

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針  
～ 難病の全国疫学調査との関連も含めて～

福島若葉  
大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学

要旨

「難病の疫学に関する研究班」（以下、疫学班）は、厚生省（当時）の研究班として 1972（昭和 47）年度に発足し、難病の疫学像（頻度分布、予防要因、予後）を解明するため、その疫学研究手法を含めて疾患横断的に検討してきた。特に、患者数の把握をはじめとする「頻度分布の解明」については、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」を作成するとともに、難病ごとに設けられた臨床班と共同で多数の全国疫学調査を実施してきた。本講演では、当該マニュアルの概要を紹介するとともに、疫学班による「難病の全国疫学調査を実施する研究者を支援するマニュアル：倫理指針に準拠した患者情報の取得の手引き」もあわせて紹介し、全国疫学調査を実施する際、倫理面で遵守すべき事項や解釈を概説した。

A. 研究目的（研究の背景）

わが国の難病対策は、1963（昭和 38）年頃から全国的に問題となった SMON（subacute myelo-optico-neuropathy：急性脊髄・視神経・末梢神経障害）の発生を契機として、1972（昭和 47）年に「難病対策要綱」が制定されたことに始まる。以後、厚生省（現：厚生労働省）が所管省庁となり、調査研究の推進、医療施設等の整備、医療費の自己負担の軽減等をはじめとする対策が系統的に行われてきた。しかし、研究体制の在り方や公費負担の対象疾患の範囲について見直しの必要性が生じたことから、2015（平成 27）年以降は「難病の患者に対する医療等に関する法律」（難病法）の下で新たな難病対策が推進されている。2018（平成 30）年 8 月現在、311 疾病が指定難病として公費負担の対象となっているが、この中には国内の患者数が未だ明らかでない疾患も多数ある。

「難病の疫学に関する研究班」（以下、疫学班）は、厚生省（当時）の研究班として 1972（昭和 47）年度に発足した。主たる目的は、難病の疫学像（頻度分布、予防要因、予後）を解明するため、その疫学研究手法を含めて疾患横断的に検討することである。特に、患者数の把握をはじめとする「頻度分布の解明」は最も基本的な事項でありながら、既存の行政情報あるいは各施設の診療情報だけでは十分に明らかにできないことを踏まえ、同班では「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」<sup>1)</sup>を作成するとともに、難病ごとに設けられた臨床班と共同で多数の全国疫学調査を実施し、国内の患者数や臨床疫学像を明らかにしてきた。2014（平成 26）年度からは、自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門・中村好一教授が研究代表者を務められ（正式課題名：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」、調査研究を推進している。

本講演では、疫学班による「難病の全国疫学調査マニュアル」の概要を紹介した。また、同研究班では、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(以下、医学系倫理指針)の下で全国疫学調査を実施する際、遵守すべき事項や解釈をまとめた「難病の全国疫学調査を実施する研究者を支援するマニュアル：倫理指針に準拠した患者情報の取得の手引き」も公表しているので、あわせて紹介した。講演概要を以下に要約する。

## B．研究方法および研究結果(各マニュアルの概要と成果)

### 1) 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル(以下、全国疫学調査マニュアル)

現在、第3版が公表されており、自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門のホームページからダウンロード可能である<sup>1)</sup>。調査は大きく2段階に分けられ、一次調査で患者(受療者)数の推計を行い、二次調査で臨床疫学像の把握を行う。

一次調査では、全国の病院の診療科リストから、病床規模別に層化無作為抽出して調査対象を選定する。すなわち、調査単位は、対象とする難病患者が受診すると考えられる「診療科」である。マニュアルに提示されている標準抽出率は、一般病院 99床以下：5%、100 - 199床：10%、200 - 299床：20%、300 - 399床：40%、400 - 499床：80%、500床以上：100%、大学病院：100%、特別階層(病床規模にかかわらず、対象とする難病患者が集中すると考えられる病院)：100%であり、難病患者が大規模医療施設を受療する傾向を踏まえた設計

となっている。調査対象期間は、標準的には調査開始時点から遡った「前年1年間」であり、当該期間における難病患者の受診有無と患者数について報告を依頼する。各診療科から報告された患者数、抽出率、回答率から、全国における1年間の受療患者数(および95%信頼区間)を算出する。

二次調査では、一次調査で「受療患者あり」と回答した診療科に調査を依頼する。当該患者の既存情報(後述)を個人票により収集し、当該難病の臨床疫学像を明らかにする。

全国疫学調査マニュアルでは、調査手順、患者数の推計方法、調査書類例の提示といった実務面のみならず、疫学班や全国疫学調査の歴史、全国疫学調査の意義や統計的な課題についても述べられている。すなわち、調査に関連する事項を体系的に理解できる構成となっている。

マニュアル第3版の調査書類例として掲載しているのは、「特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の全国疫学調査」で実際に使用した様式である。当該疾患は、1995年以降、10年毎に計3回の全国疫学調査を実施しており<sup>2,3)</sup>、1994年、2004年、2014年の有病率と発症率が明らかになっている(表)。有病率は、前半10年間(1994年~2004年)、後半10年間(2004年~2014年)ともに上昇している。一方、発症率をみると、前半10年間は上昇しているが、後半10年間はほぼ変わらなかった。前半10年間で有病率と発症率がともに増加した背景には、MRIによる診断精度の向上が寄与していると考えられる。一方、後半10年間で有病率のみが増加している背景として、ONFHは壮年期発症が多いがそれ自体が死亡原因にはならないこと、術後フォローの患者が一定数存在することから受療患者として蓄積されていくこと、などが考えられる。

疫学班では、臨床班の希望に応じて、全国疫学調査の実施を支援している。自身の支援例と

してアミロイドーシスの全国疫学調査があり<sup>4)</sup>、予算規模と実行可能性を勘案し抽出率の変更を試みた<sup>5, 6)</sup>。疫学班班員による他の支援例については、最近の調査を中心に報告書の形でまとめている<sup>7)</sup>。支援の実際には様々な形があることをお分かりいただければ。

2) 難病の全国疫学調査を実施する研究者を支援するマニュアル：倫理指針に準拠した患者情報の取得の手引き（以下、倫理指針マニュアル）

難病の全国疫学調査では、二次調査で患者の既存情報、すなわち「研究計画書が作成されるまでに既に存在する情報」あるいは「研究計画書の作成以降に取得された情報であって、取得の時点においては当該研究計画書の研究に用いられることを目的としていなかった情報」の提供を依頼する。また、当該既存情報は、対応表を有する形で匿名化の上、提供を受けることとしている。

医学系倫理指針は2017（平成29）年2月28日に一部改正されたが、一部改正前の指針（以下、旧医学系倫理指針）では、上記の形式による情報の授受について、研究代表機関での倫理委員会の承認を受ける必要はあったが、情報の提供を行う施設では特段の手続きは不要であった。しかし、一部改正後の指針（以下、新医学系倫理指針）では、「施設間で試料・情報の授受を行う場合、たとえ対応表を有する形で匿名化されている場合であっても、各施設の『所属長』がその授受を把握していること」、また、「試料・情報の授受の流れを後々も確認・追跡できるよう、記録（または代用書類）を残すこと」とされた。すなわち、「所属長把握」および「記録作成」が必須となった。このことは、必ずしも「情報の提供を行う施設での倫理審査の申請」を意味しないが、改正前後の解釈の混乱もあったことから、疫学班の事務局や班員に多

くの質問が寄せられた。このような経緯から、難病の全国疫学調査を実施するにあたって必要となる新医学系倫理指針の解釈を明確にするため、研究班事務局が中心となり、「倫理指針マニュアル」が作成された<sup>8)</sup>。こちらも、自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門のホームページからダウンロード可能である。

