

研究班名	神経変性疾患に関する調査研究
研究代表者名	中野 今治
I. 研究の計画と取り組み	
疾患の定義・重要性 (2)	2
目標・計画 (2)	2
発症率・有病率の把握 (2)	1
診断基準・重症度分類の策定 (4)	2
治療ガイドラインの策定・改定 (4)	0
難病情報センターなどへの公表 (2)	2
関連学会等との整合性 (2)	1
他の研究との重複 (2)	2
得点(分子)	12
総点(分母)	20
100点満点中の点数	60.0

II. 研究内容と成果について	
研究計画の妥当性 (2)	2
進捗状況 (2)	2
研究代表者の指導性 (2)	2
研究成果 (8)	7
行政への貢献度 (2)	0
倫理性 (2)	2
得点(分子)	15
総点(分母)	18
100点満点中の点数	83.3

III. 研究発表等について	
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)	1
利益相反の有無 (2)	2
得点(分子)	9
総点(分母)	10
100点満点中の点	90.0

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

－ 神経・筋疾患 (ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究班) －

研究要旨

本研究では、最終目標であるライソゾーム患者の予後や QOL の改善を目指して、臨床像の把握、病態の解析、治療法の解析の 3 テーマごとに研究計画を設定した。研究内容の 90%は病態解析を目的とする基礎的研究であり、病態解明に向けて複数の疾患について、遺伝子解析を行った。また、低分子薬物療法、遺伝子治療、ケミカルシャペロン法など新たな治療の開発、マススクリーニング法、新治療法を開発中である。また、ライソゾーム疾患の予後改善に向けた調査研究を推進していく方針である。一方、疫学的研究は行われておらず、正確な患者数は不明である。

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ており、このため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、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。そこで本研究では難治性疾患克服研究事業のうちの「ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究」班の研究について、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) 本研究班から提出された 2008 年度の

報告書、及び本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本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. 研究の計画と取り組みについて、II. 研究内容と成果について、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) 本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行い、平均点を記載した。

### C. 研究結果

本研究では、最終目標であるライソゾーム患者の予後や QOL の改善を目指して、テーマごとに研究計画が設定された。研究内容の 90% は病態解析を目的とする基礎的研究であり、病態解明に向けて複数の疾患について、遺伝子解析が行われた。また、低分子薬物療法、遺伝子治療、ケミカルシャペロン法など新たな治療の開発、マススクリーニング法、新治療法が開発中である。患者会の開催、QOL の調査など福祉と啓発活動も行われた。ホームページを立ち上げ、疾患についての情報を公

表するなど、患者とその家族に対する啓発を深める努力がなされている。

過去に行った調査は回収率が悪かったことから、患者の集積研究は行われたものの、発症率・有病率に関する疫学調査研究は行われていない。本研究班により、診断基準の策定が行われたが、重症度分類はなされていない。

また、国際ライソゾームシンポジウム（平成 21 年 9 月）、日本ポンペ病研究会（平成 21 年 7 月）、国際先天代謝異常学会等国内外の会議が開催され、新しい治療法の可能性、に関心が払われ、ムコリピドーシス、ゴーシェ病など、日本人と欧米人の臨床病型と遺伝子変異の国際比較が検討されている。

### D. 考察

ライソゾーム病は常染色体劣性遺伝形式をとる遺伝性疾患で、ファブリ病、ハンター病、ゴーシェ病など 40 種類の疾患が知られている。正確な疫学データはないが極めて稀な疾患で、平成 13 年に施行された全国調査では 29 疾患 594 名が報告された。本疾患は進行性であり、造血幹細胞移植、酵素補充療法などの治療が行われている。稀有で重要な疾患であり、本研究事業として適切である。

病態解析を目的とする研究 90% を占めたが、臨床に直接役立つものである。疾患によっては、マススクリーニング法、新治療法が開発中であるが、多くは治療に難

渋している。効果的な治療法の更なる開発が期待される。

一方、精度の高い疫学研究に関する個別研究は行われていない。従って、わが国における患者の実態は不明である。本疾患のようなまれな遺伝性疾患の全国調査は、国のレベルでの登録制度が確立していれば、患者のプライバシーの守秘を勘案しつつ、発症率の調査を行うことは困難ではなかろう。

