

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

本研究グループの中で、本邦における再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、原発性骨髄繊維症、不応性貧血の形態学的診断基準、小児再生不良性貧血などの大規模な調査研究のなされた点は成果である。大規模な調査による実態解明がなされたなら、次はこれを成果に科学的な視点から、あらためて疾病の原因や病態の解明や、診断や治療への応用に発展した研究知見が記載されることを期待したい。

II. 個々の研究課題についての項目

基礎的研究の一部に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。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。全体として各研究グループが出した成果を統合して、包括的な見解を出すなどして、本研究グループを組織した意義が明瞭になるよう観点を持つことが期待される。

III. 個々の課題、研究発表等に関する評価

ヒトを対象とした多数例の調査研究のなされている点は評価に値する。同一の疾患について、多数例の調査研究、臨床研究、基礎研究がなされているものについては、各グループが互いに連絡を取り合い、情報を交換するこ

とで、より幅広い研究の発展を目指すべきであり、本研究グループを組織した意義の向上を目指すべきである。また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者に統一性を持たせるような配慮がなされるべきであるとの指摘がなされた。例えば、新しい視点で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ら、これを応用する研究を行い、より直接的に診療に生かせるための研究を行って、診断・治療・予防などの実地臨床にも持ち込むステップにつなげたり、診断基準が提示されたら今度はその基準を用いて診断し治療した結果どのような改良が見られるかを明らかにする研究が成果をあげる期待がある。またヒトやヒトのサンプルを対象とした研究が多くなされており、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。

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。

本研究グループの中で、多くの研究グループがヒトを対象とした研究、またはヒトのサンプルを対象とした研究であり、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。しかし今回の評価法を用いて詳細に評価を行ってみると、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。全体として研究グループを組織した意義が不明瞭であった。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。

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なかった。

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、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感が否めなかったため、研究組織全体としての意義を再考し、各研究グループの情報交換や包括的な研究成果に発展すること期待された。

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)
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

「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「血液凝固異常症に関する調査研究」班について、平成18年度の研究に関して、1)研究事業全体と関連した項目、2)個々の研究課題、3)個々の課題・研究発表の3項目について客観的な評価を試みた。その結果、本研究班はすべての項目において高い評価が得られており、難病事業の目的に合致した研究を遂行していると考えられた。

A. 研究目的

難治性疾患克服研究事業は、原因不明で治療法が確立していない希少疾患について、その実態の把握、原因の究明、治療法の確立を行ない、患者のQOLおよび予後を改善することをその目的とする。本研究班では、各々の調査研究班において難治性疾患克服研究事業の目的に合致した調査研究が行われているかについて、独自に作成した評価票を用いた客観的な評価を試みている。本研究では「血液凝固異常症に関する調査研究」班を対象として、調査研究内容の評価を行なった。

B. 研究方法

「血液凝固異常症に関する調査研究」班の平成18年度総括・分担研究報告書をもとに、1)研究事業全体と関連した項目、2)個々の研究課題、3)個々の課題・研究発表の3項目について評価票を用いて評価した。

C. 研究結果

本研究班の対象疾患は、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、血栓性微小血管障害症(TMA)、特発性血栓症、深部静脈血栓症/肺血栓塞栓症(DVT/PTE)の4疾患である。

(1)ITPサブグループ

臨床個人調査票による全国疫学調査および難治性ITPの実態調査が行なわれた。また、ピロリ菌除菌効果の発現機序に関する解析、ITP診断のための抗血小板抗体産生B細胞、幼若血小板の測定系の開発も行なわれた。

(2)TMAサブグループ

TMA患者の集計が引き続き行なわれ、若年発症の後天性特発性TTPの存在が明らかにされた。また、肝移植後のTMA発症診断におけるADAMTS13活性測定の意義、および、ADAMTS13の機能部位解析が行なわれた。

(3)特発性血栓症サブグループ

静脈血栓症患者におけるプロテインC、

プロテイン S, アンチトロンビン遺伝子変異の検索, および先天性アンチトロンビン欠損症の遺伝子変異が明らかにされ, 変異アンチトロンビンの機能解析が行なわれた. また, ヘパリン在宅自己注射に関するアンケート調査, ワーファリン使用に関する実態調査がそれぞれ行なわれた.

