

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（難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班）—

研究要旨

消化器系の難治性疾患克服研究事業のひとつ、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」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、今回自己免疫性肝炎、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対象疾患として加わり、研究班の研究分野がより整合性のとれたものとなった点が評価された。また病因病態の解明については、個々の研究で遺伝子多型解析などの試みがいくつか見られるが、個別の研究者がおこなっているために、規模が小さく、今後も十分な成果が得られるかどうか疑問に思われた。こうした遺伝子解析や、環境因子の解析については、班をあげて取り組むことが望ましい。さらに治療法については十分な進展が見られていないが、これらの疾患に対する移植の重要性にかんがみ、もう少し移植研究の比重を大きくする必要性が指摘された。

A. 研究目的

わが国では、ヘリコバクタピロリ感染や肝炎ウイルス感染の蔓延もあって、以前から消化器疾患患者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、癌死亡の上位 2-5 位までを消化器癌が占めているが、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患者の 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、すなわ

ち重症度、治療の困難さ、予後などはここ数年で大きく変化しつつある。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、消化器系の評価班のうちの、難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班について、上記のような変化にかんがみて、研究班の研究およびその方向性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研究、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-2 については、項目がそれぞれお5個、4個あるため、合計10点、8点とした。

C. 研究結果 および D. 考察

I. 研究事業全体に共通の項目

(1) 疾患の定義について: 研究対象として、自己免疫性肝炎(AIH)、原発性胆汁性肝硬変(PBC)、劇症肝炎に加えて原発性硬化性胆管炎(PSC)が加わり、以前より整合性のあるものとなった。

(2) 発症率など: 本邦における発症率は、PBCは2007年に調査がなされ登録数6,676と報告された。PSCは「特定疾患の疫学に関する研究班」との共同調査で、総数1,211であった。劇症肝炎は平成15-18年で702例が報告された。

(3) 環境因子、遺伝因子の調査: 1) 疾病の遺伝因子の解明については、遺伝子多型などについて散発的な解析はあるものの必ずしも十分ではない。班をあげての大規模解析が望まれる。2) PBCについて胆汁酸トランスポーターの多型の解析が進行中であるが、これも今のところ患者数が少なく、規模が小さい。

(4) 診断基準、重症度分類、治療ガイドライン: 1) PSCについては、「難治性膵疾患に関する調査研究班」との共同研究で、自己免疫性膵炎に合併する胆道狭窄との鑑別の診断指針を作成したが、当班の関与が明らかでない。2) その他の進展は見られないが、多変量モデルによる自己免疫性肝炎診断の検証の試みや、劇症肝炎の移植適応ガイドライン作成の試みなどはおこなわれており評価できる。

(5) 病因病態の解明: 1) PBC については、自己免疫応答の機序、さらにそれを応用したアネルギー誘導の試みなど、病因病態の解明、それに基づく治療法開発の試みなど、興味深い進展が見られている。2) AIH、劇症肝炎の病因病態解明については大きな進展は見られていない。

(6) 他の研究助成との重複は特にない。

II. 個々の研究課題について

(1) 研究計画、目標、進捗状況: 研究計画は、調査、ガイドラインの策定の試み、病因病態解明など、比較的バランスよくおこなわれており、臨床、医療にもそれなりに貢献している。研究についても一応の進展が見られる。

(2) 研究代表者の指導性: 上記と関連して代表者の指導性もそれなりに発揮されているが、たとえば環境因子、遺伝因子の解明などについては、研究班をあげての大規模な研究を計画することが望ましい。この点については、各班に共通していえることであるが、扱う疾患が希少疾患であることが多いために、症例の集積が困難であることが多い。したがって、研究を最初に計画した研究者を中心として班全体で研究グループを組むなどの工夫がのぞまれる。

(3) 研究の成果に関して: 1) 治療法の開発、診断マーカーの確立についても、ある研究を土台として、これも班全体

でおこなう計画に広げるといったスタンスがほしい。2) 病因病態の解明の基礎的研究については、少し総花的な印象を受ける。基礎学者も入れる、人数を絞る、など人選にもう少し配慮がほしい。3) 本研究班が担当する疾患については、最近の治療法の進歩が世界的にもあまり見られていない。そうした意味でも、特に最終的な治療法としての、移植についての研究にも力を入れる必要がある。特にPSCについては生体肝移植後の再発が問題となっていることも含めて検討することが望ましい。

