

- (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、予後を決定す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。特に症例報告のみの班は本研究にはそぐわないので削除すべきである。
- (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つた。

#### 【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、平成20年度が108論文中16(14.8%)、21年度は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

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。

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 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 年目であるが前回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。本研究班は研究期間としては 2 年目であるが前回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。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。MCTD および肺高血圧症に関する診断基準の検証やガイドラインの策定も行われ、臨床に直結する研究として評価できる。病因究明では、抗 U1RNP 抗体の病因的役割の検討が、モノクローナル抗体の樹立やマウスモデルを通じて行われている。遺伝子多型やゲノムワイド解析も検討されているが、患者数が少ない疾患であり共同研究の範囲を拡大すべき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「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) 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。抗 U1RNP モノクローナル抗体の樹立

や、これを用いた病原性の基礎的検討も行われている抗体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つた。

#### 【研究発表等に関する評価】

研究成果については、質・量ともにおおむね問題ないか、やや不十分。

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多く含まれている。

事業名の記載については、H20 年分は把握されておらず、H20 年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

本研究班は研究期間としては 2 年目であるが前回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。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。MCTD および肺高血圧症に関する診断基準の検証やガイドラインの策定も行われ、臨床に直結する研究として評価できる。病因究明では、抗 U1RNP

抗体の病因的役割の検討が、モノクローナル抗体の樹立やマウスモデルを通じて行われている。遺伝子多型やゲノムワイド解析も検討されているが、患者数が少ない疾患であり共同研究の範囲を拡大すべきであると考えられる。

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

—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」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。その結果、本研究班は研究事業全体、個々の研究課題、研究発表の3項目から見て3年間で一定の成果を挙げたと考えられた。特に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事を確認した。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り、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、その改善が班の今後の課題である

**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

研究の計画と取り組みについて：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。班員は皮膚科を中心に脳神経外科、整形外科、遺伝学、公衆衛生学、基礎系等適切に配分されている。全体としてみると、この 3 年間で一定の研究成果が上がっていると判断する。中でも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。しかし一方で、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でない点が今後の課題と考えられた。

研究の進捗と成果について：発症に関わる遺伝子は、神経線維症における NF1 と NF2、及び結節性硬化症における TSC2 と TSC1 が責任遺伝子とその蛋白産物として既に同定解析さえているが、その機能異常を解明するための基礎研究が継続して行われていた。

疫学調査に関しては、全国疫学調査が行われている。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。対象とする全ての疾患に対して診断基準、治療ガイドラインが検討されていないが、NF, TS に関しては診断基準治療ガイドラインが制定されている。ここでは本邦における特殊性への配慮はなされているが、outcome research が今後必要と考える。NF に関しては重症度分類も設定されているが、改訂の計画は記載されていない。しかし、一方で重症度分類を検討する基礎的な資料が作られている。

治療に関しては遺伝子治療など新しい治療法の開発を含めた治療に直結する研究がおこなわれており、本研究の活動内容は有用であると考えられる。

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、研究の継続性はあまり読み取ることができなかつた。

研究成果の論文化も着実に進んでいるようであるが、本研究とは直接関連のない論文が散見される点も3年間での改善はあまり認められていない。

#### E. 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

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  
—皮膚・結合組織疾患(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」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。本研究班の研究期間は H19-21 年であり、当研究による評価期間と一致する。期間中に大きな方針の変更もなく一貫した研究成果が得られているといえる。重症多形滲出性紅斑は皮膚粘膜障害と発熱を伴い 30%が死に至り、視力障害を残す確率も高い重症な疾患であり本研究班の存在意義は高いと考えられる。本研究班により、治療ガイドラインが 2009 年に策定された。全国規模の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している。角膜培養・毛根をともなう皮膚の培養に関する研究もすすめられ、再生医療に向けた取り組みにも期待が持てる。病因・病態解明についても中毒性表皮壊死症モデルマウスの確立、薬剤過敏症症候群における HLA タイピングやウイルス再活性化の機構の解明など病因解明もなされつつある。

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) 重症多形滲出性紅斑の疾患定義は確立されている。30%が死に至り、視力障害を残す確率も高い重症な疾患

