

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)
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
総合研究報告書

「前庭機能異常に関する調査研究」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、前庭機能異常に関する調査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、とくに全体研究には、3年間の研究事業期間で達成できることへ向けたロードマップの作成が必要である。なお、個別研究については補助金への謝辞が一部にしか認められず、徹底が必要である。

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、前庭機能異常に関する調査研究事業を評価した。

B. 研究結果と考察

前庭機能異常に関する調査研究は、高知大学の竹田泰三教授が主任研究者である。公費対象外の特定疾患としては、メニエール病や遅発性内リンパ水腫を主な研究対象としている。メニエール病や遅発性内リンパ水腫について、定義は確立しているが、メニエール病の診断基準は昭和51年に作成されたままで、新たな検査法を取り入れた診断基準の策定の必要性も指摘されているが、今回の研究事業で改訂する予定はない。遅発性内リンパ水腫については、診断基準の作成に向け、確実例を集積するなど、調査進行中である。個別研究では、とくにストレスと内耳水代謝に焦点をあて研究を進

行しているが、謝辞については不十分であった。

C. 結論

疾患の定義を明確にして、研究事業をおこなっているが、とくに全体研究には、3年間の研究事業期間で達成できることへ向けたロードマップの作成が必要である。なお、個別研究については補助金への謝辞が一部にしか認められず、徹底が必要である。

D. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

E. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
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)
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
総合研究報告書

「急性高度難聴に関する調査研究」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、急性高度難聴に関する調査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、とくに全体研究には、3年間の研究事業期間で達成できることへ向けたロードマップの作成が必要である。なお、個別研究については補助金への謝辞が一部にしか認められず、徹底が必要である。

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、急性高度難聴に関する調査研究事業を評価した。

B. 研究結果と考察

急性高度難聴に関する調査研究は、東京医科歯科大学の喜多村健教授が主任研究者である。公費対象外の特定疾患としては突発性難聴や特発性両側性感音難聴、ならびに急性低音障害型感音難聴を主な研究対象としている。急性低音障害型感音難聴については、新しい基準の提唱がなされているが、突発性難聴については、1973年に診断基準が作成され、特発性両側性感音難聴については、1977年に診断基準が作成されたままで、今回これを見直すことは計画されていないなど、全体研究のロードマップに関しては、不明な点が多い。個別研究では、原因遺伝子の探索を含め発症機序の解明

に向けた研究や個々の薬剤の検討がされているが、謝辞については不十分である。

C. 結論

疾患の定義を明確にして、研究事業をおこなっているが、とくに全体研究には、3年間の研究事業期間で達成できることへ向けたロードマップの作成が必要である。なお、個別研究については補助金への謝辞が一部にしか認められず、徹底が必要である。

D. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

E. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
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）

「特発性心筋症に関する調査研究」

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「特発性心筋症に関する調査研究」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する評価票を用いた。

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

特発性心筋症は肥大型と拡張型に大別さ

れ、特に後者は進行性で予後不良の疾患であり、原因究明と有効な治療法の確立が急務と考えられている。

平成 18 年度の研究目標としては、特に 1) 特発性心筋症の診療マニュアルの作成、2) 横断的基礎研究の実施、3) 心筋再生医療の基礎的・臨床的検討、4) 免疫学的解析、遺伝子多型解析による病因解析、が掲げられた。

全国規模の病院調査が 1976 年と 1998 年に施行されており、人口 10 万人あたりの有病率は肥大型 17.3、拡張型 14.0 と推定されている希少な疾患である。予後については、治療法の進歩により近年改善していることが推測され、1982 年調査と比較すべく、1998 年データを解析中である。平成 18 年度は 1999 年に実施された全国疫学調査 2 次調査対象症例の 5 年後の予後調査が行われ、いかなるパラメーターが予後規定因子になるかが検討された。

診断基準の策定については、本研究班が 1986 年に「特発性心筋症診断の手引き」を作成し、1995 年の WHO/ISFC 合同委員会による再改訂をうけた。平成 17 年度には新たなマーカーの開発が試みられ、肥大型心筋症、拘束型心筋症、Fabry 病、たこつぼ型心筋症について診断の手引きの策定・改訂が行われた。その後、これに関する研究活動の報告は認められない。

