

指定難病の普及・啓発に向けた統合研究

研究代表者 和田 隆志

金沢大学医薬保健研究域医学系 教授

研究要旨

平成27年1月に施行された「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）に基づき、指定難病患者への医療費助成や、調査及び研究の推進、療養生活環境整備事業等が実施されている。特定疾患治療研究事業（旧事業）の対象疾病は56疾病から、現在333疾病にまで指定難病は増加した。一方で、軽症高額等といった指定難病制度の国民の理解が不十分であることが指摘されており、必ずしも指定難病制度に係る普及・啓発が十分とはいえない現状がある。また、指定難病の選定の公平性および疾患群間の診断基準や重症度分類の整合性や公平性が担保されていないこと、難病患者のデータベース（以下、DBという）が研究へ十分に利活用されていないこと等が問題点として指摘されている。

これを受け、本研究班では、①最適な普及・啓発の推進、②公平性を担保した施策の継続、③効果的なデータベースの研究応用のための方策を討議することを目的とし、①普及・啓発分科会、②均霑化分科会、③データベース分科会（以下、DB分科会という）の3つの分科会で構成し、検討を行った。

普及・啓発分科会では、普及・啓発の推進を目的として「指定難病制度の普及・啓発状況の把握および普及・啓発のための方法論の開発」研究（研究代表者：和田隆志、平成28年～29年に実施）により提案された電子カルテシステムの試験的な改良を進めた。システム改良にあたり、指定難病告示病名とMEDIS病名が非対応であることが課題だった。本研究班でプログラムを作成し、告示病名とMEDIS病名をマッピングし、非対応の告示病名のリストを作成した。このリストを参考に、MEDISに登録されていない病名の登録を行った。その他、厚生労働省、AMEDおよび各関係学会と連携して、疾病（群）ごとに最適な普及・啓発方法を検討・開発し、実際にそれらの方法を用いることで普及・啓発を推進した。

均霑化分科会では、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。また、新たに指定難病に指定する際の公平性についても再検討した。具体的には、現行の全指定難病333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。その結果、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、可能な限り共通の基準を設けることは必要であると確認した。

DB分科会では、指定難病患者DBの研究における有効活用について検討することを目的に研究を行った。信頼性・研究意義の検証として、ウェルナー症候群の研究レジストリを活用した検証研究を行った。指定難病患者DBと小児慢性特定疾病DBとの連携については、研究班および学会

へのアンケートを施行した。また、ミトコンドリア病のレジストリを活用した指定難病患者 DB と小児慢性特定疾病児童等 DB の連結に関する検証研究の準備を進めた。

本研究班で得た結果は、学会や研究班等へ提供し、今後も指定難病の普及・啓発が推進されることを期待する。

A. 研究目的

難病法に基づき、指定難病患者への医療費助成や、調査及び研究の推進、療養生活環境整備事業等が実施されている。特定疾患治療研究事業（旧事業）の対象疾病は56疾病から、現在333疾病にまで指定難病は増加した。一方で、軽症高額等といった指定難病制度の国民の理解が不十分であることが指摘されており、必ずしも指定難病制度に係る普及・啓発が十分とはいえない現状がある。また、指定難病の選定の公平性および疾患群間の診断基準や重症度分類の整合性や公平性が担保されていないこと、難病患者のDBが研究へ十分に利活用されていないこと等が問題点として指摘されている。

これを受け、本研究班では、①最適な普及・啓発の推進、②公平性を担保した施策の継続、③効果的なDBの研究応用のための方策を討議することを目的とし、①普及・啓発分科会、②均霑化分科会、③DB分科会の3つの分科会で構成し、検討を行った。

B. 研究方法

① 普及・啓発分科会

1) 電子カルテおよび医事会計システムの改良

システム改良を行うにあたり課題の整理を行った。課題を解決し、指定難病制度の普及・啓発のために最適なシステム改良の方法について検討を行った。検討後、システム改良の仕様書の作成を行い、作動性の検証を行った。システムの作動性に問題はないことを確認した後、作成した仕様書に基づくシステム改良を進めた。

