

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 月にいわゆる「難病法」が施行されたが、その医療費助成の対象者については、対象疾病間の公平性の観点から、指定難病患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の者に限ることとされた。このため、各指定難病ごとに重症度分類（医療費助成基準）を策定して、それぞれ重症度を測ることとなった。しかしながらその結果、各疾病間で重症度のレベルに差がみられるようになり、公平性を欠くとの意見が出されるようになった。このため本分科会では、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を策定することが可能かどうか検討を行ってきた。そこで今年度は昨年度に引き続いて、重症度分類（医療費助成基準）の公平化をさらに検討することを目的とした。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。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された。さらに今後、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。

A. 研究目的

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」）が施行されたことに伴い、指定難病の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、指定難病患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の者に限ることとされた。その結果、疾病ごとに設定される重症度分類（医療費助成基準）によって重症度を測ることとなった。一方、この難病法制定後 5 年間で指定難病は 333 疾患となったが、各疾患の重症度分類（医療費助成基準）については、毎年対象疾病の追

加時に、各疾病ごとに個別に議論され設定されている。このため原則的に、各指定難病それぞれに個別の重症度分類（医療費助成基準）が設定されてきた。

本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を策定することが可能かどうか検討を行ってきた。具体的には、現行のすべての指定難病について、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てきた。そして疾患横断的な基準の在り方として、①全疾患に対して、mRS や 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。そこで今年度の研究では、昨年度までの研究をさらに進めて、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、より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した。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。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、さらに既存の指定難病についての再検討の方法についても討議した。

B. 研究方法

1. 指定難病を指定する際の公平性の整理

数千にもおよぶ難病から指定難病を指定する際の要件について検討をおこなった。

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、資料を収集することによって、今後どのように考えるべきかについて検討を加えた。

3. 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。

4. 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。

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した見直しについて依頼した。その結果をふま

えて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。

（倫理面への配慮）

特になし

C. 研究結果及びD. 考察

1. 指定難病を指定する際の公平性の整理

a. 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。

b. その結果、感染症については、同じHTLV感染症であっても、ウイルスそのものによって発症するATL（成人T細胞性白血病）と、HTLVに対する免疫反応で生じるHAM（HTLV1関連脊髄症）では前者は感染症（かつ腫瘍）として除外できるが、後者は難病の要件に該当するものと考えられた。また麻疹と亜急性全脳炎についても、前者は（全身）感染症として除外されるが、後者はその発症にウイルスのあるタンパクが関与している、感染は局所に限定される、などの理由により麻疹とは異なると考えられた。一般に発がんの危険性の高い疾患については、現時点での症状、障害度に基づいて判断することを基本にしているため、その危険性については考慮しないことで意見の一致をみた。

c. 一方、腫瘍性疾患は除外されることになっているが、この点FAP（家族性大腸腺腫症）は、がんへと進展する危険性が高いことが最大の問題である点、むしろがんの施策で配慮されるべき疾病と考えられた。またHHT（遺伝性出血性毛細血管拡張症）は先天性疾患と

して難病に指定されているが、同じ遺伝子異常で発症する JP（若年性ポリポーシス）は FAP と同様に腫瘍性疾患ととらえるべきと考えられた。

2. 既存の指定難病についての再検討の方法の検討

- a. 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。
- b. 近年医学研究の長足の進歩によって、発症の機構が明らかになりつつある疾病が増加してきている。特に責任遺伝子や自己抗体が次々に同定されてきているが、これらについては、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思われた。
- c. 希少性については、およそ人口の 0.1% まで、と認識されてきたが、すでに 0.1% を越した疾患が存在している。こうした疾患については、今後継続した検討が必要であると考えられた。

3. 適切な疾病単位のとらえ方の整理

4. 指定難病の適切な疾患群への分類、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病としてまとめる方向で一致したが、レ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）。またミトコンドリア筋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。

- c. 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、肥厚性皮膚骨膜症）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。
- d. 指定難病の分類については、333 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
 - ② 予後等は考慮せずに現時点の状態で判断する
 - ③ 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

5. 各疾患群の重症度分類の整理と公平化の試み

上記 3. 4. d) の①～③の考え方に基づき、昨年度に引き続き各関連学会と適切に議論を重ね、重症度分類について次項の通り整理を行った。ただしどうしてもこれらに合致しない場合は、mRS や Eq-5D などの評価法も考慮すべきであると考えられた。

A) 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（MS の 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)。

B) 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EQ5D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。

C) 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。

D) 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)のネフロンろう、髄質嚢胞腎は腎疾患で対応すべきではないか。
- e. ロスマンドトムソン症候群(186)は先天異常で対応可能。

