

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”

「難治性血管炎に関する調査研究」班

研究要旨

難治性疾患克服研究事業の研究班のうち、難治性血管炎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

MPO-ANCA 関連血管炎の重症度別治療プロトコールに関するコホート研究
JMAAV という組織を立ち上げ全国21施設の参加で行われ、重症度別に標準治療をおこない18ヶ月の観察をおこなう。そ

のなかで薬剤の有用性に関するコホート研究として Rituximab などの治療効果を判定する。その他等疾患の自然経過や臨床像の解析がおこなわれた。

大血管炎に関する研究

再生医療の臨床応用として、自家末梢血や骨髄細胞の移植治療が末梢血管疾患に対して行われ良好な結果が報告された。また、HGF プラスミドなどの遺伝子治療の検討がなされた。疫学解析としては側頭動脈炎の調査準備をおこなっている。

病理、基礎研究

モデル動物による血管炎の病理発生解析およびゲノミクス/プロテオミクスを用いた血管炎の病因、病態解析がなされ血管炎関連遺伝子、関連分子の同定が数多く報告された。

D. 考察

診断基準の策定、重症度分類の策定は該当する研究がない。

治療ガイドラインの策定、改訂：治療に関するコホートが開始されている。トラ

ンスレーショナル研究が進行中である。
病態の解明はいくつかの遺伝子発現解析、
病理発生解析およびゲノミクス/プロテオ
ミクスを用いた病因、病態解析がおこな
われた。

研究計画の進捗状況としては臨床研究に
関して再生医療などで他施設共同研究が
行われている。研究成果に関しては基礎
研究中心である。行政への貢献度として
新しい治療法の確立、既存の治療法の評
価が検討される。

E. 研究の倫理性：問題なし

F. 健康危険情報 なし

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”

「ホルモン受容機構異常に関する調査研究」班

研究要旨

難治性疾患克服研究事業の研究班のうち、ホルモン受容機構異常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

1) 偽性副甲状腺機能低下症と関連疾患
PHP-1b の発症に GNAS1 の遺伝子のメチル化異常が関与していることを確立した。
副甲状腺機能異常症と CaSR 遺伝子異常

あるいは CaSR 抗体と密接な関係がありことはわかったが、今後さらに適切な診断基準や治療指針の策定が望まれる

2) ビタミン D 抵抗性くる病

VDR の新たなリガンド依存的、非依存的な作用や正負の転写調節機構を解明したことはビタミン D 抵抗性くる病の病態解明や新規治療法の開発に有用であると考えられる。

また、FGF23 の作用過剰が低リン血症を、作用低下が高リン血症の原因となることを明らかにし、FGF23 が生理的リン利尿促進因子であることを明らかにした。

3) TSH 受容体異常症

日本人に多く見られる R450H 変異の迅速解析法を確立し、患者実態把握に寄与した。また、TSH の骨代謝に対する新たな作用を支持する結果が示された。

3) 甲状腺ホルモン不応症(RTH)

変異受容体 TR の機能に関する解析が進められ、T3/TR による TRH/TSH 遺伝子

転写抑制機構の解析や non-genomic 作用の解明を進めた。

D. 考察

疾患の定義として偽性、特発性甲状腺機能低下症、ビタミン D 抵抗性くる病、甲状腺ホルモン不応症、TSH 受容体異常症および受容体抗体病と定義分類されて結果が示されている

発症率、有病率の把握をしている結果は該当なし。診断基準の策定、重症度分類の策定は予定とされている。治療ガイドラインの策定も同様である。病態の解明に関して基礎実験、遺伝子解析が中心ではあるが解明されている。研究の倫理性には問題なし。

E. 健康危険情報 なし

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”

「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

研究要旨

難治性疾患克服研究事業の研究班のうち、ウィリス動脈輪閉塞症における病態、治療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