システム改良後に、システム改良に伴う効果（申請率の向上、指定難病制度の普及状況など）

を評価するにあたり、アンケートを実施した。

2) 指定難病病名と MEDIS 病名のマッピング

上記システム改良を行うにあたり、告示病名と MEDIS 病名が非対応であることが課題であった。本研究班で作成したプログラムにより、告示病名と MEDIS 病名をマッピングし、非対応の告示病名のリストを作成した。このリストを参考に、MEDIS に登録されていない病名の登録を MEDIS へ依頼し、MEDIS への病名登録を行った。

3) 指定難病制度の普及・啓発（難病情報センターなど）

指定難病制度の普及・啓発状況の把握および普及・啓発のための方法論の開発」研究班（研究代表者 和田隆志）で行った難病情報センターホームページの英訳に対して、難病法が英訳化されたことに伴い、再度整合性をとる形の修正を実施した。

② 均霑化分科会

1) 指定難病を指定する際の公平性の整理

指定難病を指定する際の要件について検討を行った。

2) 既存の指定難病についての再検討の方法の検討

指定難病の要件にそぐわなくなった疾病についての考え方について検討を加えた。

3) 重症度分類の整合性の検討

○適切な疾病単位のとらえ方の整理

遺伝性自己炎症疾患、ライソゾーム病のような類縁疾患に対する考え方を整理した。

○指定難病の適切な疾患群への分類、整理

重症度分類を検討する際の疾患群の整理を

行った。

○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した見直しについて依頼した。その結果をふまえ、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。

③ DB 分科会

1) 臨床調査個人票のありかた、DBの有効活用に対する検討

○指定難病 DB 登録内容の意義や信頼性に関する検討 (feasibility study)

指定難病DBにおいて、特定の疾患に関して登録されているデータについて、研究レジストリで登録されているデータと比較検討することで、その信頼性や意義について検証した。今年度は、HTLV-1関連脊髄症 (HAM) に加えウェルナー症候群を対象として実施した。

○小児慢性特定疾病DBと指定難病患者DBの連携に関する検討

小児慢性特定疾病DBと指定難病DBの連携に関するニーズや意見についてアンケート調査を行い、分析を行った。

○小児慢性特定疾病児童等 DB と指定難病患者 DB の連結に関する検証研究

小児慢性特定疾病データベースと指定難病患者データベースの連携について、ミトコンドリア病でデータ比較を行う研究計画の作成を進めた。

(倫理面への配慮)

本研究では、DB 分科会で実施した feasibility study において患者の個人情報などを扱う。そのため、文部科学省・厚生労働省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に該当する研究と考えた。前述の指針

を遵守し、研究実施機関である千葉大学の倫理審査委員会にて承認を得たうえで、対象患者から書面で研究同意を得て研究を行った。

C. 研究結果

3 分科会合同で開催した全体班会議を令和元年 9 月に開催した。令和 2 年 3 月に第 2 回の開催を予定したが、新型コロナウイルス感染症のため本年度は全体班会議に関しては、1 回のみで開催となった。各分科会の開催状況としては、普及・啓発分科会と DB 分科会の 2 分科会合同で開催した合同分科会を令和元年 6 月、9 月および 12 月に計 3 回開催した。これらの班会議で議論した検討事項をもとに、

- ① 電子カルテシステムおよび医事会計システムの改良
- ② 指定難病告示病名と MEDIS 病名の整合性
- ③ 難病情報センターホームページの英訳化の整合性
- ④ 現在の疾患群の見直しによる新しい疾患群の作成
- ⑤ 均一化した重症度分類作成のためのモデルの提唱
- ⑥ 悉皆性のある DB として有効活用するための課題整理
- ⑦ 上記課題を検証するための検証的研究の実施 (HAM とウェルナー症候群を対象とした)

