

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究：  
データベース構築・登録・解析

研究分担者 齋藤 明子 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター  
臨床研究企画部 臨床疫学研究室 室長

研究要旨

希少疾患難治性てんかんにおいて、疾患登録レジストリ/データベースの構築は臨床研究立案に必要な基礎データが得られることより重要である。一方、他の分野で疾患登録レジストリ/データベースを運用している研究者らの多くがそのデータマネジメントとデータ解析における労力と品質確保の面について苦慮している。そこで疾患登録レジストリ/データベースの既知の問題点を洗い出し、構築する段階で予め対策をとることにより、労力と品質の最適化を試みた。プロトコル作成時に論文完成時の予想図表を元に研究者、生物統計家、データマネージャー、システムエンジニアが一同に介して議論を重ねる手法をとり、またデータ取得、データマネジメントに電子的データ収集(Electronic Data Capture, EDC)システムを導入した。その結果、単一のレジストリ/データベースを作成する計画は変更され、最終的に疾患レジストリ、前向き観察研究、横断研究の3つに分離後、同時にスタートしたところ、順調な症例集積がなされた。

A. 研究目的

希少難治性てんかんの疾患レジストリ構築を遂行するにあたり、研究代表者とのミーティングを重ねることで、疾患レジストリ/データベース最適化と電子的データ収集(Electronic Data Capture, EDC)システム導入によるデータ取得・データマネジメントの最適化を目的とした。

B. 研究方法

疾患レジストリ/データベースを構築する際に、研究代表者ら、生物統計家、データマネージャー、IT担当(システムエンジニア)が一同に介して議論を重ねた。当該レジストリ/データベースより得られるデータを解析した際に得られるであろう予想図表(Mockups)

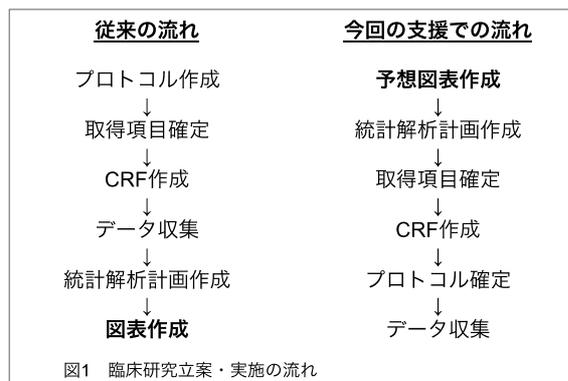
を研究者と共に作成しながら、その予想図表がえら

れるよう統計解析計画(Statistical Analysis Plan, SAP)を作成した。SAPにより研究代表者の研究目的をより明確化し、そこから疾患レジストリ/データベースの構造決定、臨床研究の分離を必要に応じて行った。その後、取得データ項目を確定し、症例報告書(Case Report Form, CRF)を作成し、最後にプロトコルを確定するという一般的な流れと逆向きのアプローチを採用した

データ取得ならびにデータマネジメントには疾患登録と臨床研究を連動して運用できるEDCシステムとして当院データセンターで運用実績のあるPtoshを採用した。

(倫理面への配慮)

【倫理的事項】本研究はヘルシンキ宣言、疫学研究およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に基づいて行われる。



【プライバシーの保護】調査データは匿名化された上で集積・解析が行なわれる。結果を公表する際には、個人の名前等プライバシーに関わることは除かれることを確実に守る。

【危険性・不利益】同意説明文書を用いて、以下の点について説明する。

・本研究は、治療の効果を判定するために通常診療で行われる検査に加え、定期的に発達等の評価を行うが、被験者に身体的危険はなく、心理的にも有害な影響もない。

・定期的に、てんかん発作の状況や日常生活の満足度に関するアンケートや聞き取り調査、及び発達と行動の評価を行うが、被験者や家族のプライバシーには十分配慮し、個人情報や調査結果の漏洩等、調査に伴う不利益が生じないように配慮する。

