

【平成30年度 単年度分】

厚生労働科学研究費補助金（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

指定難病制度の公平性に関する研究

研究分担者 千葉 勉 京都大学医学研究科 名誉教授

研究分担者 井田博幸 東京慈恵会医科大学医学部 教授

研究分担者 楠 進 近畿大学医学部 教授

研究分担者 宮坂信之 東京医科歯科大学医学部 名誉教授

研究分担者 山科 章 東京医科大学 特任教授

研究要旨

平成 27 年 1 月に「難病の患者に対する医療等に関する法律」（以下「難病法」という。）が施行され、難病の患者に対する医療費助成は、消費税を財源とする、法律に基づく社会保障給付制度となった。これに伴い、医療費助成の対象者については、制度の安定性、他の社会保障給付制度との公平性、対象疾病間の公平性の観点から、指定難病に罹患している者のうち、症状の程度が日常生活又は社会生活に支障を来す程度である者に限ることとされ、具体的には、疾病の特異性を勘案し疾病ごとに設定される重症度分類（医療費助成基準）によって当該症状の程度を測ることとされた。

現在、重症度分類（医療費助成基準）については、毎年実施される指定難病検討委員会における対象疾病の追加検討時に、疾病ごとに個別に議論され、設定されている。これにより、平成 31 年 4 月現在で指定されている 331 疾病全てにおいて、個別の重症度分類（医療費助成基準）が設定されているところである。

本分科会における研究では、法制定時の趣旨を踏まえ、これまで個別に設定されてきた重症度分類（医療費助成基準）について、疾病間の公平性がより担保された基準とすることが可能かどうか検討を行った。具体的には、現行の全指定難病 331 疾病について、疾病横断的な基準により、各疾病の症状の程度を測ることが可能かどうかを検討した。検討に当たっては、各疾患領域を専門とする医師（多くは難治性疾患政策研究事業の研究班に所属）に協力を依頼した。

疾患横断的な基準の在り方として、①全疾患に関し、modified Rankin Scale（以下 mRS）や Berthel Index（以下 BI）等同一の基準を一律に導入することができるかどうか、②疾患群ごとに共通の基準を導入することができるかどうか、の 2 つを検討した。

①については、検討の結果、指定難病の性質や症状が多様であるため、mRS や BI 等の同一の基準を全疾病に一律導入することは適切ではないとの結論に至った。

②については、類縁疾患を持つ疾患をどのように取り扱うか、及び各疾患をどのように疾患群に分類するかについて議論した後、疾患群ごとに共通の基準を導入することが可能かどうか検討した。検討に当たっては、各指定難病研究班及び関連学会からも意見を求めた。検討の結果、各疾患の独自性を勘案しつつも、各疾患群単位で共通の重症度分類を用いることが可能であるとの結論を得た。

その他、疾患群間での公平性や、他の社会保障給付制度との公平性についても議論がなされ、今後の重要な課題とされた。

A. 研究目的

各疾病間での重症度分類の整合性・公平性の担保が問題となりつつある。そこで本分科会における研究では、昨年度までの研究をさらに進め、指定難病における医療費助成の基準について疾患単位ではなく疾病横断的に俯瞰することで、安定的かつ公平性を担保した難病施策を継続するための基礎資料となりうるデータを収集することを目的とする。特に重症度分類（医療費助成基準）の公平化を検討することで当該目的を達成することとしたい。

B. 研究方法

1. 適切な疾病単位のとらえ方の整理

遺伝性自己炎症疾患、ライソゾーム病、ミトコンドリア病などにおいては類縁疾患を一つの告示病名としてまとめ、扱うことについての問題点を議論し、考え方を整理した。

2. 全疾患に同一の基準を一律導入することについての検討

BI、mRS等の日常生活の支障を測る基準を全ての指定難病に一律導入することが可能か検討を試みた。

3. 全指定難病の適切な疾患群への分類、整理

全指定難病をどの疾患群に分類することが適切かについて議論し、重症度分類を検討する際の疾患群の整理を行った。

4. 重症度の考え方の整理

重症度の判断基準について各疾患群でそれぞれ検討を行った。

5. 各疾患群の重症度分類の整理と公平化の試み

各指定難病研究班、ならびに関連学会に対して、重症度分類の公平化を視野にいた見直しについて依頼した。その結果をふまえて、各指定難病の重症度分類について、まず各疾患群に共通の重症度分

