

## 難病疫学研究の課題と対応策

研究代表者：中村好一（自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門）

### 研究要旨：

3年間の疫学研究を進める中で取り上げた、あるいは表面化した課題を整理し、これらに対する対応策を検討した。

3年間の難病疫学研究を通じて、難病の疫学研究を進めていくに当たってのいくいつかの課題に遭遇した。本報告書ではこれらを整理し、その対応策を検討した（既に解決済みの課題もある）。

### 1．難病全国疫学調査に関する課題

数多くの難病について、それぞれの難病を研究対象とする研究班（以下、「臨床班」と共同で全国疫学調査を進めてきた。その中でいくつかの課題が明らかになり、対応策を検討した。

#### 1 - 1．全国疫学調査における倫理問題

全国疫学調査は研究班作成のマニュアル（「難病の患者数と臨床疫学像の把握のための全国疫学調査マニュアル 第3版」[http://www.jjichi.ac.jp/dph/nanbyou/manual\\_2017.pdf](http://www.jjichi.ac.jp/dph/nanbyou/manual_2017.pdf)）に従って実施している。1次調査は全国での患者数の把握、2次調査では患者の臨床疫学像の把握を主な目的としている。いずれも対象となった医療機関に難病疾患患者の情報の提供を依頼するため、倫理的な課題を解決する必要がある。特に、情報提供を求める医療機関において（1）倫理審査委員会の承認の必要性、（2）対象となる患者の個別の同意の必要性、がこれまで問題とされていた。

これらに対する対応は次の通りである。

- （a）1次調査は調査対象期間の患者数の提供のみなので、倫理審査は必要ない。
- （b）2次調査は匿名調査ではあるが、対象疾患で受診した患者の情報を求めるの

で、2次調査を実施する研究班（疫学班 かつ/または 臨床班）で倫理審査委員会の承認を得る必要がある。

- （c）現行の国の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」およびそのガイダンスに基づけば、全国疫学調査に協力する医療機関（情報提供機関）では、一定の手続きを踏めば倫理審査も個々の対象患者の同意もない状態で協力しても問題はない。ただし、それぞれの医療機関の判断で倫理審査委員会の承認や個々の患者の同意取得を妨げるものではない。

なお、（c）については本報告書の別項で詳細に報告する。

#### 1 - 2．特別階層病院

全国疫学調査では対象とする医療機関の抽出を、医療機関の規模（病床数）に応じた無作為抽出で行っている。ただし、特殊な事情により対象とする難病患者が多数受診している病院は「特別階層病院」として、これに該当する病院はすべて調査対象としている。

前述の通り、全国疫学調査における1次調査の主な目的は、全国における当該難病患者数の推計である。患者数の推計（点推定値）は、報告された1次調査票で報告された患者数を回答率と抽出率で割り戻した数値として

いる（これ以外の理論的な点推定値はあり得ない）。特殊な事情で当該難病患者が数多く受診している病院があれば、ここを調査対象として抽出するか否かで推計患者数が大きく異なってくる可能性がある。そこでこのような病院を特別階層病院として抽出率を 100%（全数抽出）としている。

臨床班と全国疫学調査の打ち合わせをしていると、「研究班の班員の施設」とか「専門医養成対象施設」といった理由で、数多くの特別階層病院候補を挙げてくることがあるが、基本的にはこのような理由で特別階層病院として取り扱う必要はないと考える。その理由として、まず、（１）大学病院および 500 床以上の病院は全数抽出（抽出率 100%）であり、このような病院の多くはこの範疇に該当すること、そして、（２）このような理由で当該難病患者の受診が集中するとは考えにくいこと、の 2 点がある。

特別階層病院の設定の背景に鑑み、特別階層病院は全国疫学調査への回答率が 100%（指定された病院すべてが調査に協力）を目指す必要がある。この点にも鑑みて、特別階層病院を極力限定し、その上で指定した以上は回答率 100%を目指す努力をするべきであろう。

