

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

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 清野 裕

平成19（2007）年3月

目次

I.	構成員名簿	1
II.	平成18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

慶應義塾大学医学部血液内科 教授	池田 康夫
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
日本赤十字医療センター 医員	作田 学
杏林大学第一内科 客員教授	
東京大学医学部整形外科 教授	中村 耕三
京都大学大学院医学研究科消化器内科学 教授	千葉 勉
千葉大学大学院医学研究院循環病態医学 教授	小室 一成
秋田大学医学部内科学 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
慶応義塾大学医学部内科学 助教授	岡本真一郎
北海道大学大学院医学研究科免疫学・内科学 助手	保田 晋助
先端医療振興財団 臨床研究情報センター	
健康情報研究グループ グループリーダー	福島 光夫

「原発性免疫不全症候群に関する調査研究」班、「自己免疫疾患に関する調査研究」班、「ベーチェット病に関する調査研究」班、「難治性皮膚疾患(重症多形滲出性紅斑を含む)の画期的治療法に関する研究」班…………… 13

「アミロイドーシスに関する調査研究」班、「特発性心筋症に関する調査研究」班、「進行性腎障害に関する調査研究」班…………… 18

「強皮症における病因解明と根治療法の開発」班、「混合性結合組織病の病態解明と治療法の確立に関する研究」班、「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究」班、「神経皮膚症候群に関する調査研究」班	30
「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究」班、「免疫性神経疾患に関する調査研究」班、「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、「スモンに関する調査研究」班、「脊柱靭帯骨化症に関する調査研究」班	36
「運動失調症に関する調査研究」班、「神経変性疾患に関する調査研究」班	45
「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班、「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班、「門脈血行異常症に関する調査研究」班、「肝内結石症に関する調査研究」班	51
「血液凝固異常症に関する調査研究」班	58
「難治性血管炎に関する調査研究」班	60
「ホルモン受容機構異常に関する調査研究」班	62
「ウィリス動脈輪閉塞症における病態・治療に関する研究」班	64
「ライソゾーム病(ファブリー病含む)に関する調査研究」班	66

「難治性膝疾患に関する調査研究」班、「網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究」班、「前庭機能異常に関する調査研究」班、「急性高度難聴に関する調査研究」班、「特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の標準化を目的とした総合研究」班…………… 68

「びまん性肺疾患に関する調査研究」班、「呼吸不全に関する調査研究」班、「原発性高脂血症に関する調査研究」班…………… 71

「特発性造血障害に関する調査研究」班…………… 74

「間脳下垂体機能障害に関する調査研究」班…………… 77

「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」班…………… 81

「中枢性摂食異常症に関する調査研究」班…………… 84

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	池田康夫	慶應義塾大学医学部 血液・内科学	教授
	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 病態内科学	教授
	作田 学	日本赤十字医療センター 杏林大学第一内科	医員 客員教授
	中村耕三	東京大学医学部 整形外科	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
	小室一成	千葉大学大学院医学研究院循環病態医学	教授
	山田祐一郎	秋田大学医学部内科学 内分泌・代謝・老年医学分野	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	岡本真一郎	慶應義塾大学医学部血液学 内科学
保田 晋助		北海道大学大学院医学研究科 免疫学・内科学	助手
福島 光夫		先端医療振興財団 臨床研究情報センター健康情報研究グループ	グループ リーダー
事務局	鍵本 裕子	関西電力病院	秘書
経理事務 担当者	古賀 和弘	関西電力病院	事務

Ⅱ. 平成18年度総括研究報告書

平成18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）

総括研究報告書

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

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事業にもとめられている社会的な使命を果たすためには、医学的需
要を鑑み、事業の目的に照らして研究班の再編を定期的に行なうことが好ましい。そのた
めに評価ならびに研究の方向性に関する研究班（以下、本研究班）では各調査研究班の研
究内容について、扱われる疾患が本研究事業における研究対象として適切か、班構成が適
切かどうか、診断・治療ガイドラインの策定など難病研究に資するかどうか、研究の成果
はどうか、という観点から評価する。その結果これ以上研究を行ってもあまり成果が得ら
れることが期待できない疾患、研究は重要であるが稀少性に乏しく、重症度により線引き
が必要な疾患などについて提言をしている。さらに従来特定疾患に取り上げられていない
難治性疾患についても評価し、特定疾患治療研究事業組み入れ可能かどうかの叩き台の作
製も行っている