(4) 行政への貢献度は目立ったものは見られない。一方研究の倫理性は特に問題は存在しない。

III. 個々の課題、研究発表等に関する評価

(1) 研究発表はPBCについてのものがほとんどで、その質も高いものがある。また基礎的免疫学的データとともに、臨床成績での業績も見られる。逆に劇症肝炎、PSCについては目立った業績はない(これは世界的な傾向であるためやむをえないかも知れない)。

(2) 肝細胞、胆管細胞増殖、分化についての業績も見られるが、疾患とのかかわりについての接点を明確にしないと、本研究班の研究としてはそぐわない。

(3) Acknowledgement はそれなりに記載

されている。明らかな利益相反はない。

以上の他、分担者の比率が協力者に比して少ないが、両者の役割分担はどのようになっているのかが十分明確でない。この点は今後明確にする必要がある。

E. 結論

(1) 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対象疾患として加わり、研究班の研究分野がより整合性のとれたものとなった。

(2) 病因病態の解明については、個々の研究で遺伝子多型解析などの試みがいくつか見られるが、個別の研究者がおこなっているために、規模が小さく、今後も十分な成果が得られるかどうか疑問に思われる。こうした遺伝子解析や、環境因子の解析については、班をあげて取り組むことが望ましい。

(3) 治療法については大きな進展が見られていないが、これら疾患に対する移植の重要性にかんがみ、もう少し移植研究の比重を大きくしても良いと思われる。

| | |
|---------------------|----------------------------|
| 研究班名 | 27. 難治性の肝・胆道疾患 に関する調査研究 |
| 主任研究者名 | 大西 三朗 |
| I. 研究事業全体と関連した項目 | |
| 疾患の定義 (2) | 2 |
| 発症率・有病率の把握 (4) | 2 |
| 診断基準の策定 (2) | 1 |
| 重症度分類の策定 (2) | 1 |
| 治療ガイドラインの策定・改定 (10) | 5 |
| 病因・病態の解明 (2) | 2 |
| 他の研究との重複 (2) | 2 |
| 得点(分子) | 15 |
| 総点(分母) | 24 |
| 100点満点中の点数 | 62.5 |

| | |
|-----------------|------|
| II. 個々の研究課題について | |
| 研究計画の妥当性 (2) | 1 |
| 研究目標 (2) | 2 |
| 進捗状況 (2) | 1 |
| 研究代表者の指導性 (2) | 2 |
| 研究成果 (8) | 6 |
| 行政への貢献度 (2) | 1 |
| 倫理性 (2) | 2 |
| 得点(分子) | 15 |
| 総点(分母) | 20 |
| 100点満点中の点数 | 75.0 |

| | |
|-----------------|------|
| III. 個々の課題・研究発表 | |
| 論文・発表数 (2) | 0 |
| 論文・発表の質 (2) | 1 |
| 事業への適合性 (2) | 1 |
| 事業名の記載 (2) | 2 |
| 利益相反の有無 (2) | 2 |
| 得点(分子) | 6 |
| 総点(分母) | 10 |
| 100点満点中の点 | 60.0 |

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（門脈血行異常症に関する調査研究班）—

研究要旨

消化器系の難治性疾患克服研究事業のひとつ、「門脈血行異常症に関する調査研究班」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、本班の研究領域について、特に特発性門脈圧亢進症、および Budd-Chiari 症候群の病因説明が全世界的に長期進んでいない点が憂慮された。また本研究班の領域については、特に病因病態の説明という観点からは、特発性門脈圧亢進症と Budd-Chiari 症候群の 2 疾患に絞るほうが合理的であり、さらに治療については、病因病態説明とは別立てとして、門脈圧亢進症全体を扱い、血行動態を中心として検討して治療法を確立する、という方向性が望ましいと思われた。さらに肝外門脈閉塞症については、その病因説明は基本的に血液凝固異常の研究が中心となるために、血液凝固班との関係も含めて再検討が必要であると思われた。