MRAによるもやもや病の診断およびステージ分類に対する準備として、機器側の研究が報告された。今後MRAを用いた治療効果判定にも応用されることが期待された。

またSPECTではIMA-SPECT法による判定方法を開発しもやもや病における高次脳機能解析に寄与することが期待された。その他画像、遺伝子解析を含めたデータベース確立のための検討や準備がされている。

新データベースを用いた検討で、治療法や症候との関連が検討された。また、臨床的な検討により血管の発達と症状の関連を検討、また診断ガイドライン作成のエビデンスを集積が行われている。

出血発症機序の解明および治療指針の確立
もやもや病の出血発症患者に対する脳血管バイパス術の多施設無作為割付試験やMRIを用いた微小出血の前向き研究が施行されており結果が待たれている。

D. 考察

疾患の定義： 定義の上研究がおこなわれている

発症率、有病率の把握：画像診断をもち

いた再検討がおこなわれている

診断基準の策定：画像診断をもちいた診断、重症度分類が提唱されている

重症度分類の策定：画像診断をもちいた診断、重症度分類が提唱されている

治療ガイドラインの策定、改訂：内服状況とイベントの関係を検討している

病態の解明：もやもや病に関するデータベースの構築が開始されており病態の解明に寄与することが期待されている

研究成果に関して：成果は発表されたものが多くみうけられる

行政への貢献度：あるていど寄与する

研究の倫理性：問題なし

E. 研究の倫理性：問題なし

F. 健康危険情報 なし

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”

「ライソゾーム病(ファブリー病含む)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、ライソゾーム病(ファブリー病含む)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

疾患の定義：クラッペ病、ムコ多糖症、ポンペ病、ファブリー病、ゴーシェ病、ニーマンピック病についての分担研究がされている。今回の研究により、ムコ多糖症Ⅱ型、クラッペ病、ポンペ病の自然

歴、ADL,QOL が明らかとなった。また出生前診断への両親の意識、LSDの呼吸機能、心機能があきらかとなった。診断法ではファブリー病の新規診断法が二つ開発された。治療法では異染性脳白質変性症、ムコ多糖症Ⅶ型、クラッペ病の遺伝子、細胞治療法などの開発、検討がなされた。ファブリー病の酵素補充療法の副作用の実態を明らかにするとともにステロイド投与の有効性をあきらかにした。

D. 考察

研究計画の妥当性に関して、ADL,QOLや予後に対してのデータがあつめられている。また、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。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、行政への貢献に寄与すると考えられる。研究の倫理性には問題なし。研究事業の成果は学会、論文等で発表されたものが十分みうけられる。発症率、有病率の把握に関しては該当する研究はおこなわれていない。診

断基準の策定では診断法に関する研究がファブリー病に関しておこなわれた。その他の疾患では遺伝子解析が中心であった。重症度分類の策定に該当する研究はおこなわれていない治療ガイドラインの策定、改訂に該当する研究はおこなわれていない。治療法の開発に関する研究が中心であり、病態の解明としてはサイトカイン測定、遺伝子解析が中心であった。その他予後、ADL、QOLに関してアンケートが各疾患に対しておこなわれている。

E. 研究の倫理性：問題なし

F. 健康危険情報 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）
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

「難治性膵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

要旨

難治性疾患克服研究の評価のために、一定の評価表をもとに、各研究事業を評価した。各研究事業とも、疾患の定義を明確にして、研究事業をおこなっているが、全体研究の重みが各研究事業で異なる。とくに、疫学調査・診断基準・重症度分類・治療ガイドラインに関しては、それに向けたロードマップの作成が必要である。

