

研究が見受けられる。これらの研究についてはさらなる発展を期待したい。

- (6) 自己免疫性膵炎についての各個研究は、病理学的検討などの優れたものも見られるが、全体に焦点が定まっていない。本疾患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の集積が望まれる。
- (7) 慢性膵炎の遺伝子検索については、網羅的な SNP 解析などを計画するとともに、班全体として取り組み、症例数を増加して検討することが望まれる。
- (8) 慢性膵炎に対する経口蛋白分解酵素阻害薬の実態調査が行われているが、これもわが国独自の治療法であるが、その有用性に対する十分な Evidence は確立されていないとは言えない。したがって是非とも本研究班で、質の高い前向き臨床研究や、多数例による長期予後調査をおこなうべきである。それとともに、現在「慢性膵炎」診断のための適切な機能検査がないという問題点があるため、この点に力をそそぐべきと考えられる。
- (9) 尿中 Trypsinogen2 と TAP の測定については、特に ERCP 後膵炎の際の有用性について検討されるべきではないか？ またせっかく簡便

な検査として期待されているので、学会間で別々に臨床研究を計画するのではなく、本研究班としても all Japan でまとめあげる努力が望まれる。

- (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、かならずしも質の高い臨床、基礎研究がなされているわけではない。わが国全体としてはそれなりに成果が得られているので、班員の構成を変えるなどして、世界に通用する成果を出す努力が望まれる。

Ⅲ. 研究発表等についての項目

- (1) 業績については、総説と原著を別に記載するのが望ましい。
- (2) 本研究班の研究とまったく関係のない業績が時々見られる。
- (3) 英文論文は、臨床、基礎ともに多く、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。
- (4) 膵炎の病因遺伝子の解析などについては、一定の成績が得られているが、やはり班として症例数を増やして、わが国全体としてのゲノムワイドな検討をおこなうことが望まれる。
- (5) 論文への本研究費の Acknowledgment が非常に少ない。

D. 結論

- (1) 4つの疾患グループで成り立っており有機的な班構成となっているが、嚢胞性繊維症 (CFTR) についてはわが国での発症率は低く、欧米では病因病態もほぼ明らかとなっているので、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。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。
- (2) それぞれの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、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、他学会との共同でなされ、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。
- (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の収集が行えるような工夫がほしい。
- (7) 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。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) 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研究が見受けられる。これらの研究についてはさらなる発展を期待したい。
- (9) 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の集積が望まれる。
- (10) 慢性膵炎の遺伝子検索については、網羅的な SNP 解析などを計画するとともに、班全体として取り組み、症例数を増加して検討することが望まれる。
- (11) 慢性膵炎に対する経口蛋白分解酵素阻害薬投与もわが国独自の治療法であるが、十分な Evidence は確立されていない。本研究班で、質の高い前向き臨床研究や、多数例による長期予後調査をおこなうことが期待される。
- (12) 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。
- (13) 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、かならずしも質の高い臨床、基礎研究がなされているわけではない。班員の構成を変えるなどして、世界に通用する成果を出す努力が望まれる。
 - (14) 業績については、総説と原著を別に記載するのが望ましい。
 - (15) 本研究班の研究とまったく関係のない業績が時々見られる。
 - (16) 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。
 - (17) 膵炎の病因遺伝子の解析などについては、班として症例数を増やして、わが国全体としてのゲノムワイドな検討をおこなうべきである。
 - (18) 論文への本研究費の Acknowledgment が非常に少ない。

研究班名	難治性瘰疾患に関する調査研究
研究代表者名	下瀬川 徹
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)	3
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)	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)	2
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)	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・結合組織疾患（稀少難治性皮膚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、「稀少難治性皮膚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。本研究班では天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症、魚鱗癬様紅皮症を調査対象疾患とし、臨床に直結した疫学調査・診断基準・重症度分類・TNF α 阻害剤など新規治療を組み入れた治療ガイドラインの策定が積極的に行われている。症例レジストリによる治療効果・予後・合併症の把握も試みられており評価できる。病因・病態の解明に関しては、疾患感受性遺伝子の解析や天疱瘡における自己抗体の病原性が検討されておりレベルの高いものがある。特に臨床面が積極的であり、今後も方向性を保って継続されるべき研究である。