A. 研究目的

わが国では、ヘリコバクタピロリ感染や肝炎ウイルス感染の蔓延もあって、以前から消化器疾患患者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、癌死亡の上位 2-5 位までを消化器癌が占めているが、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

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患者の 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、その病因を説明して、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、すなわ

ち重症度、治療の困難さ、予後などはここ数年で大きく変化しつつある。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、消化器系の評価班のうちの、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かんがみて、研究班の研究およびその方向性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研究、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-2 については、項目がそれぞれお5個、4個あるため、合計10点、8点とした。

C. 研究結果 および D. 考察

I. 研究事業全体に共通の項目

(1) 疾患の定義について: 本研究班の対

象疾患のうち、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明らかであるが、肝外門脈閉塞症については、様々な病因、発生部位を含んでおり、特に特定の疾患として定義づける意義は薄い。

(2) 発症率など: 2004年に「特定疾患の疫学に関する研究班」と共同で全国調査がなされた。しかしその後のフォローがなされておらず、コホート研究もなされていない。またその後小規模な疫学調査がおこなわれたが、新しい知見は得られていない。2005, 6年に二次調査、さらに2000-2005年受給者に対する予後調査がおこなわれており努力がなされているが、十分なものではない。

(3) 環境因子、遺伝因子の調査: 遺伝因子の調査については、全国検体保存センターを九州大学に設置して、血液を保存するシステムを確立している。しかし実際にそれを用いた研究成果についてはまだ報告されていない。

(4) 診断基準、重症度分類、治療ガイドラインなど: 2001年に「門脈血行異常症の診断と治療」ガイドラインが作成されている。再び2007年に診断と治療のガイドラインが作成された。ただし肝外門脈閉塞症については、様々な病因があるために、この点については臨床的に有用なガイドラインかどうかは疑問が残る。

- (5) 病因病態の解明: 1) IPH, Budd Chiari 症候群の病因病態についての研究は散発的に見られるが、必ずしも十分ではない。IPH については特有の病態をもつ疾患であり、ある特定の病因の存在が想定されるため、研究の進展が強く望まれるが、実際には全世界的にも研究の端緒がつかめない状況である。一方、Budd-Chiari 症候群は、血液凝固異常症と先天性の膜様狭窄のいずれかが原因の大半であるため、これ以上病因の解明は実際には困難であると思われる。むしろ血液凝固の班での検討が必要であろう。
- 2) 肝外門脈閉塞症についての研究は、1 例報告として、ある凝固因子の異常を認めた、という内容にとどまっており、多くの症例の病因病態を解明する、といった研究とはなっていない。
- 3) 本研究班が担当する疾患は、現時点では、その病因病態解明の部分(特に IPH, Budd-Chiari 症候群)と治療法の確立の部分がある程度解離せざるをえない。すなわち治療法については、門脈圧の低下による胃食道静脈瘤の抑制、さらには出血の防止、出血の治療ということになる。したがって治療グループを別に設けるなど、班の構成を少し工夫することも考えられる。
- (6) 他の研究助成との重複は特にない。

II. 個々の研究課題について

- (1) 研究計画、目標、進捗状況、指導性:
- 1) 2007 年にガイドラインの見直しがおこなわれたことは一定評価できる。
 - 2) 一方全国調査もおこなわれているものの、散発的で継続的なものではない。やはりしっかりしたデータベースを確立して、長期のコホートをおこなうなどの工夫がほしい。
 - 3) 病因、病態の研究は散発的で進展は十分見られない。しかしながらこれについては、上述したように、扱う疾患そのものの問題があると考えられる。
 - 4) 以上より、肝外門脈閉塞症については、血液凝固の班で担当するほうが妥当と考えられる。
- (2) 研究の成果について: 上述のように、全体として十分な研究成果は得られていない。
- (3) 行政への貢献度に特に見るべきものはない。研究の倫理性は特に問題は存在しない。

III. 個々の課題、研究発表等に関する評価

- (1) 研究発表の公表、その質、目的への適合性: 1) 深部静脈血栓症の成因に関する研究発表は 1 研究者からなされている。2) 提出された論文の中には本研究とあまり関係のないものが多い。3) 門脈圧亢進症の血流動態についての発表についてはいくつかの成果が見受けられる。