(4)DVT/PE サブグループ

産婦人科領域の静脈血栓塞栓症の調査, 精神科病棟入院患者における肺血栓塞栓症発症の危険因子に関する検討, および, 新潟中越地震被災者の慢性期静脈血栓症に関する調査, がそれぞれ行なわれた. また, 肺塞栓症と深部静脈血栓症の新規発症頻度の推定がなされ, 深部静脈血栓症が年間約 14000 例, 肺血栓塞栓症が年間約 8000 例が発症しているものと推定された.

D. 考察

1) 研究事業全体と関連した項目

各疾患に関する疫学調査・実態調査は十分に行なわれている. 診断基準・重症度分類・治療ガイドラインの策定についてはITPに関して研究班で作成された診断基準および治療ガイドラインがあるが, 他の疾患に関しては今後の課題である. ITP, TMA, 特発性血栓症については病態の解明に向けた研究成果があがりつつあるように思われる. 深部静脈血栓症・肺塞栓症に関しては, 疫学研究・実態調査が中心であり, また, 患者数が比較的多く, これが「難病」の範疇に入るものであるかについてやや疑問が残るところである.

2) 個々の研究課題

研究計画は概ね妥当であり, その成果は将来的に診断・治療に役立つものが多いと思われる. 今後各疾患の診断基準・重症度分類・治療ガイドラインの策定につながるような研究計画が望まれる.

3) 個々の課題・研究発表

多数の論文が発表されており, その内容も概ね難治性疾患克服研究事業の内容に沿うものである. また, 本研究事業に基づくものであることが多くの論文で記載されている.

E. 結論

評価票を用いた評価により, 本研究班はすべての項目において高い評価が得られており, 難病事業の目的に合致した研究を遂行していると考えられた. 今後, 今後各疾患の診断基準・重症度分類・治療ガイドラインの策定につながるような研究計画が望まれる

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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）
「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
分担研究報告書

原発性免疫不全症候群調査研究班に関する検討

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に関する調査研究班の平成 18 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、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、に関する研究班を担当した。この班における平成 18 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. 研究事業全体と関連した項目：この研究班では多岐に渡る原発性免疫不全症候群を対象としている。疾患登録では、従来の方法での疾患登録に加えて、東京都および熊本県の特定疾患臨床調査個人票、小児慢性特定疾患症例登録の検討を行い、前年度指摘された症例登録の改善

点に関する具体的な検討がなされている。重症度分類の策定は・改定は今回なされていないが、診断基準策定の基礎となる簡易診断法の開発や遺伝子診断についての検討がなされている。治療ガイドラインの策定・改定に関しては、全国実態調査に基づいた重症免疫不全症と WA に対する造血幹細胞移植に関する治療ガイドラインが提案された。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ついては評価対象から除外した。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。病態解明に関しては、責任遺伝子の同定、Tyk2 の病態生成機構、臨床病態の解析についてある程度の新知見が得られている。

2. 個々の研究課題について:対象とする疾患が多岐に渡るが、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。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。疫学・病態解明・診断基準・治療のすべての研究において進展が見られる。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が、X 連鎖重症免疫不全症に対する遺伝子治療の安全性を高め

た遺伝子治療の開発の基礎研究や造血幹細胞移植に関するガイドラインは評価できる。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可能性のある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。研究の倫理性についてはおおむね遵守されている。

3. 個々の課題・研究発表などに関する評価:発表論文は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、今後治療指針などの策定の基礎となる成果の論文化が十分ではない。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。

4. 具体的評価点数を表 1 に示した。

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。研究によって患者の経済的救済を行うと同時に、その病因を解明し手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手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。

E. 結論

原発性免疫不全症候群に関する調査研究班は、多岐に渡る疾患を扱う班としては、全体の研究のバランスが取れており、今回は造血幹細胞移植を用いた治療に関するガイドラインが策定された点は評価できる。診断基準策定に有用な基礎/臨床研究結果を早く具体的な策定につなげることが望まれる。