難治性で予後不良な疾患であるが、新たな重症度分類の策定に関する記載はない。

治療法については診療マニュアルの作成、ならびに、本調査研究での基礎的研究の成果を踏まえて、今後、再生医療の可能性を探る研究が予定されている。また、病態解明にむけて、特に遺伝子や免疫学的解析に関連した研究が精力的に行われた。

主任研究者の指導により、研究全体の連携と整合性がとられている。本研究事業の対象として本研究調査は妥当である。

II. 個々の研究課題について

研究課題の内容は、3年間を通じて、病態解明を目的とした遺伝子解析や動物実験による基礎的研究が多かった。平成16年度には、臨床研究3課題（心Fabry病、Wolf-Parkinson-White症候群に伴う肥大型心筋症、慢性透析患者の心筋障害）が追加された。このまま基礎研究の比重が著しく大きい状況が継続した場合、疫学研究や臨床研究が主体となるべき本研究事業の目的とはそぐわなくなることを懸念する。

成因に関する研究では、新たに特発性心筋症の新規原因遺伝子を6種類同定された。治療に関しては、“再生心筋組織移植におけるホストグラフと間の形態的結合”、“心筋side population細胞による心筋再生へ向けた基礎的研究および、顆粒球コロニー刺激因子の梗塞後心臓モデリング抑制効果の本所の検討”など世界に先駆けた研究成果が報告された。

各個別研究は、おおむね目標達成に向けて、研究目的とその方向性が示されている。多くの研究は効率的に推進され研究成果が上がったと思われる。報告書の記載が不十分でない研究課題については、本研究事業が研究全体のうちどの程度を助成しているのか不明である。

本研究班は、この領域の医学の進歩と発展に大きく貢献してきた。特に、病因の解明ならびに病態の解析に役立つすぐれた研究が数多く行われた。しかし研究成果の行政への貢献は現時点では目だったものはない。

本研究班は、研究全体の連携と整合性が図られてきたが、平成18年度の総括研究報告書に記された研究結果、考察、結論からは、全体のまとまりに欠けるように見受けられた。

研究成果の行政への貢献は現時点では目だったものはない。また、研究の倫理性は約

70%の個別研究において、遵守されていることが記載されている。

III 研究発表等に関する項目

毎年、原著論文や総説等が多く報告され、英文論文は多数を数える。論文のレベルは高い。一方、いくつかの個別研究課題では、研究の成果についての記載が全くなく、研究報告書の内容も他の研究報告書と比較して劣っていた。

D. 結論

特発性心筋症に関する調査研究は1974年に開始され、これまで数々の業績を集積してきた。当初から、研究課題のうち大多数が動物実験や遺伝子解析が研究の主体となった基礎的研究であるが、本年度はさらにその傾向が著しい。29名の研究者による研究課題の内容は、病態解明を目的とした遺伝子解析や動物実験による基礎的研究が全体の約70%を占めた。

特発性心筋症の診療マニュアルの作成、ことに診断基準の見直し等、本研究事業の目的に沿った目標が、平成18年度の具体的な目標として掲げられたが、これらは必ずしも順調に達成されたとはいえない。また、「横断的に基礎研究や心筋再生医療の基礎的・臨床的研究が行われた」というより、「個別に独自の研究がすすめられた」という感が否めない。確かに、多くの基礎研究は効率的に推進され、未解明の病態の解明にむけて優れた研究成果を残している。今後は、疫学や基礎研究を拡大し、特発性心筋症の診療・治療マニュアルを充実させることなどが、本研究事業として求められる。

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

びまん性肺疾患に関する調査研究

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「びまん性肺疾患に関する調査研究」について評価を行った。

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呼吸器系疾患調査研究「びまん性肺疾患に関する調査研究」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 呼吸器系疾患調査研究に属する「びまん性肺疾患に関する調査研究」を対象とした。

2) 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 研究結果と考案

1. 分担研究班の構成

- 1) 主任研究者 1 名
- 2) 分担研究者 1 4 名
- 3) 研究協力者 1 8 名

各年度ともほぼ同様の構成となっている。研究協力者が比較的多く存在する研究班で、班の開始時には研究のクオリティーや具体的目標に向けてコントロールできるのか危惧されたが、平成 1 8 年度の活動をみると、このことにも配慮された研究体制が敷かれ、評価できる。

2. 研究事業全体と関連した項目について

本研究班は平成 1 4 年度から同 1 6 年度の構成で 3 年間の研究を終了している。本研究班では研究対象はそれまでのものを引き継ぎ平成 1 7 年度に新規の研究班をスタートさせた。対象疾患としては下記の疾患を対象としている。

- 1) 特発性間質性肺炎
- 2) サルコイドーシス
- 3) びまん性汎細気管支炎

特発性間質性肺炎の中には後に述べる「呼吸不全に関する調査研究」班の研究とオーバーラップしている研

究テーマもあり、これに関しては研究班の間での調整や研究事業全体からの見直しが引き続き必要である。しかし呼吸不全班が主に機能面からのアプローチを主眼としているのに比較し、本研究班では画像や病理所見がより重視されており、この点を含め他班にも判りやすいようにすべきであると思われた。

サルコイドーシス以外の 2 疾患は重症度・予後不良であることもさることながら、診断や病態も不明で、疾患の定義も未だに混沌としている。この点は本研究事業で扱うべき対象であろう。

サルコイドーシスに関しては一部の病型では重度の難治性を示す。このほど呼吸器関連学会と当該研究班が共同で診断ガイドラインを策定、提示した。このことはガイドライン作りにおける学会との乖離が種々の疾患でみうけられる中、特筆すべきことである。

3. 本研究班は下記の研究方法のいずれかにより行われている。

- 1) 全国調査と疫学調査
- 2) 臨床病態研究
- 3) 動物モデルによる病態基礎研究

スタート当初は全体的に分子生物学的な研究手法を用いた基礎病態の解明に焦点を合わせた班になっていた。しかし平成 1 8 年度になり、疫学調査と臨床病態に関する調査が充実してきたことは評価される。結果とし

て基礎病態研究と疫学・臨床病態研究とのバランスも改善している。

年2回の合同班会議の開催もなされ、各個別研究グループが発表することで班研究の全体像を班員に明かにする努力もみられる。

4. 研究発表について

インパクトの高い雑誌への掲載論文も挙げられているが、これらには本研究事業に依った旨の記載はほとんどない。

D. 結論

研究体制は班全体としてはよく構築されている。特に疫学研究などの全体研究は評価できる。

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

「呼吸不全に関する調査研究」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「呼吸不全に関する調査研究」について評価を行った。

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呼吸器系疾患調査研究「呼吸不全に関する調査研究」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 呼吸器系疾患調査研究に属する「呼吸不全に関する調査研究」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

1. 分担研究班の構成

- 1) 主任研究者 1 名、
- 2) 分担研究者 13 名、
- 3) 研究協力者 6 名。

全体の構成としてはバランスを取りながら分担研究者、協力者を増員している。

2. 研究事業全体と関連した項目について

平成 14 年度から平成 16 年度に 3 年計画の班活動が終了している。現在の班は再スタート 2 年目である。本研究班では呼吸不全という本来的に予後の悪い疾患につき、呼吸機能的なアプローチを行う班である。この面でびまん性肺疾患に関する調査研究班との差別化がなされているとみられる。

3. 具体的な研究対象疾患としては、

- 1) 若年性肺気腫を含む COPD
- 2) 肺リンパ脈管筋腫症 (LAM)
- 3) 肥満低換気症候群・肺泡低換気症候群を含む睡眠時無呼吸低呼吸症候群

D. 考察

患者会サポートを通じた QOL に関する研究から遺伝子異常の検討まで幅広い。日本人の原発性肺高血圧症例のかなりの症例で欧米と同様の BMPR2 候補遺伝子などに遺伝子変異を証明している点は高く評価される。多型分析ではなく変異であることから予後の予知予防に役立つ。