当班では各班より提出された報告書に基づき、当班で作製した評価表を用いて解析した
班全般の評価のみならず、分担研究者についても個別の評価を行い、疾患の現状における
研究の進捗状況についても分析を行なった。

分担研究者

池田 康夫 慶応大学医学部
血液学・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

小室 一成 千葉大学大学院医学研究院
循環病態医科学 教授

作田 学 日本赤十字医療センター医員
杏林大学第一内科 客員教授

佐々木 敬 東京慈恵会医科大学
糖尿病代謝内分泌内科助教授

田嶋 尚子 東京慈恵会医科大学
糖尿病代謝内分泌内科 教授

千葉 勉 京都大学医学研究科
消化器内科学 教授

中村 耕三 東京大学医学部附属病院
整形外科・脊椎外科 教授

山田祐一郎 秋田大学医学部内科学
内分泌代謝・老年医学分野
教授

研究協力者

岡本真一郎 慶応義塾大学医学部内科学
助教授

保田 晋助 北海道大学大学院医学研究科
免疫学・内科学 助手

福島 光夫 先端医療振興財団 臨床研究
情報センター健康情報研究
グループ グループリーダー

A. 研究目的

難治性疾患克服研究は、厚生労働省調査研究事業の中でも特に実地臨床と密接に関連し、各班活動の質が問われるところである。

今回平成 18 年度「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」の成果に基づき、難治性疾患の評価および企画に関する提言を行うものである。

B. 研究方法

各班より提出された報告書に基づき、当班で作製した評価表を用いて解析した。班全般の評価のみならず、分担研究者についても個別の評価を行い、また必要項目について各班のアンケート調査を行い、現行の評価法で目的が達成されるかについても分析した。

C. 結果と考察

(1) 難治性疾患克服研究事業に対する当班より厚生労働省への提言

1. 全般について

本研究事業にもとめられている社会的な使命を果たすためには、各調査研究班の研究内容について、1) 扱われる疾患が本研究事業における研究対象として適切か、2) 研究事業として班構成が適切かどうか、3) 診断・治療ガイドラインの策定など難病研究に資するかどうか、4) 科学的な観点から優れた研究内容かどうか、5) 研究の成果はどうか、6) 新規事業に該当する候補疾患の調査、という基本的な観点から評価する必要がある。これらの点について客観的に評価し、さらに行政的な観点から検討した上で、次年度の研究班の在り方や補助金配分を反映させることが望ましい。

2. 主任研究者の役割

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る。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、また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。

3. 班の構成

研究班は1) 疫学調査、2) 診断・治療ガイドライン作成、3) 病態・病因の解明、という3つの大きなカテゴリ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・病因の解明に重きを置かれてきたが、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。また、本班も独自に各疾患について1) 希少性、2) 原因ならびに発症機序の解明状況、4) 患者のQOLの視点からの評価を行った。

4. 評価における報告書の重要性

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。

5. 評価の項目

1) 明確な研究ロードマップの提示

各研究班は研究を計画する段階で、3年から6年の研究期間内に当該研究課題につき何をどこまで明らかにするのか、明確かつ具体的にロードマップによって示すべきである。さらに研究を1年で完結する ad hoc 的なものと継続的なものにわけ、前者では単年度研究として実施した必要性と成

果を、後者では臨床応用（患者への実質的な貢献）までの距離からみた研究の進捗とそのスピードを評価する。2）進捗状況
具体的な評価の対象としては、①論文発表、②学会・研究会での発表、③特許申請や新たな治療法の臨床治験の申請、および④得られた知見、などとなる。

3）研究成果の公表内容・上記の評価は主として報告書により判断される。このため主任研究者は報告書に各研究カテゴリ（病態研究、診断・治療ガイドライン、疫学研究）別にサブ研究グループを分類した上で、研究成果を記載する必要がある。とくに診断・あるいは、治療のガイドライン、あるいは診断基準について我々の研究班からの提案も含めて、我が国ではどのようなものがあるのか、またそれに対して、個々の研究班が最近どのように関わってきたのか、今後どのように関与していく予定であるのか、についての報告がなされるべきである。

