

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いる。研究グループの組織される意義は、難治性疾患の病態解明、診断基準の作成、治療法の確立などにあり、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。その結果、20の研究グループのうち、15グループがヒトを対象とした研究であり、2グループがヒトの下垂体腫瘍を用いた研究であり、4分野において診断や治療に関するガイドラインについての改定が行われている点が大きな成果と考えられた。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疫学的な研究を含めて、わが国における実態が明らかにされ、全国で一定の診断・治療・予防対策がとられ、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

分子生物学的な技術の進歩、画像診断技術の進歩、ホルモンの血中濃度測定法の進歩などにより、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、疾病の頻度や、診断、治療に関する通念も変化した。無症候性の疾病を非専門家が扱わなければならない機会も増加している。また新しい診断法や治療法が開発されたとき、対象者が適切にこの方法を受けられているか、どのようにこれを個体の様々な病態に適応

するかは、新技術に対する適用基準の確立や評価とともに、新しい課題となっている。本疾病の中には、病因・病態がある程度解明されてきているものや、今なお原因不明のものが含まれており、多様な病態に対する、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18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。

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

今回注目すべき点は、4分野において間脳下垂体機能障害などの診断、治療に関する手引きに関する記載のなされたことであり、本調査研究の趣旨にかなった内容である。また20研究グループのうち15グループがヒトを対象とした研究であり、2グループがヒトの下垂体腫瘍を用いた研究であり、本疾病の原因解明、診断、治療、予防法の確立などと直結する研究内容が多く含まれている点が成果といえる。また長期予後追跡調査に関する記載も見られる。

下垂体は複雑な細胞集団であり、その分泌調節機構は複雑で巧妙である。

頻度の少ない疾患が多く含まれているが、症例を集積して解析を行っている研究は一定の成果といえる。またすでに本研究により目標を達成したと考えられる研究もある。

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法であることが示された。

II. 個々の研究課題について

18年度には4部門において診断や治療に関するガイドラインについての記載がなされた点が評価できる。

III. 個々の課題、研究発表等に関する評価

20研究グループのうち15グループがヒトを対象とした研究であり、2グループがヒトの下垂体腫瘍を用いた研究であり、本疾病の原因解明、診断、治療、予防法の確立などと直結する研究内容が多く含まれている点が成果といえる。

D. 考察

間脳下垂体機能障害は、分子生物学的手法の開発、画像診断技術やホルモン濃度測定法の進歩などにより、間脳下垂体機能障害の診断、治療、予防に関する成績が改善され、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。4部門において診断や治療に関するガイドラ

インについての記載がなされた点が評価できる。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。

下垂体は複雑な細胞集団であり、その分泌調節機構は複雑で巧妙である。頻度の少ない疾患が多く含まれているが、症例を集積して解析を行っている点が評価できる。またすでに本研究により目標を達成したと考えられる研究もある。今後は基礎的研究と応用研究を結ぶ橋渡し研究のような研究を行い、班全体としての包括的結論に至ることが期待される。

また長期予後追跡調査に注目したことも評価に値する。今後、参加施設と症例数の確保など困難は予想されるが、目標を達成していただきたい。また以前に行われた長期予後追跡調査との比較から、わが国における本疾病の実態の変遷が明らかになれば興味深い。

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。

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法であることが示された。

E. 結論

難治性疾患克服研究事業の研究課題として、間脳下垂体機能障害はふさわしい研究課題である。4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は評価に値する。本研究グループのなかで、基礎的研究と臨床研究の融合が図られ、病態解明や治療法開発へ発展し、日本独自の診断や治療のガイドライン策定からさらなる展開の見られることが望ましいと結論された。

