

規治療法の可能性が示された。

#### ④ 透析アミロイドーシス

MIFが透析アミロイドーシスの滑膜病変の進展に関与している可能性について基礎的臨床的研究が行なわれた。また、本疾患に関連する患者の要因が解析された。

#### 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)

全国疫学調査を実施し、全国患者数推計された。

「特発性心筋症に関する調査研究」

### 分担研究班の構成

主任研究者 1 名、分担研究者 14 名、研究協力者 14 名。平成 17 年度から、分担研究者 3 名および研究協力者 4 名が班を離れ、「新たな治療戦略に関する研究(砂川賢二、室原豊明)」および「心不全に関与する遺伝子の同定に関する研究(筒井裕之)」が開始された。

#### I 研究事業全体と関連した項目 (8/22 点)

[疾患の定義] 特発性心筋症とは原因不明の心筋疾患をいい、アルコール性心疾患や心筋炎など 2 次性心筋疾患とは別に扱う。以上のように定義された疾患を対象としている。(2 点)

[頻度] 1976 年と 1998 年に全国規模の病院調査が施行され、人口 10 万人あたりの有病率は肥大型 17.3、拡張型 14.0 と推定されている希少な疾患である。平成 17 年度には、拡張型 1932 例、肥大型 2134 例の予後調査が施行された。(1 点)

[診断基準の策定] 1986 年に「特発性心筋症診断の手引き」作成。1995 年の WHO/ISFC 合同委員会による再改訂をうけ、本研究班では診断基準の見直しを含めた診療マニュアルの改訂を計画している。しかし、平成 17 年度には研究活動の報告は認められない。(1 点)

[重症度分類の策定] 難治性で予後不良である。新たな重症度分類の策定に関する記載はな

い。(0 点)

[治療ガイドラインの策定・改訂] 本研究班は WHO/ISFC 合同委員会との関連を示すなど、国際的な分類との対比を行っていると思われる。③、④、⑤についての記載は認められなかった。(2 点)

[病態の解明] 病態解明にむけて、特に遺伝子や免疫学的解析に関連した研究が精力的に行われた。本研究での基礎的研究の成果を踏まえて、今後、心筋再生医療の臨床への応用を視野に入れた研究が予定されている(2 点)。

以上から、本研究事業の対象として本研究調査は妥当であると評価できる。主任研究者の指導により、研究全体の連携と整合性がとられている。全体的な評価が低くなったのは、病態解明にむけた基礎的研究が約 7 割を占めていたためである。

#### II 個々の研究課題と研究報告等について

特発性心筋症に関する調査研究は 1974 年に開始され、これまで数々の業績を集積してきた。研究課題のうち大多数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が、本年度はさらにその傾向が著しい。28 名の研究者による研究課題の内容は、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全体の約 70%を占めた。

本研究班の前期の具体的方針は、①特発性心筋症の診療マニュアルの作成、ことに診断基準の見直し、②横断的基礎研究、③心筋再生医療の基礎的・臨床的研究、④免疫学的解析、遺伝子型解析による病因的解析をすすめる、これにより病態、重症度、治療効果の指標を探る、とされている。多くの研究は効率的に推進され、未解明の病態の解明にむけて成果が上っている。しかし、報告書に添付された原著 20 編のうち、本研究事業に対する謝辞が述べられているものは 4 編であり、本研究事業による助成が全体の研究のどの程度を占めているかは不明である。

## 「進行性腎障害に関する調査研究」

### 分担研究班の構成

主任研究者 1 名、分担研究者 7 名、研究協力者 36 名。平成 17 年度から、分担研究者 1 名が班を離れ、あらたに「遺伝子操作動物による進行性腎障害疾患モデル開発に関する研究班（林松彦）」がスタートした。研究協力者は 13 名が班を離れ、新たに 10 名が参加した。