であり本研究班の存在意義は高い。

- (2) 疫学調査・診断基準の制定・重症度分類と治療ガイドラインの作製・発生機序および病態の解明・後遺症に対する再生医療の開発を目標とし、これに向けたロードマップも示されている。
- (3) 発症率・有病率の調査に関しては全国調査を行っている。回答率も比較的良好。
- (4) 診断基準・重症度分類についてはそれぞれ2005,2006年当班で策定した。ただし検証・改訂の試みはない。
- (5) 治療ガイドラインは2009年に策定された。我が国の特殊性についても独自の診断基準に基づいており問題はない。
- (6) 難病情報センターへの公表については、研究成果がみられるようになっているが、班研究による成果に関しては2005年から更新されていない。
- (7) 関連学会との整合性については、当班によるものが日本皮膚科学会雑誌への掲載されており問題がない。
- (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】

- (1) 疫学・遺伝的背景を明らかにしようとする試みがなされ、またサイトカイン・ウイルス再活性化・制御性T細胞などを焦点に病態解析が行われている。TEN

モデルマウスの確立、薬剤過敏症症候群における HLA タイピングやウイルス再活性化の機構の解明などにより病因解明がなされつつある。診断基準・治療ガイドラインの検証などは、今後の課題といえる。

- (2) 発症頻度に関する全国調査の結果、54.7%の回答が得られ、2007 年のデータで Stevens-Johnson 症候群 (SJS) 87 例、中毒性表皮壊死症 (TEN) 46 例であった。薬剤過敏症症候群 (DIHS) における HLA タイピングの結果、A31 が患者群で高頻度であった。後遺症に対する再生医療の開発については、毛根をはじめとする皮膚付属器官の再生を目指した皮膚培養や、角膜上皮欠損・皮膚欠損に対する再生医療を目指した脂肪組織由来間葉系幹細胞を用いた細胞分化・増殖についての検討などがなされている。
- (3) 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。
- (4) 治療に直結したガイドラインの策定が行われたが、検証が必要。すぐに患者福祉に役立つ研究とはいえないが、再生医療・疫学調査や遺伝的背景の検討など将来的な貢献が期待される。病態解明については DIHS における HHV-6 再活性化の機構について制御性 T 細胞の増加や樹状細胞の機能低下を認めた。

(5) 行政への貢献度については現時点で明記されていないが、全国規模の疫学調査が行われている。

(6) 倫理性については、臨床研究の中に当該施設の倫理委員会における承認の有無に関する記載のないものが見受けられた。

#### 【研究発表等に関する評価】

研究成果は質・量とも中間的レベルといえる。

業績の中には本事業に関連の無いものも多くみられた。

研究事業名の記載に関しては、H20 年は 50 論文中 30 (60%)とまずまずであったが、H21 年には 80 論文中 30 (38%)と状況が悪化してしまった。

利益相反については、特に問題がないと思われる。

#### E. 結論

本研究班の研究期間は H19-21 年であり、当研究による評価期間と一致する。期間中に大きな方針の変更もなく一貫した研究成果が得られているといえる。重症多形滲出性紅斑は皮膚粘膜障害と発熱を伴い 30%が死に至り、視力障害を残す確率も高い重症な疾患であり本研究班の存在意義は高いと考えられる。本研究班により、治療ガイドラインが 2009 年に策定された。全国規模の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

を目指している。角膜培養・毛根をともなう皮膚の培養に関する研究もすすめられ、再生医療に向けた取り組みにも期待が持てる。病因・病態解明についても中毒性表

皮壊死症モデルマウスの確立、薬剤過敏症症候群における HLA タイピングやウイルス再活性化の機構の解明など病因解明もなされつつある。

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

—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」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、本事業の目的に合致している。一部遅れはあるものの概ね着実に進行している。他施設共同研究による治療に有用な成果が報告されているが、更に患者の福祉にも貢献するような取り組みにも期待したい。研究成果の公表も十分に行われているが、研究報告書の刊行一覧への収載論文の適切化と、発表論文への本事業への Acknowledgement の記載率の更なる向上を求めたい。

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「脊柱靭帯骨化症に関する調査研究」班の 2007—2009 年 3 年間の研究について、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 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 及び D. 考察

### I. 研究計画と取り組み

#### 1. 疾患の定義と重要性

本研究班は後縦靭帯骨化症と黄色靭帯骨化症を主たる研究対象とし、さらに進行性骨化性線維異形成症も対象としているが、それらの疾患定義は明確である。後縦靭帯骨化症と黄色靭帯骨化症は有病率の高さからも社会的にも重要な疾患である。進行性骨化性線維異形成症は希少疾患として本研究班が取り組む意義を有している。