### 1 - 3 . 全国疫学調査に要する研究費

一般に「疫学研究は安価に実施できる」という誤解がある。しかしこれは、「いい加減な疫学（研究に値しないようなものも含めて）」にはお金がかからない」と言うだけのことであり、きちんとした疫学研究にはそれなりの経費と労力が必要である。全国疫学調査については、対象とする疾患の患者数や、対象とする診療科の数にもよるが、最低でも 100 万円単位で、場合によっては 1 千万円程度（あるいはそれ以上）を要することもある。このことをまず確認したい。

その上で、現在は厚生労働省の指導により、疫学班と臨床班の協同で実施する全国疫学調査に要する経費は臨床班の研究費から支出している。共同研究の提案が臨床班からあった場合、最低でも 100 万円単位で経費が必要なことを告げると、想定外であることが多く、

そのために全国疫学調査が立ち消えになったケースもある。そこで、この問題の解決策として、厚生労働省から臨床班に配分している研究費を少しずつ寄せ集めて、疫学班に「全国疫学調査用研究費」として配分することを提案する。そうすれば、臨床班に対しては「経費は疫学班の研究費で実施するので、臨床班はそれに協力するだけです、成果は両班共同のものとしませう」という提案ができ、臨床班の全国疫学研究に対する障壁は少なくなるであろう。さらに、臨床班独自で全国疫学調査は実施しているところもあるが、「マニュアルに従って」と言いながら、マニュアルを「つまみ食い」して、忠実にこれに従って行われていない「全国疫学調査」も存在する。上記の方法を採用すれば、このようなこともなくなっていくことが期待できる。

### 1 - 4 . 全国疫学調査の準備

ある全国疫学調査を実施するに当たり、疫学班関係の研究者の所属施設が主体となって実施の準備を始めたところ、当該研究施設の事務から「調査票の印刷部数は調査対象の病院の数のみ」と言われ、困惑しているという報告があった。通常は、未回答施設への督促の際の使用、研究の紹介や報告の際での使用などを想定して、対象施設数の 2 倍程度の部数を準備するものである。確かにすべてを使い切るとは稀で、若干の無駄は出るが、不足した場合の増刷に要する経費を考えると多少多めに準備しておく方が経済的である。この点は経理を担当する事務の方々にも十分に理解して頂きたいものである。

### 1 - 5 . ウェブ調査の全国疫学調査への応用

全国疫学調査にウェブ調査を導入することについては、経費の節約などの観点から検討に値する事項と考える（本当に経費の節減になるかどうかも含めて）。これについては今後の検討課題だが、導入を検討する際にはマニュアルに規定された現在の方式の情報のやりとりの部分のみをウェブ利用とすることを基本に検討すべきであり、たとえば回答率などが判明できないような設計だと全国疫学

調査とは言えないということはきちんと認識おく必要がある。

## 1 - 6 . 疾病登録と全国疫学調査

疾病登録（レジストリー）が全国疫学調査に取って代わることはない。両者は目的が異なり、従って成果物も異なるからである。

疾病登録では患者の追跡が必要であり、基本的には治癒、または死亡まで追跡して、その疾患の予後を明らかにすることを目的としている。従ってすべての患者を登録することは不可能であり、対応できる医療機関の患者のみの登録となる。また、前向き追跡が必要であり、登録に関する患者本人の同意も必須である。

一方で全国疫学調査は患者数の推計と臨床疫学像の解明であり、一部の患者（無作為抽出された対象医療機関以外を受診する患者は例外）のみの調査ではない。そのために前述の通り、患者の個々の同意取得は不要とされている。

全国疫学調査の2次調査で報告された患者をもとに追跡登録を行うことは、研究方法の1つだが、基本的には両者は別のものであり、一方で他方をカバーできるものではない。

## 2 . 症例・対照研究に関する課題

### 2 - 1 . 症例・対照研究の課題

特定の疾患の原因や危険因子を明らかにする観察疫学研究方法としては、コホート研究と症例・対照研究がその中心を占める。コホート研究は対象者を追跡することによって曝露群と被曝露群の新たに発生する疾病の頻度を比較するものであり、曝露群と被曝露群である程度以上の疾病が発生しないと研究として成立しない。そこで教科書的には「稀な疾患には症例・対照研究」とされており、難病もその定義からしてこれに該当する。すなわち、稀な疾患であっても症例（=患者）を頑張って集め、これに対応する対照群を設定すれば疫学研究として成立する。