(2) Acknowledgement は必ずしも十分でない。

(3) 明らかな利益相反はない。

E. 結論

(1) 本班の研究領域については、特発性門脈圧亢進症、および Budd-Chiari 症候群の病因解明が全世界的に長期進んでいない。

(2) 本研究班の領域については、特に病因病態の解明という観点からは、特発

性門脈圧亢進症と Budd-Chiari 症候群の2疾患に絞るほうが合理的である。また治療については別立てとし、門脈圧亢進症全体を扱い、血行動態を中心として検討して治療法を確立する、という方向性が望ましいと考えられる。

(3) 肝外門脈閉塞症については、その病因解明は基本的に血液凝固異常の研究が中心となるために、血液凝固班との関係も含めて再検討が必要である。

| | |
|---------------------|---------------------|
| 研究班名 | 28. 門脈血行異常症に関する調査研究 |
| 主任研究者名 | 橋爪 誠 |
| I. 研究事業全体と関連した項目 | |
| 疾患の定義 (2) | 1 |
| 発症率・有病率の把握 (4) | 1 |
| 診断基準の策定 (2) | 2 |
| 重症度分類の策定 (2) | 1 |
| 治療ガイドラインの策定・改定 (10) | 5 |
| 病因・病態の解明 (2) | 1 |
| 他の研究との重複 (2) | 1 |
| 得点(分子) | 12 |
| 総点(分母) | 24 |
| 100点満点中の点数 | 50.0 |

| | |
|-----------------|------|
| II. 個々の研究課題について | |
| 研究計画の妥当性 (2) | 1 |
| 研究目標 (2) | 1 |
| 進捗状況 (2) | 1 |
| 研究代表者の指導性 (2) | 1 |
| 研究成果 (8) | 3 |
| 行政への貢献度 (2) | 1 |
| 倫理性 (2) | 2 |
| 得点(分子) | 10 |
| 総点(分母) | 20 |
| 100点満点中の点数 | 50.0 |

| | |
|-----------------|------|
| III. 個々の課題・研究発表 | |
| 論文・発表数 (2) | 1 |
| 論文・発表の質 (2) | 1 |
| 事業への適合性 (2) | 1 |
| 事業名の記載 (2) | 2 |
| 利益相反の有無 (2) | 2 |
| 得点(分子) | 7 |
| 総点(分母) | 10 |
| 100点満点中の点 | 70.0 |

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（肝内結石症に関する調査研究班）—

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」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。その結果まず肝内結石症について 2008 年に病型分類、画像診断指針が策定された点は評価できると考えられた。ただし肝内結石症の病因、病態解明については大きな進展は見られておらず、また基礎研究についても、一般的な胆管発癌の研究が中心で、胆石症からの発癌、という観点の研究がみられない点が指摘された。結論として、肝内結石症については、とくにその成因について、胆嚢結石症、肝外胆管結石症とほぼ同様と考えられるため、今後これらを統合した「胆石症の病因病態解明およびその治療法の確立」といったような、新たな研究班の構築が合理的と考えられた。

A. 研究目的

わが国では、ヘリコバクタピロリ感染や肝炎ウイルス感染の蔓延もあって、以前から消化器疾患患者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、癌死亡の上位 2-5 位までを消化器癌が占めているが、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患者の 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、すなわ

ち重症度、治療の困難さ、予後などはここ数年で大きく変化しつつある。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、消化器系の評価班のうちの、肝内結石症調査研究班について、上記のような変化にかんがみて、研究班の研究およびその方向性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研究、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-2については、項目がそれぞれお5個、4個あるため、合計10点、8点とした。

C. 研究結果 および D. 考察

I. 研究事業全体に共通の項目

(1) 疾患の定義について: 肝内結石症そ

のものの定義は明らかであるが、その病因、病態は様々である。しかしながらその病因、病態の解明、診断法、治療法について、胆嚢結石症、肝外胆管結石症と区別して検討する意義はあまりないと思われる。

