

が加藤分担研究者によってなされた。それによると、61歳の1.3%に、70-72歳の1.8%に Evans index \geq 0.3と高位円蓋部の濃厚とくも膜下腔の狭小化を認めたという。これは希少性という面では問題があるものの、原因不明生、治療法未確立、生活への長期の支障という点で、難病への定義に当てはまっている。

そして疫学的調査からあらたに動脈硬化症が危険因子となっていることが示されたことは大きい。

(2) 研究事業として班構成が適切か。

分担研究者になっている人材はいずれもこの方面での活躍が期待できる。神経内科・脳神経外科・病理・放射線科などを網羅している。

(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。

これまで本態性正常圧水頭症(iNPH)の頻度は年間新規患者数として100万人あたり2.2という推計値が出されている。本邦の疫学調査によって高齢者のおよそ2%に脳室拡大が認められたが、今後はこれらの中からiNPH 確診例がどのくらいあるかを算定していく必要がある。

我が国の診断基準は2004年に整備されており、これが現在フルに活躍している。また治療ガイドラインも2004年に整備され、難病研究に役立っている。

(4) 科学的な観点から優れた研究内容かどうか。

本年度は本研究班のスタートの年であり、iNPHに対する初めての疫学データ、歩行解析、認知機能障害の特徴、画像研究のためのあらたな簡便なガイド、脳機能画像による病態解析、髄液研究がおこなわれている。

これで欠けている視点としては、髄液を送り出す機構がどうなっているのか、加齢でそれがどう変化するのかなどのダイナミックな変化の研究である。

(5) 研究の成果はどうか

どういう患者にシャント術をおこなうか、どのように改善するかという問題がある。

iNPHの3徴候のうち、もっとも多いのは歩行障害である。またシャント術がもっとも有効なものも歩行障害である。したがって、3徴候が完全に揃わなくても、特徴のある歩行障害があればシャント術をやる意味がある。

MRIの前額断で見て、円蓋部のくも膜下腔が狭小化する点が重要な徴候である。

髄液排除試験において、一時的に症状の改善が見られる場合は手術の効果が期待できる。ただし、髄液排除試験が陽性であってもシャント術に反応しない例が、20%にあり、今後の研究に待たれる。

(総合的な評価)

初年度は疫学・診断ガイドラインに基づく治療成績のとりまとめ

2年度は疫学調査を継続すると共に、病態解明への病態研究

3年度は診断治療ガイドラインの検討と、病態究明への展開、リスクファクターなどについての見直しとタイムスケジュールがきちんと示されている。

湯浅班長はリーダーシップがあり、十分このタイムスケジュールをこなせられると思われる。

4. スモン研究班について

(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。

5. SMON 研究班について

この班は特殊である。いわゆる難病の治療研究をおこなう班ではない。

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。

(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。

希少性はともかくとして、原因不明性に関してはキノホルム摂取という

ことがすでに明らかになっている。治療法未確立という点も、すでにキノホルムが体内から排泄されるにつれ、後遺症としては残ったが、少しずつ症状は改善していった。たとえば、視力が著しく低下した例も少しずつ改善していったし、しびれも同様である。生活への長期の支障ということに対しては、確かに難病に値する。

(2) 研究事業として班構成が適切か。

班構成を見ると、47都道府県から神経内科医が選ばれており、確かに特異な班だという印象を受ける。

(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。

ガイドラインは昭和45年(1970年)5月に旧厚生省スモン調査研究協議会で定めたものがそのまま踏襲されている。

(4) 科学的な観点から優れた研究内容かどうか。

これについては、まったくと言って良いほど新規の研究はおこなわれていない。

(5) 研究の成果はどうか。

主任研究者は次の目標を設定している。

- a. スモン患者の全国健診の実施による現状の把握
- b. 合併症の把握とその対策
- c. 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。

