

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

「難治性膵疾患に関する調査研究」班

研究要旨

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、難治性膵疾患に関する調査研究事業を評価した。

A. 研究目的と方法

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、研究事業を評価した。

疾患の定義を明確にして、研究事業をおこなっているが、主任研究者の指導のもと、ロードマップの作成とそれに基づく研究の進捗状況のチェックが重要と考えられた。

B. 研究結果と考察

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。平成18年度には診断基準と重症度判定を前向きに検証し、特殊治療の指針に向け調査している。また、ERCP後の膵炎の診断基準の作成に向け、前向き調査を行った。さらに、更新受給者の調査や更新用調査票改定案の作成を行っている。全体研究の成果として、自己免疫性膵炎の診断基準2006を公表しているが、個別研究については論文の添付がないため、謝辞があるか十分に調査できなかった。

論文に本研究事業に対する謝辞が不十分である。論文が添付されていない際は、可能な限り調査したが、やはり謝辞に不十分な例が多い。これは以前から指摘されている問題であり、早急の改善が期待される。

D. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

C. 結論

E. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
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 — 消化器疾患（難治性炎症性腸管障害調査研究班） —

研究要旨 消化器系の難治性疾患克服研究事業のひとつ、「難治性炎症性腸管障害調査研究班」について、わが国の指導的立場に立つ消化器専門医5名の協力を得て評価した。その結果、1)炎症性腸疾患は稀な疾患とは言えなくなっているが、自然治癒が望めず難治性であり急激に増加しつつある点を考えると本事業が取り組むにふさわしい疾患であること、2)診断基準、ガイドラインなどについて様々な試みがなされていること、3)病因解明については欧米に対して大きく遅れをとっており、特に本疾患では、わが国と欧米の遺伝的、環境的要因が異なることから、今後日本および日本人における臨床研究の進展が強く望まれること、4)動物実験で行われている治療法、パイロット的に臨床でもおこなわれてい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見受けられるため、今後行政側とも検討して、これらを医師主導の臨床治験に組み入れる等の工夫を班全体でおこなっていくことが必要であること、などが明らかにされた。

A. 研究目的

わが国では、ヘリコバクターピロリや HBV, HCV 肝炎の蔓延もあって、以前から消化器疾患が極めて多いことが知られている。これら消化器疾患のうちで最も多いのはなんといっても種々の消化器癌であるが、厚生労働省では、癌以外の様々な難治性疾患に対して研究事業を展開している。そのうちの、消化器系の研究事業としては、1)難治性肝胆道疾患、2)肝内結石症、3)難治性炎症性腸管障害、4)門脈血行異常症、さらに5)難治性膵疾患が存在している。特定疾患は本来、患者数の少ない稀な疾患で、原因が不明であり、治療方法がいまだに確立されておらず、慢性に経過するため

に QOL が悪く、かつ完全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、さらに国の医療行政に貢献することを目的としてきた。しかしながら私達をとりまく環境の変化や、医学医療の進歩によって、その患者数、疾患の重要性、予後などはここ数年で大きく変化しつつある。こうした中で、これらの研究班においては、研究班の重要性も含めて、その方向性、役割が変化しつつある。このような状況においては、今後、班の再編成も含めた研究の方向性の転換も必要になると考えられる。しかしながら

このような変更、改善を遂行するためには、各班の研究成果に対する、正確で公正な評価が必要となる。

そこで本分担研究では、消化器系の研究班のうちの難治性炎症性腸管障害調査研究班について、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について様々な角度から評価することを目的とした。

B. 研究方法

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。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

I. 研究事業全体と関連した項目

1) 炎症性腸疾患は増加の一途をたどっており、決して稀な疾患とは言えなくなってきたが、自然治癒が望めずまた難治性である。その上急激に

増加しつつある点を考えると、極めて重要な疾患である。また潰瘍性大腸炎、クローン病ともに疾患定義としては確立しており、本事業が取り組むにふさわしい疾患と言える。

- 2) 発症率、有病率については特定疾患の申請書の提出件数で把握しているのが現状であるが、実際にはそれ以上に患者数があるものと推定される。したがって何らかの工夫が必要である。
- 3) 診断基準、ガイドラインなどについては、潰瘍性大腸炎における局所療法について、現行の治療指針の改訂、また外科手術例について潰瘍性大腸炎術後の Pouchitis の診断基準の確立、さらにクローン病については肛門部病変の診断アトラスの作成など積極的な試みが見られる。
- 4) 上記に加えて、潰瘍性大腸炎の癌化について、Colitic cancer, dysplasia の内視鏡所見を集積したサーベイランスのためのアトラス、手術手技アトラスを作成している。また潰瘍性大腸炎の診療ガイドラインも作成している。
- 5) 病態の解明についても様々な検討がなされているが、未だ目立った進展は見られておらず、さらなる解析が期待される。しかしながら個々の研究については質の高いものもあり進展は見られている。

II. 個々の研究課題についての項目

- 1) 全体として研究計画は、診断治療指針、ガイドラインの作成の試みなど、計画はうまくなされている。
- 2) 研究の目標も、癌化のサーベイランスの質を向上する試み、さらには基礎的な研究における、病因、病態の解明の試み等、目標も適切に設定されている。ただし病因解明については欧米に対して大きく遅れをとっており、さらなる努力が必要である。特に本疾患では、わが国と欧米の遺伝的、環境的要因が異なることが予想されることから、特に日本および日本人における臨床研究の進展が強く望まれる。
- 3) 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は上述のようにいまだ十分とは言いがたい。
- 4) 研究成果については、基礎的検討においてもそれなりの進展は見られる。また臨床的な試みについては、診断治療法の改善に寄与できるため、行政への貢献度は大きいと考えられる。

III. 研究報告

- 1) 研究論文については他の研究班に比べて非常に多く、質も高いものが多い。
- 2) 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強く望まれる。

- 3) 動物実験で行われている治療法、やパイロット的に臨床でもおこなわれてい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でおこなっていくことも必要と考えられる。

E. 結論

1. 炎症性腸疾患は稀な疾患とは言えなくなってきたが、自然治癒が望めず難治性であり、その上急激に増加しつつある点を考えると本事業が取り組むにふさわしい疾患と言える。
2. 診断基準、ガイドラインなどについては、潰瘍性大腸炎における局所療法について、現行の治療指針を改訂し、外科手術例について潰瘍性大腸炎術後の Pouchitis の診断基準を確立し、またクローン病については肛門部病変の診断アトラスを作成して現行診断基準の問題点を明らかにするなど積極的なこころみが見られる。上記に加えて、潰瘍性大腸炎の癌化について、Colitic cancer, dysplasia の内視鏡所見を集

積したサーベイランスのためのアトラス、手術手技アトラスを作成している。また潰瘍性大腸炎の診療ガイドラインも作成している。

3. 病因解明については欧米に対して大きく遅れをとっており、さらなる努力が必要である。本疾患では、わが国と欧米の遺伝的、環境的要因が異なることが予想されることから、特に日本および日本人における臨床研究の進展が強く望まれる。
4. 動物実験で行われている治療法、やパイロット的に臨床でもおこなわれてい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でおこなっていくことも必要である。

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

「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究」班

研究要旨 「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究」班の1年間の活動内容を評価した。研究面の成果が特に優れており、新たな治療法に関する研究も積極的に行われていると評価された。

A. 研究目的

原因不明で治療方法の確立していない難病は、長期にわたる療養を要し、高額の治療費が必要となる。特定疾患研究事業は、難治性疾患の原因究明、治療方法開発等を目的とし、また患者自己負担分を軽減することで、医療の確立・普及を図るべく創設され実施されてきた。本事業の評価対象とした天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症、水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症は、対応抗原が明らかになっているものから原因不明のものまであり、またQOLの障害程度も疾患によって大きく異なる。

調査研究班の研究事業の在り方の現状に関する妥当性の評価は医学的見地のみならず、福祉、医療財政等の側面からも重要であると考えられる。評価班ではそのためのシステムづくりを抜本的に行うことを目的とし、特に本年度は分担者が各々の専門関連領域を中心に現状に関する評価を行う。

B. 研究方法

本研究班における平成19年度の評価は、「難病の診断と治療指針」、「平成18

年度総括・分担研究報告書」を主な対象とし、評価項目は(1)疾患の定義、(2)診断基準の策定、(3)正確な診断方法、(4)発症率、有病率の把握、(5)病態の解明の現状、(6)治療方針ガイドラインの策定と記載状況、として採点方式で行った。

(倫理面への配慮) 該当なし。

C. 研究結果

I. 研究事業全体と関連した項目

(22/22)

- 天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症、水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症が調査対象疾患である。前者3疾患については、疾患の定義が確立されている。水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症については診断、疫学、治療については不明である。(2)
- 全国集計にてそれぞれの疾患に対する疫学調査が行われた(2)。発症に関わる遺伝因子の解明をめざすゲノムワイドな解析が行われている(2)。
- すべての対象疾患に関して診断基準の策定を行った。(2)
- すべての対象疾患に関して重症度分類の策定を行った。(2)

- すべての対象疾患に関して治療ガイドラインの策定・改訂も行われた。(10)
- 病態解明に関しては、動物モデルを用いた研究や細胞レベルでの研究がなされている。(2)

II. 個々の研究課題について(15/20)

- 治療ガイドラインの策定は臨床に直結する。多の疾患群では新たな臨床的試みは行われていないが、表皮水疱症では、エクソンスキップを誘導させる遺伝子治療の可能性が示された。(2)
- 疫学調査、遺伝子治療法の開発など、目標達成に向けてロードマップが設置されている。(2)
- 進捗状況はおおむね良好。(2)
- 班員は皮膚科臨床研究者がほぼすべてを占めるが、遺伝子治療や公衆衛生学の専門家も含まれ、考慮されているといえる。(2)
- 研究の成果に関しては、①治療に役立つか；新たな治療法という意味においては、直接的な利益に結びつくものは少ない(1)。
- ②患者の福祉については、具体的な成果はない(0)。
- ③④病因・病態の解明については、
1) 天疱瘡については、Dsg3 を認識する自己反応性 T 細胞株を作製してその解析が行われている。また、抗 Dsg3 抗体産生細胞移入したモデルマウスが作成され検討されている。また、DSG3 の SNP が疾患感受性と関連していた。2) 膿疱性乾癬につ

いては、全国規模の QOL 調査が行われ、また診断基準の評価も行われた。ゲノムワイド検索による原因遺伝子も行われている。3) 表皮水疱症については、前述の遺伝子治療・再生治療の可能性が細胞レベルで検討されている。4) 水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症については、症例の遺伝子解析を行い、genotype-phenotype の相関解析が行われている。(4)

- 行政への貢献は、特に記載がない。(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 (8/8)

- 発表論文は、受理された成果があり質・量とも高いものである。(2+2)
- 本研究の目的に合致する。(2)
- Acknowledge; 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。(2)

D. 考察

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班では天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症、水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症が調査対象疾患である。臨床に直結した診断基準・重症度分類・治療ガイドラインの策定が行われる一方、病態究明や新たな治療法に関する基礎研究も非常にレベルの高いものであり、本研究班の活動内容は有用であると考えられる。

評価法に関しては、客観性・高い専門性などの問題から現時点では理想的なものとは言い難いが、今後もより良いもの

に改善してゆくことが必要と考えられた。

E. 結論

「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究」班の平成 18 年度の活動内容を評価した。

F. 健康危険情報

該当事項なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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
「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

研究要旨 「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」班の1年間の活動内容を評価した。臨床・研究面ともに、特に後者に優れた活動内容である。

A. 研究目的

原因不明で治療方法の確立していない難病は、長期にわたる療養を要し、高額の治療費が必要となる。特定疾患研究事業は、難治性疾患の原因究明、治療方法開発等を目的とし、また患者自己負担分を軽減することで、医療の確立・普及を図るべく創設され実施されてきた。本事業で取り扱う強皮症に関しては、未だ有効な治療法が確立されておらず、皮膚硬化による関節可動域の制限や慢性の臓器障害によってQOLが著しく制限される。

調査研究班の研究事業の在り方の現状に関する妥当性の評価は医学的見地のみならず、福祉、医療財政等の側面からも重要であると考えられる。評価班ではそのためのシステムづくりを抜本的に行うことを目的とし、特に本年度は分担者が各々の専門関連領域を中心に現状に関する評価を行う。

B. 研究方法

本研究班における平成19年度の評価は、「難病の診断と治療指針」、「平成18年度総括・分担研究報告書」を主な対象とし、評価項目は(1)疾患の定義、(2)診断基準の策定、(3)正確な診断方法、(4)

発症率、有病率の把握、(5)病態の解明の現状、(6)治療方針ガイドラインの策定と記載状況、として採点方式で行った。

(倫理面への配慮) 該当なし。

C. 研究結果

I. 研究事業全体と関連した項目(10/10)

- 疾患の定義は確立している。(2)
- 発症率、有病率は多発性筋炎・皮膚筋炎と併せて30,000人であることから約20,000人程度と推測されている(2)。発症に関わる遺伝因子の検索が行われている(2)。
- 診断基準に関しては米国リウマチ学会の基準と2003年新たに提唱された厚労省診断基準案を確立しており、評価対象外(N/A)。
- 重症症例の長期経過を観察するための重傷度分類が記載され、多施設共同研究を開始、その中間報告がなされた。(2)
- 治療ガイドラインの策定・改訂に関しては、実際的なものがすでに存在し、評価対象外(N/A)
- 病態解明に関しては、患者検体を用いたB細胞表面分子の異常や、動物モデルを用いたサイトカイン・シグ

ナル分子の阻害実験が行われている。
(2)

II. 個々の研究課題について(15/20)

- 将来的に臨床に役立つ研究と考えられる。(2)
- 疾患感受性遺伝子の探索、免疫担当細胞の異常、サイトカインやシグナル分子の異常、あるいはリハビリテーション、重症例の予後調査や新たな治療法の試みなど、目標達成に向けてロードマップが設置されているといえる。(2)
- 進捗状況はおおむね良好だが、なかには症例報告など本研究にそぐわないと思われるものもある。(1)
- 班員は内科系・皮膚科系・病理・リハビリテーション・遺伝学などの臨床、基礎領域研究者を含む構成となっており、バランスよくオーガナイズされているが、日常診療の域を出ない研究も含まれている。(1)
- 研究の成果に関しては、①治療に役立つか；比較的スタンダードなシクロフォスファミド、スタチン、ボセンタンの効果を検討する研究と、動物モデルや培養細胞を用いた新規治療に関する研究があり、期待が持てる(2)。②患者の福祉については、生活指導をインターネット上で行うなど評価できる(2)。③病因解明については、前述の疾患感受性遺伝子の探索などが行われている(1)。④病態の解明については、多くの伸展がみられる(2)。
- 行政への貢献は、特に記載がない。(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 (5/8)

- 発表論文は、質・量ともに高いレベルのものである。(4)
- おおむね本研究の目的に合致するものも多いが、関連のないものや重複も多い。(1)
- Acknowledge; 本研究事業に基づくものであることが記載されていないものが目立った。(0)

D. 考察

強皮症は皮膚のみならず肺・消化管・心・腎などの所蔵器に障害をきたす疾患で、有効な治療法はいまだ発見されていない。候補遺伝子を含めた原因究明のための基礎研究を病態解明のために継続してゆくことが望ましい。一方で新しい治療法の開発を含めた臨床研究が行われており、本研究班の活動内容は有用であると考ええる。

評価法に関しては、客観性・高い専門性などの問題から現時点では理想的なものとは言い難いが、今後もより良いものに改善してゆくことが必要と考えられた。

E. 結論

「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」班の平成18年度の活動内容を評価した。

F. 健康危険情報

該当事項なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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
「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

研究要旨 「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」班の1年間の活動内容を評価した。臨床面、研究面共に充実した活動内容であると考えられた。

A. 研究目的

原因不明で治療方法の確立していない難病は、長期にわたる療養を要し、高額な医療費が必要となる。特定疾患研究事業は、難治性疾患の原因究明、治療方法開発等を目的とし、また患者自己負担分を軽減することで、医療の確立・普及を図るべく創設され実施されてきた。本事業で対象とした混合性結合組織病は、以前は比較的予後良好の疾患と考えられていたが、肺高血圧症の合併頻度が高く、合併例では予後不良であることが分かってきた。

調査研究班の研究事業の在り方の現状に関する妥当性の評価は医学的見地のみならず、福祉、医療財政等の側面からも重要であると考えられる。評価班ではそのためのシステムづくりを抜本的に行うことを目的とし、特に本年度は分担者が各々の専門関連領域を中心に現状に関する評価を行う。

B. 研究方法

本研究班における平成 19 年度の評価は、「難病の診断と治療指針」、「平成 18 年度総括・分担研究報告書」を主な対象とし、評価項目は(1) 疾患の定義、(2) 診

断基準の策定、(3) 正確な診断方法、(4) 発症率、有病率の把握、(5) 病態の解明の現状、(6) 治療方針ガイドラインの策定と記載状況、として採点方式で行った。

(倫理面への配慮) 該当なし。

C. 研究結果

I. 研究事業全体と関連した項目(8/8)

- 疾患の定義は確立している。(2)
- 発症率、有病率は、推定患者数 6,840 人(1997 年)と実地的である(2)。発症に関わる遺伝因子の検索が行われている(2)。
- 診断基準に関しては 1996 年に基準が改定されて以後は変化がないが、現在も妥当と考えられる。評価対象外(N/A)。
- 重症度分類の策定はなされていないが、肺高血圧の合併例が予後不良であることが明らかとなっている。(N/A)
- 治療ガイドラインの策定・改訂に関しては、MCTD 合併肺高血圧症について 2004 年に治療ガイドラインを公表しており、その評価が今後同班で実施されていくこととなる。(N/A)
- 病態解明に関しては、とくに予後規

定因子となりうる肺高血圧症に関わる因子や、抗 U1RNP 抗体の機能解析などに重点を置いた研究がなされている。(2)

II. 個々の研究課題について(13/20)

- ステロイド治療の標準化を目指した研究や、肺高血圧症に対するボセンタンの効果など、臨床に役立つ研究が行われている。(2)
- 予後調査、遺伝子多型、自己抗体の病原性、診断マーカーの開発、治療法の確立、ひいては新たなガイドラインの策定など、目標達成に向けてロードマップが設置されている。(2)
- 進捗状況はおおむね良好。(1) 班員は臨床、基礎領域研究者を含む構成となっている。研究は基礎・臨床両面で適切に配分されている。(2)
- 研究の成果に関しては、①治療に役立つか；予後や治療など臨床に直結した研究と、NOS2, angiotensin, ANP, BNP など新たな治療ターゲットが模索されている(2)。②患者の福祉については、特に新たな試みはない(0)。③④病因・病態の解明については、抗 U1RNP 抗体や抗内皮細胞抗体の病原性、NOS2 遺伝子多型、前述の血管マーカーの研究が行われ、一定の効果を上げている(1+1)。
- 行政への貢献は、特に記載がない。(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(6/8)

