201024039A

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２２年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　　千葉　勉

平成２３（２０１１）年３月

目　次

I.　構成員名簿…… 1

II.　平成２２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…… 27

２．免疫系疾患
難治性血管炎に関する調査研究班…… 31
自己免疫疾患に関する調査研究班…… 35
ベーチェット病に関する調査研究班…… 39

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…… 43
間脳下垂体機能障害に関する調査研究班…… 47
副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班…… 52
中枢性摂食異常症に関する調査研究班…… 56

４．代謝系疾患
原発性高脂血症に関する調査研究班…… 60
アミロイドーシスに関する調査研究班…… 63

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…… 67
運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究班…… 72
神経変性疾患に関する調査研究班…… 77
ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究班…… 82

免疫性神経疾患に関する調査研究班…… 85
正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究班…… 90
ウイリス動脈輪閉塞症の診断・治療に関する研究班…… 95

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…… 99

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…… 103
急性高度難聴に関する調査研究班…… 107

8．循環器系疾患
特発性心筋症に関する調査研究班…… 111

9．呼吸器系疾患
びまん性肺疾患に関する調査研究班…… 115
呼吸不全に関する調査研究班…… 119

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…… 123
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班…… 126
門脈血行異常症に関する調査研究班…… 132
難治性膵疾患に関する調査研究班…… 137

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…… 144
強皮症における病因解明と根治的治療法の開発班…… 148
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…… 153
神経皮膚症候群に関する調査研究班…… 157
重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班…… 161

12．骨・関節系疾患
脊柱靱帯骨化症に関する調査研究班…… 165
特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療・予防法の開発を
目的とした全国学際的研究班 …… 170

１３．腎・泌尿器系疾患
進行性腎障害に関する調査研究班…… 176

１４．スモン
スモンに関する調査研究班…… 180

Ⅰ．構成員名簿

班構成員

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	千葉　勉	京都大学医学研究科消化器内科学講座	教授
研究分担者	稲垣　暢也	京都大学医学研究科糖尿病・栄養内科学講座	教授
	佐々木　敬	東京慈恵会医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科	教授
	岡本真一郎	慶應義塾大学医学部血液内科	教授
	小池　隆夫	北海道大学医学研究科内科学講座・第二内科	教授
	千葉　厚郎	杏林大学医学部第一内科学講座（神経内科）	教授
	芳賀　信彦	東京大学医学部附属病院リハビリテーション科	教授
	宮坂　信之	東京医科歯科大学医歯学総合研究科膠原病・リウマチ内科学	教授
	山田祐一郎	秋田大学医学部内科学講座内分泌・代謝・老年医学分野	教授
	高橋　良輔	京都大学医学研究科神経内科学講座	教授
	苅田　典生	神戸大学医学研究科神経内科	特命教授
	三森　経世	京都大学医学研究科免疫・膠原病内科学講座	教授
	山本　一彦	東京大学大学院医学系研究科内科学ｱﾚﾙｷﾞｰﾘｳﾏﾁ学	教授
	吉原　博幸	京都大学医学部附属病院医療情報部	教授
	黒田　知宏	京都大学医学部附属病院医療情報部	准教授
	石原　謙	愛媛大学大学院生命環境情報解析部医療環境情報解析学講座	教授
	木村　映善	愛媛大学医学部附属病院医療情報部	准教授
	小林　慎治	愛媛大学大学院医学研究科血液内科学講座	助教
	丸澤　宏之	京都大学医学研究科消化器内科学講座	講師
	妹尾　浩	京都大学医学研究科消化器内科学講座	特任講師
研究協力者	清野　裕	関西電力病院	病院長
	保田　晋助	北海道大学医学研究科内科学講座・第二内科	助教
	藤本　新平	京都大学医学研究科糖尿病・栄養内科学講座	講師
事務局	荒瀬　麻穂 柿谷久仁子	京都大学医学研究科消化器内科学講座	事務補佐員
	根津久美子	東京慈恵会医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科	
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２２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）
平成22年度　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　京都大学医学研究科消化器内科 教授

研究要旨

「難治性疾患克服研究事業」の2009年度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）最近新しい難治性疾患研究班が多数立ち上がったことから、今後はそれらとうまく関連性をもたせて研究して行く必要がある。（2）（1）と関連して、アンケート調査の回収率が急激に低下してきたことから、アンケートによる発症数、発症率の把握には今後限界があるため、全国レベルでの疾患のデータベース化が望まれる（この点については、本研究班のミッションとして、患者臨床個人調査票のデータベース化についての試みを開始している）。（3）ガイドラインや、診療指針などについて、各学会などとの協力関係が次第に構築されつつある。（4）疾患の病因解明のための網羅的遺伝子解析やプロテオミクス解析、薬剤の臨床試験などについては、全般的に規模が小さく、班全体で大規模な研究計画が組まれるべきである。（5）わが国で開発された診断法、治療法について、海外へ発信できる質の高いデータの構築が望まれる。（6）レベルの高い雑誌への掲載が必ずしも多くない。（7）論文作成の際、本研究のAcknowledgementが少なく、また研究報告に関連のない論文の掲載が多数みられる。と言った点が提言された。

