

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、D 考察および E 結論

1. 研究の計画と取り組みについて

- 対象疾患：呼吸不全関連疾患としては次の7疾患を採り上げている。
 - (1) 若年性発症重症 COPD、
 - (2) リンパ脈管筋腫症(LAM)、
 - (3) ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)、
 - (4) 肥満低換気症候群(OHS)、
 - (5) 原発性肺胞低換気症候群(PHS)、
 - (6) 肺動脈性肺高血圧症(PAH)、
 - (7) 慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)
- 肥満低換気症候群は難治性疾患の

要件を満たしていない。これを除けば他の疾患は希少性と重症度から難治度が高く、本研究事業の対象としてふさわしく、研究班としても存在価値が高い。

2. 研究内容と成果について

- すべての疾患に対して、紙ベースの調査から UMIN を介したシステムに切り替え、昨年12月から、これら7疾患の疫学調査を行っている点、診断・治療の均てん化を目指している点は評価できる。
- LAM、LCH、PAH、CTEPH の診断基準に関しては特定疾患の新規採用や改定に伴い、本研究班が中心となり、かつ関係する学会と協力して策定していることは評価される。LAM は日本語の疾患名が今年度の研究期間内に変更された。
- 重症度分類に関しては独立した検討は記録されていないが、COPD に関しては予後に関係する因子の研究が観られる。
- びまん性肺疾患の研究班との調整を行いつつ研究班活動を進めているとのコメントあり。これに期待するものである。特に「びまん性肺疾患に関する調査研究班」の対象疾患としての間質性肺炎や、サルコイドーシスは進行すると呼吸不全に陥り、「呼吸不全に関する調査研究班」の対象にもなる。逆に、「呼吸不全に関する調査研究

班」の対象疾患である LAM はびまん性疾患でもある。「呼吸不全班」の COPD と「びまん性肺疾患班」の肺線維症との合併を両班がどのように協調してまとめていくかが今後の課題、と自ら示している。

3. 研究発表等に関する評価

- 研究論文は数の面でも質の面でもハイレベルにある。
- 研究成果を挙げているが、本研究事業への Acknowledgement は相対的

に少ない。

- 薬物治療に関する研究が含まれているので、利益相反に関しては明確にする必要がある。

研究班名	呼吸不全関する調査研究
研究代表者名	三嶋 理晃
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)	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)	2
他の研究との重複 (2)	1
得点(分子)	15
総点(分母)	18
100点満点中の点数	83.3

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)	2
倫理性 (2)	2
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)	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
— 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） —

研究要旨

難治性疾患克服研究の研究班のうち「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班について様々な角度から評価を行った。その結果、多岐にわたる視点から包括的に2つの難治性炎症性腸管障害に取り組んでおり、各々のプロジェクトが確実に成果を上げていることが確認できた。報告書の記載方法がわかりやすく研究代表者の指導性により研究全体の連携と整合性が十分にとれている班研究であると判断する。

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「難治性炎症性腸管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

潰瘍性大腸炎とクローン病に特化した研究班である。啓蒙・広報・専門医育成、総括的疫学解析、多施設間情報ネットワーク、基礎研究野4つのプロジェクトを掲げ、その各々のプロジェクトにおける明確な目標が設定されている。

疫学調査に関しては、個人調査票に基づく患者数推計を行うとともに、臨床調査個人表の問題点を克服するために研究班としての患者情報登録・予後追跡システムの構築を行い年齢調整有病率の経時的推移が明らかにされている。

潰瘍性大腸炎とクローン病のいずれにおいても2009年に診断指針の改訂がなさ

れている。また、重症度分類に関しては2009年に改訂が行われ、疾患活動性評価指標も作成された。ガイドライン策定は消化器病学会の共同作業で進められており整合性のとれたものとなっている。