A. 目的と方法

難治性疾患克服研究の評価のために、一定の評価表をもとに、各研究事業を評価した。

B. 研究結果

難治性膵疾患に関する調査研究班は、産業医科大学の大槻眞教授が主任研究者である。

公費対象としては重症急性膵炎、公費対象外の特定疾患としては、慢性膵炎・膵のう胞線維症、ならびに自己免疫性膵炎を主な研究対象としている。定義の確立した疾患を対象とし、平成18年度には実態把握ならびに疫学解析で、発症率や有病率を把握しようとしている。また、診断基準としては、すでに作成されている急性膵炎や慢性膵炎についても、今回の3年間で改訂しようとして平成18年度にすでに着手している。重症度分類についても、公費対象である重症急性膵炎について、改訂にむけて着手している。また、

ERCP 後や胆石急性膵炎の診断基準を作成しようとしている。

治療ガイドラインについて、急性膵炎についてはすでに2003年に作成されているが、新たな診断・治療法を取り入れ改訂を計画している。また、自己免疫性膵炎などでも作成を計画している。

全体研究では、主任研究者のリーダーシップの下にグループが形成され、活発に研究を推進し、個別研究でも病態や病因の解明に向け、研究を遂行している。また、公費対象の重症急性膵炎における更新受給者の調査もするなど、行政への貢献度も高い。

発表に関しては、全体研究では日本での診断や治療のガイドラインであり、一流紙への掲載が難しいことが理解できる。ただ、商業誌を含めて各種媒体で公表しており、一般臨床医への浸透も十分である。個別研究では、一定の成果が認められる。

網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する研究は、九州大学の石橋達郎教授が主任研究者である。

公費対象としては網膜色素変性症、公費対象外の特定疾患としては、加齢黄斑変性症や難治性視神経症を主な研究対象としている。難治性視神経症については、遺伝性や後天的なものを含めて原因疾患が多数あり、発病率や有病率も十分に把握されていないが、定義の確立した網膜色素変性症や加齢黄斑変性症については、疫学調査の結果で視覚障害の原因としての程度占めるかなどの検討がされ、とくに加齢黄斑変性症については新たな検査所見を取り入れた診断基準や治療ガイドラインの作成を計画している。重症度分類について、網膜色素変性症はあるが、とくに改訂は予定されていない。

個別研究では、原因遺伝子の検索、遺伝子治療の臨床応用に向けた研究、新たな DDS を用いた研究、再生医学の応用など活発にされているが、全体研究としては、とくに網膜色素変性症についての取り組みがはっきりしない。

発表に関しては、報告書に論文が添付されているが、一部は海外で実施されているものも含まれている。

前庭機能異常に関する調査研究は、高知大学の竹田泰三教授が主任研究者である。

公費対象外の特定疾患としては、メニエール病や遅発性内リンパ水腫を主な研究対象としている。メニエール病や遅発性内リンパ水腫について、定義は確立しているが、メニエール病の診断基準は昭

和 51 年に作成されたままで、新たな検査法を取り入れた診断基準の策定の必要性も指摘されているが、今回の研究事業で改訂する予定はない。また、重症度分類には平成 10 年に作成された案がある。遅発性内リンパ水腫に関しては、診断基準の策定に向けた調査が進行中であるが、策定がいつになるかは報告書には明記されず、主任研究者に対するアンケートでも、今回の 3 年間では改訂する計画は示されていない。

個別研究では、とくにストレスと内耳水代謝に焦点を絞って研究を進行しており、このような研究をもとに治療法の方角性を決定しようとしている。全体研究は、疫学調査が中心である。

発表に関しては、報告書に論文が添付されていないため、評価が難しいが、本研究事業に沿った研究にしぼり、かつ本研究事業に基づくと記載していると、している。

急性高度難聴に関する調査研究は、東京医科歯科大学の喜多村健教授が主任研究者である。

公費対象外の特定疾患としては突発性難聴や特発性両側性感音難聴、ならびに急性低音障害型感音難聴を主な研究対象としている。突発性難聴については、1973 年に診断基準が作成されているが、特発性両側性感音難聴については、1977 年に診断基準が作成されているが、今回改訂は予定されていない。疫学調査については、全国調査を行っており、2008 年にも予定されている。治療として、突発性難聴に対する鼓室内ステロイド投与の基準

化などを目指しているが、治療ガイドラインの作成は予定していない。重症度は1998年度に分類案が提示されている。急性低音障害型感音難聴については、診断基準の見直しが予定され、平成18年度から調査が進行中である。

個別研究では、原因遺伝子の探索を含め発症機序の解明に向けた研究や個々の薬剤の検討がされている。全体研究は、疫学調査が中心である。

発表に関しては、報告書に論文が添付されていないため、評価が難しいが、本研究事業に適合する研究以外にも報告書に記載しているとのことである。

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は、京都府立医科大学の久保俊一教授が主任研究者である。

公費対象としては、特発性大腿骨頭壊死症、公費対象外の特定疾患としては特発性ステロイド性骨壊死症を主な研究対象としている。2001年に診断基準が作成されており、現在診断基準の妥当性が検討されている。病期分類に関しても同様で、2008年度に一般臨床医が使える解説マニュアルを作成することを計画している。また、10年ぶりに疫学調査が実施され、患者数の把握とともに、発生要因の把握が行われ、新患症例データベースも構築されている。治療ガイドラインは平成15年度に策定されているが、骨頭温存手術など既存の治療法の評価や再生医療を用いた治療法の開発で、今後の改定も計画している。

研究班は、主任研究者の下、病態・予

防・治療などでサブグループに分かれ、全体研究が実施されている。個別研究についても、発症機序や治療法の開発に向けた研究があるが、一方、一例報告も散見される。

発表に関しては、全体研究では日本での診断や治療のガイドラインであり、一流紙への掲載が難しいことが理解できるが、一般臨床医への公開を予定している。個別研究では、添付論文がないので、評価が難しい。本研究事業に基づく研究であることを論文に記載されていることを、主任研究者が把握することが求められる。

C. 結論

各研究事業とも、疾患の定義を明確にして、研究事業をおこなっているが、全体研究の重みが各研究事業で異なる。とくに、疫学調査・診断基準・重症度分類・治療ガイドラインに関しては、公的な資金を用いた多施設共同研究である本研究事業でしか達成できないと思われるので、それに向けたロードマップの作成が必要である。

また、症例数の少ない疾患を対象にすることが、本研究事業の一つの意義であるが、研究成果を求めて、比較的症例数の多い疾患にリソースが集中する傾向にあり、問題点の一つと考えられた。

D. 健康危険情報

なし

E. 研究発表

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
研究内容の科学的評価

「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

研究要旨

科学的臨床研究事業である難病性疾患克服研究事業は患者への給付と連動した日本独自の制度として大きな成果を挙げている。本研究班はこのような対象疾患の研究に必要な評価を目標とした。平成17年に実施された「びまん性肺疾患に関する調査研究」、「呼吸不全に関する調査研究」および「原発性高脂血症に関する調査研究」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ついて客観的かつ公正に評価するため、独自に定めた評価項目に従ってこれら臨床研究グループの評価を行った。

A. 研究目的

本研究事業は厚生労働行政と密接に関係し、各研究班における研究目的がこの概念に沿ったものであったか、研究の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、などの評価が必要があり、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考えられる。そこで平成17年度における調査研究班の活動が難治性疾患克服研究事業の目的に照らし、適切に行われていたか、について評価し、当該班を初め他の研究班にフィードバックすることで研究の方向性を正しく保ってゆくことを目標とする。

B 研究方法と対象

1) 対象とした研究課題と評価方法

「びまん性肺疾患に関する調査研究」、「呼吸不全に関する調査研究」および「原発性高脂血症に関する調査研究」について、平成17年度総括・分担研究報告書をもとにした書面審査、および当班から行った主任研究者へのアンケート結果により、事後

評価を行った。

方法としては当研究班が新規に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。これに基づき当班の分担研究者が平均値を算出し取りまとめた。

