

指定難病の発生動向と疫学像：指定難病患者データベースの利活用

大藤さとこ、福島若葉
近藤亨子

(大阪公立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)
(大阪公立大学医学部・附属病院事務局)

【研究要旨】

指定難病患者の発生動向と疫学像を把握し、疾病の予後に関連する因子を明らかにすることは重要課題である。厚生労働省では、医薬品等の開発を含めた難病の研究に有効活用するため、指定難病患者データベースから抽出したデータを研究者等に提供する業務を実施している。我々は、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究 門脈血行異常症分科会」において、指定難病患者データベースを利活用し、「日本における Budd-Chiari 症候群の疫学研究」を実施中である。そこで本研究では、指定難病患者データベース利活用の一助とすることを目的とし、指定難病患者データベースを用いた解析手順および留意点をまとめた。今回利用した Budd-Chiari 症候群の指定難病患者データベースは 2015～2019 年度の新規・更新申請患者のデータである。2015～2017 年度は新規患者と更新患者で臨床調査個人票のフォームが異なっており、2017 年度以降は新規・更新患者を統一した臨床調査個人票に変更されたため、研究期間中に 3 種類の臨床調査個人票があり、データは臨床調査個人票の種類別に 3 つのファイルに格納されていた。3 ファイルでは 1 患者の 1 年度の情報が 1 行で格納されていたため、複数年度の更新がある患者の場合、同一ファイル内に複数行にわたって格納されている。そこで、ファイル内のデータを一旦、年度ごとのシートに分けた後、3 ファイルを連結して患者ごとの経年データベースを構築した(各患者に付された研究用 ID を用いて SAS のマージ機能にて連結)。このデータベースを構築することで、全患者、新規患者を対象とした基本情報、診断基準に関する事項、治療、等を解析することが可能となった。また、新規患者の 1・2・3・4 年後の臨床経過や予後に関連する因子を検討することもできる。

A. 研究目的

指定難病患者の発生動向と疫学像を把握し、疾病の予後に関連する因子を明らかにすることは重要課題である。日本では、1990 年に門脈血行異常症 3 疾患の全国疫学調査が実施され Budd-Chiari 症候群の患者数は約 300 人と推定されたが [1]、Budd-Chiari 症候群の疫学研究は少ない。

厚生労働省では、医薬品等の開発を含めた難病の研究に有効活用するため、2015 年以降、指定難病の公費助成を申請する際に提出する臨床調査個人票の内容を指定難病患者データベースとして構築し、研究者等の申出に基づいて審査を行い、当該研究者等に提供する業務を実施している[4, 5]。利活用に

あたっては以下の手続きが必要である。

1. 事前審査(審査 4 ヶ月前)
提供依頼を検討しているデータ等について事前に厚生労働省第三者提供窓口(事務局)へ相談する。
2. 申出書提出(審査 3 ヶ月前)
事前審査後に申出書を事務局にメール添付にて提出し、各種書類の確認終了を得て、正式に書類一式を郵送にて事務局へ提出する。
3. 申出審査(原則、申出書の正式提出から 3 か月以内に実施)
有識者会議において、申出書の内容が審査される。

4. 審査後(承諾/不承諾通知)

承諾された場合、事務局へ「利用規約」「誓約書」等を提出する。

我々は、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究 門脈血行異常症分科会」において、指定難病患者データを使用した「日本における Budd-Chiari 症候群の疫学研究」を実施中である [2, 3]。本研究では、指定難病患者データを用いた研究を進める上で検討を要した解析上および結果公表時の留意点を明らかにし、指定難病患者データベースの利活用の一助とすることを目的とした。

B. 研究方法

指定難病患者データベース

我々が使用したデータは、臨床調査個人票の種類別に以下のファイルに入力されている。

- A. 「091. バッド・キアリ症候群(新規)」(2015 年度から 2017 年度)
- B. 「091. バッド・キアリ症候群(更新)」(2015 年度から 2017 年度)
- C. 「091. バッド・キアリ症候群」(2017 年度から 2019 年度)