倫理指針マニュアルの狙いは、以下の4点に集約できる。

- 難病の全国疫学調査に適用される倫理指針を的確に把握する
- 研究実施者による適正な研究計画書の作成を支援する
- 研究実施者が協力機関に依頼すべき具体的な内容を的確に把握する
- これらを通して協力機関および協力者の負担軽減につなげる

また、倫理指針に準拠した患者情報の取得に関する確認事項として、【 . 難病の全国疫学調査に適用される倫理指針への理解】【 . 協力機関が実施すべき手続き】が列挙されている（図1）。

【 . 難病の全国疫学調査に適用される倫理指針への理解】の3点目「協力機関は、共同研究機関に該当しない」および4点目「協力者は、共同研究者に該当しない」については、図2を参照いただきたい。倫理指針マニュアルでは、「共同研究機関・共同研究者」と「協力機関・協力者」を区別している。後者は、新医学系指針では「既存情報の提供のみを行う機関・者」に該当するため、当該機関での倫理審査は必須ではない。しかし、【 . 協力機関が実施すべき手続き】に示す通り、他の研究機関への既存情報の提供に関する「届出書」および「記録」を作成すること、研究内容の通知あるいは公開を行うこと、機関長がこれら一連の手続きを把握していることが求められる。

倫理指針マニュアルでは、下記の項目についても「要点」として詳述しているので、参考に

していただきたい。

倫理指針に登場する特有の用語を的確に把握する  
難病の全国疫学調査の概要を把握する  
調査に協力する機関は「共同研究機関」に該当しない  
研究責任者が倫理審査委員会での承認を得る  
協力機関での倫理審査は必須でない  
インフォームド・コンセントは簡略化できる  
協力機関の長が手続きを把握していることが大事  
対応表は協力機関内で保管する  
研究内容をホームページあるいは書面の掲示で公開する  
倫理審査委員会には必要な関連書類をすべて提出する

### C. 考察および結論

難病の全国疫学調査の意義は冒頭で述べた通りであるが、マニュアルに沿った調査実施は、する側もされる側も大変な労力を要する。この点については、マニュアル第3版中の「難病の全国疫学調査の意義」に下記の通り記載されているので抜粋する。「手間のかかる全国疫学調査が連綿と続いている背景には、正確な患者数とその変遷を知ることのほか、検査法の進歩により病態の本質が判明したか、治療法の進歩により予後やQOLが向上しているか、経済や生活様式の変化が疾患にどのような影響を与えているか、受療動向に変化があるか、社会的な支援体制は十分か、などを検証する意味あいもある。また、現在の臨床班には厚生労働省から『診断基準』や『診療ガイドライン』の作成が課題として要求されており、これらの課題に対しては対象難病の臨床疫学像の把握は必須であることも背景にある。(中略)将来的にはこれに代る新しい方法の導入が望まれるが、現時点で

は全国疫学調査が標準と位置づけられ、当面その価値が減ずることはないであろう。」<sup>1)</sup>

実際、今日においても、本調査の手法は、難病の患者数と臨床疫学像把握のための標準的手法として、多くの臨床班が採用している。疫学班としては、最も基本的な事項である「頻度分布の解明」のため、今後も臨床班が計画・実施する全国疫学調査の技術的支援を行うとともに、新たな疫学研究手法を疾患横断的に開発・検討していく。本講演が、疫学班の歴史や研究活動を理解していただく、あるいは、共同研究を考えていただくきっかけとなれば幸いです。

### D. 文献

1. 中村好一, 廣田良夫, 監修. 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第3版. 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・解析に関する研究班, 2017. (自治医科大学地域医療学センター-公衆衛生学部門ホームページで公開, [http://www.jichi.ac.jp/dph/nanbyou/manual\\_2017.pdf](http://www.jichi.ac.jp/dph/nanbyou/manual_2017.pdf))
2. 福島若葉, 坂井孝司, 中村好一, 菅野伸彦. 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査. 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) 特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究 平成28年度総括・分担研究報告書, pp10-33, 2017.
3. Fukushima W. Descriptive and analytic epidemiology of idiopathic osteonecrosis of the femoral head in Japan. In: Washio M, Kobashi G, editors. Epidemiological Studies of Specified Rare and Intractable Disease. Springer, pp33-45, 2018.

4. Shimazaki C, Hata H, Iida S, Ueda M, Katoh N, Sekijima Y, Ikeda S, Yazaki M, Fukushima W, Ando Y. Nationwide Survey of 741 Patients with Systemic Amyloid Light-chain Amyloidosis in Japan. Intern Med. 2018;57(2):181-187.
5. 福島若葉, 橋本修二, 植田光晴, 安東由喜雄, 中村好一. アミロイドーシスの全国疫学調査 (一次調査の中間集計結果、および二次調査の進捗状況). 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 平成 27 年度総括・分担研究報告書, pp11-22, 2016.
6. 福島若葉, 橋本修二, 植田光晴, 安東由喜雄, 中村好一. アミロイドーシスの全国疫学調査. 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 平成 26 年度～28 年度総合研究報告書, pp40-48, 2017.
7. 福島若葉, 森満, 橋本修二, 村上義孝, 上原里程, 佐伯圭吾, 杉浦和子, 高谷里依子, 石川鎮清, 松原優里, 牧野伸子, 中村好一. 難病の全国疫学調査: 現在の実施体制と今後について 班員を対象としたアンケートより . 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 平成 29 年度総括・分担研究報告書, pp32-46, 2018.
8. 阿江竜介. 難病の全国疫学調査を実施する研究者を支援するマニュアル 倫理指針に準拠した患者情報の取得の手引き 2018 年 04 月: 初版. (自治医科大学地域医療学センタ - 公衆衛生学部門ホームページで公開, <http://www.jichi.ac.jp/dph/wp-dph/wp-content/uploads/2018/04/f95fe6d2dd3bef746c622c50b7f5078a.pdf>)

表. 特発性大腿骨頭壊死症（ONFH）の全国疫学調査から推計された全国患者数

実施年	調査対象年	施設数 (回答率)	一次調査 報告患者数	推定 年間受療患者数 (95%信頼区間)	推定 年間有病率 (人口10万人 あたり)	推定 年間新患数** (95%信頼区間)	推定 年間発症率 (人口10万人 あたり)
1995	1994	605 (57)	4,271	7,400 (6,700 - 8,200)	5.9	1,500	1.2
2005	2004	577 (58)	5,602	11,400 (10,100 - 12,800)	8.9	2,200	1.7
2015	2014	738 (60)	13,563	23,100 (20,800 - 25,300)	18.2	2,100	1.7

\* 「ONFH調査研究班」と「難病の疫学に関する研究班」の共同研究として、「難病の疫学に関する研究班」考案のマニュアル(文献番号1)に従って実施した調査。

\*\* 新患は、「調査対象年1年間」に確定診断された症例と定義した(二次調査報告症例の情報から算出された割合を、推定年間受療患者数に掛けることによって推計)。

## 倫理指針に準拠した患者情報の取得に関する確認事項

I. 難病の全国疫学調査に適用される倫理指針への理解
<input type="checkbox"/> 「既存の情報」のみを用いる研究に該当する
<input type="checkbox"/> 侵襲は伴わない研究に該当する
<input type="checkbox"/> 協力機関は共同研究機関に該当しない（※協力機関が共同研究機関を兼ねることはある）
<input type="checkbox"/> 協力は、共同研究者に該当しない（※協力が共同研究者を兼ねることはある）
<input type="checkbox"/> 患者情報は「匿名化されているもの（どの研究対象者の試料・情報であるが直ちに判別できないよう、加工又は管理されたものに限る）」に該当する
<input type="checkbox"/> 原則は、研究責任者が倫理審査委員会での承認を得る（協力機関での倫理審査は必須ではない）
<input type="checkbox"/> 共同研究機関に所属する研究者は、各所属機関で迅速審査を受ける
<input type="checkbox"/> 患者個人からのインフォームド・コンセントは必要としない
<input type="checkbox"/> 研究機関・協力機関ともに、研究内容の通知あるいは公開が必須の条件である

インフォームド・コンセントに関しては倫理指針 第12(3)→ア(ウ)が適用されます

II. 協力機関が実施すべき手続き
<input type="checkbox"/> 調査票に個人情報に記載しない
<input type="checkbox"/> ① 書類「対応表」を作成する（研究対象者番号を適切に割り振る）
<input type="checkbox"/> ② 書類「他の研究機関への既存試料・情報の提供に関する届出書」を作成する
<input type="checkbox"/> ③ 書類「他の研究機関への既存試料・情報の提供に関する記録」を作成する
<input type="checkbox"/> 書類 ①②③ を協力機関内で保管する（3年間）
<input type="checkbox"/> 書類 ③ の複写を調査票に添付して研究機関に送り返す
<input type="checkbox"/> 協力機関の施設内に書面を用いて研究の概要を掲示（公表）する
<input type="checkbox"/> 協力機関の長がこれら一連の手続きを把握している

公表の手段はホームページでの公開でも代用可能です

図1. 倫理指針に準拠した患者情報の取得に関する確認事項（文献番号8「難病の全国疫学調査を実施する研究者を支援するマニュアル：倫理指針に準拠した患者情報の取得の手引き」より引用）

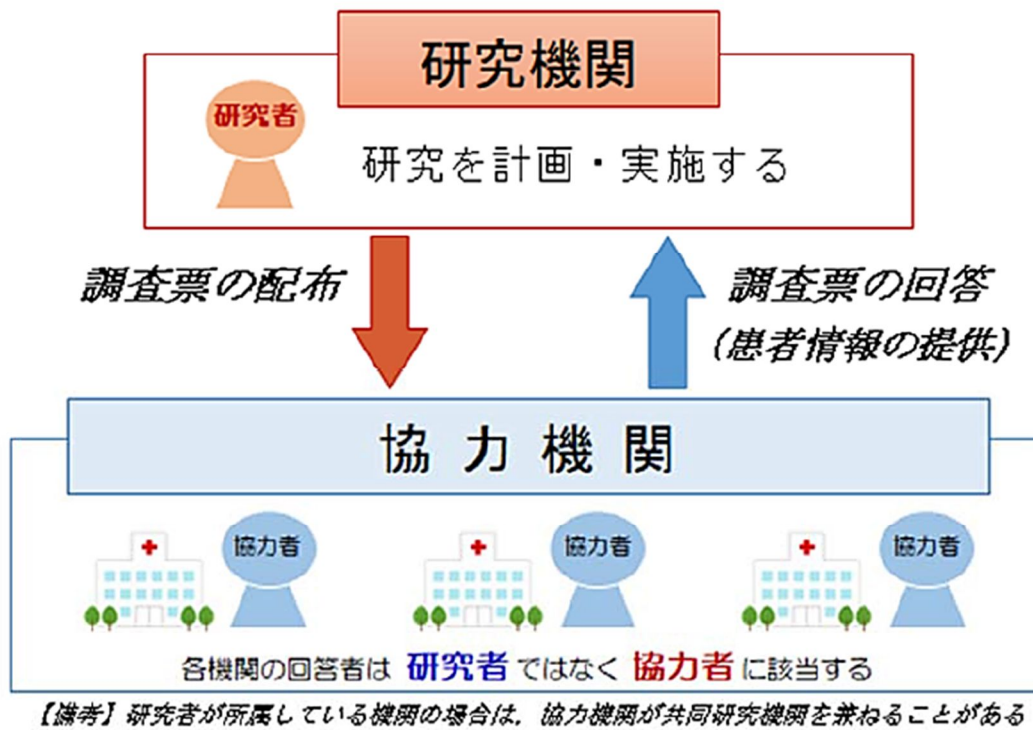


図2. 研究機関（研究者） および 研究機関（協力者） の立場（文献番号8「難病の全国疫学調査を実施する研究者を支援するマニュアル：倫理指針に準拠した患者情報の取得の手引き」より引用）