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「稀少難治性皮膚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 D. 考察

【研究の計画と取り組みについて】

- (1) 天疱瘡・膿疱性乾癬・表皮水疱症・魚鱗癬様紅皮症といずれも難治性の皮膚疾患を対象としており、班体制で研究を継続すべき領域であると考えられる。
- (2) それぞれのグループに関する目標設定がなされている。天疱瘡に関しては、マウスモデルを用いた病態解明・遺伝的背景の解明・国際的に通用する診療ガイドラインの策定が、膿疱性乾癬

に関しては、薬剤感受性遺伝子の解析や TNFα 阻害剤を組み入れた膿疱性乾癬診療ガイドラインの作製が、表皮水疱症に関しては新たな遺伝子変異の検索および幹細胞移植の有効性と安全性の確認、遺伝子導入を行った培養皮膚の治療応用の可能性が、魚鱗癬様紅皮症に関しては、全国実態調査が目標とされた。

- (3) 発症率・有病率に関する調査では、2009 年までに 950 科に対するアンケート調査を行った。さらに、Website を使用した疫学調査が開始された。
- (4) 診断基準に関しては、対象疾患すべてに対して当研究班で策定した。
- (5) 診療ガイドラインの策定・改訂が継続的に行われており、2010 年には TNFα 阻害剤を組み入れた膿疱性乾癬診療ガイドライン・国際的重傷度分類に基づく天疱瘡の診療ガイドラインが策定された。我が国独自のものであり、特殊性への配慮はなされている。
- (6) 難病情報センターへの公表に関しては、班研究の成果や診療ガイドラインが公開されている。
- (7) 関連学会との整合性に関しては、当班で策定した診療ガイドラインが皮膚科学会の承認を得ており、重複などの問題はない。
- (8) 他の研究助成との重複はない。

【研究内容と成果について】

- (1) 当研究班の活動内容は、疫学調査・診療ガイドラインの策定など臨床に直結するものと、遺伝背景や病態解明を主体とした研究の両者とも積極的に行われている。
- (2) 病因抗体の力価を測定する新たな ELISA の開発など研究成果が臨床に生かされつつある。
- (3) 構成員には皮膚科教室の研究者がほとんどを占めるが、基礎系の研究者も含まれておりよく構成されている。
- (4) 研究成果に関して、治療に直接役立つ診療ガイドラインの策定・改訂が積極的に行われている。症例レジストリによる治療効果・予後・合併症の把握は、将来的に患者福祉に役立つと思われる。病因・病態解明に関する研究成果に関してはレバルの高いものが多く、天疱瘡に関しては、モデルマウスを用いた自己抗体の病原性解析、遺伝的背景の解析、病原性抗体を測定する ELISA の開発、IVIg の有効性などの成果があった。膿疱性乾癬に関しては、炎症増幅機序に関する知見、遺伝的背景として GPCR, HLA class I 領域遺伝子などの異常が明らかになった。表皮水疱症に関しては、疾患モデルマウスを用いた遺伝子導入治療が検討され、一定の効果を認めた。
- (5) 現時点で行政には直接貢献しないが、将来的には症例レジストリなどが役立つと思われる。

- (6) 一部の臨床研究に、倫理委員会における承認の有無の記載がないものがあった。

【研究発表等に関する評価】

量的に十分な研究成果があがっているが、質に関しては一部に高いものがあるが全体としてまずまずのレベルに止まる。

論文の中には本事業に関連のないものも多い。

研究事業名の記載に関しては、アンケートによる自己申告で 148 論文中 31 (21 %)にとどまった。

TNF 阻害剤の治療効果に関する研究等を含む場合、データの出所や企業との利益相反について明記すべきと考える。

E. 結論

本研究班では天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症、魚鱗癬様紅皮症を調査対象疾患とし、臨床に直結した疫学調査・診断基準・重症度分類・TNF α 阻害剤など新規治療を組み入れた治療ガイドラインの策定が積極的に行われている。症例レジストリによる治療効果・予後・合併症の把握も試みられており評価できる。病因・病態の解明に関しては、疾患感受性遺伝子の解析や天疱瘡における自己抗体の病原性が検討されている。臨床面が積極的であり、今後も方向性を保って継続されるべき研究である。

研究班名	稀少難治性皮膚疾患 に関する調査研究
研究代表者名	岩月 啓氏
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)	5
行政への貢献度 (2)	1
倫理性 (2)	1
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)	1
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)	1
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

—皮膚・結合組織疾患（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」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、班員構成にはやや皮膚科への偏りがあり症例報告のみの班もいくつかみられたことや、策定済みの重症度分類や治療ガイドラインを検証する試みもないなど改善すべき点が挙げられた。一方、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共同研究が多く行われ、また遺伝子多型の解析や重症例における遺伝子発現の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られる。

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「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 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 D. 考察

【研究の計画と取り組みについて】

- (1) 強皮症を対象疾患としており、疾患の定義は確立されている。
- (2) 遺伝的背景に関する研究・病態解明を目的とした基礎研究・既存の治療薬を用いた臨床研究など、研究のロードマップは設定されているが、個々の研究に細分化されすぎている。単なる症例報告も散見され、それらは本事業にそぐわないと考えられた。

- (3) 発症率・有病率の把握の試みは、現時点ではなされていないが、個人調査票 6,500 件の詳細な解析が行われた。ただし、強皮症の個人調査票には主観的評価の記載箇所が多く、これ自体の改善も望まれる。
- (4) 診断基準に関しては、当班によって作製された 2003 年提唱の厚労省診断基準案がある。重症度分類は 2007 年当班にて改定を行ったものがある。いずれも改訂の試みはない。その後の検証および改訂の試みが待たれる。
- (5) 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が、その後検証・改訂の試みはない。我が国独自の診断基準に基づいて策定されている。
- (6) 強皮症研究会議のホームページに情報を公開している。
- (7) 治療ガイドラインについては、皮膚科学会でも同じものを用いており整合性には問題がない。
- (8) 他の研究助成との重複は特にないと思われる。

【研究内容と成果について】

- (1) 治療法の確立されていない強皮症に対し、特に重症例における遺伝的背景の検索、自己抗体や血管内皮前駆細胞などあらたなマーカーの検索など病態を解明するための研究と、既存の治療薬を応用した臨床研究の双方がバランスよくなされている。

- (2) SNP 検討に関しては、多施設共同で行われているためサンプル数も多い。一方、指尖部潰瘍に対するボセンタン治療・汎発性強皮症に対するイマチニブの治療など、個々の班で研究しているために症例数がきわめて少ない。自己抗体に関する検討・血管内皮細胞機能に注目したマーカーの検討など、成果も充分にあがっている。
- (3) 班員は皮膚科・内科系を中心によくオーガナイズされているが、臨床研究・基礎研究とも似通った内容のものは統合した方が良いと考えられる。また、予後を決めるのは肺線維症などの内科担当病変であり、構成メンバーは内科系を中心にシフトした方がよいと考えられる。症例報告のみの班は本研究にはそぐわない。
- (4) 小規模ではあるが、患者の治療に直結する治療研究がなされている。現時点ですぐに患者福祉に役立つものではない。遺伝的背景の検討では、SLE に感受性の高い BLK 領域・STAT4 領域の SNP に関する検討が行われ、強皮症においても同様の関連を認めた。自己抗体に関しては、新規自己抗体の発見や抗トポイソメラーゼ抗体の出現時期に関する検討が行われた。血管内皮細胞・血管新生マーカーに注目した研究は多岐にわたる。肺線維症や肺動脈性肺高血圧症に着目した研究も複数みられた。総じて、まずまずの成果が得られているといえる。
- (5) 個人調査票の詳細な解析もなされ、これらをもとに調査票の改訂などが行われれば、行政に対する貢献度も高くなると期待される。
- (6) 一部の臨床研究において、当該施設の倫理委員会による承認の有無が明記されていないものがあった。