【代諾者】同意能力を欠くものにあたっては、代諾者（保護者）の同意を得る。

【この研究への参加を承諾しない場合の不利益】この研究への参加を承諾しなくても、また、同意を撤回しても、患者は治療上いかなる不利益も受けない。

【倫理審査委員会・IRB】臨床研究を行う際、当該施設の規定で倫理審査委員会あるいはIRBの審査を申請し許可を受ける。

## C. 研究結果

疾患登録レジストリ/データベース運用においてよくある問題点

希少難治てんかんの疾患レジストリ構築支援に先立ち疾患登録レジストリあるいは疾患データベースの運用にて我々が直面し解決してきた問題点であり、かつ頻回にコンサルトを受ける内容をまとめ、これらの問題点を回避できるような構築を目標とした（表1）。

- 登録項目が多いため疾患登録が進まない
- 登録項目が途中で追加・変更されるために症例の登録時期によってデータの有無がバラバラ
- 入力されているデータが穴だらけで品質が心配
- データ提出・解析依頼が任意のタイミングで来るのでその度にクリーニングが必要
- データのクリーニングがいつまでたっても終わらない

表1 疾患登録レジストリ/データベースの問題点

前向き観察研究の疾患レジストリからの独立

先ずプロトコル作成支援を行うにあたり、最終的に論文化する際にどのような図表が欲しいかをダミーデータを入れた形でのラフな予想図表の形で記載していただいた。その際、既存の論文の図表のコピー＆ペーストする形でも、手書きのラフな図表でも良いこととした。研究代表者より頂いた予想図表には症状の推移など特定の症例（コホート）より経時的にデータを取得しなければ解析不能なデータが存在した。疾患レジストリは通常、症例登録期間を定めず、運用資金が続く限り症例登録が継続され、疫学的集計を目的としているため集計対象コホートは毎年異なる集団となり、毎年登録データが解析されるのが一般的である（図1）。それゆえ、あるコホート集団に対する経時的变化を追うような解析には

不向きである。また、研究代表者との打合せの中で、経時的変化を見たい症例はレジストリ登録症例全体ではなく新規診断症例のみであることが分かった。そこで、疾患登録とは別に前向き観察研究（縦断研究）を新たに構築し、その中で症例登録期間を1年、新規診断症例のみを登録対象とし、2年間の観察期間を定めた。また毎年解析するレジストリデータ解析とは別に前向き観察研究のために、中間解析、最終解析の計2回の解析のタイミングを定めた。レジストリ登録後にレジストリ登録番号にて前向き観察研究に参加する仕組みを用いたため、レジストリにて取得するデータについては前向き観察研究では取得不要とすることができた。また前向き観察研究については、定められた症例登録期間後の症例登録はできなくなるが、レジストリは独立させているために、継続して登録可能な枠組みを用意することができた。

	取得データの変化	データ取得タイミング	1時点でのデータ量	解析タイミング
レジストリ 	比較的強い	無限回	少	毎年
横断研究 	-	1回	多	1回
観察研究 (前向き、縦断研究) 	極めて弱い	複数回(有限)	-	1(~2)回

図1 疾患レジストリ/データベースの内容  
 「■」「●」「◆」「▲」はコホート（症例の集合）を示す。レジストリでは毎年異なったコホートが一般的に解析される。前向き観察研究では同一のコホートについて複数のタイミングでデータが取得される。\*最終解析に加えて、中間解析（一次解析）をプロトコル内で定めた場合。

### 横断研究の疾患レジストリからの独立

研究代表者より提出された予想図表より前向き観察研究で得られる部分を除いてもなお、多くの図表作成の意向があり、この図表を構成するために必要なデータを疾患レジストリ

で全て取得すると1症例あたりの取得データ量が大量となり過ぎて、疾患登録が進まない可能性が危惧された（図1）。また話合いの中で、この図表は毎年作成する必要はなく日本の現状が分からないため、一度精査（実態把握）したいということが研究代表者の意向であることが分かった。また先の前向き観察研究の登録症例とは異なり、新規診断症例だけではなく過去の診断症例も含めた全容把握もため、全症例を対象とする希望があることが分かった。そこで横断研究として独立させ、詳細なデータはその中でのみ取得することとした。実際には多くの図表については疾患レジストリデータには不要であり、横断研究の中でのみ取得することとなった。

### 問題点の解決

疾患レジストリより前向き観察研究と横断研究を独立させること、また紙とFaxを用いたデータ収集ではなくEDCシステムを採用することにより表1に挙げた問題点の解決を行った（表2）。

- 登録項目が多いため疾患登録が進まない  
 多い登録項目は横断研究で1回のみ取得、毎年は取らない  
 疾患登録は最低限のデータのため疾患登録が進む
- 登録項目が途中で追加・変更されるために症例によってデータの存在の有無がバラバラ  
 疾患登録では毎年コホートが異なるため項目が変更されても変更前の取得項目についての整理が不要  
 観察研究では項目の追加・変更は研究終了まで行わず、次期観察研究（新規プロトコル）に反映させる
- 入力されているデータが穴だらけで品質が心配  
 紙ベースではなくEDCを使い、取得項目は原則入力必須とすることによりデータの穴は存在しなくなる
- データ提出・解析依頼が任意のタイミングで来るのでその度にクリーニングが必要
- データのクリーニングがいつまでたっても終わらない  
 レジストリであれば年に1度クリーニングを少ない取得項目に対して行う  
 観察研究は中間解析・最終解析時のみデータクリーニングを行う（それ以外のタイミングでは解析・発表をしない）

表2 問題点の解決

疾患レジストリあるいは臨床研究グループでの発番機能が利用可能な Ptosh という特殊

な EDC を使うことにより、3 本の研究をリンクさせながら同時にスタートさせることができた。個人情報になりうる項目は疾患レジストリでのみ取得され、残る 2 つの臨床研究はレジストリで発番された登録番号にて全て管理される。また今後もレジストリとリンクした形で新たな臨床研究を構築することもできる。本研究における希少難治てんかんレジストリ構築では初期の予想図表を改変・追加し、それをもとに SAP、CRF、プロトコルを作成し、試験が開始された。現在極めて順調に疾患登録が進んでいる。

#### D. 考察

当院データセンターでサポートしてきた日本の小児血液腫瘍性疾患でのレジストリ・臨床研究における経験と今回の難治希少てんかんレジストリ構築支援の経験より、疾患登録レジストリ/データベース構築を行いたいという研究者の希望には、疾患レジストリだけではなく、実際には

- ・継続的な疫学的研究を目的とした「疾患登録レジストリ」
- ・特定コホートの経時的変化観察を目的とした「前向き観察研究」
- ・現時点での疾患の全体像把握を目的とした「横断研究」

の 3 点が含まれていることが多いことが分かった。

構築時にそれらを意識して臨床研究を構築・分割することによりデータ入力、データマネジメント、解析コストの最適化が図られ、また症例集積が順調に行われることが分かった。これは臨床試験の取得データの多くは使われておらず、取得データを絞り込むことによって実施効率をあげることができるという過去報告と一致している。

また構築時の最適化には研究代表者を始めとするプロトコル立案に関わる医師と生物統計家、データマネージャー、システムエンジニアが予想図表を中心に TV 会議等による話し合いを持ったことが効率的であった。

企業治験ではプロトコル作成時に予想図表を mockups として必ず作成すると聞かすが、医師主導臨床研究ではこのような作業を行っていることは稀である。当データセンターのデータマネージャーにも予想図表を前もって作成することは大変好評であり、その理由は以下の通りであった。

当データセンターでは研究代表者から渡されたプロトコルに基づき、収集項目をデータマネージャーが抽出するが、プロトコルに書かれている専門用語だけからだと収集項目のイメージが湧かないことが多い。予想図表を見ることにより収集項目が明確化し、取り漏らしが無くなる。また固定データ提出の際に当 DC ではデータマネージャーは CRF の入力値よりモニタリング用データを削除し、解析用の収集項目のみ残したデータセットの形にデータを整形して生物統計家に渡すが、予想図表を参照することにより提出するデータの過不足が無くなる。

以上より今後疾患レジストリ/データベースならびに医師主導臨床研究においてプロトコル作成時に予想図表を作成することが一般化することが望ましいと考えられる。

#### E. 結論

疾患登録レジストリ/データベースの作成支援を論文完成時の予想図表を元に研究代表者ら、生物統計家、データマネージャー、システムエンジニアが一同に介して議論を重ねることにより、疾患レジストリ、横断研究、前向き観察研究（縦断研究）の 3 つに分離さ

れ、EDC 上で連動する形でスタートすることにより効率的な試験遂行が可能となった。

G．研究発表 該当なし

H．知的財産権の出願・登録状況 該当なし