

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

希少難病における診療ガイドライン策定

研究分担者 三重野 牧子 自治医科大学情報センター 医学情報学 准教授

研究要旨

希少難病の公衆衛生上の位置づけ、および遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患を対象とした診療ガイドライン策定のうえで基礎資料となる国内外の動向についての情報を収集し、最近の議論について概観した。

A．研究目的

本研究で対象としている遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患をはじめとする希少難病における診療ガイドライン策定に関して、国内外での最近の議論および位置づけについて概観し、希少難病を対象とした場合でも妥当な診療ガイドラインを作成できるような方法について検討することとした。

B．研究方法

診療ガイドラインとしては、Minds（EBM普及推進事業）の提供資料を中心に検討する。希少疾患に関しては、欧米での希少疾患政策の最近の動向に関して検索し、公衆衛生上の位置づけも確認する。特にEUで終了した希少疾患ガイドライン開発に関するプロジェクト報告に注目し、概観する。希少難病を対象とした診療ガイドラインを策定する際は、Minds等で推奨されるシステムティックレビューを基本とするような方法で診療ガイドラインを作成することが困難であることが想定されるが、希少難病を対象とした場合でも妥当な診療ガイドラインを策定していく方法について検討する。

（倫理面への配慮）

本研究は、既存文献検索および方法論研究であるため、個人情報保護に関する問題は生じない。

C．研究結果

希少難病の公衆衛生上の位置づけとしては、個々の疾患の患者数は極めて少数である一方で、その症状の重さや情報の少なさ、ケアへのアクセスの困難さなどから世界的問題であることが多くの報告から指摘されている。各国および地域における希少疾患政策についてはとくにDharssiらのレビューに詳しい(Dharssi et al. Orphanet Journal of Rare Diseases 2017)。「希少」の基準についても、患者数が20万人未満の場合とする場合と、有病率（1万人中の患者数：この患者数も様々である）で定義する場合がある。治療やケアの改善に関しての政策も、進捗はそれぞれであり、各国の足並みは揃っていない。近年は患者コミュニティとの連携もより重要視されてきており、希少疾患に対するベストプラクティスは様々な観点からも発展途上にある。

日本国内で診療ガイドラインの利用、学習、策定等に携わる際に欠かせない存在であるMinds（EBM普及推進事業）のMindsガイドラインライブラリ(<https://minds.jcqhc.or.jp/>)は年々改訂が進み、ユーザーフレンドリーなツールとなってきている。Mindsでは診療ガイドラインを「診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステムティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考量して、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示する文書」と定義し、「信頼性」が第一に求められることが強調されている。そし

て、エビデンスにもとづいて科学的な判断がなされていること、また、作成プロセスに不偏性が確保されていて偏った判断の影響が許容範囲にあることに言及されている。

診療ガイドライン作成マニュアルも改訂され、2017年版が公開されている。クリニカルクエスチョン(CQ)は、臨床上の問題、課題で、患者アウトカムを左右する意思決定のポイントに設定されるが、このCQ作成時に臨床的文脈の中における臨床課題の位置づけを明らかにすることが推奨されている。検査法は診断にどのくらい有効で、害がどの程度か、また、介入はアウトカムを改善するか、またその害はどの程度かといったことも含まれる。

推奨(Recommendation)は、エビデンス、益と害、患者の価値観、希望、費用などの評価にもとづき意思決定を支援する文書であり、診断、治療、予防などのための選択肢について作成されるものである。

全体の流れとしては、当該疾患の診療の全体を整理し、ガイドラインで取り上げる重要な臨床課題を検討し、決定するが、この臨床課題に対して検査や治療方法など、ガイドラインが答えるべきCQを設定することとなる。そして、それぞれのCQに対して、発表されている研究を文献データベースから網羅的に拾い上げ、それを専門家が研究方法などについて吟味することで取捨選択してまとめ、それらの根拠にもとづいてさまざまな臨床状況における推奨を決定する。作成手順として、作成目的の明確化、作成主体の決定、事務局・診療ガイドライン作成組織の編成・スコープ作成、システマティックレビュー、推奨作成、診療ガイドライン草案作成、外部評価・パブリックコメント募集、公開、普及・導入・評価、改訂となる。その過程において、COI管理とアップデートの重要性について推奨を決定するということである。また、同様に、厳密に作成することと、その作成プロセスの透明性を確保することも重要で

ても特記されている。

EUでは希少疾患ガイドライン開発について4年間のプロジェクトを実施し、2017年に最終報告書が公開された。この、RARE BEST PRACTICES (Platform for sharing best practices for management of rare diseases) ([www.rarebestpractices.eu](http://www.rarebestpractices.eu))は、希少疾患を対象としてbest practicesを集め、評価し、広める、持続可能な情報交換プラットフォームを作成することを目的としたプロジェクトであった。最終報告書では、希少疾患の診療ガイドラインを作成する上での方法論としては、GDCとして知られるカナダのMcMaster大学のGuideline Development ChecklistおよびGRADEの方法論が適切であり、また、既に存在するガイドラインの品質規格を評価するには、AGREE II (Appraisal of Guidelines Research and Evaluation II)ツールに基づくのが適切であると結論づけられている。なお、本邦においては、MindsからAGREE IIオリジナル英語版の日本語訳が提供されるようになったため、日本語で利用することが可能である。

#### D. 考察

本研究班が対象としている遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患を念頭におき、希少難病の位置づけおよび診療ガイドライン策定に関する最近の動向を確認した。一般的な診療ガイドライン策定に関連するインフラは整いつつあるが、情報・治療・ケアへのアクセス等の困難な課題を抱えている希少難病を対象とする場合はまた異なった対応が必要となることであろう。診療ガイドライン策定そのもののプロセスに関しては、希少疾患でない場合と基本的には同様のプロセスを踏むこととなる。すなわち、システマティックレビューを行い、益と害のバランスの評価を行ってある。現実には、システマティックレビューを行うことが困難な場合も予想され、個別の対応および様々な角度からの丁寧な議

論が求められることもありうる。患者レジストリや自然史把握のできるデータベースの作成および利用も今後さらに推進していく必要があると考えられる。

#### E．結論

希少難病における診療ガイドライン策定のための基礎資料について概観した。本研究班が対象としている遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患においても、診療ガイドライン策定の基本手順を踏襲し、議論を重ねていく必要がある。

#### F．健康危険情報

#### G．研究発表

##### 1．論文発表

なし。

##### 2．学会発表

なし。

#### H．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。