

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 —皮膚疾患(強皮症における病因解明と根治的治療法の開発班)—

研究要旨

難治性疾患克服研究事業のひとつ、「強皮症における病因解明と根治的治療法の開発班」について、様々な角度から評価を行った。その結果、班員構成にはやや皮膚科への偏りがあり今後の検討課題と考えられたが、重症度分類や治療ガイドラインの策定、既存治療の検証や既存薬を用いた新たな治療法の検討など臨床に直結する研究が多く行われている。また一方では遺伝子多型の解析や重症例における遺伝子発現の検討、モデルマウスを用いた検討など病因の検索が行われている。強皮症は皮膚のみならず肺・消化管・心・腎などの多臓器に障害をきたす疾患で、原因究明のための基礎研究と新しい治療法の開発を含めた臨床研究が必要とされる。これらの点から、本研究班の活動内容は有用であると考える。

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「強皮症における病因解明と根治的治療法の開発」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

研究の計画と取り組みについて; 今年度より班長が交代し、東京大学皮膚科・佐藤伸一教授となった。疾患の定義は確立されており、研究のロードマップは設定されている。

発症率・有病率の把握については、2002 年に早期重症例の多施設共同データベースを設立し、フォローアップ

中である。

診断基準は 2004 年提唱の厚労省診断基準案があり問題はないが、重症度分類は 2007 年当班にて改定を行った。

治療ガイドラインは 2007 年に当班によるものが改定された。

研究内容と成果について; 重症例の集計や既存治療の検証・新たな治療の検討など、臨床に役立つと考えられ、レベルの高い研究成果があがっている。

研究成果については、既存治療の効果が検証されている。IRF(IFN regulatory factor) 5, CTGF(connective tissue growth factor) の SNP 解析など遺伝的背景も検討され、病態解析の面では重症化症例における末梢血での遺伝子発現・モデルマウスを用いた接着因子の検討がなされている。

新規治療として、肺線維症に対するシクロフォスファミド、ミゾリピン、シクロスポリンの効果や、血管病変および末期肺線維症に対するエンドセリン受容体拮抗薬の効果、皮膚潰瘍に対する高圧酸素の効果が検証されつつある。

D. 考察

前班長からの研究が引き継がれ、班員は皮膚科系を中心としてバランスよ

くオーガナイズされているが、予後に寄与するのは内臓病変であることから、内科系の研究者を増やした方がよいと考えられる。また、研究分担者の研究の中には症例報告も含まれており、本研究にそぐわない面もあった。

強皮症は皮膚のみならず肺・消化管・心・腎などの多臓器に障害をきたす疾患で、有効な治療法はいまだ発見されていない。候補遺伝子を含めた原因究

明のための基礎研究を病態解明のために継続してゆくことが望ましい。一方で新しい治療法の開発を含めた臨床研究が行われており、本研究班の活動内容は有用であると考ええる。

E. 結論

「強皮症における病因解明と根本的治療法の開発」班の平成 20 年度の活動内容を評価した。

研究班名	強皮症における病因解明と 根治的治療法の開発
研究代表者名	佐藤 伸一
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)	1
診断基準・重症度分類の策定 (4)	4
治療ガイドラインの策定・改定 (4)	4
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)	19
総点(分母)	20
100点満点中の点数	95.0

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)	1
研究成果 (8)	5
行政への貢献度 (2)	0
倫理性 (2)	2
得点(分子)	12
総点(分母)	18
100点満点中の点数	66.7

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)	0
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
—結合組織疾患(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)—

研究要旨

難治性疾患克服研究事業のひとつ、「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」について、様々な角度から評価を行った。本研究班では、混合性結合組織病の予後を規定する合併症である肺高血圧症に重点が置かれ、治療に関しては混合性結合組織病に合併する肺高血圧症に対するステロイドの効果を多施設で検討している。病因究明では、抗 U1RNP 抗体および抗血管内皮細胞抗体の病因的役割の解析や遺伝子多型が検討されている。

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「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

研究の計画と取り組みについて; 班長はこれまで同様、京都大学臨床免疫学・三森経世教授が担当。

混合性結合組織病 (MCTD) の疾患としての定義は本邦では確立されているといえるが、特に米国ではこの疾患概念を認めない専門家も多い。

研究のロードマップは示されているが、発症率・有病率の把握に関する試みは、現在の所みられない。

診断基準は厚労省診断基準が確立 (2003年改訂) しているが、今年度はその検証を行う予定。重症度分類は1996年改定。治療ガイドラインは当班で改定し、MCTD および肺高血圧症の診断基準を検証するワーキンググループを立ち上げ