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

『副腎ホルモン産生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、副腎ホルモン産生異常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、予防などへの応用性、今後の研究の将来性など観点から検討した。その結果、25の研究グループのうち、3つが診断基準に関する研究、7つが対象疾病に関するヒトまたはヒトサンプルを対象とした研究、15が基礎研究であった。基礎研究のなかには対象疾患へ臨床的意義や有用性の不明瞭な研究があり、また基礎的研究を臨床的意義のあるものにするための橋渡し研究や、各研究グループが協力して研究する必要性のあることが明らかとなった。班全体としての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

分子生物学的手法の発展、高感度ホルモン血中濃度測定や画像診断技術の進歩により、副腎疾患の診断、治療、予防などに関する成績は向上し、疾病の検出感度も上昇し、これに対応した対策を構築することが必要とされている。新しく開発された検査・診断法や治療法を個体の多様な病態にいかに対応するかは、新しい時代の診断法や治療法とマッチしたものでなくてはならない。本研究事業の趣旨から、このような現状に一定の知見を与えるような全国レベルでの統一見解が作成されることが望まれる。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18年度までの副腎ホルモン産生異常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。

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

本研究グループの中で先天性副腎低形成症、原発性アルドステロン症、副腎性プレクリニカル症候群の診断基準に関する研究と7つのヒトまたはヒトを対象とした研究が行われている点が成果である。今回策定された診断基準を用いて、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。

分子生物学的手法に基づく病態の解明については一定の成果が得られている一方、基礎的な研究のなかに、研究成果が本疾患克服にどのような意義を持つかについて、不明瞭な研究も認められた。また研究組織全体としての意義が明瞭となるように、各研究グループが情報を交換して、包括的な知見を示したり、基礎研究と臨床研究をつなぐような研究の実現が期待された。

II. 個々の研究課題についての項目

基礎研究においては一定の成果が得られているものもある。しかし、基礎的研究において、臨床応用への方向性が不明瞭な研究が散見された。また基礎研究、ヒトを対象とした臨床研究、多数例の研究が、ひとつの研究グループで組織されているのであるから、各グループの成果が互いに情報交換され、臨床に応用されたり、臨床的観察が疾病の原因や病態解明、診断や治療に応用される知見へ発展していくこ

とが期待される。新知見を加え、update でわが国独自の内容を盛り込んだ基準の策定が、疾病の原因や病態解明、診断や治療に応用される知見へ発展していくことが期待される。また今後基礎的研究と応用研究を結ぶような研究を行い、全体の統一性を再考して、研究グループを組織した意義が明瞭となることが期待されるとの提案があった。

III. 個々の課題、研究発表等に関する評価

質の高い論文や学会での発表が行われ、積極的に研究が進められているグループもある。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法であることが示された。

D. 考察

高感度のホルモン血中濃度測定、画像診断技術の進歩、分子生物学的手法により、新しい検査・診断法や治療法が開発されても、これを個体の多様な病態にいかに対応するかで、有効性が異なるため、新技術に対する評価や適用基準の確立が必要となっている。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、新しい診断法や治療法に対する全国レベルでの統一が期待される。

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。研究成果として、疾病の病因が解明され、治療法が開発されることで患者の予後やQOLの改善を目指し、患者の経済的救済にもつながり、医療行政に貢献することを目的とする。

今回の評価法を用いて詳細に評価を行ってみると、3分野で診断に関するガイドライン作成に関する研究がなされている一方で、本症の病因、病態の解明といった基礎的研究と、本症患者の臨床的研究の間に隔たりがあり、全体を通してすぐに患者のQOL改善や医療行政に貢献するような研究が行われているとは言い難い分野も認められた。対象となる疾病を持つ患者そのものを対象とする研究を充実させ、負荷試験や機能試験や画像診断に関する研究から得られた知見から、基礎的研究を見るという視点で、より臨床応用に近い研究や、基礎研究と臨床研究の橋渡し研究を考える必要がある。また本研究事業の対象となるより多くの疾病においてわが国における診断、治療、予防などに関わる包括的な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結果は客観的普遍的指標により数量化して検討されたが、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、副腎ホルモン産生異常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から臨床的研究への発展が期待される。また本研究事業の対象となるより多くの疾病においてわが国における診断、治療、予防などに関わる包括的な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。

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

『中枢性摂食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、中枢性摂食異常症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。本研究グループ 12 グループのうち 7 グループがげっ歯類を用いた研究、5 グループが人を対象とした研究であり、中枢性摂食異常症患者を対象として検査や治療を行ったのは 3 グループであった。本研究事業の趣旨である中枢性摂食異常症の診断、治療、予防などへの臨床的有効性が明確でないものが多く認められた。特に基礎的研究の中に研究で得られた知見から、中枢性摂食異常症患者へ還元できる可能性が明確に記載されていないものが認められた。また各研究グループが協力して研究を行い、基礎研究と臨床研究をつなぐ研究を行うことや、全体としての統一性を持たせる必要性のあることが今後の課題であると結論付けられた。

A. 研究目的

近年中枢性摂食異常症患者は増加し、病像も多様化した。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、研究グループの中で中枢性摂食異常症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 年度までの中枢性摂食異常症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) 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

本邦における疾病の実態調査や分子遺伝学的手法に基づく病態の解明について、一部の研究については評価に値するものが認められた。その中でも中枢性食欲不振症患者にグレリンを投与した研究は注目される。全体としては、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。また中枢性摂食異常症について、日本独自の日本人の病態によくあった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

グレリンを用いた基礎研究、グレリンを神経性食欲不振症患者以外の摂食不振患者に投与した研究、神経性食欲不振症患者にグレリンを投与した研究がひとつの研究グループに中で行われている点が注目される。とくにグレリンを神経性食欲不振症患者に投与した研究は、例数が少なく結論的でないが、治療薬としての評価とともに、治療経過を評価することで、神経性食欲不振症患者の成因論的考察に発展することが期待される。

その他の研究では、基礎的研究において、すぐに応用に結びつきにくい研

究が多く見られた。また本研究事業の趣旨から考えて、中枢性摂食異常症患者を対象とした疫学的研究や、我が国の患者の実態を明らかにするような研究に重点がおかれることが期待される。臨床的研究と基礎的研究とを結ぶような橋渡し研究を行い、全体として本研究グループを組織した意義が高まるような領域に目を向けるようにとの指摘があった。本研究グループで個々の研究班が出した成果を相互に情報交換して発展させ、より応用的研究に結び付けられることが期待される。

III. 個々の課題、研究発表等に関する評価

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。中枢性摂食異常症は患者数が増加しており、時代の変遷とともに疾病の病態が多様化して、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、本患者の病像解析のための実態調査といった臨床的研究や疫学的研究が不足しており、全体を通してすぐに患者のQOL改善や国の医療行政に貢献するような研究が行われているとは言い難い。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研究が必要である。そのなかでグレリンに関する研究は本研究グループの中で基礎的研究と臨床的研究の双方でさまざまな解析がなされている。総括研究報告では、これまでの研究成果を包括して、グレリンが神経性食思不振症の治療薬としての評価と、神経性食思不振症の成因論的考察が期待される。成因・病態解明、診断、治療などの観点から、中枢性摂食異常症とグレリンとの関係に関する多角的な結果が得られ、一定の知見が記載されるべきである。また基礎的研究と患者を対象とした臨床研究が協力することで、中枢性摂食異常症の診断、治療、予防などに対する、具体的で包括的な戦略の提示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法であることが示された。

E. 結論

難治性疾患克服研究事業の研究課題として、中枢性摂食異常症はその要素を備えている。しかし基礎研究の臨床的有効性、基礎研究と臨床研究の相互作用、研究グループの組織された意義などの点で、今後の研究の方向性について再考し、診断、治療、予防などへの発展性がある研究が要求されると考えられた。