研究の成果については、全体的に英文論文が多いが、学会発表すらない個別研究もある。論文の質も多様である。今後、ライソゾーム病の病態解析や治療法の展望が期待されるだけに、研究班の規模と

比較して受理された研究発表が少ないのが残念である。

#### E. 結論

マススクリーニングにより患者の早期発見する計画が進行中である。従来の造血幹細胞移植や酵素補充療法に加えて、低分子薬物療法、遺伝子治療、ケミカルシヤペロン法などの新たな治療法が開発中である。また、ファブリ病、Sly 病、クラベ病マウスでの iPS 細胞樹立が成功したことは、今後、ライソゾーム病の病態解析、ならびに治療法にとって大きな力となることが予測される。

研究班名	ライソゾーム病(ファブリ病含む) に関する調査研究
研究代表者名	衛藤 義勝
I. 研究の計画と取り組み	
疾患の定義・重要性 (2)	2
目標・計画 (2)	1
発症率・有病率の把握 (2)	0
診断基準・重症度分類の策定 (4)	2
治療ガイドラインの策定・改定 (4)	3
難病情報センターなどへの公表 (2)	2
関連学会等との整合性 (2)	2
他の研究との重複 (2)	2
得点(分子)	14
総点(分母)	20
100点満点中の点数	70.0

II. 研究内容と成果について	
研究計画の妥当性 (2)	1
進捗状況 (2)	2
研究代表者の指導性 (2)	2
研究成果 (8)	8
行政への貢献度 (2)	0
倫理性 (2)	1
得点(分子)	14
総点(分母)	18
100点満点中の点数	77.8

III. 研究発表等について	
論文・発表数 (2)	1
論文・発表の質 (2)	1
事業への適合性 (2)	2
事業名の記載 (2)	0
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

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

—神経疾患(免疫性神経疾患に関する調査研究班)—

研究要旨

本研究班は多発性硬化症、重症筋無力症、フィッシャー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、多巣性運動ニューロパチー、単クローン抗体を伴う末梢神経炎の7疾患および関連疾患を扱っており、範囲が相当に広く、全部を網羅的に扱う事はなかなか難しい。

しかし、研究内容をみると総花的であり、対象領域が広い上に総花的におこなっているのは、厚労科研の意義も薄れるであろう。

1. 初年度は総花的であっても探索作業として許されるが、2年目からはもっと対象を絞り、系統的におこなうべきである。
2. 基礎的な研究は他の科研費を使うべきである。

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ており、このため難治性疾患克服研

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、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。そこで本研究では難治性疾患克服研究事業のうちの「免疫性神経疾患に関する調査研究」班の研究について、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) 本研究班から提出された 2008 年度の報告書、及び本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本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. 研究の計画と取り組みについて、II. 研究内容と成果について、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) 本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行い、平均点を記載した。

## C. 研究結果

### 1. 発症率、有病率の把握について

本研究班は多発性硬化症、重症筋無力症、Guillain-Barre 症候群、フィッシャー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、多巣性運動ニューロパチー、単クローン抗体を伴う末梢

神経炎の 7 疾患及び関連疾患を扱っており、範囲が相当に広範囲である。そのため全部を網羅的におこなうことはかなりの困難をとまなうであろう事は理解できる。

その中で、小児の散在性脳脊髄炎 (ADEM) と多発性硬化症の全国疫学調査 (第一報) がおこなわれた。疾患定義としては International Pediatric MS Study Group による小児 ADEM, MS およびその類縁疾患の提議案を使用している。それによると、3 年間における我が国の小児の推計患者数は单相性 ADEM が約 300 人で、発症頻度は 0.8 人/10 万人年と推定され、また、MS は約 130 人であった。ADEM は国際的に見て高い値で、地域差、人種差の存在が推測され、ロードマップとして二次調査により、詳細な臨床症状、MRI 所見などを検討する。