E) 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)。

F) 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 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、さらによい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(EQ5D 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、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。
- G) 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。
- H) 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. クレーゾン症候群(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。

I) 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。

J) 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。

K) 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、小慢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. クリッペル・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。

L) 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. クロル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 EQ5D 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。

M) 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））は適栓 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。

N) 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)）。

O) 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。

6. その他の議論について

- a. 指定難病の追加、重症度分類の策定にあたっては、現時点での症状、障害度に基づいて行われているが、慢性腎疾患やホルモン補償中患者については、現時点での症状がないため、これらについてどのようにするのかについて問題点が指摘された。さらに現時点で症状がないが、予後が悪い疾患（がんリスク疾患、不整脈など）についてもどのようにするのかについても議論がなされた。

- b. 重症度分類についても、臨床調査個人票とあわせて、医療現場の負担軽減をはかるために、できるだけ簡素化、電子化を促進する必要がある点で意見の一致をみた。
- c. 軽症者が医療費助成の対象からはずれることについて、患者数や予後の正確な把握ができない点について検討がなされた。その結果、認定カードを発行するなどの方法が提案された。ただしその際も認定は可能な限り簡単におこなうべきとの意見がだされた。
- d. 小児慢性特定疾患から指定難病へ移行する際の問題点について、そのサポート体制も含めて様々な観点から議論がなされた。特に両者のデータベースの連結についても考慮すべきとの意見がだされた。
- e. 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、問題点については、随時各研究班や専門学会と相談の上検討すべきであることが確認された、また仮に基準の変更を行う場合には、各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。
- f. 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、さらには電子化（オンライン化）による記入法の導入などが重要であるとの意見で一致した。
- g. 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ため、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。

- h. 診断基準に遺伝子検査の結果が含まれている疾病が存在するため、遺伝子検査システムの構築と同時に、保険収載を促進すべきとの意見がだされた。

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、重症度分類について、「公平性を担保した、可能な限り共通の基準」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、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、EQ5D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

【千葉 勉】

- 1) Wallace Z, Zhang Y, Perugino CA, Naden R, Choi HK, Stone JH, ACR/EULAR IgG4 Classification Criteria Committee. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: An analysis of two international cross-sectional cohorts. *Annals Rheum Dis* 2019