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

「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きた。しかし過去数十年の間にわが国の疾病構造が大きく変化したこと、病態が解明され治療法が進歩していることより、本研究事業の研究対象も対応して改訂されなければならない。そこで本研究班はこのような研究が本来の研究事業の目的に即して適切に行われるよう、行われた調査研究の事後評価を行い、その上で研究の方向性を示すものである。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、独自の評価項目を定め、これに従って臨床研究グループのうち呼吸器系疾患「原発性高脂血症に関する調査研究」につき評価を行った。

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、などの評価がなされる必要がある。さらにこれに基づき次の研究班再編成の決定がなされること健全な研究事業の運営には欠かせない。そこで本研究班では、難治性疾患克服研究事業によって実施された代謝系疾患調査研究（原発性高脂血症）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関

して客観的かつ公正に評価することを目的とした。

B 研究方法と対象

1) 対象とした研究課題と評価方法
難治性疾患克服研究事業 臨床調査研究グループ 代謝系疾患調査研究に属する「原発性高脂血症に関する調査研究」を対象とした。

2) 方法としては平成18年度の総括・分担研究報告書をもとにした書面審査、および当班員による合同班会議での討議により事後評価を行った。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。

C 研究結果および考案

初年度には全体研究としては各班員の行っているコホートスタディにつき、メタボリックシンドロームの診断要素の分布等を調べていた。このこと自体は高脂血症と直接関係のないことであり高い評価は与えられない。これらは高脂血症との交絡因子であり、メタボリックシンドロームのなかで高脂血症の結果起こってくる動脈硬化性疾患を修飾する因子である。これを標準化することで高脂血症の貢献度、治療目標が明らかになるはずある。これは二年目以降に期待されるどころであった。

新研究班となって2年目の平成18年度はこの班の研究内容が大きく変化した。まず高脂血症としては原発性複合型高脂血症を目標とするが直接これを取り扱うのではなく、広くIIb型高脂血症を対象とした。さらに動脈硬化発症への寄与度を検討してガイドライン作りに向けて策定している点は一応の評価に値する。分担研究は解析集団より分類されており、一般集団、小児集団、高齢者集団そして“ハイリスク”集団等に分類されている。

従来の高脂血症診断ガイドラインはLDLコレステロール中心のリスク評価であった。これに対して、この年度の研究班ではトリグリセリド(IDL)中

心のリスク推定を目指しているところがユニークである。この結果、調査研究班から「高トリグリセリド血症患者カテゴリー別管理指針」を提案していることは高く評価される。これは冠動脈疾患の有無と糖尿病などLDL-C以外の主要危険因子の有無により患者カテゴリーを6段階に分類し、それぞれのカテゴリーに対してLDL-C、non-LDL-C、HDL-C、血圧、血糖、喫煙を調節するようになっている。

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）
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）

「アミロイドーシスに関する調査研究」

研究要旨

厚生労働省難治性疾患克服研究事業によって実施された「アミロイドーシスに関する調査研究」が本研究事業として妥当かどうか、効率的に推進され研究成果が上がったかどうか等に関して、平成 18 年度の研究報告書に基づいて調査した。評価に当たっては本調査研究班で新たに作成した客観的かつ公正に調査研究を評価しうる評価票を用いた。

A. 研究目的

難治性疾患克服研究事業は、希少な難治性疾患の実態を把握し、その原因究明や治療法を確立し、患者の QOL や予後改善に寄与することを目指している。したがって疫学や臨床研究が主体となる。本研究班の目的は、難治性疾患克服研究事業によって実施された各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関して、客観的かつ公正に評価することである。

B. 研究方法

疾患の定義と頻度、診断基準や重症度の策定、ならびに治療ガイドラインの策定・改定、病態の解明等、研究事業全体と関連した項目については、「難病の診断と治療指針（疾病対策研究会・編、六法出版社）改訂版 1～4」を参考にした。

本年度の個々の研究課題の研究内容については、「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（清野裕主任研究者）」が作成した標準化した評価票を用いて、平成 18 年度総括・分担研究報告書の内容から検討した。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

るにあたって特に重要と思われる点を指摘した。各項目と配点は以下のとおりである。

I 研究事業全体と関連した項目（22 点）

- ① 疾患の定義(2 点)
- ② 発症率、有病率の把握(4 点)
- ③ 診断基準の策定(2 点)
- ④ 重症度分類の策定(2 点)
- ⑤ 治療ガイドラインの策定・改訂(10 点)
- ⑥ 病態の解明(2 点)

II 個々の研究課題について（20 点）

- ① 研究計画の妥当性(2 点)
- ② 研究の目標(2 点)
- ③ 研究計画の進捗状況(2 点)
- ④ 研究代表者の指導性(2 点)
- ⑤ 研究成果(8 点)
- ⑥ 行政への貢献度(2 点)
- ⑦ 研究の倫理性(2 点)

III 研究発表等に関する項目(8 点)

- ① 受理された論文・発表数(2 点)
- ② 論文・発表の質(2 点)
- ③ 本研究事業への適合性(2 点)
- ④ 本研究事業名の記載(2 点)

C. 研究結果

本研究班は、主任研究者 1 名、分担研究者 21 名、研究協力者 17 名で構成された。アミロイドーシスの分子病態に基づく早期診断・治療法の確立を目的とし、①アミロイドーシスの疫学、②ALアミロイドーシス、③AAアミロイドーシス、④家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP)、⑤透析アミロイドーシス、⑥脳アミロイドーシス、⑦アミロイドーシスに共通する発症機構解明に基づく診断・予防・治療法開発、の各項目について調査研究が行われた。

I. 研究事業全体と関連した項目 (7/22)

[疾患の定義]

アミロイドーシスは特異な蛋白であるアミロイドが全身諸臓器の細胞外に沈着することによって、機能障害を引き起こす一連の疾患群と定義されている。本研究では、全身性アミロイドーシスおよび限局性アミロイドーシスのうち脳アミロイドーシスを対象にした。(2)

[発症率、有病率の把握]

日本病理剖検輯報によれば、全身性アミロイドーシスの症例は 1958 年 10 例、1978 年 102 例、1991 年 302 例と増加している。本年度は電子入力された臨床調査個人票に基づいた疫学調査が行われた。(2)

[診断基準の策定]

本年度は診断基準の策定や既存の診断基準の改訂は行われていないが、高齢者の弧発性アミロイド血管症の MRI 画像診断による生前診断について検討された (0)

[重症度分類の策定]

重症度分類は行なわれていない。(0)

[治療ガイドラインの策定・改訂]

治療ガイドラインの策定は行われなかったが、AL や AA では新しい治療プロトコールで全国他施設臨床試験が開始され、NSAIDs の抗アミロイド作用の発見など、将来の治療ガイド改訂への可能性が示された。(1)

[病態の解明]

透析アミロイドーシスにおけるリゾリン脂質の関与と $\beta 2M$ 高発現モデルマウスの作成、脳アミロイドーシスにおける TMP 21 の同定、アルツハイマー病モデルマウスにおける末梢性 $A\beta$ クリアランスの検証など、病態解明に関する基礎研究が精力的に行われた。(2)

II. 個々の研究課題について (18/20)

[研究計画の妥当性](2)

疫学研究、臨床研究、基礎的研究が包含されており、バランスがよい。(2)

[研究の目標]

目標達成に向けて、各病型別に研究目的とその方向性が示されている。(2)

[研究計画の進捗状況]

ほぼ順調と判断する (2)

[研究代表者の指導性]

本年度に研究報告会が 3 回開催された (2)

[研究の成果]

治療、患者の福祉、病因の解明ならびに病態の解析に役立つ研究が行われた。(8)

[行政への貢献度]

将来、疫学研究の成果が行政に反映されることが期待される。(0)

[研究の倫理性]