- (2) 発症率など: 2006年に全国の入院、外来患者を対象に疫学調査がおこなわれ、336例が登録された。一方一次調査からの10年間のコホートでは221例が解析可能であった、胆道癌が5.4%に見られた。
- (3) 環境因子、遺伝因子の調査: 環境因子、遺伝因子の研究については、必ずしも十分な成果は見られていない。
- (4) 診断基準、重症度分類、治療ガイドラインなど: 2008年に、肝内結石症の病型分類、画像診断指針が策定された点は評価される。
- (5) 病因病態の解明: 1)胆管癌の発癌メカニズムについての研究は多く見られるが、その多くは一般的な胆管発癌の研究である。特に胆石症から胆管癌が発症するメカニズムの解明、という視点の研究が望まれる。2)また実際の肝内結石の成因解明を目指した研究があまり見られていないのは残念である。
- (6) 他の研究助成との重複は特にない。

II. 個々の研究課題について

(1) 研究計画、目標、進捗状況、指導性:

1) 疫学調査、画像診断及び病型分類、成因解明、治療法研究、治療指針作成、の各ワーキンググループが組織された点については、今までの研究班を整理しようとする研究代表者の意図と指導性が感じられる。2) そのうち、疫学調査グループでは、全国疫学調査、10年のコホート調査などがなされた。また画像診断グループからは、画像診断の指針が出されるなど、研究の進展がみられるが、環境因子、遺伝因子の解明、病因、病態の解明、という本質的な部分では必ずしも十分な成果は見られていない。3) 上記のとおり、それぞれのグループを整理して研究をすすめるなど、代表者の指導性が伺われるが、対象疾患の性質そのものから、大きな進展は期待しがたいと思われる。4) 肝内結石症の内視鏡的治療法などについては、ほぼ確立した感がある。したがって今後はやはり、臨床的な胆石の性状の診断法、さらに胆石成分に対応した胆石溶解療法などの、内科的治療法(薬物治療)の確立にもっと重点をおくべきである、そのための基礎研究が必要であると思われる。

(2) 研究の成果について: 全体として、治療面、患者の福祉の面、病因解明、病態解析において、大きな進展があまり見られない。これも疾患の性質からある程度やむをえないと思われる。

(3) 研究の倫理性は特に問題は存在しない。

III. 個々の課題、研究発表等に関する評価

(1) 英文の多くは胆管癌についてのものであるが、肝内結石と発癌の関係を見た研究成果が見受けられない。

(2) そのほか、肝内結石の成因などについての業績が少ない。

(3) Acknowledgement の記載が必ずしも十分でない。

(4) 明らかな利益相反はない。

以上より、肝内結石症の成因については、特に「肝内結石」に特化して検討するのではなく、胆石症全体として検討すべき課題と思われる。この点、現在内科的治療(胆石溶解療法)についての進展が十分みられないため、研究の Breakthrough が見当たらない状況にある。しかしながら胆石症の病因解明はいまだになされておらず、現在でもかなり多数の患者が発症している現状を考慮すると、「胆石症の病因病態解明およびその治療法の確立」を目指した研究班を厚生科学研究のひとつとして、是非とも設定する必要があると考えられる。

E. 結論

(1) 肝内結石症について 2008 年に病型分類、画像診断指針が策定された点

は評価できる。

- (2) 肝内結石症の病因、病態解明については大きな進展は見られていない。
- (3) 基礎研究については、一般的な胆管発癌の研究が中心で、胆石症からの発癌、という観点の研究がみられない。
- (4) 肝内結石症については、とくにその成因について、胆嚢結石症、肝外胆管結石症とほぼ同様と考えられるため、これらを統合した「胆石症の病因病態

解明およびその治療法の確立」といったような、新たな研究班の構築が合理的と考えられる。

| | |
|---------------------|-------------------|
| 研究班名 | 29. 肝内結石症に関する調査研究 |
| 主任研究者名 | 跡見 裕 |
| I. 研究事業全体と関連した項目 | |
| 疾患の定義 (2) | 1 |
| 発症率・有病率の把握 (4) | 1 |
| 診断基準の策定 (2) | 1 |
| 重症度分類の策定 (2) | 0 |
| 治療ガイドラインの策定・改定 (10) | 3 |
| 病因・病態の解明 (2) | 1 |
| 他の研究との重複 (2) | 2 |
| 得点(分子) | 9 |
| 総点(分母) | 24 |
| 100点満点中の点数 | 37.5 |

