

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））  
難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究（H29-難治等(難)-一般-057）  
分担研究報告書

## レジストリの構築とその分析における疫学的諸問題

研究分担者 氏名 川村 孝（京都大学健康科学センター）

### 研究要旨

レジストリを構築して行う研究の妥当性を確保するため、難病関係の諸研究班から相談を受けた研究事例を中心に、臨床家が行う臨床研究の問題点と対策を整理した。目的を明確にしてレジストリを構築すること、標本での観察結果から母集団における真の状態を推測するという構造を理解すること、フローチャートや結果の表を適正な構造にすることが重要であることが判明した。

### A. 研究目的

長年にわたって厚生労働省の施策として予算措置がなされてきた難病対策は、平成26年に「難病の患者に対する医療等に関する法律」が制定され、療養生活の整備および調査・研究の推進がより明確な政策となった。また、難病に限らず、各種疾患の登録・追跡の制度（いわゆる「レジストリ」）が矢継ぎ早に展開されている。しかしながら、このレジストリの構築やデータの解析には未熟な点が多分に見られ、論文を作成する段階で問題が顕在化することが少なくない。

そこで、本年度は臨床医が主体となって構築するレジストリの問題点とその対策、レジストリ研究におけるデータの解析と結果のまとめ方について整理し、今後の難病研究の進め方について提言を行うこととした。

### B. 研究方法

本分担者は1993年以来、厚生労働省が設置する難病の疫学に関する研究班に所属し、疾患別の研究班（いわゆる「臨床班」）と連携しながら難病の疫学研究を自ら実施もしくは支援してきた。現在も「中隔視神経異形成症の実態調査と診断基準・重症度分類の作成に関する研究班（H27-難治等(難)-一般-007）、「重症型原発性アルドステロン症の診療の質向上に資するエビデンス構築班」（日本医療研究開発機構研究費122）、および「指定難病

制度の公平性を担保するための方法論の開発班」（H29-難治等(難)-指定-002）に所属し、国の難病施策の根拠となる研究について、その方法論や倫理面の支援や新しい方法論の導入に関する吟味を行っている。

諸研究班の研究活動の中で研究デザインやデータ解析について相談や質問を受けた事項を中心に、臨床家が行う研究が内包しがちな課題を抽出し、それらへの対策を検討した（empirical study）。

#### （倫理面への配慮）

本分担研究は研究を研究するものであって、人を直接の対象としておらず、また個人情報を取り扱わないため、各種の法令や倫理指針の対象ではなく、特段の倫理的配慮を要しない。

### C. 研究結果

#### 1. レジストリの構築

日常の診療で収集する属性情報と臨床情報が中心となるが、その候補項目の範囲は広く、数は多い。レジストリで登録する項目の選択には、レジストリの構築目的がきわめて重要である。目的を明確にせず、漠然としたままレジストリを組み上げると、中心課題が不明確で項目選択に悩む、浅く広くになりがちなので、研究で検討する曝露要因や転帰の指標としては確かさが不十分、主観的な事

項や感覚的な用語による程度分類は客観性に欠ける、先進的な項目は測定する施設や医師が限られるため、データベースでは欠損が多くなって統計解析に持ち込むことができない といった問題が発生する。

このような事態を回避するために、レジストリの構築目的を明確にする、レジストリの目的を実現するために必要であり、かつ妥当性や信頼性が確保されている曝露要因と転帰指標を選択する、それ以外の項目は交絡の調整に必要な項目（既知の交絡因子）に限定する、将来の研究発展のための布石となる項目を盛り込む場合は、参加施設で悉皆的に測定できることが見込まれるものに限定する といった発想とコンセンサスが必要である。

## 2. データの解析方法

### 1) 事象の要約

疫学研究では事象を数量的に整理する。事象が2値（あり/なし）で表されるものであれば、発生の実件数と頻度（全体中の割合もしくは時間要素を加味した発生率）で表し、数量であれば代表値と分散で表す。後者の場合、母集団で正規分布が仮定できれば（現実には標本で正規分布から明らかに逸脱していなければ）平均±標準偏差で表し、正規分布が仮定できない場合は、関数変換によって正規化できれば関数変換した後の平均±標準偏差で、そうでなければ中央値と四分位値（25パーセンタイル値と75パーセンタイル値）で表す。ただし、特定の値に集中するなど分布がいびつな場合は、カテゴリーに区切って頻度で表す。

### 2) 真値の推計

疫学研究では二つの前提がある。一つは「標本は母集団からランダムに抽出されている」、もう一つは「事象はある数学モデルに沿って生じている」である。これらの前提のもとに、標本で得られたことから母集団での真実を推定する。ここで、母集団には真実が一つあるだけで確率という概念はなく、その母集団から標本に所定の確率分布で投影されるために観察した標本には確率が存在する（Neyman & Pearson）。したがって、母集団においてある

値を仮定してその仮定値の標本での分布と観察結果とを見比べ、仮定値の是非を決めたり真の値の範囲を探ったりする。

標本での観察結果から母集団での真値を推定する過程において、事象の起き方を示す数学モデルを提示する。ロジスティック・モデル（事象発生の有無を検討する場合）や比例ハザード・モデル（事象の発生速度を検討する場合）がその代表である。そして、複数の曝露要因がある場合は、通常は一次多項式で回帰する。一般に回帰式においては、左辺に転帰事象の有無や発生速度を、右辺に種々の曝露要因を置く。そして、右辺の各項の係数（値）が計算され、それぞれの最尤値と信頼区間（もしくはP値）が示される。なお、前項の代表値と分散は異なる種類の同等の数値であるが、最尤値と信頼区間は同等ではなく、後者は前者を補助する値（添えの数値）である。

## 3. 論文や演題での説明方法

研究の成果の発表で陥りやすい問題点を列記する。

### 1) 方法

方法の節で、対象者の「包含基準（inclusion criteria）」と「除外基準（exclusion criteria）」の役割分担が明瞭でない論文が散見される。包含基準では範囲を区切って大きく取込む（たとえば、「年から年の期間に 病院に 疾患のために 手術を受けた連続患者」）。除外基準では、少数の例外（例えば「複数回手術の二度目以降」「特殊な治療の併用例」など）を除く。

研究倫理については、準拠する規範（ヘルシンキ宣言や倫理指針など）、インフォームド・コンセントもしくはその代替措置、個人情報の保護の方法、倫理審査を受けたこと、そして利益相反（それ専用の項に記載することもある）について記載する。

### 2) 結果

結果の節で、対象者のフローチャートは、包摂した集団を紹介し、そのうちの不適格者を右側に除外して、適格者を下側に流し、主要因で群分けする。必要に応じて、適格者のうち実際に追跡できたり転帰が測定できたりした者をさらに下側に示すこともあ

る。CONSORT声明で示されたフローチャートの見本は、（介入試験のintention-to-treat解析を意識して）群分け後のnon-compliance分も右側に除外しておらず、フローがわかりにくくなっている。フローチャートは必ずしも時間の流れではなく、考え方の流れである点に留意する。

対象者のベースライン特性を表す表では、全体を一括して、あるいは主たる曝露要因で分類して、種々の基本特性を記載する。診療上は割合が気になる項目についても、本文や表では実際の数値を記した上でその補助指標として割合をカッコ付きで示す。実際の数値から割合は計算できるが、その逆はできないからである。臨床研究の論文や報告書でしばしば転帰別に分けてベースラインの特性を記述したのを見かけるが、それは症例対照研究の考え方であって、前向きに追跡する研究ではしてはいけない。

主結果の表では、曝露要因のカテゴリーごとに 対象者数、 転帰発生者数と割合、粗のリスク比、 他の重要要因で調整したリスク比を示す。要因が多数で転帰の1つの場合は諸要因を縦方向に列記し、一方、転帰が複数ある場合はそれらを縦積みし、主たる要因との関連を示す。その他の要因は表に出さず、表の注釈で「Adjusted for xxx, yyy, and zzz.」と記載する。

### 3) 考察および結語

考察の節では、結果をごく短く総括し、主要な論点のそれぞれについて、そのメカニズムや臨床的意義を記載し、研究の強みと限界を記述する（研究の強みを の次に書くことも多い）。緒言とは記載内容について棲み分けをするが、基本的には、本研究までにわかっている事項は緒言に、本研究の結果に基づいて検討したことは考察に書く。結語では、本研究の結果を再紹介するのではなく、本研究でわかったことを未来に向かって一般化して書く。そのため、助動詞の過去形（wouldやcould）を用いることが多い。得られた結果の確かさによってconfirmedやsuggestedを用いることもある。

## D. 考察

学会や研究グループの中でレジストリが行っているが、目的が不明だったり収集データが解析に適切でなかったりする報告が散見される。そのため、せっかく苦労してレジストリを構築してもインパクトのある論文が書けないことが少なくない。最初から解析を意識してレジストリを組む必要がある。

我々が介入したり観察したりするのは標本である。しかし論じたいのは母集団のことである。この関係をしっかりわきまえないと、断定してしまったり偶然の産物に惑わされたりする。

## E. 結論

臨床研究には臨床家の臨床経験ないし臨床的センスが基本となるが、それに加えて疫学の技術やリテラシーも不可欠である。臨床研究を進めるには、研究計画の段階から疫学者と連携することが望ましい。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

・小林 大介、川村 孝．地域における臨床研究のすすめ（総論）．月刊地域医学：2017；31：778-81．

### 2. 学会発表

・川村 孝．臨床とフィールド、介入と観察、そして疫学と質的研究．日本循環器病予防学会：2017年6月：京都．

・川村 孝．研究のデザインとデータ分析のための疫学的手法．日本社会精神医学会：2018年3月：京都

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

特記事項なし

## H. 共同研究を行った他の難病研究班

中隔視神経異形成症の実態調査と診断基準・重症度分類の作成に関する研究（H27-難

治等(難)-一般-007) . 研究代表者: 加藤光広  
昭和大学医学部講師

重症型原発性アルドステロン症の診療  
の質向上に資するエビデンス構築

( 17ek0109122h0003 ) . 研究代表者: 成瀬光  
栄 国立病院機構京都医療センター 臨床研  
究センター内分泌代謝高血圧研究部長

指定難病制度の公平性を担保するための  
方法論の開発( H29-難治等( 難 )-指定-002 ) .  
研究代表者: 千葉勉 京都大学医学研究科消化  
器内科学名誉教授