た。

研究内容と成果について; 肺高血圧症患者の治療に関する多施設共同研究など、臨床に直結する研究であり、進捗状況もおおむね良好。

班員は臨床系 (リウマチ膠原病科・循環器科)・基礎系 (病理・免疫学) 研究者で適切に構成されており、共同研究も行われている。その一例として、抗U1-RNP抗体陽性肺動脈性高血圧症に対するステロイド治療の多施設共同研究を立ち上げた。

病因については、NOS2 の遺伝子多型を検討、また、MCTD の予後を規定する肺動脈性高血圧症の臨床的検討・抗U1-RNP抗体・抗内皮細胞抗体の病原性に関する基礎的検討も行われている。

D. 考察

本研究班はMCTDを対象とし、なかでもその予後を規定する合併症である肺高血圧症に重点が置かれている。混合性結合組織病は、疾患概念としては全世界で認められているとは言い難いが、日本人には比較的多いとされ、肺高血圧症の合併が生命予後に関わる重大な因子であることが分かってきている。今後も我が国における本疾患の臨床的研究を継続することは重要であり、また基礎研究も本疾患に特異的な自己抗体であるU1-RNP抗体の病因に関わる作用機序など、病態解明を目的とした基礎研究も継続してゆくことが望ましい。こうした観点から、本研究班

の活動内容は有効であると考える。

E. 結論

「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」班の平成20年度の活動内容を評価した。

研究班名	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
研究代表者名	三森 経世
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)	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)	4
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)	16
総点(分母)	20
100点満点中の点数	80.0

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)	5
行政への貢献度 (2)	0
倫理性 (2)	2
得点(分子)	13
総点(分母)	18
100点満点中の点数	72.2

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)	0
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

—皮膚疾患 (神経皮膚症候群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、「神経皮膚症候群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、診療科が多岐にわたるといふ問題点はあるが、疫学統計調査に於いて一定の成果が得られている。また、臨床像と予後との相関を検討した検討が幾つかあり、既に策定されている診断基準、治療ガイドライン、重症度分類の改訂を視野に入れた基礎的な資料になると考える。全体的には、各領域においてある程度の進展が確認できるが、診断治療への応用を視野に入れた基礎研究と病態解明に関する研究が多くバランスが取れていない点に加えて、研究の継続性にやや欠ける点を改善し、3つの独立した疾患について、各疾患ごとの研究計画のロードマップを具体的に示すことが望まれる。しかし、評価対象となった疾患はいずれも希少性が高く、そのために治療方針が未だ確立されていないものが多い。当該期間においては、これらの問題を解決すべく診療・治療に関する基礎研究・調査研究が進捗しているが未解決の課題も多く残されており、研究継続の意義を有すると考えられた。

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

較的長年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「神経皮膚症候群に関する調査研究」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

この研究班では神経線維腫症(NF)、結節性硬化症(TS)、色素性乾皮症(XP)を対象とした研究がおこなわれている。診療科が多岐にわたるので疫学統計研究に関しての困難はあるが、NF1 と TS に関しては全国疫学調査するとともに NF1 に関しては定点モニタリング調査が行われており、一定の進展があると評価した。

すべてではないが NF,TS の診断基準、治療ガイドラインが制定されている。NFに関しては重症度分類も設定されているが、改定の計画は記載されていない。しかし、臨床像と予後との相関を検討した検討が幾つかあり、重症度分類を検討する基礎的な資料になる点からは評価できる。

研究の多くは診断治療への応用を視野に入れた基礎研究と病態解明に関するものである。基礎的な研究成果は評価できるが、臨床応用という視点からの将来的な発展性がやや不明確である。また、前回の研究報告との対比に於いて各領域においてある程度の進展が確認できるが、研究の継続性にやや欠ける。

研究業績は質の高いものが多いが、基礎研究が多くかつ班研究に対する acknowledgements は 40%程度の論文にとどまっている。また、本研究とは直接関連のない論文が散見される。研究業績では利益相反に関する問題はないと判断する。

D. 考察

NF1、NF2、TS、XP を対象とした研究班である。今年度は NF の多彩な病態の分子レベルでの解明が着実に成果を上げている点で評価される。班構成の問題はこの研究班だけで解決できる問題ではないが、3つの独立した疾患を対象としており、各疾患の研究計画目標をもう少し具体的に示しそれに向けた研究のロードマップを示すことが必要である。

E. 結論

「神経皮膚症候群に関する調査研究班」について評価を行った。診療科が多岐にわたるという問題点はあるが、疫学統計調査に於いて一定の成果が得られている。

また、臨床像と予後との相関を検討した検討が幾つかあり、既に策定されている診断基準、治療ガイドライン、重症度分類の改訂を視野に入れた重症度分類を再検討する基礎的な資料になると考える。全体的には、各領域においてある程度の進展が確認できるが、診断治療への応用を視野に入れた基礎研究と病態解明に関する研究が多くバランスが取れていない点に加えて、研究の継続性にやや欠ける点を改善し、3つの独立した疾患について、各疾患の研究計画のロードマップを具体的に示すことが望まれる。

研究班名	神経皮膚症候群に関する調査研究
研究代表者名	大塚 藤男
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)	2
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)	1
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)	16
100点満点中の点数	87.5

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)	1
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)	0
倫理性 (2)	2
得点(分子)	10
総点(分母)	18
100点満点中の点数	55.6

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

—皮膚疾患 (重症多形滲出性紅斑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、「重症多形滲出性紅斑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。重症多形滲出性紅斑は皮膚粘膜障害と発熱を伴い 30%は死に至る重篤な疾患であり、視力障害など後遺症が残ることも多い。本研究班では、診断基準・重症度分類・治療ガイドラインの策定も行った。疫学調査もなされており、今後早期診断と有効な治療法の開発を目指す。遺伝的背景を明らかにし、発症を予測しようとする試みもなされつつある。

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「重症多形滲出性紅斑に関する調査研究」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

研究の計画と取り組みについて; 当研究班の班長は愛媛大学感覚皮膚医学・橋本公二教授である。

疾患の定義は確立されており、目標にむけてのロードマップも示されている。

発症率・有病率は全国調査を行っており、診断基準・重症度分類についてはいずれも 2008 年に当班で策定したものである。

治療ガイドラインは 2008 年に改定されており、日本皮膚科学会にも採用されているため整合性には問題がない。

研究内容と成果について; 当班の研究内容は疫学調査・ガイドライン策定など、臨床に直結する内容で、進捗状況も問題ない。

班員は皮膚科・再生医療・遺伝学研究者

で適切に構成され、共同研究・調査も行われている。

今後、ガイドラインに沿った従来治療の効果を検証する方針である。

新たな治療法の開発として、重症例の後遺症治療として培養角膜作成法の改良を検討している。

病因・病態の解明に関しては、患者検体を用いたサイトカイン測定・HLA タイピングが行われている。重症例における EBV の関与が検討され、TEN モデルマウスも確立された。

ゲノムワイド研究も計画されているが、症例数が不十分であることが問題点として残る。

D. 考察

本研究班は診断基準・重症度分類・治療ガイドラインの策定が行われ、今後その検証が行われる予定である。臨床に直結した内容の活動がなされ、病因・病態の解明に関しても臨床献体を用いた研究とモデル動物を用いた研究の両者がなされておりバランスが取れているといえる。重症多形滲出性紅斑は皮膚粘膜障害と発熱を伴い 30%は死に至る重篤な疾患であり、視力障害など後遺症が残ることも多いが、その疫学はほとんど明らかになっていない。本研究班では、まず疫学を明らかにするこ

とを目指し、本疾患の早期診断と有効な治療法の開発を目指す。また、本疾患を発症する遺伝的背景を明らかにしようとする試みもなされており、発症の予測にもつなげたい考えである。以上より、当研究班において重症多形滲出性紅斑に関する研究を継続する意義は充分にあるものと考ええる。

E. 結論

「重症多形滲出性紅斑に関する調査研究」班の平成 20 年度の活動内容を評価した。

研究班名	重症多形滲出性紅斑 に関する調査研究
研究代表者名	橋本 公二
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)	4
治療ガイドラインの策定・改定 (4)	4
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)	20
総点(分母)	20
100点満点中の点数	100.0

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)	4
行政への貢献度 (2)	0
倫理性 (2)	2
得点(分子)	12
総点(分母)	18
100点満点中の点数	66.7

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

—骨・関節系疾患 (脊柱靭帯骨化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、「脊柱靭帯骨化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、発症率・有病率の調査がおこなわれていない点が問題であると考えられた。また原因遺伝子研究は4年以上経つが、サンプルがまだ102ペアしか集まっていない。