約 70% の個別研究において、倫理面での配慮が記載されている (2)

III 研究発表等に関する項目 (5/8)

[受理された論文・発表数]

英文論文が 93 編報告されたが、研究業績の記載がない個別研究も散見される (1)

[論文・発表の質]

クロイツフェルト・ヤコブ病関連論文はランセットに掲載された。その他インパクト係数が高い雑誌への投稿が積極的に行われ、比較的多数受理されている。(2)

[本研究事業への適合性]

研究の目的に沿ったものが多く、適合性はある (2)

[本研究事業名の記載]

本研究事業に基づくものであることを記載してあるものは少ない。(0)

D. 考察

病型別の研究の成果は以下のとおりである。

① アミロイドーシスの疫学

臨床調査個人票により、2003-2005 年度の受給者が約 1000 人であったこと明らかにした。入力率で補正した有病率(人口 100 万人対)は免疫グロブリン性及び老人性 TTR アミロイドーシス 6.1、FAP 0.89 で、長野県、熊本県、石川県で高かった。調査票には TTR 変異部位についてなどの情報も含まれており、遺伝子の解明への取り組みも示されている。

① ALアミロイドーシス

中等量メルファランによる寛解導入療法と自家末梢血幹細胞移植療法からなる新規プロトコルを作成し、わが国初の他施設臨床試験体制を構築し、患者登録を開始した。その他、抗NF- κ B 治療法の開発、BJP 蛋白の解析などが行われた。

② AAアミロイドーシス

抗 TNF α 抗体(インフリキシマブ)や抗 IL-6 受容体抗体(トシリズマブ)による治療が有力な新規治療法となる可能性が示された。診断と発生病理の解明に有用な 4 種の抗 SSA 抗体が作成された。

③ 家族性アミロイドーシス (FAP)

国内初の Val71Ala 変異、世界初の Val94Gly 変異の FAP 患者を報告した。TTR Y114C 変異をもつ遺伝性 CAA における肝移植の有効性を示した。また、肝移植実験に有用な Val30Met 変異を導入した TG ラットの作成に成功した。

④ 透析アミロイドーシス

高齢であることおよび透析の長期化が本症合併のリスクであることが確認された。透析患者で増加している血漿リゾフォスファチジン酸濃度を制御することが、アミロイド沈着の予防と治療につながる可能性が示された。

⑥ 脳アミロイドーシス

認知症の過半数を占めるアルツハイマー病などの脳に蓄積するアミロイド β 蛋白(A β)の沈着に関する分子病態解明が行われた。アミロイドを標的とした新たな診断治療法の開発につながるものである。

⑦ アミロイドーシスに共通する発症機構

解明に基づく診断・予防・治療法開発アミロイド診断用ツールとしての特異的プローブが探索された。

E. 結論

平成 18 年度には、全体の研究報告会が 1 回、AA アミロイドーシス分科会が 2 回開催された。主任研究者の指導の下に班としての整合性がはかられ、本研究事業が進行したことが総括研究報告から伺えた。優れた論文も報告された。病因の解明や病態の解析に関しての新たな研究成果が、近い将来、治療ガイドラインの改訂、重症度分類、患者の福祉、行政への貢献と展開していくことが期待される。

F. 研究発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

研究班名	アミロイドーシスに関する研究
I. 研究事業全体と関連した項目	
疾患の定義	2
発症率・有病率の把握	2
診断基準の策定	0
重症度分類の策定	0
治療ガイドラインの策定・改定	1
病態の解明	2
得点(分子)	7
総点(分母)	22
100点満点中の点数	31.8

II. 個々の研究課題について	
研究計画の妥当性	2
研究目標	2
進捗状況	2
研究代表者の指導性	2
研究成果	8
行政への貢献度	0
倫理性	2
得点(分子)	18
総点(分母)	20
100点満点中の点数	90.0

III. 個々の課題・研究発表	
論文・発表数	1
論文・発表の質	2
事業への適合性	2
事業名の記載	0
得点(分子)	5
総点(分母)	8
100点満点中の点	62.5

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ィルス感染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について検討を行った。平成18年度の研究報告について調査した。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