- 発表論文は、受理されたものがあり質・量ともある程度のレベルを保っている。(2+1)
- おおむね本研究の目的に合致するものも多いが、関連のないものも多い。(1)
- Acknowledge; 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。(2)

D. 考察

混合性結合組織病は、日本人に比較的多いと言われ、肺高血圧症の合併が生命予後に関わる重大な因子であることが分かっている。今後も我が国における本疾患の疫学調査を継続することは重要であり、また基礎研究も病態解明のために継続してゆくことが望ましい。こうした観点から、本研究班の活動内容は有効であると考えられる。

評価法に関しては、客観性・高い専門性などの問題から現時点では理想的なものとは言い難いが、今後もより良いものに改善してゆくことが必要と考えられた。

E. 結論

「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」班の平成 18 年度の活動内容を評価した。

F. 健康危険情報

該当事項なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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
「神経皮膚症候群に関する調査研究」班

研究要旨 「神経皮膚症候群に関する調査研究」班の1年間の活動内容を評価した。
研究面・新規治療法開発の観点から優れた活動内容であると評価された。

A. 研究目的

原因不明で治療方法の確立していない難病は、長期にわたる療養を要し、高額
の医療費が必要となる。特定疾患研究事
業は、難治性疾患の原因究明、治療方法
開発等を目的とし、また患者自己負担分
を軽減することで、医療の確立・普及を
図るべく創設され実施されてきた。本事
業で評価した神経線維腫症 I 型 (NF1)、
II 型 (NF2)、および結節性硬化症 (TS)
は、原因遺伝子も QOL の障害程度もそれ
ぞれ異なる。よって、調査研究班の研究
事業の在り方の現状に関する妥当性の評
価は医学的見地のみならず、福祉、医療
財政等の側面からも重要であると考えら
れる。評価班ではそのためのシステムづ
くりを抜本的に行うことを目的とし、特
に本年度は分担者が各々の専門関連領域
を中心に現状に関する評価を行う。

B. 研究方法

本研究班における平成 19 年度の評価
は、「難病の診断と治療指針」、「平成 18
年度総括・分担研究報告書」を主な対象
とし、評価項目は(1) 疾患の定義、(2) 診
断基準の策定、(3) 正確な診断方法、(4)
発症率、有病率の把握、(5) 病態の解明の

現状、(6) 治療方針ガイドラインの策定と
記載状況、として採点方式で行った。
(倫理面への配慮) 該当なし。

C. 研究結果

I. 研究事業全体と関連した項目(8/8)

- 神経線維腫症 I 型 (NF1)、II 型 (NF2)、および結節性硬化症 (TS) が含まれるが、疾患の定義は妥当である(2)。
- 発症率、有病率を明らかにする試みがなされている(年間推計受領者数は NF1:5,700, NF2: 600, TS 1,900) (2)。発症に関わる遺伝因子は、神経線維腫症における NF1 と NF2、および結節性硬化症における TSC2 と TSC2 が責任遺伝子とその蛋白産物としてすでに同定・解析されている (N/A)。
- 診断基準に関しては、すでに策定されており現在も妥当と考えられるが、MRI 施行時期の最適化などが研究されている。(2)
- 重症度分類の策定すでに存在するが、調査票の改訂が行われた。(2)
- 治療ガイドラインの策定・改訂に関しては、治療方針については各疾患の性質上原因療法は存在していない。

(N/A)