報告書には35のOPLL関連の論文が並んでいる。このほとんどが各教室毎の思いつきの研究報告であり、班研究としての態をなしていない。これは3年、あるいは6年前に遡っても言える事である。

主任研究者のリーダーシップのもと、糖尿病科や脳神経外科、神経内科など広い範囲の協力を仰ぐべきと考える。

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「脊柱靱帯骨化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

1. 発症率、有病率の把握について

なされていない。コホート研究をやっているというが、研究報告書には中間報告もでていない。人口の 3% に後縦靱帯骨化がレントゲン上見られ、1986 年の厚生省研究班の報告では 5,818 例の OPLL 患者が登録され、人口 100 万人当たり 63.3 人の発生頻度（登録者 0.0063%）であったが、これは登録された患者のみを対象として判断した統計である。この発表から 23 年経つが、いまだ明らかなデータはない。そもそも後縦靱帯骨化 (OPLL) は人口の 3% すなわち 300 万人以上おり、後縦靱帯骨化症といえるのは何人なのだろうか。有症状率は 20~50% と報告されているが、1970 年から 1993 年頃の報告である。症状があつて、しかも難病に値するのは何%かを至急調べるべきであり、この研究班がやる気を出せばできるはずである。

2. 疾患の発症や伸展にかかわる因子の調査

原因遺伝子研究は 4 年以上経っているが、サンプルが 102 ペアしか集まっていない。これはこの研究班に内在する問題があるのではないか。

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。

2005年に整形外科学会と本研究班
合同で診療ガイドラインが策定され、発
行された。

「具体的な症状については、厚生省
特定疾患／後縦靭帯骨化症調査研究班
昭和50年度報告書 (OJ01706, EV level
7) で、上肢のしびれ・痛み (74%), 項・
頸部痛 (64%), 下肢の腱反射異常 (58%),
上肢の感覚鈍麻 (55%), 上肢の腱反射異
常 (55%) の順に頻度が高く、初発症状
では上肢のしびれ・痛み, 項・頸部痛,
下肢のしびれの順であった。河合らも、
262例の自験例の結果より、項・頸部痛
(69%), 上肢のしびれ・痛み (67%), 上
肢の腱反射異常 (59%), 下肢の腱反射異
常 (57%), 上肢の感覚鈍麻 (56%) の順
に頻度が高く、初発症状は項・頸部痛
(46%), 上肢疼痛・しびれ (39%), 下肢
しびれ・疼痛 (14%), 上肢感覚・運動障
害, 下肢運動障害が10%であるとしてい
る (OJ01000, EV level 7)」が、このう
ち難病に値するのは下肢運動障害であ
ろう。それにしても10%は、30万人以上
ということになる。そして、ここに挙げ
られた文献は1970年～1993年とかなり
古いものばかりである。

手術によってQOLが向上するかと言う
質問に対しては、

「QOLの評価方法については、文献
OJ00204, OJ00336については、介助の有
無, 住宅の改造, 仕事の制約など, 著者
らが定めた独自の評価項目に基づいて
アンケート調査がなされており,
OJ00101ではSF-36で評価, OJ00136では
詳細が定義されていないが, 改築の有無,
介助度などから評価, OJ00298ではうが
い動作, 肩こりの有無, 頸椎の屈曲回旋
動作の不自由さなどを独自に点数化し
て評価していた。

術後の activities of daily living
(ADL),
QOLは術後のJOAスコア, 改善率と関連
がみられ, QOLは手術成績そのものに左
右されることが示された [(OJ00204, EV
level 7), (OJ00336, EV level 7)]. そ
れ以外に, 日常動作に不自由のない患者,
介助してくれる人がいる患者, 感覚障害
のない患者で QOLは高い (OJ00212, EV
level 7) とする報告, また, 下肢機能
は QOLとの関連が高い結果 (OJ00101, EV
level 7) も存在した。当然のことなが
ら, ADLの低下には加齢の影響があり,
重症例ほど年齢が高い傾向も示された
(OJ00101, EV level 7)。

D. 考察

報告書には 35 の OPLL 関連の論文が並んでいる。このほとんどが各教室ごとの少数例の思いつきの研究であり、班研究としての態をなしていないのは 3 年、あるいは 6 年前に遡っても言えることである。

主任研究者のリーダーシップのもと、糖尿病科や神経外科、神経内科など広い範囲の協力を仰ぐべきではないか。

E. 結論

そもそも日本人の 300 万人以上に XP 上で見られ、重篤な症状も 30 万人にあるという疾患を難治研究としておくのはおかしいのではないか。