（これについては、学会とか厚生労働省の他の部門においてもガイドラインの作成などがなされているので、整合性をとることが大切であり、まずは日本全体についての把握が必要）。今後それぞれの研究班の課題として、何がもっとも大切なのか、なぜ大切なのか、を完結に示すことも必要である。病因病態の解明、診断、治療法の改善が、どの程度なされたのか、について簡単にしかもクリアーに示す。その際、研究班がどのくらいの寄与したのかを、実情をふまえて記載することも必要である。

論文発表は評価の対象として特に重要であるため、必ず本研究事業についての謝辞(acknowledgement)が述べられた論文・業績を、その他のものとは別途に各研究のカテゴリ別に記載すべきである。しかし、現行の報告書への論文記載方法では評価が困難である。そこで個々の論文が研究班の疫学調査、診療ガイドライン、病態・病因解明のいずれの目的達成に貢献するもので

あるかを明確にするためカテゴリ別に論文を記載すると共に、どのように貢献したかコメントを加えることも必要である。

6. 研究費と成果の関係

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。記載された論文のうち当研究と全くかかわりのない記載が多くみられる。

また難治性疾患克服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。

7. 難治性疾患克服研究事業の在り方

基本的な姿勢として以下の位置づけがふさわしいと考えられる

1) 厚生労働科学研究における対象の優先順位

- 疾患の死亡率が高い
- 疾患の罹患率が高い
- 疾患により長期間健康な生活が失われる
- 増加傾向にある疾患である
- とくに若年層に死亡率が高い

2) 研究課題の優先順位

- 厚労省が関与しなければ実施できない課題
- 政策として取り組まねばならない課題
- 国民のニーズや関心が高い課題
- 多分野（基礎・臨床・行政）に横断的な課題
- 今後の発展性がある研究
- 基礎研究で政策に連動しないが戦略

的に必要な研究
課題への解決の糸口が見つかっていない研究

3) 研究課題の効果と優先順位

国民の疾病負担（死亡・罹患）が減少する

成果がより多くの国民に反映される

今後の応用・発展が期待される

国民の安全の確保に寄与する

医療費の削減に貢献する

成果が直ちに国民の健康の改善に役立つ

したがって

- ・厚労省でなければできない研究
- ・政策として取り組まねばならない研究
- ・国民のニーズが高い研究
- ・疾病負担が減少することが期待できる研究
- ・成果が多くの国民に反映される研究
- ・今後の応用・発展が期待される研究であることが望まれる。しかしながら、これらのどれを優先していくかは政策課題である。

これらの観点から1) 従来から存在する難病研究の中で、本研究事業の使命をほぼ終えた疾患も見受けられ、適宜、整理すべきである。このような班では研究活動は全く行われていないものも見受けられる。この中で行政的・社会医学的な観点から継続が必要な疾患がある場合には別途プロジェクトを作成するべきで、本研究事業は明確な目的を持った研究事業にすべきである。

2) 新興の疾患、新たな治療上の問題が発生しつつある。社会的要請が高い難治性の疾患については、本研究事業で扱うべきである。3) 研究班の発足時、および開始後2年経過時などに適宜ヒアリングを行う必

要がある。また本研究班が作成した評価表などにより各班が自己評価を行うことは、各班における研究活動の動機づけ・啓発に有用と考える。

(2) 研究事業活動に対する評価

1. 本研究事業・臨床研究グループの研究成果に関する評価

難治性疾患克服研究事業として遂行される調査研究の内容としては、①難治性疾患患者の予後や生活の質の改善方法に関するもの、②難治性疾患に対する「公費負担」の理論的根拠であるのみならず、医学的に治療成績の向上に役立つ事業活動である、③疫学、臨床研究に重点が置かれる、④当該疾患の臨床的課題を将来解決に貢献する基礎的検討や動物実験を行うもの、等であることが求められる、とされた。基礎的検討や動物実験を行い論文発表されたものについては、当研究班において一部追試実験等を行い課題としての評価を行っているところである。

本研究事業は厚生労働行政と密接に係る研究事業であるため、各研究班における研究目的がこの概念に沿ったものでかつ研究も質が高いものであったか、テーマが適切に選択されていたか、班全体が効率的に推進されていたか、などの評価がなされ、これに基づき次の研究班再編成の決定がなされることが健全な研究事業の運営には欠かせない、と結論づけられた。