平成 14-16 年度からの継続として、IgA 腎症分科会（川村哲也）、急性進行性糸球体腎炎（RPGN）分科会（小山哲夫）、難治性ネフローゼ症候群分科会（斉藤喬雄）、多発性嚢胞腎（ADPKD）分科会（東原英二）、疫学に関する調査研究班（遠藤正之）、さらに「遺伝子操作動物による進行性腎障害疾患モデル開発に関する研究班」のほか「難病特別研究班（西村裕之）」が加わり、7 つの分科会となった。

### I 研究事業全体と関連した項目（9/22 点）

[疾患の定義] IgA 腎症、急速進行性糸球体腎炎、難治性ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎のいずれも、定義は確立している（2 点）

[頻度]いずれの疾患においても、発症率や有病率を検討した研究はない。（0 点）

[診断基準の策定] 急速進行性糸球体腎炎に関して診療指針が作製された（2 点）

[重症度分類の策定] 急速進行性糸球体腎炎に関して重症度分類が行われた。（2 点）

[治療ガイドラインの策定・改訂]（1 点）

[病態の解明]新たに 2 研究班がたちあがった（2 点）。

### II 個々の研究課題と研究報告等について

#### ①IgA 腎症分科会

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無作為割付多施設共同臨床研究を企画した。平成 17 年末の

時点で参加施設は 20 施設、登録患者数は 38 名とまだ少数なので、登録数を増や努力が続けられている。IgA 腎症の予後規定因子に関する研究があらたに開始された。

#### ②急速進行性糸球体腎炎（RPGN）分科会

全国で集計された RPGN 症例 715 例を対象に、原疾患、諸検査データ、治療内容と予後を解析し「急速進行性糸球体腎炎の診療指針」を作成した。また、難治性血管炎としての重症度分類をした。作成した診療指針に基づいて全国調査を行い、2006 年 1 月までに新たに 195 名の RPGN 症例が登録され総計 1535 症例が集積された。このほか ANCA 関連腎炎に関する臨床的研究、抗 GBM 抗体型急速進行性糸球体腎炎に関する臨床的研究、半月体形成性腎炎の病理学的検討など、有効な治療法確立のための研究が進行している。

#### ③難治性ネフローゼ症候群分科会

難治性ネフローゼ症候群の診療指針の改訂にむけて、薬物療法に関する全国規模の他施設共同研究が進行中であるが、登録症例数を増やす必要がある。小児難治性ネフローゼ症候群、膜性腎症と肥満、電顕所見など研究テーマが多彩である。前年度よりも分科会としてのまとまりが出てきたように思われる。

#### ④多発性嚢胞腎分科会

9 研究課題のうち 7 題は臨床研究であるが、多施設研究も含めてサンプルサイズが小さい（記載がないものもある）、研究計画が明確でないなどの弱点がある。臨床研究は、個別ではなく分担研究班としてのテーマをもってはどうか。遺伝子 profile の研究や生命予後に影響する因子の検討など、未解明の病態解明や治療方の向上にむけた努力がなされている。

#### ⑤疫学調査班

IgA 腎症の全国予後調査を継続して行っている。

#### ⑥遺伝子操作動物による進行性腎障害疾患モデル開発に関する研究班

Cre-LoxP システムを用いたいくつかのトラ

ンスジェニックマウスを作製し、ファウンダーマウスを得た。今後交配により、モデルマウスを作製する予定である。

#### ⑦難病特別研究班

ループス腎炎を示す全身性自己免疫疾患モデルの New Zealand 系マウスで、Fcgr2b 遺伝子の発現量の異常が自己寛容の破綻に重要な役割を示していた。

#### D 考察

特定疾患治療研究事業として選定する際の基準として、(1) 希少性、(2) 原因不明性、(3) 効果的な治療法が未確立、(4) 生活面への長期にわたる支障、が考えられる。そこで、対象とした疾患が選定要件をどの程度満たしているかを判定した。(表) 希少性をいかに判断するかによって評価点に差が出る。しかし、希少性を正確に判断するために不可欠な、疾病の定義と有病率が確立してない意ことが多いように思われる。

