

# Why rare diseases are an important medical and social issue

## 希少疾病が重要な医学的・社会的課題である理由

Arrigo Schieppati, Jan-Inge Henter, Erica Daina, Anita Aperi

THE LANCET Volume 371, Number 9629, 2008

### 要約：

希少疾病はその言葉のとおり、比較的少ない罹患者数の疾患群を意味する。欧州では 2000 人に 1 人以下、米国では約 1250 人に 1 人以下と定義され、それぞれ約 3000 万人、2500 万人が該当すると推定されている。

“健康の孤児（みなしご）”とも呼ばれ長年放置されてきた希少疾病は、近年、公衆衛生上の重要な問題と認識されるようになり、当然ながら医療界の課題でもある。1983 年に米国で希少疾病用医薬品法が制定されたのは、製薬業界が希少疾病を対象とした治療法の開発を先送りしてきたことが背景にある。1989 年に米国政府が設置した「希少疾病に関する国家委員会」は、希少疾病に関する情報の少なさ、研究費捻出の難しさ、適切な健康保険や医療費負担の整備不足、有効な治療法が少ないなど、患者のケアに関わる問題を報告し、“希少疾病患者とその家族が直面する困難”に初めて光を当てた。

希少疾病は普遍的なコーディングシステムがなく、国内外のデータベースに患者を確実に登録できないことから、その経済的・社会的影響が未評価である。ごく一部の疾患において、研究者、患者会、公的機関、製薬会社によって設立・維持される国内・国際登録のみが利用可能となっている。欧州委員会の健康・消費者保護総局の欧州希少疾病タスクフォースは、ICD-10 について WHO と協力するためのワーキンググループを設置し、希少疾病の統一的なシステムの提供を目指している。

欧州委員会の下、European Organization for Rare Diseases (Eurordis) と Orphanet によって、希少疾病の有病率が調査された。この調査で一部の希少疾病の有病率は推定されたものの、信頼できるデータが少ないこと、情報源相互の整合性が低いこと、疫学研究の方法論の質が低いことが示された。さらに、生化学検査や遺伝子検査を実施する施設が乏しいことも指摘されている。

希少疾病の多くは遺伝性疾患であり、重篤な障害を伴うことが多く、平均寿命に大きな影響を与える。その一例が先天性代謝異常であり、イタリアの 0-17 歳の患者を対象とした前向き研究（1985-97 年）では、特定された先天性代謝異常の新生児 1935 人のうち、成人まで生存し得たのはわずか 11%であった。

希少疾病患者において、診断遅延が最も顕著な問題であることは、欧州 17 カ国における 8 疾患の調査で示された。患者の 25%は症状出現から確定診断まで 5-30 年かかっていた。確定診断以前に、40%の患者が誤診断により無駄な医療介入が行われ、残りの 60%は何の診断も受けていなかった。16%が必須ではない手術を受け、33%が適切な治療を受けず、10%が心身症であるとの思い込みから心理的ケアを受けていた。25%は確定診断を受けるために他の地域へ、2%は海外へ渡航している。さらに 3分の1の患者は、診断の伝達方法に不満を感じていた。希少疾病に関する適切な情報と医学的専門知識は不十分であることが多く、ケアへのアクセスが困難となり、その結果、合併症や後遺症のリスクが増加する。

いくつかの国では、専門家へのアクセス改善を目的に、希少疾病のレファレンスセンターが推進されてきた。欧州希少疾病タスクフォースの調査によれば、スウェーデン、イギリス、デンマーク、ベルギー、フランス、イタリアは、希少疾病の基準センターを指定する計画を採択し、国内ネットワークを構築している。

近年、患者支援団体の努力により希少疾病に対する社会の認識は高まっている。1983年に設立された米国の NORD (National Organisation of Rare Disorders) は、希少疾病用医薬品法の承認に大きく貢献した。1986年には、遺伝子擁護団体の活性化を目的にゲノム医療同盟が設立された。現在、NORD は 2000 以上の団体、ゲノム医療同盟は 600 以上の団体で構成されている。

前述のEurordisはNORDをモデルに1997年に設立され、希少疾病に苦しむ人々の生活の質の向上を目的とした患者会の連合体である。社会的認知の向上、社会的ケアや福利厚生促進という基本理念の枠を超えて、希少疾病用医薬品に関する欧州規則の制定に関わるまで成長している。それは、ほとんどの医療制度において、希少疾病患者に対する社会的・健康的ケアが不十分であることによる。欧州の医療制度の多くは十分な治療費をカバーしているとは言えず、患者の経済的負担は極めて大きい。さらに、重度の障害を持つ患者の介護は、家族の収入の減少を意味する。

米国国立衛生研究所や欧州委員会の支援を受け、2005年に「希少疾病と希少疾病用医薬品に関する国際会議」がスウェーデンのストックホルムで初めて開催され、さまざまな問題が取り上げられた。この国際協力は現在も続いており、多くの重要課題の1つとして、欧米の希少疾病用医薬品指定の連携、調整、調和の向上、新規治療の承認プロセスにおける協力強化につながっている。

European Platform for Patients' Organisations, Science and Industryは、患者、産業界、科学者のパートナーシップとして、医療振興に関する情報交換や政策検討を行うことを目的に1994年に設立された。様々な立場のステークホルダーが連携する欧州連合を確立することを第一の使命とし、希少疾病の新薬開発を最重要目標の一つとしている。

希少疾病が重要な医学的・社会的課題であるという認識は、臨床・基礎研究者はもとより政治家を含む擁護団体の積極的な啓発活動により、一般市民にも広がりつつある。さらに、希少疾病患者を対象としたunmet needsは製薬業界も注目するようになり、新たな投資の道を開くこととなった。

現在ほとんどの希少疾病は、その疾患特異的治療法は確立されていないが、病態メカニズムの解明が進み、ゲノム医学も日進月歩の昨今、この分野の飛躍が期待される。そのためには、希少疾病を対象とした公的研究プログラムを充実させ、医薬品開発を官民一体となって推進することが重要である。

## コメント：

本稿は、希少疾病に関する動向の紹介と意見から構成され、医療者が取り組むべき一つの課題を提示している。日常診療に直結する臨床試験は重要かつ必須だが、それらの多くは実のところ、確立する一歩手前まですでに到達している知見の検証作業であり、その萌芽となった発案や基礎的検討こそが真の最先端である。

今回、15年も昔に発表されたLANCETのEssay Focusを取り上げたのは、本稿で提起されているテーマがようやく注目され始め、現場の医療者が関わる機会も増えつつあると感じており、その意味では、本稿で紹介されている活動も立派な最先端医療と考えるからである。

希少疾病に対する社会的取り組みの重要性は繰り返すまでもない。その他の私見をコメントするならば、希少疾病への注目・取り組みは、少数患者の救済に留まるものではなく、既存の疾病の再構築や新たな知見を提供しうる貴重な機会であるということである。なぜなら、希少疾病は現在の診療エビデンスではカバーできない例外でありながらも、“確固として存在するもの”であり、そこには、広く一般化が可能な未知の病態生理が隠れている可能性があるからだ。

私自身、全くの偶然からその研究に携わることになった中性脂肪蓄積心筋血管症(TGCV)という新しい心血管疾患概念が、本稿にも記載のある欧州最大の希少疾病データベースであるOrphanetに独立した心血管病として登録された経験から、uncommon diseasesやatypical clinical findingsを注意深く観察し、様々な洞察を試みることの大切さを実感している。

千葉大学医学部附属病院循環器内科  
宮内秀行