

特集 I | レジストリ研究の展望

患者レジストリの分類*

八木下 尚子**
山 野 嘉 久**

Key Words : rare diseases, patient registry, Rare Diseases Data Registry of Japan (RADDAR-J)

はじめに

患者数が少ない希少疾患は、患者が全国の医療機関に点在しており、治療薬の開発に必要な自然歴や予後因子、治療効果、治療効果判定指標など、疾患に関わるあらゆる情報が集約できないという大きな問題がある。さらに、希少疾患では治験を行うための症例数の確保が難しく、治験の実施がきわめて困難という問題もある。

これらの問題を解決するために行われている取り組みとして、患者レジストリの構築がある。近年、患者レジストリで収集した情報を、医薬品、医療機器や再生医療等製品の製造販売後承認申請や再審査申請の資料にするという動きもみられており、より質が高く、継続性のある患者レジストリを構築、運営するためには、研究の目的や体制に応じて、患者レジストリを設計する必要がある。本稿では、患者レジストリを設計する際に重要となる患者レジストリの分類について概説する。

なお、患者レジストリには、患者会や非営利団体など、患者やその家族などが運営するものもあるが、本稿では、収集した情報を研究に活用する目的で医師や研究者が運営するものについて解

説する。

登録主体

患者レジストリの登録主体は、医師と患者とに分けられる。

医師による登録は、従来の臨床試験に多くみられる研究形態で、診療の際などに患者が医師へ研究への参加意向を伝え、医師から研究内容の説明を受けた上で研究への参加に同意し、登録するものである。医師による登録は、適格基準を満たしていることを正確に判断できることや、研究に参加する患者が疑問点などを医師(主治医)に直接問い合わせることができることなどの利点がある。

患者による登録は、患者自らが研究事務局などに研究への参加意向を伝え、研究内容の説明を受けた上で研究への参加に同意し、登録するものである。患者による登録は、主治医への過度な負担を軽減することで研究への参加が容易となり悉皆性が高まるという利点がある。ただし、診断の精度を維持するために、患者から医師(主治医)に診断に関する情報を得るなどの工夫が必要である。

情報収集・提供主体

患者レジストリでは、研究へ登録したあと、あらかじめ設定した項目の情報を継続的に収集し、

* Categorizing the patient registry.

** Naoko YAGISHITA, M.S. & Yoshihisa YAMANO, M.D., Ph.D.: 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター [〒216-8512 神奈川県川崎市宮前区菅生2-16-1]; Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Kanagawa 216-8512, Japan.

研究事務局などに集約させる必要があるが、この場合も医師、患者どちらを主体として行ったかにより、それぞれの利点と欠点がある。

まず医師が情報を収集する場合、収集された情報は医学的に正しく、その質は担保される。しかしながら、設定した収集項目すべての情報が、漏れなく収集されるかどうかは不明であり、さらに、たとえば1年に1回など、継続的な情報の収集を計画している場合であっても、計画どおりに情報が収集されるかどうかは定かでない。そのため、設定した収集項目に対する情報の高い充足率を求めるには、研究に参加する医師を限定する、医師に対するフォローアップ体制を整えるなどの工夫が必要である。

次に患者が情報を直接、研究事務局などに提供する場合、医学的に不正確な情報が提供されてしまう可能性がある。一方で、痛みやしびれ、主観的な健康感などが収集項目として設定されている場合は、患者本人から提供される情報が最も正確である。また、設定した収集項目に対する情報の充足率や、情報提供の継続性は、わかりやすい質問内容にすることを心掛ける、情報提供時期を通知するなどの工夫により、ある程度は向上することが考えられるが、最終的には、患者個人の性格やその時々での患者の生活状況などに依存するところが多い。

このように、情報収集・提供主体を医師、患者とした場合どちらも一長一短があるうえ、参加する医師や患者に依存するという不確定要素もあると考えられるが、この溝を埋めることが期待されるもう一つの方法が、キュレーターの設定である。ここでいうキュレーターとは、看護師、臨床研究コーディネーター(CRC)などの医療知識を有し、医師に代わって情報を収集する者のことを指す。医師により教育を受けたキュレーターが、対面もしくは電話などで情報を収集することにより、質、充足率、継続性の高い情報の収集が可能になる。また、キュレーター制度を導入することで、現場の医師の負担が軽減できること、医師には話しにくい、聞きにくいと患者が日頃感じていることを相談できるなどのカウンセリング機能があることなどの利点もある。

筆者らは、全国の患者数が推定約3,000名の

希少疾患であるHTLV-1関連脊髄症(HAM)の患者レジストリ「HAMねっと」(UMIN000028400, <http://hamtsp-net.com>)を2012年から運営しているが¹⁾、HAMねっとでは、このキュレーター制度を取り入れ、1人の登録患者につき1年に1回、患者情報やHAMの症状などの項目を電話で収集している。2019年10月現在のHAMねっとの登録患者数は574名であるが、キュレーターによる電話での情報収集の達成率は、開始した2012年度より毎年95%を超える一定した高い水準により進捗している²⁾。

また、筆者らは2013年度、2014年度にHAMねっと登録者を対象とした満足度調査を実施しているが、その調査のなかで、キュレーターによる情報収集について質問したところ、「とても満足している」、「満足している」と回答した者は、2013年度が65%(152名/234名)、2014年度が71%(181名/256名)であり³⁾⁴⁾、この調査によりキュレーターによる情報収集が患者に好意的に受け止められていることが示された。

難病プラットフォームにおける 患者レジストリ分類

難病プラットフォームは、日本医療研究開発機構(AMED)の研究事業により運営される公的データベースの一つで、難病研究班が収集した臨床情報や生体試料から得られた情報を集約する情報統合基盤であるが(<http://www.raddarj.org/>)⁵⁾、各難病研究班で収集した情報を効率的に集約するために、各患者レジストリで収集する情報の均質化を目的とした患者レジストリ構築支援を行っている(松田の稿参照)。難病プラットフォームでは、患者レジストリの研究形態を次のように分類して、難病研究班に対して患者レジストリの構築支援を行っている(図1)。

Case I: 患者が主体となって研究に登録し、医師やキュレーターらが、あらかじめ設定した項目の情報を収集する。

Case II: 医師が主体となって患者を研究に登録し、医師が、あらかじめ設定した項目の情報を収集する。

Case III: 医師が主体となって患者を研究に登録し、医師やキュレーターらが、あらかじめ設定

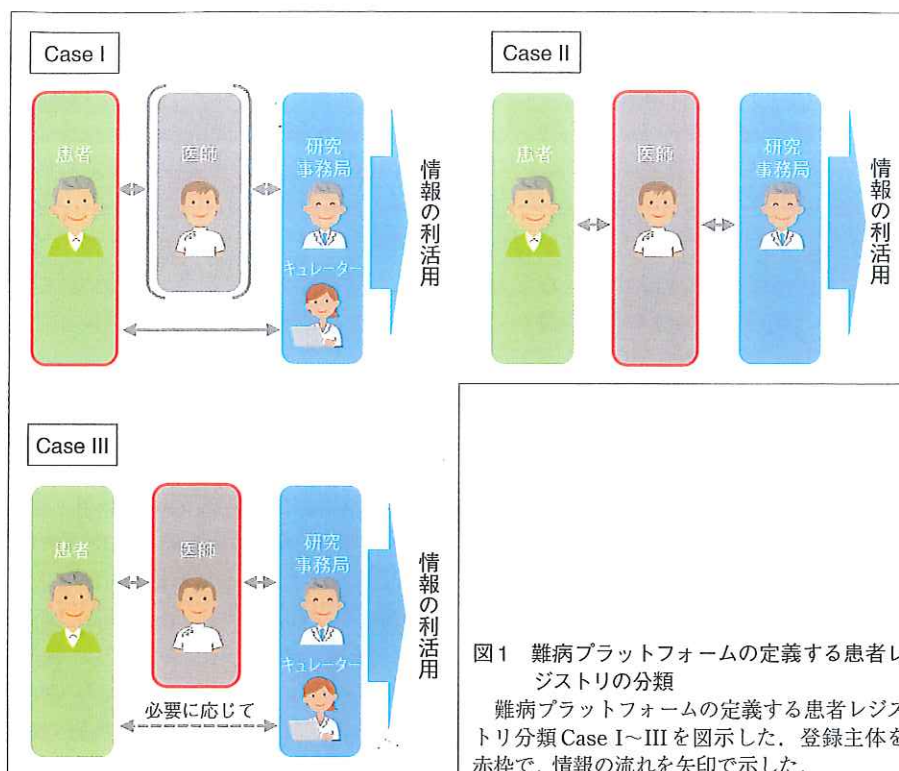


図1 難病プラットフォームの定義する患者レジストリ分類

難病プラットフォームの定義する患者レジストリ分類 Case I~IIIを图示した。登録主体を赤枠で、情報の流れを矢印で示した。

した項目の情報を収集する。

Case I, Case IIは前述した分類であるが、Case IIIはCase I, Case IIを融合させたような新たな分類である。従来の臨床試験に多くみられるCase IIでは、患者の転院や、医師の異動などにより患者の追跡ができなくなり、継続的な情報収集の中止を余儀なくされるという問題があった。これを解決するために考案された研究形態がCase IIIであり、医師のみが患者から情報を収集するのではなく、研究事務局でも登録患者の連絡先を把握し、必要に応じてキュレーターらが患者に連絡をとったり、情報を収集したりすることで継続的な情報の収集を可能とする研究形態である。そのため、Case IおよびCase IIIでは、個人情報研究事務局が保有することに関する同意の取得を必須としている。

難病プラットフォームでは、収集する情報の種類によってさらに分類を細かくし、臨床情報のみを収集する患者レジストリを「A」、臨床情報と生体試料を収集する、つまりバイオレポジトリ機能もあわせ持つ患者レジストリを「B」、臨床情報と

生体試料、さらにその生体試料からゲノム情報も得る場合には「C」としている。

難病プラットフォームでの患者レジストリの構築支援を希望する難病研究班は、対象とする疾患の特性や患者数、その疾患の研究を実施している研究施設の数などの状況に応じてCaseを、さらに収集する情報の範囲によりA~Cを決定する。疾患レジストリ分類を決定する上で大切なことは、実現可能性を最大限に考慮し、収集する情報の質、充足率、継続性をより高めることのできるようにすることである。

難病プラットフォームでは、構築を支援する患者レジストリをたとえば、Case I-Aなどと分類して管理することで、各難病研究班がどのような患者レジストリを構築しているのかを瞬時に判別できるようにする。

Case I-Cの患者レジストリ「HAMねっと」によるリアルワールドデータ

患者レジストリ分類を正しく選択し、正確に収集した情報は、疾患の真の実態を示す有効な

データ, すなわちリアルワールドデータ⁶⁾となる。筆者らの運営するHAMねっとは, Case I-Cに相当するが, HAMねっつでキュレーターにより収集された情報もまた, リアルワールドデータとなりつつある。

HAMねっつでのキュレーターによる情報の収集で, まず明らかになったことは, HAM患者は発症から診断までに平均して約7年以上を要していることであり, 拠点病院へ紹介された時点ですでに治療のタイミングを逸している場合が多いという事実であった⁷⁾。そのため, HAM患者の予後改善には早期診断の実現が喫緊の課題であり, 発症前の段階でHAM発症ハイリスク集団の同定を可能とするマーカーの確立と, その集団をフォローする診療体制の構築が重要であることが示された。

また, HAMねっつでのキュレーターによる情報の収集から明らかになったことの一つにHAMの運動障害に関する自然歴の解明がある。これまでHAMの運動障害は, 症状の発現から長い年月をかけて徐々に悪化していくと考えられていたが, 運動障害発現後, 急速にその症状が進行し2年以内に片手杖歩行レベル以上になる患者が全体の15.5%も存在し, その集団の長期予後が悪いことが示された⁷⁾。一方で, 運動障害はほとんど進行せず, 生涯を通して軽微な症状で済む群も存在することが示された。このように, これまでほとんど同一の経過をたどると考えられていた運動障害が, それぞれ異なる疾患活動性を示し, それは三つのパターンに分類可能であることが明らかとなった⁷⁾。

また, これ以外の大きな成果に, 治療歴の調査から得られた知見がある。現在, HAMに対して唯一保険承認されている治療薬にインターフェロン α があるが, 診療現場ではステロイド療法の有効性が経験則として認識されていた。そこで, 全国のHAM患者がどのような治療を受けているかを449名の登録者を対象として調査したところ, インターフェロン α による治療を受けた患者は, 全体のわずか2.6~3.5%であり, 逆に保険未承認のステロイドによる治療を受けた患者は全体の48.2~50.7%にもものぼることが明らかとなった⁸⁾。そこでステロイド治療のHAM患者の経過

に対する影響を検討するために多施設共同後ろ向きコホート研究を実施したところ, ステロイド治療継続群は無治療群に比べて運動障害の進行を抑えることが示された⁹⁾。このように, 現在行われている治療法のなかでは, ステロイド療法がHAMの進行を抑制し, 長期予後改善効果を示す治療法の一つであることがリアルワールドデータとして証明され, 最新のHAM診療ガイドラインの作成に貢献した¹⁰⁾。

リアルワールドデータから治験へ

以上のHAMねっつによるリアルワールドデータに基づき, HAMに対する疾患活動性別の強度の異なるステロイド治療の有効性・安全性を検証し, 疾患活動性分類に有効なバイオマーカーを前向きに検証することを目的として, 筆者らは2016年9月より, ステロイド療法の国内での多施設共同の医師主導治験によるランダム化比較試験を開始した(UMIN000023798)。この治験により, HAMの疾患活動性に応じた層別化治療というエビデンスの創出が可能となり, 国際的な標準治療の確立に貢献できるものと期待される。一方で, ステロイド療法を継続しても症状の進行速度は抑制されるものの, その効果は十分ではないことから⁸⁾, ステロイド継続療法を補完する新規治療薬の必要性も示された。

おわりに

患者レジストリで収集した情報は, 特に患者数の限界など希少疾患の問題を解決する強力なツールとなることが示されてきた。収集した情報をより有効に活用するためには, どの分類の患者レジストリが研究の実態に即しているのか, どの分類の患者レジストリであれば実現可能であるかなどを考え, 選択する必要がある。

難病プラットフォームでは, 構築支援を行った患者レジストリから得られた情報, すなわちリアルワールドデータを集約させ, 最終的にはわが国の難病全体が共通基盤のもと連携することを目指している。この難病プラットフォームの取り組みにより, 希少難治性疾患の制圧が可能になるものと期待される。

文 献

- 1) Coler-Reilly AL, Yagishita N, Suzuki H, et al. Nation-wide epidemiological study of Japanese patients with rare viral myelopathy using novel registration system (HAM-net). *Orphanet J Rare Dis* 2016 ; 11 : 69.
- 2) 高田礼子, 井上永介, 佐藤知雄, ほか. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業. 2019.
- 3) 八木下尚子. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業). 2013.
- 4) 八木下尚子. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業). 2014.
- 5) Furusawa Y, Yamaguchi I, Yagishita N, et al. National platform for Rare Diseases Data Registry of Japan. *Learn Health Syst* 2019 ; 3 : e10080.
- 6) Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-world evidence - what is it and what can it tell us? *N Engl J Med* 2016 ; 375 : 2293-7.
- 7) Sato T, Yagishita N, Tamaki K, et al. Proposal of classification criteria for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis disease activity. *Front Microbiol* 2018 ; 9 : 1651.
- 8) Tsutsumi S, Sato T, Yagishita N, et al. Real-world clinical course of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Japan. *Orphanet J Rare Dis* 2019 ; 141 : 227.
- 9) Coler-Reilly ALG, Sato T, Matsuzaki T, et al. Effectiveness of daily prednisolone to slow progression of human T-lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis : A multi-center retrospective cohort study. *Neurotherapeutics* 2017 ; 14 : 1084-94.
- 10) HTLV-1 関連脊髄症(HAM)診療ガイドライン2019 HTLV-1 陽性関節リウマチ & HTLV-1 陽性臓器移植診療の対応を含めて. 東京 : 南江堂 ; 2019.

* * *