

20073/046A

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19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 清野 裕

平成20(2008)年3月

目 次

I.	構成員名簿	1
II.	平成19年度総括研究報告書	5
	関西電力病院 病院長 清野 裕	
III.	事後評価シート	11
IV.	分担研究報告書	
1.	血液系疾患	
	「特発性造血障害に関する調査研究」班	19
	「血液凝固異常症に関する調査研究」班	22
	「原発性免疫不全症候群に関する調査研究」班	24
2.	免疫系疾患	
	「難治性血管炎に関する調査研究」班	28
	「自己免疫疾患に関する調査研究」班	30
	「ベーチェット病に関する調査研究」班	34
3.	内分泌系疾患	
	「ホルモン受容機構異常に関する調査研究」班	38
	「間脳下垂体機能障害に関する調査研究」班	40
	「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」班	43
	「中枢性摂食異常症に関する調査研究」班	46
4.	代謝系疾患	
	「原発性高脂血症に関する調査研究」班	49
	「アミロイドーシスに関する調査研究」班	51
5.	神経・筋疾患	
	「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	55
	「運動失調症に関する調査研究」班	59
	「神経変性疾患に関する調査研究」班	63
	「免疫性神経疾患に関する調査研究」班	67

「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	71
「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	75
「ライソゾーム病(ファブリー病含む)に関する調査研究」班	77
6. 視覚系疾患	
「網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究」班	79
7. 聴覚・平衡機能系疾患	
「前庭機能異常に関する調査研究」班	80
「急性高度難聴に関する調査研究」班	81
8. 循環器系疾患	
「特発性心筋症に関する調査研究」班	82
9. 呼吸器系疾患	
「びまん性肺疾患に関する調査研究」班	86
「呼吸不全に関する調査研究」班	88
10. 消化器系疾患	
「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班	91
「門脈血行異常症に関する調査研究」班	94
「肝内結石症に関する調査研究」班	97
「難治性膵疾患に関する調査研究」班	100
「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班	101
11. 皮膚・結合組織疾患	
「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究」	105
「強皮症における病因解明と根治的治療法の開発に関する研究」班	108
「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	111
「神経皮膚症候群に関する調査研究」班	113
「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	116
12. 骨・関節系疾患	
「脊柱靭帯骨化症に関する調査研究」班	120
「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	124

1 3. 腎・泌尿器系疾患	
「進行性腎障害に関する調査研究」班.....	125
1 4. スモン	
「スモンに関する調査研究」班.....	129

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 内科学	教授
	田嶋尚子	東京慈恵会医科大学 内科学	教授
	小池隆夫	北海道大学大学院医学研究科 内科学	教授
	作田 学	日本赤十字医療センター 杏林大学 内科学	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 内科学	教授
	小室一成	千葉大学大学院医学研究院 内科学	教授
	山田祐一郎	秋田大学医学部 内科学	教授
	佐々木 敬	東京慈恵会医科大学 内科学	教授
研究協力者	岡本真一郎	慶応義塾大学医学部 内科学	准教授
	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
	保田 晋助	北海道大学大学院医学研究科 内科学	助教
事務局	佐名木 綾	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19年度総括研究報告書

平成19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。さらに公費助成対象疾患の評価や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い、難治性疾患克服研究事業展開の資料として情報を提供している。

分担研究者

池田 康夫	慶応義塾大学医学部 内科学 教授	千葉 勉	京都大学医学研究科 内科学 教授
小池 隆夫	北海道大学大学院医学研究科 内科学 教授	中村 耕三	東京大学医学部 整形外科 教授
小室 一成	千葉大学大学院医学研究院 内科学 教授	山田祐一郎	秋田大学医学部 内科学 教授
作田 学	日本赤十字医療センター医員 杏林大学 内科学 客員教授	研究協力者	
佐々木 敬	東京慈恵会医科大学 内科学 教授	岡本真一郎	慶応義塾大学医学部 内科学 准教授
田嶋 尚子	東京慈恵会医科大学 内科学 教授	保田 晋助	北海道大学大学院医学研究科 内科学 助教
		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

本年度はまづ、公費助成対象候補疾患について、一疾患当り複数の班員でレビューした。つぎに難治性疾患克服研究事業組み入れ候補疾患についても同様の作業を行い、それぞれの資料に供した。

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) 公費対象候補疾患、難治性疾患克服研究事業組み入れ候補疾患についてのレビュー

それぞれの候補疾患について、文献学的検索を含め、本研究事業の立場からレビューを行い、まとまった資料が公平なレビューになっているか、などについてさらに検討を加えつつある。

(2) 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なった。

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。報告書をレビューしても過去数年間の研究の進捗が見えないもの、主任研究者の交代によりそれまでの研究と整合性のとれない班がみられること、総花的でこの事業の目的達成が困難と思われる班、基礎研究に偏り、患者のQOL向上につながらない班が未だ見受けられることを指摘したい。

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指摘してきたが未だ十分達成されていない。

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。特に動物実験の羅列も未だ存在する。

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) 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。研究者が乏しいため本事業に組み入れられていない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関係す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。

Ⅲ. 事後評価シート

【事後評価シート（項目 I）研究事業全体と関連した項目】

評価者名：

評価年月日： 200 年 月 日

配点： 2点（はい）、1点（すこし）、0点（いいえ）

- 1. 疾患の定義
 - ・ 定義が確立された疾患を対象としていたか I-1

- 2. 発症率、有病率の把握（疫学研究）
 - ・ 本邦における正確な発症率・有病率を明らかにするものであったか I-2①
 - ・ 発症や進展にかかわる環境・遺伝因子の解明をめざす研究であったか I-2②

- 3. 診断基準の策定
 - ・ 策定・改訂を行うものであったか I-3

- 4. 重症度分類の策定
 - ・ 重症度分類の策定・改訂を行ったか I-4

- 5. 治療ガイドラインの策定・改訂
 - ① 治療ガイドラインに対し、適切に策定、改訂作業が行われたか I-5①
 - ② 国際的な分類との対比が行われたか I-5②
 - ③ わが国の特殊性への配慮がなされていたか I-5③
 - ④ 難病情報センターなどへ公表がなされていたか I-5④
 - ⑤ 関連学会のガイドラインとの整合性を図っていたか I-5⑤

- 6. 病態の解明
 - ・ 未解明の病態を明らかにする研究であったか I-6

【 評価シート： 評価企画班員によるまとめ（項目Ⅰ） 】

評価委員名： _____ 評価年月日 200 年 月 日

受付番号	評価者数	評価者の所属機関および職名
研究グループ名	(主任研究者名 _____)	
研究課題名		

評価点数のまとめ

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

得点 _____ / 22 点満点

評価企画班員による記述的レビュー項目Ⅰ（ページ数は増やしても良い）

【評価シート 項目 II: 個々の研究課題について】

配点: 2点 (はい)、1点 (すこし)、0点 (いいえ)

- | | | |
|---|----------------------------------|--|
| 1. 研究計画の妥当性
臨床に役立つ研究であるか、 | II-1 | <input type="checkbox"/> |
| 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 | II-2 | <input type="checkbox"/> |
| 3. 研究計画の進捗状況
順調に進捗しているか | II-3 | <input type="checkbox"/> |
| 4. 研究代表者の指導性
代表者の指導性により研究全体の連携と整合性がとれているか | II-4 | <input type="checkbox"/> |
| 5. 研究の成果に関して
① 治療に役立つか
② 患者の福祉に役立つか
③ 病因の解明に役立つか
④ 病態の解析に役立つか | II-5①
II-5②
II-5③
II-5④ | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> |
| 6. 行政への貢献度
期待できるか | II-6 | <input type="checkbox"/> |
| 7. 研究の倫理性
遵守されているか | II-7 | <input type="checkbox"/> |

【 評価シート： 評価企画班員によるまとめ（項目II 個々の研究課題について） 】

評価委員名： _____ 評価年月日 200 ____ 年 ____ 月 ____ 日

受付番号	評価者数	評価者の所属機関および職名
研究グループ名	(主任研究者名 _____)	
研究課題名		

評価点数のまとめ

1. 研究計画	2. 研究の目標	3. 研究計画の 進捗状況	4. 指導性・連携	5. 研究成果	6. 行政への 貢献度	7. 研究の 倫理性

得点 _____ / 20 点満点

評価企画班員による記述的レビュー（項目II）（ページ数は増やしても良い）

【 評価シート 項目 III: 個々の課題、研究発表等に関する評価 】

難治性疾患克服研究 事後評価票 ver. 04/10/14

配点：2点 (はい)、1点 (すこし)、0点 (いいえ)

本研究事業の成果に関する論文・発表に関して、

- | | | |
|--------------------------------------|-------|--------------------------|
| 1. これまでに少なくとも受理された成果発表があったか | III-1 | <input type="checkbox"/> |
| 2. その発表の質は高いか (発表がない場合は0点) | III-2 | <input type="checkbox"/> |
| 3. 本研究事業の目的に適合する研究発表であるか | III-3 | <input type="checkbox"/> |
| 4. 本研究事業に基づくものが記載(acknowledge)されていたか | III-4 | <input type="checkbox"/> |

【 評価シート： 評価企画班員によるまとめ（項目 III） 】

難治性疾患克服研究 事後評価票 ver. 04/10/14

評価委員名:

評価年月日 200 年 月 日

受付番号	評価者数	評価者の所属機関および職名
研究グループ名	(主任研究者名)	
研究課題名		

評価点数のまとめ

1. 受理された成果発表	2. 発表の質	3. 研究事業への適合性	4. 研究事業名の記載

得点 / 8点満点

評価企画班員による記述的レビュー（項目 III）（ページ数は増やしても良い）

IV. 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 『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。その結果、多くの研究グループが人を対象とした研究またはヒトのサンプルを対象とした、疾病の原因や病態の解明や、診断や治療と関係の深い研究を行っている点は評価に値する。しかし各研究グループが各々の研究成果を報告するにとどまり、研究成果がどのように実臨床に有意義なものであるかが不明瞭な研究も認められた。またこれまでの成果に基づいて、それを発展させて次の研究に生かす見直しをする必要があり、研究班全体として研究の方向性について今後の検討が必要であると考えられる。

A. 研究目的

特発性造血障害は予後も不良で難治性の疾患が多く、慢性に経過して患者のQOLを著しく低下させ、未だ病因・病態の不明瞭な疾病の多い本症は、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。

そこで本研究では、一定の評価法に

基づいて、平成18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。

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