200834054A

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２０年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　　千葉　勉

平成２１（２００９）年３月

目　次

I.　構成員名簿…… 1

II.　平成２０年度総括研究報告書…… 5
研究代表者　千葉　勉（京都大学　消化器内科学講座）

III.　事後評価シート…… 11

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…… 19
血液凝固異常症に関する調査研究班…… 23
原発性免疫不全症候群に関する調査研究班…… 26

２．免疫系疾患
難治性血管炎に関する調査研究班…… 30
自己免疫疾患に関する調査研究班…… 33
ベーチェット病に関する調査研究班…… 37

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…… 41
間脳下垂体機能障害に関する調査研究班…… 44
副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班…… 48
中枢性摂食異常症に関する調査研究班…… 52

４．代謝系疾患
原発性高脂血症に関する調査研究班…… 56
アミロイドーシスに関する調査研究班…… 59

５．神経・筋疾患
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…… 64
運動失調症に関する調査研究班…… 69
神経変性疾患に関する調査研究班…… 73
ライソゾーム病(ファブリー病含む)に関する調査研究班…… 77

免疫性神経疾患に関する調査研究班…… 80
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…… 85
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…… 90

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…… 94

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…… 97
急性高度難聴に関する調査研究班…… 100

8．循環器系疾患
特発性心筋症に関する調査研究班…… 103

9．呼吸器系疾患
びまん性肺疾患に関する調査研究班…… 107
呼吸不全に関する調査研究班…… 111

10．消化器系疾患
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班…… 114
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班…… 118
門脈血行異常症に関する調査研究班…… 123
肝内結石症に関する調査研究班…… 128
難治性膵疾患に関する調査研究班…… 133

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班…… 136
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… 139
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…… 142
神経皮膚症候群に関する調査研究班…… 145
重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班…… 148

12．骨・関節系疾患
脊柱靱帯骨化症に関する調査研究班…… 152
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
…… 157

１３．腎・泌尿器系疾患
進行性腎障害に関する調査研究班…… 161

１４．スモン
スモンに関する調査研究班…… 165

Ⅰ．構成員名簿

班構成員

区分	研究者名	所属	職名
研究代表者	千葉　勉	京都大学医学研究科　内科学	教授
研究分担者	稲垣　暢也	京都大学医学研究科　内科学	教授
	田嶼　尚子	東京慈恵会医科大学　内科学	教授
	小池　隆夫	北海道大学医学研究科　内科学	教授
	作田　学	日本赤十字社医療センター　内科学	医員
	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
	岡本真一郎	慶応義塾大学医学部　内科学	准教授
研究協力者	清野　裕	関西電力病院	病院長
	佐々木　敬	東京慈恵会医科大学　内科学	教授
	保田　晋助	北海道大学医学研究科　内科学	助教
	芳賀　信彦	東京大学医学部　リハビリテーション科	教授
	塩島　一朗	千葉大学医学研究院　内科学	准教授
事務局	荒瀬　麻穂	京都大学医学研究科消化器内科学講座	秘書
	根津久美子	東京慈恵会医科大学附属柏病院 糖尿病・代謝・内分泌内科	事務員
経理事務担当者	桑原　博文	京都大学医学研究科　経理・研究協力室	専門職員

Ⅱ．平成２０年度総括研究報告書

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

研究代表者　千葉　勉
京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座　教授

研究要旨

「難治性疾患克服研究事業」の各研究班の活動について、学術的、行政的な観点から評価をおこなった。その結果（1）各研究班間の研究の重なり、あるいは各研究班が担当する疾患の妥当性については、一定改善がおこなわれたが、引き続き検討が必要である。（2）各研究班間で共同研究の動きが見られるが、この点は今後是非推進していく必要がある。（3）本研究事業の対象疾患については、今後も検討が必要である。（4）本研究事業の成果の発表の際には、必ず本研究事業の助成をうけていることを Acknowledge するべきである。（5）疾患の発症率、有病率については、必ずしも正確に把握されていない。今後調査の方法について、「疫学調査研究班」との関連も考慮に入れて全体的に検討する必要がある。（6）診療ガイドライン作成などの評価については数年間の活動を統括的に評価すべきである。（7）本研究事業の成果については、今後国内外において、今後広く公表していく必要がある、といった点が提言された。

研究分担者

稲垣　暢也　京都大学医学研究科
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　北海道大学医学研究科
内科学　教授

作田　学　日本赤十字医療センター医員

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

岡本真一郎　慶応義塾大学医学部
内科学　准教授

研究協力者

清野　裕　　関西電力病院
病院長

佐々木　敬　　東京慈恵会医科大学
内科学　教授

保田　晋助　　北海道大学医学研究科
内科学　助教

芳賀　信彦　　東京大学医学部
リハビリテーション科　教授

塩島　一朗　　千葉大学医学研究院
内科学　教授

A. 研究目的

難治性疾患克服研究事業は、いわゆる難治性疾患と考えられる疾患群について、診断基準や治療ガイドラインの策定、さらに原因や臨床病態の解明などをおこなうことを主な目的としている。またこれらの疾患群の中で、治療に関して特別な配慮のもとに研究を遂行すべき疾患は、特定疾患治療研究事業として取り上げられている。本研究事業の対象疾患の多くは比較的長期にわたって研究班が存続して研究が継続されている。しかしながら難治性疾患も、common disease と同様、疾病の頻度や社会的ニーズが変化し、これを対象とする難治性疾患克服研究事業の対象疾患や研究目的も変化しつつある。したがってこうした変化を的確に把握して、難治性克服疾患研究事業が有効におこなわれるためには、対象疾患および各研究班の研究について、様々な観点から客観的評価をおこなうことが必要である。具体的には、「難治性疾患克服研究事業」における各研究班の臨床調査研究活動につき、学術的および行政的な観点から総合的な評価をおこない、研究活動の方向性をアップデートするのに有用な資料を作成することが必要である。そこで本研究班では難治性疾患克服研究事業における 39 の疾患別臨床研究について包括的な評価をおこない、今後の研究の方向性について提言することを目的とした。

B. 研究方法

（1）各研究班から提出された 2007 年度の報告書、及び各研究班が発表した論文、さらにアンケート調査を資料として各研究班の評価をおこなった。

（2）難治性疾患克服研究事業において作成された評価表を用いて、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て、a) 研究対象として選定している妥当性、b) 診断基準作成の有無、c) 診療ガイドライン作りへの取り組み、d) ロードマップに照らした進捗状況、e) 本研究事業と発表論文の整合性、f) 発表論文の成果、などについて評価した。

（3）それぞれの研究班に対して当班員以外の専門医も含めて複数の評価者による評価をおこない、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 個あるために、合計 10 点、8 点として算出した。

C. 結果と考察

（1）評価の概要について

1）難治性腸疾患のように、最近患者数が急増してきている疾患が存在する。これについては、稀少疾患という点では本事業の対象として残すべきかどうか、議論もあるが、1）未だに十分病因が解明されていない、2）治療法もまだ十分開発されていない、3）難治性で患者の QOL が非常に悪い、などの観点からは本疾患は「難治性疾患」としてまだまだ研究の余地は残されている。こうした疾患については、基本的に研究班として継続させて行く必要があると思われるが、どのような形態で継続していくのかは、今後検討する必要がある。

2）一部には、疾患の特性もあって、かなりの長期にわたって研究の進展（例えば病因病態の解明など）が見られていない領域がある。一方患者数も新規に増加しておらず、病因病態の解明なども一段落ついて、研究グループとしての役割をほぼ終えたと思われる研究班も存在する。

3）研究班間の研究の重なり、またある研究班がその研究をおこなうことの妥当性について、以前から問題点がいくつか見受けられていたが、これについては、例えば「原発性硬化性胆管炎」が「難治性肝胆道疾患」の班に移行するなどの措置がとられたため、以前よりは整合性のとれたものとなってきた。しかしながら同様の問題点はいくつか残存しているため、今後さらなる努力が必要である。

4）複数の研究班が、協力して検討していこうとする試みがなされているが（例えば硬化性胆管炎についての、難治性膵疾患研究班と難治性肝胆道疾患研究グループの共同研究）、今後こうした動きは是非とも推進していくことが重要である。

5）多くの研究班で、論文作成の際に、本研究事業の Acknowledgement が記載されていない。早急な改善が必要である。

6）昨年度において、新しく難治性疾患として研究対象に加えるべき疾患を提言し、一定の変更がなされた。これによって、難治性疾患克服研究事業全体のブラッシュアップも一定程度なされた。しかしながら、未だに現在の研究の対象疾患よりも重要な

疾患も残されている。したがって、各研究班の活動を正確に評価することによって、対象疾患の見直しは今後も継続して行く必要がある。

（2）評価のあり方について

1）発症率、有病率の解析については例年問題となる。実際に各班でアンケート調査をおこなっても、正確な患者数や有病率の把握は困難な場合が多い。また難病の受給者表から算定することも行われているが、これも必ずしも正確なデータとして採用することに問題点も多い。こうしたことから、今後は各班が「疫学調査研究班」と連携をとりながら、発症率や有病率のより正確な情報がどのようにすれば得られるかについて、検討を行う必要がある。

2）診療ガイドラインや治療指針などについては、数年に一度の割合で改定される場合が多いので、この点については、各班における数年間の活動を見た上で、単年度ではなくて、数年間を総括的に評価することが必要である。このためにはその都度各研究班に対して調査を行うことが望まれる。

（3）難治性疾患克服研究事業の成果の公表について

難治性疾患について、国をあげてこのように大規模でかつ系統的総括的な研究をおこなっている例は世界的にも極めて珍しく、本研究事業はそうした意味でも、わが国が誇る医療行政、医療研究体制といえる。したがってこのような研究の成果については、今後国内外に広く公表していくことが重要であると考えられる。さしあたっては、各専門領域の和文雑誌に紹介する、そしてさらにわが国で発行されている英文雑誌（Internal Medicine, J Gastroenterology, Hepatology Research など）への投稿を企画したい。

Ⅲ．事後評価シート

【 事後評価シート（項目Ｉ）研究事業全体に共通の項目 】

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るか　I-1　□

2．発症率、有病率の把握（疫学研究）

・　本邦における発症率・有病率を明らかにする試みがなされているか　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がなされているか　I-2②　□

3．診断基準の策定

・　策定・改訂への取り組みがなされているか　I-3　□

4．重症度分類の策定

・　重症度分類のへの取り組みがなされているか　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、策定、改訂の試みがなされているか　I-5①　□

②　国際的な分類との対比が行われているか　I-5②　□

③　わが国の特殊性への配慮がなされているか　I-5③　□

④　難病情報センターなどへ公表がなされているか　I-5④　□

⑤　関連学会等によるガイドラインとの整合性への努力がなされているか　I-5⑤　□

6．病因・病態の解明

・　未解明の病因・病態を明らかにする研究がなされているか　I-6　□

7．他の研究助成との重複　（本項目は ある（０点）、ない（２点）　とし、重複がある場合はレビュー項目に具体的に記述ください）

・　厚生労働省における他の研究班と、研究対象に重複がみられないか　I-7　□

【　評価シート：　評価企画班班員によるまとめ（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
研究ｸﾞﾙｰﾌﾟ名	（研究代表者名　　）	
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. 病因・病態の解明	7. 重複

得点　　/ 24 点満点

評価企画班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　□

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　□

3．研究計画の進捗状況
　順調に進捗しているか　II-3　□

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　□

5．研究の成果に関して
　① 治療に役立つか　II-5①　□
　② 患者の福祉に役立つか　II-5②　□
　③ 病因の解明に役立つか　II-5③　□
　④ 病態の解析に役立つか　II-5④　□

6．行政への貢献度
　期待できるか　II-6　□

7．研究の倫理性
　遵守されているか　II-7　□

【　評価シート：　評価企画班班員によるまとめ（項目 II）　】

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
研究ｸﾞﾙｰﾌﾟ名	(研究代表者名　　)	
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　】

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. 研究発表の公表（論文等）は十分なされているか　III-1 ☐
2. その発表の質は高いか（発表がない場合は０点）　III-2 ☐
3. 本研究事業の目的に適合する研究発表であるか　III-3 ☐
4. 本研究事業に基づくものであることが記載(acknowledge)されているか　III-4 ☐
5. 明らかな利益相反はないか　III-5 ☐

【 評価シート： 評価企画班班員によるまとめ（項目 III） 】

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
研究ｸﾞﾙｰﾌﾟ名	（研究代表者名 ）	
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	5．利益相反

得点 / 10 点満点

評価企画班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

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
― 血液系疾患（特発性造血障害に関する調査研究班）―

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「特発性造血障害に関する調査研究」が本事業の目的として妥当かどうか、効率的に進捗し研究成果があがったか等について、研究報告書に基づいて調査した。評価にあたっては、本調査研究班で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、原因不明で治療法が確立していない稀少疾患について、その実態の把握、原因の究明、治療法の確立を行ない、患者のQOLおよびその予後を改善することが目的である。本研究班では、各々の調査研究班において、本事業の目的として妥当かどうか、効率的に進捗し研究成果があがったか等について、調査を実施している。本研究では、「特発性造血障害に関する調査研究」班を対象として調査研究内容の評価を行った。

B. 研究方法

「特発性造血障害に関する調査研究」班の平成 17-19 年度総合研究報告書、平成 19 年度総括・分担研究報告書をもとに、本調査研究班で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に基づき、I. 研究事業全体と関連した項目、II. 個々の研究課題、III. 個々の課題、研究発表等の３項目について評価した。

C. 研究結果

I. 研究事業全体に共通の項目(19/22)

・再生不良性貧血、自己免疫性貧血、不応性貧血、骨髄線維症の４疾患の定義は確立している(2)。

・疫学研究に関して発症率・有病率の調査は再生不良性貧血については個人調査票にてなされているが、他疾患ではまだ実施されていない(1)。発症や進展にかかわる環境・遺伝因子の解明については疾患登録も含めて今後の取り組みが必要である(1)。

・診断基準については策定されており、特に不応性貧血(骨髄異形成症候群、MDS)に関してはセントラルレヴュー