#### 2. 研究目標と計画

目標は明確に設定されている、それに向けての組織化された計画がなされている。

#### 3. 発症率・有病率の把握

約1,700人規模の一般住民コホートについて頸椎レントゲンが検討され、50歳以上で2.1%の有病率が推定された。今後さらに有症候率の報告が望まれる。

#### 4. 診断基準や重症度分類の策定

平成17年度に日本整形外科学会と本研究班との協同で診断基準が、また平成19年度に日本整形外科学会・日本脊髄病学会による重症度分類が策定されている。重症度分類が策定に関しても本研究班は関与している。

#### 5. 治療ガイドラインの策定・改訂

日本整形外科学会と本研究班との共同での改訂が平成22年10月の改定案取りまとめを目標に進行中である。わが国の特殊性への配慮については判断できる記載がない。

#### 6. 難病センターなどへの公表

後縦靭帯骨化症、黄色靭帯骨化症、進行性骨化性線維異形成症のいずれについても2007年度～2009年度の間に情報更新が行われている。

#### 7. 関連学会との整合性への努力

日本整形外科学会・日本脊髄病学会との連携がなされている。

#### 8. 他の研究助成との重複

重複無し。

## II. 研究内容・成果

### 1. 研究の妥当性

目的に照らして研究内容は妥当である。

### 2. 研究計画の進捗状況

疫学調査により一般住民コホートでのレントゲン上の有病率が報告された。遺伝子連鎖解析のプロジェクトはサンプル数が研究開始目標の200に近づいてきているが、サンプル収集スピードは遅いと言わざるを得ない。ガイドラインの改訂は2010年度の改定案提出を目標に進行している。多施設共同研究による神経症状発症因子、術後麻痺回避のための術中モニタリング適正化、手術合併症調査も進行している。一部遅れはあるものの概ね着実に進行している。

### 3. 研究代表者の指導性

個々の研究は各分担研究者の個別研究が多いが、研究班全体の中の適切な位置にそれらが組み込まれ、研究班全体の活動が統括されている。進行性骨化性線維異形成症については希少疾患であり、個々の報告は少数例での経験のものが多く、この点については研究班として患者の全数把握とデータベースの作成などの取り組みが今後の研究の進展の上で重要と考えられる。

### 4. 研究成果

①治療への有用性:多施設共同研究による術後麻痺回避のための術中モニタリング適正化の提言、手術法に関する検討が行われ、今後のより良い診断・治療法開

発への可能性が示されている。

②患者の福祉への有用性:患者の社会福祉に資する観点からの取り組みは行われていない。

③病因・病態の解明への有用性:後縦靭帯骨化症・黄色靭帯骨化症に関して免疫組織化学・細胞生物学的手法を用いた研究成果も報告されているが、画期的な新知見は無い。

### 5. 行政への貢献度

一般住民コホートでのレントゲン上の有病率の報告は、今後の医療行政の策定に資する基礎データを提供しているが、今後は更に有症候率の把握を進めるべきである。

### 6. 研究の倫理性

倫理面への配慮に関する記載は研究代表者による総括研究報告中に記載があり、各分担研究報告の中にも概ね記載されている。

## III. 研究発表等

### 1. 研究発表の公表

多数の論文が公表されている。

### 2. 発表の質

Impact factorの高い英文誌への掲載もなされており良好といえる範囲である。

### 3. 本事業の目的への適合性

研究成果の刊行一覧に記載されている雑誌掲載の論文中、その論題からは本研究班の研究趣旨との関連が疑問に思われるものが少なからずあり、これらは報告

書の作成において改善すべき点である。

#### 4. Acknowledgement

Acknowledgement の記載について、記載率は比較的高い方ではあるが、更なる向上を求めたい。

5. 利益相反: 明らかな利益相反なし。

#### **E. 結論**

本事業の目的に合致している。一部遅れはあるものの概ね着実に進行している。他施設共同研究による治療に有用な成果が報告されているが、更に患者の福祉にも貢献するような取り組みにも期待したい。研究成果の公表も十分に行われているが、研究報告書の刊行一覧への収載論文の適切化と、発表論文への本事業への Acknowledgement の記載率の更なる向上を求めたい。

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

一骨・関節系疾患 (「特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の標準化を目的とした総合研究班」および「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」)一

