

[Case Report]

最適化した疾患登録レジストリ・ 疾患データベース構築の取り組み

Development of a Rare Disease Registry : Valuable Lessons Learned on How to Build a Sustainable Disease Registry



齋藤 俊樹^{*1} 嘉田 晃子^{*1} 伊藤 典子^{*1}
齋藤 明子^{*1} 井上 有史^{*2} 堀部 敬三^{*1}

ABSTRACT

Disease registries/databases in the field of rare diseases are important since basic disease data necessary for clinical study planning can be obtained. However, many investigators using them have difficulties in securing labor and quality in data management and analysis. Our data center (DC) has supported a pediatric leukemia/lymphoma registry in linkage with clinical studies for more than 10 years, and our experience showed that their separation holds the key to effective data management and analysis. Therefore, we clarified known problems of disease registries/databases, and made efforts to optimize labor and quality by taking measures at the construction stage. On the basis of mock tables and figures that were expected to be generated at the time of completion of the paper, the principle investigator, biostatistician, data manager, and system engineer gathered together and undertook substantial discussions (Figure first). As a result, the initial plan to construct a single registry/database was changed, and it was finally separated into 3 parts : a disease registry, prospective observational study, and cross-sectional study. After their simultaneous initiation, cases were accumulated more rapidly than expected. These results suggest that the “Figure first” method allows the design of efficient clinical studies linked with a disease registry.

(Jpn Pharmacol Ther 2015 ; 43 suppl 1 : s58-65)

KEY WORDS disease registry, database, clinical research, electronic data capture

はじめに

近年、特に希少疾患について疾患登録レジストリ、あるいは疾患データベースを作り、疾患特有の問題

点を洗い出し、臨床研究の仮説立案に必要な基礎データを取得しようという機運が活発化している。一方、長年疾患データベースを作成・運用している研究者からはそのデータの取扱に苦慮しているとい

^{*1}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

Toshiki I. Saito^{*1} Akiko Kada^{*1} Noriko Ito^{*1} Akiko M. Saito^{*1} Yushi Inoue^{*2} Keizo Horibe^{*1}

^{*1}National Hospital Organization Nagoya Medical Center, Clinical Research Center
of Epilepsy and Neurological Disorders

^{*2}独立行政法人 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療セン

^{*2}National Hospital Organization Shizuoka Institute

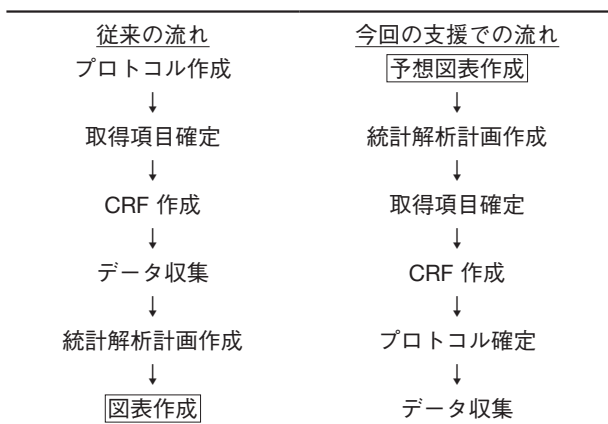
う意見を聞くことが多い。具体的には登録項目が多いために疾患登録が進まない、任意の時点で登録項目が追加・変更されるために解析する際に症例によってデータの有無がバラバラになる、入力されているデータが穴だらけで品質が心配である、データのクリーニングがいつまでたっても終わらない、等々である。

