

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

データベース構築・登録・解析

研究分担者 齋藤明子 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター
臨床研究企画管理部 臨床疫学研究室 室長

研究要旨

希少疾患難治性てんかんにおいて、疾患登録レジストリ／データベースの構築は臨床研究立案に必要な基礎データが得られることより重要である。一方、他の分野で疾患登録レジストリ／データベースを運用している研究者らの多くがそのデータマネジメントとデータ解析における労力と品質確保の面について苦慮している。そこで、疾患登録レジストリ／データベースの既知の問題点を洗い出し、予め対策を講じることで、労力と品質の最適化を試みた。プロトコル作成時に論文完成時を想定した予想図表を作成し、これをもとに研究者、生物統計家、データマネージャー、システムエンジニアが一同に介して議論を重ねる手法をとり、またデータ取得、データマネジメントに電子的データ収集(Electronic Data Capture, EDC)システムを導入し効率的に実施した。結果的に本研究は、疾患レジストリ(RESR)と縦断研究(RES-L)、横断研究(RES-C)の3研究から構成されるデザインとし、これを実現するためのシステム構築、データマネジメント計画を立て、同時にスタートした。取得項目を解析の必要最小限に抑えた結果、順調に症例集積とデータ回収に繋がっている。必要最小限のデータ収集後、不整合確認とクエリ発行によるデータクリーニングを行ってデータ固定し、年次報告等も対応している。解析責任者に送付する解析用データセットの整形に関しても、その作業工程は効率化され、迅速かつ質を維持したまま解析担当者に渡されている。H28年度にRES-C及びRES-Lの追跡1年目の中間解析結果確認を行った。H29年度も、引き続きデータマネジメント計画に沿いRESRとRES-Lのデータマネジメント業務を実施し、RES-Lの追跡2年目の最終解析用の固定データを提出し、最終解析結果のレビューを行った。加えて、RES-C終了に伴い、RESRの調査項目にRES-Cの詳細取得項目を見直した上で統合追加し、長期的に詳細なレジストリ情報が集約できるようプロトコル改訂を行った。更にRESRを基に、R元年度中に新規研究(病理研究RES-P17、死因研究J-RESG-COD)が立案、開始され、データ管理支援を行ってきた。病理研究RES-P17に関しては、症例リクルートなどの問題があり、RES-Rに組み込むことが計画され、R2年度中にRESRのプロトコル改訂を対応した。なお、同時にRESRのプロトコル改訂（遺伝子検査項目の追加、研究期間延長）を行った。

A. 研究目的

希少難治性てんかんの病態解明を目的とした各種研究、新治療法開発を目的とした臨床研究及び疫学研究は、当該疾患領域の診療の質を向上させる上で必要不可欠である。この実現を目的として、希少難治性てんかん研究グループが企

画するレジストリ研究を含む観察研究の質管理担当部門として、研究協力を行う。具体的には、中央データセンターとして、臨床研究の企画から、結果公表に至る一連の作業を監視し、正確な情報発信を速やかに行う事により、科学的エビデンスの創生に努めることにより、臨床

研究より得られる結果の質を確保する。特殊な実験的環境下で得られる臨床研究の成果をより広い患者集団へ適用することの妥当性評価を行うためには、臨床研究参加から漏れた患者・疾患情報の把握が必要であり、これをレジストリ研究で補うことが可能である。特殊な疾患群の長期予後把握の為にはコホート集団を定めたフォローアップの仕組みが必要になる。このような研究者側からの要望に併せた臨床研究支援基盤の確立と、その運用を通じて体制全体の有効性検討を行うことを本研究の目的とした。

B. 研究方法

1. 難治性てんかんという希少疾患領域の特殊性を考慮し、病態、発達・併存障害、治療反応、社会生活状態、及び予後に関する情報を得るという極めて広範囲にわたる研究目的を達成するための適切な試験デザインの検討を行う。

2. 試験デザインを実現するためのシステム構築と、当該システムを利用して質の高い臨床研究結果を得るためのデータマネジメント計画をたて、データマネジメント計画に添った運用を行い、科学的データの取得に関する有効性を評価する。