診療の指針作成に加え、再発予防を目指した内科的アプローチ、がんサーベイランス、外科治療の改良と予後解析は治療成績の向上に貢献する成果をあげている。また、継続的に市民公開講座、IBD専門医育成などの活動が行われている事は評価される。病態解明においては免疫機構、組織再生修復、腸内細菌、炎症性発がんなどの視点からの病態解明に関するprojectsの進展がみられる。ガイドラインに50%のeffortが割かれ、治療/診療の面での画一化より医療経済面での効率化が期待できる。研究の倫理性に問題はない。

研究班の成果をまとめた論文作成はactiveで質は高く、利益相反に当たる論文はない。

D. 考察、結論

多岐にわたる視点から包括的に2つの難治性炎症性腸管障害に取り組んでいる。各々のプロジェクトの研究内容は適切であり、確実に成果を上げていることが確認できる。報告書の記載方法がわかりやすく研究代表者の指導性により研究全体の連携と整合性が十分にとれていると判断する。

研究班名	難治性炎症性腸管障害 に関する調査研究
研究代表者名	渡辺 守
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)	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)	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

— 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

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」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、(1)重要な疾患についての研究班であり、その存在価値は大きい。(2)ロードマップ、計画はうまくなされているが、実際に活発な活動が期待される。(3)一般医家向けの診療ガイドライン作成の試みが順調にすすんでいる。(4)肝内結石症に対するガイドライン作成が準備中であるが、消化器病学会との共同歩調が望ましい。(5)発症や進展にかかる環境因子や遺伝因子の調査については例数が少なすぎるため、班全体での大規模な調査計画が望まれる。(5)治療、診断などについての臨床研究の規模が小さい。(6)一定レベル以上の雑誌への採択が少ない。(7)提出論文の多くが本研究と直接関連性のないものである。(8)病因病態の解明、それに基づく治療法の開発といった、基礎的、さらには translational research へのこころみが望まれる。(9)論文への本研究費の Acknowledgment が非常に少ない、といった評価がなされた。

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「難治性の肝・胆道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 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 および 考察

I. 研究の計画と取り組み に関する項目

- (1) 自己免疫性肝炎(AIH)、原発性胆汁性肝硬変(PBC)、劇症肝炎

(FH)、さらに原発性硬化性胆管炎(PSC)と、主として免疫反応が関与する難治性の重要な疾患についての研究班であり、その存在価値は大きい。

- (2) 研究班は、AIH, PBC, FH, そして肝内結石症のグループに分かれており、かつそれぞれで診断、治療、疫学、発癌などのグループを構成しており、ロードマップ、計画はうまくなされているが、実際に活発な活動を期待したい。例えば各ワーキンググループからの報告が単一施設のものとなっているのは好ましくない。また AIH においては、診療、診断、治療指針のワーキンググループがそれぞれあるが、もう少し整理したほうが良いと思われる。
- (3) 劇症肝炎、PBC, 自己免疫性肝炎、肝内結石症について、それぞれ発症率、有病率のアンケート調査は以前から継続的になされているが、その回答率は 30-60%と必ずしも高くない。全国調査については、多数の班からの依頼があるために回答率は低下してきている。難治性疾患研究全体としての対策が望まれる。また劇症肝炎など、専門医以外からの報告は少ないと思われ、どの程度の症例が報告されているかは疑問である。
- (4) 劇症肝炎の移植例の調査などは

単一施設ではなく全国レベルでの調査が望ましい。

- (5) 診断基準、重症度分類、治療ガイドライン作成については PBC, AIH, 肝内結石症について一般医家向けの診療ガイドライン作成の計画がなされており、FH, PBC については 2010 年に出版された。肝内結石症については、日本消化器病学会で「胆石症」のガイドラインが作成された。当班では肝内結石症に対するガイドライン作成が準備中であるが、是非消化器病学会と緊密に連絡しながら作成することが望ましい。一方、肝移植適応ガイドラインについては、新しいものが作成された。
- (6) 疾患の発症や進展にかかる環境因子や遺伝因子の調査については、必ずしも十分になされていない。特に遺伝因子の検討については、AIH における COX2, Osteopontin, FOXP3 さらに IL12B, PBC の CPT2 など個別研究として小規模な研究は見られているが、例数が少なすぎる。今後は班全体で、大規模な調査を計画することが望まれる。肝内結石症については、1998 年度の調査に基づいたコホート研究、また上五島地域における長期予後調査、など努力は感じられるが十分な成果とはいいがたい。調査内容、