国立病院機構 名古屋医療センターデータセンターは 2003 年より 10 年以上にわたって、多施設共同臨床研究グループ「日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG)¹⁾」による臨床研究と日本小児血液・がん学会の疾患登録レジストリを連動させたかたちでサポートしている。そのなかで、疾患レジストリと臨床研究の切り分けなどに関するノウハウを蓄積してきた。このノウハウを形式化するため、希少難治てんかんの疾患レジストリ²⁾構築を ARO (academic research organization) として名古屋医療センターが支援するにあたり、研究代表者とのミーティングを重ね、疾患レジストリまたはデータベースと呼ばれるものの最適化を試みた。結果、単一のレジストリ/データベースを作成するという当初の計画は変更され、最終的には疾患レジストリ、横断研究、前向き観察研究 (縦断研究)、つまり 1 つのレジストリと 2 つの臨床研究に分離され、連動するかたちで、同時にスタートすることになった。

対象と方法

疾患レジストリ/データベースを構築する際に、研

表 1 臨床研究立案・実施の流れ



究代表者ら、生物統計家、データマネージャー、IT 担当 (システムエンジニア) が一堂に会して議論を重ねた。当該レジストリ/データベースより得られるデータを解析した際に得られるであろう予想図表 (Mockups) を研究者とともに作成しながら、その予想図表が得られるよう統計解析計画 (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、臨床研究の分離を必要に応じて行った。その後、取得データ項目を確定し、症例報告書 (case report form : CRF) を作成し、最後にプロトコルを確定するという一般的な流れと逆向きのアプローチを採用した (表 1)。

結 果

1 疾患登録レジストリ/データベース運用においてよくある問題点

希少難治てんかんの疾患レジストリ構築支援に先立ち疾患登録レジストリあるいは疾患データベースの運用にてわれわれが直面し解決してきた問題点であり、かつ頻回にコンサルトを受ける内容をまとめた。これらの問題点を回避できるように、疾患登録レジストリあるいは疾患データベースを構築することを目標とした (表 2)。

2 前向き観察研究の疾患レジストリからの独立

まずプロトコル作成支援を行うにあたり、最終的に論文化した際にどのような図表がほしいかを、ダミーデータを入れたかたちでラフな図表 (予想図表) を記載していただいた (表 3, 図 1)。既存の論文の図表のコピー and ペーストでも手書きのラフな図表でも良いこととした。研究代表者より受領した予想図表には症状の推移など特定の症例 (コホート)

表 2 疾患登録レジストリ/データベースの問題点

- 登録項目が多いため、疾患登録が進まない
- 登録項目が途中で追加・変更されるために、症例の登録時期によってデータの有無がバラバラ
- 入力されているデータが穴だらけで、品質が心配
- データ提出・解析依頼が任意のタイミングでくるのでそのたびにクリーニングが必要
- データのクリーニングがいつまでたっても終わらない

表 3 前向き観察研究での解析が適切な経時的データ

a Development Status		b Seizure Status		c Overall assessment	
	N %		N %		N %
Markedly improved		Markedly improved		Markedly improved	
Improved		Improved		Improved	
Stagnated		No change		No change	
Retarded		Aggravated		Aggravated	
Markedly aggravated					

a	Syndrome		Causative disorders	
		N %		N %
	Intractable neonatal epilepsies		Tuberous sclerosis	
	Ohtahara syndrome		Sturge-Weber syndrome	
	Early myoclonic encephalopathy		Hemimegalencephaly	
	West syndrome		Focal or multifocal cortical dysplasia	
	Epilepsy with myoclonic astatic seizures		Heterotopia	
	Dravet syndrome		Polymicrogyria/Perisylvian syndrome/Schizencephaly	
	Migrating partial seizures of early infancy		Other cerebral malformations	
	Lennox-Gastaut syndrome		Aicardi syndrome	
	Epileptic encephalopathy with continuous spike-waves during slow wave sleep		Angelman syndrome	
	Landau-Kleffner syndrome		Rett syndrome	
	Epilepsy with myoclonic absences		PCDH19-related epilepsy in females	
	Progressive myoclonus epilepsy		Ring 20 chromosome	
	Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome		Dysembryoplastic neuroepithelial tumor	
	Rasmussen syndrome		Ganglioglioma	
	Medial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis		Cavernous angiomas	
	Other rare intractable epilepsy		Hypothalamic hamartoma (with gelastic seizures)	
			Mitochondrial disease	
			Lysosomal disease	
			Glucose transporter type 1 deficiency syndrome	
			Arteriovenous malformation	
			Moyamoya disease	
			Cerebrovascular disorders	
			Ischemic or anoxic lesions	
			Infections	
			Head injury	
			Other chromosome/monogenic diseases	
			Other causative disorders	
			Unknown	