2. 特定疾患治療研究事業への適合性に関する評価

療養費につき公的補助を支給する観点から、本研究事業対象疾患の一部は特定疾患治療研究事業にも採択されている。当研究班ではこの企画についても上述した“難病の要件”に照らして評価、研究の対象とした。特に、これ以上研究を行ってもあまり成果が得られることが期待できない疾患、研究は重要であるが稀少性に乏しく重症度により線引きが必要であると思われる疾患

などについて検討した。この結果、現行の特定疾患治療研究事業の対象疾患にはコモンディーズに近いものの存在も認め、これらは重症型に限定する等の対応が必要であるという結果を得ている。さらに特定疾患治療研究事業に未だに取り上げられていない“候補疾患”についても評価し、今後の特定疾患治療研究事業組み入れの必要性の叩き台の作製を行った。すでに特定疾患治療研究事業に組み入れられている疾患でも軽症型のものがあり、候補疾患の重症疾患と入れ替えも検討すべきと考えられるものがあつた。劇症型を含む1型糖尿病等については当班員による実態調査が可能であつたため、その血糖制御の困難性について、現在、評価中である。

Ⅲ. 分担研究報告書

平成18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

「原発性免疫不全症候群に関する調査研究」班、「自己免疫疾患に関する調査研究」班、
「ベーチェット病に関する調査研究」班、
「難治性皮膚疾患(重症多形滲出性紅斑を含む)の画期的治療法に関する研究」班

研究要旨

難治性疾患克服研究の研究班のうち原発性免疫不全症候群、自己免疫疾患、ベーチェット病に関する調査研究班と、難治性皮膚疾患(重症多形滲出性紅斑を含む)の画期的治療法に関する研究班の平成17年度の研究について、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。評価対象となった疾患はいずれも希少性が高く、そのために治療方針が未だ確立されていないものが多い。当該期間においては、すべての班において、これらの問題を解決すべく診療・治療に関する基礎研究・調査研究・そして臨床試験がなされており、その成果は評価できると考えられる。また、未解決の課題も多く残されており、研究継続の意義を有すると考えられた。

A. 研究目的

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病因を解明し、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。本研究では、評価者が専門領域とは異なる班研究を担当し、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

一人の評価者が、原発性免疫不全症候群、自己免疫疾患、ベーチェット病に関する調査研究班と、難治性皮膚疾患(重症多形滲出性紅斑を含む)の画期的治療法に関する研究班を担当した。これらの班における平成17年度の評価は、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17年度の業績報告書、および各班より提出されたアンケートを基に、研究班全体、個別研究、そして個々の課題・研究発表の側面から行った。具体的な評価項目は、疾患の定義、診断基準の策定、正確な診断方法、発症率・有病率の把握、病態の

解明と現状、治療方針ガイドラインの策定と記載状況とした。

C. 研究結果

1. 原発性免疫不全症候群に関する調査研究についての評価

1) 研究事業全体と関連した項目：多岐に渡る原発性免疫不全症候群を対象としている。学会・論文などの発表症例を基にした登録制により 1250 例が登録されており、難治性疾患克服研究事業を用いた疫学調査も開始されている。診断基準・重症度分類の策定・改定は今回はなされていないが、難治性疾患克服研究事業の登録においては 15%で診断が曖昧（記載無し、意味不明）とあるので、早期の策定が望まれる。治療ガイドラインの策定・改定に関しては、新規治療法・現状での治療法の実態調査などを行い、ガイドライン策定の努力がなされている。国際的な分類との対比、わが国の特殊性への配慮、関連学会のガイドラインとの整合性に関しては評価より除外した。ホームページを介したカウンセリング、医療相談、遺伝診断可能な施設の紹介などの情報提供が行われている点は評価できる。比較的頻度の高い免疫不全症の病態解明に関しては、ある程度の新知見が得られている。

2) 個々の研究課題：研究目標達成のための計画自体は妥当であり、その結果は将来的に臨床的に役立つものと推測されるが、現状での治療法向上へ向けての取り組みがやや不十分である。責任遺伝子の同定から遺伝子治療、現時点で有力な治療である造血幹細胞移植から ES 細胞

を用いた移植法と、疾患の治癒を目標としたロードマップが設定されている点、病態解明に進展が見られる点は評価できる。多岐に渡る疾患を扱う班としての整合性はある程度保たれているが、免疫不全症全体としての診療ガイドライン策定に関して、さらに班全体をまとめる姿勢が必要である。研究の成果に関しては、治療法の改善には必ずしも具体的な成果が得られていない。しかし、この班で取り組んできた免疫不全症の簡易診断法に IPEX 症候群が加わり、SCID で Artemis 遺伝子変異を手立てとした簡易診断の開発検討は評価できる。患者の福祉の点からは前述の HP を介したサービスに実践が評価される。病因の解明、病態の解析に役立つ研究結果が報告されている。行政への貢献度に関しては、新しい展開は示されていないが、研究の倫理性に関してはおおむね遵守されている。

3) 個々の課題・研究発表：比較定期多数受理されており、その質に関しては一定のレベルが維持されている。しかし、その内容は、免疫不全の病態に関するものが多く、高 IgE 症候群の責任遺伝子同定など評価の高い論文が含まれているが、今後治療指針などの策定の基礎となる成果の論文が十分ではない。本研究事業に基づくものであることの記載はおおむね行われている。

2 自己免疫疾患に関する調査研究についての評価

1) 研究事業全体と関連した項目：全身性エリテマトーデス (SLE)、多発性筋炎・皮膚筋炎 (PM・DM)を主な対象とし

ているが、本邦における正確な発症率・有病率を明らかにする研究活動は記載されていない。環境・遺伝因子の解明に関しての活動も十分ではない。診断基準の策定・改定に関しては特に行われていないが、現時点での必要性は無いと考える。重症度分類に関しては、SLE の活動性を的確に示す指標作成の検討が進んでいる。治療ガイドライの策定・改定作業はなされていない。国際的な分類との対比は行われていない。難病情報センターなどへ公表および関連学会のガイドラインとの整合性に関しては十分な情報が記載されていない。病態の解明という点では、やや基礎に傾いた研究結果が多いが、一応評価できるものとする。

2) 個々の研究課題：について研究課題を見ると、直接患者を対象とした課題や、臨床試験などがあるが、臨床（治療応用）への進展が明確でない研究、特に動物実験などが少なくない。目標達成に向けてロードマップは銘菓訓されていない。治療面、病態・病因解明に関して著しくはないが進捗していると判断する。班の目標に易学的アプローチを含めて、病態解明、治療のバランスをとることが必要と考える。PM/DM に合併するタクロリムス、治療関連日和見感染症、rituximab を用いた治療のパイロット study は臨床的に役立つ研究と考える。班としての臨床試験の計画が臨まれる。患者の福祉に役立つ研究結果は認められない。病因の解明および病態の解析に関しては、やや動物実験がおおく、臨床検体を用いた研究結果も、その臨床的意義は明確ではない。行政への貢献に関しては明らかでない。

ない。研究の倫理性はおおむね遵守されている。

3) 個々の課題・研究発表：質の高い論文が多く報告されている。また、内容は本研究事業の目的に適合するものが多く、かつ本研究事業に基づくものであることがおおむね記載されている。

3. ベーチェット病に関する調査研究についての評価

1) 研究事業全体と関連した項目：ベーチェット病に特化した研究班である。発症率・有病率に関しては、臨床調査個人票電子化データを用いた分析が進められており、入力率も向上しており評価できる。疾患責任遺伝子の検索、口腔内細菌に対する反応に関する遺伝子多型の検索など発症内及び外因子の研究は充実している。今回は研究結果に基づいた診断基準・重症度分類の策定・改定は行われていない。今回は治療ガイドライの策定・改定は行われていない。治療方針は策定されているが一般的なレベルにとどまる。他のガイドラインとの整合性（眼、腸管ベーチェット）に関しての他班との連携は明らかではない。研究成果は病態を明らかにする研究であるという点はある程度評価される。

2) 個々の研究課題：疫学調査、QOL 評価、口腔内症状の QOL 評価は臨床的に有用と判断される。目標達成に向けてロードマップの設定は明らかでないが、計画に従って計画は一応進捗していると判断される。多臓器を標的とするベーチェット病を包括的に研究するための研究体制あるいは研究の布陣が明確でない。関連

する他の研究班との共同研究なども視野に入れることが望まれる。治療に具体的に役立つ研究結果が含まれているが、ベーチェット病の治療には直接関係しないテーマも含まれている。QOL 調査は患者の福祉にある程度役立つことが期待される。病因の解明および病態の解析のための研究計画は適切であり、その結果もある程度評価できるものである。疫学調査からの行政への貢献はある程度期待できる。研究の倫理性はおおむね遵守されている。

3) 個々の課題・研究発表：発表論文は多くその室も全般的に高いが、中にはテーマと直接関係無いものが目立つ。本研究事業に基づくものであることが約半数の論文で記載されている。

4. 難治性皮膚疾患（重症多形滲出性紅斑（急性期）を含む）の画期的治療法についての評価

1) 研究事業全体と関連した項目：栄養障害性先天性表皮水疱症、重症多形滲出性紅斑を対象としている。全国レベルでの発症率・有病率に関する調査体制の整備は十分ではないが、重症躍進の疫学調査のためのケースカード作成がなされ他店は評価できる。発症や進展に関わる環境・遺伝因子の解明に関しては、小児における SJS とマイコプラズマ感染症との関連が検討されている。診断基準に関しては重症多形滲出性紅斑（SJS）、中毒性表皮壊死症（TEN）、薬剤性過敏症症候群（DIHS）に関する特異性の高い診断基準が策定され、その validation を行うことが検討されている。治療ガイドライン策

定を視野に入れたスコアによる重症度分類案が作成されている。治療ガイドラインの策定には至っていないが、欧米での新規治療の追試、眼合併症の臨床像の解析に基づいた予防のアプローチ、皮膚再生、移植を用いた治療など、ガイドライン策定に向けたアプローチがなされている点で評価できる。治療に関連した研究と比較し、病態解明を目指した研究の割合は低い。

2) 個々の研究課題：研究の目標と、そのに向けた研究計画は極めて妥当であり、得られた結果は、現実的に臨床応用できる可能性が高いものである。報告書に記載された論文と報告書の内容からは、研究は順調に進捗していると考える。病態解析、病因解明、治療法の開発のバランスは取れているが、研究全体の連携と整合性をとり、病態・病因に立脚した治療法開発を進めるといった視点が求められる。近い将来治療に役立つ可能性が高い皮膚移植に関する研究は評価でき、患者の QOL 改善に貢献すると考える。病因の解明、病態の解析に関してはより深い検討が望まれる。行政への貢献は今後の課題である。研究の倫理性はおおむね遵守されている。

3) 個々の課題・研究発表：論文発表数については一定数の報告はなされている。質も比較的高く研究の目的に適合する発表が多い。しかし、本研究事業に基づくものであることが記載されている論文は半数以下である。

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。今回報告者が担当した疾患の中には、医療の進歩により発見される頻度が増加し新たな対応を求められる局面が増加しているものもあり、一定の診療指針、治療法や予防法が未だ確立していないという点では、本研究事業の要素を維持しているといえる。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。

F. 研究発表・学会発表

無し

平成 18 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）

「アミロイドーシスに関する調査研究」班、「特発性心筋症に関する調査研究」班、
「進行性腎障害に関する調査研究」班

研究要旨

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調査研究班で新たに作成した、定量的かつ公正に調査研究を評価しうる評価票を用いて、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「アミロイドーシスに関する調査研究」、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」調査研究が、本研究事業として妥当かどうか、効率的に推進され研究成果が上がったかどうか、等に関する評価を試みた。

A. 研究目的

わが国の難治性疾患克服研究事業の目的は、希少な難病性疾患の実態を把握し、その原因究明や治療法の確立し、患者の QOL や予後改善を目指すことである。本研究事業は大きな成果を挙げてきたが、過去数十年の間にわが国の疾病構造が大きく変化したこと、病態が解明され治療法が進歩したことにより、疾患によってははや“難病”でなくなったと思われるものも散見されるようになった。そこで本研究班は、新たに作成した評価票を用いて、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公正に評価した。

本年度の分担研究では、「アミロイドーシスに関する調査研究」、「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」を対象とした。

B. 研究方法と対象

1) 対象とした研究課題

「アミロイドーシスに関する調査研究」、「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」を担当し、平成 17 年度総括・分担研究報告書から評価した。

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、「アミロイドーシスに関する調査研究」、「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」に含まれる個別の研究課題につき、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。なお、参考資料として「難病の診断と治療指針」三訂版（疾病対策研究会編集、東京六法出版 2005 年）を用いた。

評価項目は、以下の 3 つの項目からなる。それぞれの項目の配点は、2 点（はい）、1 点（すこし）、0 点（いいえ）とした。

I 研究事業全体と関連した項目（11 項目）

① 疾患の定義

定義が確立された疾患が対象か

② 発症率、有病率の把握（疫学研究）

i) 発症率や有病率を明らかにする

ii) 環境・遺伝子の解明

③ 診断基準の策定

策定・改訂を行うものであったか

④ 重症度分類の策定

重症度分類の策定・改訂を行ったか

- ⑤ 治療ガイドラインの策定・改訂
 - i) 策定と改訂作業が行われたか
 - ii) 国際分類との対比が行われたか
 - iii) わが国の特殊性への配慮がなされたか
 - iv) 難病情報センターなどへの公表
 - v) 関連学会のガイドラインとの整合性

⑥ 病態の解明

未解明の病態を明らかにする研究か

II 個々の研究課題について

- ① 研究計画の妥当性（臨床に役立つ研究か）
- ② 研究の目標（ロードマップの設定があるか）
- ③ 研究計画の進捗状況
（順調に進捗しているか）
- ④ 研究代表者の指導性
（研究全体の連携と整合性があるか）
- ⑤ 研究成果（治療・患者の福祉・病因の解明・病態の解析に役立つか）
- ⑥ 行政への貢献度（期待できるか）
- ⑦ 研究の倫理性（遵守されているか）

C. 研究結果

「アミロイドーシスに関する調査研究」

分担研究班の構成

主任研究者 1 名、分担研究者 21 名。

分担研究者はアミロイドーシスの各病型

- ① ALアミロイドーシス、② AAアミロイドーシス、③ 家族性アミロイドーシス（FAP）、④ 透析アミロイドーシス、⑤ 脳アミロイドーシス（アルツハイマー病、脳アミロイドアンギオパチー）別に、その戦略および各病型に共通する基礎研究により、アミロイドーシスの疫学並びに新規診断、予防、治療法の開発等を行なった。

I 研究事業全体と関連した項目（7/22 点）

[疾患の定義] アミロイドーシスは特異な蛋白であるアミロイドが全身諸臓器の細胞外に沈着することによって、機能障害を引き起こす一

連の疾患群と定義されている。（2 点）

[頻度] 全国調査により、1977 年から 5 年間の有病率は 0.45/10 万人、1979 年～1983 年のアミロイドーシス死亡率は 0.025～0.13/10 万人である。1998 年本研究班による患者数調査では AL 510 名、AA 1800 名、透析 4500 名であった。本年度は脳アミロイドアンギオパチーに関する全国調査が行なわれ、本疾患関連脳出血の全国推定患者数（5 年間）は、2882 名と推定された。（2 点）

[診断基準の策定] 本研究班により、免疫グロブリン性、反応性 AA および老人性 TTR アミロイドーシスの認定基準。透析アミロイドーシスの診断基準、脳アミロイドーシスの診断基準、皮膚アミロイドーシスの診断基準が定められている。本年度は、他の病型の診断基準の策定や既存の診断基準の改訂はない。（0 点）

[重症度分類の策定] 重症度分類は行なわれていない。（0 点）

[治療ガイドラインの策定・改訂] 治療ガイドラインの策定行われていないが、AL、AA、FAP については新しい治療法の可能性が示された。（1 点）

[病態の解明] マウス老化アミロイドーシス関連 apoA-II のアミロイド繊維形成機構、アミロイドーシス特有の病理像を認識するプローブの探索により、病態解明に向けた研究が進行している。（2 点）

II 個々の研究課題と研究報告等について

① ALアミロイドーシス

わが国初その他施設臨床試験体制を構築し、治療戦略として抗 NF- κ B 活性のあるデキサメサゾンとバイカレインを併用した治療法の可能性が示唆された。

② AAアミロイドーシス

抗 IL-6 療法が有力な新規治療法となる可能性が示された。

③ 家族性アミロイドーシス（FAP）

肝移植後の長期経過に伴う問題点並びに新