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

が大切であり、この基準に適合しているかどうかを判断する。

B. 研究方法

例年と同様の研究方法で評価を行った。

C. 研究結果

I. 研究事業全体と関連した項目

15/22

プリオン病、PML,SSPE というすでに定義が確率している疾患を対象にし

ている。(2)

臨床調査個人票を使用し、確実に進めている。(2)

プリオン病の診断基準の検討をおこなっている。髄液のマーカーと画像診断で、14-3-3 蛋白が重視されていたが、Tau 蛋白と拡散強調画像が重要であることを見いだしている。PML では診療ガイドラインの改定をすすめている。(2)

重症度分類の策定は今回はなされていない。(0)

治療ガイドラインの策定に関しては、疾患の特殊性で、有効な治療はまだ見いだされていない。しかしながら、ペントサン脳室内投与やSSPE ではリバビリンの投与の試みがなされている。

(1)

病態解明については、コドン 129 の M/V 多型の意義やvCJD と BSE との関係を明らかにしている。(1)

II. 個々の研究課題について 18/20
研究目標達成のための計画は妥当であり、その結果は将来的に臨床的に役立つものと推測される。(2)

しかしながら、ロードマップがしっかりしていない憾みがある。(1)

研究計画の進捗状況は全国サーベイランスの推進は順調であるが、治療に関してはほとんどデッドロック状態である。(1)

難しい疾患を扱う上で、班長のリーダーシップが遺憾なく発揮されている。(2)

研究の成果に関しては、治療法の改善には具体的な成果は得られていない。しかし、こころみはいろいろと行われている(1)

患者の福祉という面では、カウンセリングの実施、あるいは米国の家族カンファレンス参加が実り多く、今後DVDなどで配布されるものと思われる。(2)

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。(2)

行政への貢献度に関しては、あらたな展開は今のところ無い。(0)

研究の倫理性はおおむね遵守されている。(2)

III. 個々の課題、研究発表等に関する

評価

発表論文は比較的多数受理されており、その質についても一定のレベルが維持されている。(4)

内容は基礎的なものが多いが、臨床的なものも少なからず見られる。(2)

本研究事業に基づくものであることの記載は行われているが、完全ではない。(1)

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。

今後は治療法が無い疾患では患者様の福祉を重視した研究と治療法が有る疾患では治療ガイドラインをさらに新たなものに変えていく努力が

必要になろう。

それとともに、全体に遅れているが病期あるいは重症度分類を行うことと医療区分3に相当するADLに至るまでの時間あるいは生命予後を各疾患で算出していただきたい。

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いくつもある。このような研究はしかるべき組織で行っていただきたい。

E. 結論

プリオン病研究班の研究計画の進捗状況は全国サーベイランスの推進は順調であるが、治療に関してはほとんどデッドロック状態である。治療法が限られたプリオン病ではあるが、患者の福祉のための研究を増やしてほしい。

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 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）

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

研究要旨 特定疾患対策研究の研究班のうち運動失調症に関する調査研究班について、今回は 3 年間の班研究の 2 年目にあたる平成 18 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、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ます。

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」班の平成 18 年度の活動の評価を担当した。

B. 研究方法

研究班の平成 18 年度報告書を調査し、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. 個々の課題、研究発表等に関する評価の 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・有病率の把握（疫学研究）
- ③診断基準の策定

④重症度分類の策定

⑤治療ガイドラインの策定・改訂

⑥病態の解明

II. 個々の研究課題

①研究計画の妥当性

②研究の目標

③研究計画の進捗状況

④研究代表者の指導性

⑤研究の成果

⑥行政への貢献度

⑦研究の倫理性

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

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（MSA）、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ており、いずれも定