

厚生労働科学研究費補助金
特定疾患対策研究事業
特定疾患対策研究の企画又は評価に関する研究

平成14年度 総括・分担研究報告書
主任研究者 清野 裕
平成15(2003)年 4月

厚生労働科学研究費補助金研究報告書目次

目 次

I. 総括研究報告	
特定疾患対策研究の企画又は評価に関する研究	1
清野 裕	
II. 分担研究報告	
1. 研究内容の科学的評価に関する研究	4
田嶋尚子	
研究協力者 佐々木敬	
2. 研究内容の科学的評価に関する研究	6
小池隆夫	
3. 研究内容の科学的評価に関する研究	11
池田康夫	
4. 研究内容の科学的評価に関する研究	13
千葉 勉	
5. 研究内容の科学的評価に関する研究	18
作田 学	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	21
IV. 研究成果の刊行物・別刷	22

厚生労働科学研究費補助金 (特定疾患対策研究事業)
総括研究報告書

特定疾患対策研究の企画又は評価に関する研究

主任研究者 清野 裕 京都大学大学院医学研究科糖尿病・栄養内科学 教授
分担研究者 山田 祐一郎 京都大学大学院医学研究科糖尿病・栄養内科学 助教授

研究要旨

難病研究は発足から30年を経過して、現在は50疾患で医療費の公費負担として研究班と1対1ではないが対応している。
この事業により、病因・治療法が確立した疾患もあるが、まだ、原因不明の疾患もある。これらの研究事業を見るに患者を対象としていない動物実験に主眼をおく研究班もある。このような研究班等に対して、科学的評価を行うための班を構成し、正しい評価を行えるようにすることである。したがって、評価委員の評価方法の評価 客観的評価 の構築が必要となる。
さらに、客観的評価法、指定医制度、特定疾患研究班の妥当性等の検討も必要である。

分担研究者

田嶋尚子 東京慈恵会医科大学内科学
・糖尿病学・代謝学・内分泌学教授
小池康夫 北海道大学医学研究科免疫学・内科学教授
池田康夫 慶応義塾大学医学部血液学・内科学教授
千葉 勉 京都大学医学研究科消化器内科学教授
作田 学 杏林大学医学部神経内科学教授
山田祐一郎 京都大学医学研究科糖尿病・栄養内科学助教授

4) 研究目的

従来の評価班が在り方を検討し、適切性の確保を主眼として臨床・重点・横断的各研究を同じ評価表で評価することとした。しかし、評価が困難な項目、資料不足、班会議における発表では、達成度が評価できない面がみられ、さらに評価が研究に反映されていない面もある。

3部門共通の評価項目であり、かつ各事業との連携状況が問題と考えられる。実施した結果、分析としては役に立つが、取り組みの熱意等において乖離がみられた。したがってこの評価法

では評価が難しく、難病研究の評価の抜本的見直しを目的とする。

5) 研究方法

評価法の研究の推進にあたって留意する点は以下の通りである。

- 1) 研究事業は、日本独自の事業であり誇れるものである。
- 2) 希少疾患に対して研究が進んだ結果、患者が増えたことは、診断の基準が確立した結果であり、そして、治療可能になった疾患もあることは評価できる。
- 3) 診断基準の確定にともなって、患者数が増加することは、難病とは言いがたい面もある。このような疾患を対象として残すのか、見直しが必要かについて検討する必要がある。
- 4) ガイドラインの作成によって事業としての研究は終了と考えてもよいものもある。ガイドライン作成は社会的インパクトが大きく作成は必要と考える。しかし、学会のガイドラインと相違することもあって一概には良いとはいえない状況がある。
また、学会のガイドラインは外国のガイドラインに沿っていて、日本の国情に合わせて、一部改訂しているものが多

い。

このような状況下においても、班研究事業においてガイドラインができることは重要なことであり、ガイドライン作成をもって研究事業の終了と考えてもよいのではないかとの意見があった。

C. 研究結果

- 1) 報告書を読んで評価し、ヒアリングの実施が望ましい。
- 2) 前向きに取り組みが反映されると関心が高い。
- 3) 評価結果は、各事業報告とともに特定疾患懇談会にも提出する。
- 4) 研究計画の段階では分担協力者に対する配分等についてはチェックが行われているが、研究結果の段階で配分バランスによる成果が挙げられているかについてのチェックが行われていない。検討の余地がある。
- 5) 評価結果の各班に対するフィードバックは特に2・3年目の研究にあたって委員である。
- 6) 研究課題名だけでは、研究内容が不明瞭であって、医学的、或いは国際的にニーズのある研究を進めていくことが必要である。
- 7) 究明と治療法の確立に対する評価方法の確立が当班の方向性とする。その究明方向についてガイドラインや動物実験の必要性を含めて、5分程度のヒアリングでは難しい。
- 8) 研究の流れにそった基礎研究は必要と理解するが、報告書が必要である。
- 9) 評価委員の班会議出席はチェックが甘くなりやすいので、好ましくないとともに、別領域の研究者による評価は専門性の問題が発生する。
- 10) 研究事業の到達点は、ガイドライン作成にあると考える。研究事業によってガイドライン作成・発表は社会的にインパクトがあり評価されやすいが、学会のガイドラインと相違する場合もあり、両者のすり合わせも必要となる。

また、国内のガイドラインの多くは、外国のガイドラインに沿っていて、日本の国情に合わせて一部を改訂しているものが多い。したがって特定疾患の班研究事業としてガイドラインを作製することは患者に

にとって重要である。

ヒアリング評価方法は、評価点数は3段階方式であるが評価項目については多岐にわたる審査委員の参加でなされることが望ましく、ヒアリングは最低15分かける必要がある。評価者の内、ヒアリング欠席者の評価点数は50%減点しても良いのではないかとの説明があった。

- 2) 3年2期の本事業制度においては、評価システム構築は難しく5年から10年程度の期間でシステム構築、評価制度の充実が必要。

D. 考察

今年度は評価システムの構築として、次年度以降は45事業ごとに疾患ごとに年次報告をまとめて、特定疾患懇談会に俎上することとする。さらに、特定疾患研究事業を対象とした「難病の診断と治療指針（改訂版）」を手引きとして各班員の専門分やの特定疾患研究の問題点を列挙することとした。さらに、厚生労働省の評価を構築するための支援を行うことと調査方法・正しい事業内容の調査、提言にそったことに沿った達成度確認をする方法の確立をすることの検討を行なう必要がある。

分担研究報告書

特定疾患対策研究の企画又は評価に関する研究（H14 - 特疾-51）

研究内容の科学的評価

分担研究者 東京慈恵会医科大学内科学 教授 田嶋 尚子
研究協力者 東京慈恵会医科大学内科学 助教授 佐々木 敬

研究要旨

発症率が低い難病の成因と治療法の開発のためには全国的規模の調査が必要である。この目的にそって平成 14 年度厚生労働省特定疾患対策研究班が組織され、臨床調査研究グループ（14 項目 36 課題）、横断的基盤研究グループ（10 課題）、重点研究グループ（14 課題）の研究事業が進行中である。本研究班の目的は、各研究課題の効率的な推進を支援し、その研究結果を適切かつ厳正に中間及び事後評価することである。本分担研究の目的は、評価の対象とする研究課題の評価にあたって、①評価の基本的な考え方と目的を明確にする、②適切な評価方法と評価項目を検討する、③評価の時期を定める、④各研究課題の目的と方法に合致して研究がすすめられ、有効な成果が得られたかを評価する、である。初年度の平成 14 年は、①、②、③について検討した。

A. 研究目的

平成 14 年、難病の成因と治療法の開発のために、厚生労働省特定疾患対策研究班が組織され、計 60 の研究課題のもとに研究事業が進行中である。初年度である平成 14 年の研究目的は、これら研究課題の中間及び事後評価を適切かつ厳正におこなうための評価方法を検討することである。すなわち、①評価の基本的な考え方と目的を明確にする、②適切な評価方法と評価項目を検討する、③評価の時期を定める、こととした。

B. 研究の対象

厚生労働省特定疾患対策研究班は、①臨床調査研究グループ（14 項目 36 課題）、②横断的基盤研究グループ（10 課題）、③重点研究グループ（14 課題）からなる。これらが評価の対象となる研究課題である。

C. 研究方法

近年、学術研究における評価のあり方が各方面で検討され、報告書がまとめられている。例えば、平成 9 年 12 月には学術審議会が「学術研究における評価の在り方について」を取りまとめた。平成 13 年 11 月には内閣総理大臣決定による「国の研究開発評価に関する大綱的指針」も報告された。また、自己点検・評価を実施している大学は全国で 92%（平成 12 年 10 月現在）にのぼり、それぞれ報告書を提出している。さらに、「海外グラントに関する基礎調査報告書（平成 10 年度科学技術振興事業団委託調査）」では、米国、英国とわが国での審査体制を比較検討している。一方、国内の大型研究プロジェクトにおける評価の例を、部会報告等から知ることができる。これらの資料を入手し、本研究で用いるべき最も適切な評価方法について検討した。

（倫理面への配慮）

本研究では、直接患者に接することはなく、血液等の試料や患者の個人情報扱わない。従って倫理面での問題は生じない。

D. 研究結果と考察

① 評価の基本的な考えと目的

基礎的・臨床的研究のサイエンスメリットを専門家によって、一定の評価システムにそって厳正に評価する。また、国の研究開発全般に共通する評価のガイドランともいべき大網的指針を踏まえたものとする。さらに、特定疾患対策研究事業は難病対策として開始されていることから、研究成果が患者のQOLの向上や予後改善に資するものかどうかについても評価する。

② 評価方法と評価項目

各研究課題の成果は、一定の様式に基づいて研究報告書を提出し、評価委員による書面審査を行う。評価項目は、a. 研究企画(目標達成度、目標設定が適切か) b. 研究体制(代表者の指導性、連

携と整合性) c. 研究成果(科学的価値、社会への波及効果、研究者の育成) d. 研究の進捗状態 e. 総合評価とする。評価は5段階評価(1:劣っている~5:優れている)とする。評価者は1研究課題に4人とする。総合評価で2以下の研究課題の継続の可否、評価者間の評価が極めて不一致であった場合、ならびに評価の最終決定は、「特定疾患対策研究の企画又は評価に関する研究班」班員7名からなる合同評価委員会で決定する。また、合同ヒアリングを適宜設置する。年度末の研究報告書は、紙媒体で提出するとともに、評価委員会が設置したデータベースに登録する。

③ 評価の時期

平成15年に中間評価、平成16年に最終評価を行う。

E. 研究発表 なし

F. 知的財産権の出願・登録状況 なし

「特定疾患対策研究の企画又は評価に関する研究」

平成 14 年度 分担研究報告書

分担研究者 小池 隆夫（北海道大学大学院医学研究科分子病態制御学・第二内科）

研究要旨

特定疾患研究事業は、難治性で患者医療負担の大きい原因不明の疾患について、患者の医療費負担を公費により軽減するとともに、当該疾患の原因の究明と診断・治療法の開発を図るものである。創設以来約 30 年が経過した現在、対象疾患の内容、研究組織や研究内容の在り方は逐次評価され、常に時代に適合した活動が望まれるが、実際には各分野の専門性、評価期間や評価方法の制約のため、評価機構の機能の不確実性が問題になっている。事業が対象とする各疾患およびその研究班の在り方の現時点での妥当性つき見直しを行うとともに、企画意図に見合った研究成果が各班で挙げられているか等を評価するため、より効率的な評価機構が必要である。このため本評価班には、上の抜本的見直しに加え、医学的見地のみならず福祉、医療財政等の側面からも事業を横断的・社会的に見直して、事業全体および各個の研究班の実績評価を行い、より時代に適合した内容にしていく責務がある。現在の研究班の数や対象疾患、厳正かつ効率的な評価体制の確立、調査研究と福祉が一緒になっている特定疾患研究事業の在り方を含めた検討を本評価班が中心となって、評価システムの樹立のもと、特定疾患研究事業が真に国民医療の充実に資するものとしていくための提言を目指す。

A. 研究目的

原因不明で治療方法の確立していない難病等は、長期にわたる療養を要し、高額な医療費が必要となる。特定疾患研究事業は、そうした疾患の原因の究明、治療方法の開発等を目的とし、患者の保険診療の自己負担を公費により軽減することで、医療の

確立・普及を図るものである。こうした疾患に苦しむ患者にとって、本事業は短期的な経済負担の軽減、長期的な治療方法の開発の両面で福音となりうる制度といえ、またそうした実質を伴うものでなければならない。

この特定疾患研究事業については創設以来既に約 30 年が経過し、45 の対象疾患が

含まれる。しかしながら、長年の本事業の継続の間に内外の医療は長足の進歩を遂げ、予後や QOL が大幅に改善した疾患がある一方で、根本的な治療法が確立していない難治性疾患も多く存在する。本邦の医療保険制度が財政的に危機に瀕し、現在推進される構造改革の努力の中で医療制度にも相応の協力が求められる中、従来どおりの”難病”のカテゴリーの考え方で、財政的に長期の運用に耐える実状にあるか、真に救済されるべき患者が十分救済されているかは時代に応じて検討されねばならない。また、調査研究と患者の経済的救済がドッキングしている現状の特定疾患研究事業の在り方をこのまま継続することの妥当性も、今一度検討すべき点と考えられる。さらに各研究班で事業に見合った研究成果を挙げられているか等も公正に評価し、特定疾患対策研究事業を医学的見地のみならず、福祉、医療財政等の側面からも横断的・社会的に見直して評価を行い、より時代に適合した内容にしていく必要があると考えられる。

評価班ではそのためのシステムづくりを抜本的に行い、特定疾患対策研究事業が総合的にみて妥当な国民医療の実施に資することを目的とする。

B. 研究方法

本年度は特定疾患対策研究の現状を確認し、班員による対象とする疾患群の定義、評価のための報告の在り方、評価のための機構づくりについて検討を行う。これらの

テーマにつき各班員が検討の上、オブザーバー等を交えた協議を行い、これに基づく提言を行う。

C. 研究結果

新評価班が立ち上げられた本年度は、その包括的な協議の場としての第一回班会議が平成 14 年 10 月 28 日に開催され、報告者を含む班員による討議が行われた。特定疾患事業の概略が検討された上で、厚生労働省の担当官より、現状の研究班検討会議においては書面による評価が難しい現状があり、科学研究費補助金と同様の一回の研究発表会をもって採点する方式としていく旨の説明があった。ただし今年度は新しい研究班の初年度であるため書面評価とし、次年度よりヒアリングによる評価が開始となる予定である。

特定疾患研究事業が対象とする疾患群中には、30 年余の事業推進の間に病因・治療法が確立した疾患も、未だ原因不明の疾患も存在する。よって時代に応じた重点配分等がなされるよう、事業内容は客観的に評価されるべきである。しかしながら研究分野がきわめて多岐にわたり、研究方法も患者を対象とするものから動物実験も含め一様ではないため、現在の機構では評価が容易ではない。このことが上述の評価の困難さの原因となっていることが、討議の中で明確になった。

そこで従来の評価方法そのものの再検討と、客観的評価システムの構築が必要であり、それに基づいた客観的評価方法、指定

医制度、各特定疾患研究班の妥当性等についても踏み込んだ具体的提案がなされるべきと考えられた。本研究班がこれらを目的とする組織であるとの認識が、本会議において班員の共通認識として確認された。

次に、本会議では報告として以下がなされた。

(1) 平成 11 年には従来の評価班が機能していないと指摘されたこと、その反省の上で在り方を再検討し、臨床・重点・横断的各研究を同じ評価表で評価するなどの工夫がなされたにもかかわらず、現状の評価方法・体制では班員達成度が容易に評価できない問題が指摘された。

(2) 評価の期間上の制約と研究班の連動性の複雑さ等のため十分な評価が困難な実状が報告された。また、1. 評価票の妥当性、2. 評価のフィードバックの体制の不明さ、3. 評価委員の班会議出席そのものの妥当性、4. 班長へのヒアリング等の実際上の困難さ等も、資料とともに報告された。

こうした報告に基づいた意見交換がなされ、研究事業のこれまでの成果に対しての一定の評価を確認しながら、さらに今後在り方を考えるべき点としては以下が意見としてあげられた。

1. 診断基準の確定後も、当該の対象疾患を残すのかの見直しが必要ではないか。また、残す場合も規模の改訂を行うべきではないか。
2. ガイドラインの作成によって、(各学会のガイドラインや外国のガイドラインとその改訂が流通する状況に鑑みて、) 当該

事業は事業としての研究は終了と考えても良いのではないか。

3. 上記のような過程を踏んでの研究事業の終了をもって、特定疾患は福祉事業における救済制度に置き換えることが望ましいのではないか。

ほか、指定医制度については実施上の問題がまだ多く、更に検討期間が必要と思われた。評価方法の現状についても様々の問題が指摘された。

上記を踏まえ今年度は評価システムの構築を行い、次年度以降は事業ごと、疾患ごとに年次報告をまとめ、特定疾患懇談会に提出することとされた。調査と評価の分担、必要に応じた発表については今後検討を行うものとした。

D. 考察

特定疾患研究事業は、研究事業と難病患者救済の両方の側面を持って、本邦の医療保険制度の枠組みの中でよく機能してきたといえる。長年の研究事業、および内外の医学研究の進歩により、対象とする一部の疾患では、疾患の全貌が明らかになり、QOLにおいて事業対象外の慢性疾患と大きな差がない場合も存在するといえる。また一方、現在事業対象疾患に含まれないが今後一層の臨床調査または患者救済が必要な疾患も少なくない。さらに研究事業の発足した 30 年程前と今日を比較した場合、疾患分類も変化し、またその診断法の内容やそれに要する医療コストは変化した。

このように難病を取り巻く医療および社

会環境が変貌してきた現状で、難治性の疾患患者に対しより高度かつ充実した医療環境を将来的にも提供し、またそのための研究を推進していくためには、制度の見直しと適正化が必要である。特に近年の本邦の医療経済の危機的状況に鑑みて、適正な評価に基づくその改革は本事業といえども待ったなしの状況にあると認識されねばならない。

また、実際の臨床の場において、特定疾患研究事業による患者認定が適正に行われているかは、十分な評価がなされているとは言いがたい。一例として、報告者が統括する自己免疫疾患研究調査班の領域の独自調査では、全身性エリテマトーデス(SLE)の有病率は基本的に地域差には乏しい筈にもかかわらず、単位人口あたりの認定患者数は都道府県間で著しい差があり、申請から認定のプロセスの妥当性が問われる。よってこれに依った医学研究も精度に疑問符が付くことになり、一方でこれに影響されない、すなわち調査をベースとしない医学研究(動物実験や純基礎医学研究)は本来別の枠組みで実施されるのが正当である。また予後が良好な疾患が特定疾患として扱われ、一方でQOLが著しく障害され、かつ海外でもその対策が重視されている疾患が、研究事業の対象疾患となっていない場合もある。さらに、同一疾患においても重症度には差があるが、これも現行の制度では医療補助には反映されていない。

こうした研究および福祉両面での事業のひずみに関しては、特定疾患研究事業評価

班が従来置かれていたが、今回の班会議における報告事項(1)においても評価班が機能していないことが報告された。これには現状の班会議の性格上、各分野の専門性が高く外部からの達成度の評価が困難なこと、こうした環境では研究目標の達成度および目標自体の妥当性も十分評価できていないこと等、種々の要因がある。

これらの問題の改善のためには、実質を伴う厳密な評価がなされる必要があり、その意味において本評価班の果たすべき役割は大きい。今回の会議における討論とそれに先立つ各班員の検討より、事業対象とする疾患の内訳、研究事業の評価機構の抜本的な見直し(特にいかにして客観的な評価を達成するか)、そのフィードバックの方法、さらに研究事業と福祉事業を連結させた現行の制度そのものの在り方等、様々な問題点が明瞭になった。今後本制度の発展継続と国民の健康への貢献という原点を見直す見地に改めて立ち、時代に適合した見直しを検討していく必要がある。

E. 結論

厚生労働科学研究費補助金・特定疾患研究事業では、事業の現状の問題を整理し、適正に評価するための評価体制の抜本的改良が必要である。医学的見地のみならず福祉、医療財政等の側面からも事業を横断的・社会的な研究班の実績評価を行うため、本評価班が中心となって、評価システムの樹立を継続する必要がある。

F. 健康危険情報

該当事項なし。

G. 研究発表

① 国外発表

- 1) Koike, T. : " Anticardiolipin and anti-β₂-glycoprotein I antibodies: application in the clinic" 3rd International Congress on Autoimmunity, Geneva, Switzerland, February, 20-24, 2002.
- 3) Koike, T. : " Antiphospholipid antibodies in arterial thrombosis." 1st Tuzing Antiphospholipid, Conference, Tuzing, Germany, April , 22-25, 2002.
- 4) Koike, T. : " Anti-prothrombin antibodies; pathogenesis and specificity." 6th Dresden Symposium on Autoantibodies, Dresden, Germany, September , 4-7, 2002.

② 国内発表

- 1) 小池隆夫：「抗リン脂質抗体症候群：最近の話題」第166回日本内科学会東北地方会生涯教育講演会、仙台市、2002年2月9日
- 2) 小池隆夫：「膠原病と幹細胞移植」厚生労働省ヒトゲノム・再生医療等研究事業五班合同公開シンポジウム会、東京都、2002年2月16日
- 3) 小池隆夫：「1型糖尿病と研究の流れと問題点」第45回日本糖尿病学会、東京都、2002年5月16-19日
- 4) 小池隆夫：「抗リン脂質抗体症候群」第32回日本臨床免疫学会学術総会、東京都、2002年12月4～6日

H. 知的財産権の出願・登録

該当事項なし。

H14 年度厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書
特定疾患対策研究の企画又は評価に関する研究

分担研究者 池田康夫 慶應義塾大学医学部内科教授

研究要旨

平成14年度臨床調査研究班の評価基準の作成、並びに特定疾患対策研究事業の新しい企画の提案を行った。

前者については、研究計画に短期的・中長期的研究目標を具体的に明示する事と、その計画の到達度を記載する事は不可欠であり、更に班の構成の重要性に鑑み、それぞれの班員の担った役割とその遂行について評価することが妥当と考えられた。本研究事業の新しい研究企画としては、我が国を代表する臨床疫学データを作るとの意識を持って周到に計画された cohort study、全国規模で行う前向き調査研究の必要性が強調された。

A. 研究目的

難病の成因・病態解明と治療法の開発のみならずこれら疾患に苦しむ患者の経済的負担の軽減を図る我が国の特定疾患研究事業は、既に30年が経過し、これまでに多くの成果を挙げて来たが、一方、医療・医学の急速な進歩、疾病構造の変化、さらには医療を取り巻く社会環境の変化に伴い、それぞれの対象疾患を課題とした研究班の適切な評価は勿論の事、本研究事業の在り方についての議論が必須となっている。本研究ではこれまでの各研究班の総括・分担報告書を review すると共に、時代に即した本研究事業の新企画と各研究班の評価法を検討する事とした。

B. 研究方法

厚生労働省特定疾患対策研究事業に含まれる臨床調査研究班、横断的基板研究グループ、重点研究グループのそれぞれの研究報告書をもとに、研究成果の評価基準の試案の作成、本研究事業の在り方についての提言を行う。

(倫理面の配慮)

本研究においては、直接患者情報、血液試料等を扱う事がないために、倫理面での問題は生じない。

C. 研究結果と考察

6) 評価の基準

本研究事業の中核を成す臨床調査研究班については、現在多くの班でとられている形態として、共通のテーマのもとでの共同研究の他、主要研究テーマのもとに班員の各個研究が行われており、散漫な印象を受ける。最も重要な事は、各研究班が、(1) 当該年度で達成すべき短期目標 (2) 3年の研究期間に到達する目標を、それぞれ具体的に記載し、班員全員が共通の意識でそれに向かいその達成度を外部委員により評価される仕組みを作る事が重要である。その為には、研究班の構成員がそれぞれの目的達成の為にどのような役割分担をするのか、更に班員がその役割を担うのに適切か否かを判りやすく記載する事が必要であ

る。即ち、班の構成についての評価がなされる事も重要である。

臨床調査研究班については、本来、疾患の種類の種類に拘わらず、短期・中長期目標はそれぞれはっきりしており、従って、研究計画の記載に十分な配慮が必要である。評価項目として、①研究計画の妥当性、②研究班の構成、③研究の到達度、④研究成果の水準などを挙げたい。

7) 本研究事業の企画

臨床調査研究班では、これまで全国アンケート調査を主体とした調査研究や班員間でのより詳細な特別調査などを行って来ているが、これらは主として後方視的アンケート調査であり、回収率、記載内容の信頼性などの点で、我が国を代表する疫学的デー

タとしては、問題も多い。信頼のおける臨床疫学データを作ることを本研究事業の主要な目的とすべきであり、その為には、(1) ある規模の cohort study を行うことや、(2) 前向きの調査研究を全国規模で行えるようなシステムを構築する必要がある。

D. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

無し

H. 知的財産権の出願・登録状況

無し

特定疾患対策研究の企画又は評価に関する研究

平成14年度 分担研究報告書

分担研究者 千葉 勉 (京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座)

研究要旨 特定疾患対策研究の研究班については、その患者数、研究班員の数、予算なども勘案の上、すべての研究班を全体的に評価することが必要であり、場合によっては複数の研究班の融合の必要性も考えられた。一方、患者数が急増している難治性疾患については、その疑診例、軽症例については認定患者としない方策も考慮されるべきと考えられた。そのためには疑診例、確診例、さらには軽症例の区別が可能な診断基準の確立が望まれた。また、研究班については、班員数の適正化、班内でのグループ化の適正化が十分に考慮されるべきと考えられた。

研究目的

特定疾患研究事業は、原因不明あるいは治療法が確立していない難病患者に対して、その保険診療の経済的負担を軽減することを目的とすると同時に、難病の原因を究明し、さらにその治療法を確立することによって、患者の予後や QOL を向上させ、かつ国の医療行政に貢献しようとするものである。この特定疾患事業には現在45の対象疾患が含まれているが、その数、また全体の患者数は増加の一途をたどっているために、財政的に膨張を続けており、本事業が長期に運用可能かどうかを見直す必要にせまられている。一方、これら難病の中には、すでに治療法も確立されて、予後も良くなっている疾病も存在しており、その難病としての意義を問い直す必要性も生じてきている。こうしたことから、本研究事業の各

研究班の存在の必要性を検討し、さらにその研究成果について、医学的のみならず、医療財政、医療福祉の観点からも広く正当に評価することは重要である。

特定疾患の中の「難治性炎症性腸管傷害（潰瘍性大腸炎、クローン病）」については、いずれもその病因は未だに不明である。しかも近年我が国における炎症性腸疾患患者は増加の一途をたどっており、医療上、医学上大きな問題となっている。したがってその病因の解明は急務である。しかし一方で、本疾患は急速に増加しているため、国全体に占める医療費も増大してきており、本事業の財政上大きな問題となりつつある。

そこで本評価班では、これら炎症性腸疾患を一つの例として、研究班の評価を行うとともに、研究班の妥当性について検討することを目的とした。

研究方法

本年度はまず、各特定疾患研究各斑の共通の評価項目、評価の方法について検討する。さらに各斑の研究の現状を把握すると同時に、それぞれの斑の重複項目や、班員数、特定疾患の患者数、予算額などについてのデータを集積する。また特に「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究斑」を例にとって、その患者数や研究斑の動向について検討する。

c. 研究結果

平成14年10月28日に第一回斑会議が開催された。厚生労働省より、現状では各斑の評価を書面によりおこなうことは難しいことが指摘された。そして研究発表会における発表によって採点するよしの報告があった。また今年度開始分については研究発表はなく、次年度からの発表を評価する予定である。

「難治性炎症性腸管障害調査研究斑」における問題点として、難病指定の潰瘍性大腸炎、クローン病の患者数の急増があげられる。さらに特に潰瘍性大腸炎においては、軽症例の増加も特徴的であり、特にこうした例では、真に潰瘍性大腸炎であるか否か判然としない例も多く見受けられる。したがって今後、潰瘍性大腸炎の診断基準について、非特異的な腸炎との鑑別がもう少し明確化できるような基準の設定が必要であると考えられた。すなわち、疑診例と確信例を明らかにして、疑診例は従来の保険診

療とする、といった方策の検討が必要であろう。こうした努力は本疾患に限らず、多くの研究班でその必要があると考えられた。

つぎに研究班そのものについては、班員数が多すぎる問題点がある。かつ研究班内での細分化も問題点として考えられた。この傾向はほとんどの研究班について指摘できる。

一方、研究の方向性については、病因究明、治療法の確立といった、核となる研究と同時に、手術後の再発の問題、手術後の栄養療法の評価、潰瘍性大腸炎からの癌化のサーベイランスの方法の確立、などについては、多施設による調査が実施できる形態をとっており、これについてはよくオーガナイズされているといえる。また前年度において、腸上皮の再生研究のグループを本研究斑に包括したが、このことは本研究斑の幅を広げ、横断的な研究を可能とした。

d. 考察

今後各グループの評価については、それぞれを採点すると同時に、各研究班の融合も含めて考慮されるべきであると考えられた。たとえば昨年、腸管の再生の基礎的な研究班と難治性腸管障害調査研究班が合流した形になったが、これは両方の側にとってメリットとなっている。すなわち難治性腸疾患研究の立場からは、その病態の解明、治療法の確立に対して、横断的な検討が可能となり、その研究の幅が多いに広がった。さらにこのような融合をはかることにより、不必要な研究班をスクラップ・ビルドして

いける可能性がある。このように、今後は各研究班の評価を総合的に討論して、研究班の再構築を目指すべきである。

難治性炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病患者が急増していることが医学、医療上大きな問題となっているが、同時に軽症患者も増加している。こうした軽症患者あるいは、境界領域の患者に対して、特別の救済をおこなうことは、医学上からも、社会的通念からも妥当とは考えがたい。今後はこのような点を考慮して、炎症性腸疾患とは断定しきれない患者、ある程度軽症な患者については、特定疾患患者の適応外とするような方策を考じていく必要がある。このためには、疑診例、確診例を分けた診断基準の設定が望まれる。

一方研究班については、一般に班員数が多すぎる傾向が認められる。また研究班内での細分化も問題と考えられる。この点については、病因究明、新しい治療法の確立、といった核となるような研究については、少数精鋭主義をとる必要があるかも知れない。一方で、たとえば炎症性腸疾患で言えば、手術後の再発の調査、手術後の栄養療法の有用性の検討、新しい治療法、たとえば抗 TNF- α 抗体の治療成績の全国調査、潰瘍性大腸炎からの癌化についての大規模調査、などについては、班員を中心として、班員以外の施設にも依頼できる体制を構築することが肝要であると考えられた。

E. 結論

1. 各班の評価において、患者数、班

員数、予算などを勘案して、全体的な評価が必要であると考えられた。そして場合によっては2班の融合など、班の再編性も考慮されるべきであると考えられた。

2. 難病について、その患者数の増加、確定診断にいたらない症例の増加が問題となっているが、今後患者の登録については、軽症例や疑診例をどうするのかについて議論することが必要である。
3. 各研究班については、その班員の数について、適正化が望まれる。さらに病因の研究、治療法の確立の研究といった、核となる研究と、一方調査研究については、その研究者数、形態を分けて構築する必要性が考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 千葉 勉：炎症から発癌への移行が考えられる疾患：Colitic Cancer 潰瘍性大腸炎発癌の診療上の問題点, 21-26,2003, 新興医学出版社.
2. Watanabe T, Yoshida M, Shirai Y, Yamori M, Yagita H, Chiba T, Kita T, Wakatsuki Y: Administration of an antigen at a high dose generates regulatory CD4⁺ T cells expressing CD95 ligand and secreting IL-4 in the

- liver. *J Immunol* 168: 2188-2199:2002.
3. Nakase H, Okazaki K, tabata Y, Ozeki M, Watanabe N, Uose S, Ohana M, Uchida K, Nishi T, Itoh T, Kawanami C, Chiba T: New cytokine delivery system using gelatin microspheres containing interleukin-10 for experimental inflammatory bowel disease. *J Pharmacol Exp Ther* 301:59-65:2002.
 4. Nakase H, Okazaki K, Ohana M, Ikeda K, Uchida K, Uose S, Itoh T, Iwano M, Watanabe N, Yazumi S, Kawanami C, Inoue F, Chiba T: The possible involvement of microorganisms, other than *Helicobacter pylori* in the development of rectal MALT lymphoma in patients negative for *H.pylori*. *Endoscopy* 34:343-346:2002.
 5. Watanabe N, Okazaki K, Yazumi S, Nishi T, Matsuura M, Chiba T: Acute graft-versus-host disease in the small intestine. *Gastrointest Endosc* 55:716:2002.
 6. Watanabe N, Okazaki K, Matsuura M, Chiba T: Elimination of local macrophages in the intestine prevents chronic colitis in interleukin-10 deficient mice. *Dig Dis Sci* 2002 (in press).
 7. Okazaki K, Nakase H, Watanabe N, Tabata Y, Ikada Y, Chiba T: Intestinal drug delivery systems with biodegradable microspheres targeting mucosal immune-regulating cells for chronic inflammatory colitis. *J Gastroenterol* 37(Suppl IV):44-52:2002.
- ## 2. 学会発表
1. 松浦 稔、河南智晴、岡崎和一：潰瘍性大腸炎における治癒過程期粘膜拡大観察の臨床的意義：第63回日本消化器内視鏡学会総会・シンポジウム、2002.4.18
 2. Chiba T, Nakase H, Watanabe N, Okazaki K：Development of an oral drug delivery system targeting immunoregulating cells in inflammatory bowel disease: A new therapeutic strategy: International Symposium, 2002.4.25
 3. M Matsuura, K Okazaki, H Nakasae, Y Tabata, M Ohana, T Nishi, T Watanabe, H Tamaki K Uchida, T Chiba: Rectal Immunization with Antigen-Containing Microspheres Induces Stronger Th2 Responses Than Oral Immunization: A New Method for Vaccination: Digestive Disease Week and the 103rd Annual Meeting of the American Gastroenterological Association, 2002.5.19
 4. N Watanabe, K Ikuta, K Okazaki, H Nakase, Y Tabata, M Matsuura, H Tamaki, T Honjo, T Chiba: Elimination of Local Macrophages in the Intestine Prevents Chronic Colitis in Interleukin-10 Deficient Mice: Digestive Disease Week and the 103rd Annual Meeting of the American Gastroenterological Association, 2002.5.19

5. Y Wakatsuki, M Yoshida, Y Shirai, T Watanabe, M Yamori, T Kita, T Chiba: Differential Localization of Colitogenic CD4 T Cell Subsets Monospecific to a Micro Flora-Associated Antigen in a SCID-Transfer Model: Digestive Disease Week and the 103rd Annual Meeting of the American Gastroenterological Association, 2002.5.19
6. 松浦 稔、玉置敬之、岡崎和一：腸管粘膜内マクロファージをターゲットにした IBD 治療の開発 - Microsphere を

用いた drug delivery system-: 第 77 回日本消化器病学会近畿支部例会, 2002.9.7

7. 西 俊希、玉置敬之、岡崎和一：骨髄移植直後の急性 GVHD 消化管病変に対する内視鏡的診断の有用性：第 69 回日本消化器内視鏡学会近畿地方会, 2002.10.5

H. 知的所有権の取得状況

特許取得、実用新案登録は現在のところおこなっていない。

厚生労働科学研究研究費補助金（特定疾患対策研究事業）

分担研究報告書

特定疾患対策研究の企画又は評価に関する研究

分担研究者 作田 学 杏林大学第一内科教授

研究要旨 厚生科学研究事業が適正に行われているか、おもに神経内科、脳神経外科領域について検討を行った。初年度は特定疾患研究の研究者、研究協力者の配分が適切かどうか検討した。また治療ガイドラインの策定状況について調査をおこなった。

A. 研究目的

厚生労働科学研究は難病に罹患した患者の治療向上に結びつく事業でなければならない。したがって疫学、臨床研究が主体となるべきである。したがって本研究事業では

1. 疾患の定義
2. 診断基準の策定
3. 正確な診断方法の確立
4. 発症率、有病率の把握
5. 病態の解明
6. 治療ガイドラインの策定

が大切であり、この基準に適合しているかどうかを判断する。

またとくに神経内科の分野で研究者、施設の選定が適切に行われたかを検討する。

B. 研究方法

難病の診断と治療指針（疾病対策研究会・編、六法出版社）改訂版1～3により、疾患の定義、診断基準の策定、ならびに治療ガイドラインの策定状況について調査した。また、コンピューターをもちいて、研究者、研究協力者ならびに施設について調査した。

C. 研究結果

1. 多発性硬化症について

疾患の定義はおおむねよい。診断基準については1987年当時は良かったが、現在ではMRI、

ABR、VEPなどの検査、IgG ratioの活用などすでに改定を要することが多い。MRIではとくにdiffusion画像、テンソル画像、1H-MRS画像など格段の進歩が見られ、この診断基準ではどうも現在のレベルには達していない。またT1強調画像をとってみても、高信号（脂肪を食食したマクロファージ）低信号（T1ブラックホール）、等信号（グレイホール）などの混在が知られている。T2強調画像ではovoid lesionが有名である。またisolated U-fiber lesionなど画像の専門医を診断基準策定の際には入れる必要があるだろう。

治療指針はすでに古くなっている。プレドニンの後療法はただ減量を行えば再発率が高い。何mgをどのくらい続けるべきか、再発率がどう変わるか日本発の大きな、同時に正確なトライアルをぜひ行うべきである。これこそ厚生労働省の研究課題として重要であるだけでなく、製薬会社が関与しないので、厚生労働省の研究でなければアメリカでもできないことである。

2. 重症筋無力症について

疾患の定義はほぼ現在でも正しい。診断基準もほぼ良いと思われる。ガイドラインについてはやはり古くなっており、胸腺摘出術、放射線照射などにつづいてステロイドあるいは坑コリンエス