2017 年度に新規・更新患者で統一した臨床調査個人票 C に変更された際、数項目が追加された(主要症状の易出血性食道・胃静脈瘤他、肝病理組織検査の中心帯の壊死他)。

また、2017 年度は、3 種類(A、B、C)の臨床調査個人票が使用されていた。

これらの臨床調査個人票の情報(日常診療の一環として取得される診療情報)から以下の項目を研究に使用した。

① 基本情報

新規/更新、性別、年齢、

② 診断基準に関する事項

A. 重症度分類、主要症状

B. 検査所見

超音波・CT・MRI・腹腔鏡検査

肝静脈・肝部下大静脈、肝静脈血流波形、脾臓の腫大、肝尾状葉腫大、下静脈閉塞、

血液・生化学検査等

直接ビリルビン、AST、 γ -GTP、ALP、アンモニア

内視鏡検査

食道静脈瘤

肝病理組織学的検査

肝類洞のうっ血、うっ血性肝腫大、肝線維化、肝実質の脱落・再生、うっ血性肝硬変、類洞の拡張、中心性壊死、中心帯領域の線維化、中心帯連結架橋性線維化

③ 治療

閉塞・狭窄に関する治療

バルーンカテーテルによる開通術・拡張術

④ 経過

治癒・軽快、不変、悪化

統計解析

- 全患者の臨床疫学特性(年度ごと)
- 新規患者の臨床疫学特性(年度ごと)
- 新規患者の 1・2・3・4 年後の検査値等の推移を検討するために、以下の流れで解析を進めた。

1. 指定難病患者データベースの詳細確認

臨床調査個人票の A には、51 人の 3 年間のデータがあり、1 人に同一年度の重複があった。B は、208 人の 3 年間のデータがあり、1 人に同一年度の重複があった。C は、213 人の 3 年間のデータがあり、5 人に同一年度の重複があった。

同一患者の判別は、利用申請の際に依頼した各患者に付された研究用 ID をもちいた。なお、研究用 ID は、アルファベットと数字が混在するハッシュ関数で提供されているため、SAS の「compress」機能を使ってアルファベットと数字を分離し、同じ研究用 ID がないことを確認し、本解析では数字部分を研究用 ID として用いた。

年度ごとの臨床疫学特性を検討する際、1 年度(4 月から翌年 3 月)で 1 人につき 1 つのデータを採用した。同一年度内に 2 回の登録があるものは、エクセルファイルでデータ欠損が少ない方を確認して採用した。

Budd-Chiari 症候群の場合、2017 年度の登録には、A、B、C が使用されていたため、同一年度に複数の登録があるかどうかは、以下の手順で A、B、C を連結した後で確認を行った。

2. 3 種の臨床調査個人票(A、B、C)を連結して患者ごとの経年データベースを構築

Budd-Chiari 症候群の場合、3 つのファイルを連結する必要がある。連結の手順を以下に示す。

臨床調査個人票 A、B、C のデータベースには、それぞれ 1 患者の 1 年度分の情報が 1 行で入力されている。複数年度で更新している患者のデータは、同一ファイル内に複数行にわたって格納されている。

そこで、臨床調査個人票 A、B、C ごとに登録年度別で一旦、シートを分け、その後 SAS のマージ機能を使用して(研究用 ID を使用)、患者ごとに各年度の登録情報を連結した。

3. 構築した患者ごとの経年データベース (2015-2019 年度)での定義

- 2015 年度のデータは、新規患者の割合(%)が他年度と比して明らかに高く、他年度との乖離があった。その一因として、2015 年度は、指定難病患者データベースが構築された初年度であったため、大半が新規と区分されていた可能性が考えられた。そこで、2015 年度の新規申請者を「発症から申請までの経過年数が 0-1 年の患者」と定義した(2016 年度から 2019 年度の新規申請者における発症から申請までの経過年数の中央値 0-1 年であったことを参考)。
- 出生地は、北海道・東北、関東、中部、近畿、中国・四国、九州・沖縄の 6 つの地域に分類した。
- 医療機関所在地は、医療機関電話番号の市外局番より地域を同定し、出生地と同様の 6 つの地域に分類した。

(倫理面への配慮)

本研究で検討した調査「日本における Budd-Chiari 症候群の疫学研究」は、「匿名化された既存情報の提供を受けて実施する観察研究」に該当するため、対象者からインフォームド・コンセントを取得することを必ずしも要しない。研究の目的を含む研究の実施についての情報公開は、教室のホームページへの掲載により行い、大阪公立大学大学院医学研究科倫理審査委員会の承認を得た(承認番号 2020-159、承認日 2020 年 9 月 14 日)。

C. 研究結果と考察

本研究では、指定難病患者データベースを用いた「日本における Budd-Chiari 症候群の疫学研究」における解析の手順をまとめた。

指定難病患者データベースを使用する際には、利用申請からデータ提供までに約 1 年を要することから、時間的に余裕を持った研究計画を構築する必要がある。

指定難病患者データベースにおける Budd-Chiari 症候群のデータは、研究期間中に臨床調査個人票の変更があったため、3 種類の臨床調査個人票があり、3 つのファイルに入力されていた。

3 ファイルでは 1 患者の 1 年度の情報が 1 行で格納されていたため、ファイル内のデータを一旦、年度ごとのシートに分けた後、3 ファイルを研究用 ID で連結し、患者ごとの経年データベースを構築した(SAS のマージ機能を使用)。

このデータベースを用いることで、全患者、新規患者を対象とした基本情報、診断基準に関する事項、治療、等を解析することが可能となった。また、新規患者の 1・2・3・4 年後の臨床経過や予後に関連する因子を検討することもできる。

ただし、同一年度に複数回の登録がある症例も含まれることから、単年度での臨床疫学特性を検討する際には、研究用 ID にて確認をする必要があると考えられた。

特に 2017 年度の臨床調査個人票が 3 種類用いられていたため、重複登録もみられたが、各ファイルに格納されたデータを照らし合わせて、どれを採用するかを確認する必要があり、本研究ではデータ欠損が少ない方を採用した。

また、異なる年度で、新規登録が 2 回ある患者がみられたが、一旦軽症等のため申請対象外となった後に申請したのか、更新の入力違いなのかは、判断がつかなかった。

結果公表の際には、厚生労働省難病等患者データ第三者提供窓口事前に提出し、審査会審査を受けなければならない。「原則として、患者数が 10 未満になる集計単位が含まれないこと」と、ガイドラインの留意事項に明記されており、その公表が必要な場合には、審査会での審査が必要となる。患者数が少ない難病については、審議会での審議を念頭におき、公表に要する時間を考慮して事務局に申し出る必要がある。

D. 結論

本研究では、「指定難病患者データベースの利活用」の一助とすることを目的とし、現在実施中である

「日本における Budd-Chiari 症候群の疫学研究」の
解析手順および留意点をまとめた。

E. 参考文献

- 1) Okuda H, Yamagata H, Obata H, Iwata H, Sasaki R, Imai F, Okudaira M, Ohbu M, Okuda K. Epidemiological and clinical features of Budd-Chiari syndrome in Japan. J Hepatol. 1995; 22(1): 1-9.
- 2) 大藤さとこ. 日本における Budd-Chiari 症候群の疫学研究、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究 門脈血行異常症分科会」分担研究報告書、2023.3
- 3) 大藤さとこ. 日本における Budd-Chiari 症候群の疫学研究、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究 門脈血行異常症分科会」分担研究報告書、2024.3
- 4) 厚生労働省. 指定難病患者データ及び小児慢性特定疾病児童等データの第三者提供に関するホームページ.
https://www.mhlw.go.jp/stf/nanbyou_teikyo.html
- 5) 厚生労働省. 指定難病患者データ及び小児慢性特定疾病児童等データの提供に関するガイドライン. 平成 31年 2月.
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000798407.pdf>

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし