

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などで診断基準に関する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

17年度には、1) 疫学調査、2)

診断・治療ガイドライン作成、3) 病態・成因の解明という3つのカテゴリーで見ると、1分野でのみ全国調査が行われ、診断・治療ガイドライン作成に関する研究が行われているのみであった。18年度には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、基礎的研究を見つめるという視点で、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。17年度は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と中枢性摂食異常症患者へ還元できる可能性との間に隔たりが認められるものがあった。

18年度では本研究グループ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、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

17年度にはグレリンについて functional dyspepsia に関する研究

がなされていたが、中枢性摂食異常症に関する研究はいまだ準備段階であった。全体として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。

18年度に入って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）

総合研究報告書

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が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「原発性高脂血症に関する研究」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。

方法としては平成16年度から18年度までの総括・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

新たな研究班全体の研究として初年度（平成17年度）から行われた分担研究の内容は下記の通りである。

- 1) 久山町の地域住民における実態と予後
- 2) 北海道地域一般住民での実態
- 3) 都市部における職員健診
- 4) メタボリックシンドロームにおける因子分析
- 5) 糖尿病患者における心血管リスク
- 6) 高齢者における管理と治療
- 7) 家族性高コレステロール血症とメタボリックシンドロームとの比較
- 8) 心電図異常と中性脂肪等の基準値設定
- 9) 小児高脂血症ガイドライン策定
- 10) 青年層におけるメタボリックシンドローム
- 11) 遺伝子と因子重積性

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る。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ところであった。

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。

D. 考案

1. 研究班活動の変遷について

本研究班は平成16年度までに原発性高脂血症全般にわたり、その成因、病態を研究してきた。しかし近年、病態が特別な高脂血症の病型が大きく比重を持つようになった。この背景には欧米先進国と同様に日本でもイン

スリン抵抗性を基盤とした代謝異常状態を持つものの増加がある。このようなことを背景に平成17年度よりは主任研究者が交代となった。

2. 平成17年度からの新研究班活動の目的の上での変更点

班活動の目的の上での変更点は、

- 1) 血管合併症を起こすという観点で特に高いリスクを有する高脂血症の病型に焦点を絞った
- 2) 血管合併症としても冠動脈疾患に焦点を定めた

という点が挙げられる。

研究の具体的な目標としては動脈硬化予防を最終目標とする効率的な冠動脈防止・治療ガイドラインを作成することである。

3. 研究結果の評価

高脂血症、特にメタボリックシンドロームを中心とした病態は難治性という観点から研究の対象として本研究事業の目的に必ずしも合致しない。すなわち多くの国民が抱える健康上の課題ではあるが希少性はなく、重度の合併症を併発することがあるものの防止する手だてが知られている。しかし血管合併症のハイリスクを持つ患者を効率良く診断し得る診断ガイドライン、またエビデンスに基づいた治療目標の設定は未だ明らかにされ

ては居らず、当研究事業で行う必要がある内容であると考えられる。

日本におけるメタボリックシンドロームの実態を把握することは他の研究によっても推進されているはずである。当研究事業においては高トリグリセリド血症を主徴とする脂質代謝異常を中心に診療ガイドラインを作成することが特徴と考えられる。この目的を逸脱しないのであれば有用な研究班といえる。逆にメタボリックシンドロームそのものの研究を主体とするのであれば本研究事業としての存在意義は薄いものとなる。今後もこの着眼点に立脚して評価されるべきである。

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評価される。

E. 研究発表

なし（行政における参考のため厚生労働省へ提言及び報告を行った）

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成 17-19 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、研究期間中に提出された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

わが国の難治対策は昭和 47 年に策定された「難病対策要綱」に基づいており、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の確立を目的として難治性疾患克服研究事業（旧特定疾患対策研究事業）が推進されてきた。本研究事業は大きな成果を挙げてきたが、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たこと等により、疾患によってはもはや“難病”でなくなったと思われるものも散見されるようになった。

そこで本研究班は、新たに作成した評価票を用いて、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した。

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、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。各項目のチェックポイント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

① 疾患の定義

定義が確立された疾患が対象か

② 発症率、有病率の把握

- i) 発症率や有病率を明らかにしたか
- ii) 環境・遺伝子の解明をめざしたか

③ 診断基準の策定

策定・改訂を行うものであったか

④ 重症度分類の策定

重症度分類の策定・改訂を行ったか

⑤ 治療ガイドラインの策定・改訂

- i) 策定と改訂作業が行われたか
- ii) 国際分類との対比が行われたか
- iii) わが国の特殊性が配慮されたか

- iv) 難病情報センターなどへの公表がなされていたか
- v) 関連学会ガイドラインとの整合性がはかられたか

- ⑥ 病態の解明
未解明の病態を明らかにする研究か

II 個々の研究課題について

- ① 研究計画の妥当性
臨床に役立つ研究か
- ② 研究の目標
目標達成に向けてロードマップが示されているか
- ③ 研究計画の進捗状況
順調に進捗しているか
- 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取られているか
- ⑤ 研究成果
治療に役立つか
患者の福祉に役立つか
病因の解明に役立つか
病態の解析に役立つか
- ⑥ 行政への貢献度
期待できるか
- ⑦ 研究の倫理性
遵守されているか

III 研究発表等に関する項目

- ① 受理された論文・発表数
これまでに少なくとも受理された研究成果があったか
- ② 論文・発表の質
- ③ 本研究事業への適合性
- ④ 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が acknowledge されていたか

C. 研究結果と考察

I 研究事業全体と関連した項目

[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が対象とされた。後者のうち内分泌アミロイドーシスと皮膚アミロイドーシスは除外され、平成18年度は脳アミロイドーシスのみを対象としている。

[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。1998年本研究班による患者数調査ではAL 510名、AA 1800名、透析4500名であった。平成17年度は脳アミロイドアンギオパチーに関する全国調査が行なわれ、本疾患関連脳出血の全国推定患者数(5年間)は、2882名と推定された。

平成18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。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。

[診断基準の策定]

本研究班により、免疫グロブリン性、反応性AAおよび老人性TTRアミロイドーシスの認定基準、透析アミロイドーシスの診断基準、脳アミロイドーシスの診断基準、皮膚アミロイドーシスの診断基準が定めら

れている。その後、他の病型の診断基準の策定や既存の診断基準の改訂はない。平成18年度には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。

[重症度分類の策定]

重症度分類は行なわれていない。

[治療ガイドラインの策定・改訂]

現時点では、アミロイドーシスに対する治療は基本的に対症療法である。本研究班はすでに、研究段階であるものの、2次、3次医療機関における治療法として、ALアミロイドーシスに対するメルファラン大量静注療法、反応性アミロイドーシスに対する抗IL-6受容体抗体(トシリズマブ)、FAPに対する肝移植、透析アミロイドーシスに対するHigh Flux膜の使用などを、治療指針の中に示している。研究期間中に新たな治療ガイドラインの策定は行われていないが、ALやAAでは新しい治療プロトコールによる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。

[病態の解明]

マウス老化アミロイドーシス関連apoA-IIのアミロイド繊維形成機構、アミロイドーシス特有の病理像を認識するプローブの探索など、病態解明に向けた研究が進行している。透析アミロイドーシスにおけるリゾリン脂質の関与と β 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TMP21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。

II. 個々の研究課題について

3年間の研究期間において、疫学研究、臨床研究、基礎的研究がバランスよく行われている。多くは、近未来に臨床に役立つ

研究とおもわれ、研究計画は妥当であったと判断する。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。

疫学的研究は継続して行われている。入力される疾患数の制約や入力率が高くない点を調整しているが、有病率の正確な把握については今後さらなる検討を要する。基礎的、臨床的研究もおおむね順調に進捗している。

FAPについては、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するなど、病態の解明に寄与する成果が得られた。さらに、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($A\beta$)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あらたな診断治療法の開発につながるものである。これらの研究成果は、将来患者の福祉に貢献するところ大である。

平成18年度には研究報告会が3回開催された。総括研究報告書には本研究班の研究の概要が過不足なくまとめられており、研究代表者の指導性が発揮されて本研究が遂行されたことが、総括研究報告書伺える。本研究では、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。疫学研究の成果が行政に反映されることが期待されるが、現在は明らかでない。

研究の倫理性についてはほぼ問題はないが、約3割の個別研究において、倫理面での配慮の記載がみられない。

III. 研究発表等に関する項目

クロイツフェルト・ヤコブ病関連論文がランセットに掲載されるなど、インパクト係数が高い雑誌への投稿が多数認められ、

英文論文は93編である。しかし、残念ながら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。一方、研究業績の記載がない個別研究も散見される。

D. 結論

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。優れた論文も多数報告された。病因の解明や病態の解析に関する新たな研究成果が、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。

E. 研究発表 なし

F. 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）

総合研究報告書

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 16～18 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

(1) 扱われている疾患が本研究事業における研究対象として適切か。

本研究班はプリオン病(CJD, vCJD)、亜急性硬化性全脳炎(SSPE)、進行性多

巣性白質脳症(PML)を研究対象としている。これらはいずれも希少性、原因不明、治療法未確立、生活への長期の支障という難病の定義に当てはまっている。

(2) 研究事業として班構成が適切か。

ほぼ適切な人材が網羅されている。

(3) 診断・治療ガイドライン策定など難病研究に資するかどうか。

疫学調査を含む臨床的研究ではプリオン病サーベイランスの感染届け出でルートを活用してスピードアップが図られている。また経費提供など剖検率の向上にむけて多大な努力が図られ、56例の硬膜移植後クロイツフェルト・ヤコブ病を含む691例がプリオン病と認定され疫学像が明らかにされている。変異型CJDは一昨年度の1例のみで、その後は増加していないようである。医療を介する感染予防についてはあらたに2例が認定され、英国を参考に事例ごとに対応し

ており、医師会や当該学会を介した周知の他、ガイドラインの改定や専門体制の新設の準備をおこなっている。

SSPE や PML もそれぞれ分科会を組織し、研究方針を議論し行動計画を策定し診断基準を含むガイドラインの作成、迅速・正確な診断、サーベイランスの徹底と全国の実態の解明、臨床治験の推進など成果を上げている。

(4) 科学的な観点から優れた研究内容かどうか

プリオン病や SSPE において、尿検査、髄液検査、MRI 検査、キナクリン治療、ペントサン治療、リバビリン治療など診断法や治療研究において世界をリードする研究が多数おこなわれている。

(5) 研究の成果はどうか

残念ながら、これと言った治療法はいまだに見つかっていない。しかしながら、プリオン病でのキナクリン投与の工夫と共にペントサン脳室内投与の治験が開始され、英国の治験との国際比較も可能になると期待される。SSPE ではリバビリンの治験が進行中であるが、結果はまだ出ていない。

(6) 総合的な評価

水澤教授はその優れたリーダーシップを持って、国内のプリオン病などの臨床・基礎的な研究を推進している。またイギリス・フランスなど海外の学者との連携もよく取れており、研究班

全体としてたいへん良く組織されており、研究も活発である。

採点

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 との関係性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る。

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かある。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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
（総合）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、平成 16 年度から 18 年度の報告書を検討し、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 16 から 18 年度、特に現在の研究班体制である後半 2 年間の活動の評価を担当した。

B. 研究方法

研究報告書を調査し、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

平成 17 年度、18 年度の評価点数を別表に示す。

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、いずれも定義が確立されている。

②発症率、有病率の把握 (疫学研究)

平成 16 年度までの研究班が行ってきた臨床調査個人票に基づく自然歴に関する前向き研究を継続したが、低い入力率、誤入力の問題があり、平成 18 年度からは遺伝性 SCD である Machado-Joseph 病と SCD 6 型について個別の自然歴調査票を作成し、多施設共同研究が開始された。環境・遺伝因子の解明については、大規模ゲノム解析による遺伝子未同定 SCD の病態解明を初め、多くの研究が積極的に行われている。

③診断基準の策定

診断基準の策定については、平成 14 年度の策定以来変化はない。

④重症度分類の策定

重症度分類は平成 14 年度の策定以来、変化がない。

⑤治療ガイドラインの策定・改訂

治療ガイドライン策定にはいたっていないが、治療法確立に向けた取り組みは見られる。ガイドラインではないが、行われうる治療法とその根拠について、難病情報センターHP に記載されている。

⑥病態の解明

多くの基礎研究が行われ、新たな標的遺伝子も同定され、研究が進展している。

全体として厚生労働科学研究班としては研究が基礎的なものに偏っており、現時点での疾患の臨床像の総合的な把握が不十分である。しかし、SCD の一部で自然歴調査票を用いた多施設共同研究が始

まるなど、診断・治療ガイドラインの策定などにむけて長期的視野にたった研究体制が確立しつつある。

II 個々の研究課題について

本研究班では、研究プロジェクトを、①臨床調査個人票等に基づく SCD の自然歴研究、②病態の進行抑制治療に関する臨床研究、③大規模ゲノム解析による遺伝子未同定 SCD の病態解明、④ALD の臨床研究、およびペルオキシソーム病の病態解明、の 4 つに分けて研究が行われた。

①研究計画の妥当性

研究計画についてはいずれのプロジェクトも妥当であるが、各プロジェクト内での一貫性がやや不十分に感じられる。

②研究の目標

研究目標自体は妥当であるが、具体的なロードマップに乏しい。

③研究計画の進捗状況

進捗状況については、基礎分野で順調であるが、①や②の分野はまだ軌道に乗っておらず、今後の進展が期待される。

④研究代表者の指導性

各プロジェクトチームへの研究の割り振りが明確であり、指導性が保たれている。

⑤研究の成果

全体に治療に役立つ具体的な研究成果は出ていないが、一部に患者の福祉に寄与すると考えられる研究成果が出ている。病因・病態解明においては、全てのプロジェクトにおいて分子レベルを中心に目覚ましい成果が上がっている。

⑥行政への貢献度

現時点ではあまり期待できない。

⑦研究の倫理性

全体を通して遵守されている。

III 個々の課題・研究発表などに関する評価

①論文・発表数

②論文・発表の質

論文・発表数、論文・発表の質ともに十分である。

③事業への適合性

基礎研究に比重が多くあり、実際の疾患治療に結びつく研究にやや乏しい。

④事業名の記載

本研究事業に基づくものであることの記載は概ね行われている。

D. 考察

運動失調症に関する調査研究班において、とりあつかっている疾患はいずれも希少性、重症性、病因の不明性、社会的、医療経済的な問題点を包含することなど、難治性疾患として取り扱われるにふさわしい疾患であると考えられる。研究班においては優れた研究が行われており、グレードの高い論文を発表している。特に疾患の原因に関しては、多くの遺伝子レベルの研究が行われており、今後の発展が期待される。

一方で問題点として挙げられたのは、診断基準、重症度分類、治療ガイドラインの策定、改訂に関する項目である。疾患自体がまれであり症例数が少なく、確固とした治療法が現在のところ確立されていないため、特に治療ガイドラインを策定するのは困難であると考えられるが、

今後症例を集めて新たな知見を報告していただきたい。

E. 結論

平成 16 から 18 年度の「運動失調症に関する調査研究」班の研究と診断治療指針策定の現況を中心に記述的評価を行った。高度な研究が行われ、グレードの高い論文発表が見られる一方、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られた。

F. 健康危険情報

該当事項無し

G. 研究発表

無し

H. 知的財産権の出願・登録

無し