1992 年厚生省特定疾患調査研究班新分類により、アミロイドーシスの病型は、I 全身性アミロイドーシス、II 限局性アミロイドーシス、に大別されそれぞれ 4 ないし 5 の疾患が含まれているが、本研究ではそのうちの 5 疾患のみが研究対象となっている。臨床的研究が多く行なわれ、新規治療への可能性が示唆された。学

会発表などが多いが、研究成果としての論文発表は十分とはいえない。しかし、本研究班主催のワークショップや臨床試験検討会、合同研究報告会等が開催されており、今後、研究班全体として発展されることが期待される。

特発性心筋症、とくに拡張型は進行性で予後不良の難治性疾患である。有効な治療法の確立が急務であることから、次年度からは、臨床的研究や診療マニュアルの策定などの研究事業の推進がのぞまれる。なお、各分担研究報告の「研究の概要」が、6 編以外すべて総括研究報告の研究の概要と同じであった。個別のものにしていきたい。

進行性腎障害に関する調査研究を全体として評価するのは難しい。本研究事業の目的に合致しているか、研究成果がどうか等は、分科会別に評価すべきであろう。その上で、本研究班として包含すべき疾患を選択する必要があると思われる。

E. 研究発表 なし

F. 知的財産権の出願・登録状況 なし

	アミロイドーシス	特発性心筋症	IAg腎症	急速進行性糸球体腎炎	ネフロローゼ	嚢胞腎
希少性	2	2	0	3	0	1
原因不明	3	3	3	2	2	1
治療法	2	2	2	2	1	3
ADL	2	1.5	1	2	1	3
総計	9	8.5	6	9	4	8

事業	選定要件	評価	点数
難治性疾患克服 研究事業 アミロイドーシ ス 乗 24 点 加 9 点	希少性	日本において AL 型(510 名)、AA 型(1800 名)は症例数が極めて少ない。透析アミロイドーシスは 4500 名。(1998 年)	2 点
	原因不明	アミロイドが全身諸臓器の細胞外に沈着。アミロイド物質の生成機序は未だ不明である。	3 点
	効果的な治療法が未確立	病型によっては対症療法がある。	2 点
	生活面への長期にわたる支障	予後は病型により異なり個人差もある。	2 点

事業	選定要件	評価	点数
難治性疾患克服 研究事業 特発性心筋症 乗 17.76 点 加 8.48 点	希少性	患者数約4万人(主任研究者が有病率から推定)。厚労省データ一約7千人。従って、未診断の症例が多いと推察される。	2点
	原因不明	一部において遺伝子異常や免疫異常がその原因として明らかになされているのみである。	3点
	効果的な治療法が未確立	対症療法で症状をある程度抑制する治療法がある。	2点
	生活面への長期的にわたる支障	総数 7,080 (ADL 1—2,726、ADL2—3,089、ADL3—486)	1.48点

事業	選定要件	評価	点数
難治性疾患克服 研究事業 IgA 腎症 乗 0 点 加 6 点	希少性	日本においては症例数が極めて多い。	0 点
	原因不明	免疫複合体疾患であると思われるが原因は未だ不明である。	3 点
	効果的な治療法が 未確立	進行を阻止する治療法がある。	2 点
	生活面への長期に わたる支障	予後良好群から 5 年以内に HD に移行するものまでである。	1 点

事業	選定要件	評価	点数
難治性疾患克服 研究事業 急速進行性糸球 体腎炎 乗 24 点 加 9 点	希少性	受診患者数は約 1,500 人である。	3 点
	原因不明	臨床症候群であり、原因の詳細は不明である。	2 点
	効果的な治療法が 未確立	対症療法のみで副腎皮質ホルモン剤と免疫抑制薬、HD。	2 点
	生活面への長期に わたる支障	約 3 割の患者が腎死に至る。	2 点



事業	選定要件	評価	点数
難治性疾患克服 研究事業 難治性ネフロー ゼ症候群 乗0点 加4点	希少性	ネフローゼ症候群の内、難治例が占める割合は10～12%。	0点
	原因不明	難治性と非難治性の区別は不明。	2点
	効果的な治療法が 未確立	非難治性はステロイドで寛解可能。	1点
	生活面への長期に わたる支障	末期腎不全に至る例は稀である。	1点

事業	選定要件	評価	点数
難治性疾患克服 研究事業 多発性嚢胞腎 乗 9 点 加 8 点	希少性	年間 100 万人あたり 4.8 人。有病者数 31,000 人	1 点
	原因不明	遺伝子異常。	1 点
	効果的な治療法が 未確立	遺伝性疾患であり治療法がない。	3 点
	生活面への長期に わたる支障	進行すれば ADL は著しく低下する。	3 点

## 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

「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

### 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、評価の不確実性が問題となっており、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目的で、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った。今回は、平成17年度に行った事業内容に対する評価について総括した。報告者らは皮膚・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。また当該期間に診断・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、高額な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、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

厚生労働省健康局疾病対策課の平成14年2月策定「特定疾患対策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、評価対象資料は「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)、各研究班にその活動内容に関して回答をいただいた当班依頼のアンケート調査、および平成17年度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

年度毎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、報告者は皮膚・結合組織性皮膚疾患調査研究領域として下記につき評価を行った。

### 1. 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2003年新たに提唱された厚労省診断基準案を併記しており実用的である。ほか病型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、有病率は多発性筋炎・皮膚筋炎と併せて30,000人であることから約20,000人程度と推測されている。(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が、これはD-ペニシラミンの有効性が低いことが示されたこと、シクロスポリンやシクロフォスファミドの有効性が散見されるもののエビデンスレベルとしては低いこと、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などの実状による。これらの現状も記載されており、理解の助けとなる。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。

重症症例の長期経過を観察するための重傷度分類が記載され、多施設共同研究を開始した。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、本邦において班体制での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。班員は内科系・皮膚科系・病理・リハビリテーション・遺伝学などの臨床、基礎領域研究者を含む構成となっている。これらは研究班としてバランスよくオーガナイズされていると思われる。

治療法に関する新たな試みとして、シクロフォスファミド静注療法(IVCY)、スタチン、肺高血圧に対するシルデナフィル・ボセンタンの臨床

効果が検討され、いずれも期待が持てる結果となっている。また、TGF- $\beta$ シグナルをターゲットとした分子標的治療の可能性も研究されている。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。

病態解明のための研究としては、B細胞を活性化するサイトカインである BAFF の発現亢進やB細胞表面マーカーである CD19 および CD22 の遺伝子多型が見いだされ、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、病変部由来線維芽細胞とサイトカインとの関連についても研究が進んでいる。各種モデルマウスを用いた検討も盛んで、自然発症 TSK マウスにおける ICAM の欠損、TGF- $\beta$ および CTGF といったサイトカイン注入線維化マウス、ブレオマイシン誘導性肺繊維症・皮膚線維化モデルが用いられ、成果を上げている患者で減少していることが知られる末梢血における血管内皮前駆細胞が、IVCY 後に動員されることが示された。また、CD40 シグナル、TGF- $\beta$ シグナルや ICAM-1 などの接着分子の線維化への関与、また NKT 細胞の役割など、さまざまな分子・細胞レベルの異常が取り上げられている。

全体としてはバランスのとれた班体制と思われ、臨床研究も比較的盛んになされており今後の治療に直結するものと考えられる。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。

## 2. 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。一部で 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るものの、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おり、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 1996 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、推定患者数 6,840 人(1997 年)と実際的である。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。ある種の消炎鎮痛剤で誘発されやすい無菌性髄膜炎に対する注意喚起、また近年注目されている肺高血圧症に対するプロスタグランジン製剤やボセンタンの有用性も言及されており有用である。

### B. 報告書に基づく研究の科学的、社会的メリットの評価

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、また本疾患の頻度が本邦において比較的高い事を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る。病態解明を目的とした基礎研究については、肺動脈血管内皮細胞に結合して肺高血圧症の病態に関与する新たな自己抗体(抗 HPA30 抗体)が見いだされ、RASTES の分泌を促進することが明らかになった。また、抗内皮細胞抗体と肺高血圧に関する研究、またシェーグレン症候群で見いだされた自己抗原 N14 に対する自己抗体が MCTD 患者にも見いだされることが明らかとなった。また、ヌードマウスを用いた抗核抗体産生モデルの作成も行われている。肺高血圧の病態解明を目的として低酸素誘導性転写因子や NOS2、また angiopoietin, ANP, BNP の研究が行われ、新たな治療ターゲットが模索されている。

臨床研究としては、膠原病合併肺高血圧症に対するプロスタサイクリンの効果が本研究班で評価され、その有効性が確認された。膠原病合併肺高血圧症に対するステロイドの有用性に関しては、多くの膠原病と比較して MCTD では治療不応例が多い可能性が示唆された。研究班では MCTD 合併肺高血圧症について平成 16 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。また、本研究班で作成したプロスペクティブ研究のためのデータベースを利用して追跡調査が継続して行われている。

全体としてはバランスのとれた班体制と思われ、臨床研究・基礎研究とも比較的盛んになされていると考えられる。

### 3. 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。水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症についても診断、疫学、治療については不明である。(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。他について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傷度分類が記載され、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、病原性モノクローナル抗体産生 B 細胞トランスジェニックマウスが作成され検討されている。また、患者において抑制性 T 細胞の割合が減少していることが明らかとなった。モノクローナル抗体を用いた病原性の検討も行われ、知見が得られてきている。ELISA による病原抗体価の臨床的有用性が検討されており、また、本疾患の遺伝的背景を明らかにする検討では、DSG1,4,3 の日本人 SNP を同定した。疫学調査も、厚労省のデータベースを用いて行われている。2) 膿疱性乾癬については、全国規模の QOL 調査が行われ、患者群で低下している傾向が明らかとなった。また、ゲノムワイド検索による原因遺伝子の検討についても絞り込みが進んでいる。本性における表皮細胞増殖に関与すると考えられる Gli-similar protein 1 など

の新規分子に関する検討も行われ、細胞形態における影響が示唆されている。3) 表皮水疱症については、幽門閉鎖を合併する症例において $\alpha 6\beta 4$  インテグリンやプレクチン遺伝子変異を認めた。再生治療に関して、より正常皮膚に近い新しい三次元培養皮膚の作成法を開発した。4) 水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症については、症例の遺伝子解析を行い、genotype-phenotype の相関解析が行われている。ケラチン遺伝子変異細胞株を用いた検討が行われ、伸展刺激に対する異常反応が認められている。また、カテプシンを含む層板顆粒の放出が不十分であることが角層デスモゾームの分解障害につながり、病態形成の一因となることも示唆された。

班員は皮膚科臨床研究者がほぼすべてを占め、やや偏りがあると思われる。疫学調査も順調にすすんでおり、研究業績は優れた報告を含む。

#### 4. 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。

##### 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。

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 に関しては siRNA による細胞内シグナルの解析が行われ、アクチンフィラメントの重合などに影響することで細胞骨格、細胞運動をコントロールすることが示唆された。また、NF1、NF2 の高度変異部位に結合する蛋白群をプロテオミクス的手法を用いて同定する試みもなされた。結節性硬化症の原因遺伝子である tuberlin の遺伝子変異モデルにおいて高発現する中皮特異的な分泌蛋白 (Erc) がヒトにおいて悪性中皮腫のマーカーとなりうることが示された。やや基礎研究に重点が置かれる傾向にあったが、長期的には治療に応用可能な知見が得られてきていると考えられる。

##### 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で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。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。

1- 4 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。また、客観性を持たせるため評価者を複数とすることも将来的には必要であると考えられる。採点式の評価法に関しては、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、改善の余地があるが、アンケートによる自己評価が行われたことは意義があると思われる。また各報告書は本事業による評価を意識した形式をとり、研究テーマもより実際的な研究内容へと変遷しつつあることが伺えた。

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。

## 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、皮膚・結合組織性皮膚疾患調査研究領域の 4 調査研究につき平成 18 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。本事業が各研究班における研究体制・内容に及ぼす影響が大きくなりつつあることが伺え、さらに客観的な評価法を目指してゆくことが必要と考えられた。

## F. 健康危険情報

該当事項なし。

## G. 研究発表

なし



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

「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

研究要旨 厚生科学研究事業が適正に行われているか、プリオン病及び遅発性ウイルス感染症、免疫性神経疾患、正常圧水頭症、スモン、脊柱靭帯骨化症各研究班について検討を行った。平成17年度の研究報告ならびに各班長にアンケート調査を依頼し、その結果について調査した。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

このたび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班は難治性疾患克服研究事業に対する提言をおこなったところである。

それによると

- 1：扱われている疾患が本研究事業として適切かどうか
  - 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
- 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与えられた各班の成績を集計した。これらに加え、さらに行政的な観点から検討した上で、次年度の研究班の構成や補助金配分を考慮することが望ましいと思われる。

（主任研究者の役割）

主任研究者のリーダーシップについては、研究評価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に考慮すべきである。

（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・病因の解明という三つのカテゴリーのバランスを考える必要がある。従来ともすれば（３）の病態・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が主体となるべきである。

（評価における報告書の重要性）

いうまでもなく、毎年度末に作成する報告書を評価の対象・資料としてもっとも重視すべきである。

（評価の項目）

1. 明確なロードマップの呈示  
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いて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で示すべきである。

2. 進捗状況  
年度ごとにあるいは研究班の計画に示されたスケジュールに照らして進捗状況が把握される。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・治療法の臨床治験の申請（４）得られた知見などである。

## B. 研究方法

個々の班につき、平成18年暮れに

おこなったアンケート調査ならびに個々の研究班の平成17年度報告書を読み、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. プリオン病および遅発性ウイルス感染症研究班について

（１）扱われている疾患が本研究事業における研究対象として適切か。

本研究班はプリオン病(CJD, vCJD)、亜急性硬化性全脳炎(SSPE)、進行性多巣性白質脳症(PML)を研究対象としている。これらはいずれも希少性、原因不明、治療法未確立、生活への長期の支障という難病の定義に当てはまっている。

（２）研究事業として班構成が適切か。

ほぼ適切な人材が網羅されている。

（３）診断・治療ガイドライン策定など難病研究に資するかどうか。

疫学調査を含む臨床的研究ではプリオン病サーベイランスの感染届け出でルートを活用してスピードアップが図られている。また経費提供など剖検率の向上にむけて多大な努力が図られ、56例の硬膜移植後クロイツフェルト・ヤコブ病を含む691例がプリオン病と認定され疫学像が明ら

かにされている。変異型CJDは一昨年度の1例のみで、その後は増加していないようである。医療を介する感染予防についてはあらたに2例が認定され、英国を参考に事例ごとに対応しており、医師会や当該学会を介した周知の他、ガイドラインの改定や専門体制の新設の準備をおこなっている。

SSPE や PML もそれぞれ分科会を組織し、研究方針を議論し行動計画を策定し診断基準を含むガイドラインの作成、迅速・正確な診断、サーベイランスの徹底と全国的実態の解明、臨床治験の推進など成果を上げている。

(4) 科学的な観点から優れた研究内容かどうか

プリオン病や SSPE において、尿検査、髄液検査、MRI 検査、キナクリン治療、ペントサン治療、リバビリン治療など診断法や治療研究において世界をリードする研究が多数おこなわれている。

(5) 研究の成果はどうか

残念ながら、これと言った治療法はいまだに見つかっていない。しかしながら、プリオン病でのキナクリン投与の工夫と共にペントサン脳室内投与の治験が開始され、英国の治験との国際比較も可能になると期待される。SSPE ではリバビリンの治験が進行中であるが、結果はまだ出ていない。

(6) 総合的な評価

水澤教授はその優れたリーダーシップを持って、国内のプリオン病などの臨床・基礎的な研究を推進している。またイギリス・フランスなど海外の学者との連携もよく取れており、研究班全体としてたいへん良く組織されており、研究も活発である。

2. 免疫性神経疾患研究班について

(1) 扱われている疾患が本研究事業における研究対象として適切か

この班では多発性硬化症 (MS)、重症筋無力症 (MG)、慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIS)、急性炎症性脱髄性多発神経炎 (Guillain-Barre 症候群 GBS)、ルイス・サムナー症候群、クロー・フカセ症候群、HAM、アトピー性脊髄炎、傍腫瘍性神経疾患、特発性筋炎などを対象にしている。

これらは多くの場合、希少性、原因不明、治療法未確立、生活への長期の支障という難病の定義に当てはまっている。ただし、多発性硬化症・重症筋無力症・Guillain-Barre 症候群においては治療法ができて、そのガイドラインも整備されている状況にある。

(2) 研究事業として班構成が適切か。

主要な研究者がほぼ網羅されている一方で、我々がくり返し述べているように、難治性疾患克服研究事業の複数の班にまたがって分担研究者とし

て指名されている研究者が少なからず認められる。これは研究の普遍性や人的資源あるいは1人あたりの研究費を考えた場合、好ましくない。またこれは班長のリーダーシップにも関連してくることである。

(3) 診断・治療ガイドライン策定など難病研究に資するかどうか。

MS に関しては診断基準は1972年に策定されているが、現在の医学水準に適合するものではない。MS, MG などを含め今回の研究事業の3年間でおこなう予定は無いとされているが、はなはだ遺憾である。これは常に最新の診断基準・治療ガイドラインを用意するべく、努力を怠ってはいけない。

(4) 科学的な観点から優れた研究内容であるか

a. MS について

画像所見から見た日本人MSの特徴は、それ自身重要な研究であると思われるが、CMS, OSMS で治療効果がそれほど変わらないなど、本質的な問題からはずれているように思われる。

また基礎的な研究が多く、これらの中にはあき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る。

b. MG について

本村ら(長崎大)は臨床研究ですばらしい成果をあげた。MuSK 抗体陽性例での大きな進歩であろう。多くの研究で

タクロリムスが中心的な治療となることが示された。

c. GBS/FS について

d. CIDP について

e. HAM, 免疫性脳炎、筋炎について  
これらは多くが基礎的なデータであり、また総花的である。

総括者がリーダーシップをとらなければならない。

(5) 研究の成果はどうか

すでに長い年月にわたって研究を続けてきており、その成果として治療上の進歩がある。

これをぜひ治療ガイドラインとして毎年あるいは3年ごとに改訂して頂きたい。タクロリムスのような優れた薬剤が使用可能になり、いま治療上のパラダイムシフトが起きているからである。

(5) 総合的な評価

残念ながら主任研究者にはリーダーシップが欠けているように思われる。総花的ではなく、研究目標を戦略的に絞って研究資源を活用して頂きたい。

3. 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について

(1) 扱われている疾患が本研究事業における研究対象として適切か。

国内外を通じて最初の疫学的研究