研究分担者
丸澤　宏之：京都大学医学研究科
内科学　講師
妹尾　浩：京都大学医学研究科
内科学　講師
稲垣　暢也：京都大学医学研究科
内科学　教授
佐々木　敬：東京慈恵会医科大学
内科学　教授
岡本 真一郎：慶應義塾大学医学部
内科学　教授
小池　隆夫：北海道大学医学研究科
内科学　教授
千葉　厚郎：杏林大学医学部
内科学　教授
芳賀　信彦：東京大学医学部
リハビリテーション科　教授
宮坂　信之：東京医科歯科大学医歯学総合研究科　内科学　教授
山田 祐一郎：秋田大学医学部
内科学　教授
高橋　良輔：京都大学医学研究科
内科学　教授
苅田　典生：神戸大学医学研究科
内科学　教授
三森　経世：京都大学医学研究科
内科学　教授

山本　一彦：東京大学医学研究科
内科学　教授
吉原　博幸：京都大学医学部附属病院
医療情報部　教授
黒田　知宏：京都大学医学部附属病院
医療情報部　准教授
石原　謙：愛媛大学医学部附属病院
医療情報部　教授
木村　映善：愛媛大学医学部附属病院
医療情報部　准教授
小林　慎治：愛媛大学医学研究科
内科学　助教

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における 38 の疾患別臨床研究班の 2009 年度の研究成果報告に対して、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 2009 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. 研究結果と考察

1）各研究班の担当する疾患については、いくつかの改変が進んだ結果、以前よりも有機的で、整合性のある研究グループが増加しつつある。しかしながら未だにより適切な班で担当すべき疾患なども存在しているため、今後さらなる改変が必要であろう。

2）最近になって、新しい難治性疾患の研究班が多数活動を開始しているが、従来の研究班と重複している領域がかなり多い。これらの領域については、これら新しい班と、従来の研究班がうまく連携を取り合って研究を進めて行くことが望まれる。例として、IgG4 関連疾患の班と難治性膵疾患に関する調査研などは、非常にうまく連携を取りながら研究が進行している。

3）疾患の発症数、発症率、患者数などの検討については、種々のアンケート調査がなされているが、患者数の少ない稀少疾患以外はアンケート回収率が10-30%程度にとどまっており、その回収率はここ1年で特に低下してきている。これは難治性疾患の新しい班が増加し、それぞれの班がアンケート調査を行うようになったために、各施設にアンケート調査の依頼が多数寄せられるようになったことが大きな原因である。この点、上記の回収率ではデータとしてほとんど活用できないため、今後アンケート調査に頼らずに、現在の患者個人調査表を全国レベルでデータベース化して、その集計結果を各研究班に還元するシステムの構築が是非とも必要である（この点にいては、本評価班のミッションとして、データベース化についての試みを開始している）。

4）診療ガイドラインや、診断、治療指針などの策定については多くの班で積極的な試みが増加してきている。特に複数の研究班や学会、研究会などが合同で検討して行こうとする流れが定着しつつあるように見受けられる。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）最近、疾患の病因解明のための網羅的遺伝子解析、プロテオミクスの検討がおこなわれるようになってきた。また薬物の治療効果を検討する臨床研究も増加してきている。しかしながらこれらは、単独施設、あるいは数施設の限定した研究となっている場合がほとんどである。その結果症例数が非常に少なく、具体的な成果がえられる可能性は極めて低いと考えられる。今後こうした研究は、研究班全体で取り組むシステムを構築すべきである。また疫学研究、コホート研究も同様に規模を拡充させる必要がある。

6）実際に論文化される研究が少ない。特にレベルの高い雑誌への採択率が全体的に低い。こうした傾向は次第に強くなっているように思われる。本研究の大きな柱として、病因病態の解明、新しい治療法、診断法の開発、という大

きなミッションがあることを再認識すべきと思われる。

7)わが国で開発された診断法、治療法についての研究がいくつかなされているが、これらは日本発信の重要な医療であるにも関わらず、質の高い臨床研究がおこなわれていないために、世界に向けて発信できていないものも多い。これらについては、是非本難治性疾患研究班で、臨床研究計画を立てて実施し、質の高いエビデンスを得て、海外に発信することが望まれる。

8)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。さらに研究報告書に、本研究と関連性のない論文の報告が多数見られる。今後は本研究に関連のある論文に限定すべきである。

D. 結論

(1)最近新しい難治性疾患研究班が多数立ち上がったことから、中心となる38のコアグループも今後はそれらの班とうまく関連性をもたせて研究して行く必要がある。

(2)各班からのアンケート調査の回収率が低下していることから、アンケートによる発症数、発症率の把握には今後限界があるため、全国レベルでの疾患のデータベース化が望まれる(この点については、本研究班のミッションとして、患者個人調査票のデータベース化についての試みを開始している)。

(4)ガイドラインや、診療指針などの策定について、各学会などとの協力関係が次第に構築されつつある。

(5)疾患の病因解明のための網羅的遺伝子解析、薬物臨床試験などについては、一般に規模が小さく、班全体で大規模な研究計画が組まれるべきである。

(6)わが国で開発された診断法、治療法などについて、今後海外へ発信できる質の高いデータの構築が望まれる。

(7)全体としてレベルの高い雑誌への掲載が必ずしも多くない。

(8)論文作成の際、本研究の Acknowledgement が少ない。また難治性研究と関連性のない論文の掲載が多数みられる。

E. 研究発表 および F. 知的財産権の取得状況

本研究では該当なし。

Ⅲ．事後評価シート

【 事後評価シート（項目Ｉ）研究の計画と取り組みについて】

評価者名：

評価年月日：　20　　年　　月　　日

配点：２点（はい）、１点（すこし）、０点（いいえ）

1．疾患の定義および重要性

定義が確立された、また重要な難治性疾患を対象としているか　I-1　□

2．研究の目標、計画

目標達成に向けて、ロードマップ、計画が設定されているか　I-2　□

3．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-3　□

．診断基準や重症度分類の策定　（※本項目は ４点、２点、０点 のいずれかで、採点ください）

診断基準や重症度分類の策定、改訂への取り組みがなされているか　I-4　□

．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 わが国の特殊性への配慮がなされているか　I-5②　□

6．難病情報センターなどへの公表

上記診断基準、重症度分類、治療ガイドラインなどについて難病情報センターなどへ公表がなされているか　I-6　□

7．関連学会等との整合性への努力

関連学会等による診断基準やガイドラインとの整合性への努力がなされているか　I-7　□

8．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

（ただし他の研究班との協力がなされているかどうかも判断の基準としてください）　I-8　□

【　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　20　　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・重要性	2. 目標・計画	3. 発症率・有病率	4. 診断基準・重症度分類	5. 治療ガイドライン	6. 難病情報ｾﾝﾀｰ等への公表	7. 関連学会との整合性	8. 重複

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 I)（ページ数は増やしても良い）

【 事後評価シート 項目 II: 研究内容と成果について 】

評価者名：

評価年月日：　20　　年　　月　　日

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．　研究計画の進捗状況

順調に進捗しているか　II-2　□

3．　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-3　□

4．　研究の成果に関して　（※本項目③のみ、４点、２点、０点　のいずれかで、採点ください）

① 治療に役立つか　II-4①　□

② 患者の福祉に役立つか　II-4②　□

③ 病因・病態の解明に役立つ成果が得られているか　II-4③　□

5．　行政への貢献度

期待できるか　II-5　□

6．　研究の倫理性

遵守されているか　II-6　□

【　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　20　　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 .計画の妥当性	2．進捗状況	3．指導性・連携	4．研究成果	5．行政への貢献度	6．研究の倫理性

得点　　/ 18 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: 研究発表等に関する評価　】

評価者名：
評価年月日：　20　　年　　月　　日

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　20　　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

難治性疾患克服研究事業のひとつ、「特発性造血障害に関する調査研究班」の研究成果について、様々な角度から評価を行った。その結果、再生不良性貧血、自己免疫性溶血性貧血、不応性貧血(骨髄異形成性症候群)、骨髄線維症と広範な疾患を対象として全国規模の調査研究、疫学・病因及び病態研究、診断及び治療研究などを幅広く展開し、さらに日本血液学会、日本小児血液学会などの関連学会と提携をして幅広い研究活動を行っている点は評価される。研究計画はバランスよく立案されており、研究計画の進捗もほぼ順調である。患者個人調査票の内容検討をしている点において、行政への貢献度が高い。研究成果はImpact Factor の高い雑誌に掲載をされている。

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特発性造血障害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2009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