同じように小児の各疾患についてもどんどんと発症率、有病率の検討を行っていただきたい。

### 2. 疾患の発症や伸展にかかわる因子の調査

調査及び、計画はない。

### 3. 診断基準、重症度分類、治療ガイドラインなどの策定について。

多発性硬化症については、診断基準は 2003 年に改訂されたのが最後で新たにおこなってはいない。重症

分類は総合障害度 (EDSS) と機能別障害度 (FS) の評価基準を援用すれば良いと思われるが、Kurtke らが 1983 年に定めたものである。治療ガイドラインは 2003 年に日本に於いて保険診療に利用可能で、かつ疾患活動の抑制を目的とする免疫療法についての内外の randomized controlled trial のエビデンスを中心にまとめたものがあるが、やや古くなっている。

重症筋無力症については、抗アセチルコリンレセプター抗体以外の抗 MuSK 抗体などがどこでも測定できるようになっている今日、診断基準の古さを感じないではいられない。2002 年以前に策定したものと考えられるが、なるべく早く改訂すべきである。そうしないと、古い認定基準に合致しない重症筋無力症の患者が増加するばかりである。重症度基準としては、8 項目について 4 段階の ADL スケールが示されており、これで一応十分であろう。治療ガイドラインは日本神経治療学会、神経免疫学会が合同で 2003 年に作ったものがあるが、これも新知見を入れて改訂すべきである。

AIDP, CIDP については、2003 年にやはり日本神経治療学会と日本神経免疫学会が合同で作った治療ガイドラインがある。その後の知見

の変化にあわせ、マイナーであろうが、改訂をした方が良い。

#### D. 考察

研究は総花的である。対象領域が広い上に、総花的におこなっているのは、厚労科研の意義もうすれるであろう。

1. 初年度は総花的であっても探索作業として許されるが、2 年目からはもっと系統的におこなうべきである。
2. 基礎的な研究は他の科研費を使うべきである。
3. たとえば、札幌南病院で MS 患者の認知機能障害が (Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis (BRB-N) 日本語版と高い信頼性が得られたとあるが、これを全国的におこなって、確かめるべきと考える。また、MG 胸腺摘出術前のステロイド投与は全身型 MG の胸腺摘出後のクレーゼを抑止する効果があったとやはり札幌南病院から報告があった。これは昔からそう言われてきたことだが、全国的におこない、確かめる必要があると考える。このような方法で研究をおこなうことで、研究の例数が増加し、厚労科研の意義が高いものとなる。これ



が主任研究者のリーダーシップというものである。これは前3年間の主任研究者のリーダーシップのなさをそのまま引きずっているものと同情はできるが、2、3年目は変えて頂きたい。

4. この研究班でリーダーシップを取って、診断基準、治療ガイドラインの改定をどんどん進めていってほしい。今のやり方は初期のSMON研究班と何ら変わることがなく、それぞれが思いつきや自分の研究室の都合でばらばらに研究をおこなっているに過ぎない。したがって、臨床研究の症例数が極端に少ないまま、世界的に発信できないまま終わってしまうきらいがある。
5. たとえば、  
多発性硬化症班  
重症筋無力症班  
Guillain-Barre 症候群班

神経炎班

HAM 班 などとして、それぞれが各学会と連携をとり、発症率、有病率の把握と診断基準、重症度分類、治療ガイドラインなどの改訂にあたるようにすべきである。1年目はこれまでの基準などの問題点を洗い出し、2年目には新知見の積み重ねを、そして3年目には新たな基準を作るようにすれば、3年に一回の割に必要な部分の改訂をすることができる。

#### E. 結論

免疫性神経疾患班について述べた。この班の問題点は各班に共通している要素があり、改善が望まれる。

研究班名	免疫性神経疾患に関する調査研究
研究代表者名	楠 進
I. 研究の計画と取り組み	
疾患の定義・重要性 (2)	2
目標・計画 (2)	1
発症率・有病率の把握 (2)	1
診断基準・重症度分類の策定 (4)	2
治療ガイドラインの策定・改定 (4)	2
難病情報センターなどへの公表 (2)	1
関連学会等との整合性 (2)	2
他の研究との重複 (2)	1
得点(分子)	12
総点(分母)	20
100点満点中の点数	60.0

II. 研究内容と成果について	
研究計画の妥当性 (2)	1
進捗状況 (2)	1
研究代表者の指導性 (2)	0
研究成果 (8)	4
行政への貢献度 (2)	1
倫理性 (2)	2
得点(分子)	9
総点(分母)	18
100点満点中の点数	50.0

III. 研究発表等について	
論文・発表数 (2)	2
論文・発表の質 (2)	2
事業への適合性 (2)	1
事業名の記載 (2)	1
利益相反の有無 (2)	2
得点(分子)	8
総点(分母)	10
100点満点中の点	80.0

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  
—神経疾患 (正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究班)—

研究要旨

難治性疾患克服研究事業のひとつ、「正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究班」について、様々な角度から評価を行った。その結果、AVIMのリスクファクターとして喫煙と耐糖能異常の存在を明らかにした。

研究は互いに関連しあっており、有意義なデータが出ているとともに、主任責任者のリーダーシップが十分に発揮されている。またそのロードマップも明示されている。今後は日本発の研究論文発表が望まれる。

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ており、このため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、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。そこで本研究では難治性疾患克服研究事業のうちの「正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究」班の研究について、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) 本研究班から提出された 2008 年度の報告書、及び本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本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. 研究の計画と取り組みについて、II. 研究内容と成果について、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) 本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行い、平均点を記載した。

## C. 研究結果

### 1. 発症率、有病率の把握について

山形県高富町における 70 歳ののう MRI 検診の追跡調査から preclinical stage と考えられる AVIM (Asymptomatic Ventriculomegaly with features of iNPH on MRI) の研究をおこなった。

神経症状のない高位円蓋部・クモ膜下腔の狭小化をともなう脳室拡大のある高齢者を AVIM と定義した。年間発症率は 0.2% と考えられた。

さらに次の研究ステージとして、2 つの前向き調査研究を計画している。第一に AVIM と iNPH の関係を明らかにする目的で研究班内での前向き調査研究を計画し、登録フォームを作成した。

第二にシャントの効果と安全性を全国的に調査する目的で Japan Shunt Registry (JSR) を計画し、登録フォームを作成した。

これらが次年度よりスタートする予定である。発症率・有病率をダイナミックにしかも全国的に検討する素晴らしい試みである。

### 2. 疾患の発症や伸展にかかわる因子の調査

山形における Population based study でおこなう予定にしている。

### 3. 診断基準、重症度分類、治療ガイドラインなどの策定について。

診断基準、重症度分類、治療ガイドラインは平成 16 年の日本正常圧水頭症研究班において作成した。この改訂に正常圧水頭症班がかかわるべく努力をしている。

#### D. 考察

山形大学第3内科の加藤丈夫はAVIMのリスクファクターとして喫煙と耐糖能異常の存在を明らかにした。耐糖能異常、糖尿病は遺伝要因の他に喫煙が大きな因子であり、喫煙者の発症率は1.44倍、20本未満は1.29、20本以上は1.61である(JAMA2007; 298: 2654)。タバコの本数とAVIMの発症率を比較すると遺伝子によるものか、喫煙によるものか類推できるであろう。さらに日本のHIPOP-OHP studyでは受動喫煙のない非

喫煙者を1とすると、受動喫煙のある非喫煙者は1.81、喫煙者は1.99というデータもある(Hayashino et al. Diabetes Care 2008;31:732)。さらにAVIMとアディポネクチンとの関連も興味深く、糖尿病の専門家も参加するべきである

#### E. 結論

この研究班は以前の湯浅班の頃から、リーダーシップを十分に発揮し、良い研究を世に送り出している。

今後は日本発の研究論文が待たれる。

研究班名	正常圧水頭症の疫学・病態と治療 に関する研究
研究代表者名	新井 一
I. 研究の計画と取り組み	
疾患の定義・重要性 (2)	2
目標・計画 (2)	2
発症率・有病率の把握 (2)	2
診断基準・重症度分類の策定 (4)	3
治療ガイドラインの策定・改定 (4)	3
難病情報センターなどへの公表 (2)	2
関連学会等との整合性 (2)	2
他の研究との重複 (2)	2
得点(分子)	18
総点(分母)	20
100 点満点中の点数	90.0

II. 研究内容と成果について	
研究計画の妥当性 (2)	2
進捗状況 (2)	2
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)	18
100 点満点中の点数	88.9

III. 研究発表等について	
論文・発表数 (2)	1
論文・発表の質 (2)	1
事業への適合性 (2)	2
事業名の記載 (2)	1
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

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

一 神経・筋疾患 (ウィリス動脈輪閉塞症の診断・治療に関する研究班) 一

研究要旨

2003年から2008年度までのもやもや病のデータベースが集計され、もやもや病データベース(1034例)を作成した。また、従来の認定基準に3TMRAを用いた診断を追加し、3次元造影CTAとの比較を行ったところ、いずれも有用であった。新しい診断基準の策定および、SPECTを用いた重症度分類の策定を進めている。

病因究明については、3世代にわたり家族集積性があるもやもや病25家系を対象にした連鎖解析から、常染色体優性遺伝形式をとること、17番染色体長腕にLODScore8.07と強い連鎖領域を認める、などの新知見が得られた。シーケンスによる原因遺伝子の解明と、DNAアレイ法を用いた網羅的遺伝子解析を継続中である。

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ており、このため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、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。そこで本研究では難治性疾患克服研究事業のうちの「ウィリス動脈輪閉塞症の診断・治療に関する研究」班の研究について、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) 本研究班から提出された 2008 年度の報告書、及び本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本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. 研究の計画と取り組みについて、II. 研究内容と成果について、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) 本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行い、平均点を記載した。

## C. 研究結果

本疾患の 1994 年における全国調査をもとにした推定発症率は 0.35 人/10 万人であるが、最近のデータはない。臨床像解析のために、2003 年～2008 度までのもやもや病のデータベースが集計され、もやもや病データベース(1034 例)が作成された。フォローアップ可能な症例が 2 割程度になる懸念から、あらたに長期的なデータベース構築が企画されている。

新たな画像診断の方法として、従来の

認定基準に 3TMRA を用いた診断を追加し、3 次元造影 CTA との比較を行ったところ、いずれも有用であった。また新しい診断基準の策定が進められている。また、SPECT を用いた重症度分類の策定が進められている。

本疾患については、情報センターに公表されており、2009 年 11 月 23 日に市民公開講座「もやもや病研究と臨床の最前線」が開催されるなど、市民に対する啓発活動にも力をいれた。

病因究明としては、3 世代にわたり家族集積性があるもやもや病 25 家系を対象にした連鎖解析から、常染色体優性遺伝形式をとること、17 番染色体長腕に LODScore8.07 と強い連鎖領域を認める、などの新知見が得られた。シークエンスによる原因遺伝子の解明と、DNA アレイ法を用いた網羅的遺伝子解析が継続中である。

## D. 考察

本疾患は 1957 年に脳血管撮影上の特徴がはじめて報告され、1960 年代に疾患概要が確立された原因不明の脳血管疾患であり、家族発症例から遺伝的要因の関与が示唆されている。脳血管撮影で異常血管網を認めるところから、もやもや病とも言われる。本研究事業の対象として妥当な疾患であるが、今後、精度の高い有病率や発症率を検討していくためには、疾患概念のみならず、疾患の定義が必要と



思われる。

本研究は、本疾患の診断治療のガイドラインの策定と標準化のために、1)病因究明、2)進行症例の解析と従来の診断治療法の検証、3)新規治療法の開発、4)日常生活における患者の重要問題の解決について研究が進められた。

本年度の、研究計画は妥当である。進捗状況には疫学調査、病態生理、診断基準、治療指針と明示されている。多くの個別研究の進捗状況は、概ね順調である。特に家族性もやもや病の原因遺伝子の同定は高く評価される。バイパス術の再出血予防に関するRCTの進展が行われているが、その研究成果を、治療法の確立およ