類が適応できないかについて検討した。

その上で、各疾患群間の重症度の公平化について討議した。

（倫理面への配慮）

特になし

C. 研究結果及びD. 考察

1. 適切な疾病単位のとらえ方の整理

a) 一連の類似疾病について、遺伝性自己炎症疾患やライソゾーム病など、一つの疾病として、ひとまとめにして扱うことについて議論がなされた。その結果、運用上ひとつの疾患としてくくるのが適切なものについては、一疾患としてまとめる方向性が確認された。

b) ミトコンドリア病についても、一疾患としてまとめる方向で一致したが、例えばレーベル遺伝性視神経症などは明らかに眼科疾患であり、すでに別に独立して扱われている（指定難病302）。一方でミトコンドリア心筋症はミトコンドリア病に含まれているが、循環器疾患として別にすべきとの意見も出された。これらの点については、重症度分類を各疾患群に統一する際に、特に問題になると考えられた。

c) また、同じ遺伝子異常に基づく疾患が別々の独立した指定難病となっている点をどうするか（非特異性多発性小腸潰瘍、肥厚性皮膚骨膜炎）についても議論され、今後、まとめる方向にすべきとの意見が出された。

2. 全疾患に同一の基準を一律導入することについては、指定難病はそれぞれが千差万別であり、それに伴う症状も多種多様であるため、全疾患を一律の基準で測ることは適切ではないとの結論に至った。

3. 指定難病の分類については、331疾病を15疾患群に分類し整理を行った。また、各疾

患群の重症度分類を考える際の基本原則として以下の考え方を整理した。

①できるだけ統一された基準を疾患群ごとに導入すること

②予後等は考慮せずに現時点の状態で判断すること

③疾患群ごとに統一した基準に適応できない疾患については、その理由が適切であること

①～③の考え方にに基づき、各政策研究班や関連学会と連携し、重症度分類について次項の通り整理を行った。

1. 神経疾患（82疾患）

- a) 神経疾患は、大きく mRS or BI（運動能力）、食事摂取、呼吸状態、てんかん、知能障害の5つの基準が適応可能であると考えられ、これらの基準に加え適宜追記で対応することが良いと考えられた。
- b) 82疾患のうち、約20疾患は mRS が適応可能である。
- c) mRS、BI ではどうしてもだめな疾患もある（多発性硬化症の Expanded Disability Status Scale（総合障害度評価尺度、以下 EDSS）など）。
- d) 複数の臓器にまたがる疾患は複数の分類を適応することで対応できるのではないか（NYHA 分類+CKD 分類など）。

2. 内分泌疾患（23疾患）

- a) 治療で改善したもの（ホルモン補充療法で軽症化した例など）を除くと、重症例しか適応できなくなるという懸念がある。
- b) 治療による改善を重症度分類に加味しないとすると、内分泌疾患の場合は、SF36 や EuroQOL-5Dimensions（以下 EQ-5D）のような QOL 基準を適応することで対応することが考えられる。
- c) 新たに指定された難病では、BI/mRS が適応できるものが結構存在する。

