

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17年度～19年度 総合研究報告書

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. | 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 | 13 |
| 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 | 21 |
| | 「血液凝固異常症に関する調査研究」班 | 25 |
| | 「原発性免疫不全症候群に関する調査研究」班 | 27 |
| 2. | 免疫系疾患 | |
| | 「難治性血管炎に関する調査研究」班 | 29 |
| | 「自己免疫疾患に関する調査研究」班 | 31 |
| | 「ベーチェット病に関する調査研究」班 | 33 |
| 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 | 35 |
| | 「間脳下垂体機能障害に関する調査研究」班 | 37 |
| | 「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」班 | 40 |
| | 「中枢性摂食異常症に関する調査研究」班 | 43 |
| 4. | 代謝系疾患 | |
| | 「原発性高脂血症に関する調査研究」班 | 46 |
| | 「アミロイドーシスに関する調査研究」班 | 49 |
| 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 | 53 |
| | 「運動失調症に関する調査研究」班 | 58 |
| | 「神経変性疾患に関する調査研究」班 | 62 |
| | 「免疫性神経疾患に関する調査研究」班 | 66 |

| | |
|---------------------------------------|-----|
| 「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 | 76 |
| 「ライソゾーム病(ファブリー病含む)に関する調査研究」班 | 78 |
| | |
| 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 | 80 |
| | |
| 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 | 81 |
| 「急性高度難聴に関する調査研究」班 | 82 |
| | |
| 8. 循環器系疾患 | |
| 「特発性心筋症に関する調査研究」班 | 83 |
| | |
| 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 | 89 |
| | |
| 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 | 95 |
| 「肝内結石症に関する調査研究」班 | 99 |
| 「難治性膵疾患に関する調査研究」班 | 103 |
| 「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班 | 104 |
| | |
| 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」 | 109 |
| 「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 | 112 |
| 「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 | 115 |
| 「神経皮膚症候群に関する調査研究」班 | 118 |
| 「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 | 121 |
| | |
| 12. 骨・関節系疾患 | |
| 「脊柱靭帯骨化症に関する調査研究」班 | 123 |
| 「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 | 128 |

| | |
|-------------------|-----|
| 1 3. 腎・泌尿器系疾患 | |
| 「進行性腎障害に関する調査研究」班 | 129 |
| 1 4. スモン | |
| 「スモンに関する調査研究」班 | 132 |

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 |
| 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. 総括研究報告書

平成 17 年度～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った。

| | | | |
|-------|--------------------------------|-------|--|
| 分担研究者 | | 千葉 勉 | 京都大学医学研究科 内科学 教授 |
| 池田 康夫 | 慶応義塾大学医学部 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 |

1. 研究目的

厚生労働科学研究費補助金により行われる難治性疾患克服研究事業においては、治療体制が整備されていない、いわゆる難治度の高い疾患における診断法や治療法の進歩を各研究班に対し第一に期待するものである。この点が正しく認識、遂行されているならば科学性の高い病態の解明研究を通じた新しい知見についても研究目標として認められよう。このような厚生労働行政のポイントが正しく遂行されるためには、難治性疾患克服研究事業における各専門的個別研究班がこの事業目的を明確に把握し、これに沿ってテーマや班構成員を絞り、研究を完成させる必要がある。

本研究班ではこのような概念に基づき、難治性疾患克服研究事業班研究に対する評価方法の妥当性を検討し、実際に各専門的研究班における研究体制・成果を実際に検証し形成的に評価することで、難治性疾患研究の方向性を適正に維持して行くことを目的とした。一方難治性疾患治療研究事業の新規候補疾患についてのレビューも行い、その位置づけについて評価した。さらに難治性疾患克服研究事業の対象疾患が一部含まれる特定疾患治療研究事業の選定要件等についても検討した。

2. 研究方法

(1) 評価法の確立

従来の研究班で策定した評価法、評価シートをもとに、使用に耐える評価法を提案する。検討する際のポイントとしては、1) 評価項目に過不足は無いのか、特に行政的観点・学術的観点双方からの意見を反映できるかどうか、2) 評価シートそのものが評価者に依存せず、普遍的に使用できるかどうか、に基づく。

(2) 各研究班の位置づけ・行動目標の明確化

この研究事業は治療に関して調査研究が行われる場合も含むが、いわゆる市販後の薬剤効

果・安全性調査とは異なり国費による研究として方向性を絞る必要がある。また研究事業はこれ以上展開が認められない疾患についての提言やまた新興の疾患や新たな治療上の問題が発生しつつある疾患で本研究事業に組み入れる必要のある疾患や本研究事業のなかで治療研究事業を行う必要のある疾患など社会的要請も高い疾患について新たな研究班を提案する。

(3) 各班の評価

評価シートに基づく各研究班の報告書のレビュー、評価を行ない、ヒアリングへの参加、評価委員の評価との比較・対比など、これまでに挙げられてきた研究評価方法自体を検討する。これにより行政的観点と専門学術的観点の双方から評価の可能な方法論が策定される。

また専門的な研究過程の一方で、簡易で誰がみても一定度の評価が可能となる業績発表、報告の形式が得られると考えられる。本研究班における評価法が確立すれば、個別の研究に関して評価班だけの評価にとどまらず、国民理解と教育の観点からもWebサイト等での情報開示が可能となろう。本研究事業の公共、福祉的性格に鑑み、評価の内容、過程は、国民や一般医家への開示を前提とした方法が考慮されるべき時期ではないかと考える。このような開示が進むことは、研究事業と班員の緊張を自然に研究班内に招き、実効性のある研究事業の改良を促進することが期待できる。

