

難治性疾患克服研究のあり方

京都大学消化器内科学講座

千葉 勉

特定疾患に関する研究の経緯

- 我が国の難病研究は、発足当初においては**診断基準の確立と病態解明が中心**とされた。
- 平成8年の「研究再編」を踏まえ、従来の疾患別の研究班体制から、分野別の研究班体制に移行することとなった。
- 平成15年の「難病対策見直し」に伴い、病状の進行の阻止、患者の身体機能の回復及び再生を目指した、**画期的な診断法、治療法の開発推進を目的**とした「難治性疾患克服研究事業」に改められた。
- 平成21年度に入り、個々の研究資金の確保が困難な為、その実態が不明な難病に対して、疾患概念の確立を目指す**「研究奨励分野」**が設けられた。

難病研究の目的

1. 発症率、罹患率などの実態把握
2. 診断基準、治療指針、診療ガイドラインの確立
3. 病因、病態の解明
4. 新しい治療法、診断法の確立
5. 基礎的研究の推進

1. 発症率、罹患率などの実態把握

1. 臨床調査個人票に基づいて集計がなされているため、不完全な集計になっている。
2. 各都道府県による登録数が非常に異なる(10%程度の県あり)。
3. 単年度ごとの集計になり、継続的なデータとして集積されない(1人の患者を連続的に追跡できない = 予後調査が不可能)。
4. 異なる疾患に移行した場合の把握ができない。
5. 真の患者数の把握、重症度の調査ができない(医療費補助を受けるために正確な記入がなされないことがある)。
6. 調査票を記入する医師のレベルが異なるために、客観性、再現性に乏しい。
7. 各研究班でアンケート調査を出しているが、回収率が低い(20-30%)。

解決策

1. 全国レベルでの患者登録の電子化が必須
2. 年齢、性、重症度などの基本的な情報の収集と、詳細なコホート研究を切り分けて、後者を研究班が担当するようにする。

難治性疾患研究と医療費補助のシステムが 一体化していることの問題点

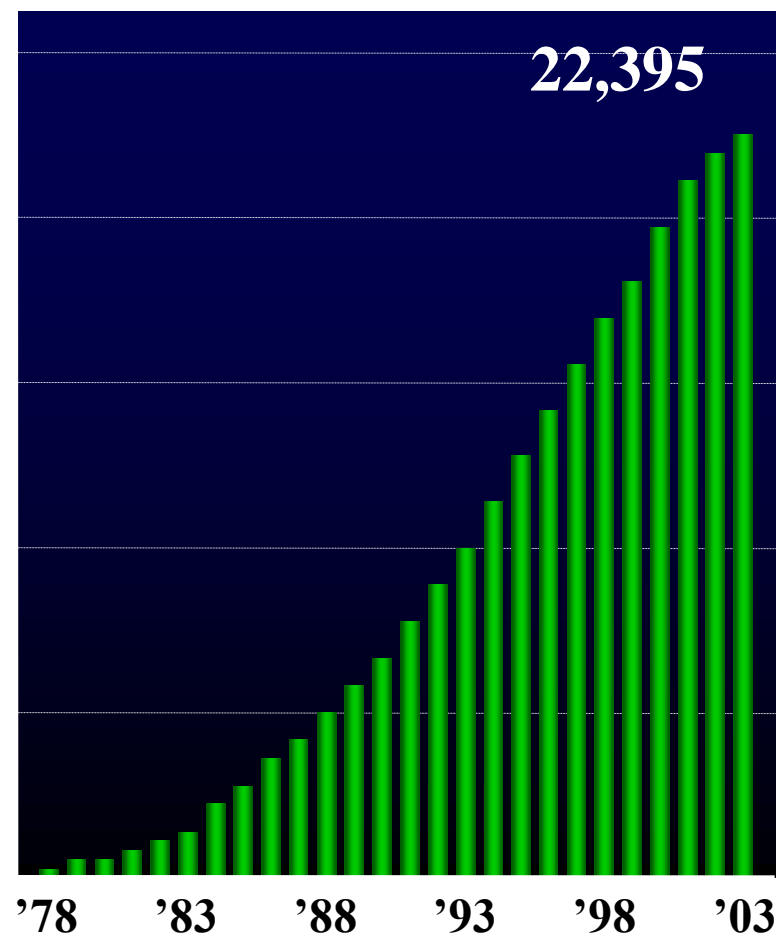
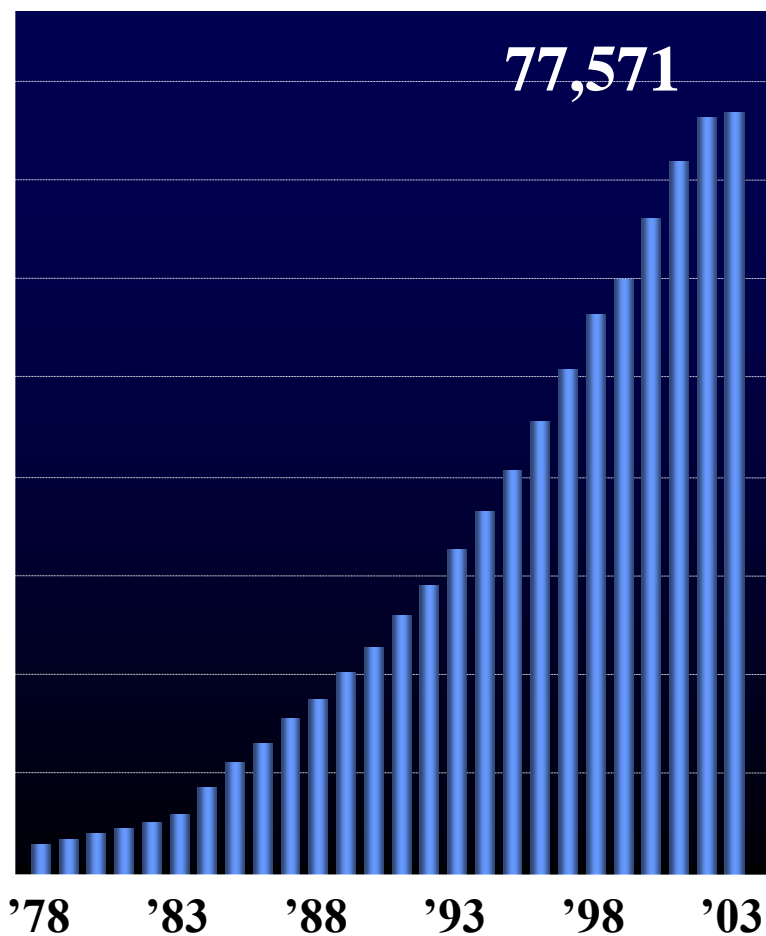
1. 個人調査表が不正確なため、発症率、罹患率、有病率の正確な把握が困難。
2. 研究が必要な疾患と、医療費補助が必要な疾患は必ずしも同じではない。
3. 患者数が増加しつつある難治性疾患をどのように扱うのか（病態の解明がなされていない、あるいは有効な治療法がないが、患者数の増加が著しい疾患など）

難病の定義そのものを考えなおす必要性

炎症性腸疾患患者数の推移

UC

CD



2. 診断基準、治療指針、診療ガイドラインの確立

1. 従来の臨床調査研究分野(130疾患)については、おおむねなされている。
2. 今後は、新しく加わった難治性疾患についての作業が必要。
3. 各学会、研究会、などが複数のガイドライン、診断基準を策定している例が見受けられるため、できるだけ統一する必要性がある。

3. 病因、病態の解明、

4. 新しい治療法、診断法の確立

1. 病因、病態の解明について、研究班全体で取り組む姿勢が乏しい。
2. 病因解明のための臨床研究の規模が小さい（網羅的遺伝子解析、プロテオミクス解析）。
3. 薬剤の臨床試験の規模が小さい。
4. 特にわが国で開発された診断法、治療法についての大規模研究がない（海外への発信力が弱い）。
5. 基礎研究への志向性に乏しく、レベルの高い基礎研究が少ない。

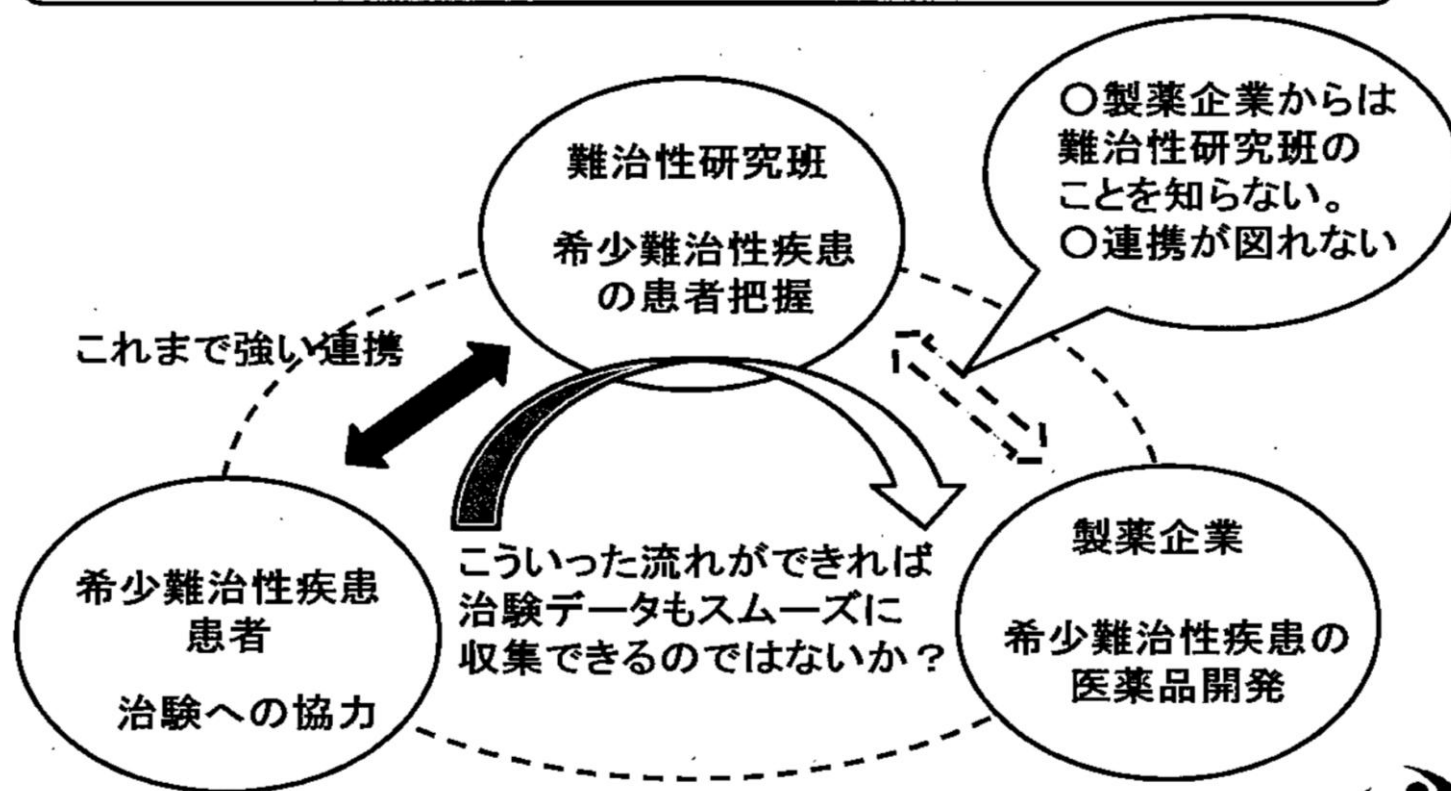
1. 臨床研究班(症例の集積)
2. 遺伝子解析の拠点形成
3. 薬剤の臨床試験研究

上記、3研究班の相互連携が極めて重要

特定疾患に関する研究の課題

希少難治性疾患の医薬品を開発するためには・・・

患者、難治性研究班、製薬企業の連携を



難病研究の問題点

- 1) 研究班と担当疾患の整合性と重複の問題
(かなり整理された)
- 2) 研究という視点からは、任務を終えたような研究班の存在
- 3) 新規研究班(症例研究)との重複、整合性
- 4) 研究班相互の研究協力(一部うまく進行している)
- 5) 臨床研究の規模が小さい(網羅的遺伝子解析、
プロテオミクス 解析、薬剤の臨床試験等)
- 6) 特に我が国で開発された診断法、治療法についての
大規模研究がない (海外への発信力が弱い)
- 7) 臨床研究、基礎研究のレベルの低さ (シーズが育たない)
- 8) 遺伝子解析研究班、薬剤の臨床試験研究班との連携。

奨励研究分野の問題点とあり方

1. 公募研究の問題
2. 従来 of 臨床調査研究班との重複が多い
3. 研究内容の重複、類似した複数の研究班の存在
4. 研究する意義が少ない疾患研究の存在
5. 研究の遂行が困難と思われる研究班の存在

1. 重点課題、難病の選定、
2. 従来 of 研究班への統合、連携の強化
3. 類似疾患、疾患群で大きく統合することの必要性
4. 研究班相互の連携強化
5. 研究班のメンバーの吟味

特定疾患に関する研究の課題

発症機序が似通った疾患については分野にまとめることが望ましい

希少な難治性の疾患

5,000-7,000疾患 (※1)

| | | |
|---|--|--|
| <p> Agenaes syndrome Aarskog syndrome Aase Smith syndrome Aase syndrome ABCD syndrome Abderhalden-Kaufmann-Lignac syndrome Abdominal aortic aneurysm Abdominal chemodectomas with cutaneous angioliopomas Abdominal cystic lymphangioma Abdominal obesity metabolic syndrome Aberrant subclavian artery Abetalipoproteinemia Abidi X-linked mental retardation syndrome Ablepharon macrostomia syndrome Abrikosov's tumor Abruzzo Erickson syndrome Absence defect of limbs, scalp, and skull Absence of Gluteal muscle Absence of septum pellucidum Absence of Tibia Absence of tibia with polydactyly Absent abdominal musculature with microphthalmia and joint laxity Absent breasts and nipples Absent corpus callosum cataract immunodeficiency Absent duct of Santorini Absent patella Absent T lymphocytes Abuse dwarfism syndrome Acalvaria Acanthamoeba infection Acanthocheilonemiasis Acanthokeratoderma Acanthoma Acanthosis nigricans Acanthosis nigricans muscle cramps acral enlargement Acardia Acatalasemia Accessory deep peroneal nerve Accessory navicular bone Accessory pancreas Aceruloplasminemia Acetylcarnitine deficiency Acetyl-coa acetyltransferase 2 deficiency Achalasia Achalasia Addisonianism Alacrimia syndrome Achalasia alacrimia syndrome </p> | <p> Achalasia microcephaly Achalasia, familial esophageal Achard syndrome Achard-Thiers syndrome Acheiroptidia Achondrogenesis type 1A Achondrogenesis type 1B Achondrogenesis type 2 Achondrogenesis, type 3 Achondrogenesis, type 4 Achondroplasia Achondroplasia and Swiss type agammaglobulinemia Achromatopsia 1 Achromatopsia 2 Achromatopsia 3 Achromatopsia incomplete, X-linked Acidemia propionic Acidemia, isovaleric Acinic cell carcinoma Acitretin embryopathy Ackerman syndrome Acoustic neuroma Acquired agranulocytosis Acquired amegakaryocytic thrombocytopenia Acquired angioedema Acquired hypoprothrombinemia Acquired ichthyosis Acquired prothrombin deficiency Acquired pure megakaryocytic aplasia Acral dysostosis dyserythropoiesis Acral lentiginous melanoma Acro coxo mesomelic dysplasia Acrocallosal syndrome, Schinzel type Acrocephalopolydactyly Acrocephaly pulmonary stenosis mental retardation Acrodermatitis Acrodermatitis enteropathica Acrodysostosis Acrodysplasia scoliosis Acrofacial dysostosis ambiguus genitalia Acrofacial dysostosis atypical postaxial Acrofacial dysostosis Catania form Acrofacial dysostosis Preis type Acrofacial dysostosis Rodriguez type Acrofacial dysostosis, Nager type Acrofacial dysostosis, Palagonia type </p> | <p> Acrofrontofacionasal dysostosis syndrome Acrogeria, gottron type Acrokeratoelastoidosis of Costa Acromegaloid changes, cutis verticis gyrata and corneal leukoma Acromegaloid facial appearance syndrome Acromegaloid features, overgrowth, cleft palate, and hernia Acromegaloid hypertrichosis syndrome Acromegaly Acromelic frontonasal dysplasia Acromesomelic dysplasia Acromesomelic dysplasia Campiella Martinelli type Acromesomelic dysplasia Hunter Thompson type Acromesomelic dysplasia, Maroteaux type Acromicric dysplasia Acroosteolysis dominant type Acropectoral syndrome Acropectoreal field defect Acropectoreovertbral dysplasia Acrorenal mandibular syndrome Acrorenal syndrome recessive Acrospiroma ACTH deficiency ACTH resistance Actinic cheilitis Actinomycetales infection Acutane embryopathy Acute articular rheumatism Acute biphenotypic leukemia Acute cholinergic dysautonomia Acute disseminated encephalomyelitis Acute erythroblastic leukemia Acute erythroleukemia Acute fatty liver of pregnancy Acute hemorrhagic leukoencephalitis Acute idiopathic polyneuritis Acute intermittent porphyria Acute lymphoblastic leukemia Acute lymphoblastic leukemia congenital sporadic aniridia Acute megakaryoblastic leukemia Acute monoblastic leukemia Acute mountain sickness Acute myeloblastic leukemia type 1 Acute myeloblastic leukemia type 2 Acute myeloblastic leukemia type 3 Acute myeloblastic leukemia type 4 Acute myeloblastic leukemia type 5 </p> |
|---|--|--|

特定疾患治療研究事業の対象疾患

- ・ライソゾーム病
- ・特発性間質性肺炎
- ・表皮水疱症
- ・筋萎縮性側索硬化症 (ALS) など

臨床調査研究分野(※2)の対象疾患

130疾患

- ・骨髄線維症
- ・側頭動脈炎
- ・フィッシャー症候群
- ・色素性乾皮症 など

研究奨励分野(※2)の対象疾患

177疾患 (H21)

214疾患 (H22)

※1 希少難病の定義は各国異なるため幅がある数値となっている。

※2 難治性疾患克服研究事業の一つの分野。

※3 それぞれの事業には、「希少」の基準を超える患者数5万人以上の疾病も含まれている。

EUにおける希少疾患への取り組み

- **プロジェクト(研究事業)**

希少疾患患者会に対する支援

希少性疾患対策の連携促進

希少性疾患に対する研究及びヒト組織由来
製品の開発

- **オーファンネット(EU中心に海外各国との連携)**

疾患情報の提供(5,000疾患以上)

専門家のネットワーク化、治験・医薬品開発の
最新情報 → 我が国の難病研究への反映