評価は以下の3つの大項目からなり、本研究班が昨年度までに作成した評価表を使用して行われた。

2) 具体的評価項目

「びまん性肺疾患に関する調査研究」、「呼吸不全に関する調査研究」および「原発性高脂血症に関する調査研究」各班の平成17年度総括・分担研究報告書をもとに、下記の評価項目を重視しながら記述的に評価した。

評価のポイント：

1. 研究計画の妥当性：
臨床に役立つ研究であるか
2. 研究の目標：
目標達成に向けてロードマップが設定されているか
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：

- 代表者の指導性により研究班全体の連携と整合性がとれているか
5. 研究の成果に関して：
 - ① 診断法・基準ガイドライン作成に役立つか
 - ② 治療に役立つか
 - ③ 患者の福祉に役立つか
 - ④ 病因の解明に役立つか
 - ⑤ 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
 8. 本研究事業の成果に関する論文・発表について：
 - ① 受理された成果発表があるか
 - ② 発表の質は高いか
 - ③ 本研究事業の目的に適合する研究発表であるか
 - ④ 本研究事業に基づくものであることの記載 (acknowledge)

C 結果

I. 【びまん性肺疾患調査研究班】

分担研究班の構成

- 1) 主任研究者 1名、
- 2) 分担研究者 14名、
- 3) 研究協力者 16名。

分担研究者および研究協力者が比較的多数存在する研究班であるが、各研究のクオリティーや具体的目標に関して主任研究者の指導性が見て取れ、優れた研究班である。難治性疾患克服研究事業の目的をよく理解している。

研究の方向性

本研究班は平成14年度から同16年度の構成で3年間の研究を終了した。さ

らに今回の班は再編成されてたが、引き続き同様の研究テーマを目標としている。

本研究班は研究対象として下記の疾患を対象としている。

- 1) 特発性間質性肺炎
- 2) サルコイドーシス
- 3) びまん性汎細気管支炎

特発性間質性肺炎については2004年にすでに診断と治療に関する新ガイドラインが確定している。今後当研究班としては、その診断基準に基づいて診断された間質性肺炎症例につきWEB登録を進めること、およびその症例における画像診断の有用性や病理所見との対比を検討することになっている。すでに専門施設でのCT像と臨床像との対比を行っており、この点は評価される。優れた研究目標を打ち立てているが、一方で到達目標までのロードマップが漠然としており、計画をしっかりとたてておくべきと考えられた。さらにサブクラスである急性間質性肺炎では生検による組織所見と予後を多変量解析しているが、組織診断のみが有意な予後判定因子で高分解能CTの所見では予後や肺機能低下は予測できなかった。これについて画像診断による組織、及び予後反映性につき結論を得るよう、追求すべきであろう。

肺癌合併例の検討などは症例検討のレベルに止まるが、このような地道な検討も有用であると思われ、この程度のウエイトを持つのは許容されるだろう。

サルコイドーシスに関しては顕著な結果を残している。即ちサルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会と当班との共同作業で診断基準改訂を行い、最終案がまとまったのである。学会との整合性を図る点など主任研究者のリーダーシップが評価される。

研究発表について

班構成を新しくしたことから研究の成果についての記載は少ない。しかしサル

コイドーシスの診断基準などの報告書は重要な成果ととらえることができる。

II. 【呼吸不全に関する調査研究班】

分担研究班の構成

主任研究者： 1名

分担研究者： 13名

研究協力者： 5名

研究の方向性

当研究班が対象とする疾患は慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、Lymphangioliomatosis (LAM)、睡眠時無呼吸症候群 (SAS)、原発性肺高血圧症 (PPH)、および慢性肺血栓塞栓症 (CPEH) である。

LAMは新規症例を含め、過去3年間で全国調査を行っている。重度の疾患で治療法が全くなく希少性もあるため、特定疾患治療研究事業への組み入れの可能性が高い疾患である。診断基準の策定をしたことは評価される。