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に基づき、各施設の倫理審査委員会あるいはIRBより審査承認を得て行われる。登録に先立ち、被験者より(説明をした上での)文書による同意を得る。知的障害など同意能力がないと客観的に判断される場合、15歳未満の場合は代諾者(当該被験者の法定代理人等、被験者の意思及び利益を代弁できると考えられる者)から同意を取得し、筆記困難な被験者については代筆者より署名を得る。

本研究では、通常診療で行われる検査に加え、

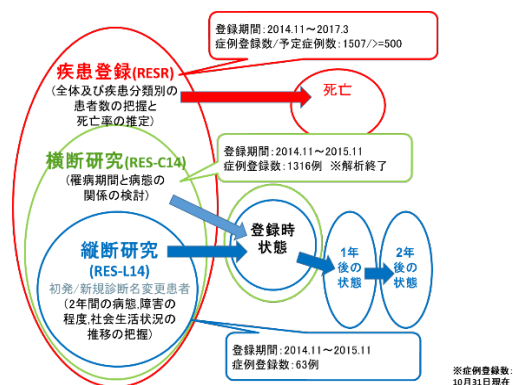
定期的にてんかん発作の状況や日常生活の満足度に関するアンケートや聞き取り調査、及び発達と行動の評価を行う。被験者への身体的危険、心理的に有害な影響はなく、被験者や家族のプライバシーには十分配慮し、個人情報や調査結果の漏洩等、調査に伴う不利益が生じないように配慮する。

C. 研究結果

1. 適切な試験デザインの選択とシステム構築

本研究目的達成のために、広く疾患情報を収集する必要があり、単一の疾患登録レジストリ／データベース構築を検討していた。平成26年度中に、疾患登録レジストリ／データベースに関する既知の問題点の洗い出しを行い、検討の結果、単一のレジストリ／データベースを作成する計画を改め、疾患レジストリ、前向き観察研究、横断研究の3つに分離する形の研究デザインに決定した(図1)。

(図1. 目的と研究デザイン)

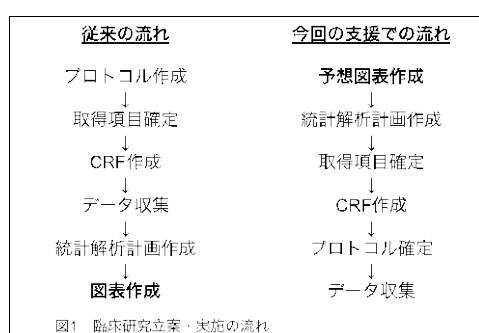


2. システム構築とデータマネジメント計画立案

データ取得、データマネジメントについて、労力と品質の最適化をはかるため、プロトコル作成時に論文完成時の予想図表を作成し、これを基に、研究者、生物統計家、データマネージャー、システムエンジニアが一同に介して議論を重ねる手法をとった。データ解析

時に得られるであろう予想図表 (Mockups) を研究者と共に作成し、これを実現するための統計解析計画 (Statistical Analysis Plan, SAP) を作成した。SAP により研究代表者の研究目的をより明確化し、そこから疾患レジストリ／データベースの構造決定、横断的臨床研究、縦断的臨床研究を分離、取得するデータ項目の確定を行った後、症例報告書 (Case Report Form, CRF) 作成、最後にプロトコルを確定した (図 2)。

(図 2. 臨床研究立案・実施の流れ)



データ取得ならびにデータマネジメントには疾患登録と臨床研究を連動して運用できる EDC システムとして当院データセンターで運用実績のある Ptosh を採用した。疾患レジストリ、複数の臨床研究において発番機能を利用可能である EDC-Ptosh を利用することにより、3 つの研究をリンクさせて同時にスタートさせる仕様を決定した。個人情報になり得る項目は疾患レジストリでのみ取得され、残る 2 つの臨床研究はレジストリで発番された登録番号にて全て管理可能とした。

3. データマネジメント計画の運用を通した有効性検討

2014 年 5 月頃より試験開始準備に取り組んだ後、2014 年 11 月より登録を開始した。試験開始後は、下記の通り予定を上回る速度で疾患登録・症例登録が進み (表 1)、データマネジメント計画に併せた実務遂行が出来た。具体的には、EDC に内蔵させたシステムを利

用し、必要な調査票未提出症例に関する督促メール送信、不整合箇所を確認するためのクエリ発行、施設からの修正依頼への対応としてのデータクリーニングを行った。

(表 1. 2021 年 11 月 1 日現在までの試験進捗)