規模の拡充などの検討が求められる。

- (7) B 型肝炎ウイルスキャリアーの急性増悪の検討や、de novo 肝炎の解析などは、特に前者は多施設共同でおこなっているものの症例数の集積が未だ十分ではない。もともと多くの症例は期待できないと考えられるので、抗ウイルス薬の臨床試験については治療の選択肢をもっと限定すべきではないか？ また HBV ウイルスの解析についても、多施設でおこなって症例数を増加させる必要がある。
- (8) 全体として、劇症肝炎については、症例数が少ないことから特に臨床研究が困難であると考えられる。したがって各個研究でパイロット的な検討をおこなう中で、有望なものについては班全体の課題として取り組むといった工夫が必要である。

II. 研究内容と成果に関する項目

- (1) 診断法の精度の改善、治療法の開発や評価、など臨床に役立つ研究がなされているが、それぞれ個別研究が多い。班をあげての取り組みが望まれる。
- (2) B 型肝炎ウイルスによる再活性化、重症化の調査、治療などについては、学会、移植関係の施設とも協力して、もう少し多施設で規模を広

げて検討する必要がある。

- (3) AIH については、その病因の解明や、それに基づいた治療法の改善に結びつくような成果は必ずしも得られていない。
- (4) PBC については、ガイドライン作成に向けて様々な角度からの検討がなされている。
- (5) 臨床、基礎論文を含めて、英文の一定レベル以上の雑誌への採択が少ない。PBC と Fractalkine の研究など胆道系疾患についての論文が見られるのみである。この規模の研究班としては決して十分とは言えない。
- (6) gp210、セントロメア抗体の検討は、PBC の予後予測マーカーとしての有用性を示しており、価値があると考えられる。
- (7) 肝移植研究については以前より比重が増えているが、肝移植そのものの成績、重症肝疾患治療における位置づけ、さらに PBC, PSC などの成因や病態について、移植を通してえられるデータの班をあげての集積が望まれる。

Ⅲ. 研究発表等についての項目

- (1) 提出された論文の半数以上が本研究と直接関連性のない、アルコール性肝疾患、代謝性肝疾患、単なる胆管癌、ウィルス性などについ

てのものである。

- (2) 病因病態の解明、さらにそれに基づく治療法の開発といった、基礎的、さらには translational research へのところみがさらに望まれる。
- (3) 論文への本研究費の Acknowledgment が非常に少ない。

D. 結論

- (1) AIH, PBC, FH, さらに PSC と、重要な疾患についての研究班であり、その存在価値は大きい。
- (2) 研究班のロードマップ、計画はうまくなされているが、実際に活発な活動を期待したい。例えば各ワーキンググループからの報告が単一施設のものとなっているのは好ましくない。
- (3) 発症率、有病率のアンケート調査は以前から継続的になされているが、その回答率は高くない。全国調査については総じて回答率が低下してきているため、難治性疾患研究全体としての対策が望まれる。
- (4) 劇症肝炎の移植例の調査などは全国レベルでの調査が望ましい。
- (5) 診断基準、重症度分類、治療ガイドライン作成については一般医家向けの診療ガイドライン作成の試みが順調にすすんでいる。特に肝

内結石症に対するガイドライン作成が準備中であるが、消化器病学会との共同歩調が望ましい。肝移植適応ガイドラインについては、新しいものが作成された。

- (6) 発症や進展にかかる環境因子や遺伝因子の調査は必ずしも十分に
なされていない。特に遺伝因子の
検討は小規模な研究は見られるが、
例数が少なすぎる。班全体で、大
規模な調査を計画することが望ま
れる。
- (8) 診断法の精度改善、治療法の開
発など臨床に役立つ研究がなされ
ているが、班をあげての取り組み
が望まれる。
- (9) B型肝炎ウイルスによる再活性化、
重症化の調査、治療などについて