| | |
|-----------------|------|
| II. 個々の研究課題について | |
| 研究計画の妥当性 (2) | 1 |
| 研究目標 (2) | 1 |
| 進捗状況 (2) | 0 |
| 研究代表者の指導性 (2) | 1 |
| 研究成果 (8) | 4 |
| 行政への貢献度 (2) | 1 |
| 倫理性 (2) | 2 |
| 得点(分子) | 10 |
| 総点(分母) | 20 |
| 100点満点中の点数 | 50.0 |

| | |
|-----------------|------|
| III. 個々の課題・研究発表 | |
| 論文・発表数 (2) | 0 |
| 論文・発表の質 (2) | 1 |
| 事業への適合性 (2) | 1 |
| 事業名の記載 (2) | 2 |
| 利益相反の有無 (2) | 2 |
| 得点(分子) | 6 |
| 総点(分母) | 10 |
| 100点満点中の点 | 60.0 |

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
— 消化器系疾患（難治性膵疾患に関する調査研究班） —

研究要旨

平成17-19年度に行われた難治性膵疾患に関する調査研究を対象にして、研究事業全体に関連した項目ならびに個々の研究課題について評価した。確立された概念の疾患である急性重症膵炎、慢性膵炎、膵嚢胞線維症を主な対象として、その病態・診断・治療のための研究を実施している。全体研究において、急性膵炎診断基準や重症度判定基準の改訂、慢性膵炎早期診断法、自己免疫性膵炎臨床診断基準2006を作成し、治療においても急性膵炎初期治療指針の改訂など、多くの成果があがっている。個別研究においても、それぞれの研究レベルは高く、国内外の学術誌に成果が報告されている。

A. 研究目的

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、平成17-19年度に行われた難治性膵疾患に関する調査研究を評価した。

B. 研究方法

研究事業全体に関連した項目として、疾患の定義、発症率・有病率の把握、診断基準の策定、治療ガイドラインの策定・改定、病院・病態の解明、他の研究との重複について、個々の研究課題について、研究計画の妥当性、研究目標、進捗状況、研究代表者の指導性、研究成果、行政への貢献度について、それぞれ評価した。

C. 研究成果

急性重症膵炎、慢性膵炎、膵嚢胞線維症を主な対象疾患としている。全体研究として各疾患の診断や治療などのワーキンググループに研究者が横断的に参加するなど、主任研究者は研究組織を有機的に構築し、平成17-19年度の研究期間においても、診断については、急性膵炎診断基準や重症度判定基準の改訂、慢性膵炎早期診断法、自己免疫性膵炎臨床診断基準2006を作成し、治療においても急性膵炎初期治療指針の改訂など、多くの成果があがっている。また、これらを積極的に公表することで、一般臨床の場で活用されている。ま

た、難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班との共同ワーキングにより、原因不明の硬化性胆炎の分類治療の指針を作成することで、新たな疾患概念を確立しようとしている。自己免疫性膵炎については、韓国の診断基準と比較検討することで、アジア診断基準を作成し、国際的なコンセンサス確立に向けて行動している。膵嚢胞線維症についても、患者数が過去10年間で38名程度と極めて希少であるが、これらの症例を調査することにより、海外との比較ができ、嚢胞線維症の診療の手引ができた。

個々の研究課題についても、研究者が急性重症膵炎、慢性膵炎、膵嚢胞線維症の各疾患を分担し、疾患の病態・診断・治療に貢献する基礎研究・臨床研究を遂行し、着実に研究成果を国内外の学術誌に報告している。個々の研究課題の一部は、すでに全体研究の診断や治療法に応用されているなど、主任研究者は指導性を発揮し、全体研究と個別研究をよく統合している。個々の研究課題は、多くの論文として発表されている。謝辞も適切になされている。

D. 考察

ロードマップをはっきりさせた上で、全体研究と個別研究がそれぞれどのような位置づけにあるかわかりやすい。それぞれが着実な進捗が認められ、全体研究についても、種々の方法でその成果

が公表されており、一般臨床に十分還元されている。また、個々の研究は、すべてある程度以上のレベルをもったものであり、その成果は着実に国内外の学術誌に発表されている。

E. 結論

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、難治性膝疾患に関する調査研究を評価した。確立された概念の疾患を対象に、その病態・診断・治療のための研究を実施している。班研究ならびに個別研究とも、それぞれの研究レ

ベルは高く、国内外の学術誌に成果が報告されている。

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・登録状況

なし

| 研究班名 | 30. 難治性障害に関する調査研究 |
|---------------------|-------------------|
| 主任研究者名 | 大槻 眞 |
| I. 研究事業全体と関連した項目 | |
| 疾患の定義 (2) | 2 |
| 発症率・有病率の把握 (4) | 4 |
| 診断基準の策定 (2) | 2 |
| 重症度分類の策定 (2) | 2 |
| 治療ガイドラインの策定・改定 (10) | 10 |
| 病因・病態の解明 (2) | 2 |
| 他の研究との重複 (2) | 2 |
| 得点(分子) | 24 |
| 総点(分母) | 24 |
| 100点満点中の点数 | 100.0 |

| | |
|-----------------|------|
| II. 個々の研究課題について | |
| 研究計画の妥当性 (2) | 2 |
| 研究目標 (2) | 1 |
| 進捗状況 (2) | 1 |
| 研究代表者の指導性 (2) | 2 |
| 研究成果 (8) | 6 |
| 行政への貢献度 (2) | 2 |
| 倫理性 (2) | 2 |
| 得点(分子) | 16 |
| 総点(分母) | 20 |
| 100点満点中の点数 | 80.0 |

| | |
|-----------------|-------|
| III. 個々の課題・研究発表 | |
| 論文・発表数 (2) | 2 |
| 論文・発表の質 (2) | 2 |
| 事業への適合性 (2) | 2 |
| 事業名の記載 (2) | 2 |
| 利益相反の有無 (2) | |
| 得点(分子) | 8 |
| 総点(分母) | 8 |
| 100点満点中の点 | 100.0 |

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
— 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） —

要旨：本研究班では、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を対象として診断治療ガイドラインを策定した。病因究明に関しては、天疱瘡ではデスマグレイン抗体の病原性が明らかにされた。膿疱性乾癬の原因遺伝子の解析が進行しつつある。臨床面・研究面の両者において大きな成果があがっている。

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20年度の評価は、平成19年度の総括・分担研究報告書、診断治療ガイドラインを主な対象とし、

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、としておもに記述方式で行った。

(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

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。

疫学研究については、それぞれに対する疫学調査が終了している。環境・遺伝因子の解明に関しては、天疱瘡・膿疱性乾癬に関するゲノム解析を行っている。

診断基準に関しては、2008年診断治療ガイドラインを策定した。重症度分類に関しても、上記の中に策定されている。

ガイドラインに国際的な分類との対比は特に記載がないが、わが国における特殊性への配慮は、独自の診断・治療のガイドラインを策定していることで考慮さ

れている。情報公開については、特に記載はない。関連学会ガイドラインとの整合性については、他に該当するガイドラインがなく、評価対象外。

病態解明に関しては、患者検体・動物モデル・in vitro 研究共に、レベルの高い内容で行われている。

II. 個々の研究課題について

研究計画の妥当性に関しては、臨床に直結する疫学調査・ガイドラインの策定が行われたことが評価される。

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。

進捗状況はレベルの高い知見が多く得られている。

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。

研究の成果に関しては、①治療に役立つか；予後調査・治療ガイドラインの策定が行われた。②患者の福祉については、特筆すべき試みはない。③病因究明については、膿疱性乾癬に関してゲノムワイド検索による原因遺伝子も行われている。④病態の解明については、天疱瘡については、動物モデルを用いてDsg3を認識する自己抗体の病原性が示された。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。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。水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症については、症例の遺伝子解析が行われている。

行政への貢献は、特に記載がない。

研究の倫理性は、おおむね遵守されている。

III. 個々の課題、研究発表等に関する評価

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。

発表内容にはおおむね本研究の目的に合致する。

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。

利益相反はないと考えられた。

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える。

E. 結論

「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究」班の平成19年度の活動内容を評価した。

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・登録状況

なし