PPHも LAM 同様、希少性があり、有効な治療法が未だ確立していない。全国調査の結果は比較的正確に網羅的なデータとなっていると思われる。また新規薬剤の効果を検証する予定である。これも必要であると考えられるが臨床治験とは一線を画すべきである。あくまでもガイドライン作りに至るロードマップを明確にすべきである。

CPEHは新規の治療候補薬剤が存在する。この治療効果の検証は行う必要がある。また血栓除去術と薬物療法との整合性も検討し、治療ガイドラインの作成を検討中であり、この点は評価される。

研究発表について

特記事項はない。本研究に基づくことを acknowledge すべきである。

III. 【原発性高脂血症調査研究班】

分担研究班の構成

1) 主任研究者 1名、

2) 分担研究者 7名、

1. 研究計画の妥当性：

本研究班は原発性高脂血症のすべての成因を対象とする。しかも研究テーマとして、いわゆるメタボリックシンドロームがこの病態を助長させるかどうかを検証することが目的となっている。従って日常臨床において非常に多数の患者を認めるもので、いわゆる common disease が研究対象となっている。また特殊なタイプを除けば治療反応性も非常によい。この点、希少性があり、かつ治療困難な難治度の高い疾患を対象とした研究班とは言い難い。本研究事業において対象とすべき研究とは考えにくい。原発性としても、生活習慣に基づくものではなくホモ接合型家族性高コレステロール血症や難治性のタイプに限って研究を進める必要がある。

2. 研究の目標：

目標を変更してロードマップを再編成すべきである。

3. 研究代表者の指導性：

研究の妥当性に関連して代表者は指導性を発揮すべきである。

4. 行政への貢献度：

期待は少ない。

5. 研究成果の発表：

研究班発足初年度であるために、本研究に基づく発表はないと思われる。しかしメタボリックシンドロームという他領域から多大な研究資金が投じられる分野でもあり、今後、参考文献、成果としてあげられたものに関しても当研究事業に基づくものであるのか、検証が必要となろう。

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

『特発性造血障害に関する調査研究』班

研究要旨 難治性疾患克服研究事業の研究班のうち、特発性造血障害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意義や重要性、本事業の主題に合致しているか、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について検討した。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、本邦における再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、MDSの形態診断基準、小児骨髄異型性症候群などの全国レベルでの調査研究のなされた点や、小児再生不良性貧血の疫学調査、日本・中国MDS共同研究が行われている点は評価に値する。輸血後鉄過剰症のアンケート調査はアンケート調査にとどまらず、わが国における本疾病の診断、治療などの実態解明に、科学的な視点での一定の知見が記載できるところへの発展を期待したい。これらの研究を下に日本独自の診断や治療の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。また研究班全体として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

特発性造血障害は難治性の疾患で慢性に経過し、患者のQOLを著しく低下させ、予後も不良の疾患であるが、未だ病因・病態の不明瞭な本症は、有効な治療法や予防法の早急な開発が望まれており、難治性疾患克服研究の対象となる要素を持っていると考えられる。

しかし、特発性造血障害に関する

各々の研究が、難治性疾患克服研究の主題である患者の経済的救済、患者の予後やQOLの改善、さらに国の医療行政に貢献に合致しているかどうかを逐次評価し、研究の方向性について見直す機会が必要である。この場合、各研究に対する公正で正確な評価が行われるということが要求される。

そこで本研究では、一定の評価法に基づいて、平成17年度までの特発性

造血障害に関する調査研究について評価を行い、評価法の評価も踏まえて結果の検討を行った。なお評価については3名からなる内科系専門医の評価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。

