

## 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 消化器内科学 名誉教授

研究分担者 井田博幸 東京慈恵会医科大学 小児科学講座 講座担当教授/病院長/大学理事

研究分担者 楠 進 近畿大学医学部 神経内科 客員教授

研究分担者 宮坂信之 東京医科歯科大学 膠原病・リウマチ内科学 名誉教授

### 研究要旨

平成 27 年 1 月に施行された「難病法」においては、医療費助成の対象者について、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ている。このため、各指定難病ごとに重症度基準（医療費助成基準）が策定され、医療費助成の可否の基準となっている。しかしながら、この重症度基準は、各難病研究班が個別に策定しているため、各疾病間で重症度基準のレベルに差がみられており、公平性を欠くとの意見が出されている。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基準（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、重症度基準（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。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基準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。

### 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」）が施行されたが、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基準（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 6 年間で指定難病は 333 疾患となったが、各疾患の重症度基準（医療費助成基準）については、毎年対象疾病の追加時に、各疾病ごとに各難病研究班において個別に検討されて策定されている。このため各指定難

病それぞれに個別の重症度基準（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

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。

## B. 研究方法

### 1. 各指定難病の疾患群の整理

現在の指定難病の疾患群について再検討をおこなった。

### 2. 各指定難病を各疾患群へ分類する方法の検討

各指定難病を各疾患群に分類する際の方策について検討した。

### 3. 各指定難病を各疾患群へ分類する試み

上記2.の方針に基づき、問題点のある指定難病について、各疾患群への分類を試みた。

### 4. 各指定難病の重症度基準（医療費助成基準）についての問題点の整理と今後の展望

指定難病の重症度基準についての様々な問題点を検討した。特に医療費助成についての公平性の担保について、今後のあるべき方向性について検討をおこなった。

（倫理面への配慮）

特になし

## C. 研究結果及びD. 考察

### 1. 各指定難病の疾患群の整理

現在、指定難病は15疾患群に分類されているが、形成外科疾患は数も少なく、整形外科疾患などへ分類することが可能であることから、これをなくして、14疾患群とすることが適切と考えられた。一方、難病情報センターの分類については、本制度の分類と多少異なっており、15疾患群に分類されているが、このうち耳鼻科系疾患と聴覚・平衡機能系疾患を耳鼻咽喉科疾患として統一させ、14疾患群とすることが

適切と考えられた。これによって、指定難病の疾患群分類と、難病情報センターの疾患群分類は一致することになる。

## 2. 各指定難病を各疾患群に分類する方法の検討

a. 各指定難病を各疾患群に分類する際には、まず、最も適切な疾患群（1疾患群）に分類することを試みるが、1疾患群のみに分類することが困難な場合は、2疾患群に重複させることも可能とすべきと考えられた（現在すでに3疾患が2疾患群に分類されている：MCTD、アッシャー症候群、好酸球性副鼻腔炎）。その際、2つの重症度基準を設定した場合、いずれかの重症度基準（医療費助成基準）を満たした場合に医療費助成の適応とすべき、と考えられた。

b. 多くの疾患で構成される指定難病（ライソゾーム病、ミトコンドリア病、ジュベール症候群、遺伝性自己炎症疾患、先天異常症候群、原発性免疫不全症候群、全身性アミロイドーシスなど）について、1：特に成人の場合、別の疾患として独立させたほうが良いと思われる疾患がある[ネフロン漏、髄質嚢胞腎、ミトコンドリア心筋症など]、2：逆に、独立した指定難病が、これらの疾患に重複して分類されている例がある[例：レーベル遺伝性視神経症（302）とミトコンドリア病]、3：告示病名以外の病名として別の指定難病に記載されている例がある[22q11.2欠失症候群(203)]、4：原発性免疫不全症候群(65)の中に多数の疾患が含まれている一方、その中の22q11.2欠失症候群(203)などが別途、個別に分類されている例がある、5：遺伝性自己炎症症候群(325)の中に複数の疾患が含まれているが、本疾患に含まれると考えられ

る、クリオピリン関連周期熱症候群(106)、TNF 受容体関連周期症候群(108)、ブラウ症候群(110)などは個別に分類されている、などの問題点が指摘された。

- c. 今後、新たな疾患群に再分類されることによって、従来重症度分類を作成してきた研究班の専門性とは異なる疾患群に分類されることが生じる可能性が指摘された（皮膚科疾患から免疫疾患へ、など）。これについては、当面は従来の研究班で担当を継続し、適宜、研究班メンバーの改変などを検討する、という方法も考慮すべきと考えられた。