を行った。また、厚生労働省や AMED および他の難病施策に関連する研究班とも密に連携を取り、情報共有を行った。

○令和元年度第 1 回全体班会議 (令和元年 9 月 23 日)

普及・啓発分科会、均霑化分科会、DB 分科会の 3 分科会合同で開催した。各分科会で行ったこれまでの取組みについて報告を行った。また、今後の検討事項についても議論を行った。

(1) 普及・啓発分科会

MEDIS には 21 疾患の登録を申請して 12 疾患が 2019 年 6 月の更新で MEDIS 病名として追加された。3 疾患は同義語として追加された。6 疾患はライソゾーム病などの包括病名であり、下位病名がすでに登録されていた。MEDIS 病名の登録に関して、今後、指定難病が新たに追加された場合の確認・登録をどこで行うかが課題と考えた。電子カルテ、医事会計システムの改良は、予定通りポップアップ機能→医事会計システムからお知

らせの配布という機能を行うことを確認した。

(2) DB分科会

HAM feasibility study においては OMDS、Barthel Index の経年データ(2015年、2016年)の解析を追加報告した。これまでの結果から、HAM feasibility study で指定難病 DB の信頼性は担保されることが分かった。指定難病患者 DB と小児慢性特定疾病児童等 DB の連結に関しては、アンケート(ニーズ調査)を行った旨を報告した。

(3) 均霑化分科会

重症度分類は①助成に関する事項、②福祉に関する事項、③医学的・研究的側面に関する事項と課題が多い。現在は、①助成と③医学的・研究的側面の整合性をとるということが大きな課題であると確認した。厚生労働省における有識者会議の結論が出る12月までの3ヶ月の間に何をすべきか議論を行った。

○令和元年度第1回普及・啓発分科会、DB分科会合同班会議(令和元年6月25日)

普及・啓発分科会およびDB分科会の2分科会合同で開催し、以下のような検討を行った。

(1) 普及・啓発分科会

MEDIS には21疾患の登録を申請して12疾患が2019年6月の更新でMEDIS病名として追加された旨を報告した。ライソゾーム病などの6疾患は登録できておらず、再度依頼する方針とした。

(2) DB分科会

昨年度はHAM feasibility study を実施した旨が報告され、結果の概要が共有された。今年度は、ウェルナー症候群において同様の検討を行うことを検討した。さらに、指定難病患者DBと小児慢性特定疾病児童等DBの連結に関して、同様のfeasibility study をミトコンドリア病で実施することを検討した。

○第2回普及・啓発分科会、DB分科会合同班会議(令和元年9月23日)

普及・啓発分科会およびDB分科会の2分科会合同で開催し、以下のような検討を行った。

(1) 普及・啓発分科会

同日開催の令和元年度第1回全体班会議で情報共有を行う方針とした。

(2) DB分科会

前回からの進捗状況について報告した。HAM feasibility study においては OMDS、Barthel Index の経年データ(2015年、2016年)の解析を追加報告した。ウェルナー症候群とミトコンドリア病を対象とした feasibility

study の進捗状況を報告した。

○第3回普及・啓発分科会、DB分科会合同班会議(令和元年12月22日)

普及・啓発分科会およびDB分科会の2分科会合同で開催し、以下のような検討を行った。

(1) 普及・啓発分科会

電子カルテシステムおよび医事会計システム改良の進捗状況について共有を行った。システム改良の前後でアンケート調査を行い、申請率の向上や指定難病制度の普及状況などを検討する方針となった。アンケート内容について分科会で検討を行った。

(2) DB分科会

ウェルナー症候群の feasibility study の進捗状況について共有した。千葉大学で管理・登録されているウェルナー症候群レジストリーの症例から解析を開始するかどうかについて検討を行った。ミトコンドリア病の feasibility study については現在、倫理審査委員会に申請中の段階であると進捗が報告された。