【研究発表等に関する評価】

研究成果については、質量共に優れたものである。

本研究に無関係のものも半数程度含まれている。また、文献の重複も少なからずみられた。

研究事業名の記載は、自己申告で 45 論文中 24 (53%)

利益相反については、特に問題がないと思われる。

E. 結論

班員構成にはやや皮膚科への偏りがあり症例報告のみの班もいくつかみられたことや、策定済みの重症度分類や治療ガイドラインを検証する試みもないなど改善すべき点が挙げられた。一方、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共同研究が多く行われ、また遺伝子多型の解析や重症例における遺伝子発現の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する。

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)	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)	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)	15
総点(分母)	20
100点満点中の点数	75.0

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)	4
行政への貢献度 (2)	1
倫理性 (2)	1
得点(分子)	11
総点(分母)	18
100点満点中の点数	61.1

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・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」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、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・タダラフィルの効果を多施設で検討している。病因究明では、抗U1RNP抗体の病因的役割の解析がマウスモデルで行われている。遺伝子多型も検討されているが、患者数が少ないため共同研究の範囲を拡大すべきと考えられる。実務面では診断基準の検証やガイドラインの策定が行われ、評価できる。

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 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 D. 考察

【研究の計画と取り組みについて】

- (1) 混合性結合組織病 (MCTD) を対象疾患としている。MCTD の定義に関しては特に米国ではこの疾患概念を認めない専門家も多いが、本邦では確立されておりその頻度も高いと認識されている。特に肺動脈性肺高血圧症 (PAH) を合併する例では予後に問題

があり、研究対象として重要である。

- (2) 遺伝的背景の解明・疫学調査・ガイドライン・診断基準の策定・PAH に対する治療研究・自己抗体の病原性を明らかにする基礎的検討など、研究のロードマップは示されている。
- (3) 疫学研究に関する記載は特にされていない。
- (4) 診断基準は厚労省診断基準が確立 (2004 年改訂) しているが、本年度は本診断基準の検証を行った。また、PAH 診断基準の改訂を行い、その有用性を検証した。重症度分類に関しては、1994 年から改訂の試みがない。
- (5) エビデンスに基づく治療ガイドラインを当班で策定した (2010 年)。我が国独自の診断基準であり、特殊性への考慮には問題がない。
- (6) 難病情報センターへの公表はされているが、当事業の研究成果に関しては 2007 年から更新なし。
- (7) 関連学会との整合性については、今後学会誌への投稿を考慮している。他学会からの診断基準やガイドラインの策定はなく、現時点では問題とならない。
- (8) 他の研究助成との重複は、特にないと思われる。

【研究内容と成果について】

- (1) 抗 U1RNP 抗体の再生機構を明らかにする基礎的検討・遺伝的背景に関する

研究・肺動脈性肺高血圧症（PAH）合併例の病態解明とステロイド・タダラフィルによる治療効果の検証・診断基準および治療ガイドラインの策定など、臨床に直結した研究を中心に計画されている。症例数が少ないのが難点。

- (2) SNP 研究・臨床研究とも患者数が少ないのが難点である。今後、班員以外の施設も含めた患者・サンプルのリクルートが望まれる。他の基礎的検討に関しては、進捗状況はおおむね良好。
- (3) 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、共同研究も盛んである。
- (4) 予後調査・既存治療の効果に対する検証が行われるなど臨床に直結した治療検討がなされているが、疾患の希少性もあり患者数が少ない。マウスモデルを用いた抗 U1RNP 抗体産生機構に関する検討・新たな自己抗体である抗 ACE2 抗体検出のための ELISA 開発およびその臨床的検討が行われている。遺伝子多型の研究で得られた知見（NOS2 遺伝子多型）をもとにした PAH 発症の前向き検討もなされている。血管内皮・血管平滑筋のマーカーに注目した研究も行われている。
- (5) 行政への貢献に関しては、特に記載がない。
- (6) 一部の臨床研究に、倫理委員会における承認の有無の記載がないものがあ

った。

【研究発表等に関する評価】

研究成果については、質・量ともにやや難がある。

業績には、混合性結合組織病や肺動脈性肺高血圧症に関連のないものが非常に多く含まれている。

事業名の記載については、自己申告でおおむね 10%。

利益相反については、特に問題がないと思われる。

E. 結論

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・タダラフィルの効果が多施設で検討している。病因究明では、抗 U1RNP 抗体の病因的役割の解析がマウスモデルで行われている。遺伝子多型も検討されているが、患者数が少ないため共同研究の範囲を拡大すべきと考えられる。実務面では診断基準の検証やガイドラインの策定が行われ、評価できる。

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)	1
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)	15
総点(分母)	20
100点満点中の点数	75.0

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)	1
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)	1
得点(分子)	11
総点(分母)	18
100点満点中の点数	61.1

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)	0
利益相反の有無 (2)	2
得点(分子)	4
総点(分母)	10
100点満点中の点	40.0

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の研究班のうち「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、対象とする疾患の病態解明そして診断法に関する研究は活発に行われ、一定の成果が得られていると判断した。しかし、班全体の調査研究の具体的な目標設定と目標達成までの計画がやや不明確である。また、疫学調査、ガイドラインの改訂等の関しての活動は低調であり、今後、これらの点での改善が班の課題である。

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「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

神経線維腫症 1 (NF1)、神経線維症 2 (NF2)、結節性硬化症 (TS)、色素性乾皮症 (XP) を主な対象に研究がおこなわれている。

対象疾患の病態解明、診断法に関する研究は比較的活発に実施されているが、個々の疾患における病態解明、診断法/治療法開発に関する取り組みの具体的な研究のロードマップが必ずしも明確にされていない。

対象とする疾患が比較的多岐にわたる診療科で扱われるという点からは、疫学統計研究が困難ではあるという点を考慮する必要があるが、最近班としての発病

率や有病率に関する調査は実施されておらず、今後も計画されていない。

2001 年、2003 年に NF, TS の診断基準、重症度分類、治療ガイドラインが制定されているが、その outcome research や改定の計画は記載されていない。一方で、診断基準と重症度分類ガイドラインに関しては皮膚科学会などの関連学会との連携が良好に保たれている。

現時点では、この難病の実態調査とその病態解明に研究班の殆どの活動が向けられている。しかし、病態解明の研究の成果をその後の診断と治療の開発にどのようにリンクさせていくかの計画が明らかではない。

病態解明に関しては、NF1 における TnC, Nnat, VEGF の発現機構、腫瘍抑制遺伝子関連蛋白の解析等、各病態においていくつかの新知見が得られている。報告書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研究であり、バランスが良くない。研究の継続性にやや欠ける点と、現時点での治療に関する研究の進捗が乏しい。個々の疾患における病態解明、診断法/治療法開発に関する取り組みの具体的な連携が明確でない。

TSC 患者における医療費補助決定因子についての解析は今後の行政の対応を検討する資料として有用である。

論文は質の高いものが多いが、班研究の acknowledgements は 30% 程度の論文

にとどまっている。本研究とは直接関連のない論文が散見される。

D. 考察、結論

対象とする疾患の病態解明そして診断法に関する研究は活発に行われ、一定の成果が得られていると判断した。しかし、班全体の調査研究の具体的な目標設定と目標達成までの計画がやや不明確である。また、疫学調査、ガイドラインの改訂等に関しての活動は低調であり、今後、これらの点での改善が班の課題である。