

難病疫学研究のデザインとデータ解析: レジストリの構築、ビッグデータの活用、疑似的ランダム化

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

難病の疫学研究の研究デザインとして、(1)レジストリの構築と疫学的諸問題について、(2)ビッグデータの活用の可能性について、また(3)観察研究による治療評価のための疑似的ランダム化について吟味した。その結果、(1)レジストリは目的を明確にして構築すること、(2)病態やテーマによってはビッグデータを利用できる可能性があること、(3)傾向スコアはオーバーラップ重み付け法が、また手段変数として社会施策が有用であることが示唆された。

A. 研究目的

難病疫学研究を適切にデザインし、適切に解析することを目的として、(1)レジストリの構築と疫学的諸問題、(2)ビッグデータの活用の可能性、ならびに(3)観察研究による治療評価のための疑似的ランダム化について吟味することとした。

B. 研究方法

(1)については、厚生労働省が設置する疾患別の研究班(いわゆる「臨床班」)におけるレジストリ構築の経験をまとめた。

(2)については、公表されている大規模データベースについて、その特性を整理・分析した。

(3)については、臨床班での経験に基づき、疫学的手法について要点を整理し、吟味を行った。

(倫理面への配慮)

公表された資料の収集と理論や経験に基づく考察であって、介入や測定は行わず、また個人情報も取り扱わないため、特別な配慮は要しない。

C. 研究結果

1) レジストリの構築

目的を明確にせず、漠然としたままレジストリを組み合わせると、中心課題が不明確で項目選択に悩み、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、データベースに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ことが必要である。

2) ビッグデータの活用

大規模データベースには、診療報酬明細書データベース(「NDB」「KDB」「JMDC Claims Database」)、DPC/PDPS データベース(「DPC データ」「MDV 診療データ」)、人口動態統計、がん登録、学会・省庁等による症例レジストリなどがある。

それらの特徴は、規模が大きいこと、研究のための労力が削減できることといった特徴がある反面、疾患把握漏れのおそれがあること、データの成り立ちが十分にわからないこと、解析したいデータが含まれていない可能性があること、他のデータベースとの連結が困難であることといった問題点がある。

3) 疑似的ランダム化

疑似的ランダム化には、傾向スコアの利用および手段変数の利用がある。

傾向スコアは、治療群と非治療群のマッチングかそれぞれの群の重み付けに用いられることが多い。重み付けにはいくつかの方法があるが、近年は傾向スコアのオーバーラップ領域で低頻度の群の分布に重み付けする方法が提案され、それはマッチング法と同様に臨床的要請に応えられ、かつマッチング法でありながら解析対象者数の減少を防ぐことができる方法として有用であると思われた。

難病に対して種々の社会施策が実施される。その施策は特定の行為やサービス受給を促す一方、転帰には直接影響しない。そのため、施策適用の有無を手段変数として治療や支援の有用性が検討できる可能性がある。実際に、予防接種制度の導入の直前年・直後年を手段変数として抗体価の差異を検討し、ワクチン複数回接種の有用性が証明された。

D. 考察

1) レジストリの構築

学会や研究グループの中でレジストリが流行っているが、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。最初から解析を意識してレジストリを組む必要がある。

2) ビッグデータの活用

既存データベースを用いた研究には種々の限界があるが、日常業務のデータがそのまま記録されており、新たな情報収集の手間が省略できることが最大の強みである。また悉皆性が高く、スケールメリットで微小な関連を検出する点も大きな特徴である。

反面、診療報酬明細書データベースにおける病名の正確性、症例登録における追跡情報(転帰)の不備、また全体に症状や発症前生活習慣、検査結果の欠如などがあり、本質的な問題が残る。

今後、難病研究におけるビッグデータの活用法の検討が必要と思われる。

3) 疑似的ランダム化

傾向スコア法では未知・未測の因子については補正

ができない。そのため、傾向スコアの利用によって比較の構図がわかりやすくなるものの、RCTのような内的妥当性(比較可能性)が高まるわけではない。

手段変数は疑似的にランダム化実現することができ、交絡の排除という点で傾向スコアにはない強みがある。しかし、「特定の要因には影響するが転帰には影響しないことが確か」という好都合な手段変数がなかなか見つからないことが難点である。

全ゲノム解析の時代なので遺伝子の変異が手段変数になることが期待されるが、一つの遺伝子の変異が検討している転帰や他の曝露要因に影響しないことを確認するのは容易でない。想定外の交絡が発生してしまうおそれがある。

E. 結論

難病の研究には種々の誓約があるため、適切な研究デザインと適切な解析を行うことが必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 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) Sawada H, Oeda T, Kawamura T, et al. Early use of donepezil against psychosis and cognitive decline in Parkinson's disease: a randomised controlled trial for 2 years. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2018; 89: 1332-1340.
- (3) Takeda M, Yamamoto K, Kawamura T, et al. Clinical characteristics and postoperative outcomes of primary aldosteronism in the elderly. J Clin Endocrinol Metab 2018; 103: 3620-3629.
- (4) Umakoshi H, Tsuike M, Kawamura T, et al. Correlation between lateralization index of adrenal venous sampling and standardized outcome in primary aldosteronism. J Endocr Soc 2018; 2: 893-902.
- (5) Ohno Y, Sone M, Kawamura T, et al. Prevalence of cardiovascular disease and its risk factors in primary aldosteronism: a multicenter study in Japan. Hypertension 2018; 71: 530-537.

- (6) Akehi Y, Toshihiko Yanase T, Kawamura K, et al. High prevalence of diabetes in patients with primary aldosteronism (PA) associated with subclinical hypercortisolism and prediabetes more prevalent in bilateral than unilateral PA: a large multicenter cohort study in Japan. *Diabetes Care* 2019; 42: 938-945.
- (7) 川村 孝. 臨床研究のデザインとデータ分析のための疫学的手法. 第37回日本社会精神医学会雑誌 2018; 27:207-211.
- (8) 川村 孝. 研究方法論:疫学を用いたエビデンスの作り方. *理学療法京都* 2018;48:45-48.
- (9) Kishimori T, Kiguchi T, Kawamura T, et al. Public-access automated external defibrillator pad application and favorable neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest in public locations: A prospective population-based propensity score-matched study. *Int J Cardiol.* 2019; <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.07.061>.
- (10) Kishimori T, Matsuyama T, Kawamura T, et al. Intra-aortic balloon pump and survival with favorable neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest: a multicenter, prospective propensity score-matched study. *Resuscitation.* 2019; <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.07.002>.
- (11) Fujii T, Sato T, Kawamura T, et al. Human atrial natriuretic peptide for acute kidney injury in adult critically ill patients: A multicenter prospective observational study. *J Crit Care* 2019; 51: 229-235.
- (12) Izawa J, Komukai S, Kawamura T, et al. Pre-hospital advanced airway management for adults with out-of-hospital cardiac arrest: nationwide cohort study. *BMJ* 2019; 364: I430.
- (13) 川村 孝. 臨床研究の教科書 第2版. 2020年, 医学書院. (5月刊行予定)
2. 学会発表
- (1) 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.
- (2) 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
- (3) 川村 孝. 診療・保健事業での疑問から研究計画へ. 第54回日本循環器病予防学会:2018年6月:札幌.
- (4) 川村 孝. 研究方法論:疫学を用いたエビデンスの作り方. 日京都府理学療法士会:2018年7月:京都
- (5) 川村 孝. エビデンス確立のための臨床研究. 第16回日本機能性食品医学会:2018年12月:新潟.
- (6) 川村 孝. 職場で行うRCT. 第92回日本産業衛生会:2019年5月:名古屋.
- (7) 川村 孝. 症例に始まる職場の研究:記述疫学研究, そして症例対照研究へ. 第92回日本産業衛生会:2019年5月:名古屋.
- 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**
- 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:成瀬光荣 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