3. 腎疾患（14疾患）

- a) 現状でも、腎疾患に分類されるほぼすべ

ての疾患で CKD 分類を使用している。

- b) 一方で、腎疾患にも症状を呈する多くの疾患は腎以外の要素もあるため、CKD 以外の基準も必要となる。
 - c) 難聴の基準が適応されている疾患があるが、アルポート症候群（告示番号218、以下番号のみ記載）耳鼻科疾患の適応基準と異なるため聴力の助成基準の統一が必要である。
 - d) 腎性尿崩症についても CKD 分類の適応が可能であり、それに加えて個別の基準を設けることで対応できる可能性がある。
 - e) ネフローゼ症候群（222）は寛解期には CKD 分類では軽症となるため助成の対象外となる例が多い。さらに、リツキサンが保険適応となったことで多くの症例が助成適応外となる可能性がある。
 - f) 間質性膀胱炎は CKD とならないので腎疾患とは別の基準が必要である。
 - g) 腎疾患以外の疾患で、CKD 分類を適応している疾患があるが、この場合、腎疾患の重症度分類と統一化させる必要がある。
- ### 4. 先天異常・遺伝子疾患（26疾患）
- a) 多くの疾患は、従来からの、臓器別の重症度分類の組み合わせで対応可能である。
 - b) 4p 欠失症候群(198)、5p 欠失症候群(199) は基準が非常に多くなっている。
 - c) 先天異常症候群（310）は、指定難病の数が多くなりすぎるために、直近に指定された疾患を一つにまとめた経緯がある。この点、今後はここにできるだけ集約させるのか、逆に別々に分けるのかは、検討すべき課題である。
 - d) ジュベール症候群関連疾患（177）のネフロン瘦、髄質嚢胞腎は腎疾患で対応すべきではないか。
 - e) ロスムンドトムソン症候群（186）は先天異常で対応可能。

5.皮膚結合組織疾患（14疾患）

- a) 神経線維腫症例(34)、表皮水泡症(36)、膿疱性乾癬（汎発性）(37)、色素乾皮症（159）、先天性魚鱗癬（160）、眼皮膚白皮症例（164）、弾性繊維性化性黄色腫（166）は病変が多臓器にわたるので、各臓器の診断基準が必要となる。
- b) 皮膚疾患については、無汗症（発熱）、色素乾皮症（遮光が必要）、先天性魚鱗癬（関節硬縮）、天疱瘡（易感染性）など、疾患によって呈する症状が異なるので、統一化は簡単ではない。
- c) ロスマンドトムソン症候群（186）は皮膚科よりも遺伝子異常/先天異常の範疇に入ると考えられる（眼科、整形外科などが関与、現在の重症度分類は、mRS、食事摂取、呼吸状態、によってなされている）。

6.免疫疾患（27疾患）

- a) 血管炎疾患(40-46)は、mRS や BI だけを統一の重症度分類として使用することは適切でない。一方で、腎機能障害、視力、聴力など、他の指定難病の重症度分類に用いられている基準を血管炎疾患にも用いることは可能かもしれない。統一した重症度分類が必要な場合は、現在の疾患別の重症度分類と mRS や BI などを同時に評価し、いずれかを満たせば医療費助成の対象とすることが適切ではないか。
- b) 膠原病の SLE(46)、SJ 症候群(38)の重症度分類は現行の SLE Disease Activity Index（以下 SLEDAI）を用いるべき。混合性結合組織病(52)、多発性筋炎/皮膚筋炎(50)の重症度分類は現行のものを用いるべき。ただし、筋障害については他の神経内科疾患との基準の統一性を検討する必要あり。特に、多様な症状を呈する混合性結合組織病では他の膠原病との整合性をとることが重要な課題で

ある。

- c) ベーチェット病(56)は共通の重症度分類のほかに疾患特異的の重症度分類も併用する必要がある。過去のぶどう膜炎で全盲となった患者への配慮、さらに障害を予防するための配慮を重症度分類に入れるべきではないか。
- d) サルコイドーシス(84)では、免疫領域における共通の QOL 指標（のみ）で重症度分類を設定するのが妥当で共通の QOL 指標として mRS や BI が適切と思われる。ただし、さらにより指標がないかは検討が必要（EQ-5D など）。
- e) 8つの疾患を含む遺伝性自己炎症疾患（325）は、いずれも重症度分類基準を mRS に統一することでよい。理由としては、遺伝性自己炎症性疾患がすでに BI を使用しておりこれらの疾患間での公平性から mRS もしくは BI で統一することが妥当である。ただし mRS のほうが BI より運用しやすい（EQ-5D も考慮の対象となる）。患者負担を考えた際、いずれも軽症高額制度により費用負担が大きく増加することはないと考えられる。
- f) 若年性特発性関節炎(107)では、sJADAS、Juvenile Arthritis Disease Activity Score（以下 JADAS）、mRS などを現行で使用している。これらを統一するかは今後の検討課題である。
- g) IgG4 関連疾患(300)は独自の重症度分類を採用している。臓器が多岐にわたるため、単純化された統一した分類を適応させたほうがよいのではないか。