- d. 対症療法の確立。
- e. 心理機能、認知機能の検討と、QOLの向上対策。
- f. 介護に関する問題の検討。
- g. スモンの風化防止、啓蒙活動。

しかしながら、実際におこなわれているものは、一年に一回の健康診断に過ぎないようである。

(6) 総合的な評価

SMON という名前は残すとしても、近年あらたに問題となっている毒物、薬物中毒とくに神経関連の疾患は枚挙にいとまがない。

たとえば、有機リン中毒、ヒ素中毒、サリン中毒などである。その他ではソマン中毒、VX、マスタードガス、ホスゲン、BZ、チクロンB、リシンや可能性のあるものとしてはポロニウムなどがあげられる。

これらは症例数も少なく、機器も高価で、個人の研究では成果もおぼつかないことが多い。ここにこそ、国費をつぎ込む必要があることは数年来申し上げているとおりである。少なくとも診断・治療ガイドラインを策定するぐらいのことはあっても良いと思われる。

5. 脊柱靭帯骨化症に関する調査研究班について

(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。

1984年の旧厚生省研究班の調査では特定疾患としてのOPLLの全国推定有病率は人口10万人対6333人である。日本の成人住民を対象としたX線像での頸椎OPLL頻度は1.8-4.1%で、欧米人に比して高頻度であることがわかっている。全国に当てはめると約700万人となり、希少性という範疇にはあてはまらない。原因不明性という点では関連遺伝子はいまだに発見されていないが、糖尿病がリスクファクターになることは以前から知られている。治療法未確立という点に関しては、いろいろな手術法が検討され、すでに治療法は確立している。

(2) 研究事業として班構成が適切か。

長期経過した班の特徴の一つとして、全国34の大学教授が班員になっている。これは整形外科ならOPLLを扱うという意味で、かならずしも不適切とは言えないが、本当にリーダーシップを発揮して研究者を絞ったかと言う意味において、疑問である。

(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。

診断ガイドラインはX線で診断が容易なこともあり、1980年代に作成され、現在でもそれが使われている。また治療ガイドライン策定は2005年におこなわれた。

(4) 科学的な観点から優れた研究内容かどうか。

現在は自分のところの手術成績あるいは遺伝子同定の研究が主体であり、優れているとは言にくい。

ただ、OPLLの一般向け診療ガイドライン策定に関する研究は目新しい研究である。

(5) 研究の成果はどうか。

長い年度にわたる研究の成果により、現在ではほぼ治療法が確立したと言って良い。

(6) 総合的な評価

総合的に考えて、ほぼ使命を終えた研究班と考える。

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。

この点を鑑み、今年は清野班長から難治性疾患克服研究事業に関する提言がおこなわれた。この提言に沿って研究事業が行われれば、相当の改善策になると思われる。

今年度はとくにプリオン、正常圧水頭症の研究班で班長のリーダーシップが発揮され、明らかに方針が良い方向に変更されている。

しかしながら、免疫性神経疾患では旧態依然とした研究が目立った。

E. 結論

おおむね良好な研究が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

なし

H. 知的財産権の出願・登録

なし

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

「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

研究要旨 難治性疾患克服研究事業の研究班のうち運動失調症、および神経変性疾患に関する2班について、今回は3年間の班研究の1年目にあたる平成17年度の報告書を検討し、採点表に基づいて研究事業全体、個々の研究課題、研究発表についてその評価を行った。研究事業全体としてはいずれも優れたものであるが、診断基準の策定(改訂)、重症度分類の策定(改訂)については今後のさらなる検討が必要であると考えられる。

A. 研究目的

原因不明で治療方法の確立していない難病に罹患した患者様は長期の療養を必要とし、その治療費も高額になるなど個人的な負担が高度であるのみならず、社会福祉、医療経済という観点からも看過すべからざる問題である。特に運動失調症、および神経変性疾患に分類される難病は治療法がほとんど確立されておらず、その対策は焦眉の課題である。報告者らは「運動失調症に関する調査研究」班および「神経変性疾患に関する調査研究」班の平成17年度の活動の評価を担当した。

B 研究方法

各研究班の平成17年度の報告書を調査し、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以下の項目に再分化した。