- Mar,78(3):406-412.doi:10.1136/annrheumdis-2018-214603
- 2) Nakamura T, Satoh-Nakamura T, Nakajima A, Kawanami T, Sakai T, Fujita Y, Iwao H, Miki M, Masaki Y, Okazaki T, Ishigaki Y, Kawano M, Yamada K, Matsui S, Saeki T, Kamisawa T, Yamamoto M, Hamano H, Origuchi T, Hirata S, Tanaka Y, Tsuboi H, Sumida T, Okazaki K, Tanaka M, Chiba T, Mimori T, Umehara T: Impaired expression of innate immunity-related genes in IgG4-related disease: A possible mechanism in the pathogenesis of IgG4-RD. *Modern Rheumatol* 2019 Jul 11:1-7.doi:10.1080/143975595.2019.1621475
 - 3) Terao C, Ota M, Iwasaki T, Shiokawa M, Kawaguchi S, Kuriyama K, Kawaguchi T, Kodama Y, Yamaguchi I, Uchida K, Higasa K, Yamamoto M, Kubota K, Yazumi S, Hirano K, Masaki Y, Maguchi H, Origuchi T, Matsui S, Nakazawa T, Shiomi H, Kamisawa T, Hasebe O, Iwasaki E, Inui K, Tanaka Y, Ohshima K, Akamizu T, Nakamura S, Saeki T, Umehara H, Shimosegawa T, Mizuno N, Kawano M, Azumi A, Takahashi H, Mimori T, Kamatani Y, Okazaki K, Chiba T, Kawa S, Matsuda F: IgG4-related disease in the Japanese population: a genome-wide association study. *Lancet Rheumatology* 2019 Sep 1(1):14-22 [http://dx.doi.org/10.1016/52665-9913\(19\)30006-2](http://dx.doi.org/10.1016/52665-9913(19)30006-2)
 - 4) Niwamoto T, Handa T, Matsui S, Yamamoto H, Yoshifuji H, Abe H, Matsumoto H, Kodama Y, Chiba T, Seno H, Mimori T, Hirai: Phenotyping of IgG4-related diseases based on affected organ pattern: A multicenter cohort study using cluster analysis. *Modern Rheumatol* 2020 Jan 4:1-6.doi:10.1080/143975595.2019.1703522.
【井田 博幸】
 - 1) Kobayashi M, Ohashi T, Kaneshiro E, Higuchi T, Ida H. Mutation spectrum of α -galactosidase A gene in Japanese patients with Fabry disease. *J Hum Genet.* 2019 July 64:695-699
 - 2) Nojiri A, Anan I, Morimoto S, Kawai M, Sakuma T, Kobayashi M, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T, Eto Y, Shibata T, Yoshimura M, Hongo K. *J Cardiol.* 2020 Jan.75:27-33.
 - 3) Hiroyuki Ida. Gaucher Disease. *Human Pathobiochemistry eds.Oohashi T et al.*2019. 57-66.
 - 4) 井田博幸. 酵素補充療法の有効性と限界. 日本臨床. 2019 77:1326-1331.
【楠進】
 - 1) Yoshikawa K, Kuwahara M, Saigoh K, Ishiura H, Yamagishi Y, Hamano Y, Samukawa M, Suzuki H, Hirano M, Mitsui Y, Tsuji S, Kusunoki S. The novel de novo mutation of KIF1A gene as the cause for Spastic paraplegia 30 in a Japanese case. *eNeurologicalSci.*2019 14:34-37.
 - 2) Kuwahara M, Numoto I, Kusunoki S. Multifocal nodular hypertrophy of trigeminal nerve in multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.*2019 6:e553.
 - 3) Yamana M, Kuwahara M, Fukumoto Y, Yoshikawa K, Takada K, Kusunoki S. Guillain-Barré syndrome and related diseases after influenza virus infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.*2019 6:e575.
 - 4) Yamashita S, Hirano M, Yanagimoto S, Okazaki M, Sakai N, Kusunoki S. Neurologic findings are the sole manifestations of a patient with cerebrotendinous xanthomatosis. *Neurol Clin Neurosci.*2019 7:209-211.
 - 5) Hirano M, Isono C, Fukuda K, Ueno S, Nakamura Y, Kusunoki S. Effects of the rotigotine transdermal patch versus oral levodopa on swallowing in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci.*2019 404:5-10.
 - 6) Ogawa K, Okuno T, Hosomichi K, Hosokawa A, Hirata J, Suzuki K, Sakaue S, Kinoshita M, Asano Y, Miyamoto K, Inoue I, Kusunoki S, Okada Y, Mochizuki H. Next-generation sequencing identifies contribution of both class I and II HLA genes on susceptibility of multiple sclerosis in Japanese. *J Neuroinflammation.*2019 16:162.