7.眼科疾患（6疾患）

- a) 全体的に健眼の矯正視力が 0.3 未満を対象とすることで統一が可能である。また障害者の助成基準との整合性が必要。
- b) 患者数が最も多い網膜色素変性症(90)は、視野の要素が必要となる。

8.耳鼻咽喉科疾患（10疾患）

- a) 基本的に聴力による重症度分類を適応できる。
- b) 加えて mRS を適応し、さらに個別の分類を適応させることで多くは対応可能と思われる。
- c) 聴力については、他疾患群における聴力の重症度分類と一致させる必要がある。
- d) クレーズン症候群(181)、アペール症候群(182)、ファイファー症候群(183)、アントレ・ビクスラー症候群(184)は、「難治性てんかん」の基準を現行の重症度分類に追加する。
- e) アシャー症候群(303)も平衡障害を伴うことがあるため、日常生活の支障度の目安として mRS はあったほうがよい。
- f) 若年発症感音性難聴(304)は聴覚障害(70dB以上)と mRS を適応させる。遅発性内リンパ水腫(305)は平衡障害の新たな基準(身体障害者の基準との整合性を図った)と mRS を追加してはどうか。
- g) 難聴については、障害者の基準(6級以上)との整合性が取れている。
- h) 聴力の基準(70dB)と、視力の基準(健眼の矯正視力が0.3未満)では、聴力のほうが、重症度の基準が厳しいのではないか。

9.血液疾患(14疾患)

- a) 血液疾患では、ヘモグロビン、白血球、血小板など、すでに数値で重症度を区分できるものは、これらを適応しているが、それが困難な疾患がある。したがって個々の疾患についてはその疾患特有の重症度分類を追加することが好ましい。
- b) 現行の重症度分類が他疾患と比較して重症よりに設定されていると考えられる疾患がある。
- c) 障害者認定の基準と一致していない点は改善すべき(例:再生不良性貧血、障害認定の基準では網赤血球2万/ μ Lのみが重度障害(B表区分I)に該当し、

指定難病の重度障害基準と一致していない)。

- d) 造血細胞移植で造血能が改善したものの、遺伝性骨髄不全症候群に特有な身体症状を呈している患者さんのほとんどが、指定難病から外されているという問題点がある。
- e) 血液疾患で基準を満たす症例の多くが、治療によって一旦改善すると医療費助成の対象からはずれているという懸念がある。

10.呼吸器疾患(9疾患)

- a) 全体的に息切れスケール mMRC と動脈血液ガスの2項目を用いることで、統一化はある程度可能(動脈血液ガスを用いることで客観性も担保しているが、もし他疾患が主観的評価のみとなると不平等になる可能性がある)。
- b) 一方で、個々の疾患特有の症状もあるため、重症度分類の追加は必要。例えば、特発性間質性肺炎(85)では、労作時の低酸素血症が特徴であり、安静時のみの血液ガス所見では判断できないなどの課題がある。
- c) 呼吸器疾患も障害者の助成基準との整合性が必要。

11.循環器疾患(27疾患)

- a) 基本的に多くは NYHA 分類で対応可能である。
- b) 心筋症(57-59)は、別に心筋症としての基準が必要である。
- c) 手術などは主として小児期におこなわれるので、主として成人を対象とする指定難病制度では、他の心疾患と同様に NYHA 分類が適切ともいえる。この問題については、小児慢性特定疾患データベースとの整合性も考慮する必要がある。
- d) 循環器の薬剤は安価なものが多いので、軽症者については、軽症高額制度からはずれる可能性がある。