C. 研究結果

Ⅰ. 研究事業全体と関連した項目について

本邦における再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、MDSの形態診断基準、小児骨髄異型性症候群などの全国レベルでの調査研究のなされた点や、小児再生不良性貧血の疫学調査、日本・中国MDS共同研究が行われている点は評価に値する。輸血後鉄過剰症のアンケート調査はアンケート調査にとどまらず、わが国における本疾病の診断、治療などの実態解明に、科学的な視点での一定の知見が記載できるところへの発展を期待したい。

また基礎的研究の一部については評価に値するものが認められ、今後の

臨床面への展開が期待される。全体として基礎的な研究と臨床研究の間に隔たりがあり、これをつなぐような研究の実現が期待された。またこれらの研究を下に日本独自の診断や治療の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。

Ⅱ. 個々の研究課題についての項目

いずれの疾病においても全国レベルの調査は評価に値するものである。一方基礎的研究と応用研究を結ぶような研究を行い、基礎研究、橋渡し研究、臨床研究の3社を融合させることで、全体の統一性と、本研究班を組織した意義が表に現れるような方向への展開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。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。すぐに応用可能な研究も行われているので、各研究グループが協力した成果をあげることで、全体として統一性のある今後の展開に期待したいという意見が各評価者から挙げられた。

Ⅲ. 個々の課題、研究発表等に関する評価

基礎研究と臨床研究において、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部門が見られた。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、その病因を解明して診断法や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。特発性造血障害は、慢性の経過で予後不良であるにもかかわらず、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、本研究事業の要素を持っていると言える。

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、本症患者を対象とした調査研究との間に隔たりがあり、今後の展開を期待したい。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橋渡し研究が必要である。特発性造血障害の診断、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。本症の日本における診断、

治療、予防などに関わるガイドラインの策定について、本研究グループの今後の展開に期待したいところである。

全体を通してこの評価法による評価は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。引き続きこの評価方法を継続すると同時に、さらに多人数での評価を行うなどして、本研究事業の改善・発展が期待できると考えられる。

E. 結論

難治性疾患克服研究事業の研究課題として、特発性造血障害はその要素を備えている。しかし、その内容については基礎的研究の臨床的有効性が不明瞭な感が否めなかったため、研究の方向性について再考し、さらに応用領域への発展性がある研究が要求されると考えられた。

F. 健康危険情報

とくに該当なし

G. 研究発表

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』班

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、8部門において診断や治療に関するガイドラインの策定が行われている点が大きな成果と考えられた。一方基礎研究を臨床研究へ発展できる可能性が不明瞭であった。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、頻度の少ない疾病であるだけに、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診療の現場に生かされることが望ましいと結論された。

A. 研究目的

ホルモンの血中濃度測定法の進歩と、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能力は向上し、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、無症候性の疾病も、非専門家が扱わなければならない機械が増えてきている。また新しい診断法や治療法が開発されても、これを個体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17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) 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。

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などの診断、治療の手引きや予後調査法などに関する記載のなされたことが挙げられる。まさに本調査研究の趣旨にかなった臨床研究であり、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、長期的な追跡研究など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、それを各機能系の疾患単位、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ある。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。

II. 個々の研究課題について

17年度に8部門において診断や治療に関するガイドラインの策定が行われている点が大きな点で大きな成果と考えられた。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、班全体としての統一性や包括的結論に至ることが期待される。また今回策定された診断や治療の手引きを使って、疫学的研究や頻度、実態に関する研究、診断や治療成績の全国レベルでの統一的評価成績などに展開することが期待されるとの指摘が評価者からなされた。

いずれの研究も研究としての成果は示されている。しかし研究と診断、治療、予防など疾病の具体的な応用がいかに結びつくか不明確な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、ホルモン濃度測定法と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が改善され、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、班全体としての統一性や包括的結論に至ること

が期待されるとの指摘がなされた。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。

本研究には19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、診断のガイドラインが策定された疾病については、新しいガイドラインに基づいて、全国レベルでの集計成績が得られることが期待される。また本研究グループの中で、基礎的研究と臨床的研究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