

で抗 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、肺高血圧症を 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 等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コーの有用性が確認されている。

病態解明を目的とした基礎研究については、U1RNP 抗体産生機序の研究については、U1RNP 自体が炎症性サイトカインの産生を増加させるというアジュバント効果をもつ可能性が示された。また、U1RNP 遺伝子の SNP の検討では抗体陽性者に minor allele の頻度が高いことが示された。

また、今年度に問い合わせを行った本研究に関するアンケートに対して回答をいただいた。研究計画もおおまかに立てられており、これに従って進捗されることが伺えた。

## 5. 希少難治性皮膚疾患について

### A. 診断と治療指針の確立状況、妥当性

天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症、水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症が調査対象疾患である。前者 3 疾患については、(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、有病率の記載はともに妥当で詳しいが、水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症は難病の治療指針改訂後に研究対象疾患となったため収載されていない。(5) 病態の解明については天疱瘡における DSG-1、DSG-3 と自己抗体の関与に関する知見等は診療においても活用され意義が大きい、膿疱性乾癬等では未解明の部分が多い。(6) 治療方針については各疾患で重症度分類が記載され、それに応じた治療指針が収載されており有用といえる。

### B. 報告書に基づく研究の科学的、社会的メリットの評価

天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬、および報告書年度から研究対象に加わった水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の各疾患は、ともに比較的稀少な疾患で現在も原因に未解明の部分が多い。さらに非常に重篤な経過をとりうる皮膚疾患であり、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。

希少難治性皮膚疾患研究班の研究報告は、1) 天疱瘡については、自己抗原分子 DSG とこれに対する自己抗体の意義が確立されており、水疱形成の機序等の研究のためモデルマウスが作成され検討されている。また、本疾患の遺伝的背景を明らかにするためにマイクロサテライト多型の検討を開始した。2) 膿疱性乾癬については重症度分類と治療指針の評価がなされ、全国規模の QOL 調査が開始された。また、ゲノムワイド検索による原因遺伝子の検討も行われている。3) 表皮水疱症における VII 型コラーゲン遺伝子異常の解析と遺伝子治療のための基礎的解析が行われた。また、マウスを用いた HB-EGF 遺伝子導入も行われている。4) 水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症については、患者数推計のための一次調査を実施し、二次調査を開始した。また組織学的検討でコルネオデスモゾームの異常を確認した。

班員は臨床、基礎領域研究者を含む。疫学調査も順調にすすんでおり、研究業績は high-class journal への掲載論文等、優れた報告を含むが、当研究課題と関連の薄いものもみられる。

また、今年度に問い合わせを行った本研究に関するアンケートに対して疾患別に回答をいただいたが、詳細で具体的な研究計画が立てられており、これに従って進捗されていることが理解できた。

## 6. 神経皮膚症候群について

### A. 診断と治療指針の確立状況、妥当性

神経線維腫症 I 型、II 型、および結節性硬化症が含まれるが、(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、有病率の記載は妥当である。(5) 病態の解明については神経線維腫症における NF1 と NF2、および結節性硬化症における TSC2 と TSC2 が責任遺伝子とその蛋白産物としてすでに同定・解析され大きく進展している。(6) 治療方針については各疾患の性質上原因療法は存在していないが、てんかん等に対する対症療法や外科的治療は進歩し収載されている。

### B. 報告書に基づく研究の科学的、社会的メリットの評価

研究対象疾患は神経線維腫症 I 型、II 型、および結節性硬化症で、責任遺伝子と遺伝様式が明らかになっているが、病変形成の分子細胞生物学的機序等に未解明の問題も残る。診断は確立され遺伝子診断も可能となり、治療でも外科的治療や管理は大きく進歩したが、いずれの疾患でも病態の進行に対し有効な薬物療法はなく遺伝子治療も未だ困難である。ともに常染色体性優性遺伝性疾患で、疫学的

調査はすでに早くからなされている。班員は臨床、基礎領域研究者を含み、疾患の性質上臨床の研究者は皮膚科以外の種々の専門科にわたる。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。これらの研究は原因遺伝子産物の機能の解析とその制御の試みに関するものである。神経線維腫症の原因遺伝子産物である NF1 蛋白及び NF2 蛋白の細胞内機能の解析を行い、NF1 は Ras-PI3K シグナルの制御によって細胞骨格、細胞運動をコントロールすることが示唆され、NF2 はその結合蛋白の移動や、各種遺伝子の転写調整に関わっていることを示した。また、IFN $\gamma$  とアポトーシス誘導作用を持つ 2-methoxyestradiol との併用による神経線維腫細胞の増殖抑制が報告され、新しい治療に結びつく可能性を示唆する知見といえる。

### D. 考察

難治性疾患克服研究事業は、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機能してきたが、研究の進歩により疾患の全貌が明らかになり QOL も改善された疾患もある。今回報告者が担当した各領域の疾患については、神経皮膚症候群の 3 疾患については原因遺伝子が特定されているが、根治的治療法の臨床試行が可能になるにはまだ多くの研究が必要といえ、また他の疾患については診断基準が策定され治療方法もある程度確立されている反面、真の病因が不明であり難治例が少なからず存在するため、原因の究明と治療の開発・改良のための研究がさらに必要と思われる。疾患の稀少性等を考慮すると、難治性疾患克服研究事業の枠で研究を推進する意義は現時点でいずれの疾患においてもあるものと思われる。

班員の規模等も他の班と比較して特に多いとはいえない。難治性血管炎では複数の疾患を同じ程度の班員数で検討しているが、対

象とするいくつかの疾患間で病態や治療に相互に関連があるため、適切と思われる。これに対してベーチェット病、強皮症や MCTD 等は単一疾患の研究班であるが、前記したようにそれぞれの臨床的問題に対して班内部の研究グループ構成が特化されて問題解決にあたっている。研究の生産性も概して高いと思われる。また、班の構成に関しては、強皮症や混合性結合組織病が皮膚疾患に含まれるなど、必ずしも適切とはいえない点が指摘された。今後再編の機会があれば、その際に考慮されるべき問題と考えられた。

1-6 の各調査研究班の対象疾患群については、それぞれの研究班で疾患の病因の解明度、治療法の確立度に応じて未解決の課題があり、研究の力点も異なっている。これによる報告内容や業績の多様性、各ジャンルに特有の専門性等をみると、簡易で客観性が高く、かつ普遍性のある評価法の設定は容易ではないと思われる。採点式の評価法も、基準が一部曖昧であったり評価が困難である項目が含まれており、改善の余地があることと、自己評価も併せて行う方法も考慮されるべきと思われる。今後も改良を加えながら難治性疾患克服研究の評価に関する本研究が推進され、難治性疾患克服研究の充実に繋がることが望まれる。

また、今年度に問い合わせを行った本研究に関するアンケートに対して回答をいただいたが、詳細で具体的な研究計画が立てられており、これに従って進捗されていることが理解できた。

## E. 結論

厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業において、事業の現状の問題を整理し、事業の現状を適正に評価するための評価体制の検討の一貫として、免疫疾患調査研究領域および皮膚・結合組織性皮膚疾患調査研究領域の 6 調査研究につき平成 16 年時点

での研究と診断・治療指針策定の現況を中心に記述的評価を行った。これらとともに普遍性・客観性の高い評価システムと評価体制の樹立をしていく必要がある。

## F. 健康危険情報

該当事項なし。

## G. 研究発表(2005 年-)

おもな講演

1. Koike, T. : " Antiphospholipid Syndrome" 7<sup>th</sup> International Congress SLE and Related conditions , New York, U.S.A., May 9-13, 2005
2. 小池隆夫:「SLE の治療:問題と将来の展望」第49回日本リウマチ学会総会・学術集会、横浜市、2005年4月17日
3. 小池隆夫:「膠原病(2) - SLE を中心に -」日本医師会主催第49回社会保険指導者講習会、東京都、2005年8月25日

## 1. 論文発表

1. Yasuda, S., Atsumi, T., Matsuura, E., Kaihara, K., Yamamoto, D., Ichikawa, K., Koike, T. Significance of valine/leucine<sup>247</sup> polymorphism of  $\beta$ 2-glycoprotein I in antiphospholipid syndrome: increased reactivity of anti- $\beta$ 2-glycoprotein I autoantibodies to the valine<sup>247</sup> $\beta$ 2-glycoprotein I variant. *Arthritis Rheum* 52(1) 212-218.2005
2. Kataoka, H., Takahashi, S., Takase, K., Yamasaki, S., Yokosuka, T., Koike, T., Saito, T. CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T cells exert in vitro suppressive activity independent of CTLA-4. *Int Immunol* 17(4) 421-427.2005
3. Jodo, S., Pidiyar, V.J., Xiao, S., Furusaki, A

- .,Sharma,R.,Koike,T.,Ju,ST.  
Cutting Edge: Fas Ligand (CD178)  
Cytoplasmic Tail Is a Positive  
Regulator of Fas Ligand-Mediated  
Cytotoxicity. *J Immunol* 174(8)  
4470-4474.2005
4. Nishio,S.,Hatano,M.,Nagata,M.,Horie,  
S.,Koike,T.,Tokuhisa,T., Mochizuki,T.  
Pkd1 regulates immortalized  
proliferation of renal tubular epithelial  
cells through p53 induction and JNK  
activation. *J Clin Invest* 115(4)  
910-918.2005
  5. Kochi, Y., Yamada,R.,Suzuki,A.,Harley,  
JB.,Shirasawa,S.,Sawada,T.,Bae,SC.,T  
okuhiro,S.,Chang,X.,Sekine,A.,Takaha  
shi,A.,Tsunoda,T.,  
Ohnishi,Y.,Kaufman,KM.,Kang,CP.,  
Kang,C.,Otsubo,S.,Yumura,W.,  
Mimori,A.,Koike,T.,  
Nakamura,Y.,Sasazuki,T.,Yamamoto,K.  
A functional variant in FCRL3,  
encoding Fc receptor-like 3, is  
associated with rheumatoid arthritis  
and several autoimmunities. *Nat Genet*  
37(5) 478-485.2005
  6. Imai, Y.,Chou,T.,Tobinai,K.,Tanosaki,  
R.,Morishima,Y.,Ogura,M.,  
Shimazaki,C.,Taniwaki,M.,Hiraoka,A.,  
Tanimoto,M.,Koike,T.,Kogawa,K.,  
Hirai,H.,Yoshida,T.,Tamura,K.,  
Kishi,K.,Hotta,T; CliniMACS Study  
Group. Isolation and transplantation of  
highly purified autologous peripheral  
CD34+ progenitor cells: purging  
efficacy, hematopoietic reconstitution  
in non-Hodgkin's lymphoma (NHL):  
results of Japanese phase II study.  
*Bone Marrow Transpl* 35(5)  
479-487.2005
  7. Bando,H.,Atsumi,T.,Nishio,T.,Niwa,H.,  
Mishima,S.,Shimizu,C.,Yoshioka,N.,  
Bucala,R.,Koike,T. Phosphorylation of  
the 6-phosphofructo-2-kinase/fructose  
2,6-bisphosphatase/PFKFB3 family of  
glycolytic regulators in human cancer.  
*Clin Cancer Res* 11 5784-5792.2005
  8. Atsumi,T.,Furukawa,S.,Amengual,O.,  
Koike,T. Antiphospholipid antibody  
associated thrombocytopenia and the  
paradoxical risk of thrombosis. *Lupus*  
14 499-504.2005
  9. Bohgaki,T., Amasaki,Y., Nishimura,N.,  
Bohgaki,M., Yamashita,Y., Nishio,M.,  
Sawada,KI., Jodo,S., Atsumi,T.,  
Koike,T. Up regulated expression of  
tumour necrosis factor  $\alpha$ converting  
enzyme in peripheral monocytes of  
patients with early systemic sclerosis.  
*Ann Rheum Dis.* 64 1165-1173.2005
  10. Atsumi,T., Amengual,O., Yasuda,S.,  
Matsuura,E., Koike,T. Research  
around  $\beta$ 2-glycoprotein I: A major  
target for antiphospholipid antibodies.  
*Autoimmunity* 38(5) 377-381.2005
  11. Fukae,J., Amasaki,Y., Yamashita,Y.,  
Bohgaki,T., Yasuda,S., Jodo,S.,  
Atsumi,T., Koike,T. Butyrate  
suppresses tumor necrosis factor  $\alpha$   
production by regulating specific  
messenger RNA degradation mediated  
through a cis-acting AU-rich element.  
*Arthritis Rheum.* 52(9)  
2697-2707.2005
  12. Koike,T., Atsumi,T. Antiphospholipid  
antibodies and cell activation: crucial  
role of p38 MAPK pathway. *Lupus*  
14(10) 799-801.2005
  13. Atsumi,T.,Nisho,T.,Niwa,H.,  
Takeuchi,J.,Bando,H.,Shimizu,C.,  
Yoshioka,N.,Bucala,R.,Koike,T.  
Expression of inducible  
6-Phosphofructo-2-Kinase/Fructose-2,  
6-Bisphosphatase/PFKFB3 isoforms in  
adipocytes and their potential role in  
glycolytic regulation. *Diabetes* 54(12)

- 3349-3357.2005
14. Kasahara,H.,Matsuura,E.,Kaiharu,K., Yamamoto,D.,Kobayashi,K.,Inagaki,J., Ichikawa,K.,Tsutsumi,A.,Yasuda,S., Atsumi,T.,Yasuda,T.,Koike,T. Antigenic structures recognized by anti-B2-glycoprotein I auto-antibodies. *Int immunol* 17(12) 1533-1542.2005
  15. Yasuda,S.,Bohgaki,M.,Atsumi,T.,Koike,T. Pathogenesis of antiphospholipid antibodies: impairment of fibrinolysis and monocyte activation via the p38 mitogen-activated protein kinase pathway. *Immunobiology* 210 775-780.2005
  16. Nakabayashi,T.,Mizukami,K., Naitoh,S.,Takeda,M.,Shikamoto,Y., Nakagawa,T.,Kaneko,H.,Tarumi,T., Mizoguchi,I.,Mizuno,H.,Ieko,M.,Koike,T. Protein C Sapporo (protein C Glu 25 →Lys): A heterozygous missense mutation in the Gla domain provides new insight into the interaction between protein C and endothelial protein C receptor. *Thromb Haemost* 94 942-950.2005
  17. Goto,H.,Nishio,M.,Endo,T.,Sato,N., Koizumi,K.,Fujimoto,K.,Sakai,T., Kumano,K.,Obara,M.,Koike,T. Effective in vivo purging with rituximab and autologous peripheral blood stem cell transplantation in a woman with CD5 positive primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Haematol.* 74(6) 526-528.2005
  18. Nakamura,A.,Simizu,C.,Nagai,S., Taniguchi,S.,Umetsu,M.,Atsumi,T., Yoshioka,N.,Ono,Y.,Tajima,T., Kubo,M.,Koike,T. A rare case of Gitelman's syndrome presenting with hypocalcemia and osteopenia. *J Endocrinol Invest* 28 464-468.2005
  19. Nishio,M.,Endo,T.,Fujimoto,K., Sato,N.,Sakai,T.,Obara,M., Kumano,K.,Minauchi,K.,Koike,T. Persistent panhypogammaglobulinemia with selected loss of memory B cells and impaired isotype expression after rituximab therapy for post-transplant EBV-associated autoimmune hemolytic anemia. *Eur J Haematol.* 75(6) 527-529.2005
  20. Matsumoto,R.,Shimizu,C.,Nagai,S., Taniguchi,S.,Umetsu,M.,Kimura,Y., Atsumi,T.,Yoshioka,N.,Kubo,M., Koike,T. Cat-eye syndrome with isolated idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Internal Med* 44(10) 1069-1073.2005
  21. Ieko,M.,Tarumi,T.,Nakabayashi,T., Yoshida,M.,Naito,S.,Koike,T. Factor Xa inhibitors: new anti-thrombotic agents and their characteristics. *Frontiers in Bioscience* 11 232-248.2006
- 著書
1. Yasuda S, Atsumi T, and Koike T.  $\beta_2$ -glycoprotein I and Anti- $\beta_2$ -glycoprotein I antibodies In: Khamashta MA, editor. *Hughes Syndrome.* London: Springer

平成17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）  
難治性疾患克服研究の評価ならびに研究の方向性に関する研究  
分担研究報告書

「血液系疾患調査研究」班に関する検討

研究要旨

難治性疾患克服研究の研究班のうち血液系2班について、平成16年度までの研究に対して、研究事業全体に関連した項目、それぞれの研究課題独自の項目、さらに研究発表の3項目について客観的な評価を試みた。その結果、すべての項目に関して特発性造血障害、血液凝固異常症に関する研究班は、難病事業の目的に合致した研究を遂行し、評価に値する実績を挙げていると考えられた。

A. 研究目的

造血器腫瘍においては、近年診断および治療法に目覚しい進歩が見られ、長期生存者のしめる割合も着実に増加している。しかし、それとは対照的に、難治性克服疾患に含まれる血液疾患においては、一部の限られた症例を除けば、根治療法は確立していないのが現状である。難治性克服疾患に含まれる血液疾患では臨床調査研究として再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、発作性夜間血色素尿症、骨髄線維症、自己免疫性溶血性貧血、血液凝固異常症班では、特発性血小板減少性紫斑病、特発性血栓症、更に血栓性血小板減少性紫斑病・溶血性尿毒症症候群などが対象となり、また重点研究としては骨髄異形成症候群に対する画期的治療開発を目指した臨床研究グループが存在している。難治性疾患克服研究事業では、本来原因不明で治療法が確立していない希少疾患に対して、患者の経済的救済と同

時に症因を解明し、診断法や治療法の開発を行い、それによって患者の予後やQOLの改善を目指すことが目的である。今回の研究では、この目的に合致した調査研究が行われているかという点に加えて、医療、医学の進歩、環境の変化に伴う疾患の重症度、予後、班構成員などの見直しの必要性に関する検討がなされているかという点について評価を行った。

B. 研究方法

難病の診断と治療指針改訂版、各研究班のホームページ、各研究班および重点研究班の平成14-16年度の業績報告書を調査し、(1) 難治性疾患克服研究事業の目的に合致した調査研究が行われている(2) 医療、医学の進歩、環境の変化に伴う疾患の重症度、予後、班構成員などの見直しの必要性に関する検討がなされているかという点について評価を行った。

## C. 研究結果

### 1. 特発性造血障害および骨髄異形成症候群に関する研究班

診断基準、重症度分類の見直しがなされ、新たな基準が策定されている。再生不良性貧血に関しては、後方視的研究により造血幹細胞移植後の症例を含めた長期予後とQOLの実対を明らかにしている。また、再生不良性貧血や骨髄異形成症候群に関しては前方視的登録システムとセントラルレビューなどの体制を整え、将来的に診断、重症度、予後を正確に評価しようとしている点は評価できると考えられた。骨髄異形成症候群や発作性夜間血色素尿症に関しては、欧州の研究グループとの個々の症例の形態のレビューや国際登録機構への参加などの国際レベルでの研究が行われている。班構成としては、疾患ごとの診断、病態、治療に関する研究に加えて、造血幹細胞移植などの治療に関する横断的な研究が進められているが、各研究の統一性と連携は比較的良好と評価できるが、今後、特に治療法の確立に関しては学会、他の研究班との連携を強めることが重要と考えられた。

### 2. 血液凝固異常症に関する研究班

特発性血小板減少性紫斑病については、基礎研究成果を積み重ね、新たな検査項目を用いた診断基準案を作成した。治療ガイドラインに関しては、ピロリ除菌効果について、全国調査を行った結果、その有効性が確認された為、治療ガイドラインにピロリ除菌療法を位置づけた。特発性血栓症においては、プロテインC、プロテインSなどの凝固制御因子遺伝子

変異の同定、その頻度について調査した。血栓性血小板減少性紫斑病・溶血性尿毒症症候群については、先天性・後天性についてそれぞれ ADAMTS13 ならびにそのインヒビターの測定を行い、多くの症例を収集し、臨床的特徴を明らかにした。

## D. 考察

今回報告者が担当した各領域の疾患については、その発症機序は少しずつ明らかにされつつあるが、真の病因は不明であり、根治的治療法の臨床施行が可能になるには、まだ多くの研究が必要といえる。これまでに明らかにされた予後、QOLに関する調査結果からは難治例もそれなりに存在し、原因の究明と治療の開発・改良のための研究がさらに必要と思われる。現時点までに明らかとなったその発症頻度・研究班の activity / 実績を考慮すると、これらの疾患に対して、難治性疾患研究事業の枠で研究を推進していく意義はあるものと考えられた。

平成 17 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）

分担研究報告書

難治性疾患克服研究の評価ならびに研究の方向性に関する研究

研究内容の科学的評価

「消化器系疾患調査研究事業」の検討

**研究要旨** 特定疾患対策研究の研究班のうち消化器系 7 班について、平成 16 年度までの研究に対して、研究事業全体に関連した項目、それぞれの研究課題独自の項目について、わが国の指導的立場に立つ消化器専門医 5 名の協力を得て加算形式で客観的に評価した。その結果、疾患の患者数の変化、難治性の変化、さらに疾患としての重要性、独立性の変化、さらに斑どうしの研究の重複などにかんがみ、研究する疾患の見直し、研究班の再編成も含めて今後検討が必要であると結論された。

**A. 研究目的**

わが国では、ヘリコバクタ・ピロリや HBV, HCV 肝炎ウイルスの蔓延もあって、以前から消化器疾患が極めて多いことが知られている。その中で現在、厚生労働省の特定疾患研究事業では 7 つの消化器系の研究班が存在しているが、そのうち臨床調査研究班として、1. 難治性肝疾患、2. 門脈血行異常症、3. 肝内結石症、4. 難治性膵疾患、また重点研究グループとして、1. 難治性腸疾患における修復に関する研究、2. 炎症性腸疾患の画期的治療法の開発に関する研究、さらに 3. 難治自己免疫性肝疾患の画期的治療法の開発に関する臨床研究、が存在している。特定疾患研究事業は本来、患者数の少ない稀な疾患で、原因が不

明であり、治療方法がいまだ確立されておらず、慢性に経過するために QOL が悪く、かつ治癒が期待しがたく、予後の悪い疾患に対して、患者の経済的救済と同時に、その病因を解明して、診断法や治療法の開発をおこない、それによって患者の予後や QOL の向上を目指し、さらに国の医療行政に貢献することを目的としてきた。しかしながら私たちをとりまく環境の変化や、医療・医学の進歩によって、その患者数、疾患の重要性、予後などはここ数年大きく変化しつつある。こうした中で、これらの研究班においては、研究班そのものの重要性も変化しつつある。このような現況において、今後は、班の再編成や方向性の転換なども必要となる可能性も考えられる。しかし

ながらこのような変更、改善を遂行するためには、各班の研究成果に対する、正確で公正な評価方法の確立、およびそれによる評価が必須となってくる。

そこで本研究においては、そのような評価の一助となるように、平成16年度までの消化器系7研究班の研究活動および成果について、上記の特定疾患研究事業の本来の目的にそって、さまざまな面から評価をおこなった。なお今回の評価はわが国で指導的立場に立つ5名の消化器病専門医に依頼しておこない、その平均値を評価点として表現した。

## B. 研究方法

- (1) 評価項目をI. 研究事業全体と関連した項目、II. 個々の研究課題についての項目、III. 研究発表、の3つの項目にわけ、それぞれの項目をさらに細分化した。
- (2) それぞれの項目について、わが国で指導的立場にある消化器病専門医5名が独自に評価をおこない、その平均点を記載した。この際、各評価者はそれぞれの項目について2点満点で採点し、5人の平均値を算出した。なおI-5, II-5については、項目がそれぞれお5個、4個あるため、合計10点、8点として算出した。

## C. 研究結果

- (1) 各研究班に対する、それぞれの項目についての評価点数を表1, 2, 3 (別添参照) に示す。
- (2) 研究事業全体と関連した項目については昨年同様、難治性腸疾患、および難治性膵疾患の2研究班の成績が最もよかった。まず疾患の定義については、炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病)、劇症肝炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、肝内結石症、重症急性膵炎、慢性膵炎、アルコール性膵炎、自己免疫性膵炎、Budd-Chiari 症候群、肝外門脈閉塞症、特発性門脈圧亢進症、いずれもその定義は確率されている。しかしながら、例えば肝内結石症については、肝内結石を生じる病態は様々であり、また総胆管結石症や胆のう結石症との異同については、病態、病因、診断、治療という本研究事業で最も重要な点において、明確に分離されるべきかどうかは疑問である。また肝外門脈閉塞症については、様々な病態の集合体の名称であり、一つの疾患単位として研究対象となりうるか疑問である。さらに難治性膵疾患のうち、慢性膵炎については、その病因はアルコール性も含めて多岐にわたっており、これ

も自己免疫性膵炎など病因を限定できる疾患に照準を合わせるべきとの意見も出た。さらにこれらの疾患の中には、すでに難治性ではなくなっている疾患も存在するため、今後対象疾患の見直しも含めて検討が必要である。

一方発症率、有病率の把握については正確な検討はいずれの疾患も困難であるが、小児自己免疫性肝炎、原発性硬化性胆管炎、原発性胆汁性肝硬変、急性膵炎、急性重症膵炎、小児急性膵炎、慢性膵炎、自己免疫性膵炎について全国調査がおこなわれている。つぎに診断基準、重症度分類、治療ガイドライン策定の試みについては、潰瘍性大腸炎、クローン病についての新しい治療指針、回腸囊炎の診断基準など積極的な試みが見られる。また新しく策定された急性膵炎診断基準・重症度判定基準についての評価がおこなわれた。

各疾患の病態解明についてはそれなりの努力が見られているが、Budd-Chiari 症候群、肝外門脈閉塞症については、病因が多岐にわたっており、一定の方向性をもって病態解明に取り組むことが困難であると思われる。またこれらの疾患の原因不明な症例については、当面病態の解明は期待できそうに

ない。さらに肝内結石症についても当面病態解明の試みはなされず、むしろ結石症における癌化の機序についての検討がほとんどを占めている。

- (3) 個々の研究課題に対する評価について、まず研究計画、研究の目標については、炎症性腸疾患、難治性肝疾患、難治性膵疾患グループにおいて、ある目標を設定して、統一した中長期的な計画がなされている。また研究計画の進捗状況については、やはり上記3つのグループにおいて見るべき成果が見られている。一方指導性、連携についても、特に炎症性腸疾患、難治性膵疾患グループで優れたものが見られた。つぎに研究の成果については、難治性腸疾患、難治性肝疾患、および難治性自己免疫性肝疾患の画期的治療法の開発、炎症性腸疾患の画期的治療法の開発に関する研究班、における研究成果が優れていた。ただし炎症性腸疾患の画期的治療法の開発および難治性自己免疫性肝疾患の画期的治療法の開発、に関する研究班においては、実際に臨床応用される方法が未だに開発されていないことが問題点として上げられる。一方肝内結石症においては、その病因に対する研究成果はあまりなく、

むしろ発癌との関係についての研究が大半をしめた。また門脈血行異常症については、見るべき研究成果は得られていない。さらに行行政への貢献度については、難治性腸疾患グループ、難治性膵疾患グループにおいて、様々な診断指針、治療指針、ガイドラインの策定を試みていると同時に、特定疾患患者の認定方法についての再評価の試みなど高い貢献度を示した。

- (4) 個々の研究課題、研究発表等に関する評価については、受理された成果の発表および発表の質については、難治性腸疾患、難治性肝疾患グループ、炎症性腸疾患の画期的治療法に関する研究班、さらに難治性自己免疫性肝疾患の画期的治療法の開発に関する研究班で質量ともに優れていた。ただし上述したように、まだ人に臨床応用される方法は報告されていない。
- (5) 各研究班の研究の重なりについては、特に肝疾患における研究の重なりが目立つ。もともと消化器系の研究班としては、肝胆道系が4、膵臓が1、消化管が2と、肝胆道系の数が多いのが目立っている。特に難治性肝疾患に関する研究班と難治性自己免疫性肝疾患の画期的治療法開発に関する研究グループとでは、病因病態の解明の点に

おいて、かなりの重複が認められ、実際両班ともに所属している研究者が複数存在している。一方消化管においても、存在する2つの研究班はいずれも炎症性腸疾患のグループである。

#### D. 考察

今回の検討では上記3つの大項目について5人の専門家による客観的評価をおこなったが、その評価は5人においてほぼ一致していた。また昨年度の評価ともほぼ一致していることから、今回の評価がある程度客観性があるものであると判断できる。

今回の評価でまず疾患の定義については、前年度と同様、門脈血行異常症、肝内結石症において、一つの疾患単位として研究するに値するものかどうか論点となった。これと関連して、今回の評価では、各研究班同士の重複が問題となったが、特に自己免疫性難治性肝疾患の画期的治療法の開発、難治性肝疾患研究班においては、病態の解明を中心とする班と診断基準やガイドラインを策定する班、と言ったように今後役割分担をおこなうことも考慮すべきであると考えられた。

診断基準、重症度分類、治療ガイドラインなどについては、難治性腸疾患、難治性膵疾患グループの取り組みが

高い評価を得た。今後は他の研究班においても努力が求められる。行政への貢献度についても、やはり上記2グループが、ガイドライン、治療指針の策定に加えて、特定疾患患者の登録、見直しといった具体的な面で、一定の貢献がみられた。

最後に病態解明にむけた研究成果については、難治性腸疾患、炎症性腸疾患の画期的治療法に関する研究班、自己免疫性難治性肝疾患の画期的治療法の開発に関する研究班、難治性肝疾患のグループで優れた報告がなされていたが、炎症性腸疾患および難治性自己免疫性肝疾患の新しい治療法はいまだ人に応用されていないことが問題点としてあげられる。

## E. 結論

1. 肝内結石症、門脈血行異常症、慢性膵炎については、少なくともある特定の病因が考えられる疾患に限定して研究がなされるべきである。さらにこれらの疾患が真に難治性かどうかは今後検討がなされるべきである。
2. これら消化器系の研究班では、対象とする疾患について研究班の間でかなりの重複が存在している。
3. 診断基準や治療ガイドライン策定の努力は、各研究班で大きく異

なっていた。

4. これら消化器系研究班の対象疾患の中には、その発症数が減少してきているもの、あるいは増加してきているもの、またすでに治療法が確立されていて難治性ではなくなっているもの、さらに一つの疾患単位としての研究に適さないもの、などが含まれており、今後対象疾患の再検討が必要である。

## F. 健康危険情報

とくに該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Fukuda A, Nakase H, Seno H, Nabeshima M, Sawada M, Chiba T. Refractory enterovesical and duodenocolic fistulas in Crohns disease successfully managed with tacrolimus. J Gastroenterol 40:433-435:2005.
2. Itoh T, Seno H, Kita T, Chiba T, Wakatsuki Y: Distinct gastric mucosal T cell responses to H.pylori infection: Th1 and Th2, may result in different clinical outcomes: gastric ulcer and duodenal ulcer. Scand J Gastroenterol 40:641-647:2005.
3. Matsuura M, Nakase H, Okazaki K,

- Nishio A, Fukui K, Chiba T: Effect of basic FGF on experimental colitis in IL10-KO mice. *Gastroenterology* 128:975-986:2005.
4. Fujii S, Tominaga K, Kitajima K, Takeda J, Kusaka T, Fujita T, Ichikawa K, Tomita S, Ohkura Y, Ono Y, Imura J, Chiba T, Fujimori T: Methylation of the estrogen receptor gene in non-neoplastic epithelium as a marker of colorectal neoplasia risk in long-standing and extensive ulcerative colitis. *Gut* 54:1287-1292:2005.
  5. Sekikawa A, Fukui H, Fujii S, Nanakin A, Kanda N, Uenoyama Y, Sawabu T, Hisatsune H, Seno H, Fujimori T, Chiba T: Possible role of REG Ia protein in ulcerative colitis and colitic cancer. *Gut* 54:1437-1444:2005.
  6. Seno H, Nakase H, Chiba T: Usefulness of famotidine in functional dyspepsia patient treatment: comparison among prokinetic, acid suppression and antianxiety therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 21(Supple 2):32-36:2005.
  7. Yazumi S, Chiba T: Biliary complications after a right-lobe living donor liver transplantation. *J Gastroenterol* 40:861-865:2005.
  8. Nakase H, Nishio A, Tamaki H, Matsuura M, Asada M, Chiba T, Okazaki K: Specific antibodies against recombinant protein of insertion element 900 of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis in Japanese patients with Crohn's disease. *J Inflammatory Bowel Dis* 2005 (in press).
  9. Aoi T, Marusawa H, Sato T, Chiba T, Maruyama M: Risk of subsequent development of gastric cancer in patients with previous gastric epithelial neoplasia. *Gut* (in press).
  10. Chiba T, Seno H, Marusawa H, Wakatsuki Y, Okazaki K: Host factors are important in determining clinical outcomes of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol* 2006 (in press).
  11. Iwai A, Marusawa H, Takada Y, Egawa H, Ikeda K, Nabeshima M, Uemoto S, Chiba T: Identification of novel defective HCV clones in liver transplant recipient with recurrent HCV infection. *Journal Viral Hepatitis* 2006 (in press)
- 2.学会発表
1. 井上聡子、仲瀬裕志、西尾彰功、千葉勉: クロウン病におけるクラリスロマイシン治療の有効性の検討: 第102回日本内科学会講演会, 2005.4.7

2. 玉置敬之、仲瀬裕志、千葉 勉：難治性クローン病 12 例に対する Tacrolimus の有効性の検討：第 102 回日本内科学会講演会，2005.4.7
3. 浅田全範、仲瀬裕志、R.Balfour Sartor：骨髓細胞移植による炎症性腸疾患に対する治療の可能性：第 91 回日本消化器病学会総会・ワークショップ，2005.4.14
4. 井上聡子、仲瀬裕志、上野 哲、宇座徳光、北村 浩、浅田全範、玉置敬之、松浦 稔、西尾彰功、千葉 勉：潰瘍性大腸炎に対する FK506 の緩解導入および維持効果の検討：第 91 回日本消化器病学会総会，2005.4.14
5. 玉置敬之、仲瀬裕志、岡崎和一：クローン病において Mycobacterium paratuberculosis は biotherapy の対象となりうるか？：第 91 回日本消化器病学会総会・ワークショップ，2005.4.14
6. 松浦 稔、仲瀬裕志、田畑泰彦、西尾彰功、岡崎和一、千葉 勉：炎症性腸疾患に対する basic FGF 注腸療法の基礎的検討：第 42 回 日本臨床分子医学会学術集会，2005.7.22
7. 井上聡子、仲瀬裕志、西尾彰功、千葉 勉：炎症性腸疾患の炎症および上皮再生における転写因子 NF- $\kappa$ B の重要性：第 42 回 日本消化器免疫学会総会，2005.8.4
8. 井上聡子、仲瀬裕志、千葉 勉：クローン病患者の骨量減少における脂溶性

ビタミンの役割：第 47 回日本消化器病学会大会・シンポジウム，  
2005.10.5

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

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。

## I. 研究事業全体と関連した項目

	疾患の定義	発症率 有病率	診断基準	重傷度分類	治療 ガイドライン	病態の解明	項目計
日比班	2.0	2.0	2.0	1.0	8.0	1.2	16.2
渡辺班	2.0	—	—	—	—	1.2	—
戸田班	2.0	2.4	0.4	1.0	4.0	1.0	6.8
跡見班	0.8	1.0	0.4	0	3.0	0.4	5.6
大槻班	1.6	2.6	1.8	1.2	7.4	0.8	15.4
橋爪班	0.6	1.0	0	0	1.6	0.2	3.4
石橋班	2.0	—	—	—	—	1.2	—
平均	1.57	2.08	0.92	0.64	4.80	0.96	

## II. 個々の研究課題について

	研究計画	研究の 目標	研究計画 の 進捗状況	指導性・ 連携	研究成果	行政への 貢献度	研究の 倫理性	項目計
日比班	2.0	1.2	1.2	1.6	6.2	2.0	2.0	16.2
渡辺班	1.6	1.2	0.8	1.2	5.4	1.0	2.0	13.2
戸田班	1.4	1.4	1.0	1.2	5.0	1.0	2.0	13.0
跡見班	1.4	1.0	1.0	1.2	3.2	0.8	2.0	10.6
大槻班	1.6	1.4	1.2	1.2	4.0	2.0	2.0	13.4
橋爪班	0.6	0.6	0.8	0.6	2.0	0	2.0	4.6
石橋班	1.6	1.2	1.0	1.2	6.0	0.6	2.0	12.4
平均	1.23	1.14	1.00	1.00	4.54	1.06	2.00	

### Ⅲ. 個々の課題、研究発表等に関する評価 および 全項目総計

	受理された 成果発表	発表の質	研究事業へ の適合性	研究事業名 の記載	項目計	全項目 総計
日比班	2.0	2.0	2.0	2.0	8.0	<b>40.4</b>
渡辺班	2.0	2.0	1.6	2.0	7.6	<b>24.0+<math>\alpha</math></b>
戸田班	1.6	1.0	1.4	2.0	6.0	<b>25.8</b>
跡見班	1.0	0.6	1.0	2.0	4.6	<b>20.8</b>
大槻班	1.0	0.8	1.4	2.0	5.2	<b>34.0</b>
橋爪班	0.4	0.4	0.8	2.0	3.6	<b>11.6</b>
石橋班	2.0	1.8	1.6	2.0	7.4	<b>23.0+<math>\alpha</math></b>
平均	1.43	1.23	1.17	2.00		

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

難治性疾患克服研究の評価ならびに研究の方向性に関する研究

「神経・筋疾患調査研究事業」および「スモン調査研究事業」に関する検討

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。平成16年度の研究報告ならびに14～16年度の総合研究報告について調査した。その上で、研究の方向性についても2～3の重要なポイントを呈示した。

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。

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1～4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。

個々の研究班平成16年度報告書

を読み、一つ一つの研究について昨年度と同様の手法で判定をおこなった。

研究の方向性については難治性疾患克服研究事業を推進するにあたって、とくに重要と思われる点を指摘した。

C. 研究結果

1. 運動失調研究班について

平成16年度の総合成績は19.52であった。これは平均を大きく上回るとともに、プリオン病研究班の19.89につぐ成績である。とくに辻省次班長、服部孝道教授、加藤俊一教授は飛び抜けて素晴らしい研究をしておられる。

今後の研究の方向性としては脊髄小脳変性症の中での重症度、ならびに病期による重症度分類をおこなっていただきたい。ICARSはすでに古くなっており、研究班長も今回の研究事業の3年間で改訂する計画があるとしている。それとともに進行のスピード

すなわち慢性期入院包括評価における医療区分3に至る年数を平均生存年数とともに算出していただきたい。

また患者の福祉のためになる方策を考えていただきたい。歩行、入浴などの日常生活動作をできるかぎり人手を借りずにできるような方策が好ましいと思われる。

## 2. プリオン病研究班について

平成16年度の総合成績は19.89と神経科学の中で、トップであった。これは班長のリーダーシップが十分に発揮されたためと言えよう。とくに二瓶健次所長、黒田康夫教授のお二人は飛び抜けて素晴らしい研究をされた。

研究の方向性としてはプリオン病（Prion病、SSPE、PML）の中での重症度、ならびに病期による重症度分類をおこなっていただきたい。現在はSSPEについてのみが整備されているに過ぎない。それとともに進行のスピードすなわち慢性期入院包括評価における医療区分3に至る年数を平均生存年数とともに算出していただきたい。

また患者の福祉のためになる方策を考えていただきたい。歩行、入浴などの日常生活動作をできるかぎり人手を借りずにできるような方策が好ましいと思われる。

## 3. 神経変性症研究班について

平成16年度の総合成績は13.84で

あった。とくに大阪大学の戸田達史教授の研究はとびぬけて素晴らしいものがあった。

今後の研究の方向性としては筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病関連疾患、Huntington病などの中での重症度、ならびに病期による重症度分類をおこなっていただきたい。それとともに進行のスピードすなわち慢性期入院包括評価における医療区分3に至る年数を平均生存年数とともに算出していただきたい。

また患者の福祉のためになる方策を考えていただきたい。歩行、入浴などの日常生活動作をできるかぎり人手を借りずにできるような方策が好ましいと思われる。

## 4. 免疫性神経疾患研究班について

平成16年度の総合成績は10.66とふるわなかった。この一つの遠因は倫理面での配慮が報告書にはほとんど記載されていなかった点が挙げられる。つまり、各施設の倫理委員会を通ったという記載が必要である。また動物についても人における Helsinki declarationと同様に倫理規定に則っていることが示されなければならない。

今後の方向性としては多発性硬化症、重症筋無力症、CIDPなどの中での重症度、ならびに病期による重症度分類をおこなっていただきたい。そ

れとともに進行のスピードすなわち慢性期入院包括評価における医療区分3に至る年数を平均生存年数とともに算出していただきたい。

また患者の福祉のためになる方策を考えていただきたい。歩行、入浴などの日常生活動作をできるかぎり人手を借りずにできるような方策が好ましいと思われる。

#### 5. SMON 研究班について

この班は特殊である。しかし特殊であるからといって平成16年度の総合成績が5.36という成績で終わったことの言い訳にはならない。

この班はとくに患者様の福祉にもっと目を向けるべきである。この疾患はすでに終わっているわけで、これ以上悪化することはagingを除いてはないだろう。

今後の研究の方向性については次の様なことに注意を払っていただきたい。

(a) 研究目的に挙げられている、加齢にともなうADL変化の解析とリハビリテーションの確立、対症療法の確立、QOLの向上対策、介護に関する問題の検討を個別の地域ではなく、ぜひ全国的に進めてもらいたい。

(b) その意味で、杉村公也教授のスモン患者の転倒と基本移動動作の関係、訪問リハビリマニュアルの作成、藤井直樹医長あるいは大沢愛子先生

などのスモン患者のQOL評価を全国展開してほしい。こういう研究は少数例では説得力に欠けるが、厚労省の班研究であれば全国調査が可能ならずである。

(c) agingがもたらす影響はこれまでに考えられているよりも深刻なことが考えられる。それはpost-polio syndromeを見るまでもなく、いろいろな部位に普通以上の老化現象が表れている可能性がある。これをぜひ全国的に調査、発表していただきたい。

#### 6. モヤモヤ病研究班について

平成16年度の総合成績は15.50であった。これは神経系では第3位であり、相当に良い研究体制と思われる。

今後の研究の方向性としては病期による重症度分類をおこなっていただきたい。それとともに進行のスピードすなわち慢性期入院包括評価における医療区分3に至る年数を平均生存年数とともに算出していただきたい。

また患者の福祉のためになる方策を考えていただきたい。歩行、入浴などの日常生活動作をできるかぎり人手を借りずにできるような方策が好ましいと思われる。半盲を呈する場合も多いが、日常生活でいかに援助をすることができるとかを考えていただきたい。

#### 7(1). 先天性水頭症研究班について

平成16年度の総合成績は7.86と振るわなかった。この理由は明白であり、基礎研究に偏っているからである。

病期による重症度分類をおこなっていただきたい。それとともに進行のスピードすなわち慢性期入院包括評価における医療区分3に至る年数を平均生存年数とともに算出していただきたい。

また患者の福祉のためになる方策を考えていただきたい。歩行、入浴などの日常生活動作をできるかぎり人手を借りずにできるような方策が好ましいと思われる。

#### 7 (2) 正常圧水頭症と関連疾患の病因、病態と治療に関する研究班

この疾患は発症率・有病率が把握されていない。早急にお願いしたい。また重症度分類はあるが、1957年に策定されており、現在の臨床には不足である。

#### 8. アミロイドーシス研究班

総合得点は11点と振るわなかった。個々の研究を見ると、大変すぐれたものもあるが、まばらであった。治療のない症例に対しては、患者の福祉のためになる方策をお考えいただきたい。病期による重症度分類をぜひ行っていただきたい。それと、平均的な生命予後と慢性期入院包括評価のADL分類で3に至る年数を出していただ

きたい。

#### 9. ライソゾーム病（ファブリ病を含む）の研究班

ライソゾーム病は数が少ないが、とくに発症率、有病率を把握する必要がある。また重症度分類の策定はいまだに行われていない。この疾患においても他の研究班のように生命予後あるいはADL分類で3に至る年数を把握してほしい。

#### D. 考察

これまで厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業については、

##### 1. 今後の特定疾患研究の在り方について

○ 特定疾患を克服するため、治療法の確立や予後の改善等、明確な目標を設定した上で、研究内容・研究体制の大幅な充実を図ることが必要。

○ 疾患ごとに研究の進捗状況、治療成績、罹患している患者の実態に関する評価システムを構築し、研究成果についての定量的な評価の実施が必要。

##### 2. 今後の治療研究事業の在り方について（費用負担を含む）

○ 治療研究事業は、今後も研究事業としての性格を維持することが適当。

○ 研究事業としての明確な目標の設定と事業評価の実施が必要。

○ 制度の適正化や安定化に向けて、疾患の特性、患者の重症度や経済的側