- 病態解明に関しては、研究は原因遺伝子産物の機能の解析とその制御の試みに関する研究がなされている。(2)
- II. 個々の研究課題について(13/20)
- 遺伝子治療の可能性を探るものがあり、将来的に臨床に役立つことが期待される。(2)
 - いずれの疾患でも病態の進行に対し有効な薬物療法はなく遺伝子治療の実用化に向けてロードマップが設置されている。また、疫学調査、予後調査が進んできている。(2)
 - 進捗状況はおおむね良好。(1)
 - 班員は皮膚科を中心に外科系、遺伝学、公衆衛生学など適切に配分されていると思われる。(2)
 - 研究の成果に関しては、①治療に役立つか;NF1に関しては siRNA による細胞内シグナルの解析が行われ、アクチンフィラメントの重合などに影響することで細胞骨格、細胞運動をコントロールすることが示唆された(2)。②患者の福祉については、特に新たな試みはない(0)。③④病因・病態の解明については、NF1, NF2 の高度変異部位に結合する蛋白群をプロテオミクスの手法を用いて同定する試みもなされた。結節性硬化症の原因遺伝子である tuberlin の遺伝子変異モデルを用いたシグナル伝達の検討でも一定の効果を上げている(1+1)。
 - 行政への貢献は、特に記載がない。(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 (5/8)

- 発表論文は、質・量ともにある程度のレベルを保っている。(2+1)
- 本研究の目的に合致する。(2)
- Acknowledge; 本研究事業に基づくものであることの記載がないものが多かった。(0)

D. 考察

神経皮膚疾患には神経線維腫症 I 型 (NF1)、II 型 (NF2)、および結節性硬化症 (TS) が含まれるが、いずれも手術による切除の他には有効な治療法はない。原因遺伝子はすでに明らかとなっているが、その機能異常を解明するための基礎研究を継続して行われている。一方で遺伝子治療など新しい治療法の開発を含めた治療に直結する研究が行われており、本研究班の活動内容は有用であると考えられる。

評価法に関しては、客観性・高い専門性などの問題から現時点では理想的なものとは言い難いが、今後もより良いものに改善してゆくことが必要と考えられた。

E. 結論

「神経皮膚症候群に関する調査研究」班の平成 18 年度の活動内容を評価した。

F. 健康危険情報

該当事項なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

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：栄養障害性先天性表皮水疱症（重症多形滲出

性紅斑を含む)などの難治性皮膚疾患を対象としている。全国レベルでの発症率・有病率に関する調査体制の整備に関しては、SJSとTENの疫学調査登録票が作成された。診断基準に関してはSJS/TEN/DIHSに関する特異性の高い診断基準が作成され validation が進んでいる。改訂作業・国際分類との対比・我が国の特殊性への配慮は、今回は評価対象からは除外した。重症度分類に関しては、重症多形滲出性紅斑・中毒性表皮壊死症の重症度スコア、治療指針案が作成された。治療に関連した研究と比較し、病態解明を目指した研究の割合は比較的低い。

2. 個々の研究課題について：研究の目標と、その向けた研究計画は極めて妥当であり、得られた結果は、現実的に臨床応用できる可能性が高いものである。報告書に記載された論文と報告書の内容からは、研究は順調に進捗していると考えられる。病態解析、病因解明、治療法の開発のバランスはよく、研究全体の連携と整合性が取れている。近い将来治療に役立つ可能性が高い皮膚移植に関する研究は評価でき、患者のQOL改善に貢献すると考える。病因の解明、病態の解析に関してはより深い検討が望まれる。行政への貢献は今後の課題である。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：論文発表数については一定数の報告はなされている。質も比較的高く研究の目的に適合する発表が多い。しかし、本研究事業に基づくものであることが記載されている論文は半数以下である。

5. 研究班の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

難治性皮膚疾患の画期的治療法に関する調査研究班重症多形滲出性紅斑・中毒性表皮壊死症の重症度スコア、治療指針

案が作成された点、継続された個別研究では明らかな進捗が見られている点が評価できる。

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)難治性皮膚疾患の画期的治療法に関する調査研究

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	2
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	4	研究成果	4		
病態の解明	1	倫理性	1		