- 7) Maeda H, Ishii R, Kusunoki S, Chiyonobu T. Childhood-onset multifocal motor neuropathy with IgM antibodies to GM2 and GalNac-GD1a. *Brain Dev.*2020 42:88-92.
- 8) Ogata H, Zhang X, Yamasaki R, Fujii T, Machida A, Morimoto N, Kaida K, Masuda T, Ando Y, Kuwahara M, Kusunoki S, Nakamura Y, Matsushita T, Isobe N, Kira JI. Intrathecal cytokine profile in neuropathy with anti-neurofascin 155 antibody. *Ann Clin Transl Neurol.*2019 6:2304-2316.
- 9) Koike H, Ikeda S, Fukami Y, Nishi R, Kawagashira Y, Iijima M, Nakamura T, Kuwahara M, Kusunoki S, Katsuno M, Sobue G. Complement deposition and macrophage-induced demyelination in CIDP with anti-LM1 antibodies. *J Neurol Sci.*2020 408:116509.
- 【宮坂 信之】
- 1) Kaneko Y, Kawahito Y, Kojima M, Nakayama T, Hirata S, Kishimoto M, Endo H, Seto Y, Ito H, Nishida K, Matsushita I, Kojima T, Kamatani N, Tsutani K, Igarashi A, Hasegawa M, Miyasaka N, Yamanaka H. Efficacy and safety of tacrolimus in patients with rheumatoid arthritis - A systematic review and meta-analysis. *Mod Rheumatol.*2020 30:1-9. doi: 10.1080/14397595.2020.1719607. [Epub ahead of print]
- 2) Tanaka Y, Atsumi T, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Shoji T, Miyasaka N, Koike T. Factors associated with successful discontinuation of certolizumab pegol in early rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.*2020 23(3):316-324. doi: 10.1111/1756-185X.13780. Epub 2020 Jan 19.
- 3) Tanaka Y, Oba K, Koike T, Miyasaka N, Mimori T, Takeuchi T, Hirata S, Tanaka E, Yasuoka H, Kaneko Y, Murakami K, Koga T, Nakano K, Amano K, Ushio K, Atsumi T, Inoo M, Hatta K, Mizuki S, Nagaoka S, Tsunoda S, Dobashi H, Horie N, Sato N. Sustained discontinuation of infliximab with a raising-dose strategy after obtaining remission in patients with rheumatoid arthritis: the RRRR study, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.*2019 79(1):94-102. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216169. Epub 2019 Oct 19.
- 4) Kojima M, Nakayama T, Tsutani K, Igarashi A, Kojima T, Suzuki S, Miyasaka N, Yamanaka H. Epidemiological characteristics of rheumatoid arthritis in Japan: Prevalence estimates using a nationwide population-based questionnaire survey. *Mod Rheumatol.*2019 14:1-7. doi: 10.1080/14397595.2019.1682776. [Epub ahead of print]
- 5) Takada K, Katada Y, Ito S, Hayashi T, Kishi J, Itoh K, Yamashita H, Hirakata M, Kawahata K, Kawakami A, Watanabe N, Atsumi T, Takasaki Y, Miyasaka N. Impact of adding tacrolimus to initial treatment of interstitial pneumonitis in polymyositis/dermatomyositis: a single-arm clinical trial. *Rheumatology (Oxford).*2019 pii: kez394. doi: 10.1093/rheumatology/kez394. [Epub ahead of print]
- 6) Miyabe C, Miyabe Y, Nagai J, Miura NN, Ohno N, Chun J, Tsuboi R, Ueda H, Miyasaka M, Miyasaka N, Nanki T. Abrogation of lysophosphatidic acid receptor 1 ameliorates murine vasculitis. *Arthritis Res Ther.*2019 21(1):191. doi: 10.1186/s13075-019-1973-0.
- 7) Yasuoka H, Hirata S, Nagasawa H, Tanaka E, Miyasaka N, Yamanaka H, Yamamoto K, Yokota I, Atsumi T, Takeuch. Predictive value of serum amyloid a levels for requirement of concomitant methotrexate in tocilizumab initiation: A post hoc analysis of the SURPRISE study. *Mod Rheumatol.*2019 7:1-8. doi: 10.1080/14397595.2019.1621026. [Epub ahead of print]
- 8) Takeuchi T, Miyasaka N, Pedersen R, Sugiyama N, Hirose T. Radiographic and

- clinical outcomes following etanercept monotherapy in Japanese methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*.2019 30(2):259-268. doi: 10.1080/14397595.2019.1589918. Epub 2019 Mar 29.
- 9) 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*.2019 29(5):788-794. doi: 10.1080/14397595.2018.1519889.
- 10) 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*.201929(5):737-746. doi: 10.1080/14397595.2018.1510759.
2. 書籍
- 【楠 進】
- 1) 寒川真、楠 進. 補体を標的とした神経免疫疾患の新規治療. Annual Review神経2019. 中外医学社.2020.
- 2) 楠 進. 多巣性運動性ニューロパチー. 今日の治療指針2020. 医学書院
- 3) 寒川真、楠 進. GBS/CIDP/抗MAG抗体関連ニューロパチー. しびれを診るーエキスパートのアプローチ. 中外医学社.
3. 学会発表
- 【楠 進】
- 1) Kuwahara M, Matsui T, Yoshikawa K, Yamana M, Fukumoto Y, Kaida K, Kusunoki S. Clinical subtypes and anti-glycolipid antibodies in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. PNS Annual Meeting 2019 Genova Italy. June 22-25, 2019.
- 2) Samukawa M, Sakata H, Taniguchi Y, Morikawa M, Yamagishi Y, Kawai S, Hamada Y, Kuwahara M, Takeuchi H, Mitsui Y, Oka N, Kusunoki S. The variety of peripheral neuropathies in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. PNS Annual Meeting 2019. Genova Italy. June 22-25, 2019.
- 3) Yoshikawa K, Morikawa M, Kuwahara M, Kusunoki S. Different clinical findings between anti-GQ1b antibody-positive and -negative Bickerstaff Brainstem Encephalitis. PNS Annual Meeting 2019. Genova Italy. June 22-25, 2019.
- 4) Samukawa M, Hirano M, Saigoh K, Kawai S, Hamada Y, Takahashi D, Nakamura Y, Kusunoki S. CTA/CTG repeat sizes affect age at onset and phenotype in SCA8. 60th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology. Osaka, Japan. May 22-25,2019.
- 5) Hirano M, Samukawa M, Isono C, Saigoh K, Nakamura Y, Kusunoki S. Non-coding repeats in the ATXN8OS gene are expanded in amyotrophic lateral sclerosis in Japan. 60th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology. Osaka, Japan. May 22-25,2019.
- 6) Yagi Y, Iida S, Kanouchi T, Kusunoki S, Sobue G, Kaji R, Kuwabara S, Yokota T, Glovenin-I CIDP Study Group. Maintenance treatment with IVIg for CIDP can prevent disease progression. 60th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology. Osaka, Japan. May 22-25,2019.
- 7) Ogata H, Yamasaki R, Kadoya M, Kaida K, Matsui M, Kuwabara S, Kusunoki S, Isobe N, Kira J. The first nationwide survey results of IgG4 antineurofascin 155 (NF155) antibody-positive neuropathy. 60th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology. Osaka, Japan. May 22-25,2019.
- 8) Yamasaki R, Ogata H, Zhang X, Machida A, Morimoto N, Kaida K, Masuda T, Ando Y, Kuwahara M, Kusunoki S, Kira J. CSF cytokine profile and HLA haplotype in IgG4 antineurofascin 155 (NF155) antibody-positive CIDP. 60th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology. Osaka, Japan. May 22-25,2019.
- 9) 楠 進. 免疫性ニューロパチー抗糖脂質抗体；これまでとこれから. 第60回日本神経学会学術大会. 大阪. 2019年5月22日～25日.

- 10) 宮本勝一、楠 進. 疾患修飾薬を使用しない多発性硬化症の経過. 第60回日本神経学会学術大会. 大阪. 2019年5月22日～25日.
- 11) 内田信彰、楠 進、桑原聡、森雅裕、清水潤、清水優子、園生雅弘、田中正美、中辻裕司、新野正明、河内泉、野村恭一、藤原一男、松尾秀徳、渡邊修、松井真. 多発性硬化症における重症度評価にはどのような尺度を用いるべきか. 第60回日本神経学会学術大会. 大阪. 2019年5月22日～25日.
- 12) 吉川恵輔、桑原基、森川みゆき、楠 進. 抗GQ1b関連抗体陽性Bickerstaff脳幹脳炎の臨床的特徴. 第60回日本神経学会学術大会. 大阪. 2019年5月22日～25日.
- 13) 磯野千春、平野牧人、福田寛二、中村雄作、楠 進. 筋萎縮性側索硬化症における遺伝子異常と発症部位別の球麻痺進行の検討. 第60回日本神経学会学術大会. 大阪. 2019年5月22日～25日.
- 14) 池田昇平、深見祐樹、仁紫了爾、川頭祐一、飯島正博、小池春樹、楠 進、勝野雅央、祖父江元、CIDP-Jコンソーシアム. CIDP-Jのまとめ. 第30回日本末梢神経学会学術集会. 金沢. 2019年8月23日～24日.
- 15) 桑原基、吉川恵輔、森川みゆき、稲田莉乃、寒川真、平野牧人、楠 進. 当院外来における慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー患者の免疫グロブリン静注療法の現状. 第30回日本末梢神経学会学術集会. 金沢. 2019年8月23日～24日.
- 16) 緒方英紀、山崎亮、磯部紀子、角谷真人、海田賢一、松井真、桑原聡、楠 進、吉良潤一. 抗neurofascin 155抗体関連ニューロパチー全国調査結果. 第31回日本神経免疫学会学術集会. 千葉. 2019年9月26日～27日.
- 17) 桑原 基、松井太郎、吉川恵輔、山名正樹、福本雄太、海田賢一、楠 進. 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーにおける臨床病型と自己抗体. 第31回日本神経免疫学会学術集会. 千葉. 2019年9月26日～27日.
- 18) 小池浩太郎、奥野龍禎、細道一善、木下允、細川明子、宮本勝一、井ノ上逸朗、楠 進、岡田随象、望月秀樹. NGS-based HLA analysis identified the immunological background of MS and NMOSD in Japanese. 第31回日本神経免疫学会学術集会. 千葉. 2019年9月26日～27日.
- 19) 宮本勝一、楠 進. 抗ナタリズマブ抗体が陰転化した多発性硬化症の症例. 第31回日本神経免疫学会学術集会. 千葉. 2019年9月26日～27日.
- 20) 平野牧人、磯野千春、上野周一、中村雄作、楠 進. パーキンソン病の嚥下障害に対するレボドパとロチゴチンの効果比較. 第37回日本神経治療学会学術集会. 横浜. 2019年11月5日～7日.
- 21) 寒川真、寺山敦之、森川みゆき、山岸裕子、楠 進. エクリズマブ導入時に肺炎を発症したが最終的に導入し得た高齢発症重症筋無力症の1例. 第37回日本神経治療学会学術集会. 横浜. 2019年11月5日～7日.

H. 知的所有権の出願・取得状況

なし