F. 研究発表・学会発表

該当事項無し

G. 健康危険情報

該当事項無し

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項無し

(表1)原発性免疫不全症候群に関する調査研究

疾患の定義	2	研究計画	2	論文・発表数	2
発症率・有病率	2	研究目標	2	論文・発表の質	2
診断基準	2	進捗状況	2	事業への適合性	1
重症度分類	0	指導性	1	事業名の記載	2
治療ガイドライン	5	研究成果	8		
病態の解明	2	倫理性	2		

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)
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」班について、平成18年度の研究に関して、1)研究事業全体と関連した項目、2)個々の研究課題、3)個々の課題・研究発表の3項目について客観的な評価を試みた。臨床研究・基礎研究の両面において着実な研究の進展がみられ、概ね難病事業の目的に合致した研究を遂行していると考えられた。

A. 研究目的

難治性疾患克服研究事業は、原因不明で治療法が確立していない希少疾患について、その実態の把握、原因の究明、治療法の確立を行ない、患者のQOLおよび予後を改善することをその目的とする。本研究班では、各々の調査研究班において難治性疾患克服研究事業の目的に合致した調査研究が行われているかについて、独自に作成した評価票を用いた客観的な評価を試みている。本研究では「難治性血管炎に関する調査研究」班を対象として、調査研究内容の評価を行なった。

B. 研究方法

「難治性血管炎に関する調査研究」班の平成18年度総括・分担研究報告書をもとに、1)研究事業全体と関連した項目、2)個々の研究課題、3)個々の課題・研究発表の3項目について評価票を用いて評価した。

C. 研究結果

本研究班は「大型血管炎の臨床研究」「中小型血管炎の臨床研究」「病理・基礎研究」の3つの分科会から構成されている。

(1)大型血管炎の臨床研究

バージャー病に対するHGFプラスミドを用いた血管新生療法、バージャー病および閉塞性動脈硬化症に対するCD34陽性細胞を用いた血管新生療法、重症下肢虚血および重症冠動脈疾患に対する自家骨髄細胞移植による血管新生療法、の3つの臨床研究が行なわれた。また、バージャー病と歯周病感染の関連に関する研究も行われたようであるが、報告書を読んだかぎりでは、具体的な研究内容の詳細は記載されていなかった。

(2)中小型血管炎の臨床研究

「MPO-ANCA関連血管炎に対する重症度別治療プロトコルの有用性を明らかにする前向きコホート調査研究」の登録が終了し、52例の登録がなされた。また、

難治性 ANCA 関連血管炎に対する抗 CD20 抗体の有用性を検討する前向きコホート研究」に 7 例が登録されたが、米国における死亡例の報告を受け、試験は中断された。診断基準については、結節性多発動脈周囲炎に関する診断基準の見直しが行なわれた。

(3) 病理・基礎研究

血管炎モデル動物を用いた病態の解析や自己抗原・抗体の探索、ANCA 関連血管炎患者由来の末梢血を用いた transcriptome/proteome 解析、疾患感受性遺伝子解析などが行なわれた。

D. 考察

1) 研究事業全体と関連した項目

研究内容が分科会ごとに明確にされている点は評価できる。「臨床研究」分科会の報告中に培養細胞や実験動物を用いた研究が散見され、これらは「病理・基礎研究」分科会の成果に含めるべきだと思われる。

2) 個々の研究課題

臨床研究分科会において複数の臨床試験が行われており、その成果は将来的に診断・治療に役立つものが多いと思われる。また、病態解明のための基礎研究も多くの成果が得られており、この項目の評価は高い。今後各疾患の治療ガイドラインの策定が望まれる。

3) 個々の課題・研究発表

多数の論文が発表されており、その内容も概ね難治性疾患克服研究事業の内容に沿うものである。しかしながら、本研究事業に基づくものであることが記載された論文はほとんどみられない。

E. 結論

評価票を用いた評価により、本研究班は 1) 研究事業全体と関連した項目、2) 個々の研究課題、の2項目において高い評価が得られており、概ね難病事業の目的に合致した研究を遂行していると考えられた。今後、各疾患の治療ガイドラインの策定が望まれる。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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）
「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
分担研究報告書

自己免疫疾患調査研究班に関する検討

研究要旨

難治性疾患克服研究の研究班のうち自己免疫疾患に関する研究班の平成 18 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、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