I. 研究事業全体

①疾患の定義

②発症率・有病率

③診断基準

④重症度分類

⑤治療ガイドライン

⑥病態の解明

II. 個々の研究課題

①研究計画

②研究目標

③進捗状況

④指導性

⑤研究成果

⑥行政への貢献度

⑦倫理性

III. 研究発表

①論文・発表数

②論文・発表の質

③事業への適合性

④事業名の記載

C 研究結果

1)「運動失調症に関する調査研究」班に関する検討

I 研究事業全体と関連した項目

①疾患の定義

運動失調を主症状とする脊髄小脳変性症 (SCD)、多系統萎縮症、副腎白質ジストロフィー (ALD)、ペルオキシソーム病を対象とした研究である。これらの疾患の定義は明確になっている (2)。

②発症率、有病率の把握 (疫学研究)

本班では SCD の自然歴研究が行われている。これは前研究班が行ってきた臨床調査個人票に基づく自然歴に関する前向き研究の続きである。しかしながら現在の調査票は自治体による入力率は 50%にとどまり、誤入力も多く、地域による入力率の偏りも大きい。年度により評価者が異なる場合には評価がばらつき、個々の症例ではノイズが大きくなるため精度の高い解析を必要とする臨床試験には適さないなど計画段階での不備がある。現在集計中のデータにも実際と乖離した結果がみられ、発症率や有病率を含め、疾患の臨床像の把握は平成 17 年度の報告書を見る限りではまだ不十分であると考えられる。本年度以降はこれらの点の改善が強く望まれる (1)。

③診断基準の策定

本研究班では、ALD 周知のためのホームページ作成、早期症状に関するアンケート、極長鎖脂肪酸分析による診断スクリーニングとタンパク・遺伝子解析による確定診断システムの構築を行っている。また小児大脳型 ALD の診断・治療システム、ガイドラインの構築についての問題点を指摘している。診断基準については班長へのアンケートによると平成 14 年度に策定されているが、今回の研究事業で改訂することであり、今後の取り組みが必要である (1)。

④重症度分類の策定

班長へのアンケートによると平成 14 年度に策定されているが、今回の研究事業で改訂することであり、今後の取り組みが必要である (1)。

⑤治療ガイドラインの策定・改訂

ALD に対する造血幹細胞移植、SCD に対するボツリヌス治療、マウスやトランスジェニックショウジョウバエを用いた治療の基礎的研究が行われた。造血幹細胞移植など、期待が持たれる治療法もあるが、どのような患者に適用するかなど不明な点も多く、ガイドラインを策定する段階にはいたっていない。治療ガイドライン策定に向けて具体的な活動が必要である (0)。

⑥病態の解明

さまざまな基礎的研究が行われており、あらたな標的遺伝子も同定され、研究の進展が認められる (2)。

全体として厚生労働科学研究班としては研究が基礎的なものに偏っており、現時点での疾患の臨床像の総合的な把握が不十分である。診断・治療ガイドラインの策定などにむけて長期的視野にたった研究体制の確立が必要である。

II 個々の研究課題について

①研究計画

「運動失調を主症状とする疾患の実体を明らかにし、その病態を解明して病態機序に基づいた新たな治療法を確立する」という目標にむけて個々の研究計画自体は妥当であるが、今年度の報告書を見る限りでは現状の把握や治療法開発に向けての具体的な取り組みが不足している

(1)

②研究目標

上記のように研究目標自体は妥当であるが、具体的なロードマップは示されていない(1)

③進捗状況

病態解明など基礎分野での進捗は順調であるが、疫学的な研究の進捗が遅れている(1)。

④指導性

全体の研究の整合性は保たれているが、多岐にわたる疾患を扱うという難しい面を考慮しても、個々の研究内容がばらばらな印象を受ける。班全体としての取り組みを具体的に打ち出してほしい(2)。