○普及・啓発分科会について

1) 電子カルテシステムおよび医事会計システムの改良(資料1)

令和元年度は、平成30年度に行った検討(普及・啓発の対象、使用する病名、普及・啓発の方法など)に基づき作成した仕様書に沿って医療システムの改良を進めた。また、システム改良後に、システム改良に伴う効果(申請率の向上、指定難病制度の普及状況など)を評価するにあたり、アンケートを作成、実施した(資料2)。具体的なアンケート内容として、「診察した患者が指定難病の対象患者であることを、診察終了後すぐに把握できれば、申請率は向上すると思うか?」といったポップアップの効果に関するものに加え、「どのようにして指定難病について知るか?」、「診断した疾患が指定難病に指定されていることをいつの時点で知ることが多いか?」など指定難病制度の普及・啓発に関する内容も含めて実施した。アンケート結果については、今後、システム導入後に再度同様のアンケートを実施し、評価を予定している。

2) 指定難病病名と MEDIS 病名のマッピング

システム改良を行うために、告示病名と MEDIS 病名が非対応であることが課題だった。本研究班でプログラムを作成し、告示病名と MEDIS 病名をマッピングし、非対応の告示病名のリストを作成した。一次性ネフローゼ症候群など 21 疾病が登録されていないことが分かった。このリストを参考に、MEDIS に登録されていない病名の登録を MEDIS へ依頼した。そのうち、一次性ネフローゼ症候群や先天性副腎低形成症などの 12 疾病が令和元年 6 月に更新されたマスターで新たに登録された。さらに、爪膝蓋骨症候群などの 3 疾病は同義語として登録され、ライソゾーム病などの包括病名である 6 疾病は下位病名が登録された。令和元年 6 月より、これらの病名が登録されたもので運用が開始されている。

(資料 3)。

3) 指定難病制度の普及・啓発 (難病情報センターなど)

指定難病制度の普及・啓発状況の把握および普及・啓発のための方法論の開発」研究班 (研究代表者 和田隆志) で行った難病情報センターホームページの英訳に対して、難病法が英訳化されたことに伴い、再度整合性をとる形の修正を実施した (資料 4)。

○均霽化分科会について

1) 指定難病を指定する際の公平性の整理

指定難病の要件 (1. 発症の機構が明らかでない、2. 治療法が確立されていない、3. 希少性疾患である、4. 長期の療養を必要とする、5. 疾病について客観的な指標による一定の基準がある、6. 他の施策体系に含まれない) について再検討を行った。例えば、HTLV 感染症 (成人 T 細胞性白血病と HTLV1 関連脊髄症)、麻疹と亜急性全脳炎、FAP (家族性大腸腺腫症) および JP (若年性ポリポーシス) などについての考え方の整

理を行った。

2) 既存の指定難病についての再検討の方法の検討

治療法が大幅に向上し、予後が改善している疾患についての考え方を検討した。また、責任遺伝子や自己抗責任遺伝子や自己抗体の同定により発症の機構が明らかになりつつある疾病に対する考え方も検討した。原因は明らかとなったものの、それがどのように発症に関与しているのか (病態) が十分解明されていない場合は、従来通り難病に該当するものとして考えてよいと考えた。希少性については、すでに 0.1% を越した疾患が存在しており、今後継続した検討が必要であると考えられた。

3) 重症度分類の整合性の検討

○適切な疾病単位のとらえ方の整理

遺伝性自己炎症疾患、ライソゾーム病のような類縁疾患に対する考え方を整理した。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。ミトコンドリア病も、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。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という点に対しては、今後、まとめる方向にすべきとの意見が出された。

○指定難病の適切な疾患群への分類、整理

333 疾病を 15 疾患群に分類し整理を行った (資料 5)。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の考え方を以下のように整理した。

