

面等を考慮するとともに、一部自己負担の考え方や事業規模等についても整理が必要。

○ 法制化については、事業の根拠が明確となる長所や柔軟な制度の運営が阻害される短所等から賛否両論があり、今後も検討が必要。

3. 今後の特定疾患の定義と治療研究対象疾患の選定の考え方

○ 今後も(1)症例数が少ない、(2)原因不明、(3)効果的な治療法未確立、(4)生活面への長期にわたる支障（長期療養を必要とする）の4要素を維持することが適当。

○ 研究対象とすることが必要な疾患を治療研究事業の対象とし、必要性が相対的に大きく減った疾患については、見直しを行うべきとの意見があった。

○ 原因者が明確な健康被害に起因する疾患については、これまでの経緯を尊重して、目的を明確化した別の制度を確保するなど、患者に対するサービスの低下が生じないよう配慮の上、移行することを検討すべきとの意見があった。

4. 今後の難病にかかる福祉施策の在り方について

(1) 介護保険制度や、見直しに向けて検討が行われている「障害者基本計

画」や「障害者プラン」との整合性を考慮した福祉施策の検討が必要。

(2) 利用者の利便性やサービスの効率性にも配慮した福祉施策の在り方について検討が必要。

(3) 難病患者の日常生活における自立状態や変動する患者の重症度を十分に勘案した福祉施策の検討が必要。

この線に沿って各班には疾患の定義、診断基準の策定、正確な診断方法の確立、発症率・有病率の掌握、病態の解明、治療ガイドラインの策定が求められている。

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

が何よりも大切である。

しかるに基礎的な実験、動物実験をおこない、しかも結果が判然としないものが目についた。このような研究はしかるべき組織で行っていただきたい。

これに対し、遺伝子を扱っていても、大阪大学の戸田達史教授らによるパーキンソン病と関連疾患の遺伝子多型と発症リスクの研究に見るように、臨床に即したすぐれた研究も目についた。また班員の論文を少しずつ調査しているが、厚労省から研究費をもらっていることを明示している論文も多かった。

