

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。

- (11) 全体に研究の遂行について、もっと真の専門家をいれる、すぐれた研究をおこなっている若手を登用する、研究成果のない班員を除いて班員の数を限定するなど、大胆な改革が望まれる。たとえば AIH などについては進展が見られていないが、基礎研究などで興味深い成績も散見されている。しかしそうした研究者が本班に組み入れられていない。

## 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) 全体に研究の遂行について、もっと真の専門家をいれる、すぐれた研究をおこなっている若手を登用する、研究成果のない班員を除いて班員の数を限定するなど、大胆な改革が望まれる。たとえば AIH などについては進展が見られていないが、基礎研究などで興味深い成績も散見されている。しかしそうした研究者が本班に組み入れられていない。
- (6) PSC については、移植との関係で、再発が多いなどの問題がでてきており、かつ病因、治療法が明らかでないので、集中した研究体制の確立が望まれる。
- (7) 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。
- (8) 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。

- (9) 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。
- (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。

### Ⅲ. 研究発表等についての項目

- (1) 研究発表は PBC のものが多く、内容も充実している。逆に PSC, AIH などは目立った成果がでていない。
- (2) 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。
- (3) 研究分担者と協力者の役割が明確でない。研究費の配分の工夫が必要である。
- (4) 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。
- (5) 論文への本研究費の Acknowledgment が非常に少ない。
- (3) 班員の構成について、真の専門家をいれる、すぐれた若手を登用する、研究成果のない班員を除いて班員の数を限定するなど、大胆な改革が望まれる。
- (4) 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。
- (5) 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。
- (6) 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。

### D. 結論

- (1) AIH, PBC, FH, さらに PSC が加わり、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。
- (7) 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) PSC については、移植との関係で、再発が多いなどの問題がでてきており、かつ病因、治療法が明らかでないので、集中した研究体制の確立が望まれる。一方 PBC については最も多く成果がみられている。
- (10) 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。
- (11) 一定レベル以上の雑誌への採択が少ない。
- (12) 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、ウイルス性などについてのものである。
- (13) 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。
- (14) 研究分担者と協力者の役割が明確でない。研究費の配分の工夫が必要である。
- (15) 論文への本研究費の Acknowledgment が非常に少ない。

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 20 年度～平成 22 年度 総合研究報告書

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3年間の研究成果について、わが国の指導的立場にたつ消化器専門医5名の協力を得て評価した。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)IPH, Budd Chiari 症候群の病因病態についての研究は散見的に見られるが十分ではない。IPH は特有の病態をもつ疾患で特定の病因の存在が想定されるが、全世界的にも研究の端緒がつかめない状況である。(6) Budd-Chiari 症候群は血液凝固異常症と先天性の膜様狭窄のいずれかが原因の大半であるため、病因の解明は困難であると思われる。(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。全体にガイドライン等の作成の試みは十分ではない。(6) 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「門脈血行異常症に関する調査研究」班の2007-2009年3年間の研究成果報告について、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2007-2009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。全国検体保存センターを九州大学に設置して、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。ただし全体的にはガイドラインの作成等については、十分とは言えない。

## 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) IPH, Budd Chiari 症候群の病因病態についての研究は散見的に見られるが十分ではない。IPH については特有の病態をもつ疾患であり、ある特定の病因の存在が想定されるため、研究の進展が望まれるが、全世界的にも研究の端緒がつかめない状況である。
- (3) 一方、Budd-Chiari 症候群は血液

凝固異常症と先天性の膜様狭窄のいずれかが原因の大半であるため、これ以上の病因の解明は困難であると思われる。むしろ血液凝固班での検討が必要であろう。

- (4) 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。
- (5) 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
- (6) 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。

(7) 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きている。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) IPH, Budd Chiari 症候群の病因病態についての研究は散見されるが十分ではない。IPH については特有の病態をもつ疾患であり、ある特定の病因の存在が想定されるため、研究の進展が望まれるが、全世界的にも研究の端緒がつかめない状況である。
- (5) Budd-Chiari 症候群は血液凝固異常症と先天性の膜様狭窄のいずれかが原因の大半であるため、病因の解明は困難であると思われる。
- (6) 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。全体にガイドライン等の作成については十分努力されていない。
- (7) 一例報告を報告書に記載するのは適切ではない。
- (8) 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。
- (9) 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。
  - (10) 本研究と直接関係のない論文が多く提出されている。
  - (11) Acknowledgement の記載が十分ではない。

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 20 年度～平成 22 年度 総合研究報告書

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3年間の研究成果について、わが国の指導的立場にたつ消化器専門医5名の協力を得て評価した。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。ただし少数例の解析はできており海外との比較は可能である。(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。なお「自己免疫性膵炎診療ガイドライン」作成においては、韓国の診断基準と比較検討することで、アジア診断基準を作成し、国際的なコンセンサスの確立に向けて努力している。このように全体にガイドライン作成の努力は十分なされている。(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。この点については、上記研究班が新たに複数走っているが、極めて非効率である。これらの班は是非とも一つとして、当班と有機的な連携を取り合って研究をすすめることが強く求められる。(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ため、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2007－2009年3年間の研究成果報告について、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2007－2009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。ただし少数例ではあるが詳細に検討されており、海外との比較も可能と考えられる。

- (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。なお後者については、韓国の診断基準と比較検討することで、アジア診断基準を作成し、国際的なコンセンサスの確立に向けて努力している。このように全体にガイドライン作成の努力は十分なされている。

- (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。せつ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 は確立されているとは言えない。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。
- (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。なお「自己免疫性膵炎診療ガイドライン」作成においては、韓国の診断基準と比較検討することで、アジア診断基準を作成し、国際的なコンセンサスの確立に向けて努力している。このように全体にガイドライン作成の努力は十分なされている。今後この点については、国際的にも中心的役割を果たすことが期待される。

### 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
- (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) 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。
  - (15) 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。
  - (16) 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。
  - (17) 論文への本研究費の Acknowledgment が非常に少ない。
  - (18) IgG4 関連疾患については、新しい難治性研究班が複数あるが、極めて効率が悪い、これらは今後一つにまとめた班として、本班がその研究班と十分な連携を取りながら研究を遂行する方向性が是非とも必要である。

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3年間の研究成果について、様々な角度から評価を行った。本研究班は研究期間としては2年目であるが前タームから同班長によってオーガナイズされており一貫性が保たれていると考えられた。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・治療ガイドラインの策定が非常に精力的に行われている。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、今後も現在の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2007-2009年3年間の研究成果報告について、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 2007-2009 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 TNF $\alpha$ 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 TNF $\alpha$ 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・改訂がほぼ毎年行われており非常に精力的であると評価できる。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。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。記載された成果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 H 20 年は 133 論文中 21 (15.8 %), H21 年は 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

本研究班は研究期間としては 2 年目であるが前タームから同班長によってオーガナイズされており一貫性が保たれていると考えられた。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・治療ガイドラインの策定が非常に精力的に行われて

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、今後も現在の方向性を保って継続されるべき研究である。

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3年間の研究成果について、様々な角度から評価を行った。平成20年度より班長が交代したが、プロジェクトはおおむね問題なく継続されている。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が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。また、本疾患の予後を規定するのは内臓病変であることから、内科系の研究者を中心に班員を再構成する必要があると考えられる。

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 2007—2009 年 3 年間の研究成果報告について、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 2007—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く思われる。

### 【研究内容と成果について】