

特集 1：未分類疾患の情報集約に関する研究

<資料>

難治性疾患の疾患概念確立プロセス

武村真治¹⁾, 緒方裕光²⁾

¹⁾ 国立保健医療科学院公衆衛生政策部

²⁾ 国立保健医療科学院研究情報センター

Process of the Establishment for a Construct for Rare and Intractable Disease

Shinji TAKEMURA¹⁾, Hiromitsu OGATA²⁾

¹⁾ Department of Public Health Policy, National Institute of Public Health

²⁾ Center for Information Research and Library, National Institute of Public Health

抄録

目的 難治性疾患の症例の発見から疾患概念の確立に至った歴史的経緯を分析し、未分類疾患の症例発見、疾患概念確立を迅速に行うための方法論を検討する。

方法 難治性疾患克服研究事業の臨床調査研究分野の対象疾患 130 疾患に関して、「難病情報センター」の情報などを用いて、最初の症例報告、疾患概念の確立（疾患の命名、疾患の定義など）が行われた歴史的経緯を記述した。

結果 最初の症例報告に関する記載があった疾患の割合は 24.1%，疾患概念の確立に関する記載があった疾患の割合は 8.0%，いずれかの歴史的経緯の記載があった疾患の割合は 25.5%であった。

最初の症例報告がなされた年代は、19 世紀が 21.2%，1930 年代が 15.2%，1950 年代が 21.2%，1960 年代が 18.2%で、約 5 割の疾患が 1950 年以前に、約 9 割の疾患が 1970 年以前に最初の症例報告がなされていた。また疾患概念が確立された年代は、1960 年代が 18.2%，1970 年代が 27.3%，1980 年代が 18.2%であった。

最初の症例報告から疾患概念確立までの期間は、平均値 35.5 年、標準偏差 26.0 年、中央値 34.0 年、最小値 1 年、最大値 84 年であった。

結論 疾患によってばらつきは大きいですが、難治性疾患全体としては、症例の発見から疾患概念の確立まで長期間を要していた。今後は、臨床調査研究分野の対象疾患以外の新しい難治性疾患、希少疾患を対象に同様の分析を行い、遺伝子検査等の医療技術、文献検索等の情報技術の進歩による疾患概念確立プロセスの変化を把握し、疾患概念確立までの期間の短縮に影響を与える要因を検討する必要がある。

キーワード：難治性疾患、希少疾患、未分類疾患、症例報告、研究開発

Abstract

Objectives To describe the course from the finding of the first case to the establishment of a construct for rare and intractable disease, and to discuss the methodologies for establishing constructs of undiagnosed diseases and promoting their research and development.

Methods Using the “Japan Intractable Diseases Information Center”, data for 130 diseases certified to be intractable in Japan were collected, including the year that the first case report was published and the year the disease was named or defined.

連絡先：武村真治

〒351-0197 埼玉県和光市南 2-3-6

2-3-6 Minami Wako-shi, Saitama 351-0197, Japan.

TEL : 048-458-6166 FAX : 048-469-2768

E-mail: takeshin@niph.go.jp

[平成 22 年 8 月 18 日受理]

Results The year in which the first case report was published was described in the data for 24.1% of the 130 diseases, and the year the disease was named or defined was described in the data for 8.0% of them.

The first case reports of approximately 50% of diseases in which the years have been recorded were published before the 1950's, and those of approximately 90% of them were published before the 1970's. The percentage of diseases in which the years recorded were named or defined in the 1960's was 18.2%; the number was 27.3% for the 1970's, and 18.2% in the 1980's.

The time it took from the first case report to the establishment of a construct for the disease was calculated. It ranged from a year to 84 years, and the median, mean, and standard deviation of time were 34.0 years, 35.5 years, 26.0 years respectively.

Conclusions It was suggested that it took a long time to establish constructs of rare and intractable diseases as a whole. It is necessary to carry out a similar process of inquiry for diseases defined recently, and to examine the impact of the development of medical and information technology on the course, or time, from the finding of the first case to the establishment of a construct of disease.

Keywords : intractable disease, rare disease, undiagnosed disease, case report, research and development

I. はじめに

わが国における難治性疾患に関する研究は、昭和47年の「難病対策要綱」に基づいて「難治性疾患克服研究事業」の枠組みで推進されている。特に「臨床調査研究分野」の対象である130疾患に関しては、長年の研究の成果によって病態の解明、診断基準や治療指針の開発なども進んでいるが、未だ解明されていない部分も多く、疾患の克服のためには長期間にわたる研究が必要である。

疾患の克服に向けた研究の一般的なプロセスとして、症例（症状、症候）の発見、疾患概念の確立、疾患の機序・病態の解明、診断・治療法の開発といった段階が挙げられる。特に難治性疾患や希少疾患に関しては、その希少性のために、「症例の発見」から、類似する症例の情報・データの収集・分析を経て、「疾患概念の確立」までに多くの時間を要すると考えられるが、その具体的な経緯については明らかにされていない。

希少疾患（rare disease）として確認されている疾患は、アメリカでは約7,000疾患¹⁾、世界全体ではそれ以上あると推測され、さらに極めて希少性が高く、疾患概念すら確立していない未分類疾患（undiagnosed disease）も数多く存在すると考えられる。このような未分類疾患の疾患概念の確立を促進する上で、現在確認されている難治性疾患や希少疾患に関して、疾患の発見から疾患概念の確立までの経緯を把握することは有用であると考えられる。

そこで本研究は、難治性疾患の症例の発見から疾患概念確立に至った歴史的経緯を分析し、未分類疾患の症例発見、疾患概念確立を迅速に行うための方法論を検討するための基礎的知見を得ることを目的とする。

II. 方法

対象は難治性疾患克服研究事業の臨床調査研究分野の対象疾患とした。臨床調査研究分野の対象疾患は130疾患であるが、いくつかの疾患は複数の疾患に細分類されているため、本研究では細分類された137疾患を対象とした。

用いた資料は、ハリソン内科学²⁾、財団法人難病医学研究財団が運営する、難病に関する総合的なデータベースである「難病情報センター」³⁾における各疾患の解説（特定疾患情報（一般利用者向け）、診断・治療指針（医療従事者向け））であった。収集したデータは、最初の症例報告、疾患概念の確立（疾患の命名、疾患の定義など）が行われた年及びそれを行った人名、その他疾患概念の確立に関係する出来事などであった。これらのデータを用いて、最初の症例報告から疾患概念の確立までに要する期間等を分析した。

III. 研究結果

表1に、疾患群別にみた、歴史的経緯（最初の症例報告、疾患概念の確立）の記載があった疾患の数と割合を示した。137疾患のうち、何らかの歴史的経緯の記載があった疾患は35疾患（25.5%）、最初の症例報告に関する記載があった疾患は33疾患（24.1%）、疾患概念の確立に関する記載があった疾患は11疾患（8.0%）であった。疾患群別にみると、免疫系疾患、呼吸器系疾患で記載のあった疾患の割合が大きかったが、歴史的経緯が全く記載されていない疾患群もあり、疾患群間のばらつきがみられた。

表2に、最初の症例報告がなされた年代、疾患概念が確立された年代を示した。最初の症例報告がなされた年代は、19世紀が21.2%、1930年代が15.2%、1950年代が21.2%、1960年代が18.2%で、約9割の疾患は1970年以前に最初の症例報告がなされていた。また疾患概念が確立された年代は、1960年代が18.2%、1970年代が27.3%、1980年代が18.2%であった。2000年以降は最初の症例報告、疾患概念の確立ともにみられなかった。

表1 疾患群別にみた歴史的経緯（最初の症例報告，疾患概念の確立）の記載があった疾患の数（割合）

	歴史的経緯の記載があった疾患		最初の症例報告の記載があった疾患		疾患概念の確立の記載があった疾患全体	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
血液系疾患	2	(22.2%)	2	(22.2%)	0	(0.0%)
免疫系疾患	9	(64.3%)	9	(64.3%)	2	(14.3%)
内分泌系疾患	5	(27.8%)	5	(27.8%)	0	(0.0%)
代謝系疾患	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
神経・筋疾患	6	(18.8%)	5	(15.6%)	2	(6.3%)
視覚系疾患	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
聴覚・平衡機能系疾患	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
循環器系疾患	1	(16.7%)	1	(16.7%)	0	(0.0%)
呼吸器系疾患	4	(40.0%)	3	(30.0%)	4	(40.0%)
消化器系疾患	3	(23.1%)	3	(23.1%)	1	(7.7%)
皮膚・結合組織疾患	3	(23.1%)	3	(23.1%)	1	(7.7%)
骨・関節系疾患	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
腎・泌尿器系疾患	1	(25.0%)	1	(25.0%)	0	(0.0%)
スモン	1	(100.0%)	1	(100.0%)	1	(100.0%)
計	35	(25.5%)	33	(24.1%)	11	(8.0%)

表2. 最初の症例報告，疾患概念確立の年代

	最初の症例報告がなされた年代		疾患概念が確立された年代	
	N	(%)	N	(%)
1800～1899年	7	(21.2%)	1	(9.1%)
1900～1919年	1	(3.0%)	0	(0.0%)
1920～1929年	2	(6.1%)	0	(0.0%)
1930～1939年	5	(15.2%)	0	(0.0%)
1940～1949年	1	(3.0%)	0	(0.0%)
1950～1959年	7	(21.2%)	1	(9.1%)
1960～1969年	6	(18.2%)	2	(18.2%)
1970～1979年	2	(6.1%)	3	(27.3%)
1980～1989年	1	(3.0%)	2	(18.2%)
1990～1999年	0	(0.0%)	1	(9.1%)
2000年～	0	(0.0%)	0	(0.0%)
不明	1	(3.0%)	1	(9.1%)
計	33		11	

最初の症例報告があった年及び疾患概念が確立された年が明記されている8疾患に関して，最初の症例報告から疾患概念の確立までの期間を算出した。期間の平均値は35.5年，標準偏差は26.0年，中央値は34.0年，最小値は1年，最大値は84年であった。

IV. 考察

難治性疾患克服研究事業の臨床調査研究分野の対象疾患のうち，最初の症例報告に関する記載があった疾患の割合は24.1%，疾患概念の確立に関する記載があった疾患の割合は8.0%，いずれかの歴史的経緯の記載があった疾患の割合は25.5%と少なかった。この理由の一つとして，疾患の性質上，最初の症例報告や疾患概念の確立がいつ行われたかを明示できないことが考えられる。例えば，全く新しい未知の疾患の場合，症状などの特徴がこれまでの疾患と顕著に異なるため，症例報告として発表するインセンティブが大きく，また学術雑誌や学会等で取り上げられる可能性も高く，その結果，症例報告の年代が同定されやすくなると考えられる。一方，既知の疾患の中の希少なサブタイプ（亜型）やバリエーションとして同定された疾患の場合，その特徴を記述するために多くの症例や時間を要するため，疾患概念が発表された時点で「最初」の症例がいつ発見されたかが明記されない可能性があると考えられる。いずれも未分類疾患であり，その情報を迅速に収集するためには，未知の疾患の可能性のある診断困難症例に関する文献を収集するだけでなく，既知の疾患の疫学，病因，診断・治療等に関する論文からサブタイプやバリエーションの可能性が示唆される症例を抽出するための方法論を開発する必要があると考えられる。

最初の症例報告がなされた年代は，19世紀が21.2%，1930年代が15.2%，1950年代が21.2%，1960年代が18.2%で，約5割の疾患が1950年以前に，約9割の疾患が1970年以前に最初の症例報告がなされていた。また疾患概念が確立された年代は，1960年代が18.2%，1970年代が27.3%，1980年代が18.2%であった。このことは，疾患概念確立プロセスを記述するためには古い文献を収集する必要がある，PubMedや医中誌などの文献データベースのみでは詳細な情報収集が困難であることを示唆している。

最初の症例報告から疾患概念の確立までの期間は，最小で1年，最大で84年と疾患によってばらつきが大きかったが，平均値は35.5年で，全体としては症例の発見から疾患概念確立までに長期間を要することが示された。この期間をできるだけ短縮し，病態の解明や診断・治療法の開発への迅速な移行を促進するための方策を検討する必要がある。

本研究の問題点として，臨床調査研究分野の対象疾患は比較的歴史が古いため，新しい難治性疾患，希少疾患に本研究の結果が適用できるかどうか明らかではないという点が挙げられる。遺伝子検査等の医療技術，文献検索等の情報技術は1970年代以前と比較して格段に進歩を遂げているため，疾患概念確立までの期間も大幅に短縮している可能性があり，また最初の症例報告から疾患概念の確立までのプロセスも異なる可能性がある。したがって今後は，臨床調査研究分野の対象疾患以外の難治性疾患，希少疾患を対象として同様の分析を行い，疾患概念確立プロセスの変

化を把握し, 症例の発見から疾患概念確立までの期間の短縮に影響を与える要因を検討する必要がある.

文献

- 1) Office of Rare Diseases, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services. Biennial Report on the Rare Diseases Research Activities at the National Institutes of Health FY 2006. 2007.
- 2) 福井次矢, 黒川清, 日本語版監修. ハリソン内科学原著第 15 版. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2003.
- 3) 難病情報センター (<http://www.nanbyou.or.jp/>)