33 種類という多くの研究グループに分かれて調査研究が行われている。前述のようにこの研究班は一部びまん性肺疾患調査研究班とテーマがオーバーラップしているので、この点は整理・調整が必要である。ただし概ね本研究班は機能的な面を扱っていることである程度の整合性はとれていると考えるべきであろうか。今後、社会的要請からも旅行者の長時間座位による下肢深部静脈血栓症と肺梗塞、SARS に関する研究なども含めるべきであろう。

研究発表について

特記事項はない。本研究に基づくことを acknowledge すべきである。

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 — 消化器疾患（難治性肝胆道疾患調査研究班） —

研究要旨 消化器系の難治性疾患克服研究事業のひとつ、「難治性肝胆道疾患調査研究班」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 3 年間にわたって評価した。その結果、今回研究対象疾患として、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、劇症肝炎に加えて原発性硬化性胆管炎が加わることになり、研究班も統合されて、その名称も「難治性肝胆道疾患」となり、以前よりも整合性のあるものとなったことが、特に評価された。ただしこれに対応して、今後は以前にあった研究班の構成員も含めた、班員の再検討が必要である。一方、これらの疾患の唯一の根治的治療法は現在移植であるので、移植についての研究にもう少し重点をおく必要があると考えられた。

A. 研究目的

わが国では、ヘリコバクタピロリや 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。その中で、消化器系の研究事業として、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) 難治性脾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今後は、班の再編成や方向性の転換など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、これらの消化器系の研究班のうちの、難治性肝胆道疾患調査研究班について、上記のような変化に鑑みて、2004- 2006 年の活動について、研究班の研究内容、方向性が妥当なものであるかどうかを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) 今回研究対象疾患として、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、劇症肝炎に加えて原発性硬化性胆管炎が加わることになり、研究

班も統合されて、その名称も「難治性肝胆道疾患」となって、以前よりも整合性のあるものとなった。またこのことによって全体として消化管疾患よりも、肝胆道疾患の研究班が多いという問題点も一部改善された。ただし研究班の構成メンバーは、以前に存在した自己免疫性難治性肝疾患の画期的治療法の開発研究班別のメンバーを加えることも考慮して再編成し、もっと充実したものに必要がある。

- 2) 研究目標の設定については、統一した中長期的な計画がなされており評価できる。
- 3) 発症有病率については、劇症肝炎については正確な把握が可能であり、その努力がなされている。一方原発性胆汁性肝硬変については、受給者から患者数の把握は比較のおこなわれているが、今後、原発性硬化性胆管炎、自己免疫性肝炎もあわせて、新たなサーベイランスの方法を検討することが必要と考えられる。
- 4) 診断基準、重症度分類については、最近は目立った計画はなされておらず工夫が必要である。特に原発性硬化性胆管炎については、IgG4-related disease、自己免疫性膵炎との関連も含めて、難治性膵

疾患研究班との共同作業が期待される。

- 5) 研究は診断、病因病態の解明についてのもが多く、これについては一定の成果がみられている。しかし治療法の開発にむけた研究が少ない印象を受ける。

II. 個々の研究課題についての項目

- 1) 研究計画としては、4疾患に分けて、適切な診断基準、治療基準の策定、発症機序の研究とそれに基づく新しい治療法の確立、などがあげられているが、計画通り十分な進歩が見られているとは言いがたく、これから、という印象を受ける。
- 2) 移植についてはいくつかの研究が見られるが、研究班の班員に、実際に移植の経験が豊富な施設の研究者が必ずしも選ばれていないのは不適切である。移植は本研究班の対象疾患における治療の大きな柱であるので、研究班員の見直しが必要であり、本研究班において、内科的治療と外科的治療の対比検討をおこなう必要がある。
- 3) 研究成果については、その病因、病態についての研究で一定の成果がみられるが、十分とは言えない。
- 4) 上記の成果に基づいた新しい治

療法の開発が待たれる。

- 5) 移植は現行でおこなわれている唯一の根治療法ともいえるので、前述のように、もう少し比重を重くすべきである。
- 6) UDCA の臨床効果についての検討結果が待たれるところである。

III. 研究発表

- 1) 研究発表についてはそれなりの成果が見られるが、治療法など実際の医療に関係するものが少ない。当面移植などの研究にもう少し重点を置いてもよいと考えられる。
- 2) 上記と同様、患者の治療や患者のマネジメントについての研究が少ない。

E. 結論

1. 今回研究対象疾患として、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、劇症肝炎に加えて原発性硬化性胆管炎が加わることになり、研究班も統合され、その名称も「難治性肝胆道疾患」となって、やっと全体的に整合性のあるものとなった。さらにこれによって消化管疾患と比較して、肝胆道系の疾患が研究班として多い、という問題点も一部改善された。
2. 研究班に、以前の自己免疫性難治性肝疾患の画期的治療の開発、研

究班の班員を加えるなどして、構成員の再検討が必要である。

3. 難治性肝胆道疾患（劇症肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎）の唯一の根治的治療法は肝臓移植である。したがって今後移植についての研究にもう少し重点をおく必要があり、構成員も含めて再考が必要と考えられる。

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 — 消化器疾患（門脈血行異常症調査研究班） —

研究要旨 消化器系の難治性疾患克服研究事業のひとつ、「門脈血行異常症調査研究班」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 3 年間評価をおこなった。その結果、1) 特発性門脈圧亢進症、バッドキアリ症候群の疾患定義は明らかであるが、肝外門脈閉塞症については、様々な病因、また発生部位を含んでおりその定義がはっきりしているとは言いがたいことから、研究対象疾患から除外することも検討する必要がある、2) バッドキアリ症候群については膜様狭窄、肝外門脈閉塞症については、肝臓癌や肝硬変症に由来する症例を除くと、血液の凝固異常に関係するものが大半をしめることから、「血液凝固」についての研究班であつかうか、あるいは本研究班に血液疾患の専門家を入れるなどして、研究班の陣容を抜本的に考える必要があると考えられた。

A. 研究目的

わが国では、ヘリコバクタピロリや 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。その中で、消化器系の研究事業として、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) 難治性瘵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今後は、斑の再編成や方向性の転換など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、これらの消化器系の研究班のうちの、門脈血行異常症調査研究班について、上記のような変化に鑑みて、2004- 2006 年の活動について、研究班の研究内容、方向性が妥当なものであるかどうかを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) 本研究班の対象疾患の内、特発性門脈圧亢進症、バッドキアリ症候群については疾患の定義がはっ

きりしているが、肝外門脈閉塞症については、様々な病因、また発生部位を含んでおり、その定義がはっきりしているとは言いがたい。実際欧米の教科書においても疾患単位としては特に取り上げられてはいない。この点についてはここ3年間常に議論されてきた。また患者数も少なく、真の難治性とはいいがたい面もあるので、肝外門脈閉塞症については、対象疾患からは除外することも検討する必要がある。

- 2) 門脈血行異常症についての疫学的調査がおこなわれたが、一般の教科書に書かれている事実以上の新しい知見はあまり見当たらない。もっと病因についても考察できるような調査が望まれる。
- 3) 全国検体保存センターの稼働について記載されているが、何を保存して、何を調べるのかも明らかに記載されていない。
- 4) 診断基準、重症度分類、治療ガイドラインについての取り組みは現時点では見るべきものはない。

II. 個々の研究課題についての項目

- 1) 研究計画については、特に目新しい動きは見られない。
- 2) 研究の目標について、特発性門脈圧亢進症については長期にわたってその病因病態解明の努力が

- 行われて来ているが、残念ながら未だに明らかとなっていない。したがってその発症機序の解明が依然として重要であり、検討が期待される。しかしバッドキアリ症候群については、今後も目立った進展は期待しがたいと思われる。特に血液凝固異常に関連した症例については、「血液凝固異常」という観点から別の研究班で検討されるべきとも考えられる。またバッドキアリ症候群に加えて、肝外門脈閉塞症についても、肝臓癌や肝硬変症に由来する症例を除くと、基本的には血液の凝固異常に関係するものが大半をしめると考えられる。したがって、上述のように別の研究班であつかうか、あるいは本研究班に血液疾患の専門家を入れるなどして、研究班の陣容を抜本的に考える必要がある。
- 3) 疾患の発症機序の解明については、散発的に研究がなされているが、質、量ともに十分とは言いがたい。これは、バッドキアリ症候群など、あつかう疾患から考えることやむをえないとも考えられる。
 - 4) 病因解明についての着実な進歩が期待しがたい状況であり、かつ疾患単位がはっきりしない(特に肝外門脈閉塞症)状態では、行政

への貢献は期待しにくい。

III. 研究発表

- 1) 受理された成果については、その病因解明についていくつか進展がみられるが、全体的には質量ともに満足できるものではない。
- 2) 報告書の最後に研究業績の一覧を示すべきである。
- 3) 研究報告書に症例報告の1例報告を記載するのは適切ではない。
- 4) 班員について、新しい班員を加えて、新陳代謝をはかっているか疑問であり、班員の入れ替えも視野にいれるべきである。

E. 結論

1. 特発性門脈圧亢進症、バッドキアリ症候群については疾患の定義は明らかである。しかし肝外門脈閉塞症については、様々な病因、また発生部位を含んでおり、その定義がはっきりしておらず、一つの疾患単位として研究することが妥当かどうかは疑問の余地がある。したがって肝外門脈閉塞症については、対象疾患からは除外することも検討する必要がある。
2. バッドキアリ症候群は膜様狭窄、肝外門脈閉塞症については、肝臓癌や肝硬変症に由来する症例を除くと、基本的には血液の凝固異常に関係する疾患が大半をしめ

る。したがって、これらは別の「血液凝固異常」についての研究班であつかうか、あるいは本研究班に血液疾患の専門家を入れるなどして、研究班の陣容を抜本的に考える工夫が必要である。

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 — 消化器疾患（肝内結石症調査研究班） —

研究要旨 消化器系の難治性疾患克服研究事業のひとつ、「肝内結石症調査研究班」の研究の方向性、内容について、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 3 年間にわたって評価した。その結果、新たに研究の方向性として、1) 現在の診断治療の現況把握、2) 生活習慣病としての肝内結石症の可能性の追求、3) 基礎的、臨床的な肝内結石および肝内胆管癌の発生機序、治療法、予防法の検討、4) 新しい低侵襲的な診断法を含めた費用効果の良い診断体系の確立、5) 以上の結果を基づく新たな診療指針の改訂、が上げられており、計画について新たな工夫が見られたことが評価された。一方、本研究班から原発性硬化性胆管炎が除外されたが、それ以外の肝内結石症の病因、治療法などに鑑み、本疾患が胆嚢結石症、肝外胆管胆石症と比較して独立した疾患単位であるのか、さらに真に難治性疾患であるのか、という点については今後継続して検討する必要がある。

A. 研究目的

わが国では、ヘリコバクタピロリや 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。その中で、消化器系の研究事業として、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今後は、斑の再編成や方向性の転

換など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、これらの消化器系の研究班のうちの、肝内結石症調査研究班について、上記のような変化に鑑みて、2004- 2006年の活動について、研究班の研究内容、方向性が妥当なものであるかどうかを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) 肝内結石症そのものの定義は明らかであるが、その病態、原因は様々である。また実際の診療面に

において、診断、治療方法について総胆管結石症、胆のう結石症と区別して研究することの必要性については疑問視する意見が毎年あげられた。

- 2) 発症率、また成因、病態に対する調査研究は3年間をとおして十分な症例数とは言いがたく、特に新しい事実は見いだされていない。
- 3) 診断基準、重症度分類についての検討、試みは十分なされているとはいいがたい。
- 4) 治療ガイドラインについても特に検討されていない。
- 5) 病態の解明について目立った進展は見られない。

II. 個々の研究課題についての項目

- 1) 研究項目として、1) 現在の診断治療の現況把握、2) 生活習慣病としての肝内結石症の可能性の追求、3) 基礎的、臨床的に肝内結石および肝内胆管癌の発生機序、治療法、予防法の検討、4) 新しい低侵襲的な診断法を含めた費用効果の良い診断体系の確立、5) 以上の結果をもとにした新たな診療指針の改訂、などが掲げられ、平成17年度はこれにそってワーキンググループの立ち上げが行われた。このような研究計画、方向性は良く整理されてお