- e) バージャー病(47)は血管病変であり、NYHA 分類は使用できない。マルファン症候群(167)、エーラーダンロス症候群(168)も血管病変が主体なので、NYHA 分類だけでなく血管病変を評価するための要素が必要(将来の予後とは異なり、大動脈の拡張など、現時点で手術の必要性がある場合などは、手術適応などを重症度分類にもりこむべきではないか)。
- f) クリップル・トレノネー・ウェーバー症候群(281)はまったく別の基準が必要である。
- g) 呼吸器疾患は検査値等の客観的な指標を用いているが、循環器疾患は臓器の特異性から主観的な指標である NAHA 分類が用いられている。そのため、循環器疾患の方が呼吸器疾患と比較してやや軽症よりになっているとも考えられる。

12. 消化器疾患 (20 疾患)

- a) 肝臓疾患のバッドキアリ症候群(91)、特発性門脈圧亢進症(92)、原発性胆汁性胆管炎(93)、自己免疫性肝炎(94)は Child-Pugh スコア、6点以上でくくれる可能性あり(ただしそれぞれ独自の追記は必要)。
- b) 原発性硬化性胆管炎(94)は Child Pugh では困難である。
- c) クロンクハイトカナダ症候群(289)、非特異性多発性小腸潰瘍(290)、遺伝性膵炎(291)、のう胞性線維症(299)は栄養でくくれる可能性がある(BMI, 血清 ALB、貧血のいずれか)。
- d) 好酸球性消化管疾患(98)は、小児と成人とで別の要素があるため、検討が必要である。
- e) 慢性特発性偽腸閉塞症(99)は、ほぼ全例重症と考えられる。巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症(100)、腸管神経節細胞僅少症(101)、ヒルシュスプルング病(291)、胆道閉鎖症(296)、アラジール症候群

(297)は乳幼児から発症する疾患であり、ほぼ全例が重症に該当する。成人移行例は、101, 291 は栄養の基準、296,297 は Child Pugh スコアが適応できる可能性がある。

- f) クロウン病、潰瘍性大腸炎は、下痢、腹痛などの要素が入ってくるので、栄養のみでは評価は困難であり、むしろ EQ-5D などが適切かも知れない。
- g) 総排泄腔外反症(292)、総排泄腔遺残症(293)は、複数の基準が必要、一方乳幼児肝巨大血管腫(295)は出血や心肺障害など複雑な要素が加味される。
- h) 100, 291, 293, 295, 296 は乳幼児期での Burden が問題であり、成人に移行した際の基準は検討が必要である。

13. 骨関節疾患 (12 疾患)

- a) mRS が適応可能な疾患(黄色靭帯骨化症(68)、後縦靭帯骨化症(69)、広範脊柱管狭窄症(70)、強直性脊椎炎(271)、タナトフォリック骨異形症(275))は適宜、呼吸、食事・栄養の基準と併用する必要がある。
- b) 個別の基準が必要な疾患として、特発性大腿骨頭壊死症(71)、慢性再発性多発性骨髄炎(270)があげられる。
- c) すでに mRS が使用されている疾患が多く(172, 272, 273, 274, 326 など)、全体として mRS を基本としうる。ただし一部、食事・栄養・呼吸の要素を入れる必要がある。

14. 形成外科疾患 (4 疾患)

- a) すべて mRS が使用されており、それに呼吸、食事・栄養、出血、感染などの要素を併用している(リンパ管腫症/ゴーム病、巨大リンパ管奇形、巨大静脈奇形、巨大動静脈奇形(277-280))。

15. 代謝性疾患 (43 疾患)

- a) 疾患群の特性から予後の要素を入れて、

悪化しないための医療費を助成できるような重症度分類を設けるべき、との意見が強い。

- b) 多臓器にわたる疾患の場合、臨床試験で使われる指標を採用してはどうか。

4. 15 疾患群の整理による結果

指定難病全体を通して、多くの疾患で、mRS, BIあるいはEQ-5Dなどの基準が適応できる可能性が示唆された。

また、同一の疾患群に分類され、かつ同一の重症度分類を導入している2疾病において医療費助成の対象となる度合いに差がある疾病が認められた。これについては、今回の検討において、同一の基準を用いることが適切と考えられた。