は、学会、移植関係の施設とも協
力して、もう少し多施設で規模を広
げて検討する必要がある。

- (10) 一定レベル以上の雑誌への採
択が少ない。
- (11) 提出論文の多くが本研究と直接
関連性のない、アルコール性肝疾
患、代謝性肝疾患、単なる胆管癌、
ウィルス性などについてのもの
である。
- (12) 病因病態の解明、さらにそれ
に基づく治療法の開発といった、
基礎的、さらには translational
research へのこころみがさらに望
まれる。
- (13) 論文への本研究費の
Acknowledgment が非常に少な
い。

研究班名	難治性の肝・胆道疾患 に関する調査研究
研究代表者名	坪内 博仁
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)	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)	1
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)	2
倫理性 (2)	2
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)	0
事業名の記載 (2)	1
利益相反の有無 (2)	2
得点(分子)	5
総点(分母)	10
100点満点中の点	50.0

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

— 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

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」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、(1)肝外門脈閉塞症については「凝固異常症」として凝固関連の研究班で取り組むか、共同での研究体制が望まれる。(2)個別研究が多く班全体として取り組んでいる課題が少ない。(3)全国患者検体の収集集中化の試みは十分稼働していない。(4)今後はゲノムワイドな遺伝子、SNP、プロテオーム解析などが必要となるため上記の検体収集センターは重要で、その充実、具体的な稼働が強く求められる。(5)2007年に「門脈血行異常症の診断と治療のガイドライン」が改訂されたが、本ガイドラインに対するその後の検証が望まれる。(6)一例報告を報告書に記載するのは適切ではない(7)SERPINC1のSNP解析は症例数が少ない。検体保存センターをうまく稼働するように班をあげての努力が望まれる。(8)本研究と直接関係のない論文が多く提出されている。(9)Acknowledgementの記載が十分ではない。といった評価がなされた。

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う、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「門脈血行異常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 および 考察

I. 研究の計画と取り組み に関する項目

- (1) 本研究班は「Budd Chiari 症候群」「特発性門脈圧亢進症(IPH)」「肝外門脈閉塞症(EHO)」の3疾患を

対象としている。このうち前2者については、患者数が少なく、原因が不明で、いまだ根本的な治療法がないことから、難治性疾患の研究対象として妥当である。しかしながら以前から指摘されているようにEHOについては、病因は様々である。一部の疾患は凝固異常の観点からの病因の解析が可能と考えられるが、むしろ「凝固異常症」として凝固関連の研究班で取り組むか、あるいは共同での研究体制が望まれる。

- (2) 研究は個別研究が多く、班全体として取り組んでいる課題が少ない。全国患者検体の収集、集中化の試みはなされているものの、十分な検体収集は行われていない。班全体の協力体制が必要である。また班研究全体のロードマップ、計画が見えてこない。
- (3) 本研究班の対象疾患は昨今減少傾向にあることから、症例数の集積はそれなりに困難が予想される。また病因病態の解析には最近突破口となるようなトピックがなく、この点からも研究の進展が困難と考えられる。今後はゲノムワイドな遺伝子、SNP、プロテオーム解析などが必要となるが、だからこそ、上記の検体収集センターは重要で、本研究班の核ともなる機能と言える。