臨床的有用性と評価のしやすさを重視した、診療ガイドライン形式の新書式による研究成果の評価、各研究班の役割とその成果に関する国民への周知：難病情報センター、及び厚生労働省のホームページでの情報開示が可能とされているので、これを進める。

個別的な評価に先立ち行動目標を明確化する。このことは中間、事後の評価を可能とする重要なステップとなると考えられる。

(4) 難治性疾患克服研究事業新規候補疾患について

①患者全体から厚生労働省に要望の出されている疾患、および②難治性疾患克服研究事業の研究者から提案のあった疾患、合計25疾患についてレビューを行い本研究事業にふさわしいかどうかという視点から評価し、資料の作製を行った。

(5) 特定疾患治療研究事業の選定に関する資料の作製について

難治性疾患克服研究事業の対象疾患の一部は難治度が特に高いものがある。これらは治療法に関して特別な研究を行い、同時に行政的にも医療費に付いて公的補助を行う。このような疾患を特定疾患治療研究事業の対象疾患としているため、本研究班では対象疾患の選定につき、難治度、希少性、合併症と予後、QOL、所要医療費などの観点から多角的に検討し、選定に際して参考とすべき資料作りを行う。本年度は26候補疾患についてレビューを行った。

3. 研究成果、および考察

3年間にわたり本研究班において、1) 臨床調査研究班の活動評価、2) 特定疾患治療研究事業の選定に関する要件3) 新規研究事業候補疾患の評価、新規疾患治療研究事業の評価の三件に関してとりまとめ、“参考資料”として厚生労働省へ提出した。この提言は本研究班の活動の成果であり、また提言でもある。

難治性疾患克服研究は、難病診療にあたり日本での各疾患における実態の把握や科学的な根拠に基づいた診療を可能とするために施行するものであり、診断・治療ガイドラインの作成、基礎的な病態の解明、新規の治療法の開発などが主な目標となる。したがって診療に役立つこのため本研究は厚生労働省調査研究事業の中でも特に実地臨床に密接に関連し、各班活動の質が問われるところである。

■ 全般について

本研究事業に求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調査研究班(以下、本研究班)では各調査研究班の研究内容について、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どうか、一つの疾患概念として扱うことの出来る実態を有するものが対象となっているか、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) 掲げた研究目標達成のためのロードマップが示されているかどうか、6) 研究の進捗状況、7) 研究の成果、特に発表論文に本研究事業による研究であることを明記した発表がなされているか、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公正に評価をし、さらに行政的な観点からも検討した上で、次年度の研究班の構成や補助金配分を考慮することが望ましい。

各研究班につき、当研究班において評価を行ったところ、以下の特徴が明かとなった。

- 1) 概ね疾患の定義はなされているものを対象としている。しかし一部にはすでに新規発症が無く、成因と対処が明かなものや、疾患の概念・定義・診断基準こそ明らかにすべきものも含まれていた。後者に関しては明かでない疾患定義のもと、病態研究がなされるのは好ましくないと考えられた。
- 2) 病態研究は盛んに行われ、研究レベルも高いものが多かった。しかしその発表における本研究事業に基づくかどうか、に関しては多くの優れた発表において謝辞などはなされて居らず、これをさらに検証してフィードバックすべきと考えられた。
- 3) 診断基準、治療ガイドライン作成に関しては学会との整合性を配慮すべき点が明かとなった。
- 4) 明らかに本研究班の報告書、提言に基

づき、旧年度以上に成果報告書作成の改善や優れた研究の方向性を示した班も見受けられ、形成的評価によるフィードバックが難治性疾患克服研究事業の方向性や質を維持するのに役立つことが示された。

■ 主任研究者の役割

主任研究者（いわゆる班長）の責務を、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。

■ 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ー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、このカテゴリー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・病因の解明に重きが置かれてきたが、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。

■ 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。

■ 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。

2) 進捗状況

年度ごとに、あるいは研究班の計画に示されたスケジュールに照らして進捗状況が把握される。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試験の申請、および(4) 得られた知見、などとなる。

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ー（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。

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上記のカテゴリー別に記載すべきである。

■ 他の研究プロジェクトとの関係

従来の報告書には、明らかに他省の研究プロジェクトなどによる研究成果と思われるものが散見される。また本研究事業とは直接関係のない動物実験や基礎的研究の成果を業績として発表している研究者もかなり見られる。これに対しては、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。

また難治性疾患克服研究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。

■ 難治性疾患克服研究事業における新規候補疾患について

新規候補疾患のレビューと評価についても本研究班の大きなテーマとなりつつある。難治性疾患克服研究事業にふさわしいかどうかを評価するにあたり研究面と福祉面の両面からの検討が必要である。この3年間に25疾患についてレビューを行い、両面から評価した結果、進行性骨化性線維異形成症（FOP）、色素性乾皮症（XP）が緊急度が高いと判断され、それぞれの疾患の評価結果を厚生労働省に提出した。

■ 特定疾患治療研究事業に関して

療養費に関して公費補助を受けることが可能な特定疾患治療研究事業の対象疾患に選定する基準は従来、必ずしも明かではなかった。これに関しては希少性、病態研究が進んでいず成因も不明のまま、治療法が未知であること、

障害・後遺症が残りやすいこと、などの要件を満たすことが必要であると考えられた。しかし対象候補疾患の詳細を検討する際には、重症度・難治度、医療費、生活の上での支援の必要度、社会的要望の度合い、などを含め総合的に判断をする必要がある。そこで当研究班では行政の示す社会的に要請のある26候補疾患につき、これらの観点から選定に関して参考資料を作成し、厚生労働省へ提出した。

4. 研究発表

学会、論文：特になし。

厚生労働省へ資料作製や提言を行った。

（一部資料添付）

5. 知的所有権の出願

なし。

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