試験名	IRB 承認施設数	症例登録数
疾患登録 (RESR)	28 施設 38 診療科	3331 (予定 4000)

CRF での取得項目は、一般的に臨床研究の収集項目と中央モニタリング用項目に大別出来る。本研究では、前者に力点を置き、後者を徹底的に排除する CRF 設計を採用していた。つまり解析用収集項目に注力した設計としたため、参加施設の負担は軽減され、データ収集が速やかに遂行出来た。更に、収集されたデータは、データマネージャーにより解析用データセットに整形する作業工程を計画に含めているが、収集項目が解析項目に極力限定されていたことから、データセット整形にかかる工程数を通常より少なくすることができ、解析担当者への速やかなデータ提出に繋げることが可能であった。

疾患登録 (RESR) の第 1 回解析用データ及び横断研究 (RES-C14) の最終解析用データはいずれも、2015 年 11 月 30 日までの登録例を対象としており、2016 年 2 月までにデータクリーニングを行い統計解析責任者へデータ提出した。RESR に関して、第 2 回解析用データ (2016 年 11 月 30 日までの登録例) について、データクリーニングを行い、2017 年 1 月に統計解析責任者にデータを提出した。第 3 回解析用データ (2017 年 11 月 30 日までの登録例) について、データクリーニングを行い、2018 年 3 月に統計解析責任者にデータを提出した。第 4 回解析用データとして、2018 年 11 月 30 日までの登録例について、データクリーニン

グを行い、2019年3月に統計解析責任者にデータを提出した。第5回解析用データとして、2019年11月30日までの登録例について、データクリーニングを行い、2019年12月に統計解析責任者にデータを提出した。第6回解析用データとして、2020年11月30日までの登録例について、データクリーニングを行い、2021年2月に統計解析責任者にデータを提出した。今回、2021年11月30日までの登録例について、データクリーニングを行い、2022年1月に統計解析責任者にデータを提出し、統計解析責任者より解析結果が提出された後、内容をレビューした。

解析対象者数は疾患登録3454人であった。疾患登録において、発症時年齢は中央値2歳（範囲：0～89歳）であり、1歳未満が1229人（35.6%）、1歳以上10歳未満が1286人（37.2%）、10歳以上20歳未満が531人（15.4%）であった。男性が1775人（51.4%）であった。30の症候群それぞれに登録があり、症候群別の人数は、その他の焦点てんかんが1548人と最も多く（44.8%）、次にWest症候群（点頭てんかん）が517人（15.0%）、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかんが235人（6.8%）、その他の全般てんかんが166人（4.8%）、Lennox-Gastaut症候群138人（4.0%）であった。てんかんの原因疾患は、皮質発達異常による奇形が420人（12.2%）であったが、分類にあてはまらないものや不明が1890人（54.7%）と多かった。限局性皮質異形成は228人含まれていた。登録例のうち32人の死亡があった。

5人において診断の移行が確認された。遺伝子異常が396人に認められ、そのうち199人から具体的な異常が判明した遺伝子の報告があった。染色体異常が184人に認められた。

研究の実施経過：未クリーニングデータを含め2021年11月、12月、2022年1月の3回の

データに対し、それぞれにおいて解析用データセットの作成と解析を行った。

RES-P17はR3年度中に終了し、RESR研究への組み込みが行われた。また合わせて研究期間延長、及び遺伝子解析項目追加などのプロトコル改訂対応を行った。

4. 本研究を基とした研究開発

本研究の疾患登録の情報などを基に以下3つの研究を支援した。

- (1) 希少難治性てんかんの臨床病理像に関する多施設共同観察研究（RES-P17, 病理研究）[研究代表：新潟大学・柿田明美先生]

希少難治性てんかん病巣の臨床病理学的スペクトラムを明らかにし、また臨床診断と病理診断の一致率を検証し、MRI画像所見や初発年齢等の臨床所見と病理組織像との関連を明らかにする横断研究であり、外科的治療が行われた患者検体を用いて、新潟大学において中央診断を行う予定で計画・開始されたが、症例リクルートの問題があり、2020年10月に終了し、本研究内容はRESR研究に組み込まれ引き続き観察されることとなった。

- (2) てんかんの死因に関する横断調査（JRESG-COD, 死因研究）[研究代表：東北大学・神一敬先生]

わが国におけるてんかん患者の死因を調査し、sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) の発生割合を明らかにすること、およびSUDEPに至った患者の臨床的特徴および死亡状況を明らかにすることを目的とする横断研究であり、死亡確認された症例を登録する。

(表2. 2021年11月1日現在までの試験進捗)

試験名	IRB 承認施設数	症例登録数
てんかんの死因に関する横断調査 (J-RESG-COD)	12(予定32)	68 (目標120例)

- (3) 限局性皮質異形成 II型のでんかん発作の前向きコホート研究 (RES-FCD) [研究代表：国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター・井上有史先生]

限局性皮質異形成 II型のでんかん発作患者を対象とし、シロリムスの有効性、安全性を評価する医師主導治験の外部対照群として、てんかんの発作頻度の推移を把握することを目的とした研究であり、2020年3月に登録終了、2020年9月追跡終了し、2020年10月に固定データを解析責任者へ提出、2021年3月までに解析を完了した。

D. 考察

難治希少てんかんレジストリ構築支援経験を通して、疾患登録レジストリ／データベース構築を行いたいという研究者の要望にこたえるため、

- ・全体像把握を目的とした、継続的な疫学的研究「疾患登録レジストリ (RESR)」
- ・特定コホートの経時的変化の観察を目的とした「前向き観察研究 (RES-L14)」
- ・現時点での疾患の全体像把握を目的とした「横断研究 (RES-C14)」

という3つの研究に分け、それぞれの研究で明らかにしたい点について予想図表案として可視化し、SAPを作成してからCRF構築を行い、プロトコルを確定するという方式を採用することにより、必要な評価項目を効率的かつ取り漏らしなく収集することが可能であった。本試験においても症例集積が予定を大幅に上回る順調なもので、取得データを絞り込むことによる

実施効率向上につながったと考えられた。

CRF取得項目を解析に必要な項目に限りなく近づけた設計としたため、参加施設からのデータ収集も迅速に遂行でき、収集されたデータを解析用データセットに整形する作業の効率化がはかれ、統計解析責任者への提出が速やかに実施出来たと考えられる。データマネージャーによるデータ整形の工程数を減らせたことで質確保についても有効であった可能性がある。

また、本研究を基に新たな研究が立案され、レジストリデータの有益な利用につながり、当該疾患領域のエビデンス構築につながる効果的な体制となっている。

E. 結論

希少難治性てんかんに対する、疾患レジストリと2つの観察研究(横断研究、縦断研究)として実施した。適切なデザインの選択と、これを実現するためのシステム構築、データマネジメント計画の立案により、高品質かつ効率的な研究遂行に繋げることができた。さらに、当該システムを利用した新たな研究開発に繋がり、有効活用されている。

G. 研究発表

論文発表

- 1) Kada A, Tohyama J, Shiraishi H, Takahashi Y, Nakagawa E, Akiyama T, Saito AM, Inoue Y, Kato M. A Single-Arm Open-Label Clinical Trial on the Efficacy and Safety of Sirolimus for Epileptic Seizures Associated with Focal Cortical Dysplasia Type II: A Study Protocol. Kurume Med J. 2021 Jul 21;66(2):115-120. doi: 10.2739/kurumemedj.MS662007.
- 2) Yoshitomi S, Hamano SI, Hayashi M,

- Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I, Inoue Y. Current medico-psycho-social conditions of patients with West syndrome in Japan. *Epileptic Disord.* 2021 Aug 1;23(4):579-589. doi:10.1684/epd.2021.1301.
2. 学会発表
該当なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし
- 3) Kato M, Kada A, Shiraishi H, Tohyama J, Nakagawa E, Takahashi Y, Akiyama T, Kakita A, Miyake N, Fujita A, Saito AM, Inoue Y. Sirolimus for epileptic seizures associated with focal cortical dysplasia type II. *Ann Clin Transl Neurol.* 2022 Feb;9(2):181-192. doi: 10.1002/acn3.51505.
- 4) Inoue Y, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I. Burden of seizures and comorbidities in patients with epilepsy: a survey based on the tertiary hospital-based Epilepsy Syndrome Registry in Japan. *Epileptic Disord.* 2022 Feb 1;24(1):82-94. doi: 10.1684/epd.2021.1361