したがって本センターの機能の充実、具体的な稼働、が強く求められる。

- (4) 2007年に「門脈血行異常症の診断と治療のガイドライン」が改訂されたが、今後本ガイドラインに対するその後の検証が望まれる。

II. 研究内容と成果に関する項目

- (1) 一例報告を報告書に記載するのは適切ではない。
- (2) 全国から収集された患者検体で、SERPINC1のSNP解析が行われたが、症例数がBCS 13例と少なく、十分な成果とは言えない。今回全国で検体保存センターに収集、保存された検体を使用しているが、検体数が十分集まっていない。上述したように是非本システムがうまく稼働するように班をあげての努力が望まれる。今後は単一遺伝子に限らず、上記のシステムを稼働させて、多数例でゲノムワイドな検討をおこなうべきである。
- (3) 病理学会に登録されたIPH症例327例の解析、さらに2001-2008年の臨床調査個人票から更新情報が得られた44例について解析がなされている。
- (4) IPHについてプロテオーム解析がおこなわれているが、症例、正常対象それぞれ何例でおこなわれた

のかの記載がない。また本試験が、Discovery, Verification, Validationのいずれのphaseの研究なのかも定かでない。こうしたプロテオーム解析については、疾患、対象群30例ぐらいで解析する必要がある。

- (5) IPHにおけるEndothelial to Mesenchymal transitionの研究はユニークであり、研究成果が着実にでている。また抗血管内皮細胞抗体の測定も興味深いが、明らかにIPHで陽性率が高いのかどうかは今回の検討では結論は得られていない。もっと症例数を増やして検討することが必要である。さらにその診断的、病因的意義についてもつめる必要がある。

III. 研究発表等についての項目

- (1) 肝癌、移植など、本研究と直接関係のない論文が多く提出されている。
- (2) ただ、門脈圧亢進症に対する手術について、また血栓凝固についていくつかの業績が見られる。
- (3) Acknowledgementの記載が十分ではない。

D. 結論

- (1) 「Budd Chiari 症候群」「特発性門脈圧亢進症(IPH)」「肝外門脈閉塞症(EHO)」を対象としているが、EHOに

- については「凝固異常症」として凝固関連の研究班で取り組むか、共同での研究体制が望まれる。
- (2) 個別研究が多く班全体として取り組んでいる課題が少ない。全国患者検体の収集集中化の試みは、十分稼働していない。
 - (3) 今後はゲノムワイドな遺伝子、SNP、プロテオーム解析などが必要となる。したがって上記の検体収集センターは重要で、本研究班の核ともなる機能であるため、その充実、具体的な稼働が強く求められる。
 - (4) 2007年に「門脈血行異常症の診断と治療のガイドライン」が改訂されたが、今後本ガイドラインに対するその後の検証が望まれる。
 - (5) 一例報告を報告書に記載するのは適切ではない。
 - (6) SERPINC1のSNP解析は症例数が少なく、十分な成果とは言えない。検体保存センターをうまく稼働するように班をあげての努力が望まれる。
 - (7) IPHについてプロテオーム解析がおこなわれているが、症例、正常対象それぞれ何例でおこなわれたのかの記載がない。
 - (8) 本研究と直接関係のない論文が多く提出されている。
 - (9) Acknowledgementの記載が十分ではない。

研究班名	門脈血行異常症に関する調査研究
研究代表者名	森安 史典
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)	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)	1
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)	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)	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)	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)	1
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

— 消化器疾患（難治性膵疾患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、「難治性膵疾患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、(1) 嚢胞性繊維症 (CFTR) については今後グループとして研究を進めるかどうかについては検討の余地がある。(2) ガイドライン策定、疫学研究、臨床的研究、基礎的研究などが有機的に計画されており、指導性、ロードマップ、研究計画はうまくなされている。(3) 「急性膵炎重症度判定基準」「慢性膵炎診療ガイドライン」の策定にあたっては、日本膵臓病学会、日本消化器病学会などとの共同でなされ、様々な工夫努力がなされている。(4) 自己免疫性膵炎については、「IgG4 関連全身硬化性疾患」研究班と共同で研究をおこなうことが望ましい。(5) DPC 算定額と実際の医療費の調査など厚生行政に役立つ検討がおこなわれている。(6) 疾患の遺伝子研究については班全体で検体を収集する工夫がほしい。(7) わが国から提唱された検査法、治療法については、わが国でその有用性などの検討をおこなう必要があるので、班をあげて RCT をおこなうなどの研究体制が強く求められる。(8) 自己免疫性膵炎はわが国から発信されたものなので、特に病因病態にせまる研究が望まれる。(9) 現在「慢性膵炎」診断のための適切な機能検査がないため、その開発に力をそそぐべきである。(10) 急性膵炎の重症化や、慢性膵炎の病因や病態の解析について、世界に通用する成果を出す努力が望まれる。(11) 本研究班の研究と関係のない業績が時々見られる。(12) 英文論文は多く、研究活動が活発であることを物語っている。特に自己免疫性膵炎の業績が目立つ。(13) 論文への本研究費の Acknowledgment が非常に少ない。といった評価がなされた。