一人の評価者が自己免疫疾患に関する研究班を担当した。この班における平成 18 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. 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）を主な対象とした研究班である。今回も疫学的調査研究は計画・実施されていない。既に国際的診断基準が策定されており、この評価項目は評価から除外した。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・改定作業に関しては、SLE 治療の標準化及び新規治療に関する検討が進んでいる。関連学会のガイドラインとの整合性・難病情報センターなどへの公表に関しては十分な情報が記載されていない。国際分類との対比・我が国の特殊性への配慮は評価項目から除外した。病態の解明という点では、マウスを用いた基礎研究が多く、継続性が乏しいが、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明確にされていない。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。班研究全体の具体的目標が明確にされていないので、個々の研究の意義がやや不明核である。班長はもっと指導性を発揮し、具体的研究目標の下に各個研究を有機的位置づける必要がある。PM/DM に合併するタクロリムスの医師主導臨床試験、rituximab 治療の臨床第 I/II 層試験など臨床研究面での進捗が認められ評価できる。総括研究報告にはアクテムラを用いた探索的治療研究とあるが、分担研究報告には記載されていない。病態解明に関しての進捗もある程度進捗していると判断する。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、やや動物実験が多く、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はない。研究の倫理性はおおむね遵守されている。

3. 個々の課題・研究発表などに関する評価：質の高い論文が多く報告されている。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。

4. 具体的評価点数を表 1 に示した。

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。研究によって患者の経済的救済を行うと同時に、その病因を解明し手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手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。

E. 結論

自己免疫疾患に関する調査研究班においては基礎研究が多いが、今回は臨床試験の進捗が評価できる。しかし、疫学調査に関する課題に乏しく、班全体としての研究計画が明確ではない点について改善が望まれる。

F. 研究発表・学会発表

該当事項無し

G. 健康危険情報

該当事項無し

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項無し

(表1)自己免疫疾患に関する調査研究

疾患の定義	2	研究計画	1	論文・発表数	2
発症率・有病率	0	研究目標	0	論文・発表の質	2
診断基準	NA	進捗状況	1	事業への適合性	2
重症度分類	2	指導性	1	事業名の記載	2
治療ガイドライン	1	研究成果	2		
病態の解明	1	倫理性	2		

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）
「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
分担研究報告書

ベーチェット病調査研究班に関する検討

研究要旨

難治性疾患克服研究の研究班のうちベーチェット病に関する調査研究班の平成 18 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

一人の評価者がベーチェット病に関する調査研究班を担当した。この班における平成 18 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. 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・有病率に関しての検討は報告されていないが、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いる。今回は研究結果に基づいた診断基準の策定・改定は行われていない。しかし、臨床調

査個人票を用いた BD の重症度の変化に関する検討結果が報告されており、重症度分類の見直しに有用なデータと考える。難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班との連携を図り腸管 BD の診療ガイドライン作成プロジェクトが立ち上がり、検討が進められている。国際分類との対比・我が国の特殊性への配慮に関しては、過去最大規模の BD 眼症状国際疫学調査を施行し、国による臨床像の違いを明らかにした点が評価される。疾患感受性遺伝子(発症内因子)、病因病態と発症外因子について比較的質の高い研究成果が報告されている点は評価される。

2. 個々の研究課題について：研究計画の内容は基礎・臨床のバランスが取れ妥当なもの判断する。目標達成に向けてロードマップの設定がやや不明確である。しかし、前回の報告書と比較して、今年度の報告書の内容には継続性があり、計画に従って研究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体制あるいは研究者の布陣をもう少し明確に示す必要があるが、一方では治療に具体的に役立つ可能性のある研究結果が含まれている。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。疾患感受性遺伝子の検討など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・ガイドラインの策定作業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・研究発表などに関する

評価：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. 具体的評価点数を表 1 に示した。

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。研究によって患者の経済的救済を行うと同時に、その病因を解明し手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手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。

E. 結論

ベーチェット病に関する調査研究班は報告書の構成が良い。継続する個別研究が多く、着実な進捗を示している。難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班と連携した腸管 BD の診療ガイドライン作成プロジェクトや BD 眼症状国際疫学調査などの活動は評価される。