び、患者のQOLと予後の改善につながることを期待される。行政への貢献は、今後明らかになっていくと思われる。

英文・邦文あわせて38論文が報告された。しかし、論文の質が均一でないことが惜まれる。

#### E. 結論

もやもや病の病因について新知見が得られた。今後、全国調査の結果を解析し、本研究事業全体としてのまとめある成果報告がなされることが期待される。全国調査に際しては、本疾患の定義を明確に記載することが必要である。

研究班名	ウィリス動脈輪閉塞症の診断・治療 に関する研究
研究代表者名	橋本 信夫
I. 研究の計画と取り組み	
疾患の定義・重要性 (2)	1
目標・計画 (2)	2
発症率・有病率の把握 (2)	0
診断基準・重症度分類の策定 (4)	2
治療ガイドラインの策定・改定 (4)	2
難病情報センターなどへの公表 (2)	2
関連学会等との整合性 (2)	0
他の研究との重複 (2)	2
得点(分子)	11
総点(分母)	20
100 点満点中の点数	55.0

II. 研究内容と成果について	
研究計画の妥当性 (2)	2
進捗状況 (2)	2
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)	18
100 点満点中の点数	83.3

III. 研究発表等について	
論文・発表数 (2)	1
論文・発表の質 (2)	1
事業への適合性 (2)	2
事業名の記載 (2)	1
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

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  
—視覚系疾患 (網膜脈絡膜・視神経委縮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ひとつ、「網膜脈絡膜・視神経委縮症に関する調査研究班」について、様々な角度から評価を行った。その結果、本研究班は、本研究班は、網膜脈絡膜委縮を来す疾患群(加齢黄斑変性ならびに網膜色素変性症等)ならびに視神経委縮を来す疾患群を対象としている。病因・病態の解明が中心であり、個別の基礎研究のレベルは高いが、2008-2010 年度に、診断基準・重症度分類・治療ガイドライン作成にむけてどのような取り組みをしようとしているかは、はっきりしない。また、謝辞についてもほとんど記載されていない。

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ており、このため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、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。そこで本研究では難治性疾患克服研究事業のうちの「網膜脈絡膜・視神経委縮症に関する調査研究」班の研究について、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) 本研究班から提出された 2008 年度の報告書、及び本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本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. 研究の計画と取り組みについて、II. 研究内容と成果について、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) 本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行い、平均点を記載した。

### C. 研究結果

本研究班は、網膜脈絡膜委縮を来す疾患群(加齢黄斑変性ならびに網膜色素変性症等)ならびに視神経委縮を来す疾患群を対象としている。病因・病態の解明が中心であり、実態調査(疫学・遺伝子診断システムの構築)、病態解明(生化学・モデル動物)、治療法の開発(薬物・遺伝子導入・再生)を目的としている。2005-2007 年度には、加齢黄斑変性の診断基準が作成されたが、2008-2010 年度に、診断基

準・重症度分類・治療ガイドライン作成にむけてどのような取り組みをしようとしているかは、はっきりしない。多施設から得られた網膜色素変性症などの検体を1施設に送付し、原因遺伝子の解析を行う検査集約施設とシステム構築を行っており、成果が得られている。なお、本研究事業に対する謝辞がほとんどない。

### D. 考察

他のグループによって、治療ガイドラインが提唱されているが、学会などとも連携して、一つの基準作成に向けて取り組んでいただきたい。

個々の研究は、病態の解明や治療法の開発に向けた基盤的な研究としてのレベルが高い。多くの論文の謝辞が、文部科学省の科学研究費であることは、これをあらわしているのかもしれない。

### E. 結論

個別の研究レベルは高い。しかし、班としてまとまってする研究としては、原因遺伝子の解析を行う検査集約施設とシステム構築を行っているものの、診断基準や治療ガイドラインの策定、あるいは以前作成したものに対する検証など、どのようにしようとしているのかははっきりしない。