研究要旨

難治性疾患克服研究事業のひとつ、「特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の標準化を目的とした総合研究班」および「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」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。その結果、明確な役割分担のもとに優れた研究が行われており、特に疫学研究、予防法の開発に向けた基礎研究では高度な研究が行われ、質の高い論文発表が見られた。

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「特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の標準化を目的とした総合研究」班および「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

### I 研究の計画と取り組みについて

#### ①疾患の定義および重要性

特発性大腿骨頭壊死症は定義がほぼ確立されており、青・壮年期に好発し股関節の著しい機能障害を生じる重篤な疾患であり、研究対象となるにふさわしい重要

な難治性疾患である。

#### ②研究の目標、計画

平成 20 年度までの研究班では研究の目標として、①安全で信頼性の高い予防法の開発と臨床応用、②確実な診断基準と機能回復・再生を目指した医療経済学的に合理的な治療法を開発して患者の QOL 向上に直結する治療様式を確立すること、を明確にあげ、研究班を 13 のサブグループに分けた研究計画を立てていた。平成 21 年度は 3 年間の研究期間の 1 年目で、研究目標を、「正確な診断基準の確立」、「機能回復・再生を目指した医療経済学的に合理的で患者の QOL 向上に直結する治療法の開発と早期社会復帰の促進」、そして最終的に「安全で信頼性の高い骨壊死発生の予防法を開発し、骨壊死発生の憂いなくステロイド治療を受けられる社会にすること」としている。研究計画を、①全国疫学調査、②病態解析、③予防法の開発、④診断・治療指針の確立、⑤研究成果の普及、とし、研究班を 5 つのサブグループに分けた研究計画を立てている。

#### ③発症率、有病率の把握(疫学研究)

発症率・有病率については 2005 年までに 5 回にわたり全国疫学調査が行われている。また 1997 年に開始した定点モニタリングシステムは平成 21 年度には 29 施設が参加し、100%の回答率であった。性、誘因、年齢分布、病型・病期分類、ステロイド投与の対象疾患などが明らかになっ

ている。定点モニタリングは平成 21 年度時点で、全国疫学調査で収集可能な新患症例の約 40%をカバーしている。

#### ④診断基準や重症度分類の策定

診断基準・重症度分類ともに、平成 11 年度に策定され、平成 13 年度に改訂されているようである。以来これらに変化がないが、平成 21 年度には、文献検索による病期分類の課題検討、MRI や 3D-MRI による診断基準や病期分類の検討を進めている。

#### ⑤治療ガイドラインの策定・改訂

治療ガイドライン策定は平成 15 年度に研究班が関与して行われているが、その後改訂は試みられていない。しかし手術治療、再生医療について治療効果の検討が進められており、特に人工物置換手術については 25 施設を対象とした登録監視システムを立ち上げ、平成 21 年度時点で過去 13 年間の 2000 関節以上の手術成績をまとめている。特別にわが国への特殊性への配慮を行っているわけではないが、欧米に比較し多く選択される骨切り術の成績を調査していること、前述の多施設の登録監視システムの調査から、日本における治療ガイドラインの作成につながる可能性がある。

#### ⑥難病情報センターなどへの公表

難病情報センターHP に認定基準が明示はされ、診療ガイドラインも刊行されている。

#### ⑦関連学会等との整合性への努力

策定に当たっては日本整形外科学会との連携による整合性が図られている。

#### ⑧他の研究助成との重複

他の研究助成との重複はない。

## II 研究内容と成果について

### ①研究計画の妥当性

平成 21 年度の研究計画は平成 20 年度までの研究を一部継続しながら、①全国疫学調査、②病態解析、③予防法の開発、④診断・治療指針の確立、⑤研究成果の普及、に分かれ、いずれも臨床への適応をターゲットにした研究が中心である。特に③予防法の開発、ではステロイド性骨壊死の予防をターゲットにした基礎研究・臨床研究が多く行われ、研究の最終目標の一つである「骨壊死発生の憂いなくステロイド治療を受けられる社会にすること」につなげる努力が伺える。

### ②研究計画の進捗状況

各研究領域において順調に研究が進捗しているが、ガイドラインの普及法など至らない部分もある。ステロイド性骨壊死の予防については、対象を SLE に限定して以前から行っていた①ワルファリンとスタチンの同時投与、②アトルバスタチン単独投与、での効果が十分に示されなかったことから、多施設共同研究に向けたプロトコル作成作業を開始した。

### ③研究代表者の指導性

研究代表者の指導性は、各サブグループへの研究の割り振りが明確であり、指