F. 研究発表・学会発表

該当事項無し

G. 健康危険情報

該当事項無し

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項無し

(表1) ベーチエット病に関する調査研究

疾患の定義	2	研究計画	2	論文・発表数	2
発症率・有病率	2	研究目標	2	論文・発表の質	2
診断基準	0	進捗状況	2	事業への適合性	1
重症度分類	2	指導性	1	事業名の記載	1
治療ガイドライン	8	研究成果	6		
病態の解明	2	倫理性	2		

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)
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

「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」班について、平成18年度の研究に関して、1)研究事業全体と関連した項目、2)個々の研究課題、3)個々の課題・研究発表の3項目について客観的な評価を試みた。本研究班においては基礎的研究が多くなされており、発表論文数は多くその質も高いが、直接的に疾患の診断・治療に結びつく成果が少ないように思われた。

A. 研究目的

難治性疾患克服研究事業は、原因不明で治療法が確立していない希少疾患について、その実態の把握、原因の究明、治療法の確立を行ない、患者のQOLおよび予後を改善することをその目的とする。本研究班では、各々の調査研究班において難治性疾患克服研究事業の目的に合致した調査研究が行われているかについて、独自に作成した評価票を用いた客観的な評価を試みている。本研究では「ホルモン受容機構異常に関する調査研究」班を対象として、調査研究内容の評価を行なった。

B. 研究方法

「ホルモン受容機構異常に関する調査研究」班の平成18年度総括・分担研究報告書をもとに、1)研究事業全体と関連した項目、2)個々の研究課題、3)個々の課題・研究発表の3項目について評価票を用いて評価した。

C. 研究結果

本研究班の対象疾患は、(1)偽性／特発性副甲状腺機能低下症、(2)ビタミンD抵抗性くる病およびその類縁疾患、(3)甲状腺関連疾患(甲状腺ホルモン不応症、TSH受容体異常症、TSH受容体抗体病)の3つである。

(1)偽性／特発性副甲状腺機能低下症「副甲状腺機能低下症の診断指針」の素案の策定、およびCa感知受容体(CaSR)活性亢進を診断するための臨床パラメータの解析が行なわれた。また、PTH不応性に関する基礎的な検討もなされた。

(2)ビタミンD抵抗性くる病およびその類縁疾患

低リン血症性ビタミン抵抗性くる病の鑑別におけるFGF測定の有用性に関する検討がなされた。また、高リン血症を呈するtumoral calcinosisにおけるFGF23の新たな機能低下型変異が同定された。基礎的研究では、ビタミンD受容体の核

移行、転写調節に関する研究や、FGF23 の蛋白プロセシングの意義に関する研究などが行なわれた。

(3) 甲状腺関連疾患

臨床研究として、甲状腺クリーゼの診断基準作成を目的に、過去の甲状腺クリーゼ症例の集積が行われた。また、基礎的研究として、先天性甲状腺機能低下症 26 家系における TSHR/PAX8 の遺伝子異常の解析、バセドウ病眼症に関連する遺伝子多型の解析、TSHR 異常症/TR 異常症モデルマウスの解析、TSH β 転写調節機構の解析などが行われた。

D. 考察

1) 研究事業全体と関連した項目

副甲状腺機能低下症の診断指針の策定がなされた点は評価できる。甲状腺クリーゼについては、過去の症例の集積がなされているが、診断基準の策定には至っていない。また、重症度分類、治療ガイドラインの策定についてはほとんどなされていない。

2) 個々の研究課題

基礎的研究が中心となっており、個々の研究の質は高いが、それらの基礎研究をどのようにして難治疾患の治療に結びつけるのか、目標達成までのロードマップが明らかでない。

3) 個々の課題・研究発表

多数の質の高い論文が発表されているが、研究成果として挙げられたなかには難治性疾患克服研究事業の内容に関連のないものも散見される。また、本研究事業に基づくものであることが記載された論文はほとんどみられない。

E. 結論

評価票を用いた評価により、3) 個々の課題・研究発表の項目では高い評価が得られたが、1) 研究事業全体と関連した項目、および、2) 個々の研究課題の項目では評価が低くなった。今後、診断基準・重症度分類・治療ガイドラインの策定を含む、臨床的研究の進展を期待したい。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし