

【平成30年度 単年度分】

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））

（分担）研究報告書

## 指定難病データベースのありかたおよび研究活用に関する研究

研究分担者 古澤 嘉彦

国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科

### 研究要旨

本研究では、指定難病データベースの研究における有効活用について検討することを目的に研究を行った。難治性疾患政策研究事業の研究班にニーズ調査を行ったところ、研究活用に関する期待は高いものの、信頼性や悉皆性についての課題が顕在化した。信頼性・研究意義の検証として、HTLV-1感染症の研究レジストリを活用した検証研究を行った。小児慢性特定疾病データベースとの連携については、対象疾患としてミトコンドリア病を候補として研究計画の作成を進めた。

### A. 研究目的

難病法に基づく国の方針として、指定難病患者データベースは、「医薬品等の開発を含めた難病の研究に有効活用できる体制に整備するとともに、小児慢性特定疾病のデータベースや欧米等の希少疾病データベース等、他のデータベースとの連携について検討すること」とされている。

本研究は、臨床調査個人票が登録される指定難病データベースについて、その在り方や研究活用に関して検討・提言することを目的とする。

### B. 研究方法

#### ①指定難病データベースの研究利用に関するニーズ調査

難治性疾患政策研究事業で支援されている研究班に対し、指定難病データベースに関するニーズや意見についてアンケート調査を行い、結果を分析した。

#### ②指定難病データベース登録内容の意義や信頼性に関する検討(feasibility study)

指定難病データベースにおいて、特定の疾患に関して登録されているデータについて、研究レジストリで登録されているデータと比較検討

することで、その信頼性や意義について検証した。

具体的には、HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) を対象としたレジストリ (HAM ネット) に登録されている患者を対象とし、研究同意が得られた患者の平成 27 年～平成 29 年の指定難病データベースに登録されているデータおよび当該患者のレジストリに登録されているデータを解析対象とした。名寄せ突合を通じて・指定難病データベースの信頼性の検証、各データ項目の意義に関する検証、他データベースとの名寄せによる研究的付加価値の創出に関する検証、経年データの意義に関する検証を行った。

また、ウェルナー症候群においても同様の検証を行うべく研究計画の作成を進めた。

#### ③小児慢性特定疾病データベースとの連携に関する検討

小児慢性特定疾病データベースと指定難病データベースの連携について、特定の疾患でデータ比較を行う研究計画の作成を進めた。

(倫理面への配慮)

②については、研究実施機関である聖マリ

アンナ医科大学および医薬基盤研究所の倫理委員会にて承認を得たうえで、対象患者から書面で研究同意を得て研究を行った（聖マリアンナ医科大学 生命倫理委員会 第 2044 号）。②以外については現時点では直接患者から情報を得ることなどは行っていないため、倫理面には問題がないと考える。

### C. 研究結果

#### ①指定難病データベースの研究利用に関するニーズ調査

平成 30 年度難治性疾患政策研究事業で支援を受けている 89 研究班を対象とした。メールにてアンケート調査を依頼した。79 班から回答を得た（回答率 88.8%）。

アンケート結果全体として、以下の傾向があった（結果詳細は資料 9 参照）。

##### 指定難病データベースについて

- ・比較的多くの班で今年度の研究計画に本データベースの活用が含まれていた（研究内容の詳細は別途確認が必要）。
- ・ほとんどの班において、本データベースの活用に関する希望があった。疫学調査、実態調査、治療状況調査が主な目的であったが、レジストリデータとの比較検討や移行期医療の実態調査なども含まれていた。
- ・本データベースの価値を高めるための要素として、経年変化が追えること、悉皆性の確保、信頼性の担保、名寄せ機能、データ項目の見直しに関する意見が多かった。また、登録者へのアクセス、クラウド入力、就労や QOL 情報の追加などの意見もあった。

##### 小児慢性特定疾病データベースについて

- ・多くの班において、本データベースの活用に関する希望があった。
- ・疫学調査、実態調査、治療状況調査、予後調査が主な目的であった。
- ・本データベースの課題として、データ項目の見直し、名寄せ機能、悉皆性や信頼性の担保などに関する意見があった。

##### 他データベースとの連結について

- ・多くの班で、指定難病患者データベースと小児慢性特定疾病データベースとの連結および指定難病データベース/小児慢性特定疾病データベースと難病プラットフォームとの連結に関する希望があった。

#### ②指定難病データベース登録内容の意義や信頼性に関する検討

ニーズ調査の結果をもとに、聖マリアンナ医科大学の山野教授らを分担研究者として追加し、同教授が運営する HAM ネットを用いた検証的研究を行った。

本研究に関して聖マリアンナ医科大学および医薬基盤研究所の倫理委員会の承認を取得後に、HAM ネットに登録されている患者 502 名へ同意説明文書および同意書を郵送し、183 名から書面同意を得た。同意を得た患者の氏名、性別、生年月日、住所の情報を、指定難病データベース構築を担当している医薬基盤研究所へ送り、当該患者の指定難病データベースに登録されている臨床調査個人票のデータを、個人に直結する情報を除外した上で、聖マリアンナ医科大学へ郵送し、HAM ネットに登録されている当該患者のデータとあわせて解析した。

患者数 69 名（うち、新規 16 件、更新 53 件）が対象となった。データ件数は 115 件（うち、新規 57 件、更新 58 件）だった。69 名中 1 名は不認定であった。

基本属性は以下の通り。

- ・性別 男性 14 名(20.6%)、女性 54 名(79.4%)
- ・平均年齢 63.55±10.82 歳、年齢中央値 65 歳、最小値 31 歳 最大値 85 歳
- ・発症年齢 平均 49.59±13.03 歳、中央値 50.5 歳、最小値 18 歳 最大値 76 歳
- ・罹病期間 平均 14.00±9.96 年、中央値 12 年、最小値 1 年 最大値 41 年

解析対象となった 115 件に関して、Barthel Index と HAM に特化した重症度分類である

OMDSについて相関を検討したところ、相関係数  $r=-0.75$  ( $p<0.001$ )、 $\rho=-0.746$  ( $p<0.001$ )と有意な相関をみとめており、双方が有用な重症度スケールであることが示唆された。

個別患者における臨床調査個人票のデータと HAM ねつとに登録されているデータの突合解析については現在進行中である。

解析結果（暫定版）は資料 10 にまとめた。

ウェルナー症候群については、研究レジストリを担当している千葉大学の横手教授に依頼し、2019 年度に同意取得およびデータ解析を行う方針とした。

### ③小児慢性特定疾病データベースとの連携に関する検討

小児慢性特定疾病データベースとの連携を検討するうえで、指定難病データベースに登録されている個人に紐づくデータ同士を比較検討することが必要である。現時点ではそれぞれのデータベースで個人を名寄せすることはできないため、研究レジストリを用いて、②同様に患者同意を得たうえで、該当する患者に紐づく双方のレジストリに登録されているデータを抽出して、突合解析を行う必要がある。

対象疾患候補として小児期に発症し、その後成人へ移行しうる疾患であるミトコンドリア病を選定した。ミトコンドリア病に関する研究レジストリを構築している千葉県立こども病院の村山医師に依頼し、来年度施行にむけて調整を行った。

## D. 考察

### ①指定難病データベースの研究利用に関するニーズ調査

アンケート結果から以下のポイントを考察した。

・指定難病患者データベースおよび小児慢性特定疾病データベースに関する研究利用の希望は多いものの、多くの班で、悉皆性や信頼

性、経年変化、名寄せ、データ項目等について問題意識があることが想定される。

・他データベースとの連結については多くの研究班で希望があり、対応が必要と考える。

今後取り組むべき課題として、以下の内容を考察した。

#### a) 悉皆性の担保

・軽症者登録の推進

登録者/記載者へのインセンティブを考慮する必要がある。軽症者は研究レジストリで代替することも検討する必要がある。

・登録作業の簡便化

web 入力、過去データ/研究レジストリデータの参照などの検討が必要である。

#### b) 経年データへの対応

同意書の変更、データベース内で紐づけなどが必要である。

#### c) 名寄せについて

他の行政データベースの動きと合わせて、名寄せに対応できるように準備が必要である。

#### d) 信頼性の確保

信頼性について客観的検証が必要である。

#### e) データ項目

個別のデータ項目の研究的意义について客観的検証が必要である。

### ②指定難病データベース登録内容の意義や信頼性に関する検討(feasibility study)

同一患者における臨床調査個人票データと研究レジストリデータを突合し比較検討することは初の試みであり、臨床調査個人票データの信頼性やデータ項目の意義を検討する上で、事実に基づく極めて重要な有用な情報を得ることができる。今後臨床調査個人票のデータ項目がどうあるべきかを検討するうえで重要な基本資料になることが期待される。

## E. 結論

指定難病データベースに関するニーズ調査を通じて、研究利用に関する高い期待および

様々な課題が改めて顕在化した。特定の疾患を対象として臨床調査個人票データに関する信頼性やデータ項目の研究的意義について、平成31年度中の成果報告にむけて、検証を行っている。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Yoshihiko Furusawa, Izumi Yamaguchi, Naoko Yagishita, Kazumasa Tanzawa, Fumihiko Matsuda, Yoshihisa Yamano, RADDAR - J Research and Development Group. National platform for Rare Diseases Data Registry of Japan *Learn Health Sys.* 2019;e10080.  
<https://doi.org/10.1002/lrh2.10080>.

##### 2. 学会発表

該当なし。

#### H. 知的所有権の出願・取得状況

該当なし。