今後は治療法が無い疾患では患者様の福祉を重視した研究と治療法が有る疾患では治療ガイドラインをさらに新たなものに変えていく努力が必要になろう。

それとともに、全体に遅れているが病期あるいは重症度分類を行うことと医療区分3に相当するADLに至るまでの時間あるいは生命予後を各疾患で算出していただきたい。

E. 結論

おおむね順調に経過しており、すぐれた論文も多数輩出している様子が見て取れた。

しかしながら、少数ではあるが、厚生労働科学研究を誤解している向きもあるように見受けられた。

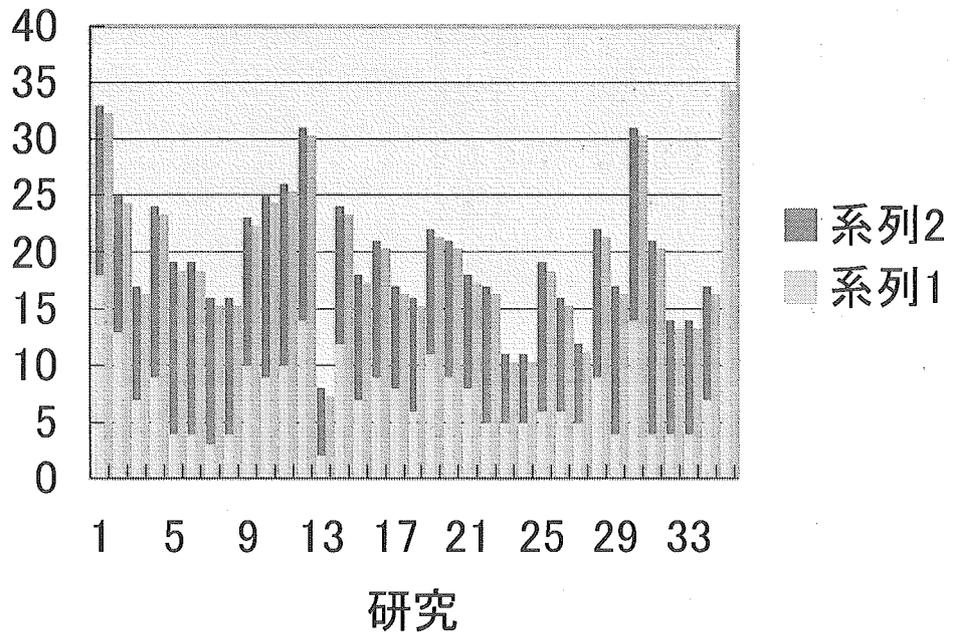
F. 健康危険情報

なし

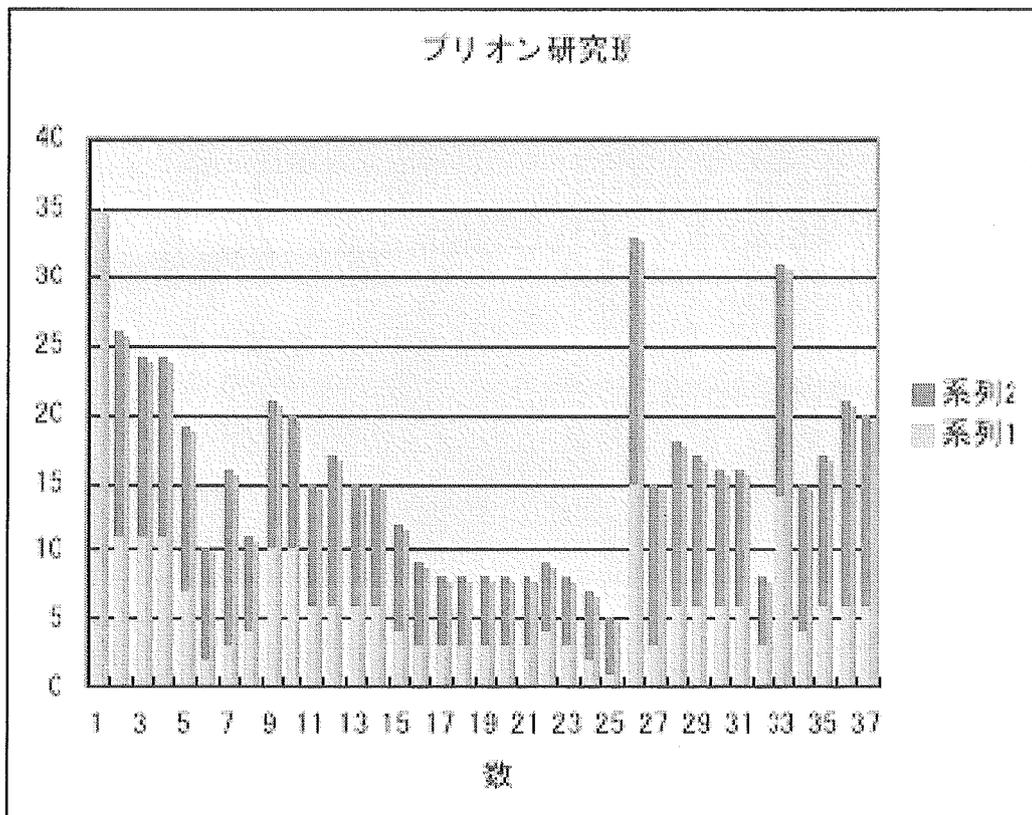
G. 研究発表

H. 知的財産権の出願・登録 なし

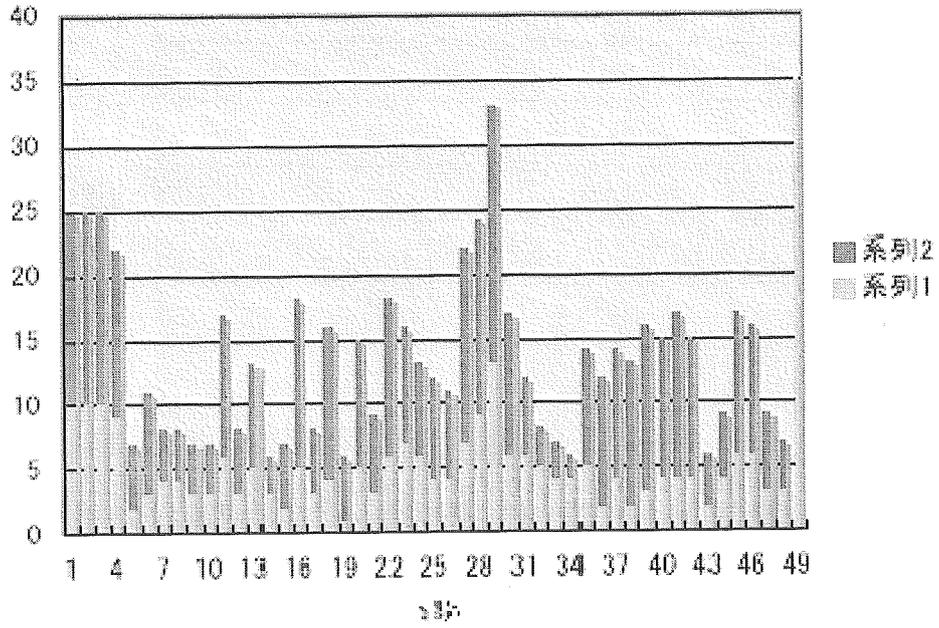
運動失調研究班



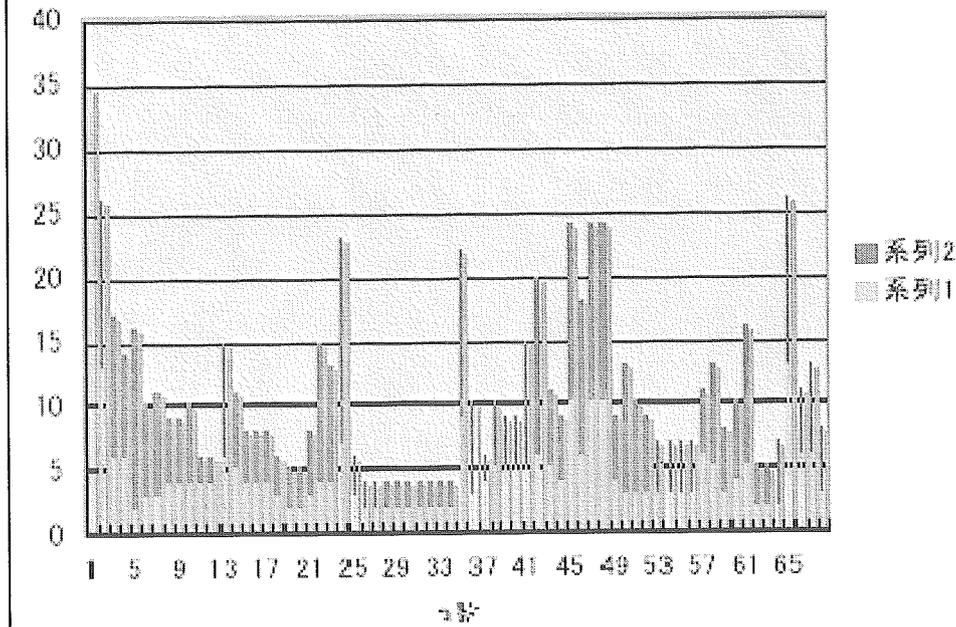
プリオン研究班



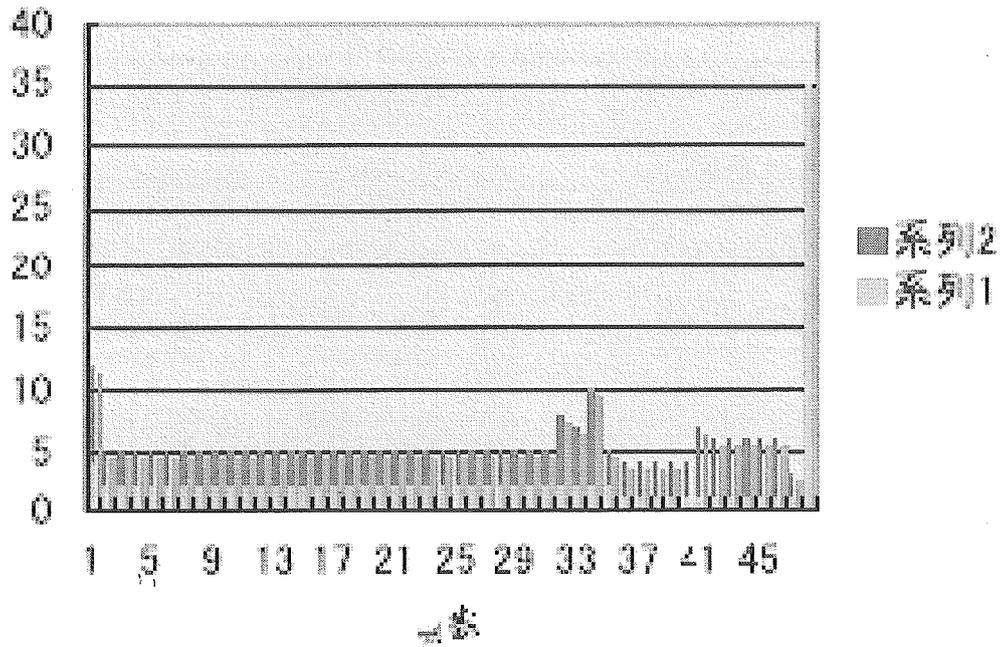
神經變性症研究班



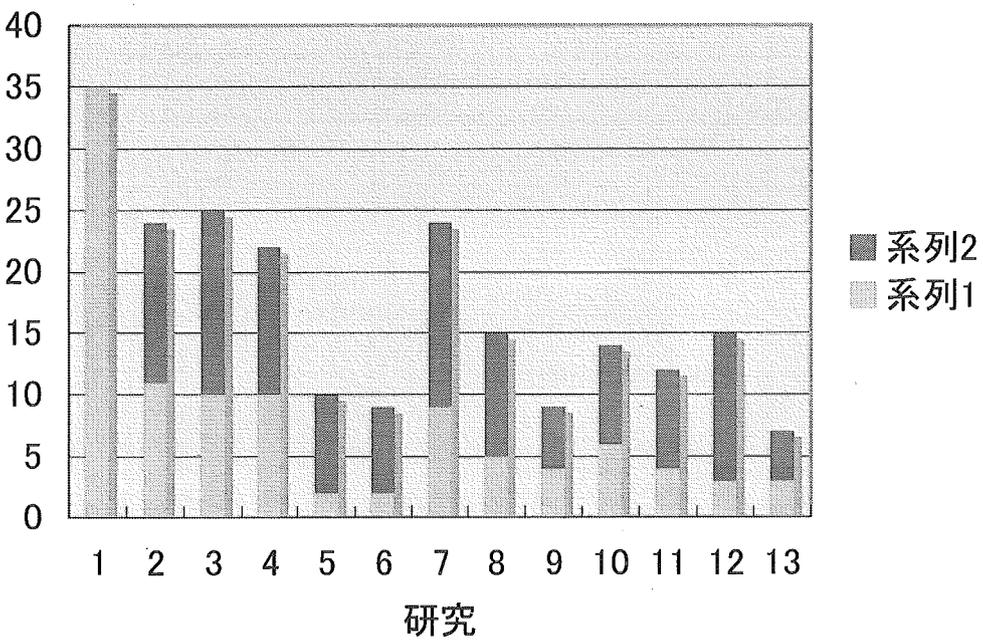
免疫性神經疾患



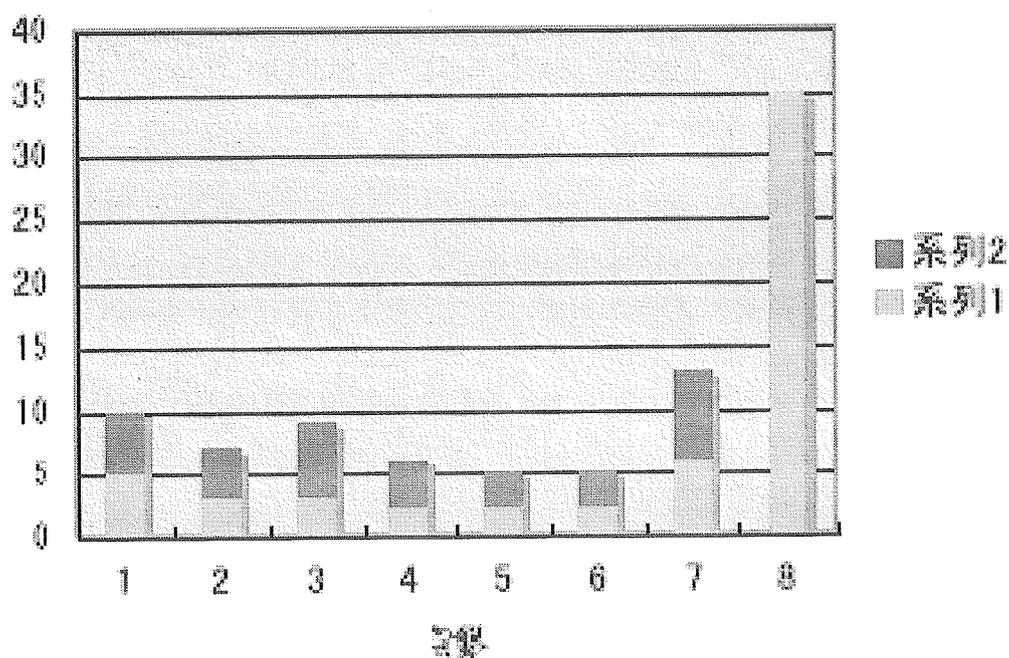
スモンに関する調査研究班



モヤモヤ病研究班



先天性水頭症



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

“研究内容の科学的評価”

「視覚系疾患調査研究」班および

「聴覚・平衡機能系疾患調査研究」班に関する検討

研究要旨

稀少性・原因不明・効果的な治療法未確立・生活面での長期にわたる支障という特徴を有する難病を克服するために、治療法の確立や予後の改善等、明確な目標を設定し、疾患ごとに研究の進捗状況、治療成績、罹患者の実態に関する評価システムを構築し、研究を進めることが求められている。網膜色素変性症などの疾患克服に向けた研究班のあり方について、考察を加えた。

A.研究目的

稀少性・原因不明・効果的な治療法未確立・生活面での長期にわたる支障という特徴を有する難病を克服するために、治療法の確立や予後の改善等、明確な目標を設定し、疾患ごとに研究の進捗状況、治療成績、罹患者の実態に関する評価システムを構築し、研究を進めることが求められている。

本研究事業では、難病研究がこのような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改訂版により、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、各研究班の業績報告書により、各班の活動状況について、平成14年度ならびに15年度の報告書を調査した。

C.研究結果

1. 網膜色素変性症について

脈絡膜・視神経萎縮症に関する研究によって研究が実施されている。

診断基準もあり、重症度分類（視力・視野）に基づき、治療研究事業の対象としている。有病率は10万人あたり12.5~36.8人であり、一部の症例について原因遺伝子が同定されている。有効な治療法はなく、視力障害は進行性であり、わが国の失明原因の1割を占めている。網膜再生（再生医療）、人工網膜、遺伝子治療など新たな治療展開に向けた試みがされている。ただ、症例数が多いことを考えると、重症度別の評価に関する研究が求められる。

班構成としては、診断・病態・治療に分かれ個別を中心とした研究が進められている。全体計画として、診断基準の改定・治療ガイドラインの策定

が予定されている。

また、発表論文にほとんど謝辞がされていない。

2. 加齢黄斑変性・難治性視神経症について

脈絡膜・視神経萎縮症に関する研究により、研究が実施されている。

網膜色素変性症と同一の班であるが、overlapがあまりなく構成されている。視神経症に対する取り組みが少ないのが問題点として挙げられる。

3. メニエール症・遅発性内リンパ水腫について

前庭機能異常に関する調査研究により、研究が実施されている。

診断基準は昭和46年に策定、重症度分類は昭和62年に策定であり、今回改定は予定されていない。ただ、治療ガイドの策定計画はある。班構成は、診断・病態・治療に分かれ個別を中心とした研究が進められているが、メニエール病が心身症と結論している。この病態解明や治療には異なるアプローチが必要と考えられる。

4. 突発性難聴・突発性両側性感音難聴について

急性高度難聴に関する調査研究で、研究が実施されている。

突発性難聴の診断基準は昭和50年に策定され、今回改定は予定されていない。班構成は、疫学調査・診断・治療・病態に分かれ研究が進められている。

定期的に疫学調査をしているが、本研究事業により診断・治療に及ぼした効果が不明であり、さらに、診療指針などが作成されてから長い期間がたっているが、新たな診断・治療への総合的な取り組みが不足している。

D. 考察

疾患の定義・診断基準の策定・治療ガイドラインの策定・研究班の構成などについて調査した。

研究班に依じて、個々の問題点があり、難病対策に向けて、班研究としての統一した取り組みと、長期的な視野に基づいた評価方法の必要性が明らかとなった。

また、謝辞がされていない論文が多いのが全体を通した問題点のひとつである。

E. 研究発表・学会発表 無し

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

「ホルモン受容機構異常に関する調査研究」

研究要旨 難治性疾患克服研究のホルモン受容機構異常に関する調査研究について、複数の内科系専門医によって客観的評価を行った。本事業はホルモン作用機構異常による難治性疾患の病態解明、診断基準の作成、治療法の確立であるが、本研究では、これまでの研究成果から新たな疾患病態も報告されたために対象疾患を広く設定している。そのため、昨年度に引き続いて甲状腺及び副甲状腺機能異常やホルモン受容体異常について病因や病態の解明を基礎的な研究を中心に解析や調査が行われていた。今後臨床的な研究に貢献し得る研究成果と評価できる。また、臨床研究においては新たな遺伝子多型の特定や治療法選択・終了指針の提案などが報告され本事業目的に相応しい研究成果であった。しかしながら、いくつか基礎的研究は分子生物学的に非常に評価が高いものの臨床研究の関連性が不明瞭である場合が見られた。今後はこれらの研究成果をもとに、さらに基礎的な研究とから臨床的な研究につながる研究が必要と考えられる。また、臨床的な観点から日本における実態調査、日本独自の診断や治療のガイドライン作成をさらに進めていくことが望ましいと結論された。

A. 研究目的

ホルモンは人体において生体機能の維持、特に小児では成長や身体発達に重要な働きを担っている。近年の自然環境や生活習慣の複雑化、ストレス社会環境も加わってホルモン分泌異常など、内分泌疾患は増加している。その中で、ホルモン作用機構異常に起因するとされる原因不明の疾患は数多く、ホルモンの分泌異常だけでなくホルモン受容体の異常も多数存在する。ホルモン受容機構異常に関する本調査研究においてはこれまで大きな成果をあげ、新たな病態解明、治療法の検討が行われてきた。平成14年度から

は対象疾患を広く設定し、副甲状腺機能低下症や甲状腺機能異常にかかわる疾患を中心に研究されている。

難治性疾患克服研究事業は、本来原因不明でその治療法が確立しておらず、かつ有効な治療によって後遺症を残す恐れなどの少ない疾患に対して、診断基準の作成や原因と病態を解明して治療法の確立することで、患者の予後やQOLの改善を目指し、さらに国の医療行政に貢献しようとするものである。その結果かなりの疾患において病因や病態が解明され、治療法も確実に進歩してきた。また一方、患者数が減少してきた疾患もあれば、逆

に多数の患者が存在し有力な治療法が期待されている。このように疾患の重症度、難治性、患者数などが変化する中、難治性疾患克服研究の対象とする疾患、およびその重要性は大きく変わろうとしている。こうしたことから、本研究事業の各研究班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客観的に評価し、そのことによって研究班の今後の必要性を検討することは重要である。

そこで、本研究では、そのような評価の一助となるように、平成16年度のホルモン受容機構異常に関する調査研究の研究内容および成果について、複数の内分泌疾患の専門医の協力を得て、客観的評価を行い、その平均点を評価点とした。

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、III. 個々の課題、研究発表等に関する評価の大きく3つに分けて、さらに各項目を詳細に評価できるよう細分化した項目から評価した。
- (2) それぞれの項目について、わが国で指導的立場にある複数の内分泌疾患専門医が独自に評価を行い、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点満点で採点した。なおI-2、I-5、II-5については項目が各々2個、5個、4個あるため、合計4点、10点、8点として算出した。
- (3) ホルモン受容機構異常に関する調

査研究全体から項目Iを評価し、研究班員の各研究について項目II、IIIをそれぞれ評価した。

- (4) 原因ならびに発症機序の解明状況については、0点：原因・発症機序に基づく予防・治療法がある、1点：治療に役立つ原因・発症機序の解明がなされつつある、2点：罹患傾向と発症機序が判明しつつあるが、治療法がない、3点：発症機序及び治療法の解明がほとんど進んでいない、の4段階で評価した。
 - (5) 予防・治療法の確立状況については、0点：大多数の症例に適応できる予防法・根治療法、あるいはADLを効果的に改善する治療法が確立している、1点：ADLを効果的に改善する治療法（病勢の進行を阻止する治療を含む）が確立している、あるいは大多数の症例に適応できる予防法・根治療法が確立されつつある、2点：ADLをある程度改善する治療法（病勢の進行を遅延させる治療を含む）が確立しているが、大多数の症例に適応できる予防法・根治療法は確立していない、3点：予防法、根治療法のみならず、ADLを有意に改善する治療法も確立していない、の4段階で評価した。
- (1) 倫理面においては、臨床研究（患者の遺伝子解析、病理・病態解析、組織培養など）の場合、患者の承諾や施設の倫理員会で認証された旨を記述、動物実験の場合は動物

愛護の観点から実験を行っている、あるいは実験施設における動物実験委員会の承認を行われた旨が記載されている場合は配慮されているとみなした。さらに組換えDNA実験についてもDNA実験安全委員会の承認を得ている旨を記述してあるものを評価した。

C. 研究結果

- (1) 各研究班に対する、それぞれの項目に対する評価点数は評価票にして表示し比較検討した。
- (2) 原因ならびに発症機序の解明状況：本難治性疾患克服研究事業の研究内容や学術論文および教科書的情報を総合的に勘案すると、ホルモン受容機構異常は上記4段階評価の2点であると考えられた。
- (3) 予防・治療法の確立状況については本難治性疾患克服研究事業の研究内容や学術論文および教科書的情報を総合的に勘案すると、ホルモン受容機構異常は上記4段階評価の2点であると考えられた。
- (4) 本邦における発症率や有病率について各疾患において十分な検討がされていないが、家族性バセドウ病においては多施設共同により遺伝的背景・環境因子について疫学調査が行われ、またバセドウ病眼症と遺伝子多型の関連性など遺伝的素因を明らかにした報告もあり、疾患の早期発見、発症予防や診断基準の作成につながる知見が得られた。各研究において原因遺

伝子の機能解析が、遺伝子発現レベル、転写調節レベルから検討されていた。また、ビタミンDの骨への直接作用の解明にトランスジェニックマウスを作成して解析するなど、*vitro*だけでなく*vivo*も用いた研究が積極的に取り組まれていた。

- (5) 病因解明のための基礎研究が中心でその成果が病態にどれほど影響しているかは明らかとなっていない。基礎研究においては*vitro*の研究にとどまっていることが多く、今回示されたメカニズムが生体においても同様に維持されているかなど臨床につなげていく試みが必要であると考えられる。また、全体を通して治療法確立、ガイドラインの策定にまではいたっていない。しかしながら、個々の研究においてはバセドウ病初診時におけるTRAbの測定値による治療方針の手立てとなる研究報告や、カルシウム代謝異常症の治療薬開発が期待でき得るリトコール酸アセテートの機能解析や、ビタミンD受容体機構の解明から新規治療薬の開発の可能性が見出された。
- (6) 研究発表に関する評価において、ビタミンD受容体機構とビタミンD抵抗性くる病に関するグループはほぼ基礎研究に偏っていた。また、各研究者により差はあるものの、甲状腺、副甲状腺領域に関わらずグループ間で大きな差はなかった。

- (7) 行政への貢献度は基礎研究が中心であるため、現状では難しいと評価された。しかしながら病因の解明には非常に貢献し新たに明らかとなった部分が大きいと、さらに研究を進め臨床への応用が必要と考えられた。そのため、研究計画の再考の必要性も示唆される。
- (8) 倫理面においては全体を通して十分に配慮されていると判断できたが一部記載のない報告もあった。

D. 考察

本事業の評価には複数の内分泌疾患の専門家により評価を行い、その評価はほぼ一致していた。そのため今回の評価は十分に客観性を有すると考えられる。また、より客観的に評価するためには専門家だけでなく、異分野の専門家を交えて研究の妥当性を評価する必要性も考えられた。

本研究の目的はホルモン作用機構に起因すると推定される原因不明、治療法未確定で、かつ有効な治療によって後遺症を残す恐れのない疾患について、診断基準の作成、病因の解明、治療法の確立を行うことである。本研究では対象疾患を広く設定し、その病態解明や治療法の開発と確立を行うことを目的にしているが、個々の研究においてその研究内容が重複していることはなかったものの、全体において統一性を図ることが難しいと考えられた。研究は、大きく副甲状腺に関する疾患研究グループと甲状腺に関する疾患研究グループであるが、各グループにはそれぞれ、3つと2つの研究テーマ

に細分化されている。その細分化された研究グループにおいて、研究内容は重なっておらず、基礎研究として非常に優れた研究成果ではあるが臨床との関連性が乏しい場合もあった。今後は難治性疾患克服研究としてホルモン受容機構異常に関する調査研究を対象疾患別に分割する検討も必要ではないだろうか。

本邦における発症率や有病率についていずれの研究においても一部のみの検討であり、各疾患別の調査が必要ではないだろうか。しかし家族性バセドウ病においては多施設共同により遺伝的背景・環境因子を疫学調査やバセドウ病眼症と遺伝子多型の関連性など遺伝的素因を明らかにし、疾患の早期発見、発症予防や診断基準の作成につながる知見が得られた。

病因解明のための基礎研究が中心でその成果が病態にどれほど影響しているかは明らかとなっていない。各研究において原因遺伝子の機能解析が、遺伝子発現レベル、転写調節レベルで検討されていた。昨年は動物実験も積極的に取り組んでいたが、本年度は*in vitro*の実験にとどまっていることが多く、解明された分子機構が生体で維持されているかは疑問が残る。

全体を通して治療法確立、ガイドラインの策定にまではいたっていない。個々の研究においては犠牲副甲状腺機能低下症の症例から、現状の治療方法の妥当性の検討や、カルシウム代謝異常症の治療薬開発のためにその標的受容体の機能解析、リトコール酸誘導体によるビタミンD受容体機構の解明などからの新規治療薬開発の可能性、さらにバセドウ病治療法

選択の指針となる報告もなされ、今後の発展が大いに期待できるものである。

研究発表に関する評価は、各研究者により若干の差は見られたが、全体として世界的に認められる研究成果であり本事業に大きく貢献していると言える。

行政への貢献度は基礎研究が中心であるため、昨年同様現状では難しいと評価された。しかしながらPTHを始めビタミンD、TSHやそれぞれの受容体の分子機構の新たな解明は、病因の解明に大きく貢献していると評価できる。今後はさらに研究を進め臨床への応用が必要と考えられた。そのため、研究計画の再考も考慮されるべきである。

ホルモン作用機構異常による難治性疾患の病態解明、診断基準の作成、治療法の確立が目的であるが、本研究成果は昨年同様基礎研究が中心であった。しかし、その成果は病因・病態の解明や治療薬開発につながる大きな結果であったと言える。今後は基礎研究にとどまらず、治療や発症、病態への関与など臨床研究との関連性、相同性を明確にし、より全体の統一性が図られることを期待したい。さらに臨床研究においては遺伝子多型の同定、病態との関連性解明にも努めており、今後も日本における実態調査を続けられ、海外報告との比較や日本独自の診断および治療のガイドライン作成を目標に努力を続けていただきたい。

E. 結論

1. 対象とする疾患を広範に設定しているため、個々の疾患に対する研究成果にはバラツキがあるとともに、同疾患

とのつながりや臨床研究との関連性など、統一性がやや不明瞭な部分がある。各研究の関連性を明確にすることが必要である。

2. 家族性バセドウ病においては多施設共同により遺伝的背景・環境因子を疫学調査により検討し評価し得る成果であった。しかし、各疾患の発症率、有病率などの実態調査が不十分である。
3. 基礎研究を中心に、病因の解明・病態の解析がなされ、疾患の正確な診断基準や、適切な治療法の選択、新しい治療法開発に向けて非常に有益な成果であった。
4. 本年度の研究成果では重症度の分類の策定・改定や治療法の確立が不十分である。しかし、バセドウ病眼症と遺伝子多型の関連性やバセドウ病初診時におけるTRAbの測定値による治療方針の手立てとなる研究報告もあり、今後も診断基準の策定や改定、治療ガイドライン作成など臨床への応用や臨床研究成果が期待される。一方、基礎研究と臨床病態の関連をさらに明確にすることが望ましい。
5. 基礎研究にとどまらず、臨床研究との関連性を明確にし、より全体の統一性が図られることを期待する。

F. 健康危険情報

とくに該当なし

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

「間脳下垂体機能障害に関する調査研究」

研究要旨 難治性疾患克服研究事業の研究班のなかで、間脳下垂体機能障害に関する調査研究についての評価を行った。本疾患を研究する意義や重要性は既にある程度確立されており、難治性疾患の病態解明、診断基準の作成、治療法の確立と言った具体的な成果を目標として、個々の研究が本事業の主題に合致しているかに着目して評価検討した。研究事業全体について、個々の研究課題について、客観的で普遍的な指標により、内科系専門医 3 名の協力を得て、加算形式で評価を行った。その結果、頻度の少ない疾患も含まれているが、症例を集積して解析がなされている点、および新たに臨床疫学研究が提示されている点が成果と考えられた。基礎研究と臨床研究の成果が連結可能か不明であった。本疾病の日本における正確な発症率や実態は不明であり、今後は本研究においてこの点が明らかにされ、日本独自の診断や治療のガイドラインが作成されることが望ましいと結論された。

A. 研究目的

CT、MRI などの画像診断技術の進歩により、間脳下垂体機能障害の診断成績は飛躍的に向上し、疾病の検出感度も上昇している。その結果これまで頻度が少ないと考えられてきた疾病が多く発見されるようになり、下垂体、副腎の偶発腫瘍に代表される無症候性の疾病の取り扱いには統一の見解が必要になっている。また新しい診断法や治療法が開発されても、これを個々の様々な病態にいかに対応するかで、効力が異なるため、新技術に対す

る適用基準の確立や評価が必要となっている。本疾病は病因・病態が十分に解明されておらず、有効な診断法、治療法や予防法の開発と、これらの全国レベルでの統一が望まれており、難治性疾患克服研究の研究対象としてふさわしいと考えられる。本研究では、このような疾病の特徴と社会の要求に合致した研究がなされているかに着目して、一定の評価法に基づいて、平成 16 年度までの間脳下垂体機能障害に関する調査研究についての評価を行い、評価結果の検討も行った。評

評価については3名の内科系専門医に評価をいただき、その平均点を評価点とした。

B. 研究方法

- (1) 研究事業全体と関連した項目、個々の研究課題についての項目などに研究項目を、客観的かつ普遍的に数量化し得る指標を用いて、個々の課題、研究発表等について項目をさらに細分化した。一つ2点満点（0，1，2の3段階点数化）として評価し、さらにすべての評価値を加算して個々の研究の評価結果とした。
- (2) それぞれの項目について、内科系専門医三名の方々に評価していただき、その平均点を評価点とした。
- (3) 原因ならびに発症機序の解明状況については、0点：原因・発症機序に基づく予防・治療法がある、1点：治療に役立つ原因・発症機序の解明がなされつつある、2点：罹患傾向と発症機序が判明しつつあるが、治療法がない、3点：発症機序及び治療法の解明がほとんど進んでいない、の4段階で評価した。
- (4) 予防・治療法の確立状況については、0点：大多数の症例に適用できる予防法・根治療法、あるいはADLを効果的に改善する治療法が確立している、1点：ADLを効果的に改善する治療法（病勢の進行を阻止する治療を含む）が確立している、あるいは大多数の症

例に適用できる予防法・根治療法が確立されつつある、2点：ADLをある程度改善する治療法（病勢の進行を遅延させる治療を含む）が確立しているが、大多数の症例に適用できる予防法・根治療法は確立していない、3点：予防法、根治療法のみならず、ADLを有意に改善する治療法も確立していない、の4段階で評価した。

C. 研究結果

I. 研究事業全体と関連した項目について

今回特記すべき事項として、間脳下垂体機能障害の予後調査法に関する、臨床研究デザインが発表されたことが挙げられる。まさに本研究の趣旨にかなった臨床疫学研究であり、意義深い。今後、参加施設の確保など困難は予想されるが、是非、長期的なコホート研究を達成していただきたい。

下垂体は複雑な細胞集団であり、それを各機能系の細胞単位で研究したことは評価に値する。なかには頻度の少ない疾患も含まれているが、症例を集積して解析がなされている点が成果と考えられた。すでに本研究により目標を達成した点も多い。

しかし、基礎研究と臨床研究の成果の結びつきがはっきりしない研究も散見される。また本研究グループの中の各研究成果を統一して全体としてどのような意義付けがなされるかが不明確なものも見られたのは残念である。

原因ならびに発症機序の解明状況：本難治性疾患克服研究事業の研究内容や学術論文および教科書的情報を総合的に勘案すると、間脳下垂体機能障害は上記4段階評価の2点であると考えられた。

予防・治療法の確立状況については本難治性疾患克服研究事業の研究内容や学術論文および教科書的情報を総合的に勘案すると、間脳下垂体機能障害は上記4段階評価の2点であると考えられた。

II. 個々の研究課題について

細胞機能の研究、細胞の誘導に関する研究、遺伝子研究実験動物を用いた研究、細胞移植や遺伝子導入を扱った研究、ヒトを対象とした臨床的研究など、様々の研究が本研究グループの中に組織されている。診断と治療の手引きの改定はきわめて重要な成果であり、評価できるが、本研究グループの基礎的成果が遺伝子レベル、細胞生物学の段階、臓器レベル、診断学的意義、治療法の進歩、予防への応用などを介して、これらの疾病への実際的応用へといかに結びつくかがこれまでのところ明瞭に記載されていなかった。基礎的研究と応用研究を結ぶような研究を行い、全体の統一性を保ちながら、応用の領域に目を向けるように評価者からの指摘があった。

いずれの研究も研究としての成果は示されている。しかし特に基礎的研究において、それが診断、治療、予防など疾病の具体的な応用にいかに結びつくか予測しがたい研究がいくつ

か見られた。またこれまでの症例集積の報告があったが、単なる集計報告にとどまらず、病態の解明、診断、治療など、臨床への応用に発展させることを期待する。各研究グループの関連や全体としての統合的な構築が不明瞭で、全体としてこのグループが組織された意義が浮かび上がってこなかった。また幾つかの論文で本事業の補助金について記載が無い場合が認められた。今後周知徹底を図っていただきたい。

評価法の観点からは全体としていずれの評価者による評価でも、評価結果に大きな違いは認められず、この評価方法が公正な評価に耐える評価法であるということが示された。

III. 個々の課題、研究発表等に関する評価

いずれの研究においても質の高い論文や学会での発表が行われており、積極的に研究が進められている。

D. 考察

間脳下垂体機能障害は、画像診断技術の進歩により、間脳下垂体機能障害の診断成績は飛躍的に改善され、疾病の検出感度も上昇している一方、新たな医療上の問題点が浮上してきている上に、有効な治療法や予防法が未だ確立していないという点で本研究事業に適した研究対象であると言える。

難治性疾患克服研究事業は、原因不明でその診断や治療法が確立していない疾患が、本研究成果により患者のQOL改善とともに医療費の節減など国

の医療行政に貢献することが今後も期待される。

評価者から、基礎的研究と応用研究を結ぶような研究を行い、全体の統一性を保ちながら応用の領域に目を向けるようにとの指摘がなされた。例えば病態の解明や生理学的意義を明らかにする研究がなされた場合、それがさらに実際の疾病の診断、治療や予防のいずれにどのような成果として反映されるかを明らかにする必要がある。細胞や実験動物を用いた仕事や遺伝子を扱う研究により得られた成果からは、ヒトの疾病の病態解明や診断や治療への適応を引き続き研究していく必要がある。本来は本研究グループで個々の研究班が出した成果を基礎に、後半では相互に情報を交換して融合させたり発展させたりして、より応用的研究に結び付けられることが期待される。したがって現段階でどのような応用の可能性があるかを各研究員が提示して、互いに評価しあいながらより応用力のある研究に発展させていくことが望ましい。

本研究には20の研究班が組織され、それぞれが成果をあげている。これらがひとつの研究グループに組織されている利点を生かして今後応用の領域へ発展していくことが期待される。

本疾病の日本における正確な発症率や実態は不明であるため、本研究における調査によってこの点がさらに明らかにされ、基礎的研究との融合が図られるとともに病態解明や治療法開発へと展開され、他国との相違点が

明確になり、日本独自の診断や治療のガイドラインが作成されることが望ましいと結論された。

全体を通して、この評価法による評価結果は客観的普遍的指標によって数量化されて検討されたが、評価者間で概ね一致しており、この評価が公正な評価に適した評価法であることが示された。今後はさらに多人数で多角的に評価することや、いかに評価の結果が後半の研究に反映されて、より実りある研究に発展するか検討していきたい。

E. 結論

難治性疾患克服研究事業の研究課題として、間脳下垂体機能障害はふさわしい研究課題である。複雑な細胞集団である下垂体を各機能系の細胞単位で研究したことは評価に値する。新たに臨床疫学研究が提示されたことは重要な成果である。

しかし基礎的研究において、それが診断、治療、予防など疾病の具体的な応用にいかに結びつくか予測しがたい研究がいくつも見られ、各研究間の関連も不明瞭であった。本研究のなかで、基礎的研究と臨床研究の融合が図られ、病態解明や治療法開発への展開がなされ、日本独自の診断や治療のガイドラインがさらに確立されることが望ましいと結論された。

F. 健康危険情報

とくに該当なし

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

「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」

研究要旨 難治性疾患克服研究事業の研究班のうち、副腎ホルモン産生異常に関する調査研究について評価を行った。今回この疾患を研究する重要性、本事業の主題に合致しているか、病因・病態の解明、臨床的意義、診断、治療、予防などへの応用性、今後の研究の将来性など観点から検討した。大きく研究事業全体に関連した項目、個々の研究課題についての項目、さらに個々の課題、研究発表等に関する評価の三項目について評価する評価法に基づき、内科系専門医3名の協力を得て、加算形式で評価を行った。その結果、基礎的研究の中に臨床的有効性が明確でないものが認められ、全体として協力して研究を行うことで統一性を持たせる必要性のあることが明らかとなった。基礎研究と患者を対象とした臨床研究で得られた知見との間に隔たりがあり、研究の方向性について今後の検討の必要があると結論付けられた。

A. 研究目的

画像診断技術の進歩や分子生物学的研究の成果により、副腎疾患の診断成績は飛躍的に向上し、疾病の検出感度も上昇している。その結果これまで頻度が少ないと考えられてきた疾病が多く発見されるようになり、副腎の偶発腫瘍に代表される無症候性の疾病の取り扱いには統一の見解が必要になっている。また新しい検査・診断法や治療法が開発されても、これを個体の様々な病態にいかに対応するかで、有効性が異なるため、新技術に対する評価や適用基準の確立が必要と

なっている。また日本人と欧米人は民族や生活習慣が異なるため、欧米の研究成果がそのままわが国には適応できない場合もある。病因・病態が十分に解明されておらず、有効な診断法、治療法や予防法の開発と、これらの全国レベルでの統一が望まれ、難治性疾患克服研究の研究対象としての要素を持つ疾病群であると考えられる。本研究では、このような疾病の特徴と社会の要求に合致した研究がなされているかに着目して、一定の評価法に基づいて、平成16年度までの副腎ホルモン産生異常に関する調査研究につ

いての評価を行い、評価結果の検討も行った。評価法については3名の内科系専門医に評価をいただき、その平均点を評価点とした。

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. 個々の課題、研究発表等に関する評価、の3つに分けて、それぞれの項目をさらに細分化し、一つ2点満点として評価した。Ⅰは計22点、Ⅱは20点、Ⅲは8点満点とした。
- (2) それぞれの項目について、内科系専門医3名による評価の平均点を記載した。
- (3) 原因ならびに発症機序の解明状況については、0点：原因・発症機序に基づく予防・治療法がある、1点：治療に役立つ原因・発症機序の解明がなされつつある、2点：罹患傾向と発症機序が判明しつつあるが、治療法がない、3点：発症機序及び治療法の解明がほとんど進んでいない、の4段階で評価した。
- (4) 予防・治療法の確立状況については、0点：大多数の症例に適応できる予防法・根治療法、あるいはADLを効果的に改善する治療法が確立している、1点：ADLを効果的に改善する治療法（病勢の進行を阻止する治療を含む）が確立している、あるいは大多数の症例に適応できる予防法・根治療法が確立されつつある、2点：ADL

をある程度改善する治療法（病勢の進行を遅延させる治療を含む）が確立しているが、大多数の症例に適応できる予防法・根治療法は確立していない、3点：予防法、根治療法のみならず、ADLを有意に改善する治療法も確立していない、の4段階で評価した。

C. 研究結果

Ⅰ. 研究事業全体と関連した項目について

分子生物学的手法に基づく病態の解明や、本邦における患者を対象とした研究については一定の成果が得られている。一方、基礎的な研究のなかに、研究成果が本疾患克服にどのような意義を持つかについて、不明瞭な研究も認められた。また研究グループ全体として、基礎研究と臨床研究の間に隔たりがある部分があり、今後これらをつなぐような研究の実現が期待された。また副腎偶発腫瘍やアルドステロン症などについて、新知見を加えてupdateされた日本独自の診断や治療に関するガイドライン策定を目指して欲しいという要求があった。

原因ならびに発症機序の解明状況：本難治性疾患克服研究事業の研究内容や学術論文および教科書的情報を総合的に勘案すると、副腎ホルモン産生異常は上記4段階評価の2点であると考えられた。

予防・治療法の確立状況については本難治性疾患克服研究事業の研究内容や学術論文および教科書的情報を

総合的に勘案すると、副腎ホルモン産生異常は上記4段階評価の2点であると考えられた。

II. 個々の研究課題についての項目

いずれの研究も個々の研究については一定の成果が得られている。しかし、基礎的研究において、臨床応用への方向性が不明瞭な研究が散見された。患者そのものに対する負荷試験や機能試験、外科治療の検討など、すぐに応用可能な研究は本事業の趣旨に合う内容である。副腎偶発腫瘍の診断・治療指針の完成も本事業の趣旨に合う内容であり、新知見を加えたupdateでわが国独自の内容を盛り込んだ指針策定が期待される。今後基礎的研究と応用研究を結ぶような研究を行い、全体の統一性を保ちながら、応用の領域へ、より研究の軸足を移すように各評価者から提案があった。

III. 個々の課題、研究発表等に関する評価

質の高い論文や学会での発表が行われており、積極的に研究が進められているグループもある。しかし幾つかの論文で本事業の補助金について記載が無い場合が認められた。今後周知徹底を図っていただきたい。

いずれの評価者による評価でも、評価に大きな違いは認められず、この評価方法が公正な評価に耐える評価法であるということが示された。

D. 考察

難治性疾患克服研究事業は、本来原因不明でその治療法が確立しておら

ず、かつ患者数が少ない疾患を対象とする。研究によって、患者の経済的救済を行うと同時に、その病因を解明して治療法を開発することで患者の予後やQOLの改善を目指し、さらに国の医療行政に貢献することを目的とする。副腎ホルモン産生異常の中には、医療の進歩により発見される頻度が増加して新たな対応の求められる局面が増加しているものもあり、一定の診断指針、治療法や予防法が未だ確立していないという点で、本研究事業の要素を持っていると言える。

しかし、今回の評価法を用いて詳細に評価を行ってみると、本症の病因、病態の解明といった基礎的研究と、本症患者の臨床的研究の間に隔たりがあり、全体を通してすぐに患者のQOL改善や国の医療行政に貢献するような研究が行われているとは言い難い。そのなかで患者を対象として行われている臨床研究は本事業の成果に直結するものとして発展が期待される。基礎的研究で蓄積された知見を、今後はより応用面を充実させるような研究が必要である。基礎的研究と患者を対象とした臨床研究が協力することで、今後副腎ホルモン産生異常の診断、治療、予防などの研究の発展により、具体的な疾病に対するアプローチへの成果が得られることが期待されるという点で評価者の意見が一致した。また負荷試験や機能試験を行っているグループと外科治療の検討しているグループなどが協力することで、わが国における診断、治療、予防などに