⑤研究成果

まだ1年目ということもあり、治療に役立つ具体的な成果に乏しい(0)が、運動失調の評価基準である ICARS を導入して自然歴を明らかにするという取り組みは患者の福祉に寄与するものと考えられる(1)。病因・病態解明においては分子レベルでいくつかの目覚しい成果があがっている(2、2)。

行政への貢献度

現時点ではあまり期待できない(0)。

倫理性

遵守されている(2)。

III 個々の課題・研究発表などに関する評価

①論文・発表数

②論文・発表の質

多数の論文が受理されており、質の高い論文も多く見られる(2、2)

③事業への適合性

分子レベルの病態解明、動物、細胞レベルでの研究が多く、実際の疾患治療に結びつく研究に乏しい(1)。

④事業名の記載

本研究事業に基づくものであることの記載は概ね行われている(2)。

2)「神経変性疾患に関する調査研究」班に関する検討

I 研究事業全体と関連した項目

① 疾患の定義

本研究班の研究対象疾患は筋萎縮性側索硬化症(ALS)、パーキンソン病(PD)、ハンチントン病、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症、球脊髄性筋萎縮症、脊髄空洞症、ライソゾーム病の8疾患である。それぞれの疾患の定義は確立している(2)。

② 発症率、有病率の把握(疫学研究)

神経変性疾患は一部の疾患を除いて患者数が少なく、また地域により発生頻度が異なるものもあるため、患者実態の把握には他施設における研究者の協力が必要である。本研究班では全国の施設からの32名の分担研究者から構成されており、わが国における現状の正確な把握が期待される。発症率の高い和歌山県におけるALDの発症関連要因に関する疫学研究もきわめて興味深いものである(4)。

③ 診断基準の策定

全国規模のデータの解析によって診断法と診断基準の策定(改訂)を目指している。今後具体的な取り組みが期待される(1)。

④ 重症度分類の策定

策定されているとのことであるが、十分とはいえない。今後の課題である(1)。

⑤ 治療ガイドラインの策定・改訂

班長へのアンケートによれば治療ガイドラインは策定されているとのことであるが、ガイドラインに基づいた治療がどの程度の成果をあげているのかは不明であり、今後の課題として残されている(1)。

⑥ 病態の解明

この方面については、分子遺伝学、神経疫学、神経化学、神経薬理、神経生理、神経治療、神経病理などさまざまな方面からの研究が行われている。研究業績も high-class journal への掲載論文など、優れた報告を含んでいる。しかしながら個々の研究の方向に一貫性がなく、班研究としてはもっとターゲットを絞る必要がある(1)。

前回から引き続いての葛原教授による研究班であり、シンポジウムの内容にも見られるように、臨床疫学的にもかなり成果が上がっている。今後具体的な診断基準策定、治療ガイドラインへの取り組み、一貫した研究体制の確立が期待される。

II 個々の研究課題について

① 研究計画

「神経変性疾患に関して、基礎的ならびに臨床的研究を発展させ、特定疾患に係る科学的根拠を集積・分析し、医療に役立てる」という目標にむけて個々の研究計画自体は妥当である(1)

② 研究目標

上記のように研究目標自体は妥当である

が、具体的なロードマップは示されていない(1)

③ 進捗状況

病態解明など基礎分野での進捗は順調であるが、治療に結びつく臨床的な研究の進捗が遅れている(1)。

④ 指導性

全体の研究の整合性は保たれているが、個々の研究の方向に一貫性がなく、班研究としてはもっとターゲットを絞る必要がある(1)。

⑤ 研究成果

ALSに対するビタミンB12大量投与に関して、臨床治験に向けた協力依頼が行われた。また臨床病系、薬物治療や人工呼吸の効果判定と遺伝子収集を目的としたサブワーキンググループ(JaCALS)への登録症例数をより拡大する努力が行われているなど治療に向けての努力が見られる(2)。ホームページの開設などは患者の福祉に寄与するものと考えられる(1)。病因・病態解明においては分子レベルで目覚ましい成果があがっている(2、2)。

⑥ 行政への貢献度

現時点ではあまり期待できない(0)。

⑦ 倫理性

遵守されている(2)。

III 個々の課題・研究発表などに関する評価

① 論文・発表数

② 論文・発表の質

多数の論文が受理されており、質の高い論文も散見される(2、2)

③ 事業への適合性

分子レベルの病態解明、動物、細胞レベ

ルでの研究が多く、実際の疾患治療に結びつく研究に乏しい(1)。

④事業名の記載

本研究事業に基づくものであることの記

D. 考察

今回評価を担当した2つの研究班において、とりあつかっている疾患はいずれも希少性、重症性、病因の不明性、社会的、医療経済的な問題点を包含することなど、難治性疾患として取り扱われるにふさわしい疾患であると考えられる。それぞれの研究班においてはいずれも優れた研究が行われており、グレードの高い論文を公表している。特に疾患の原因に関しては、多くの遺伝子レベルの研究が行われており、今後の発展が期待される。

一方で2つの班に共通した問題点として挙げられたのは、診断基準、重症度分類、治療ガイドラインの策定、改訂に関する項目である。疾患自体がまれであり症例数が少なく、確固とした治療法が現在のところ確立されていないため、特に治療ガイドラインを策定するのは困難であると考えられるが、それぞれALDに対する造血幹細胞移植、ALSに対するビタミンB12大量投与療法など期待が持てる治療法にも取り組んでいることから、今後症例を集めて新たな知見を報告していただきたい。

E. 結論

平成17年度時点での「運動失調症に関する調査研究」班および「神経変性疾患に関する調査研究」班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。いずれの班においても高度な研究

載は概ね行われている(2)

が行われ、グレードの高い論文発表が見られる一方、診断基準、重症度分類、治療ガイドラインの策定(改訂)については今後のさらなる検討が必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

該当事項なし

G. 研究発表

なし

「運動失調症に関する調査研究」班

疾患の定義	2	研究計画	1	論文・発表数	2
発症率・有病率	1	研究目標	1	論文・発表の質	2
診断基準	1	進捗状況	1	事業への適合性	1
重症度分類	1	指導性	1	事業名の記載	2
治療ガイドライン	0	研究成果	5		
病態の解明	2	行政への貢献度	0		
		倫理性	2		
研究事業全体	7/22	個々の研究課題	11/20	研究発表	7/8

「神経変性疾患に関する調査研究」班

疾患の定義	2	研究計画	1	論文・発表数	2
発症率・有病率	4	研究目標	1	論文・発表の質	2
診断基準	1	進捗状況	1	事業への適合性	1
重症度分類	1	指導性	1	事業名の記載	2
治療ガイドライン	1	研究成果	7		
病態の解明	1	行政への貢献度	0		
		倫理性	2		
研究事業全体	10/22	個々の研究課題	13/20	研究発表	7/8

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

「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

研究要旨 難治性疾患克服研究の研究班のうち消化器系4班について、平成17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建つ消化器専門医5名の協力を得て評価した。その結果、研究対象が一つの疾患単位として確立されているかどうか、ある程度病因が集約されているかどうか、について検討する必要があることが判明した。また各班においては班員の新陳代謝を図るべきであると考えられた。

A. 研究目的

わが国の病死の半分は癌死であるが、その1-4位を消化器癌がしめている。そしてこれらの疾患の背景あるいは前癌病変として、数多くの非腫瘍性の消化器疾患が存在している。これらの多くは慢性に経過しかつ難治性の疾患であるために、患者のQOLは著しく障害されている例が多い。こうした背景から厚生労働省の難治性疾患克服研究事業では、難治性肝・胆道疾患、難治性膵疾患、難治性腸疾患、門脈血行異常症、肝内結石症等に関する研究班を設置して、研究を推進してきた。難治性疾患克服研究事業は、患者数の少ない稀な疾患で、原因が不明であり、治療方法が未だに確立さ

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、国の医療行政に貢献することを目的としてきた。しかし近年の環境の変化や、医療医学の進歩などによって、患者数、疾患の重要性、予後などは大きく変化しつつある。したがってこれら研究班の重要性も変化しつつある。

そこで本研究では、現行の消化器系の研究班について、上記のような変化に鑑みて、研究班の研究が妥当なものであるかどうか、さらに今後継続すべき価値が

あるかどうか、などについて様々な角度から評価することを目的とした。具体的には(1)難治性肝・胆道疾患、(2)門脈血行異常症、(3)肝内結石症調査、(4)難治性炎症性腸管障害、の4班を評価の対象とした。

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. 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 および D. 考察

- (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評価では、難治性炎症性腸管障害班の評価が最も高かった。疾患の定義については、やはり肝内結石症は、総胆管結石症との異同が明らかでは

なく、わざわざ肝内結石症のみを検討する必要性については、多くの評価者が疑問を呈した。また門脈血行異常症のうち、肝外門脈閉塞症については、これも一つの疾患単位として研究対象となりうるかについては、昨年と同様にいくつかの異論が提出された。実際これら2つの疾患単位については、欧米、わが国の教科書においても疾患項目としては取り上げられていない場合が多い。一方、難治性の肝胆道疾患については、今回自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、劇症肝炎に加えて原発性硬化性胆管炎が加わる事になり、疾患の定義については研究班としてよりまとまった体制になった。

発症率、有病率の把握については多くの場合、厚生労働省の患者登録に依存しているところが多いが、例えば炎症性腸疾患などでは登録数より実際には多いことは確実で、他疾患においても今後の工夫が必要である。

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、やはり炎症性腸疾患班において、潰瘍性大腸炎における、特に局所療法についての治療指針の改訂、外科手術例について Pouchitis の診断基準の確立、など様々な工夫

がおこなわれているが、他の班では目立った活動はみられていない。

各疾患の病態解明については、炎症性腸疾患については、日本人特有の疾患遺伝子 TNF-SF15 が同定され、また欧米で報告されている様々な遺伝子については、日本人ではまったく関係がないことが明らかとなった。また様々な病態の解析もなされている。難治性肝疾患においては、原発性胆汁性肝硬変について gp210 抗体陽性者の予後が悪いことから、これが本疾患の病因と深く関わっていることが示された。しかし他の領域については、目立った進歩はみられていない。

- (3) 個々の研究課題については、炎症性腸疾患班については、研究計画について、臨床、特に診断、治療、およびそれらのガイドラインの策定の試みなど、計画は良くなされている。また研究の目標も、上記のような近未来的な研究に加えて、癌化のサーベイランスの質を向上するところも、さらには基礎的な研究における病因、病態の解明の試みなどに対する目標も適切に設定されている。一方研究の進捗状況については、臨床的な面では着実に進んでいるものの、基礎的な研究において、いまだ十分とはいえない。

しかしながらこの点については、大きく進展することは極めて困難であるため、引き続いての検討が必要であろう。全体として行政への貢献度は大きい。

つぎに肝内結石症班については、研究計画として1)現在の診断治療の現況把握、2)生活習慣病としての肝内結石症としての可能性の追求、3)基礎的、臨床的に肝内結石症および肝内胆管癌の発生機序、治療法、予防法を検討する、4)新しい低侵襲的な診断法を含めた費用対効果の良い診断体系を確立する、5)以上の結果をもとに新たな診療指針を改訂する、とあり、これにそってワーキンググループの立ち上げが行われた。こうした計画は一定評価できるものであるが、現時点ではこれによる目立った成果は見られていない。いくつかの疫学的調査についても、アンケート調査のみであり十分とはいえない。肝内結石症と胆管癌の関係については、臨床的、基礎的検討がなされており一定評価できるが、未だ因果関係、発癌の機序については十分解明されたとはいえない。さらに肝内結石症の内科的治療という観点の研究、すなわち結石の予防、溶解といった観点の研究が十分とはいえない。また行政への

貢献については、今のところ目立ったものはない。

門脈血行異常症については、研究計画に新しいものはない。研究目標については、特発性門脈圧亢進症については確かにその発症機序の解明が重要であり、検討が期待されるが、バッドキアリ症候群については、今後も目立った進展は期待しがたいと思われる。またバッドキアリ症候群に加えて、肝外門脈閉塞症については、肝臓がんや肝硬変を除くと、基本的には血液の凝固異常に関係するものが大半をしめると考えられる。したがってもっと血液疾患の専門家を入れるなどして、研究班の陣容を抜本的に考える必要があると思われる。また発症機序の解明についてはその質量とも十分とは言いがたい。総体として、疾患数が少なく、病因解明についての着実な進歩が期待しがたい状況であり、かつ疾患単位がはっきりしない状態では、行政への貢献は期待しにくい。

難治性の肝胆道疾患班については、研究計画としては4疾患に分けて、適切な診断基準、治療基準の策定、発症機序の研究とそれに基づく新しい治療法の確立、などがあげられているが、計画通り十分な進展が見られているとは言いが

たく、これから、という印象を受ける。移植についてはいくつかの研究は見られるが、研究班の班員に実際に数多くの移植をおこなっている施設が選ばれていないのは不適切であり、強く改善が求められる。研究成果については、病因、病態についての研究で一定の成果がみられている。なお移植については現行でおこなわれている唯一の根治治療法とも言えるので、もう少し比重をかけるべきと思われる。最後にUDCAの臨床効果についての検討結果が待たれるところである。

- (4) 個々の研究課題、研究発表等については、特に難治性炎症性腸疾患班の成果が非常に多く、質も高いものがある。しかしながら研究内容は動物実験が主体であり、是非ヒトに対するトランスレーショナルリサーチへの方向転換が望まれる。動物実験でおこなわれている、あるいは論文発表がある治療法については、手続きさえ踏めば臨床応用可能であるものもいくつか見受けられる。今後こうした治療法をいかに臨床応用していくのかは、行政側とも検討する必要があるし、医師主導の臨床治験に組み入れる等の工夫を班全体としておこなうことが必要である。肝内結石症班については、論文発表は一定なされている

が、その内容は特定の論文を除いて満足すべきものではない。成因の解明については、臨床、基礎とに分けて、さらに質の向上が求められる。いずれにしても、本研究が対象とする疾患が難治性であるか否か、という根本的な問題を討議する必要がある。門脈血行異常症班については、受理された成果について、その病因解明についていくつか進展がみられるが、全体的には質量ともに十分ではない。なお研究業績の一覧表が報告書には添付されていない。また研究報告書に一例報告などは記載すべきではない。長年同じ研究者で研究をすすめている、という姿勢は問題がある。新しい班員を加えて、新陳代謝を図る努力が必須である。難治性の肝胆道疾患班については、研究発表はそれなりの成果が見られるが、治療法など実際の医療に関係するものが少ない。当面移植などの研究にもう少し重点をおくべきと考えられる。またこれと同様、患者の治療や患者のマネジメントについての研究が少ない。

E. 結論

1. 肝内結石症、門脈血行異常症については、疾患単位がはっきりしており、ある程度病因が集約できる可

能性のある疾患に限定して研究をおこなう必要があり、研究範囲を限定するべきと考えられた。

2. 消化器疾患の研究についての重複は一部解消できたが、なお重複については見直しが必要である。
3. 各班において、研究者を入れかえるなどして、新陳代謝をはかるべきである。
4. 研究内容も、例えば肝胆道疾患班においては、肝移植の研究を登用するなど、内容の見直しも必要である。
5. 対象疾患の患者数が変化してきていること、難治度が変化してきていること、一つの疾患単位として確立できないものがあること、などを考えて、さらに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

なし

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	重症度分類	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	2.0	7.0	2.0	17.0
跡見班	1.0	2.0	0	0	4.0	1.0	8.0
橋爪班	1.0	2.0	1.0	0	3.0	1.0	8.0
大西班	2.0	1.0	1.0	1.0	6.0	1.0	12.0
平均	1.5	1.75	1.0	0.75	5.0	1.25	11.25