### 3. 各指定難病を各疾患群へ分類する試み

上記2.の方針に基づき、問題点が指摘されている指定難病について、各疾患群への分類を試みた。その結果、以下のような試案がまとめられた（数字は指定難病の番号）。

- |   |  |
|---|--|
| <p>16 クロウ深瀬：神経疾患</p> <p>19 ライソゾーム病：代謝疾患<br/>・ファブリ病は循環器、腎臓疾患??（当面このまま）</p> <p>21 ミトコンドリア病：代謝疾患<br/>・レーベル氏病は別に302として独立しているが、重症度分類が異なっている。臨床調査個人票ではレーバー病となっている（21からはずすべき）。<br/>・ミトコンドリア心筋症は循環器疾患、MELAS, MERRFは神経筋疾患、また腎領域ではミトコンドリア腎症という疾患単位で扱っている（腎疾患へ）</p> <p>28 全身性アミロイドーシス<br/>：代謝疾患、循環器疾患も?</p> <p>40 高安病：免疫疾患</p> <p>47 バージャー病：循環器疾患</p> <p>51 全身性強皮症</p> | <p>52 混合性結合組織病：免疫疾患</p> <p>79 家族性高コレステロール血症<br/>：代謝疾患、循環器疾患も追加?</p> <p>84 サルコイドーシス<br/>：呼吸器疾患、免疫疾患、循環器疾患も追加?</p> <p>86 肺動脈性肺高血圧症<br/>：呼吸器疾患、循環器疾患</p> <p>88 慢性血栓塞栓性肺高血圧症<br/>：循環器疾患、呼吸器疾患</p> <p>106 クリオピリン関連周期熱症候群<br/>：325に移行</p> <p>108 TNF 受容体関連周期性症候群<br/>：325に移行</p> <p>109 非典型型溶結性尿毒症症候群<br/>：腎泌尿器科疾患、血液疾患も追加?</p> <p>110 ブラウ症候群：325へ</p> <p>121 神経フェリチン症<br/>：120 遺伝性ジストニアの告示病名以外の病名と重複</p> <p>158 結節性硬化症<br/>：現在は神経・筋疾患、<br/>・過誤腫などあり染色体・遺伝子異常疾患が適切?</p> <p>159 色素性乾皮症：皮膚結合織疾患</p> <p>164 眼皮膚白皮症<br/>：眼科疾患、皮膚結合織疾患</p> <p>167 マルフアン症候群：循環器疾患<br/>・診断基準は「遺伝子・染色体研究班」で作成。</p> <p>168 エーラスダンロス症候群<br/>：染色体・遺伝子異常</p> <p>170 オクシピタル・ホーン症候群<br/>：染色体・遺伝子異常</p> <p>174 那須・コハラ病<br/>：染色体・遺伝子異常</p> <p>177 ジュベール症候群関連疾患<br/>：染色体・遺伝子異常、</p> |
|---|--|

- ・現在は神経・筋疾患に入っている？
- ・腎疾患領域では、ネフロン癆と髄質嚢胞腎はジュベール症候群とは別にあつかっており、髄質嚢胞腎は常染色体優性尿細管間質性腎疾患 (ADTKD) の中に分類している。
- 179 ウィリアムズ症候群  
: 染色体・遺伝子異常、循環器疾患
- 181 クルーゾン症候群  
: 耳鼻咽喉科疾患
- 182 アペール症候群: 耳鼻咽喉科疾患
- 183 ファイファー症候群  
: 耳鼻咽喉科疾患
- 184 アントレー・ビクスラー症候群  
: 耳鼻咽喉科疾患
- 186 ロスムンド・トムソン症候群  
: 染色体・遺伝子異常
- 188 多脾症候群: 循環器疾患
- 189 無脾症候群: 循環器疾患
- 191 ウェルナー症候群  
: 染色体・遺伝子異常、内分泌疾患
- 192 コケイン症候群  
: 染色体・遺伝子異常
- 193 プラダヴィリ症候群: 内分泌疾患
- 195 ヌーナン症候群  
: 染色体・遺伝子異常
- 203 22q11.2 欠失症候群  
: 染色体・遺伝子異常  
・65 原発性免疫不全症候群の告示病名以外の病名と重複
- 227 オスラー病  
: 染色体・遺伝子異常、呼吸器疾患
- 232 カーニー症候群: 内分泌疾患
- 238 ビタミンD抵抗性くる病／骨軟化症  
: 内分泌疾患
- 239 ビタミンD依存性くる病／骨軟化症  
: 内分泌疾患
- 263 脳腱黄色腫症: 神経疾患
- 265 脂肪萎縮症: 内分泌疾患
- 266. 家族性地中海熱: 325へ
- 267 高IgD症候群: 325へ
- 268 中條・西村症候群: 325へ
- 269 化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群: 325へ
- 270 慢性再発性多発性骨髄炎  
: 免疫疾患、骨関節疾患
- 271 強直性脊椎炎  
: 免疫疾患、骨関節疾患
- 276 軟骨無形性症: 骨・関節疾患
- 277 リンパ管腫症／ゴーム病  
: 呼吸器疾患
- 278 巨大リンパ管奇形  
: 染色体・遺伝子異常
- 280 巨大静脈奇形、巨大動脈奇形  
: 循環器疾患
- 287 エプスタイン症候群  
: 循環器疾患
- 288 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症  
: 血液疾患
- 290 非特異性多発性小腸潰瘍症  
: 消化器疾患  
・165と同じ遺伝子変異
- 294 先天性横隔膜ヘルニア: 呼吸器疾患
- 297 アラジール症候群: 消化器疾患
- 299 嚢胞性繊維症  
: 呼吸器疾患、消化器疾患
- 301 アシャー症候群  
: 耳鼻咽喉科、眼科系疾患
- 302 レーベル遺伝性視神経症: 眼科疾患
- 306 好酸球性副鼻腔炎: 耳鼻咽喉科
- 307 カナバン病  
: 神経筋疾患、染色体・遺伝子異常
- 310 先天異常症候群  
: 染色体・遺伝子異常  
・先天性腎奇形は腎疾患
- 320 先天性 GPI 欠損症: 神経疾患
- 326 大理石病  
: 染色体・遺伝子異常、代謝疾患

・骨・関節疾患が適切

330 先天性気管狭窄症／先天性声門下狭窄症

：耳鼻咽喉科疾患、呼吸器疾患

332 膠様滴状角膜ジストロフィー

：眼科疾患

333 ハッチンソン・ギルフォード症候群

：染色体・遺伝子異常疾患

注) 従来、先天奇形、という分類があったが、「奇形」という表現がよくないという理由で、これらの多くは、「染色体または遺伝子に変化をとる症候群」に分類されている。ただし、遺伝子異常が明らかでない疾患も存在する。

#### 4. 各指定難病の重症度分類（医療費助成基準）についての問題点の整理と今後の展望

- a. 各指定難病の疾患群分類については、上記3.の結果に基づいて、まず各班に最も適切と思われる疾患群を提示し、その上でどうしても単一の疾患群に分類できない場合は、複数の疾患群を考慮することが望まれる。
- b. 公平性の推進、医療費助成判定作業の簡素化に鑑み、指定難病全体に共通の重症度基準を考慮することも必要であると思われる(mRS, BI, EQ-5Dなど)。
- c. 本指定難病制度の重症度分類（重症度基準）は、必ずしもわが国の学会、さらには国際的に認められたものではないので、現場で少なからず混乱が生じている。したがって、本指定難病制度のための重症度基準（医療費助成基準）と、実際の診療に必要な重症度分類は分けて考えてはどうか、という意見が出された。すなわち、重症度分類は、本指定難病制度にとらわれず、実際の医療・医学のためのものとし、一方、本制度の重症度基準（医療費助成基準）は、医療費助成のためのものとして、簡素化、均てん化をはかる、という方

策が好ましいとの意見がだされた。

- d. 各疾患群ごとの代表的な重症度基準（医療費助成基準）について、そのburdenをできるだけ統一させることが必要である。そのために、referenceとしてmRSを用いて、他の重症度基準をそれに合わせていくという方法も考えられる（例：mRS 3がNYHA IIに該当）。
- e. 上記c.と関連して、現在、世界的に認知されている、あるいは国内でも広く普及している重症度分類を（クローン病の重症度分類など）、医療費助成のための重症度基準として用いることもありうるとの意見も出された。ただし、その場合、できるだけ簡素化されたものが好ましい、さらに均てん化も考慮する必要があると考えられた。
- f. 疾患群を見直すことによって、現在とは異なる疾患群に分類されることになる疾患の、今後の診断基準、重症度分類、情報センターの概要、解説などの改定については、各研究班の改変に合わせて、継続性も勘案の上、依頼する必要があると考えられた。
- g. 各疾患群に共通の重症度基準については、該当の学会に取りまとめを依頼することも考慮する必要があると考えられた（例えば、内分泌疾患の場合、間脳下垂体研究班、ホルモン受容体機構異常班、副腎ホルモン産生異常班、内分泌学会などでとりまとめてもらう）。
- h. 多くの指定難病において、病因病態の解明、治療法の進展が著しいため、難病情報センターのホームページの、一般向け、医療者向けの「解説、概要」の定期的なバージョンアップが必要となる。この点特に「医療者向け」の改訂については、指定難病検討委員会の承認が必要となっているため（局長

通知)、指定難病委員会を介した各研究班への依頼など、改訂を容易におこなうための具体的方策が必要であると考えられた。加えて、指定難病の概要、解説、臨床調査個人票適改訂を適切に遂行するための部門の設置が必要である(場所、人)と考えられた。

## E. 結論

指定難病制度における、医療費助成制度の公平性を担保するために、特に重症度基準(医療費助成基準)の在り方について検討をおこなった。その結果、少なくとも各疾患群ごとの共通した基準が必要と考えられた。また本指定難病制度の重症度基準(医療費助成基準)と、実際の医療・医学のための重症度分類は、分けて考えてはどうか、という意見がだされた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 【千葉 勉】

- 1) Zhu Y, Cui G, Miyauchi E, Nakanishi Y, Mukohira H, Shimba A, Abe S, Tani-ichi S, Hara T, Nakase H, Chiba T, Sehara-Fujisawa A, Seno H, Ohono H, Ikuta K. Intestinal epithelial cell-derived IL-15 determines local maintenance and maturation of intraepithelial lymphocytes in the intestine. *Int Immunol* ,2020 May 8;32(5):307-319. doi: 10.1093/intimm/dxz082.
- 2) Shiokawa M, Kodama Y, Chiba T: Different frequencies of antibody responses in IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol* . 2020 Sep;72(9):1584-1585. doi: 10.1002/art.41393.
- 3) Sankoda N, Tanabe W, Tanaka A, Shibata H, Woltjen K, Chiba T, Haga H, Sakai Y, Mandai M, Yamamoto T, Yamada Y, Uemoto S, Kawaguchi Y: Epithelial expression of Gata 4 and Sox2 regulates specification of the squamous-columnar junction via MAPK/ERK signaling in mice. *Nat Commun* 2021 Jan

25;12(1):560. doi: 10.1038/s41467-021-20906-0.

- 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* 2021 Jan;31(1):235-240. doi: 10.1080/14397595.2019.1703522.

#### 【井田 博幸】

- 1) Miwa S, Watabe A, Shimada Y, Higuchi T, Kobayashi H, Fukuda T, Kato F, Ida H, et al: Efficient engraftment of genetically modified cells is necessary to ameliorate central nervous system involvement of murine model of mucopolysaccharidosis type II by hematopoietic stem cell targeted gene therapy. *Mol Genet Metab*. 2020,130:262-273.
- 2) Wada M, Shimada Y, Izuka S, Ishii N, Hiraki H, Tachibana T, Maeda K, Saito M, Arakawa S, Ishimoto T, Ida H, et al: Ex vivo gene therapy treats bone complications of mucopolysaccharidosis type II mouse models through bone remodeling reactivation. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2020 .19:261-274.

#### 【楠 進】

- 1) Hirano M, Isono C, Samukawa M, Fukuda K, Kusunoki S: Rasagiline monotherapy improves swallowing in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*.2020 78:98-99.
- 2) Yoshikawa K, Kuwahara M, Morikawa M, Kusunoki S: Bickerstaff brainstem encephalitis with or without anti-GQ1b antibody. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*.2020 7:e889.
- 3) Yoshimura H, Togo M, Ishii J, Ishiyama H, Tamura R, Kimura M, Kuroda T, Kusunoki S, Kawamoto M, Kohara N: Electroencephalographic findings in Bickerstaff's brainstem encephalitis: A possible reflection of the dysfunction of the ascending reticular activating system. *Clin Neurophysiol Pract*.2020 6:29-35.

- 4) Inada R, Hirano M, Oka N, Samukawa M, Saigoh K, Suzuki H, Udaka F, Hashiguchi A, Takashima H, Hamada Y, Nakamura Y, Kusunoki S: Phenotypic and molecular diversities of spinocerebellar ataxia type 2 in Japan. *J Neurol*.2021 Online ahead of print.
- 5) Kusunoki S: CSF sphingomyelin: possible biomarker of demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021 92:232.

【宮坂 信之】

- 1) 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 randomised controlled study (the second year of the SURPRISE study). *Ann Rheum Dis* 2020 Sep;77(9): 1268-1275.
- 2) 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].
- 3) 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.

2. 書籍

【井田 博幸】

- 1) 井田博幸. リピドーシス. 新臨床内科学第10版.780-784.医学書院.2020.

- 2) 井田博幸. 先天代謝異常 Gaucher病. 今日の小児治療指針 第17版.199-200.医学書院.2020.

【楠 進】

- 1) 楠 進. 神経筋疾患における糖脂質抗体測定. Annual Review神経2020. 中外医学社.2020.
3. 学会発表

【楠 進】

- 1) 桑原 基、福本雄太、吉川恵輔、寒川 真、楠 進. 免疫チェックポイント阻害薬による脱髄性ニューロパチーの特徴. 第31回日本末梢神経学会学術集会. 2020年9月11日-12日, 千葉 (Web開催) .

G. 知的所有権の出願・取得状況

なし