

### 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 宮坂 信之 東京医科歯科大学 医歯学総合研究科 膠原病・リウマチ内科学  
非常勤講師/名誉教授
- 研究分担者 山科 章 桐生大学/桐生大学短期大学部 医療保健学部/看護学科  
副学長、医療保健学部長/看護学科教授
- 研究分担者 小崎 健次郎 慶應義塾大学 医学部 教授
- 研究分担者 錦織 千佳子 神戸大学 大学院医学研究科 非常勤講師/客員教授
- 研究分担者 塚本 達雄 公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院  
医学研究所内分泌・代謝・腎臓研究部 研究主幹/腎臓内科 主任部長
- 研究分担者 直江 知樹 独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター 名誉院長
- 研究分担者 千原 和夫 社会医療法人愛仁会明石医療センター 糖尿病・内分泌内科 参事/主任部長
- 研究分担者 飯野 ゆき子 自治医科大学 医学部 名誉教授/客員教授
- 研究分担者 中村 誠 神戸大学 大学院医学系研究科 教授
- 研究分担者 平井 豊博 京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 教授
- 研究分担者 松田 秀一 京都大学大学院 医学研究科 教授
- 研究分担者 佐々木 秀直 国立大学法人北海道大学 大学院医学研究院 名誉教授
- 研究分担者 戸田 達史 東京大学 医学部附属病院 教授

#### 研究要旨

平成 27 年 1 月に施行された「難病法」では、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対して医療費助成が支給されることとした。このため、各指定難病に重症度基準（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、現在の各指定難病の重症度基準（医療費助成基準）について、その公平化を検討した。その結果、14 疾患群についてそれぞれ共通の重症度基準を適応できる可能性が考えられた。ただし、その基準作りはあくまで科学的根拠に基づいておこなわれるべきであること、すなわち、統一した重症度基準を適応できる疾患、できない疾患について、しっかりと医学的な理由を示す必要があることが確認された。さらに各疾患にはそれぞれ独自性が存在するため、すべての重症度基準を統一させることについては慎重であるべきとも考えられた。

一方、医学・医療の長足の進歩により、難病情報センターの「一般向け情報」の改訂が必要となった。このため今回、難病情報センターでは各研究班に「一般向け情報」の見直しを依頼し、本班では各班から提出された見直し案に対してチェックを行った。難病情報センターへの研究班からの見直し案の提出、さらにはそれに対する本班員のコメントへの回答は非常によく、改訂作業はおおむね順調に行

われた。

今回の重症度基準の検討事項は、新たな指定難病を選定する際の基準、考え方、重症度基準を決める際の指針（各臓器ごとの重症度基準の基本）として活用できると考えられた。そしてこのような方向性を促進するためには、厚労省、難病情報センター、指定難病委員会、さらには本研究班、また各疾患研究班間の緊密な連携が重要であると考えられた

## 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、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 8 年間で指定難病は 338 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、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。その結果、それぞれの疾患における医療費助成の基準の程度に差が存在することとなり、特に患者団体等から、「助成基準の不公平性」が指摘されてきた。そこで本分科会では、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、各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を検討してきた。具体的には、すべての指定難病について、特に疾患群ごとに共通した重症度基準が設定できないかどうかを検討してきた。そして昨年度は、特に循環器疾患、腎泌尿器疾患、消化器疾患について、より公平な重症度基準の策定を試みた。そこで今年度は 14 疾患群すべてについて同様の検討をおこなった。

一方、指定難病の情報については、難病情報センターのホームページに「患者向け情報」

「医療従事者向け情報」として公開されているが、本情報は現在、医師、患者双方が極めて多数利用しており（月間 300-400 万件）、広く活用されている。しかしながら指定難病では、医療・医学の長足の進歩によって、疾患の原因解明、治療法の進歩などが著しく早い速度で進んでおり、重症度基準や診断基準を含めて、up to date な変更が必要となってきた。この難病情報センターの情報のうち、「医療従事者向け情報」については、今年度、厚労省の指定難病委員会（水澤委員長）において指定難病の病名、重症度基準、診断基準の見直しが行われ（180 疾患）、

[https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_25626.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_25626.html) 資料 1-1 本委員会として指定難病の診断基準等のアップデート案が妥当とされた疾病（一覧表）。これについてはすでに難病情報センターのホームページにアップされている。一方、上記と同じ理由により「一般向け情報」の改訂も必要となった。このため今回難病情報センターでは、各研究班に、一般向け情報の見直しを依頼した。具体的には「病気の解説」「よくある質問」について、各研究班に見直しの依頼を行ったが、本分科会では、その見直し案について本分科会メンバーが専門分野ごとにチェックをおこなった。