図 1 横断的収集が可能なデータよりの予想図表

a 疾患レジストリにての収集が適切なデータ

b

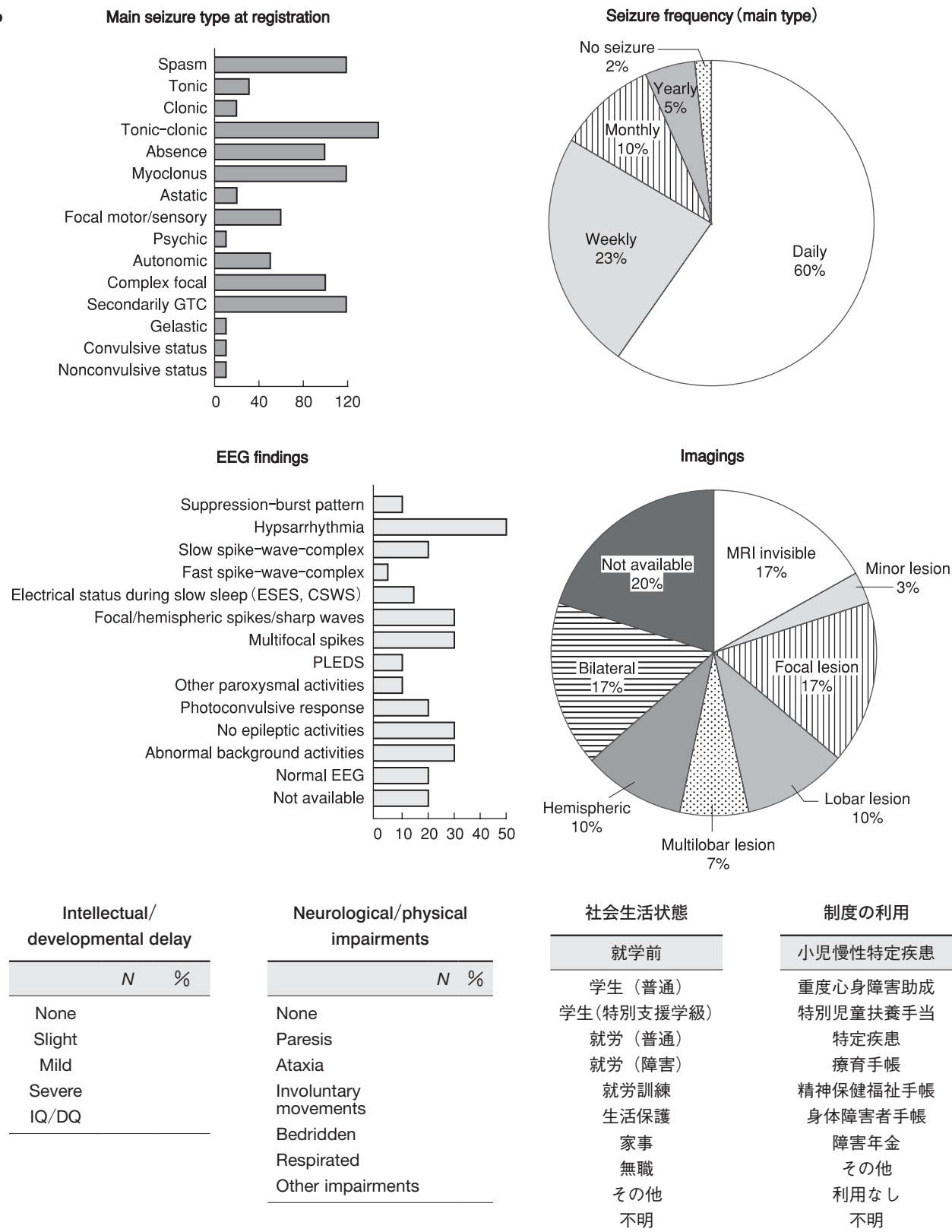


図 1 横断的収集が可能なデータよりの予想図表 (つづき)

b 横断研究にての収集が適切なデータ

表 4 疾患レジストリ/データベースの内容

	取得データ の変化	データ取得 タイミング	1 時点での データ量	解析 タイミング
レジストリ 	比較的 強い	無限回	少	毎年
横断研究 	—	1 回	多	1 回
観察研究 (前向き, 縦断研究) 	極めて 弱い	複数回 (有限)	—	1 (～2*) 回

「■」「●」「◆」「▲」はコホート（症例の集合）を示す。レジストリでは毎年異なったコホートが一般的に解析される。前向き観察研究では同一のコホートについて複数のタイミングでデータが取得される。*最終解析に加えて、中間解析（一次解析）をプロトコル内で定めた場合

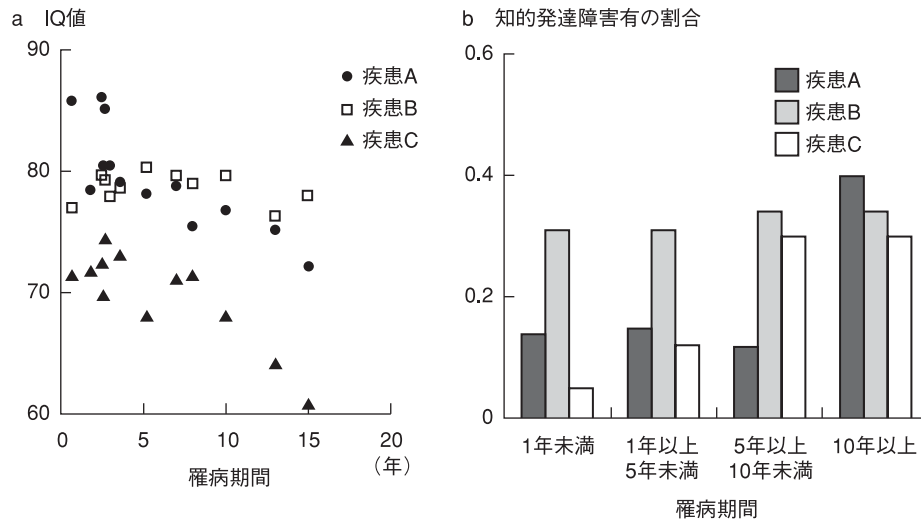


図 2 横断研究で取得できる経時的データ

a 罹病期間と IQ 値。「●」「▲」「□」は独立した個々の症例を表す b 罹病期間と知的発達障害有の割合

より経時的にデータを取得しなければ解析不能なデータが存在した（表 3）。

疾患レジストリは症例登録期間を定めず、運用資金が続くかぎり症例登録は継続された。疫学的集計を目的としているため、集計対象（コホート）は毎年異なる集団となり、毎年登録データ解析されるのが一般的である（表 4）。それゆえ、このような解析を行うには不適である。また、研究代表者との打合せのなかで、経時的变化をみたい症例はレジストリ登録症例全体ではなく新規診断症例のみであることがわかった。このため、疾患登録とは別に前向き観

察研究（縦断研究）を新たに構築し、そのなかで症例登録期間を 1 年、新規診断症例のみを登録対象とし、2 年間の観察期間を定めた。また、毎年解析するレジストリデータ解析とは別に、中間解析、最終解析の計 2 回の解析のタイミングを定めた。レジストリ登録後にレジストリ登録番号にて前向き観察研究に参加する仕組みを用いたため、レジストリにて取得するデータについては前向き観察研究では取得不要となった。また、症例登録期間後は観察研究には症例登録はできなくなるが、レジストリは独立しているため継続して登録可能であった。

表 5 問題点の解決

-
- 登録項目が多いため、疾患登録が進まない
 多い登録項目は横断研究で1回のみ取得、毎年は取らない
 疾患登録は最低限のデータのため疾患登録が進む
 - 登録項目が途中で追加・変更されるために、症例によってデータの存在の有無がバラバラ
 疾患登録では毎年コホートが異なるため項目が変更されても変更前の取得項目についての整理が不要
 観察研究では項目の追加・変更は研究終了まで行わず、次期観察研究(新規プロトコル)に反映させる
 - 入力されているデータが穴だらけで、品質が心配
 紙ベースではなく EDC を使い、取得項目は原則入力必須とすることによりデータの穴は存在しなくなる
 - データ提出・解析依頼が任意のタイミングでくるので、そのたびにクリーニングが必要
 - データのクリーニングがいつまでたっても終わらない
 レジストリであれば年に1度クリーニングを少ない取得項目に対して行う
 観察研究は中間解析・最終解析時のみデータクリーニングを行う(それ以外のタイミングでは解析・発表をしない)
-

3 横断研究の疾患レジストリからの独立

研究代表者より受領した予想図表より前向き観察研究で得られる部分(表3)を除いてもなお、多くの図表があった(図1a, b)。この図表を構成するのに必要なデータを疾患レジストリですべて取得すると1症例あたりの取得データ量が大量となり、疾患登録が進まないことが危惧された(表4)。また、話合いのなかで、この図表は毎年作成する必要はなく、日本の現状がわからないため、一度精査したいということが研究代表者の希望であることがわかった。さらに、先の観察研究の登録症例とは異なり、新規診断症例だけではなく全症例を対象としたいということがわかった。そこで横断研究を独立させ、詳細なデータはそのなかでのみ取得することとした。実際には、図1bの図表については疾患レジストリデータには不要であり、横断研究のなかでのみ取得することとなった。

4 横断研究で取得可能な経時的データ

研究代表者と生物統計家を含めての話し合い、予想図表を作成するなかで、横断研究中でも病態として経時的なデータが解析可能であることがわかった。例えば罹病期間を取得した際には、罹病期間に対してIQ値(図2a)をプロットすると疾患AやCでは罹病期間が長くなるにつれてIQ値が低下している、すなわち疾患の長期化が認知に影響を及ぼす可能性が示唆され、疾患Bでは罹病期間が短くても長くてもIQ値に変化がないため、長期の罹病が認知に影響しない疾患であることが示唆される。こ

のように1つの症例のIQ値を経時的に時間をかけて調べなくても、横断研究にて疾患の経時的推移の特性を解析できることがわかった(図2a, b)。個人の属性、治療内容、社会的、環境的な要因に影響されにくい病態の推移の把握には、このような解析が適していると考えられる。

問題点の解決

疾患レジストリより前向き観察研究と横断研究を独立させること、また紙とFaxを用いたデータ収集ではなく電子的データ収集(electronic data capture: EDC)システムを採用することにより表2にあげた問題点の解決を行った(表5)。疾患レジストリあるいは臨床研究グループでの発番機能があるPtosh^{3,4)}という特殊なEDCを使うことにより、3本の研究をリンクさせながら同時にスタートさせることができた。個人情報になりうる項目は疾患レジストリでのみ取得され、臨床研究はレジストリへの登録番号にてすべて管理される。また今後もレジストリとリンクしたかたちで新たな臨床研究を構築することができる。実際の希少難治てんかんレジストリ構築では本論文に提示された初期の予想図表を改変・追加し、それをもとにSAP, CRF, プロトコルを作成し、試験が開始された。現在きわめて順調に疾患登録が進んでおり、疾患レジストリ目標症例数(2年5か月)で500症例のところ、開始後3か月時点で345症例が登録済みである。

考 察

名古屋医療センターデータセンターでサポートしてきた日本の小児血液腫瘍性疾患でのレジストリ・臨床研究における経験と今回の難治希少てんかんレジストリ構築支援の経験より、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希望には、疾患レジストリだけではなく実際には次の3点が含まれていることが多いことがわかった。

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

構築時にそれらを意識して臨床研究を構築・分割することによりデータ入力、データマネジメント、解析コストの最適化が図られ、症例集積が順調に行われることがわかった。これは臨床試験の取得データの多くは使われておらず、取得データを絞り込むことによって実施効率をあげることができるという過去報告と一致している⁵⁾。

また、構築時の最適化には研究代表者を始めとするプロトコル立案に関わる医師と生物統計家、データマネージャー、システムエンジニアが、予想図表を中心にTV会議等による話し合いをもったことが効率的であった。

企業治験ではプロトコル作成時に予想図表をmockupsとして必ず作成すると聞かすが、医師主導臨床研究ではこのような作業を行っていることは稀である。当データセンターのデータマネージャーにも予想図表を前もって作成することは大変好評であり、理由は次のとおりであった。当データセンターでは、研究代表者から渡されたプロトコルより収集項目をデータマネージャーが抽出しているが、プロトコルに書かれている専門用語だけからだと収集項目のイメージがわからないことが多い。予想図表をみることで、収集項目の取り漏らしがなくなる。また、固定データ提出の際に当データセンターではデータマネージャはCRFの入力値よりモニタリング用データを削除し、解析用の収集項目のみをデータ整形して生物統計家に渡すが、予想図表を参照す

ることにより提出するデータの過不足がなくなる。以上より、今後疾患レジストリ/データベースならびに医師主導臨床研究においてプロトコル作成時に予想図表を作成することが一般化することが望ましいと考えられる。

結 論

疾患登録レジストリ/データベースの作成支援を論文完成時の予想図表をもとに研究代表者ら、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堂に会して議論を重ねることにより、疾患レジストリ、横断研究、前向き観察研究(縦断研究)の3つに分離され、EDC上で連動するかたちでスタートすることにより効率的な試験遂行が可能となった。

抄 録

希少疾患分野において疾患登録レジストリ/データベースは、臨床研究立案に必要な疾患の基礎データが得られることより重要である。一方、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。当データセンターは10年以上にわたって小児白血病リンパ腫分野において疾患登録レジストリと臨床研究を連動させたかたちでサポートしており、両者の切り分けが効率的なデータマネジメントと解析の鍵であることを体験してきた。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、構築する段階であらかじめ対策をとることにより、労力と品質の最適化を試みた。論文完成時の予想図表をもとに、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堂に会して議論を重ねる手法をとった(Figure First)。その結果、単一のレジストリ/データベースを作成する計画は変更され、最終的に疾患レジストリ、前向き観察研究、横断研究の3つに分離後、同時にスタートしたところ、予想を超えるスピードで症例集積がなされている。これらより、“Figure first”の手法で効率的な疾患登録レジストリと関連する臨床研究の構築を行えることが示唆された。

文 献

- 1) 特定非営利活動法人日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG). <http://jplsg.jp/>
- 2) 希少てんかん症候群登録システム RES-R. <http://www.res-r.com/>
- 3) 齋藤俊樹, 齋藤明子, 近藤修平, 堀部敬三. スキーマレスデータベース採用による 1 サーバー複数試験の連続稼動. 第 33 回医療情報学連合大会 (第 14 回日本医療情報学会学術大会) (神戸). 一般口演 10860. 医療情報学連合大会論文集. 2013 年 11 月 20 日. p.502.
- 4) 齋藤俊樹, 齋藤明子, 堀部敬三. オンライン電子的収集システムによる疾患登録データと臨床研究データの統合. 臨床血液 2012 ; 53 : 1426.
- 5) O'Leary E, Seow H, Julian J, Levine M, Pond GR. Data collection in cancer clinical trials : Too much of a good thing? Clin Trials 2013 ; 10 : 624-32.