・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。

- ・ 予後等は考慮せずに現時点の状態と判断すること。
- ・ 疾患群ごとに統一した基準に適用できない疾患については、その理由が適切であること。

○各疾患群の重症度分類の整理と公平化の試み

上記の基本的原則としての考え方に基づき、各政策研究班や関連学会と連携し、重症度分類について整理した。整理した重症度分類モデルについては分担報告書、資料 5 を参照されたい。

○DB 分科会について

1) 臨床調査個人票のありかた、DB の有効活用に対する検討

○指定難病 DB 登録内容の意義や信頼性に関する検討 (feasibility study)

昨年度の HAM feasibility study において、難病 DB に登録された 681 件から HAM ねっこの認定経験者 181 名を突合して 117 件のデータ精度と有用性を解析し、その結果を今年度開催された第 2 回難病・小児慢性特定疾患研究・医療ワーキングにて報告した。さらに、不認定者まで対象範囲を広げて 4 名の不認定者および追加認定経験者 10 名の突合を行い、難病 DB の 3 名 4 件を追加対象として解析中である。

ニーズ調査の結果をもとに、千葉大学横手教授および越坂医師らを分担研究者として追加し、同教授が運営するウェルナー症候群レジストリを用いた検証的研究を行った。

本研究に関して千葉大学の倫理委員会の承認を取得後に、ウェルナー症候群レジストリに登録されており、かつ千葉大学医学部附属病院に通院している患者 15 名から書面同意を得た。同意を得た患者のレジストリ ID、氏名、性別、生年月、住所の情報を、指定難病患者データベース登録を担当している医薬基盤研究所へ送り、当該患者の難病 DB に登録されている臨床調査個人票のデータを、個人に直結する情報を除外した上で、千葉大

学へ郵送し、ウェルナー症候群レジストリに登録されている当該患者のデータとあわせて解析した。解析結果の詳細については分担報告書および資料 6 を参照されたい。

○小児慢性特定疾病 DB と指定難病患者 DB の連携に関する検討

小児慢性特定疾病児童等 DB (小慢 DB) および指定難病患者 DB (難病 DB) に登録されている疾患を担当している 56 研究班および小児科学会の 18 分科会を対象としてアンケート調査を実施した。研究班は 38 班 (回答率: 67.9%) から、小児科学会は 8 分科会 (回答率: 44.4%) から回答を得た。アンケート結果としては、ほとんどの研究班で両 DB の連結データ利用の希望があり、疾患の経過に関する項目の利用希望が目立った。また、両 DB で収集すべき評価スケールについては、疾患特定の評価スケールや、疾患横断的評価スケール (Barthel Index など) の希望が多かった (資料 7)。

○小児慢性特定疾病児童等 DB と指定難病患者 DB の連結に関する検証研究

対象疾患候補として小児期に発症し、その後成人へ移行しうる疾患であるミトコンドリア病を選定した。ミトコンドリア病に関する研究レジストリを構築している千葉県立こども病院の村山医師に依頼し、令和 2 年度施行にむけて調整を行った。令和 2 年度前半に倫理委員会の承認取得を行い、調査を開始する予定である。難病 DB の登録データから小慢から指定難病に移行したと考えられる患者 (18 歳~22 歳) を対象に分析した結果、77 件のデータが本調査の対象になりうる事が判明した。

D. 考察

現在、指定難病の普及・啓発が必ずしも十分とはいえない現状がある。また、指定難病の選定の公平性および疾患群間の診断基準や重症度分類の整合性や公平性が担保されていない

こと、難病患者のDBが研究へ十分に利活用されていないこと等が問題点として指摘されている。これらの課題に対して、各分科会の活動を通して以下のような考察を行った。

① 普及・啓発分科会

「指定難病制度の普及・啓発状況の把握および普及・啓発のための方法論の開発」研究（研究代表者：和田隆志）で実施した5学会（日本皮膚科学会、日本外科学会、日本腎臓学会、日本神経学会、日本小児科学会）を対象とした実態調査にて、指定難病に対する普及啓発が進んでいない現状が浮き彫りとなった。指定難病の普及啓発が進んでいない1つの原因として、「指定難病に該当する疾患であることを知らないこと」が挙げられた。

この課題を解決すべく、電子カルテシステムおよび医事会計システムの改良に着手した。本研究班での検討の結果、(1)医師、(2)患者、(3)医療事務を対象とした改良を進めた。このシステムの稼働に伴い、3者の指定難病に対する普及・啓発が進み、申請率の向上を始めとした指定難病制度の普及・啓発に繋がることを期待する。本研究班では、申請率の向上を1つの指標として普及・啓発の推進について評価を予定している。

また、本研究班では、指定難病制度の普及・啓発状況の把握および普及・啓発のための方法論の開発」研究班（研究代表者 和田隆志）で行った難病情報センターホームページの英訳に対して、難病法が英訳化されたことに伴い、整合性をとる形の修正を行った。これにより本邦における指定難病への取組みの海外への普及・啓発も推進した。

②均霑化分科会

本研究班において、333疾病を15疾患群に分類し整理を行った。各疾患群毎の重症度分類を考える際の基本的な考え方を整理し、各関連学会と適切に議論を重ね、重症度分類について整理を行った。本検討により、各疾患群

に個別の重症度分類（NYHA 分類、CKD 分類、Modified Medical Research Council 等）が適応できる可能性を示した。さらに、指定難病全体を通して、多くの疾患で、Modified Medical Research Council、Barthel Index、EQ5Dなどの基準が適応できる可能性についても示した。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」という方法を考えた。今回の重症度分類の考え方が取り入れられることで、疾患群間の公平性が担保され、助成の公平性の維持に繋がると考える。一方で、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もあり、重要な問題であると認識した。

③ DB 分科会

HAM feasibility study の4件に加えて、難病DBには新たに1100件以上が登録されており、HAM ねっと 195名との突合により解析済患者の経年累積および新規患者の拡充が見込まれる。

今回施行したウェルナー検証研究では対象が8件とすくないため、現時点では結論を導き出すのは適切ではないと考えられるが、昨年度施行したHAMを対象とした検証研究同様に、評価時における臨床症状の有無については高い一致度がみられた。令和2年度は難病DB追加登録の110件以上から抽出を行い、さらに症例数を増やし解析を行う予定である。

また、今回施行したDB連結に関する調査では、連結データの利用については高いニーズがあること、利用目的としては自然歴や治療経過など、疾患に関する時間的推移に伴う情報に関するニーズが目立った。この結果をもとに令和2年にミトコンドリア病を対象として、小児慢性特定疾病児童等DBと指定難病患者DBの連結に関する検証研究を行う予定である。

E. 結論

本研究班では、現在の指定難病制度の課題

として考えられる①普及・啓発、②重症度分類の整合性・公平性、③指定難病 DB のあり方と研究への利活用について検討を行っている。

今年度、本研究班では、

①普及・啓発分科会

- ・ 指定難病告示病名と MEDIS 病名の整合性
- ・ 電子カルテおよび医事会計システムの改良
- ・ 難病情報センターホームページの英訳化

②均霑化分科会

- ・ 15 疾患群への分類・整理
- ・ 疾患群毎に、均一化した重症度分類を作成するための基本的な考え方の整理
- ・ 各関連学会との議論による重症度分類についての整理

③DB 分科会

- ・ HAM feasibility study のデータ拡充
- ・ ウェルナー症候群を対象とした feasibility study の実施
- ・ DB 連結に関するニーズ調査の実施

といった成果が得られた。

これらの研究成果が活用されることで、指定難病の普及・啓発の促進、公平な制度の担保、DB の研究利用の促進のさらなる推進に貢献していく。延いては、患者の福音に繋がることを期待する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

H. 知的所有権の出願・取得状況

該当なし