## B. 研究方法

### 1. 難病情報センター・ホームページの「一般向け情報」の改訂作業

今回難病情報センターでは、ホームページの、各指定難病の「一般向け情報」の改訂作業をおこなった。具体的には「病気の解説」「よくある質問」について、各疾患研

究班に見直しの依頼を行ったが、本分科会では、各疾患研究班から提出された見直し案について、本分科会メンバーが専門分野ごとにすべての難病についてチェックをおこなった。その後、難病情報センターでは本分科会のチェック（意見）を各疾患研究班に送付して再検討を依頼し、各研究班はそれに基づいて最終案を提出した。

## 2. 各疾患群の重症度基準（医療費助成基準） についての問題点の整理と提案

指定難病 14 疾患群の重症度基準について、現行の重症度基準の問題点などを様々な角度から検討した。その上で疾患群ごとに共通の重症度基準を設定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. 難病情報センター・ホームページの「一般向け情報」の改訂作業

a. 難病情報センターの情報のうち、医療従事者向けの情報については、今年度、厚労省の指定難病委員会（水澤委員長）において指定難病の病名、重症度基準、診断基準の見直しが行われた（180 疾患）。これについてはすでに難病情報センターのホームページに「医療従事者向けの解説」としてアップされている。

[https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_25626.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_25626.html)

資料 1-1 本委員会として指定難病の診断基準等のアップデート案が妥当とされた疾病（一覧表）

b. 今回難病情報センターでは、各研究班に対して「一般向け情報」の見直しを依頼した。具体的には「一般向け情報」の「病気の解説」「よくある質問」について、各研究班に見直しを依頼し、その後各班から提出された見直し案に対して、本班員メンバーがそれぞれ各専門分野についてチェックを行った。そしてこの分科会メ

ンバーからの意見（チェック）を各研究班に送付し最終案を集積した。

c. その結果、難病情報センターへの研究班からの見直し案の提出、さらにはそれに対する本班員のコメントへの回答は非常によく、更新作業はおおむね順調に行われた。本改訂版はすでに難病情報センターのホームページに掲載されている。

d. 難病情報センターホームページの情報については、上記のように「一般向け情報」と「医療従事者向け情報」とが併記されているが、今まで前者については難病情報センターが独自に編集・掲載し、後者は厚労省が局長通知として決定したものを掲載していた。このため両者の記載に齟齬が見られることがあった。また特に局長通知については数年に一度の頻度で改訂されていたために、昨今の遺伝子変異の発見や、新しい医薬の導入など、医学・医療の長足の進歩に対応できていないという問題点があった。今後はこれら、「一般向け情報」と「医療従事者向け情報」の整合性への配慮、またこれら情報のタイムリーな update に留意することが必要であり、そのためには、厚労省、難病情報センター、指定難病委員会、さらには本研究班、また各疾患研究班間の緊密な連携が重要であると考えられた。

## 2. 各疾患群の重症度基準（医療費助成基準） についての問題点の整理と提案

（別添資料 1、2）

### a. 循環器疾患 27 疾患（山科班員）

あ) 基本的に多くの疾患について、NYHA2 度以上、で統一できると思われた（20 疾患）

い) 心筋症（57-59）については、NYHA 分類に加えて、不整脈、BNP、入院歴の要素の考慮が必要と思われた。

う) 279-281 は単純な循環器疾患ではないため、原則 mRS を適応できる。

え) 小児は別立てにする必要のある疾患が

- 多い (207-217, 311-314)
- お) バージャー病についてはバージャー病重症度分類が用いられている。
- か) 肺動脈性高血圧症、慢性血栓性肺動脈高血圧症 (86, 88) は呼吸器疾患となっているが、実際には循環器科が診療していることが多い (特に88)。この点 NYHA 分類と NYHA/WHO-PH 分類の整合性を取る必要がある (特に86と88の基準の整合性) と思われた。
- b. 腎・泌尿器科疾患 15 疾患 (塚本班員)**
- あ) 多くの疾患に CKD 分類が適応できると考えられた (12/15 疾患)
- う) 同時に蛋白尿が基準に含まれる疾患が多いが (0.5g/day と 0.5g/g Cre の両方が存在)、一方蛋白尿が入っていない疾患もあり、統一が必要と思われた。
- え) 急性期 (220) や小児期 (222) を分けている疾患がある
- お) CKD 分類に加えて腎生検、腎容積、肺出血、聴力、視力、中枢神経障害、などが加わる疾患が存在する。
- か) aHUS (aHUS 重症度分類)、先天性腎性尿崩症 (腎性尿崩症の診断基準)、間質性膀胱炎 (間質性膀胱炎の重症度分類) の 2 疾患は CKD 分類の適応は困難と考えられる。
- き) aHUS は腎疾患とするのが適切かどうか議論がなされたが、結論として腎疾患でよいとされた。
- く) 全体として、多くの疾患について CKD 分類で重症度分類は可能と考えられた。
- c. 消化器疾患 22 疾患 (千葉班員)**
- あ) 現行の重症度分類はほとんどバラバラであり、共通の基準はない
- い) またそれぞれの重症度にも差が認められる。
- う) 肝胆道疾患 ; 9 疾患, 消化管疾患 ; 11 疾患, 膵疾患 ; 2 疾患あるが、肝疾患、消化管疾患で、それぞれ、ある程度共通の重症度基準を作成することも必要と考えられた [肝胆道疾患は肝不全の程度 (Child-Peugh など)、消化管疾患は栄養障害など]
- え) 小児については、重症度基準を別立てにしている疾患がある。
- d. 眼科疾患 9 疾患 (中村班員)**
- あ) 眼科疾患は基本的に視力と視野で判定できる
- い) 網膜色素変性症、アシャー症候群は視野で判定している
- う) それ以外の疾患は視力で判定している (良好な眼の視力 0.3 未満)
- え) 身障者の認定は、視野と視力を組みあわせて行われている。
- お) 問題点 : 聴力と視力の重症度の整合性は考慮が必要である。
- e. 代謝疾患 43 疾患 (中村班員)**
- あ) 代謝疾患について 43 疾患のうち、日本先天代謝異常学会の重症度評価を使用している疾患 (32 疾患)、疾患独自の分類 (6 疾患)、mRS (3 疾患)、CKD 分類+視力 (1 疾患)、, Barthel Index (1 疾患) となっている。
- い) 先天代謝異常学会の重症度分類の 4 点以上、または複数の項目で合計 3 点以上が対象
- う) 他の領域と共通の指標は同じ評価基準を用いることが可能である (視力、CKD 分類など)。
- え) 一部を除いて、上記の日本先天代謝異常学会の重症度評価、mRS、BI、視力、CKD 分類で対応できる。
- コメント (塚本班員)**
- ミトコンドリア病 (21 番) の中には腎疾患が多いが (例 : ファンコニー症候群、尿細管機能障害、糸球体病変など)、重症度分類のセクション7を CKD 分類とすれば蛋白尿基準も入り、他疾患による腎障害重症度分類と整合性が

とれるため要検討

#### f. 皮膚科疾患 12 疾患 (錦織班員)

あ) 対象疾患は 12 疾患で、各疾患で、また皮膚の発生部位によって表現型や損なわれる機序が大きく異なるので、それぞれが固有の重症度分類を使用している。

い) 既に国際的に用いられている基準で治験も進められており、重症度スコアの変更が難しいケースも存在する (天疱瘡、類天疱瘡)

う) 研究班に疾患群毎に共通でシンプルな重症度基準の作成を検討いただいた。

え) 皮膚疾患は多様であり、統一した重症度基準を作成して適用することは困難な場合が多い。

お) 一方で、統一するとすれば Investigative Global Assessment のような皮膚症状による日常生活、社会生活の障害に特化した評価法を作成して、これを各疾患に適応させることは、一部の疾患において可能と考えられる。

#### g. 血液疾患 14 疾患 (直江班員)

あ) 現状では血球減少性疾患、出血・血栓性疾患のいずれにおいても、様々な基準が設けられている。

い) まず、これら血球減少性疾患群 (特に貧血)、出血・血栓性疾患群でそれぞれ共通の基準が作れないか作業を依頼した。

う) 提案として、身体障害者の障害認定基準 (一般状態、臨床症状、検査所見を総合的に判定) のような基準を設けることもありうる。ただし一般状態の区分に関しては BI や mRS のほうが客観性に優れるかもしれない

え) PNH、TTP などについては独自の基準が必要。また血栓性疾患については共通の基準はかなり困難。

お) 「重症度基準」よりも「医療費助成基準」としたほうがより適切と思われる。

か) 治療の必要性を基準とする考え方もありうるのではないか。

#### h. 呼吸器疾患 14 疾患 (平井班員)

あ) 肺高血圧症関連の 3 疾患 (PAH, CTEPH, PVOD/PCH) については WHO 分類に準じた統一した基準が適応できる可能性があり、循環器疾患の NYHA 分類との整合性も取れると思われる。

い) 酸素分圧、スパイロメトリーなど、呼吸機能検査の成績が使用されている疾患 (85, 89, 228, 229, 230, 231) については、閾値が異なるものや、予後との相関を反映して設定されている疾患がある。

う) 呼吸器だけでなく、多臓器障害をきたす疾患 (84, 89) の重症度をどうするかの問題点がある。

え) 先天性や小児からの移行疾患は別に考える必要があるのではないか

お) 身体障害者の呼吸器機能障害など呼吸困難のスケールとしてよく用いられる修正 MRC (mMRC) と比較すると、呼吸機能障害という観点からは、mRS の 3 以上と、NYHA の 2 以上は一致しない (mRS は厳しすぎるのではないか)。

き) 身体障害者の呼吸器の基準は修正 MRC (mMRC) を用いているが、mRS と mMRS とは必ずしも一致しない。

#### i. 骨・関節疾患 12 疾患 (松田班員)

あ) 骨関節疾患は大きく 5 疾患群に分類できる。

- い) 靭帯骨化症 (68, 69, 70) は整形外科学会の判定基準を使用。mRS との整合性はとれている。
- う) 特発性大腿骨頭壊死 (71) は独自の基準を使用、
- え) 慢性再発性多発性骨髄炎、強直性脊髄炎 (270, 271) は独自の基準を使用。慢性再発性多発性骨髄炎 (270) の「合併症ありの場合重症とする」ことには多少問題あり。NSAID でコントロールできないものを重症とする、もしくは、ADL 評価でも可能かもしれない。
- お) タナトフォリック骨異形成症 (275) は診断イコール重症。
- か) 骨系統疾患 (5疾患) は mRS などを使用している。
- き) 全体に mRS を基準に用いることで大きな問題はないかもしれない。

#### j. 耳鼻咽喉科疾患 10 疾患 (飯野班員)

- あ) 「聴覚平衡機能疾患」とあるが、「耳鼻咽喉科疾患」が適切と思われる。
- い) 10 疾患中 3 疾患は他疾患群と重複している (アシャー症候群、好酸球性副鼻腔炎、先天性気管狭窄症/先天性声門下症候群)。
- う) 聴覚異常の疾患の重症度基準は良聴耳 70 dB 以上となっているが、アルポート症候群、遅発性内リンパ水腫は 40 dB 以上となっており、統一されていない。遅発性リンパ水腫については 3 つの基準すべてを満たす必要があるため聴力を低く設定している。アルポート症候群は訂正の余地あり。
- え) 身障者の基準も 70 dB 以上となっており、70 dB は適切な基準と思われる
- お) 遅発性内リンパ水腫は進行度の要

素が入っている。本疾患の認定患者はあまりいないのではないか？

- か) 好酸球性副鼻腔炎は独自の基準を用いている。
- き) ほとんどの疾患では重症度基準の複数項目のうちどれかを満たせばよいことになっているが、遅発性内リンパ水腫のみ 3 項目すべてを満たす必要がある。
- く) 顔面奇形 (181-184)、気管狭窄症 (330) は mRS が適切と思われる。

#### コメント

- ・小崎班員: クルーズン症候群などの顔面奇形では手術後にてんかん様症状を生じる患者がいるので、これを重症度基準に考慮してもらってはどうか
- ・塚本班員: アルポート症候群については、聴力の基準について、以前にも同様の指摘をしている。改善が必要と思う。

#### k. 内分泌疾患 21 疾患 (千原班員)

- あ) 指定難病対象者は研究にも協力を頂くので、身体障害者の等級や障害認定 (国民・厚生年金保険) の基準より少しハードルが低くても良いのではないか？
- い) 基準はシンプルのほうが良い。色々な臓器に障害が出てくる場合、臓器毎に障害の程度を評価するという考えもあるが、評価が煩雑過ぎることがあるため、病勢 (患者にとって burden が増える) と関係するホルモンのカットオフ値を使用できる場合はその使用を推奨したい。

- う) 従来使用されている「重症度基準」を「医療費助成基準」に置き換えることには賛成。
- え) 内分泌疾患では、申請時に助成基準(重症度基準)を満たしていた患者が治療によって基準を満たさなくなることが多い。したがって軽症高額制度の対象になる旨を事前に周知徹底しておく必要がある。
- お) 現行の重症度基準は以下のようになっている：1. ホルモン・検査のカットオフ値を使用(72-75, 77)、2. 疾患特異的症候を使用(80, 193, 235, 236, 238, 239, 265)、2. カットオフ値及び疾患特異的症候を使用(81-83, 237)、4. 疾患特異的重症度分類を使用(191)、5. mRSを使用(233)、6. その他(76, 78, 232)。

**1. 神経・筋疾患(佐々木班員 戸田班員)**

- あ) 神経・筋疾患は非常に多く、現在まだ作業が進行中である。
- い) 専門医が小児科と内科に分かれており、専門性がかなり異なる。このため小児神経疾患については小児神経学会のほうに依頼している。
- う) 神経疾患ではBIを、筋疾患はmRSを使用していることが多い。
- え) その他、パーキンソン病などはヤールステージを、ハンチントン病は精神症状も加味、多発性硬化症、重症筋無力症などは国際分類を使用している。

**m. 免疫疾患 27疾患 (宮坂班員)**

- あ) 免疫疾患の重症度分類は、現在は6通りに分類される；A：基本的に血管炎症候群の重症度分類(3度以上)(7疾患)：1) 高安動脈炎(指

定難病40)、2) 巨細胞性動脈炎(指定難病41)、3) 結節性多発動脈炎(指定難病42)、4) 顕微鏡的血管炎(指定難病43)、5) 多発血管炎性肉芽腫症(指定難病44)、6) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(指定難病45)、7) 悪性関節リウマチ(指定難病46)； B：独自の重症度分類(15疾患)：1) 原発性抗リン脂質症候群(指定難病48)、2) 全身性エリテマトーデス(指定難病49)、3) 皮膚筋炎/多発性筋炎(指定難病50)、4) 混合性結合組織病(指定難病52)、5) シェーグレン症候群(指定難病53)、6) 成人スチル病(指定難病54)、7) 再発性多発軟骨炎(指定難病55)、8) ベーチェット病(指定難病56) 9) クリオピリン関連周期熱症候群(指定難病106)、10) 若年性関節炎(指定難病107)、11) ブラウ症候群(指定難病110)、12) 中條・西村症候群(指定難病268)、13) 化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群(指定難病269) 14) IgG4 関連疾患(指定難病300)、15) 好酸球性副鼻腔炎(指定難病306)、これらの多くは重症度分類に国際基準があり、それに準じている。

C： 治療に抵抗例でかつ重症例を対象(2疾患)：1) TNF 受容体関連周期性症候群(指定難病108)、2) 家族性地中海熱(指定難病109)。

D： 多臓器疾患であるため、重症度分類は皮膚、肺、心臓、腎、消化管のうち最も重症度スコアが高いものを採用(1疾患)：強皮症(指定難病51)が属する。

E： 炎症の程度を基準としている(1疾患)：高IgD症候群が属する。

F： Bathel Index

を用いている（1疾患）：遺伝性自己炎症疾患が属する。

- い) 免疫疾患の重症度が多様な理由  
免疫疾患の重症度が多様な理由の一つに各疾患間の特異性がある。すなわち血管炎症候群に属する疾患は血管炎という点は共通するが、疾患によって重症度分類の内容が異なる。また、多くの免疫疾患の重症度分類は国際分類に基づいているものが多い。これは文献的エビデンスも高く、治療への反応性及び予後なども関係している。国際基準がない場合も独自の重症度分類が開発され、これまでの使用実績も高い。一方、重症度分類の作成時の概念が主任研究者の間で共有されていなかったことも重症度基準の多様性の大きな要因と思われる、各疾病の研究班の主任研究者は、現行の重症度分類を維持したいという希望が強い。一方、実際に臨床現場で要求されるのは重症度分類ではなく、いわば公費助成基準と言っても良いものであり、医療費（公費）の負担判定に用いられるのが現状である。従って、本来の疾患重症度の判定には使われていないきらいがある。
- う) 重症度分類の多様性の解消のために免疫疾患の重症度分類の多様性には上記のような原因があり、特に各疾患の特異性もあり、すべての疾患の重症度を同一にすることは困難を伴う。しかしながら一方で各疾患の公平性を担保するための公費助成基準も必要である。したがって重症度分類を公費助成基準と言い換えるのも一つの方法であると提言する。重症度基準策定において、各疾患の主任研究者がこのような

共通する概念を共有することが可能であればすべての免疫疾患に応用可能ではないかと思われる。一つの提案として、一部の免疫疾患では Barthel Index や modified Rankin Scale を用いることができる例もありうると思う。

- え) 免疫疾患ではステロイドを使用することが多いが、その副作用が大きな問題となり、重症度基準の作成にも影響を及ぼす可能性がある。
- お) 重症度基準と医療費助成基準の考え方は、もう少し議論を重ねるべきである。

#### n. 染色体・遺伝子異常 32疾患

(小崎班員)

- あ) 古典的な先天性異常症候群 19 疾患について検討を行った。
- い) 多くはmRS、食事・栄養、呼吸、さらに難治性てんかんの基準、心臓病はNYHA分類、腎臓病はCKD分類でほぼまとめられる。一方で疾患特異的な基準が必要な疾患もある。
- う) 多くの疾患では神経症状が基礎となっているので、小児神経疾患との整合性も必要になるとと思われる。

#### E. 結論

1. 医学・医療の長足の進歩により、難病情報センターの「一般向け情報」の改訂が必要となった。このため今回難病情報センターでは各研究班に「一般向け情報」の見直しを依頼したが、本班では各班から提出された見直し案に対してチェックを行った。難病情報センターへの研究班からの見直し案の提出、さらにはそれに対する本班員のコメントへの回答は非常によく、改訂作業はおおむね順調に行われた。
2. 今回難病法の5年後見直しにおいて、厚労省



では指定難病の診断基準、重症度分類の見直しが行われ、局長通知として発表されたが、一方で、難病情報センターの患者向け情報の改訂も行われた。後者は局長通知ではないが、情報センターのホームページには300-400万/月のアクセスがあり汎用されている。したがって、今後厚労省の局長通知と難病情報センターの患者向け情報の整合性を合わせることは非常に重要であり、この点について当班の役割は大きいと考える。

3. 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、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、重症度基準の公平性を確保するために、今後も各疾患群ごとの共通した基準づくりの努力が必要と考えられた。ただしその基準作りはあくまで科学的根拠に基づいておこなわれるべきであること、すなわち統一した重症度基準を適用できる疾患、できない疾患について、しっかりとした医学的根拠を示す必要があることが確認された。さらに各疾患にはそれぞれ独自性が存在するため、すべての重症度基準を統一させることについては慎重であるべきとも考えられた。
4. 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、という意見が多くだされた。
5. 今回の重症度基準の検討事項は、新たな指定難病を選定する際の基準、考え方、重症度基準を決める際の指針（各臓器ごとの重症度基準の基本）として活用できると考えられた。
6. そのためには、厚労省、難病情報センター、指定難病委員会、さらには本研究班、また各疾患研究班間の緊密な連携が重要であると考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 【千葉 勉】

- 1) Muramoto Y, Nihira H, Shiokawa M, Izawa K, Miejiima E, Seno H, Chiba T. Anti-integrin  $\alpha v \beta 6$  antibody as a diagnostic marker for pediatric patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*.163 1091-1097:2022
- 2) Kamada T, Watanabe H, Furuta T, Terao S, Maruyama Y, Kawachi H, Kushima R, Chiba T, Haruma K. Diagnostic criteria and endoscopic and histological findings of autoimmune gastritis in Japan. *JGastroenterology*:2023 Mar;58(3):185-195

#### 【宮坂 信之】

- 1) 健康被害救済制度の運用改善等に関する検討会の取り組みについて一現状と課題  
レギュラトリーサイエンス学会誌、  
13 : 01.15-22 : 2022

#### 【山科 章】

- 1) Asakura M, Ito S, Yamada T, Saito Y, Kimura K, Yamashina A, Hirayama A, Kobayashi Y, Hanatani A, Tsujimoto M, Yasuda S, Abe Y, Higashino Y, Tamaki Y, Sugino H, Niinuma H, Okuhara Y, Koitabashi T, Momomura SI, Asai K, Nomura A, Kawai H, Satoh Y, Yoshikawa T, Hirata KI, Yokoi Y, Tanaka J, Shibata Y, Maejima Y, Tamaki S, Kawata H, Iwahashi N, Kobayashi M, Higuchi Y, Kada A, Yamamoto H, Kitakaze M. Efficacy and Safety of Early Initiation of Eplerenone Treatment in Patients with Acute Heart Failure (EARLIER trial): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022 Feb 16;8(2):108-117. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa132. PMID: 33175088
- 2) Takei Y, Tomiyama H, Tanaka N, Yamashina A, Chikamori T. Association

- Between Insulin Resistance, Oxidative Stress, Sympathetic Activity and Coronary Microvascular Function in Patients With Early Stage Impaired Glucose Metabolism. *Circ J.* 2022 Apr 25;86(5):866-873. doi: 10.1253/circj.CJ-21-0549. Epub 2021 Nov 18. PMID: 34789613
- 3) Shiina K, Takahashi T, Nakano H, Fujii M, Iwasaki Y, Matsumoto C, Yamashina A, Chikamori T, Tomiyama H. Longitudinal Associations between Alcohol Intake and Arterial Stiffness, Pressure Wave Reflection, and Inflammation. *J Atheroscler Thromb.* 2022 Apr 28. doi: 10.5551/jat.63544. Online ahead of print. PMID: 35491101
- 4) Nakano H, Shiina K, Takahashi T, Fujii M, Iwasaki Y, Matsumoto C, Yamashina A, Chikamori T, Tomiyama H. Bidirectional Longitudinal Relationships Between Arterial Stiffness and Hypertension Are Independent of Those Between Arterial Stiffness and Diabetes: A Large-Scale Prospective Observational Study in Employees of a Japanese Company. *J Am Heart Assoc.* 2022 Jul 5;11(13):e025924. doi: 10.1161/JAHA.121.025924. Epub 2022 Jun 29. PMID: 35766280
- 5) Abe S, Haruyama Y, Kobashi G, Toyoda S, Inoue T, Tomiyama H, Ishizu T, Kohro T, Higashi Y, Takase B, Suzuki T, Ueda S, Yamazaki T, Furumoto T, Kario K, Koba S, Takemoto Y, Hano T, Sata M, Ishibashi Y, Node K, Maemura K, Ohya Y, Furukawa T, Ito H, Yamashina A. Effect of Novel Stratified Lipid Risk by "LDL-Window" and Flow-Mediated Dilation on the Prognosis of Coronary Artery Disease Using the FMD-J Study A Data. *Circ J.* 2022 Aug 25;86(9):1444-1454. doi: 10.1253/circj.CJ-21-1068. Epub 2022 Jul 23. PMID: 35871575
- 6) Kumai K, Tomiyama H, Takahashi T, Nakano H, Fujii M, Iwasaki Y, Matsumoto C, Shiina K, Yamashina A, Chikamori T. Longitudinal Association of Arterial Stiffness and Pressure Wave Reflection with Decline of the Cardiac Systolic Performance in Healthy Men. *J Atheroscler Thromb.* 2022 Sep 1;29(9):1342-1351. doi: 10.5551/jat.63099. Epub 2021 Oct 10. PMID: 34629372
- 7) Nakano H, Shiina K, Takahashi T, Fujii M, Iwasaki Y, Matsumoto C, Yamashina A, Chikamori T, Tomiyama H. Bidirectional Longitudinal Relationships Between Arterial Stiffness and Hypertension Are Independent of Those Between Arterial Stiffness and Diabetes: A Large-Scale Prospective Observational Study in Employees of a Japanese Company. *Am Heart Assoc.* 2022 Jul 5;11(13):e025924. doi: 10.1161/JAHA.121.025924.
- 8) Takei Y, Tomiyama H, Higashi Y, Yamashina A, Chikamori T. Association Between Endothelial Dysfunction and Left Ventricular Diastolic Stiffness – Subanalysis of the Flow-Mediated Dilation Japan (FMD-J) Study –CJ-22-0810, DOI <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-22-0810>
- 9) Yamashina A, Nishikori M, Fujimoto H, Oba K. Identification of predictive factors interacting with heart rate reduction for potential beneficial clinical outcomes in chronic heart failure: A systematic literature review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2022 Oct 29;43:101141. doi: 10.1016/j.ijcha.
- 10) Kobayashi M, Ferreira JP, Matsue Y, Chikamori T, Ito S, Asakura M, Yamashina A, Kitakaze M. Effect of eplerenone on clinical stability of Japanese patients with

acute heart failure. *Int J Cardiol.* 2023 Mar 1;374 :73-78. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.12.045. Epub 2022 Dec 28. PMID: 36586516

- 11) 山科 章、草野良明、荻野 均. 特集号:フィジカル大全、動脈硬化症、先天性血管異常. *メティチャーナ* 2022;59:105-113

【飯野 ゆき子】

- 1) Iino Y. Eosinophilic media; state-of-the-art diagnosis and treatment. *Auris Nasus Larynx.* 2022 Dec 15;S0385-8146(22)00225-5
- 2) Ikeda R, Hideka H, Ito M, Kamide Y, Kuroki H, Nakano A, Yosida H, Takahashi H, Iino Y, Harabuchi Y, Kobayashi H: Pharmacotherapy focusing on for management of otitis media, with effusion in children: Systematic review and meta-analysis *Auris Nasus Larynx.* 2022 Oct;49(5):748-754
- 3) Hideka H, Ito M, Ikeda R, Kamide Y, Kuroki H, Nakano A, Yoshida H, Takahashi H, Iino Y, Kobayashi H: Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of otitis with effusion (OME) in children in Japan-2022 update *Auris Nasus Larynx.* 2022 Dec 26;S0385-8146(22)00232-2
- 4) Yoshida S, Seki S, Sugiyama T, Kikuchi S, Yoshida N, Iino Y: Comparative study on adhesive otitis media and pars tensa cholesteatoma in children. *Auris Nasus Larynx.* 2022 Oct;49(5):790-796
- 5) Yoshida S, Seki S, Sugiyama T, Kikuchi S, Iino Y: Clinical characteristics of atelectatic eardrums and adhesive otitis media in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngo.* 2022 Aug;159:111188
- 6) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に合併した中耳炎、副鼻腔炎に対しての benralizumab が著効した1例: 杉山智宣、吉田沙絵子、菊池さおり、飯野ゆき子: *アレルギー.* 2022;71(3):242-247

【中村 公俊】

- 1) Kinoshita Y, Momosaki K, Matsumoto S, Murayama K, Nakamura K: Severe metabolic acidosis with cardiac involvement in DNMT1L-related mitochondrial encephalopathy. *Pediatr Int.* 2022 Jan;64(1):e14879. doi: 10.1111/ped.14879.
- 2) Kido J, Häberle J, Sugawara T, Tanaka T, Nagao M, Sawada T, Wada Y, Numakura C, Murayama K, Watanabe Y, Kojima-Ishii K, Sasai H, Kosugiyama K, Nakamura K: Clinical manifestation and long-term outcome of citrin deficiency: Report from a nationwide study in Japan. *J Inher Metab Dis.* 2022 Feb 10. doi: 10.1002/jimd.12483. Online ahead of print.
- 3) Sawada T, Kido J, Sugawara K, Yoshida S, Matsumoto S, Shimazu T, Matsushita Y, Inoue T, Hirose S, Endo F, Nakamura K: Newborn screening for Gaucher disease in Japan. *Mol Genet Metab Rep.* 2022 Feb 18;31:100850. doi: 10.1016/j.ymgmr.2022.100850.
- 4) Sawada T., Kido J., Sugawara K., Yoshida S., Ozasa S., Nomura K., Okada K., Fujiyama N., Nakamura K. Newborn screening for spinal muscular atrophy in Japan: One year of experience. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 32, 100908 (2022)
- 5) Saito Y., Nakamura K., Fukuda T., Sugie H., Hayashi S., Noguchi S., Nishino I. Muscle biochemical and pathological diagnosis in Pompe disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry Online First:* 25 April 2022. doi: 10.1136/jnnp-2022-329085 (2022)
- 6) Shimizu M., Fujii H., Kono K., Watanabe K.,

Goto S., Nozu K., Nakamura K., Nishi S. Screening for Fabry disease among male patients on hemodialysis in Awaji Island. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2022 Mar 8. doi: 10.1111/1744-9987.13834. Online ahead of print (2022)

- 7) Imasawa, T., Murayama, K., Sawada, T., ...Takayanagi, M., Nakamura, K. High-risk screening for Fabry disease in hemodialysis patients in Chiba Prefecture, Japan *Clinical and Experimental Nephrology* this link is disabled, 2023, 27(3), pp. 288-294
- 8) Kido, J., Sugawara, K., Sawada, T., Matsumoto, S., Nakamura, K. Pathogenic variants of ornithine transcarbamylase deficiency: Nation-wide study in Japan and literature review *Frontiers in Genetics* this link is disabled, 2022, 13, 952467

【直江 知樹】

- 1) Nannya Y, Tobiasson M, Sato S, Bernard E, Ohtake S, Takeda J, Creignou M, Zhao L, Kusakabe M, Shibata Y, Nakamura N, Watanabe M, Hiramoto N, Shiozawa Y, Shiraishi Y, Tanaka H, Yoshida K, Kakiuchi N, Makishima H, Nakagawa MM, Usuki K, Watanabe M, Imada K, Handa H, Taguchi M, Kiguchi T, Ohyashiki K, Ishikawa T, Takaori-Kondo A, Tsurumi H, Kasahara S, Chiba S, Naoe T, Miyano S, Papaemmanuil E, Miyazaki Y, Hellström Lindberg E, Ogawa S. Post-azacitidine clone size predicts outcome of patients with myelodysplastic syndromes and related myeloid neoplasms. *Blood Adv.* 2023 Mar 29. Epub ahead of print
- 2) Miyazaki Y, Kiguchi T, Sato S, Usuki K, Ishiyama K, Ito Y, Suzuki T, Taguchi J, Chiba S, Dobashi N, Tomita A, Harada H, Handa H, Horiike S, Maeda T, Matsuda M, Ichikawa M, Hata T, Honda S, Iyama S, Suzushima H,

Moriuchi Y, Kurokawa T, Yokota K, Ohtake S, Yamauchi T, Matsumura I, Kiyoi H, Naoe T; Japan Adult Leukemia Study Group. Prospective comparison of 5- and 7-day administration of azacitidine for myelodysplastic syndromes: a JALSG MDS212 trial. *Int J Hematol.* 2022 Aug;116(2):228-238.

【錦織 千佳子】

- 1) Takeuchi S, Fukumoto T, Takemori C, Saito N, Nishigori C, Sato M. Cell Migration is impaired in XPA-deficient cells. *FASEB Bio Advances*/5 : 53-61. 2022
- 2) Tsujimoto M, Nakano E, Nakazawa Ym Janda F, Ueda T, Ogi T, Nishigori C. A case of Cockayne syndrome with unusually mild clinical manifestation. *J Dermatol.* (50) .541-545. 2023
- 3) Sugiyama A, Nishigori C, Tsujimoto M, Togawa Y, Kuwabara S. Clinical Reasoning: A 60-year-old Man With Ataxia, Chorea, and mild Cognitive Impairment. *Neurology.* (99) : 618-624. 2022

【千原 和夫】

- 1) 置村康彦、千原和・夫成長ホルモン放出ホルモンとソマトスタチン（まとめ：ヒトを中心とした生理活性ペプチドハンドブック：ヒトを中心とした生理活性ペプチドハンドブック2022. P. 179~182
- 2) 置村康彦、千原和夫・成長ホルモン放出ホルモン、ヒト：ヒトを中心とした生理活性ペプチドハンドブック2022. P. 183~184
- 3) 置村康彦、千原和夫・ソマトスタチン-14, ソマトスタチン-28, ヒト：ヒトを中心とした生理活性ペプチドハンドブック2022. P. 185~186
- 4) 置村康彦、千原和夫・コルチスタチン-17, コルチスタチン-29, ヒト：ヒトを中心とした生理活性ペプチドハンドブック2022. P. 187~189
- 5) 新井尚樹、中村友昭、宮部祥花、井下尚子 山田正三、千原和夫・CRH刺激試験での顕著な血中ACTH増加反応と続発性副腎皮質機能低下症の併存は下垂体茎障害急性期の特徴的所見か？：愛仁会医学研究誌 2022

G. 知的所有権の出願・取得状況  
なし