

200400848A

厚生労働科学研究研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

難治性疾患克服研究の企画又は評価に関する研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 清野 裕

平成17（2005）年3月

目 次

I.	構成員名簿	1
II.	平成16年度総括研究報告書	5
	関西電力病院 病院長 清野 裕	
III.	分担研究報告書	
	東京慈恵会医科大学内科学 教授	田嶋 尚子
	北海道大学大学院医学研究科病態内科学 教授	小池 隆夫
	慶應義塾大学医学部血液内科 教授	池田 康夫
	京都大学大学院医学研究科消化器内科学 教授	千葉 勉
	杏林大学医学部神経内科学 教授	作田 学
	京都大学大学院医学研究科病態代謝栄養学 助教授	山田祐一郎
	東京慈恵会医科大学内科学 助教授	佐々木 敬
	「循環器系疾患調査研究事業」および「腎・泌尿器系疾患調査研究事業 に関する評価及び企画	11
	「免疫疾患調査研究事業」および「皮膚・結合組織性皮膚疾患調査研究事 業」に関する評価及び企画	16
	「消化器系疾患調査研究事業」に関する評価及び企画	25
	「神経・筋疾患調査研究事業」および「スモン調査研究事業」に関する 評価及び企画	34
	「聴覚・平衡機能系疾患調査研究事業」および「視覚系疾患調査研究事業」 に関する評価及び企画	39

「内分泌系疾患調査研究事業」に関する評価及び企画…………… 41

「呼吸器系疾患調査研究事業」および「骨・関節系疾患調査研究事業」に
関する評価及び企画…………… 57

I. 構成員名簿

班構成員

区分	研究者名	所属	職名
主任研究者	清野 裕	関西電力病院	病院長
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
	小池隆夫	北海道大学大学院医学研究科免疫学・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	京都大学大学院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	京都大学大学院医学研究科糖尿病・栄養内科学	助教授
	佐々木 敬	東京慈恵会医科大学 内科学・糖尿病学・代謝学・内分泌学	助教授
研究協力者	天崎 吉晴	北海道大学大学院医学研究科病態内科学	助手
	保田 晋助	北海道大学大学院医学研究科病態内科学	助手
	福島 光夫	先端医療振興財団 健康情報研究室	室長
事務局	鍵本 裕子	関西電力病院	
経理事務担当者	古賀 和弘	関西電力病院	

Ⅱ. 平成16年度総括研究報告書

平成16年度 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

統括研究報告書

難治性疾患克服研究の企画又は評価に関する研究

主任研究者 清野 裕

関西電力病院 病院長

研究要旨

難治性疾患克服研究は治療に直結する研究成果が期待されるもので、疾患の成因の研究のみならず診断法、患者の予後・治療法の開発に関する研究について適切な科学的評価がなされるべきである。さらに患者およびその家族の経済的・精神的負担の改善、難治性疾患の医療に係わる直接費用（医療費・医療関連費）、間接費用（労働損失等）などの医療経済面・行政面への貢献度なども評価することで、その研究事業活動の次年度からの存立にも反映させていく必要がある。この過程を効率よく行なうためには、研究活動の評価指標が従来以上に改善されなければならない。

本年度は本研究事業によって実施された各調査研究が、上記の活動として妥当かどうか、また、効率的に推進され研究成果が上がったかどうか等に関して検討することを目的とした。これらについて客観的かつ適切に判断するため、本研究班で新たに作成した評価票、および当班員による班会議における討議により評価した。

分担研究者

田嶋 尚子 東京慈恵会医科大学
内科学 教授
小池 隆夫 北海道大学大学院医学研究科
病態内科学・第二内科 教授
池田 康夫 慶応大学医学部
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
第一内科 教授
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
佐々木 敬 東京慈恵会医科大学
内科学 助教授

研究協力者

天崎 吉晴 北海道大学大学院医学研究科
病態内科学
保田 晋助 北海道大学大学院医学研究科
病態内科学

福島 光夫 先端医療振興財団
健康情報研究室 室長

A. 研究目的

いわゆる難治性疾患病では重度の後遺症を併発する確率が高い上に治療法の統一すらなされていないことが多く、これらの難病を持つ者が安心して医療を受けられる状態にはない。さらに発病率の低い疾病は医療経済的にも規模が小さいため、通常の学際的プロジェクトや創薬の研究から取り残されやすい。このような単一施設では症例数も限られる疾患群こそ、原因の解明や治療法の開発のために全国的な規模の調査が必要であり、厚生労働行政の中での対応が必要である。本評価研究班は上記の概念に沿った研究事業の遂行を支援する。最終年

度として今年度は、得られた知見が今後の活用・提供されるよう、研究事業や活動に対する確立した評価法を適用し上記概念を実際に反映しようとする。

B. 研究方法

難治性疾患克服研究事業における臨床調査研究グループに属する各研究班が提出した平成 15 年度研究報告書（冊子版）を評価材料とし、本研究班が新規に作成した共通評価表を用いて各班の評価を行った。評価表に基づく評点は主任研究者、分担研究者に加え、適宜部外の専門家等に協力を得て採点し、当班の主任・分担研究者が班会議にて討議し、記述的な評価を加えてこれを取りまとめた。

C. 研究結果

主任研究者（いわゆる班長）の責務を、従来以上に重視した評価・再編成の方式が必要と考えられた。毎年、当評価班が各班内のサブ研究グループについて評価し、この評価結果を班長にフィードバックする。班長はこれをもとに次期あるいは次年度研究班を再編成し、必要性が高く活動能力のあるグループへの助成を増やすなど研究費の配分やサブグループ研究の再編成にも評価結果が反映するよう考慮すべきである。主任研究者のリーダーシップについては、以上の点に関して毎年度評価される必要がある。

研究班は 1) 疫学調査、2) 診断・治療ガイドライン成、3) 病態・病因の解明、という 3 つの大きなカテゴリーで研究が進められる。主任研究者は班編成を行うにあたり、このカテゴリー間のバランスを考え

る必要がある。従来の研究班では病態・病因の解明に重きが置かれてきたが、本研究事業の目的からは疫学調査、診断・治療ガイドライン作成、および臨床応用に直結する病態解析研究を中心に考えるべきである。

各班が毎年度末に作成する報告書（冊子版）を評価の対象・資料として最も重視すべきである。年度の開始時には、あらかじめ各班に対して研究報告書をもとに研究成果が評価され、研究の継続が考慮される旨を周知徹底する必要があると考えられた。

分担研究報告書には、明らかに他省の研究プロジェクトなどによる研究成果と思われるものが散見された。これに対しては、本研究事業による補助金と計画に従って研究が遂行されたことを論文中に正確に記載する必要がある。学会発表、論文発表の際には本研究事業による研究である旨の謝辞 (acknowledgement) を記載するよう、主任研究者が班員に対し指示すべきである。また難治性疾患克服研究事業の複数の班に分担研究者として指名されている研究者が見受けられる。研究の普遍性や人的資源という観点から好ましいことではないため、調整すべきである。

D. 考察

本研究事業は 3 カ年計画であり、第 2 年次である本年の中心的事業は従来検討されてきた客観的・効率的な評価システムを進展させて構築することであった。中間期までに出た各班における成果が、研究期間が 2 年半あまりの時期ではあるが当初の計画と比較した場合の進捗状況、さらにそこまでに得られた結果の解析から新たに生じた問題点と目標などを確認し、基本的には各

研究班が活性化するように評価をフィードバックしていく。各研究班としても、最終的な事後評価よりこの中間評価の反映の方がより重要であると考えられる。

E. 結論

本年度は本研究班の最終年度として事後評価を行なった。その結果を評価又は企画に関する提言として厚生労働省へ提出した。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

厚生労働省への提言（別添のとおり）。
（倫理面への配慮）

本研究活動における倫理的問題は特にな
い。

Ⅲ. 分担研究報告書

分担研究報告書

難治性疾患克服研究の企画又は評価に関する研究
研究内容の科学的評価

「特発性心筋症に関する調査研究」および「進行性腎障害に関する調査研究」班に関する検討

研究要旨

厚生労働省難治性疾患克服研究事業によって実施された各調査研究が、本研究事業として妥当かどうか、また、効率的に推進され研究成果が上がったかどうか等に関して、客観的かつ適切に判断するために、本研究班で新たに作成した定量的に評価しうる評価票を用いて評価した。対象は、厚生労働省難治性疾患克服研究事業のうち、平成 16 年度における調査研究である「特発性心筋症に関する調査研究」および「進行性腎障害に関する調査研究」（平成 15 年度総括・分担研究報告書）である。

A. 研究目的

難治性疾患克服研究事業の対象となる疾患とは、①原因不明で治療方法が確立されていない疾患、②後遺症を起こすおそれが多い疾患、③経過が慢性にわたるため、経済的・精神的に家庭の負担が大きい疾患、である。また、この研究事業として遂行される調査研究は、①対象となるに罹患する患者の予後や生活の質の改善方法に関するものであること、②難治性疾患に罹患した患者のための「公費負担」のみならず、患者の治療向上に役立つ事業活動でなければならないこと、③疫学、臨床研究が主体となるべきであり、一部に基礎的研究や動物実験が含まれることはやむを得ないが、これを研究の主体とすることは目的に合致しない、とされている。

そこで、「研究内容の科学的評価」と題する本研究班の研究目的は、厚生労働省難治性疾患克服研究事業によって実施された各調査研究が、本研究事業として妥当かどうか、また、効率的に推進され研究成果が上がったかどうか等に関して、客観的かつ適切に評価することである。

B. 研究方法と対象

1) 対象とした研究課題

平成 15 年度総括・分担研究報告書をもとに「特発性心筋症に関する調査研究」および「進行性腎障害に関する調査研究」を対象とし、書面審査により、事後評価をした。

2) 評価者と評価方法

分担研究者、内科医で臨床疫学の専門家、内科医で疫学の専門家の 3 名が、「特発性心筋症に関する調査研究」33 研究課題、および「進行性腎障害に関する調査研究」40 研究課題を、本研究班が作成した評価シートを用い、標準化された評価方法に従って個別に採点した。分担研究者が、3 人による配点の平均値を算出し取りまとめた。

評価項目は、以下の 3 つの項目からなる。

I 研究事業全体と関連した項目

- ① 疾患の定義
- ② 発症率、有病率の把握
- ③ 診断基準の策定

④ 重症度分類の策定

⑤ 治療ガイドラインの策定・改訂

策定と改訂作業

国際分類との対比

わが国の特殊性への配慮

難病情報センターなどへの公表

関連学会のガイドラインとの整合性

⑥ 病態の解明

以上により、難病性疾患克服研究事業としての妥当性を検討した。（各 2 点で 22 点満点）

II 個々の研究課題について

① 研究計画の妥当性

② 研究の目標

③ 研究計画の進捗状況

④ 研究代表者の指導性

⑤ 研究成果

治療に役立つか

患者の福祉に役立つか

病因の解明に役立つか

病態の解析に役立つか

⑥ 行政への貢献度

⑦ 研究の倫理性

以上により、個々の研究の内容を評価した（各 2 点で 20 点満点）

III 研究発表等に関する項目

① 受理された研究発表の有無

② 発表の質

③ 本研究の目的への適合性

④ 本研究事業に基づくことを明記したか

以上により研究の成果に関する評価を行った。（各 2 点で 8 点満点）

C. 研究結果

1) 特発性心筋症

分担研究班の構成（表 1）

分担研究者 15 名、研究協力者 15 名からなる。
研究事業全体と関連した項目について

「特発性心筋症診断の手引き」（1986 年厚生省特定疾患調査研究班）では、本疾患を「原因不明の心筋疾患をいう」と定義しているが、近年、原因遺伝子が次々と解明されたことなどにより、診断と治療法には進捗がみられている。主任研究者は

この調査研究の目的として、心筋症に関する診療マニュアルの作成、疫学研究のためのデータベースの構築、病因の解析、基礎的・臨床的研究の成果を広く社会に還元すること、している。平均値は 64 % (14/22)であったが、得点が低かったのは、わが国の特殊性への配慮、難病情報センターなどへの公表の項目であった。(表 2)

個々の研究課題について

33 研究課題の内容は、病態解明を目的とした遺伝子解析や動物実験による基礎的研究が 23 課題と最も多かった。それぞれ、日本におけるこの分野のトップレベルの研究であるが、その多くは臨床応用に直ちに結びつくものではないと思われた。臨床研究は 8 課題で、いずれも患者を対象とした hospital-based の横断研究であった。高く評価できる研究があった一方で、対象とした症例数の記載がないものやサンプルサイズがきわめて小さい研究が散見された。疫学研究は 1 課題で、専門医療機関における単年度の患者調査であり、貴重な成績であるが、得られた成績がわが国における本疾患の morbidity や mortality を代表させることは難しい。診断に関連した研究は「たこつぼ心筋症」に関するもの 1 課題で、診断の手引き 2 案が示された由だが、報告書にその詳細は記載されていない。平均値は 14.8 ± 1.6 (範囲 11.3-19.4、20 点満点) で (表 2)、60%に満たない研究課題は 1 件、70%に満たない研究課題は 10 件であった。(図 1)

研究発表について

5 研究課題では、研究の成果についての記載が全くなかった。

2) 進行性腎障害に関する調査研究

分担研究班の構成 (表 1)

A~H まで 8 つの分科会に分かれて調査研究が行われた。IgA 腎症、急性進行性糸球体腎炎 (RPGN)、難治性ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎の 4 分科会は分担研究者を含めて 5~9 名、疫学に関する調査研究班 (I) (II) は計 7 名、病理総括研究班は 2 名、IgA 腎症: 12/22 (55%)、RPGN 16/22、多発性嚢胞腎 (73%) 難病特別研究班は 1 名からなる。

研究事業全体と関連した項目について

IgA 腎症: 12/22 (55%)、RPGN: 16/22 (73%)、難治性ネフローゼ症候群: 9/22 (41%)、多発性嚢胞腎 5/23 (23%) であった。主任研究者によれば、本調査研究の目的は、①全国調査による患者のデータベースの構築、②エビデンスに基づいた重症度分類や治療方針の作成、③病理学的評価、④疫学調査、特に国立病院ネットワークの活用、⑤腎疾患の発症、進展に関する因子の解明のための基礎的研究であった。

個々の研究課題について

① IgA 腎症

診療指針の改訂に資するエビデンスを得るため、ARB の腎保護作用に関する他施設共同臨床研究を企画し、患者をインターネットの HP 上に登録している段階である。その他、本疾患について病理学的検討、疾患マーカー、増悪因子、予後予

測因子に関する検討、治療研究、ならびに原発性 FSGS に関する研究含まれている。研究課題全体のまとまりにやや欠けるという印象がある。

② 急速進行性糸球体腎炎

全国で集計された 1,082 例の治療内容と病型の比較し、診断及び治療ガイドの改訂に向けた研究が進行中である。今後、前向き研究や他関連班との合議が予定されている。

③ 難治性ネフローゼ症候群

全国アンケート調査の結果を解析し、とくに治療法に関する他施設研究の成果を取りまとめた。難治性ネフローゼ症候群が対象疾患であるが糖尿病性腎症、巣状糸球体硬化症、その他ネフローゼ症候群を来す疾患群が研究対象として取り上げられている。基礎的研究が多い。

④ 多発性嚢胞腎

遺伝的解析による病態解明ならびに治療に関する研究課題が中心である。全国の患者のデータベースが計画されているが、調査用紙が作成された段階である。

⑤ その他

報告書からは、これらサブグループの設立の意図がよみとれない。病理班は IgA 腎症分科会および急速進行性糸球体腎炎分科会へ、疫学班および難病特別研究班は IgA 腎症分科会への組み入れが可能と思われる。

平均値は 15.1 ± 1.5 (範囲 11.1-18.1、20 点満点) で (表 2)、60%に満たない研究課題は 1 件、70%に満たない研究課題は 6 件であった。(図 2)。

研究発表について

6 研究課題では、研究の成果についての記載が全くなかった。

D. 考察

特発性心筋症に関する調査研究では 33 研究課題のうち約 70%が動物実験や遺伝子解析が研究の主体となった基礎的研究である。将来、患者の QOL の向上に役立つレベルの高い研究であるが、難治性疾患研究事業の目的に合致するといいかねる研究も散見される。また、社会への公表、研究成果の還元が具体的にどのようになされたかは報告書には記載されておらず不明である。平成 15 年度の第 1 回班会議は国際シンポジウム形式で行われ、国際的な観点から本疾患を検討すると共に班員の連携がはかられた、とのことなので、今後は、本研究事業の臨床研究が推進されることを期待したい。

また、進行性腎障害に関する調査研究については、それぞれの研究課題が、本研究事業の目的に合致しているか、求められている研究内容とはどのようなものであるかを見直す時期に来ているように思われる。

本研究事業は、発症率が低い難病性疾患の成因の解明と治療法の確立のために設立されたもので、その原因の究明や治療法の確立に全国的規模の調査が必要と考えられる疾患である。発足後およそ 30 年が経過し、対象疾患が現在も難治性疾患克服のための研究事業の対象として妥当かどうか、あるいは適切に研究事業が実施されてきたかどうかを見直す時期に来ている。

今回作成した評価票の妥当性について、今後検証する必要がある。

F. 知的財産権の出願・登録状況 なし

E. 研究発表 なし

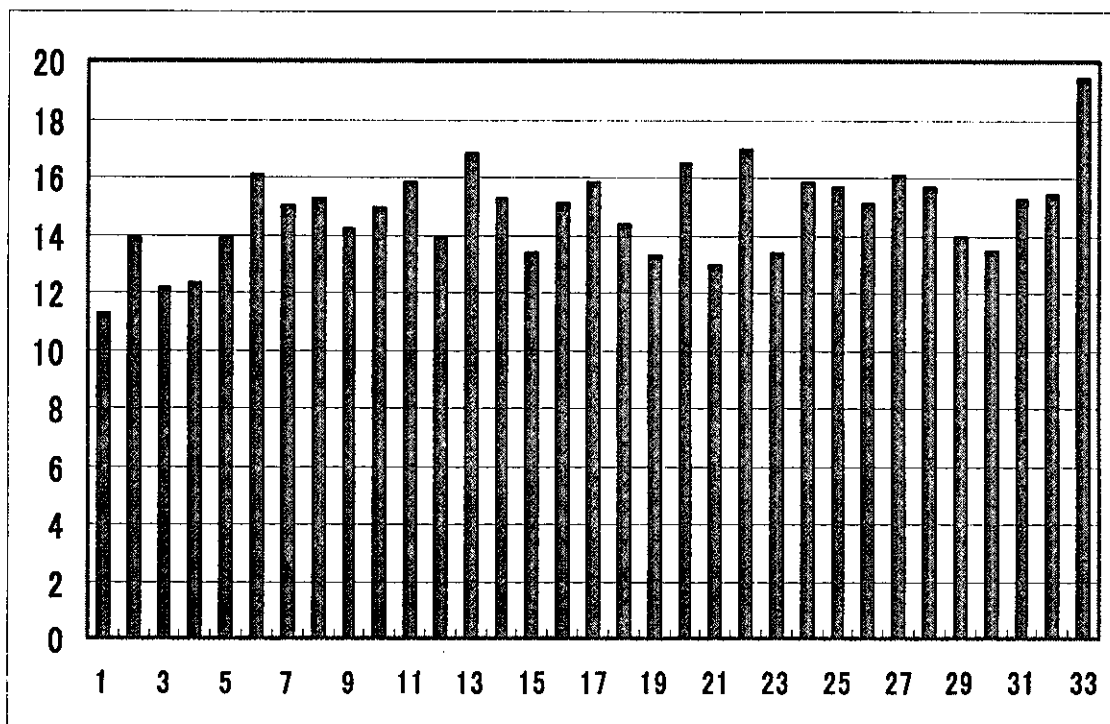
分担研究班の構成（表1）

研究班名	班員/協力者(人)		
特発性心筋症に関する調査研究	主任研究者	1名	
	分担研究者	15名	
	研究協力者	15名	
進行性腎障害に関する調査研究	主任研究者	1名	
	IgA腎症分科会	分担研究者	1名
		研究協力者	6名
	急速進行性糸球体腎炎分科会	分担研究者	1名
		研究協力者	3名
	難治性ネフローゼ症候群分科会	分担研究者	1名
		研究協力者	8名
	多発性嚢胞腎分科会	分担研究者	1名
		研究協力者	5名
	病理総括研究班	分担研究者	1名
		研究協力者	1名
	疫学に関する調査研究班(Ⅰ)	分担研究者	1名
	研究協力者	1名	
疫学に関する調査研究班(Ⅱ)	分担研究者	1名	
	研究協力者	4名	
難病特別研究班	分担研究者	1名	
	研究協力者	2名	

特発性心筋症に関する調査研究班－評価項目Ⅱ 個々の研究課題について(表2)

評価班担当者名	研究班・班名	主任研究者	分担研究者	I-1	I-2	I-3	I-4	I-5	I-6	14/22点満点(64%)				
				2	2	2	2	4	2	II-1	II-2	II-3	II-4	
田嶋 尚子 (評価者3名)	特発性心筋症	北島 顕	今泉	1	0.7	1	1	5.3	0.3	2	2	2	1.3	NA
			和泉	1.3	0.3	1.7	1.3	7	1	1.3	0	0	0	NA
			小川	1.3	1	1.3	1	5.3	1	1.3	2	2	2	NA
			豊岡	1.3	1	1.3	1.7	4.7	0.3	2	2	2	2	NA
			堀	1.3	1	1.7	1.3	6.3	0.3	2	2	1.5	2	NA
			松崎	1.7	1.7	1.7	1.3	6.7	1	2	2	2	2	NA
			松森	1.7	1	2	1.3	6	1	2	2	2	2	NA
			横山	1.3	1.3	1.3	1.7	6.7	1	2	2	2	2	NA
			藤原	1.3	1.3	1.3	1.3	6.7	1	1.3	0	0	0	NA
			竹下	1.3	1.3	1.3	1.3	6.7	1	2	2	2	2	NA
			世古	1.3	1.7	1.7	1.7	6.7	1	1.7	1	1	1	NA
			阿南	1.3	1.3	1.3	1.3	6.7	2	2	1	1	1	NA
			友池	2	1.7	1.7	1.7	5.7	2	2	2	2	1	NA
			吉川	2	1.3	1.3	1.7	6.7	1	1.3	1.3	1	1	NA
			山口	1.7	1.7	1.7	1.3	4.3	1	1.7	0	0	0	NA
			山口・宮内	1.3	1.7	1.7	1.3	6	1	1.7	2	2	2	NA
			北浦1	2	1.7	1.7	1.7	7	1	0.7	2	2	2	NA
			北浦2	1.7	1.7	1.7	1.3	5	1	2	1.6	1	1.3	NA
			川名	1	1.7	1.7	1.3	5.3	0.3	2	0	0	0	NA
			木村	1.7	1.7	1.7	1.7	6.7	1	2	2	2	2	NA
			公受	1.7	1.7	1.7	1.3	5.3	1	0.3	0	0	0	NA
			田中	1.3	2	2	2	6.7	1	2	2	2	2	NA
			河合	2	1	1.7	1.7	4	1.7	1.3	1.3	1	1.3	NA
			廣江	1.3	1.7	1.7	1.7	6.7	1	1.7	2	2	2	NA
			由谷	1.3	1.7	1.7	1.7	6.3	1	2	1.7	1.5	1.5	NA
			宮武	1.6	1.6	1.3	1.6	6	1	2	1	0.3	0.3	NA
			北風	1.3	1.7	1.7	1.7	6.7	1	2	1.7	1.5	1.3	NA
			磯部	1.3	1.3	1.7	1.7	6.7	1	2	2	2	2	NA
			岡野	1.3	1	1.7	1.7	6.3	0.7	1.3	1.3	1	1.7	NA
			福田	1.3	1.3	1.3	1.3	5.3	1	2	1.7	1.5	1.7	NA
			小室	1.3	1.3	1.7	1.7	6.3	1	2	1.7	1.5	1.7	NA
			武田	1.3	1.7	1.7	1.7	6.7	1	1.3	1.3	1	1	NA
			北島	2	2	2	2	7.7	1.7	2	2	2	2	NA

特発性心筋症に関する調査研究班－評価項目Ⅱ 個々の研究課題について(図1)

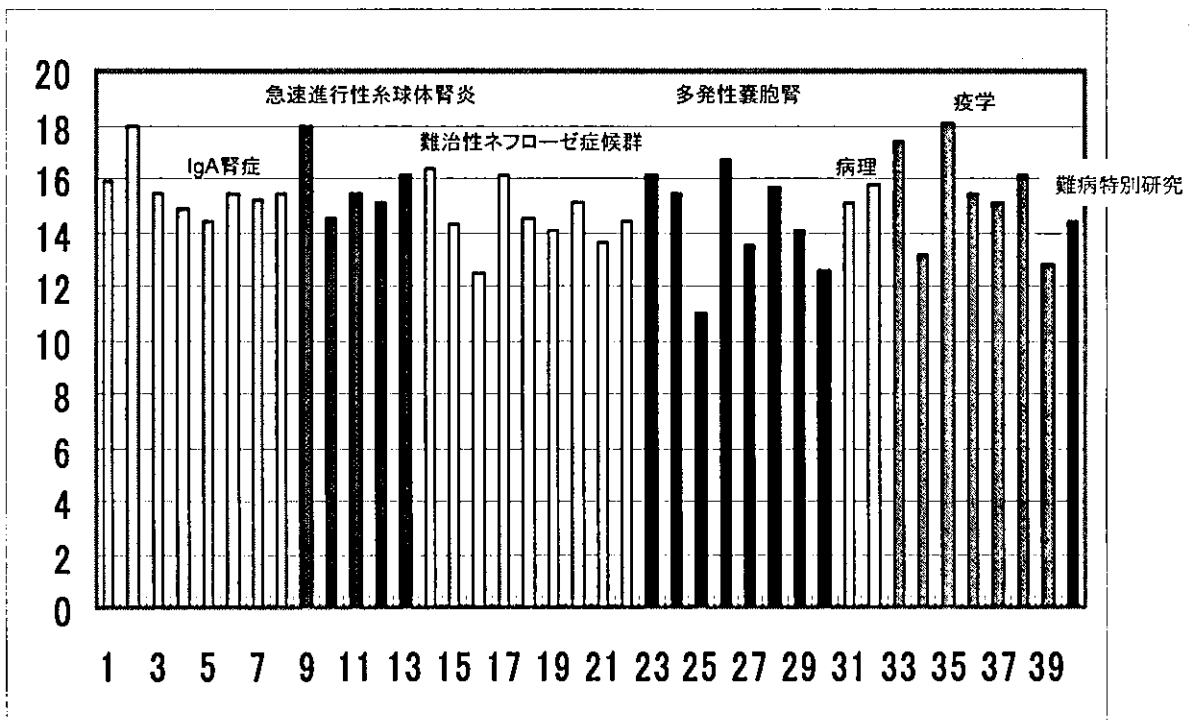


進行性腎障害に関する調査研究班（評価項目Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ）（表3）

評価班担当者名	研究班・班名	主任研究者 1名	分担研究者 40名																
			I-1	I-2	I-3	I-4	I-5	I-6					Ⅲ-1	Ⅲ-2	Ⅲ-3	Ⅲ-4			
評価者3名	進行性腎障害に関する調査研究	IgA腎症	2	2	0	2	4	2											
			RPGN	2	2	2	2	6	2										
			ネfro-ゼ 多発性囊胞	2	2	1	0	2	2										
			Ⅱ-1	Ⅱ-2	Ⅱ-3	Ⅱ-4	Ⅱ-5	Ⅱ-6	Ⅱ-7										
	IgA腎症 分科会	1	2	1.3	1	2	5.6	2	2	0	0	0	NA						
2		2	3	2	2	8.7	1.3	2	2	1.3	2	NA							
3		2	1	2	1.7	5.7	1	2	2	1.3	2	NA							
4		1.3	1	2	1.3	6.3	1	2	1.3	0.7	1.3	NA							
5		1.7	1.3	1.7	1.7	6.3	1	0.7	1.7	1	2	NA							
6		2	1.7	1.7	1.7	5.3	1	2	2	0.7	2	NA							
7		1.3	1.3	2	2	6.3	1	1.3	2	1.3	2	NA							
8		2	1.3	1.7	1.7	6	2	0.7	2	1.3	1.7	NA							
	急速進行性 糸球体腎炎 分科会 (RPGN)	1	2	1.7	2	2	7	1.3	2	2	1.3	2	NA						
2		1.7	1.7	1.7	1.7	5.3	1.7	0.7	2	1.3	2	NA							
3		2	1.7	2	1.7	6.3	1	0.7	2	0.7	2	NA							
4		1.7	1.3	1.7	1.7	5.7	1	2	2	1.3	2	NA							
5		2	2	1.7	1.7	5.7	1	2	2	1.3	2	NA							
	難治性 ネfro-ゼ 症候群 分科会	1	2	2	1.7	1.7	6	1	2	2	1.3	2	NA						
2		1.3	1.3	1.7	1.3	5.7	1	2	0.7	0.7	1.3	NA							
3		1	1.3	2	1.3	5.3	0.3	0.3	1.3	0.7	1.3	NA							
4		1.7	1.7	1.7	1.7	6.3	1	2	2	1.3	2	NA							
5		2	1.7	1.7	1.7	5.7	1	0.7	2	1.3	2	NA							
6		1.7	1.7	1.3	1.7	4.7	1	2	0.7	0.3	0.3	NA							
7		2	1.7	1.7	1.7	5.7	1	1.3	2	2	2	NA							
8		1.3	1.7	1.7	1.3	6	0.3	1.7	1.7	0.7	1.3	NA							
9		1	1.7	1.7	1.7	6	0.3	2	2	1.3	2	NA							
	多発性囊胞 腎分科会	1	2	1.7	1.7	1.7	6.7	1	1.3	1.7	0.7	2	NA						
2		2	1.7	2	1.7	6.3	1	0.7	0	0	NA								
3		2	0.7	1.3	1.3	4	1	0.7	1.3	0.3	1	NA							
4		2	2	2	2	7	1	0.7	2	1.3	2	NA							
5		2	1.7	1.7	1.7	4.7	1	0.7	0	0	0	NA							
6		1.7	1.3	1.7	1.7	6.3	1	2	2	2	2	NA							
7		1.3	1.7	1.7	1.7	6	1	0.7	0	0	0	NA							
8		1	1.3	1.3	1.7	6.3	0.3	0.7	1.7	0.7	1.3	NA							
	病理総括 研究班	1	1.7	1	1.7	1.7	6.7	1	1.3	1.7	0.7	1.3	NA						
2		2	1.7	1.7	1.7	5.7	1	2	2	1.3	2	NA							
	疫学(I)	1	2	1.7	1.7	1.7	7	2	1.3	0.3	0.3	NA							
2		1	1.3	1.3	1.3	6	1	1.3	1.3	0.3	1.3	NA							
	疫学(II)	1	2	1.7	1.7	1.7	7	2	2	2	2	2	NA						
2		1.7	1.7	1.7	1.3	6	1	2	0	0	0	NA							
3		2	1.7	1.7	1.7	4.7	1.3	2	0.7	0.3	0.3	NA							
4		2	1.7	1.7	1.7	6	1	2	1	0.3	0.3	NA							
5		2	1.7	1.7	1.7	4.7	0.3	0.7	1.7	0.7	1.3	NA							
	難治特別	1	1.3	1.7	1.7	1.7	5.7	0.3	2	1	0.3	0.3	NA						

IgA 12/22点満点(55%)
RPGN 16/22点満点(73%)
ネfro-ゼ 9/22点満点(41%)
多発性 5/22点満点(23%)

進行性腎障害に関する調査研究班 — 個々の研究課題について (図2)



厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
平成 16 年度 分担研究報告書
「難治性疾患克服研究の企画又は評価に関する研究」

「免疫疾患調査研究」班に関する検討

研究要旨

難治性疾患克服研究事業は、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。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、評価機能の不確実性が問題となっている。このため本評価班では、事業全体および各個の研究班の実績評価を行うため、主に平成16年度の各分野の総括・分担研究報告書および現行の難病の診断・治療指針の策定状況に基づいた研究内容の評価を行うこととなった。報告者らは免疫疾患調査研究領域のうちの難治性血管炎、ベーチェット病、皮膚・結合組織性皮膚疾患調査研究領域のうちの強皮症、混合性結合組織病、稀少難治性皮膚疾患、神経皮膚症候群を担当し、採点表を用いた評価および記述的評価を試みた。各分野の疾患はいずれも稀少性が高く、そのために治療方法の未確立なものも多い。これらの問題を解決すべく、疾患概念、診断基準の提示、現状における治療指針策定が積極的になされておりその成果が評価できた。また当該年度に診断・治療および基礎研究領域で業績や貢献がある一方、それぞれに未解決の問題を有しており、研究継続の意義を有すると考えられた。これらも踏まえ今後普遍性・客観性の高い評価システムと評価体制が樹立されていく必要がある。

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、高額の医療費が必要となる。難治性疾患克服研究事業は、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、また患者の保険診療の自己負担分を公費により軽減することで、医療の確立・普及を図るべく創設され実施されてきた。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。調査研究班の研究事業の在り方の現状に関する妥当性の評価は医学的見地のみならず、福祉、医療財政等の側面からも重要であると考えられ

る。

評価班ではそのためのシステムづくりを抜本的に行うことを目的とし、特に本年度は分担者が各々の専門関連領域を中心に現状に関する評価を行うこととなった。報告者らは免疫疾患および皮膚疾患領域のうち、難治性血管炎、ベーチェット病、強皮症、混合性結合組織病、稀少難治性皮膚疾患、神経皮膚症候群を担当した

B. 研究方法

評価は主に厚生労働省の評価指針、および厚生労働省健康局史疾病対策課の平成14年2月策定「難治性疾患克服研究事業の中間及び事後評価の実施方法に関する指針(案)」を評価事項の参考とし、評価対象試料は「難病の

診断と治療指針」改訂版(疾病対策研究会編、六法出版社)、および平成 15 年の各分野の研究実績報告書と関連発行物(診療マニュアル等)とした。まず臨床研究の妥当性と診療へのフィードバックの評価のため、(1) 疾患の定義、(2) 診断基準の策定、(3) 正確な診断方法、(4) 発症率、有病率の把握、(5) 病態の解明の現状、(6) 治療方針ガイドラインの策定と記載状況について評価し、また研究の科学的・社会的メリットと研究報告からみた研究の妥当性につき、記述的評価を行い、研究班への提言に資することとした。

C. 研究結果

本年度は平成 16 年 3 月に班会議が開催され、報告者を含む班員による討議が行われた。この際提起された方向性に基づき、報告者は免疫疾患関連分野として下記につき評価を行った。

1. 難治性血管炎について

A. 診断と治療指針の確立状況、妥当性

(1) 対象疾患には結節性動脈周囲炎、大動脈炎症候群、バージャー病、ウェゲナー肉芽腫症、アレルギー性肉芽腫性血管炎、側頭動脈炎、悪性関節リウマチが記載に含まれ、結節性動脈周囲炎、大動脈炎症候群、バージャー病、ウェゲナー肉芽腫症、悪性関節リウマチは公費補助対象である。この中で悪性関節リウマチ(MRA)については、Rheumatoid vasculitis との概念の異同も含め取り扱いの検討が行われたが、症例検討の結果両者はほぼ一致する病型であると考えられた。他の各疾患では疾患の定義に問題を認めない。(2) 診断基準、(3) 診断方法に関しては各疾患とも策定されており国際的なコンセンサスと比較しても実際的である。MRA では rheumatoid vasculitis と比較して組織所見が必須でない点が異なっており、日常臨床

では有用な基準であるが今後の疾患の取り扱いについてはさらなる臨床検討を要すると考えられた。(4) 発症率、有病率は 1993～1998 年の数値で有用である。(5) 病態の解明については多くの膠原病と同様不明の点が多いが、ANCA 関連血管炎患者において予後不良群と予後良好群で末梢血遺伝子発現に差を認めたことや、抗内皮細胞抗体の対応抗原の検索で新たな自己抗原が同定されたこと、また、血管炎モデルマウスを用いた疾患感受性遺伝子の同定が進んでいることなど、病態解明に向けた進歩が著しい。

(6) 治療方針については比較的詳細なプロトコルの記載がなされ、さらに 2002 年には研究班による難治性血管炎の診療マニュアルが発行されており参考になる。ただし免疫抑制剤の使用法については副作用低減の観点から Cyclophosphamide 用量を年齢や腎機能に応じて減量することが盛り込まれ、ST 合剤の予防投与など感染予防策も具体的に見直された。また、重症例には早期より血漿交換を施行することが方針として加えられた。また、大型血管炎では Burger 病に対する HGF 遺伝子治療のオープントライアルを終了した。今後二重盲検へと移行予定である。また、難治性虚血肢・心に対する自己骨髄細胞移植による血管再生治療に関しても、更に症例を蓄積して良好な結果を得ている。

B. 研究の科学的、社会的メリット

難治性血管炎に含まれる各疾患は、現在も原因に未解明の部分の多い慢性再発性疾患であり、しばしば患者の QOL や生命予後を大きく障害し、かつ比較的稀少性がある。このため班体制で研究を継続するメリットは現在も存在すると思われる。

難治性血管炎研究班の研究報告内容は、ANCA 関連血管炎を含む中小型血管炎を対象とした各種自己抗体やウイルス性因子の解析を含む研究、候補遺伝子アプローチによるゲノム遺伝子解析、動物モデル、大型血管炎におけ

る診断・評価手法に関連した研究および遺伝子治療に関する研究、および血管炎全般に関連し感染症対策に関連する研究、各種の調査研究を含み、EBM確立のためのRCT実施や血管病理等の分科会報告も収載されている。EBMの樹立を既存の治療の改良や新しい治療法の検討を含めた班構成が指向されている。班員人数は平成16年度は主任研究者1、分担研究者20、研究協力者12で、やや多い傾向にあるが、対象とする疾患が複数にわたる点も理由として考慮しうる。班員構成は基礎領域および臨床領域の研究者を含むが、人数バランスも他の研究班と比較し大きな偏りはない。研究業績も high-class journal への掲載論文等、優れた報告を含んだ内容である。

特に今年度の報告では、中小型血管炎の標準的治療法および活動性評価基準の確立を目指した体制が整ってきたことが特筆される。また、難治性血管炎では重要な予後規定因子である感染症に関する研究もなされ、cyclophosphamide 投与量や投与法の調整、ST合剤やINHの予防投与の有用性に関するデータも報告された。今後の多施設共同前向き臨床検討により、病型や重傷度に応じた治療法が確立され、日和見感染の予防が適切に行われるようになることが期待され、社会的にも大きな利益をもたらすことが期待される。

2. ベーチェット病について

A. 診断と治療指針の確立状況、妥当性

(1) 疾患の定義、(2) 診断基準の策定、(3) 正確な診断方法、(4) 発症率、有病率の把握は、については、現在の記載で普遍性があり正しい。ただし(5) 病態の解明については本疾患も多く、膠原病と同様未解明の点が多い。

(6) 治療方針については記載されている事項は妥当である。また、シクロスポリン感受性に

関する遺伝子発現の検討や、ステロイド剤の眼内投与など、治療の進歩に結びつく研究報告がなされた。一方、特殊型ベーチェットや難治例における治療法に関しては、症例も少なく治療法が確立していないため、より具体的な治療指針の作成が重要と考えられた。

B. 報告書に基づく研究の科学的、社会的メリットの評価

本疾患は現在も原因に未解明の部分の多い慢性再発性疾患であり、しばしば患者のQOLを大きく障害し、研究を継続するメリットは現在も存在する。

班員は平成16年度は主任研究者1、分担研究者13、研究協力者4で、基礎領域および臨床領域の研究者を含み、全体の人数バランスも他の研究班と比較し大きな偏りはないと思われるが、特殊病態の評価に関しては神経内科領域からの参加が望まれる。

今回の報告において、ベーチェット病診断改定基準をもとに全国的な疫学調査を行い、患者の予後・QOL調査の分析を行っていることは意義深いと考えられる。病態究明に関しては、口腔内細菌に関連して出現するHSPがT細胞を刺激することが示された。また、HLA-B51と関連してベーチェット病の発症、伝播を探る研究もなされている。治療に関しては、低用量ステロイド併用の眼発作抑制作用が示され、ステロイドの眼内投与の有効性も示された。また、シクロスポリン感受性に関与する遺伝子多型に関する検討も行われ、将来的に治療薬の選択に役立つことが期待される。

臨床的ニーズの点からみた場合、眼病変の難治例、あるいは内科領域では血管型、腸管型、中枢神経型などの特殊型の重症例に対する診断的・治療的アプローチが臨床の場においてもっとも難渋するが、こうした症例は実際にQOLを強く障害される患者の大きな部分を占めており、治療法の確立が望まれる。

研究業績リストは high-class journal への掲載論文等、優れた報告を含む。病因・病態研究に

においてはゲノムワイドアプローチによる疾患感受性因子の検索は候補遺伝子領域の絞り込みが進む等、今後の進展が期待される。

3. 強皮症について

A. 診断と治療指針の確立状況、妥当性

(1) 疾患の定義は、現在においても正しい。(2) 診断基準に関しては米国リウマチ学会の基準と1992年の厚生省診断基準案を併記しており、相互の位置づけは記載されていないが実用的である。ほか重症度の分類は個人調査票にも収載されるようになったため、普及とCohort研究への活用等が期待できる。(3) 診断方法については診断基準、および併記の診断指針は現在も妥当である。(4) 発症率、有病率は1993年の数値であるが有用である。(5) 病態の解明については多くの膠原病と同様不明の点が多い。(6) 治療方針については、現状の記載では特に免疫療法の選択肢について満足できるガイドラインにはなっていない。ただしD-ペニシラミンの位置づけが近年大きく変わっており、ステロイドの標準的使用法も専門医により見解が異なる実状による。他に有用かつ普遍性のある選択肢が提示されていない現状では制約も多いが、D-ペニシラミンやステロイド、その他の薬剤のエビデンスの現況がもう少し記載されてもよいと思われる。現在研究班で治療指針の策定が進められており、改訂時に反映されることが期待される。皮膚病変の局所療法、対症療法については比較的詳細で参考になる。

本年度報告書の時点では、重症症例の長期経過を観察するために重傷度分類を作製し、多施設共同研究を開始した。臓器合併症である肺・心・消化管・腎・血管・筋・関節病変についても重傷度分類および治療指針案を作製した。これらは、治療法の確立のために非常に有用であると考えられる。

B. 研究の科学的、社会的メリット

強皮症は比較的希少な原因不明の疾患で、しばしば患者のQOLや生命予後を大きく障害するが、現在までエビデンスの確立された系統的治療が存在しない。さらに病態や予後について日本人が白人の場合と異なる点も指摘されており、本邦で班体制で研究を継続するメリットがあると思われる。

強皮症研究班の評価年度報告では、病因研究としてリンパ球、病変皮膚組織構成細胞、モデル動物の解析を、臨床研究としてびまん型の強皮症のデータベースの策定と長期的運用計画、臓器別重傷度指針の策定、治療指針の策定、および個別研究という班構成で、それぞれ報告を収載している。研究業績はhigh-class journalへの掲載論文等、優れた報告を含む。班員人数は平成15年度は主任研究者1、分担研究者11、研究協力者7で、臨床、基礎領域研究者を含み、臨床系ではリハビリテーション領域の研究者も含む構成となっている。これらは研究班としてオーガナイズされた構成と思われる。

病態解明のための研究としては、患者由来メモリーB細胞の慢性的な活性化とアポトーシスの亢進が認められ、強皮症治療の新たなターゲットとなりうることが示唆された。また、患者抹血における血管内皮前駆細胞の減少と成熟異常が認められ、強皮症における末梢血管病変との関連が示唆された。検査所見に関しては、抗プロトンピン抗体が高率に検出されるとの報告がなされ、病態との関連が注目されている。個別研究において症例報告的な内容も含まれるが、これらについては疾患の比較的希少度と知見の蓄積の意義も考慮すべきと思われる。また治療研究において近年内外で行われている末梢血幹細胞移植が報告書時点で採り上げられていないが、これについては別の研究班で自己免疫疾患に対する自家、同種造血幹細胞移植の安全性及び有効性に関する研究が立ち上がっている。

全体としてはバランスのとれた班体制と思われ、とくに本邦でのデータベース策定や、現在策定中の新しい治療指針の検討委などの努力は評価できると思われる。また患者向けリーフレットの発行や改訂の努力も評価できる。基礎研究でも病因の解明に関しては動物モデルや細胞を用いた研究が報告および論文で示されている。

4. 混合性結合組織病(MCTD)について

A. 診断と治療指針の確立状況、妥当性

(1) 疾患の定義は、現在においても正しい。Sharp による疾患概念の提唱当時から本疾患の独立性についての疑義があり、膠原病および類縁疾患中で MCTD に特異的な病理組織所見の記載がないことが一因である。しかし臨床的に本疾患の概念に合致する病態を慢性的に呈する患者があり、また MCTD における肺高血圧症の合併頻度の高さが認識されるようになった近年の動向からは、本疾患を定義しその病態を研究する意義は高いといえる。

(2) 診断基準の策定に関しては平成 8 年に基準が改定されて以後は変化がないが、付記の注意事項も実際の診断基準は現在も妥当と考えられる。Sharp 自身も本邦の診断基準を高く評価している。(3) 正確な診断方法については、抗 RNP 抗体の検出が ELISA 法で主に行われるようになり、その扱いや複数の検査法の評価は診断基準にも言及されている。しかし MCTD と他の膠原病の鑑別の境界線は時にあいまいな場合が存在し、経過中に病態が移行する例もあること等も踏まえて運用される必要がある。また(4) 発症率、有病率の把握は比較的新しい統計が記載され、かつ実際的である。ただし(5) 病態の解明については多くの膠原病と同様不明の点が多い。

(6) 治療方針についての記載は明確なガイドラインの体裁ではないが、おおむね現在も共通である。また近年注目されている肺高血圧症に

対する PGI2 の有用性も言及されているが、近い将来膠原病性肺高血圧症に対しても同剤やほかの経口剤も保険適応になる可能性があり、その際は加筆が必要となろう。

B. 報告書に基づく研究の科学的、社会的メリットの評価

MCTD は比較的希少な原因不明の疾患で、当初は膠原病関連の病態の中でも比較的予後が良好な疾患とされていた。しかしその後肺高血圧症の合併の頻度が膠原病の中でも高いことが知られ、こうした例の予後は不良であることが知られ現在に至っている。よって QOL や生命予後を大きく障害される症例が存在し、かつ現在までエビデンスの確立された系統的治療が存在しないため、疾患の稀少性も考慮すると研究を継続するメリットがあると思われる。

評価年度報告では基礎研究は抗 U1RNP 抗体の機能解析と、疾患の遺伝子異常背景の研究に重点を置いた報告となっている。また、研究班として疾患の予後を研究するためすでに抗 U1RNP 抗体陽性無治療例のデータベースを構築・継続しており、さらに肺高血圧症研究のための新しいプロスペクティブ研究が発足している。班員人数は平成 16 年度は主任研究者 1、分担研究者 13、研究協力者 4 で、臨床、基礎領域研究者を含む構成となっている。

研究の方向が基礎・臨床両面で比較的特化されているがその方向性は妥当と思われ、とくにプロスペクティブ研究のためのデータベース策定の努力は評価できると思われる。U1RNP 抗体陽性者の 65%が MCTD であり、肺高血圧を 10%以上に認めた。今後のフォローアップの結果が期待される。また近年膠原病合併肺高血圧症に対しても PGI2 の臨床試験が行われてその有用性が示唆され、近い将来保険適応も期待されている。研究班では MCTD 合併肺高血圧症について平成 13 年に治療ガイドラインを発表しており、その評価が今後同班で実施されていくこととなる意義は大きいと思われる。今回の報告で、肺高血圧スクリーニングにおける心エ