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	2.0	2.0	1.0	5.0	2.0	2.0	16.0
跡見班	1.0	1.0	1.0	1.0	4.0	1.0	2.0	11.0
橋爪班	1.0	1.0	1.0	1.0	3.0	0	2.0	9.0
大西班	2.0	1.0	1.0	1.0	5.0	1.0	2.0	13.0
平均	1.5	1.25	1.25	1.0	4.25	1.0	2.0	12.25

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	1.0	1.0	2.0	6.0	39
跡見班	1.0	1.0	1.0	2.0	5.0	24
橋爪班	1.0	1.0	1.0	2.0	5.0	22
大西班	1.0	1.0	1.0	2.0	5.0	30
平均	1.25	1.0	1.0	2.0	5.25	

平成18年度厚生労働省科学研究費補助金（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”

「血液凝固異常症に関する調査研究」班

研究要旨

難治性疾患克服研究事業の研究班のうち、血液凝固症に関する調査研究について評価をおこなった。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、予防への応用性、今後の研究の将来性などの観点から検討した。

A. 研究目的

希少性、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ために、病院、病態の解明、臨床的意義、診断、治療、予防への応用性、今後の研究の将来性などの観点から検討した。また本事業の主題に合致しているかも含めて検討した。

B. 研究方法

難病の診断と治療指針改定版により、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17年度の報告書を調査した。

C. 研究結果

本研究調査班では、(1)特定疾患治療研究対象事業である特発性血小板性紫斑病(ITP)、(2)血栓性微小血管障害(TMA)、(3)特発性血栓症、(4)深部静脈血栓症、肺塞栓(DVT/PE)の4つのサブグループに構

成されている。

(1) 特発性血小板性紫斑病サブグループ

IIbIIIa抗体産生B細胞検査のアクセシ系のキット化、網状赤血球比率、血中トロンボポエチンの濃度測定レベル向上にSRLと共同で実用化に貢献した。治療ガイドライン公表の準備をすすめ、ピロリ菌除去などの有効治療の啓蒙、難治症例の全国アンケートの実施し、有病率や年齢分布など疫学的検討をおこなった。ITP患者の血小板反応性T細胞を用いた病態解析で抗血小板自己抗体の産生機序を明らかにした。

(2) TMAサブグループ

17年度はADAMTS13に注目してTTPの病態を解析した。奈良医大の症例をデータベース化しADAMTS13活性の鑑別診断やリスク判定に対する有用性を明らかにした。またADAMTS13活性とinhibitorの迅速測定法を確、monoclonal抗体やknockout mouseを用いた

ADAMTS13 産生細胞の同定、解析をおこなった。

(2) 特発性血栓症サブグループ

疫学研究としてはヘパリン、ワーファリン治療実態調査アンケートをおこない平成18年2月で602件の回答があり今後解析予定。フィールド調査で凝固関連遺伝子の多型タイピングと静脈血栓症の関連を明らかにした。

(4) 深部静脈血栓症、肺塞栓(DVT/PE)サブグループ

新潟中越地震後の調査で車中泊、女性が危険因子との結果を示した。また車中泊非難者の30%に下腿静脈血栓を認めた。周術期の肺塞栓のアンケート調査をして周術期のガイドラインに沿った予防がPEの発症を減らしていないことが判明した。また、精神科病棟でのPE発症がアンケートで明らかになった。

D. 考察

1. 研究計画の妥当性：疫学的、臨床的な検討が数多くなされ、診断、治療、QOLや予後に対するデータが数多くあつめられている。
2. 研究代表者の指導性：整合性は十分とはいえないが、疾患をきちんと網羅されている。
3. 研究成果に関して：患者の福祉、病態の解明に寄与すると考えられる。
4. 行政への貢献度：寄与する
5. 研究の倫理性：問題なし

6. 研究事業の成果に関する論文、発表

成果は学会、論文等で発表されたものが十分みうけられる。

E. 研究の倫理性：問題なし

F. 健康危険情報 なし