これまでの3年間でいくつかの症例・対照研究が実施された。しかし、中には症例・対

照研究の本質から外れたものもあり、研究代表者としては反省している。

症例・対照研究の対照群設定の意義は、「疾病を有しない者での曝露の頻度の指標」を得るためのものであり、疾病の有無以外の状況は症例も対照も均一にしておくことが望まれる。そのために対照の要件として「もし、観察している疾病を発症すれば、症例として挙がってくる者」ということがある。そして、対照の選び方として地域対照（症例と同一地域の住民を対照とする）や病院対照（観察している疾患とは別の疾患で症例と同一医療機関を受診している患者を対照とする）などがあるが、いずれもこの要件を考慮してのものである。症例と対照の選出地域が異なる症例・対照研究はこの要件を満たさないために、症例・対照研究とは言い難い。研究会議の場で「同じ日本人だから良いのではないか」という発言もあったが、「同じ人間だから」という理由で、症例は日本人、対照は米国人の研究を「症例・対照研究」と認める疫学者はいないであろう。

### 2 - 2 . 臨床調査個人票を用いた症例・対照研究

臨床調査個人票の活用ということで、同票を用いた症例・対照研究を試みた。喫煙の各難病に対する影響を評価する目的で、特定の難病を症例、その他のプールした難病患者すべてを対照とした症例・対照研究を行った。この方法の問題点として、さまざまな疾患の危険因子であることが明らかになっている喫煙は多くの難病のリスクも上昇させることが予想され、従って対照群の喫煙の頻度も一般人の喫煙の頻度よりも高く、その結果として観察対象疾患に対する喫煙の影響が過小評価されることが挙げられる。実際に実施してみたが、もう一方で想定外の課題も明らかとなった。それは、喫煙に関する情報を収集している臨床調査個人票を用いた疾患が数少ないことである。

この研究手法は既存の資料を用いるために研究費や労力がそれほどかからず、個々の患者の同意も不要で、倫理審査も比較的簡便に

対応できるという大きな利点がある。また、多くの難病で症例・対照研究を行うことができる可能性があるために、これまでに全く明らかでなかった危険因子に関する情報を得ると共に、原因究明や治療法・予防法開発の端緒となることも期待できる。今後は他の要因でも検討すると共に、臨床調査個人票の様式改定の際には喫煙、飲酒、社会経済因子（年収、職業、学歴など）、食習慣などの項目を統一してすべての難病の臨床調査個人票に入れることも検討すべき課題である。

### 3. その他

難病は、その定義から、個々の疾患は稀な疾患である。また、難病全体を通じた疫学研究方法論もなく、一般的な疫学研究の方法を個々の難病の特徴に対応して、応用していくしかない。しかしながら、そのような特殊な条件が導き出す利点も存在する。

稀な疾患であるため、1つの難病に複数の疫学者が関わることはあまりない。従って、1つの難病を専門に疫学研究を進めると、国内だけでなく、国際的にもその疾患の権威者になることができる可能性がある。しかしそのためには、当該疾患に関して基礎（病理などを含む）や臨床の研究者と対等に学問的な議論ができる程度の知識は要求される。しかしこれは難病の疫学だけでなく、すべての疫学研究に該当することかもしれない。

もとより難病の疫学班は難病の疫学をすすめるためのものである。しかしながら人材の育成も視野に入れておかなければならない。縁があって難病の疫学研究に関わるようになった、特に若手の研究者には、班研究を通じて他の研究も参考にしながら（他山の石も含めて）、自らが担当する疾患の世界的な権威者となることを目指して頂きたい。