5. その他の議論について

- a) 重症度分類の策定方針の変更、助成基準の変更を行えば、現場の混乱を招くおそれがあるため、慎重に検討すべきであるとの意見が多く出された。このため、仮に基準の変更を行う場合には、まず各政策研究班の研究代表者全員に対し、変更する趣旨について説明をする場を設ける等の対応をとるべき、との意見で一致した。
- b) 重症度分類の変更、助成基準の変更にあたっては、公平性ととともに、重症度分類の記入方法、判定の作業の簡素化が重要であるとの意見で一致した。
- c) 難病法に基づく医療費助成制度と同様、消費税を財源とする社会保障給付制度は他にもあるところ、そのような他制度との整合性、公平性をとることについても、今後の重要な課題であるとの認識で一致した。

E. 結論

- 1. 指定難病は、症状が多臓器にわたる疾患が多いため、一律に重症度分類を設ける

ことには困難を伴うが、それでも各疾患への助成の公平性を維持することは重要であり、重症度分類、あるいは医療費助成の「公平性を担保した基準」を設けることは必要である。

- 2. 本検討により、各疾患群に個別の重症度分類が適応できる可能性が示された[NYHA分類、CKD分類 modified Medical Research Council dyspnea scale (mMRC)、動脈血ガス、栄養状態 (BMI, アルブミンなど)、視力、聴力など]。さらに、指定難病全体を通して、多くの疾患で、mRS、BI、EQ-5Dなどの基準が適応できる可能性が示された。病変が複数の臓器に及ぶ疾患については、それぞれ臓器の共通の診断基準を用いて、複数の診断基準の最も重症なものを助成基準として採用する、という方法も考えられた。
- 3. 今後、他の社会保障給付制度との公平性、整合性も考慮すべきとの意見が出され、重要な問題であるとの認識で一致した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 1. 論文発表
 - 1) Kato Y, Azuma K, Someda H, Shiokawa M, Chiba T: Case of IgG4-associated sclerosing cholangitis with normal serum IgG4 concentration, diagnosed by antilaminin 511-E8 antibody: a novel autoantibody in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut* 2019 (in press).
 - 2) Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, Naden R, Choi HK, Stone JH; ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria Committee. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: An analysis of two international cross-sectional cohorts. *Annals Rheum Dis*. 78(3):406-412.2019

- 3) Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, Zen Y, Tanaka A, Ohara H, Muraki T, Inui K, Inoue D, Nishino T, Naitoh I, Itoi T, Notohara K, Kanno A, Kubota K, Hirano K, Isayama H, Shimizu K, Tsuyuguchi T, Shimosegawa T, Kawa S, Chiba T, Okazaki K, Takikawa H, Kimura W, Unno T, Yoshida M: Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Hepato-Biliary Pancreatic Sci* DOI: 10.1002/jhbp.596:2019
- 4) Shiokawa M, Kodama Y, Sekiguchi K, Kuwada M, Tomono T, Kuriyama K, Yamazaki H, Morita T, Marui S, Sogabe Y, Kakiuchi N, Matsumori T, Mima A, Nishikawa Y, Ueda T, Tsuda M, Yamauchi Y, Sakuma Y, Maruno T, Uza N, Tsuruyama T, Mimori T, Seno H, Chiba T: Autoimmune pancreatitis (AIP), a major manifestation of immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD). *Sci Transl Med* Aug 8;10,453:2018 eaaq0997 DOI: 10.1126/scitranslmed.aaq0997
- 5) Shirakashi M, Yoshifuji H, Kodama Y, Chiba T, Yamamoto M, Takahashi H, Uchida K, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Yamada K, Kawano M, Hirata S, Tanaka Y, Moriyama M, Nakamura S, Kamisawa T, Matsui S, Tsuboi H, Sumida T, Shibata M, Goto H, Sato Y, Yoshino T, Mimori T. Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses in IgG4-related disease: a multicenter study *Sci Rep*, 2018 Jul 6;8(1):10262. doi: 10.1038/s41598-018-28405-x.
- 6) Ito T, Kawa S, Matsumoto A, Kubota K, Kamisawa T, Okazaki K, Hirano K, Hirooka Y, Uchida K, Masuda A, Ohara H, Shimizu K, Arakura N, Masamune A, Kanno A, Sakagami J, Itoi T, Ito T, Ueki T, Nishino T, Inui K, Mizuno N, Yoshida H, Sugiyama M, Iwasaki E, Irisawa A, Shimosegawa T, Chiba T. Risk factors for pancreatic stone formation in type 1 autoimmune pancreatitis: A long-term Japanese multicenter analysis of 624 patients. *Pancreas* 48:49-54:2018
- 7) Hiroo Hoshina, Yohta Shimada, Takashi Higuchi, Hiroshi Kobayashi, Hiroyuki Ida, Toya Ohashi. Chaperone effect of sulfated disaccharide from heparin on mutant iduronate-2-sulfatase in mucopolysaccharidosis type II. *Molecular Genetics and Metabolism*. 123: 118-122.2018
- 8) Kasai S, Sakai R, Koike R, Kohsaka H, Miyasaka N, Harigai M. Higher risk of hospitalized infection, cardiovascular disease, and fracture in patients with rheumatoid arthritis determined using the Japanese health insurance database. *Mod Rheumatol*. 28:1-7,2018
- 9) Yamanaka H, Hirose T, Endo Y, Sugiyama N, Fukuma Y, Morishima Y, Sugiyama N, Yoshii N, Miyasaka N, Koike T. Three-year safety and two-year effectiveness of etanercept in patients with rheumatoid arthritis in Japan: Results of long-term postmarketing surveillance. *Mod Rheumatol*.20:1-10,2018
- 10) Kaneko Y, Kato M, Tanaka Y, Inoo M, Kobayashi-Haraoka H, Amano K, Miyata M, Murakawa Y, Yasuoka H, Hirata S, Tanaka E, Miyasaka N, Yamanaka H, Yamamoto K, Takeuchi T; SURPRISE study group. Tocilizumab discontinuation after attaining remission in patients with rheumatoid arthritis who were treated with tocilizumab alone or in combination with methotrexate: results from a prospective randomized controlled study (the second year of the SURPRISE study). *Ann Rheum Dis*. 77(9): 1268-1275,2018
- 11) Takeuchi T, Harigai M, Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Ukyo Y, Ishii Y, Yoshinari T, Baker D; GO-MONO study group. Clinical efficacy, radiographic, and safety results of golimumab monotherapy in Japanese patients with active

rheumatoid arthritis despite prior therapy with disease-modifying antirheumatic drugs: Final results of the GO-MONO trial through week 120. Mod Rheumatol, 8(5): 770-779,2018

- 12) Sakai R, Kasai S, Hirano F, Harada S, Kihara M, Yokoyama W, Tsutsumino M, Nagasaka K, Koike R, Yamanaka H, Miyasaka N, Harigai M. No increased risk of herpes zoster in TNF inhibitor and non-TNF inhibitor users with rheumatoid arthritis: epidemiological study using the Japanese health insurance database. Int J Rheum Dis. 21(9): 1670-1677,2018
- 13) Umezawa N, Kawahata K, Mizoguchi F, Kimura N, Yoshihashi-Nakazato Y, Miyasaka N, Kohsaka H. Interleukin-23 as a therapeutic target for inflammatory myopathy. Sci Rep. 8(1): 5498,2018
- 14) 井田博幸. 小児慢性特定疾患児童成人移行期支援モデル事業. 医学のあゆみ. 265:901-906. 2018
- 15) 井田博幸. Gaucher病に対する基質合成抑制療法. 小児内科. 50:1577-1580. 2018
- 16) 井田博幸. ライソゾーム病の基礎と臨床. 医学のあゆみ. 別冊:31-36. 2018

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし