  
第 23 回日本胎盤学会学術集会, 2015 年 11 月  
5 日 (木)～6 日 (金), 場所: JA 共催ビル カ  
ンファレンスホール, 東京

TO1-1: 間葉性異形成胎盤の分子遺伝学的解析.  
青木早織, 東元健, 樋高秀憲, 渡邊英孝, 大塚泰  
史, 三嶋博之, 吉浦孝一郎, 八木ひとみ, 西岡憲  
一, 城圭一郎, 大場隆, 片淵秀隆, 副島英伸

## 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

指定難病検討委員会並びに難病対策委員会における難病対策の論点整理  
—テキストマイニングを用いた各検討会議議事録の分析から—

研究分担者 樋野村 亜希子  
国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 難病資源研究室 技術補助員

### 研究要旨

平成27年1月より、「難病の患者に対する医療等に関する法律」が施行され、新たな医療費助成の対象となる指定難病306疾病が指定難病検討委員会にて選定された。また本法の基本方針は、難病対策委員会にて具体的な検討を経て決定された。

本研究では、本法で特に重要な、医療費助成の対象となる指定難病の選定と基本方針の策定、それぞれの検討過程において、何が課題とされており、今後注視すべきものは何かを把握することを目的とした。難病法成立以降の指定難病検討委員会並びに難病対策委員会の議事録データをテキストマイニングの手法を用いて分析し、難病対策に関する議論の主軸を明確化し、将来的に検討が必要な課題について考察した。

### 研究協力者

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所  
難病資源研究室研究リーダー 小原有弘

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所  
政策・倫理研究室研究調整専門員 倉田真由美

### A. 研究目的

平成27年1月より、「難病の患者に対する医療等に関する法律（以下、「難病法」）」が施行され、医療費助成の対象となる指定難病が選定され、基本方針が定められた。それらの決定に至るまでの議論において、どのような内容に主軸が置かれていたのか、将来的に残された課題はどのようなものかを、指定難病検討委員会並びに厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会（以下、「難病対策委員会」）の議事録から読み取り、今後の難病研究における留意点を明らかにする。

### B. 研究方法

(1) 調査対象：厚生労働省ウェブサイトに掲載されている、第1回～第12回指定難病検討委員会（平成26年7月～平成27年4月）の議事録（2015年12月28日取得、<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingikousei.html?tid=206844>）並びに、第36回～第42回難病対策委員会（平成27年2月～平成27年8月）の議事録（2015年12月10日取得、<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingikousei.html?tid=127746>）。

(2) 解析方法：最初に全ての議事録に目を通し、各委員会での概要について確認した。次に、より客観的に分析を行うために、樋口耕一（立命館大学）が開発したKH coderを使用し、指定難病検討委員会と難病対策委員会それぞれの議事録の整理・分析を行った。KH coderは数値化されていない文章のようなデータを統計的に分析するためのフリーソフトウェアである<sup>1)</sup>。KH coderは助詞・助動詞などを省いてデータ中から語を切り出し出現数をカウントし、頻出度という観点からデータを解析することが可能である。また多変量解析によって、一緒に出現することが多い言葉の組み合わせを見ることで、データ中に含まれる特徴や傾向を明らかにすることができる<sup>1)</sup>。

分析にあたりデータの前処理として、明らかな誤記の修正を行った。また、事前分析で頻出度が突出していた「難病」という語については、その内訳を鑑み「指定難病」・「難病対策委員会」・「指定難病検討委員会」の3語は連結して強制的に抽出するものとし、「難病」とは別にカウントすることとした。

(3) 調査内容：分析は、指定難病検討委員会と難病対策委員会を分け、委員会ごとに対象回全ての議事録を結合して行った。①どの単語が議事録中何回出現したかを集計し、上位150の頻出語を抽出した。②頻出語の出現パターンが似通っていたのはどのような語か、同じ文に出現することが多い出現パターンの似通った語を線で結んだ共起関

係を線で表した「共起ネットワーク」を作成し、同じ言葉を含む文章のグループを見ることで、各委員会の主軸となった論点について探索した。

(倫理面への配慮)

KH coder による分析は、発言者個人名に関する情報が頻出語に抽出されないよう除外し、配慮した。

## C. 研究結果

### 【背景】

我が国では昭和 47 年に「難病対策要綱」が策定され、難病対策が本格的に推進されるようになった。これまでの約 40 年間で、難病の実態把握や治療方法の開発、医療の水準の向上、療養環境改善及び社会的認識の促進に一定の成果をあげてきた。

難病対策要綱において難病対策として取り上げるべき疾病の範囲は、

(1) 原因不明、治療法未確立であり、かつ、後遺症を残すおそれが少なくない疾病

(2) 経過が慢性にわたり、経済的・精神的に負担の大きい疾病

と定義され、実際の対策としては調査研究の推進、医療施設の整備、医療費の助成の三点を柱としていた。その後、難治性疾患克服研究事業、特定疾患治療研究事業等、各種の施策が定められ対策が進められてきた。このうち研究の推進と医療費助成を目的としたものが特定疾患治療研究事業であり、難病対策のきっかけとなり当時は原因不明であったスモンやベーチェット病など、これまでに 56 疾病が対象となった。

しかし、難病の疾病間での不公平感や医療費助成の都道府県の超過負担、難病患者の長期にわたる療養を支える総合的な対策が不十分など、難病対策全般にわたる改革が強く求められるようになり 2)、難病対策委員会にて今後の難病対策について、以下の観点から見直しに取り組むこととなる。

①特定疾患治療研究事業、いわゆる医療費助成制度については、その福祉的側面について、経費の膨張・都道府県の超過負担の問題があり、さらに対象疾患選定への不公平感もあることから、制度の安定性及び公平性について考えていく必要があるのではないか。また、研究事業としても十分に機能するよう、改善が必要なのではないか。

②原因究明、治療法開発等を行っている難治性疾患克服研究事業等についても、5000-7000 疾患あるとも言われている希少疾患の中で、ごく一部しか研究していないこともあり、患者間に不公平感

がある。今後どのような形で研究を進めていくか検討する必要があるのではないか。(第 14 回難病対策委員会資料「平成 23 年度第 1 回厚生科学審議会疾病対策部会(平成 23 年 9 月 26 日開催)における議論概要及び難病対策委員会への検討指示事項」)

平成 23 年 9 月に厚生科学審議会疾病対策部会(以下、「疾病対策部会」)の検討指示を受けて審議を開始し、同年 12 月(第 18 回難病対策委員会)に「今後の難病対策の検討に当たって(中間的な整理)」として、6 点の課題を明確にした(表 1)。

表 1 従来の難病対策における課題

見直しのポイント	従来制度における課題
公平性の確保	医療費助成・研究事業の対象疾患が限られており、不公平感がある。
公正性の確保	医療費助成について、医師が患者のためを思い診断が甘くなる傾向があることが指摘されているほか、対象疾患追加の選定過程が不明確であるなど、事業の公正性に問題がある。
他制度との均衡の確保	医療保険制度に上乘せされる他の公費負担医療制度との均衡が図られているかどうか検討が必要。
制度安定性の確保	医療費助成については、毎年総事業費が増加し、長年にわたり都道府県の大幅な超過負担が続いており、不安定な制度となっていることから、早急に超過負担を解消することが求められている。
総合的・包括的な施策の実施	治療研究の推進、医療体制の整備、国民への普及啓発、福祉サービスの充実、就労支援等、総合的・包括的な施策が求められている。
法制化の検討	事業の根幹について、希少・難治性疾患対策の基本となる法整備も視野に入れて、検討する必要がある。

その後、「社会保障・税一体改革大綱」(平成 24 年 2 月 17 日閣議決定)等の検討状況等を踏まえ、平成 25 年 1 月(第 29 回難病対策委員会)に「難病対策の改革について(提言)」が発出された。平成 25 年 12 月(第 35 回難病対策委員会)に「難病対策の改革に向けた取り組みについて(報告書)」が取りまとめられ、平成 26 年 5 月に「難病の患

者に対する医療等に関する法律(難病法)」が成立、平成 27 年 1 月に施行された

### 【難病法の概要】

難病法の目的は、「難病の患者に対する医療その他難病に関する施策に関し必要な事項を定めることにより、難病の患者に対する良質かつ適切な医療の確保及び難病の患者の療養生活の質の維持向上を図り、もって国民保健の向上を図ることを目的とする。」こととうたわれている。

特に、難病医療費助成制度については、年々経費が増加し都道府県の超過負担が大きな問題となっていたが、難病の患者に対する医療費助成に関して消費税の収入を充てることができるようになり、安定的な医療費助成制度が確立された。その上で、難病にかかる調査及び研究の推進、長期療養に必要な環境整備の実施についても拡充の方向で対策が見直された。平成 23 年度末の対象患者数 56 疾病約 78 万人(医療費助成の事業規模 1190 億円(実績))から、平成 27 年度は約 150 万人(1820 億円(試算))を見込んだ拡大の予定である<sup>3)</sup>。これらの予算が、どのように利用されようとしているのか、今後の具体的な取り組みについて難病法の概要を表 2 に示す。

表 2 難病法の概要

<p><b>■基本方針</b> 厚生労働大臣は、難病の患者に対する医療等の総合的な推進を図るための基本的な方針(基本方針)を定める。</p>
<p><b>■難病の患者に対する新たな医療費助成</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・特定医療費の支給 都道府県が、指定難病の患者に対して医療費(特定医療費)を支給する。</li> <li>・対象疾病の指定 厚生労働大臣が、医療費助成の対象疾病(指定難病)を厚生科学審議会の意見を聴いて指定する。</li> <li>・指定医療機関の設置 指定難病にかかる医療を実施する機関を、都道府県知事が指定する。</li> <li>・支給認定・不認可の対応 都道府県知事の定める医師(指定医)が、特定医療費の支給認定に必要な診断書を作成する。 都道府県は、指定難病の患者の申請について、支給認定をしないこととするときはあらかじめ指定難病審査会に審査を求める。</li> </ul>
<p><b>■調査及び研究の推進</b> 国は、難病患者に対する医療基盤として、難病の発病機構、診断及び治療方法に関する調査及び研究を推進する。</p>

### ■療養生活環境整備事業の実施

都道府県は、難病の患者に対する訪問看護事業や難病相談支援センターの設置など療養生活環境整備事業を実施できる。

### ■財源の確保

特定医療費の支給に要する費用は都道府県の支弁とし、国はその費用の 5 割を負担する。

今回の対策の中で最も重要な医療費助成制度の拡充に着目し、医療費助成の対象となる指定難病とすべき疾病と支給認定に係る基準を、客観的かつ公平に選定するために、平成 26 年 7 月に新たに設置されたのが、指定難病検討委員会であり、基本方針を具体的に検討する役割を担うこととなったのが難病対策委員会である。これらの委員会ではどのような議論がなされたのか。

具体的な指定難病の対象疾病や医療費助成の詳細については、厚生労働省や都道府県など様々な場所で周知されている。しかし指定難病選定及び基本方針策定の過程で、何が議論の中心となり、何が課題として認識されたのかということに対する調査研究は未だ報告されていない。本研究では、難病法成立以降の指定難病検討委員会並びに難病対策委員会における議事録をもとに、テキストマイニングの手法を用いて客観的に頻出キーワードを抽出し、その関係性を可視化することにより、各議論において何に重点が置かれたのかに着目し、指定難病と基本方針の検討過程について立ち戻り、将来的に残された課題について考察した。

#### 1) 議事録の中で頻出した特徴的な語

第 1 回～第 12 回までの指定難病検討委員会の議事録を分析した結果、総抽出語数 231,653 語(分析使用対象 81,322 語)が抽出された。また、第 36 回～第 42 回までの難病対策委員会の議事録を分析した結果、総抽出語 148,393 語(分析使用対象 53,135 語)が抽出された。

議事録において頻回に出現している語はどのような語か、KH coder によって、文章からキーワード(語)の抽出を行った。2 つの委員会議事録において、頻出していた上位 150 語を表 3・4 に示す。表 3 中、背景色が灰色の語は、2 つの委員会でも上位 150 語として出現していた語である。

#### (2) 多変量解析による、各委員会での議論主軸の明確化

各委員会の特徴を把握するために、議事録の発言の中で、どの語とどの語が一緒に使われていたかという共起に注目し、共起の程度が強い語を線で結んだ「共起ネットワーク」分析を行った結果

を図1・2に示す。なお、円の大きさは出現数が高いほど大きい。また、色の濃淡は濃い色が最も中心性が高く、色が薄いのは低いことを示す。また、円の付置された位置よりも、線で結ばれているかどうかということに意味があり、線で結ばれていなければ共起の程度は低いことを示す。

表3 指定難病検討委員会頻出上位150語

抽出語	出現回数	抽出語	出現回数	抽出語	出現回数
疾患	1527	確立	191	効果	121
診断	1127	非常	190	遺伝	120
思う	1112	委員	189	分かる	118
形	1071	それぞれ	186	呼吸	116
重症	977	ほか	186	様々	114
ページ	976	書く	183	示す	113
分類	886	説明	177	伴う	110
基準	849	神経	173	根治	109
症状	726	原因	170	全体	109
必要	701	頂く	169	来す	109
治療	684	生活	168	学会	108
考える	633	先天	165	最終	108
場合	587	今回	160	機能	107
対象	572	整理	160	月	107
満たす	523	進行	158	含む	106
議論	444	入る	158	病名	106
要件	422	小児	157	指摘	105
疾病	401	発症	157	事業	104
研究	367	医療	154	除外	98
症候群	354	先ほど	154	個別	98
指定難病	344	特に	152	助成	98
資料	341	考え方	151	確定	97
患者	329	事務	150	次	96
検討	326	腎	147	意味	95
長期	312	免疫	147	病	93
意見	310	療法	147	本日	93
遺伝子	306	当該	146	日常	92
障害	305	当該	141	一定	90
異常	303	項目	139	含める	90
全て	287	確認	138	実施	90
今	282	特徴	138	成人	90
療養	279	発病	137	明らか	90
先生	277	部分	137	血	89
出る	265	多い	136	中心	89
認める	262	判断	136	皮膚	89
所見	257	臨床	136	現行	88
難病	232	機構	135	心	88
提案	224	参考	133	状況	86
特定	221	対症療法	133	予後	86
行う	213	慢性	133	話	86
用いる	213	いかが	132	認定	85
基本	211	少し	130	肺	85
検査	211	入れる	129	方法	85
等項	211	評価	129	継続	83
班	209	不全	128	骨	83
例	204	問題	128	血管	82
見る	203	言う	127	情報	81
判定	199	記載	124	具体	80
お願い	196	今後	124	加える	79
不明	195	低下	123	改めて	79

図1 指定難病検討委員会議事録からの共起ネットワーク

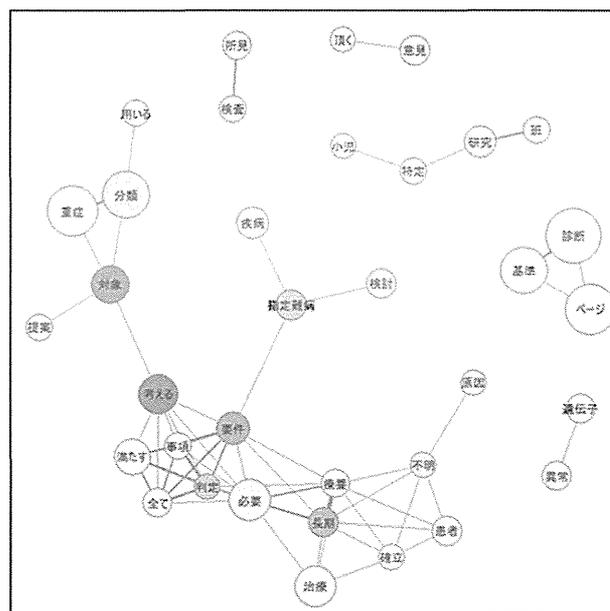
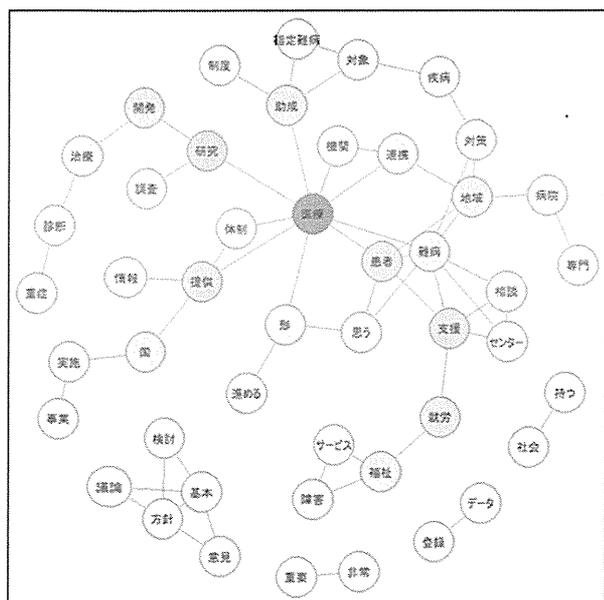


表4 難病対策委員会頻出上位150語

抽出語	出現回数	抽出語	出現回数	抽出語	出現回数
難病	1092	医師	116	部分	77
思う	992	機関	115	現在	76
患者	850	多い	115	事項	75
医療	715	ページ	112	紹介	75
支援	482	病気	112	実際	74
研究	440	出る	111	難病対策委員会	74
形	415	開発	109	年	74
基本	286	参考	109	理解	74
必要	285	課題	108	治療	73
診断	272	指定難病	108	踏まえる	73
疾患	256	調査	108	入れる	73
相談	256	提供	108	報告	73
地域	249	登録	108	法律	72
考える	247	お話	107	小児	70
資料	237	社会	105	難しい	70
対策	220	実施	104	見る	69
意見	215	企業	102	方々	69
連携	214	国	102	ネットワーク	68
治療	213	サービス	101	可能	68
お願い	210	生活	101	最後	67
委員	202	診療	97	班	67
行う	201	専門	97	神経	66
今	201	持つ	96	聞く	65
非常	196	重症	95	方向	64
疾病	191	臨床	94	家族	63
検討	182	話	94	協力	62
病院	181	ほか	93	構築	62
センター	176	事務	93	対応	62
議論	163	療養	93	軽症	61
場合	161	作る	92	団体	61
書く	160	関係	91	在宅	60
方針	160	入る	91	症状	60
事業	158	指定	90	頂く	59
体制	157	含める	89	診る	58
言う	155	基準	89	利用	58
先生	155	人	89	違う	56
制度	151	先ほど	89	協議	56
情報	150	説明	87	月	56
具体	139	特に	87	少し	56
対象	135	使う	86	特定	56
今後	129	推進	86	拠点	55
就労	129	分かる	86	呼吸	55
助成	129	いかが	84	平成	55
進める	129	施策	83	役割	55
重要	126	いろいろ	82	出す	54
福祉	125	専門医	82	申し上げる	54
問題	123	受ける	80	前	54
障害	122	介護	79	適切	54
状況	122	本日	79	都道府県	54
データ	118	遺伝子	78	それぞれ	53

図2 難病対策委員会議事録からの共起ネットワーク



これらをふまえた上で、共起の群を元議論の概要を考察する。

### (ア) 指定難病検討委員会

指定難病検討委員会の共起ネットワーク分析において、以下4つの群が確認され、それぞれの群の特徴を表すカテゴリ名を付与した。

- ・【指定難病の要件】... 図中下部の「指定難病」・「要件」を核とし「判定」・「不明」などを含む大きな一群
- ・【重症度分類】... 図中左部の「対象」・「分類」・「重症」が結び付いた群
- ・【小児慢性特定疾病】... 「小児」・「特定」・「研究」・「班」が結び付いた群
- ・【診断基準】... 図中右部の「診断」・「基準」・「ページ」が結び付いた群

共起ネットワークでは、『「原因」が「不明」』、『「治療」法が「確立」していない』、『「長期」の「療養」や「治療」を「必要」とする』、という指定難病の3要件に関する語が【指定難病の要件】群に含まれていた。一方で、【診断基準】群は、指定難病の5要件の一つではあるが、【指定難病の要件】群とのつながりが認められなかった。もう1要件、希少性に関する要件も共起ネットワーク分析では抽出されなかったが、議論において大まかな患者総数が具体的に提示されていたために、頻出語としての検出はなかったものとする。

### (イ) 難病対策委員会

難病対策委員会の共起ネットワーク分析においては、以下6つの群が確認され、それぞれの群の特徴を表すカテゴリ名を付与した。

- ・【医療機関・地域間連携】... 図中右上部の「連携」・「地域」を核とした群
- ・【研究の推進】... 図中左上部の「研究」から「開発」と「調査」へと結びついた群
- ・【相談支援センター・福祉サービス】... 図中右部の「支援」・「就労」・「福祉」を核とした群
- ・【指定難病を対象とした助成】... 図中上部の「助成」・「指定難病」を中心とした群
- ・【国としての事業実施・情報提供・体制整備】... 図中左下へ延びる「情報」・「提供」を中心とした群
- ・【データ登録】... 右下部の「データ」・「登録」の小群

### (3) 各回の議論概要の整理

議事録の精読より、各回における議論の概要を表5・表6にまとめた。時系列としては、第36回難病対策委員会は、難病法成立前に開催された第35回の1年2か月後、第二次施行実施分の検討中の、第8回指定難病検討委員会（平成27年2月）の後に開催された。

表5 指定難病検討委員会の議論概要

指定難病の検討に関する進め方、指定難病の要件及び重症度分類の考え方についての確認	第1回
臓器領域ごとの重症度分類についての確認と、第一次実施分対象疾病の検討を実施。従来の指定難病56疾病を含む113疾病について、提示・確認され、個々の診断基準並びに医療費助成の対象となる重症度について、指定難病として要件を満たしているかが確認された。パブリックコメントを経て、最終的に110疾病が指定難病として選定され、3疾病が条件を満たさないという結論となった。	第2回～ 第5回
第二次実施分の検討が開始され、「第二次実施分指定難病の検討対象について（イメージ）」として610疾病のリストが明示された。この内訳は①難治性疾患克服研究事業において研究されてきた約500疾病と、小児慢性特定疾病の対象疾病として704疾病及び包括病名56疾病について情報収集されたものであった。	第6回

第二次施行実施分の検討として、第7回では41疾病、第8回では43疾病、第9回では50疾病、第10回では44疾病、第11回では1疾病が提示され、個々の診断基準並びに重症度について議論された。第10回では「現時点で指定難病の要件を満たすことが明らかでない疾病」として390疾病及び包括病名56疾病のリストが提示された。	第7回～ 第10回
パブリックコメントを経て、最終的な第二次実施施行分の疾病が選定された。 第二次実施分として、615疾病及び小児慢性特定疾病での包括病名56疾病が提示・議論された。そのうち225疾病について条件を満たすと判断された上で類似疾病の整理をし、196疾病が指定難病として選定され、390疾病及び包括病名56疾病が条件を満たさないという結論となり、第一次・第二次合わせて合計306疾病の指定難病が選定された。	第11・ 第12回

表6 難病対策委員会の議論概要

複数の患者会からのヒアリングが実施された。既に施行された第一次実施分の指定難病における実施例の課題についても提示された。指定難病の選定の方法について多方面の有識者より指摘があったが、十分に理解の得られる選定には至らなかった。	第36回
難病対策地域協議会、療養生活環境整備事業、難病患者に対する福祉サービスの観点からのヒアリングが実施された。保健医療の枠を越えた難病の、社会での認知向上が課題とされた。	第37回
難病に関する調査及び研究という観点からの研究者のヒアリングが実施された。多領域の連携、活用しうるレジストリーの在り方が課題とされた。	第38回
医療を提供する体制の確保、医療に関する人材の育成、医療等の推進に関するヒアリングが実施された。患者アクセスに考慮しつつ、診療における顔の見えるネットワークの重要性について議論された。	第39回
基本方針骨子案が提示された。	第40回
基本方針に関し、パブリックコメントを経て難病対策委員会としてのとりまとめを行った。	第41回・ 第42回

#### D. 考察

KH coder の共起ネットワーク分析より分類されたカテゴリー、指定難病検討委員会4群（【指定

難病の要件】【重症度分類】、【小児慢性特定疾病】、【診断基準】）と難病対策委員会6群（【医療機関・地域間連携】、【研究の推進】、【相談支援センター・福祉サービス】、【指定難病を対象とした助成】、【国としての事業実施・情報提供・体制整備】【データ登録】）、本研究班で我々が担うバンク及びレジストリーの観点から、決定した内容と、論点及び残された課題について考察する。

#### (1) 指定難病の要件（【指定難病の要件】群・【診断基準】群・【指定難病を対象とした助成】群）

##### (ア) 決定した内容

医療費助成の対象となる指定難病の要件については、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）研究班「今後の難病対策のあり方に関する研究」の整理を元に、指定難病検討委員会でも個別疾病の議論と並行して整理が行われてきた。今回の議論においては最終的に、難病の4要件（発病の機構が明らかでなく、治療方法が確立していない、希少な疾病であって、長期の療養を必要とするもの）を全て満たしており、なおかつ「患者数が本邦において一定の人数に達しないこと」「客観的な診断基準等が確立している」という要件を満たしたものを医療費助成の対象となる指定難病とすることが確認された。  
難病の4要件のうちの1つ「希少な疾病」と、指定難病の要件である「患者数が本邦において一定の人数に達しないこと」を1要件としてまとめると、表7に示した5要件が指定難病の要件となる。

表7 指定難病の要件

発病の機構が明らかでない	原因遺伝子が判明していても病態の解明が不十分な場合該当すると整理された。別の疾病が主病としてあり、二次的に症状を引き起こすものは原則該当しないが原疾患によって判断する。また、他の施策体系が樹立している疾病についても、該当しないと整理する。
治療方法が確立していない	そもそも治療方法が全くないもの、対症療法はあっても根治の治療法はないものが該当する。
長期の療養を必要とする	基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続もしくは潜在する場合を該当とする。急性疾患等については非該当とする。

患者数が本邦において一定の人数（人口の0.1%程度）に達しない	当面の間は0.15%未満とする。本邦人口1.27億人に対し患者数が18万人（0.142%）未満であった場合には、該当すると整理する。
客観的な診断基準（またはそれに準ずるもの）が確立している	医学的に、自覚的所見ではなくて他覚的所見として判断されるもので、国際的な専門家の会合を含む関係学会等による承認を受けた基準や、国際的に使用されている基準など一定の合意が受けられているものとする。

### (イ) 論点と課題

今回指定難病検討の俎上に載った疾病は、これまで難治性疾患克服研究事業の研究班や学会などで組織的・体系的に研究が行われてきている疾病と、同時期に実施された小児慢性特定疾病での助成対象となった疾病を主とし、本検討にあたって情報が得られた615疾病及び包括病名56疾病であった。

指定難病検討委員会・難病対策委員会ともに委員が何度も議論し、パブリックコメントでも頻出した最大の課題は、選ばれた疾病と選ばれなかった疾病についてであった。第12回指定難病委員会で報告されたパブリックコメントの概要6件のうち、3件が指定難病の選定に関する内容であり、①指定難病の要件を満たさないとされた疾病、②指定難病検討委員会で検討された疾病以外の疾病、③指定難病の要件を満たすとされた疾病に含まれる疾病を、医療費助成の対象とすることの要望であった。

指定難病検討委員会だけでなく、難病対策委員会においても「リストアップさえされていないものの中には、当然リストアップされるべきだろうというものも含まれているように思う」(伊藤委員)という意見が複数挙がり、今後注視すべきは選考対象に挙がらなかった615疾病以外の疾病の拡充である。

難病の4要件の、発病の機構が不明・治療がない・長期の療養を必要とする・患者数が希少である、について適合するものの研究班として検討が進んでいない疾病や、発病の機構以前に疾病名すら確定されていない未診断疾病など、一定の診断基準が整備されていない故に対象とならなかった疾病も、指定難病となった疾病と同様に、医療費助成や研究の推進を望む患者についても救い上げていく姿勢を継承していくことが重要である。

「今回は検討の俎上に上がらなかった疾病については、学際的に事実関係を医学的に集積する必要があり、指定難病として検討を行うための要件に関する情報が得られた段階で、改めて指定難病検討委員会で議論したい」(前田疾病対策課長補佐)ということであるが、今回選定された306疾病についても、望ましい基準だったのか、適切な選定だったのか実態把握を行った上で、次回選定の方向性検討が必要と考える。

医療費助成の対象として適切な要件や診断基準を定め、難病指定医が診れば診断が可能な疾病を選定することは、制度として理解する。しかし、難病の4要件を満たしているならば、広く指定難病として適合できるようなセーフティーネットを検討することはできないだろうか。AMEDの注力事業、未診断疾患プログラム(IRUD)においてはじめて診断されるようなウルトラレアな疾病であっても、modified Rankin Scale等、他疾病で適用されている汎用的な重症度分類で一定基準を満たせば、ゲノム解析結果をもって診断基準とし、医療費助成を受けられるような仕組みも今後構築できればよいのではないかと考える。希少故に、病名すらつかず強い不安を長期にわたって抱き続けている患者を救済できる仕組みについても、今後の検討課題としてほしい。

また、難治性疾患研究の対象として、研究者だけでなく患者会や企業から働きかけがあった新たな疾病を公募対象として広げるなど、医療費助成と合わせて研究の進展が多くの患者のもとに届く仕組みについても今後、更なる検討が必要であると考える。

### (2) 重症度分類とデータ登録(【重症度分類】群・【データ登録】群)

#### (ア) 決定した内容

従来の医療費助成の対象疾病であった特定疾患56疾病のうち重症度分類等を勘案して認定を行っていたものは12疾病あったが、今回の指定難病の検討においては客観的かつ公平であることを目指し、「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を医学的な観点から反映させて、全ての疾病で一定基準以上の症状を対象とすることとし、対象疾病の診断基準とそれぞれの疾病の特性に応じた重症度分類等を定めるものとした。その上で疾病ごとの重症度分類において医療費助成の対象となるか、対象外となるかを決定することとした。

臓器領域ごとの重症度分類としては、例えば Barthel Index が 85 点以下を対象とする、modified Rankin Scale が 3 以下を対象とする、など疾病ごとに他領域と同等程度の重症度分類が定められた。助成の対象は症状の程度が一定以上の者であるが、これに該当しない軽症者であっても高額な医療を継続して必要とする者については、医療費助成の対象となる。

#### (イ) 論点と課題

今回、指定難病の選定においては、まず医療費助成の対象枠を定めるという点に主軸がおかれ、一定の指標において重症であると認められた場合に対象とすることに決定し、重症度によらない全ての患者についての登録には至らなかった。

医療費助成の対象とならない軽症の患者についても、医療費助成の対象患者と併せて情報を登録する、という考えは、提言の時から強く望まれていたものである。難病対策委員会においても、軽症患者の登録の重要性について、委員並びに各分野の参考人から、進行抑制薬等の早期治療開始や軽症の症状を踏まえた疾患スペクトラムを決める上で重要であるという意見が多数挙がる一方、典型的な症状を呈していないことが軽症者で散見されることから診断の困難さに対する懸念も挙がり、その扱いについては何度も議論が重ねられた。しかし、まず日常生活・社会生活に支障のある患者から医療費助成の対象とする、というフレームは変わらず、軽症の患者の登録については、今後の課題として持ち越された。

指定難病として臨床調査個人票を作成する目的は、医療費助成の認定に利用する他、記載されたデータを研究に活用する、という二点とされている。現状、臨床調査個人票のデータは、一定の基準を満たした患者のデータとなっており、「診断基準、重症度分類と非常にリンクして、国際的なスタンダードではない方々のレジストリーになってしまう可能性が危惧される。」(山本委員)等、多くの懸念があり、今後活用をはかるために、疫学的なデータとの比較も含めた継続的なチェックが必要と考える。創薬研究の方向性として、軽症のうちに治療や投薬により重症化を予防する、という方針に重きがおかれている昨今において、このデータはそういった治験への利用や、疫学的な患者数把握という活用について展開するには課題があり、今後の方向性について注目される。臨床調査個人票のデータベースは、平成 28 年度から登録開始予定である。

### (3) 小児慢性特定疾病(【小児慢性特定疾病】群)

#### (ア) 決定した内容

小児慢性特定疾病は、児童福祉法に基づき児童の健全育成のために慢性疾病に対して医療費助成を行い、難病法は患者数が少ないために研究が進まない疾病について医療費助成を行うと同時に研究を促進するという区分がされている。小児慢性特定疾病の医療費助成の変更は、「児童福祉法の一部を改正する法律」として、従来 514 疾病だった対象疾病が 704 疾病及び包括病名 56 疾病に拡大され難病法と同日に施行された。小児慢性特定疾病での新たな対象疾病の多くが今回指定難病の議論の俎上に載り、指定難病に選定された。

#### (イ) 論点と課題

難病を持つ子ども等への支援の在り方については、平成 25 年 1 月に取りまとめられた「難病対策の改革について(提言)」に「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。」と記載され、重要な課題の一つとされていた。小児慢性特定疾病の医療費助成対象についても指定難病と同時期に見直しが行われていたことから、指定難病の疾病概要や診断基準においても、小児の症例に関する説明や議論で活用されていた。本研究班の対象疾病からも多くの疾病が指定難病に新規登録されたように、小児慢性特定疾病から非常に多くの疾病が新たな指定難病に選定された。

今後、小児慢性特定疾病と指定難病の間で診断基準が一部異なる疾病において、成人移行に伴い、医療費助成がされるべき患者が対象から除外されることはないか、「小児の慢性疾病患者が成人になっても、成人対象の医療機関ではなく、小児の内科系と外科系の医師が診ているケースも多数ある。」(五十嵐委員)という実態の中、広く難病指定医が診断できる診断基準となっているか、などの実態を把握する必要があると考える。

また、今後指定難病の登録データをさらに活用するために、複数のデータベース間で情報を正確にリンクし解析していく必要があると考える。小児慢性特定疾病でも対象となっている疾病であるならば、臨床調査個人票(指定難病)と医療意見書(小児慢性特定疾病)とのデータのリンク、あるいは国際的なデータベースとのリンクなどを実施することで、幅広い年齢・症状についても把握が可能になり、疾病の情報を深めることが期待される。

(4) 多領域との連携(【医療機関・地域間連携】群、【研究の推進】群、【相談支援センター・福祉サービス】群、【国としての事業実施・情報提供・体制整備】群)

(ア) 決定した内容

第36回～第42回難病対策委員会で取りまとめられ、平成27年9月「難病の患者に対する医療等の総合的な推進を図るための基本的な方針」として告示された概要は、難病法第4条第2項記載の項目に沿った表8のような内容であった。

表8「難病の患者に対する医療等の総合的な推進を図るための基本的な方針(基本方針)」概要

**第一 難病の患者に対する医療等の推進の基本的な方向**

難病は国民のだれにでも発症する可能性があり、難病の患者及びその家族を社会が包含し、支援していくことがふさわしいことを基本認識として、広く国民の理解を得ながら難病対策を計画的に推進する。

・社会の状況変化等に的確に対応するため、少なくとも5年ごとに本方針に再検討を加え、適宜見直しを実施する。

**第二 難病の患者に対する医療費助成制度に関する事項**

・医療費助成制度は、適切に運用し適宜見直しを行う。  
・指定難病は、定められた要件を満たす疾病を対象とするよう、指定難病の適合性について判断し、診断基準等も随時見直しを行う。

**第三 難病の患者に対する医療を提供する体制の確保に関する事項**

・できる限り早期に正しい診断ができる体制を構築し、診断後はより身近な医療機関で適切な医療を受けることができる体制を確保する。  
・多くの医療機関や診療科等が関連することを踏まえ、それぞれの連携を強化する。(ナショナルセンター、難病研究班、学会、地域での中核医療機関、または成人期・小児期の医療従事者間等)

**第四 難病の患者に対する医療に関する人材の養成に関する事項**

・難病に関する正しい知識を持った医療従事者等を要請し、地域において適切な医療を提供する体制を構築する。

**第五 難病に関する調査及び研究に関する事項**

・難病対策の検討のために、指定難病に限定することなく必要な情報収集を実施する。  
・難病の患者の実態を把握し、疾病概念の整理や、診断基準、重症度分類等の作成や改訂等に資する調査及び研究を実施する。  
・指定難病患者データベースを構築し、医薬品等の開発を含めた難病研究に有効活用できる体制を整備する。

**第六 難病の患者に対する医療のための医薬品及び医療機器に関する研究開発の推進に関する事項**

・難病の病因や病態を解明し、効果的な治療が行えるよう研究開発を促進する。  
・患者数が少ないために開発が進みにくい医薬品、医療機器、再生医療等製品の研究開発を支援する。

**第七 難病の患者の療養生活の環境整備に関する事項**

・難病の患者が、地域において安心して暮らすことができるよう、難病相談支援センター等を通じて多方面から支えるネットワークを構築する。  
・先駆的な取り組みを行う難病相談支援センターに関する調査及び研究を行い、全国へ普及する。

**第八 難病の患者に対する医療等と難病の患者に対する福祉サービスに関する施策、就労の支援に関する施策その他の関連する施策との連携に関する事項**

・難病の患者が地域で安心して療養しながら暮らせるよう、医療との連携を基本としつつ福祉サービスを充実する。  
・難病の患者の雇用管理に資するマニュアル等を作成し、治療と就労を両立できる環境を整備する。

**第九 その他難病の患者に対する医療等の推進に関する重要事項**

・難病の患者に対する必要な配慮等について国民の理解が深まるよう、啓発活動に努める。  
・法に基づく医療費助成制度や保健医療サービス等の周知と各種手続きの簡素化等について検討する。

(イ) 論点と課題

難病対策委員会に召喚された参考人の話は、いずれも各分野それぞれで模範とすべきモデルケースともいえるものが多く、地域での医療、福祉、就労、専門医など、分野ごとに非常に熱意をもって取り組んでいる様が伺えるものであった。ただし、それはまだ一例にすぎず、全国で同じ医療や福祉が受けられているわけではないという意見も

多数挙がっており、今後、どのように展開していくかということが大きな課題とされた。

KH coderによる共起ネットワークにおいて「連携」という語は「地域」「医療」「機関」との結びつきが認められたが、各分野からのヒアリングの内容をみても、難病対策における最も重要なキーワードは、「連携」であると感じた。連携する分野は多岐にわたるが、患者のアクセスしやすさを念頭においた、①地域医療と専門医療との連携、②医療と福祉の連携、③医療機関における多診療科・多分野の連携、④広く情報提供するネットワークの構築、⑤国際連携の構築が急務であると思われる。

基本方針において、①医療機関や診療科間及び他分野との連携の在り方、②小児慢性特定疾病児童等に対するのトランジション解消、③先駆的な取組を行う難病相談支援センターについてモデルケースを示すという表現がされ、特にモデルがある分野においては、それらをベースに都道府県や機関の枠を越えて展開していくことが期待される。またそれ以外の基本方針についても、長期的に一つ一つ施策を考え、様々な角度で発信して取り組むことが今後の課題である。難病は、一面的な機能障害という観点では対応が困難であるからこそ、様々な連携が求められている。しかしながら、連携の方法や主体的な実施者は曖昧であり、目標はわかっているにもかかわらず実現には遠いという印象を受けた。そのためにも、モデルケースの発信は非常に重要であり、様々な場でモデルケースの周知を図ってほしい。

#### (5) バンク・レジストリーを実施する立場からの考察

本研究班において、我々は患者由来研究資源の活用のための基盤整備という観点から、①既に遺伝子診断により確定診断されている患者のレジストリー (iPSS) の構築・運営と、②難病研究資源バンクにおける変異陽性患者由来試料・情報の資源化を行っている。

①iPSS は、個人情報登録せず主治医名と受診医療機関名の登録を元に、我々が患者を iPSS 細胞研究へ橋渡しするというものであり、班内 5 機関 (慶應義塾大学、神奈川県立こども医療センター、名古屋市立大学、愛知県心身障害者コロニー中央病院、大阪府立母子保健総合医療センター) の協力を得て、平成 27 年度は 3 件の登録があった。また②変異陽性患者由来試料の資源化については、班内 2 機関 (神奈川県立こども医療センター、国

立循環器病研究センター) の協力を得て、平成 27 年度は細胞株 339 件を受け入れた (国立循環器病研究センター分については、医薬基盤・健康・栄養研究所倫理審査平成 28 年 2 月 17 日承認済、3 月末受入れ予定)。

これらの立場から、ここでは難病対策委員会の議事録に出現する「レジストリー (出現数 7 回)」「データ (出現数 118 回)」という語に着目することとした。本議論における「レジストリー」は、(ア) 指定難病における臨床調査個人票のレジストリー、(イ) 研究班や患者会ごとにそれぞれの目的に沿って構築したレジストリーの二種類が認識されていた。臨床調査個人票のレジストリーにおける現状の課題として、①個人にアプローチが必要な研究利用が可能な包括同意を得ていない、②指定医の負担増加に対するインセンティブがないことの 2 つが挙がっていた。「臨床調査個人票は、一人一人の情報をこのデータベースをベースに出すという形で考えているわけではないので、治験の段階での同意など 2 段階の形かと思っている」(前田課長補佐)、というように、今後も研究目的に合わせたレジストリーを構築する必要性はあると考える。

また、今後の利用方法として、臨床調査個人票のデータベースと研究班やバイオバンクのデータベースとのリンク、産学連携で利用する枠組みの構築が期待されていることがわかった。我々のバンクにおいても多くの研究機関との連携により収集が進んできたが、これらの検討を念頭において更に発展を図りたい。

#### E. 結論

本研究は、難病法成立以降の指定難病検討委員会並びに難病対策委員会議事録を元に、難病対策を考えるにあたり、何に重点がおかれ、何が積み残された課題なのかを把握することを目的とした調査である。テキストマイニングにより、頻出語の関係性を視覚的に明らかにすることができた。今回の研究においては、難病法を中心として二つの委員会の議事録を選定したが、難病は多くの法制度、例えば「障害者総合支援法」や「児童福祉法の一部を改正する法律」等と密に関係している。それらの法制度との関係性についても検討し考慮することが今後の課題である。一つの疾病であっても複数の法律がオーバーラップしている中で、支援が必要な患者が除外されることがないように、それぞれの法を検討過程に立ち戻って理解することで、難病の患者に対する良質かつ適切な医療の

確保及び、療養生活の質の維持向上を図ることができると考える。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 倉田真由美、小崎健次郎、和田敬仁、樋野村亜希子、深川明子、平田誠、松山晃文：インターネットを活用した研究参加希望者支援システムの構築. 医学のあゆみ. 2015, Vol.254, No.3, pp246-252.

### 2. 学会発表

1) 樋野村亜希子、倉田真由美、平田誠、渡辺智子、松山晃文、小崎健次郎 「疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究への橋渡しプロジェクトの実践報告」第38回日本小児遺伝学会学術集会 横浜 2015年7月25-27日

2) 倉田真由美、樋野村亜希子、和田敬仁、深川明子、平田誠、松山晃文 「インターネットを活用した研究参加支援システムの構築に関する報告」第38回日本小児遺伝学会学術集会 横浜 2015年7月25-27日

3) 夢田まや子、佐々木光穂、平田誠、樋野村亜希子、坂手龍一、西下直希、山野嘉久、吉良潤一、小原有弘、松山晃文「難病研究資源バンクにおけるHLAタイピング導入による難病研究推進」第24回日本組織適合性学会大会 水戸 2015年9月10-12日

## G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

該当なし

## 引用文献

1) 樋口耕一：社会調査のための計量テキスト分析—内容分析の継承と発展を目指して、京都、2014、ナカニシヤ出版。

2) 金澤一郎：今後の難病対策への提言. 保健医療科学. 2011, 60(2), p.84-88.

3) 藤田雄大：難病対策の法制化—難病の患者に対する医療等に関する法律案—. 立法と調査. 2014, 351, p68-86

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

ハーラーマン・ストライフ症候群の診療指針の策定

研究分担者 沼部 博直  
お茶の水女子大学基幹研究院自然科学系・教授

**研究要旨**

ハーラーマン・ストライフ症候群の診療指針を検討するために、本症候群に関する症例発表論文ならびに総説論文を収集し分析した。一方で、日本国内における患者調査を行う準備段階として、一部の患者ならびに患者家族からなる自助団体において、研究調査の主旨を説明し、調査において配布する疾患説明資料や調査項目についての検討を行った。

**A. 研究目的**

ハーラーマン・ストライフ症候群の診療指針を作成するとともに、日本における疫学的調査、診療実態調査を行うことを目的とした。

**B. 研究方法**

ハーラーマン・ストライフ症候群の現在までの診療指針を過去の文献ならびに診療経験を参考にまとめた。

一方で、日本における本症候群の診療実態を調査すべく、2015年7月18日に研究代表者小崎健次郎、分担研究者小崎里華とともに、ハーラーマン・ストライフ症候群患者ならびに親の会「唯結」の総会に出席し、日本における疫学調査への協力を要請するとともに、診療指針を作成するにあたっての調査内容や調査方法についての意見交換を行った。この内容を踏まえて、ハーラーマン・ストライフ症候群の診断基準や鑑別診断、治療に関する現時点での知見を記載したパンフレットと診療経験を問うアンケートを作成した。

同時に、ハーラーマン・ストライフ症候群の診療経験を有する可能性のある大学病院ならびに小児病院の医師のリストを作成した。年度内に、これらの医師宛にアンケートを送付し、実態調査を行う予定である。

**C. 研究結果**

文献調査ならびに診療経験から得られた知見をもとに、ハーラーマン・ストライフ症候群の診断の手引きを作成した。また、自然歴に合わせたの時期別の健康管理指針も作成した。

文献調査は継続中であるが、診断の手引きに追加すべき新規の知見は本年度は発表されていない。

**D. 考察**

過去の症例報告をもとにした暫定的な診療指針の作成は終えているが、近年の診療実態に合わせた管理指針の作成も重要であり、そのためにはハーラーマン・ストライフ症候群の診療経験を有する医療関係者からの情報収集が重要である。

本症候群は、特に小児期に臨床診断されることの多い疾患であると考えられるため、大学病院や小児病院の臨床遺伝専門医のリストをホームページなどを参考に作成した。年度内に、これらの医師宛にアンケートを送付することとしている。

**E. 結論**

全国調査の結果を得て、次年度はハーラーマン・ストライフ症候群の診療指針ならびに管理指針の更なるブラッシュアップを今後はかつてゆく予定である。

**F. 研究発表**

1. 論文発表

沼部 博直: Hallermann-Streiff 症候群, 神経症候群(第2版)(IV), p565-568, 日本臨牀社, 2014

**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

[IV]

資 料

## 資料1: 診断の手引き