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「難治性膵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 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 および 考察

I. 研究の計画と取り組み に関する項目

- (1) 重症急性膵炎、慢性膵炎、自己免疫性膵炎、膵嚢胞性繊維症の4つのグループで成り立っている。前 3 者については、新しい疾患概念として注目を集めている自己免疫性膵炎を別立てとして、有機的な班構成となっているが、嚢胞性繊維症についてはわが国での発症率は極めて低く、また欧米ではその病因病態もほぼ明らかとなっているので、今後独立したグループとして研究を進めるかどうかについては検討の余地があると考えられる。
- (2) 上記 CFTR については、疾患そのものは小児科領域の人も入れて、別の研究班とし、一方 CFTR 遺伝子の慢性膵炎への関与については、「慢性膵炎」に組み入れて研究することも考えられる。
- (3) 研究全体としては、それぞれのプ

プロジェクトについて、ガイドライン策定、疫学研究、臨床的研究、基礎的研究などが有機的に計画されており、班長の指導性、ロードマップ、研究計画はうまくなされている。

- (4) 発症率、有病率などの調査については、一次、二次調査を実施するなど、努力が見られているが、回答率はやはり必ずしも高くはない。
- (5) 2009年に「急性膵炎重症度判定基準」が正式採用されている。また「慢性膵炎診療ガイドライン」についても2009年に策定された。これらの策定にあたっては、日本膵臓病学会、日本消化器病学会など、他学会との共同でなされており、その間様々な工夫、努力がなされている。さらに「膵化性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン」「自己免疫性膵炎診療ガイドライン」も2009年に策定されている。
- (6) 自己免疫性膵炎については、本研究班の3本柱の一つとなっているが、上記4.の疫学調査や、5.の「自己免疫性膵炎診療ガイドライン」の策定なども含めて、「IgG4 関連全身硬化性疾患」研究班とも歩調をあわせて、共同で研究をおこなうことが望ましい。
- (7) 上記の CFTR について、全国調査のための一時調査票を郵送したとあり、その集積が今後おこなわれ

る予定となっている。ただし CFTR 遺伝子検索への協力をどのように得るか、またどこでどのように行うか、については具体的に記載されていない。せっかく行うのであるから、是非多数例の検体の集積を期待したい。

II. 研究内容と成果に関する項目

- (1) DPC 算定額と実際の医療費の調査など、厚生行政に役立つ検討がおこなわれている。
- (2) 2008年に策定された「急性膵炎重症度判定基準」の検証をおこなうなど、策定した診断基準の評価がなされ、また全国調査集計の活用がうまくなされている。
- (3) CFTR 遺伝子検索をはじめ、疾患の遺伝子研究については、班全体で検体の収集が行えるような工夫がほしい。
- (4) 記載されているように、CRAI はわが国から提唱された治療法なので、その有用性については是非ともわが国で検証すべき問題である。すでに保険適応となっており、RCTの計画がなされているが、十分とは言えない。班をあげての研究体制が強く求められる。
- (5) 重症急性膵炎における perfusion CT の活用、また ADAM13 活性の検討など、わが国発信のすぐれた