

難病レジストリの好事例と課題: 炎症性腸管障害レジストリ研究に関するインタビュー調査

筒井杏奈、村上義孝
松岡克善

(東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野)
(東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科)

【研究要旨】

国内の炎症性腸管障害に関するレジストリにおける構築・運用等の経験について実施責任者を対象にインタビューを行い、記述的要約としてまとめた。その結果、限られた研究予算と人員配置の中、レジストリの設計・構築ならびにデータ入力等の大部分を、研究者らが担っていることが明らかになった。難病プラットフォームについては標準文書の共有などのメリットがある一方で、費用や倫理審査委員会の申請、操作の複雑さの課題が示された。持続可能なレジストリ研究の遂行のため、低コストで利用しやすい Electronic Data Capture システムの整備、治験コーディネーターやデータマネージャー等の専門人材配置、標準文書等の公開、ならびに研究者間のネットワーク強化による知見や経験の共有などの支援が必要と考えられた。

A. 研究目的

長年にわたり日本の難病研究は推進されてきたが、国レベルで構築された疾患レジストリの構築およびその利活用については発展途上にある。そこでわれわれは国内の炎症性腸疾患(Inflammatory Bowel Disease; IBD)を対象にレジストリの構築・運用等について、それらを統括する研究者を対象にインタビューを行い、その現状と課題をまとめたので報告する。

B. 研究方法

今回は、令和5年度から7年度の厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班(IBD 班)が進めているレジストリから選定した。IBD 班は国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)により研究開発された難病プラットフォーム¹⁾を用いた4つのレジストリと、その他の3つを合わせた計7つのレジストリの構築・運用等を行っている(表1)²⁾。

このうち難病プラットフォームを用いた「新規診断炎症性腸疾患患者を対象とした全国規模レジストリ構築」(新規診断 IBD レジストリ)、ならびに難病プラットフォームを用いない「炎症性腸疾患に対する分子標

的薬を対象としたレジストリ」(IBD 分子標的薬レジストリ)の2つのレジストリを研究対象とした。新規診断 IBD レジストリは、3年間で全国約80施設から潰瘍性大腸炎約1000名、クローン病約500名の患者を登録し、5年間フォローする予定である²⁾。IBD 分子標的薬レジストリは、潰瘍性大腸炎は2018年6月以降に分子標的薬を外来で投与を開始された患者、クローン病は2017年6月以降に分子標的薬の投与を開始された患者を対象とし、2年間の経過観察を予定している²⁾。

インタビューイには、IBD 班の研究分担者の一人で、研究対象レジストリの研究責任者を選定した。インタビュアー2名はインタビューイと同様に IBD 班の研究に参加していた。

質問項目の設定にあたっては、まず思いつく限りの質問項目を出すブレインストーミング方式で質問項目のリストを作成した。その上で論点を整理し、レジストリ研究の実施の流れに沿って最終的に6項目に整理した。

- ① 開始に至る経緯(研究目的)
- ② 始めるにあたって心掛けたこと(データ収集項目、予定調査回数)

- ③ 研究準備(患者登録開始前)
(参加施設の選定、倫理審査への対応、研究リソース(人員配置、費用、研究者のエフォート)、先行レジストリを参照した点・工夫)
- ④ 研究開始後(患者登録開始後)
(登録は順調に進んだか、登録開始後に計画・研究リソースの見直しはあったか)
- ⑤ レジストリ研究のこれから・展望
(今後の展望や懸念事項、AMED 難病プラットフォームの長所・短所、業者(以下 EPS)との役割分担、難病疫学班への要望・期待・支援内容等)
- ⑥ レジストリ研究を経験したうえでの雑感

これら6つの質問項目を自由記載で回答するインタビューシートを用意し、冒頭にはインタビューの概要を記載した。そしてインタビューイーにメール添付にてインタビューシートを送付するとともに、メール本文に本研究の概要を説明し、研究協力を依頼した。その結果として、メールの返信にて研究参加の同意とともに回答済みのインタビューシートが得られた。

2025年2月26日に、回答について詳細な情報を得るため、インタビューイー1名、インタビュアー2名の計3名にて、Web会議による1時間のインタビューを実施した。実施の際は改めて口頭にて研究への同意を確認した上で、許可を得て録画を行った。

インタビュー後、1名のインタビュアーが調査から得られた情報を文字起こしするとともに内容を整理し、記述的要約としてまとめた。また重要と思われた課題を抽出して考察を行った。その後、もう1名のインタビュアーとの討議により内容の一致を図った。最後にインタビューイーに提示し、内容の最終確認を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は難病レジストリにかかる設計・運用等を研究対象としており、人を対象とした研究には該当しない。また、患者個人のデータを扱うものではなく、個人情報保護に関連する問題は生じない。

C. 研究結果

① 開始に至る経緯(研究目的)

インタビューイーによれば、新規診断 IBD レジストリの開発経緯は次の通りであった。これまでは臨床個人調査票によって、日本における IBD 患者の臨床像、治療内容などが全国規模で把握可能であった

が、2015年から軽症患者が医療費助成の対象外となった。そのため臨床個人調査票によって日本の IBD 患者の臨床像を把握することが困難になっている。そこで、新たに全国規模で炎症性腸疾患患者の臨床像を把握するために、新規診断患者を対象としたレジストリの構築を行っている。2025年中の開始に向けて準備を進めており、現在は難病プラットフォームでのレジストリ構築が終わり、中央一括での倫理審査委員会(IRB)での審査への対応を進めているところである。

IBD 分子標的薬レジストリの開発経緯は次の通りであった。IBD に対する新しい分子標的薬がここ数年で次々に登場してきている。これらの分子標的薬はそれぞれ異なる分子を標的としており、作用機序が異なるが、治療指針では既存治療抵抗性の中等症から重症の患者に対して、ほぼ同列に位置づけられている。一方で、これらの薬剤の実臨床下での有用性・安全性に関する報告は少なく、各々の薬剤を適切な患者に対して選択するためのエビデンスが不足している。分子標的薬で治療された IBD 患者を対象としたレジストリを構築し、各薬剤の実臨床下での有用性・安全性を明らかにすることを目的とする。本レジストリも IRB の審査対応中であるが、レジストリ構築はこれからである。

② 始めるにあたって心掛けたこと(データ収集項目、予定調査回数)

インタビューイーによれば、難病プラットフォームを用いる新規診断 IBD レジストリは、実はシステム上は他の2つのレジストリ(「高齢者炎症性腸疾患患者レジストリ構築」(高齢者 IBD レジストリ)と「IBD 患者における妊娠・出生児のレジストリ構築」(IBD 患者の妊娠・出生児レジストリ))とあわせて、3つのレジストリをまとめて1つのレジストリとして構築していた。これは難病プラットフォームにおいてレジストリ構築にかかる費用が高額で、経費節約のために行われた。従って、患者背景などの共通化できる項目は同じ入力フォームとして、他はレジストリごとに入力フォームを分けていた。この設計は、一つの研究班が行う同じ疾患を対象としたレジストリであることから、システムの運用支援を行う EPS に柔軟に受け入れられた。

新規診断 IBD レジストリは、旧 IBD 班(令和2年度から4年度)にて1年目の2020年には計画されていたが、難病プラットフォームでの立ち上げに時間がかかったため、現時点で患者登録は始まっていなかった。

た。一方で高齢者 IBD レジストリと IBD 患者の妊娠・出生児レジストリは患者登録が開始され、それぞれ一定程度の患者が登録されていた。また IBD 分子標的薬レジストリはまだレジストリを構築しておらず、REDCap 等の難病プラットフォーム以外の Electronic Data Capture (EDC) システムを検討中であった。

データ収集項目の設定で心がけたことは、両レジストリとも、データ入力を 1 症例あたり 10 分以内に完了できるように収集項目を限定したことであった。また、医師の負担軽減のため、可能な限り患者側で回答できる質問票を用意した。現在、高齢者 IBD レジストリでは入力が進んでいるが、研究参加施設の医師は多忙で、やむを得ず非入力項目が生じる場合や、入力自体が遅れている場合があった。一部のデータ入力があれば疑義照会は可能であるが、登録症例数が増えるほど疑義照会の件数が増え、入力者と管理者の双方にとって負担となる。またリマインドの一斉送信はできるものの、医師が対応できるかどうかは別問題と考えられた。

難病プラットフォームは、ユニークな構造をとっているため、直感的な操作が難しく、最初は利用方法の理解に時間を要したという意見が班員内で多かった。特にシステムログインから新規患者登録を経て、調査票の入力に至るまでの手順がわかりにくく、マニュアルを読む必要があった。ただし調査票への入力以降は、一般の EDC システムと同様の操作感で入力可能だった。

難病プラットフォームに関する倫理審査は、一般に京都大学「医の倫理委員会」で審査されるが、最近では自施設で審査する必要性も検討する必要があると聞いた。この難病プラットフォームを用いる研究は、個人情報収集すること、企業にも情報を提供する可能性があること、ならびに研究期間が永年であること等の特殊性があり、京都大学の IRB 以外では審査が難しいと考えられた。たとえば東邦大学医学部倫理委員会では研究期間の上限は一般に 3 年間で、3 年ごとに新規申請をする形で研究期間を更新している。これらの難病プラットフォームにおける特殊性は研究により変更可能とは聞いているが、現状では AMED が提供する標準文書で用意され、基本的なルールとなっていると解釈できる。

インタビューイーは、京都大学の IRB 以外で審査を受けるためには書類準備が必要で、この作業も研究責任者が執り行っており、大きな負担となってい

た。また研究の開始にあたり、IBD 班の班長ならびに班員、疫学研究者以外に研究をよく相談した人は思い当たらないと述べた。

③ 研究準備(患者登録開始前)

両レジストリとも、参加施設の選定が終了し、IRB への申請準備中であった。参加施設の選定は、基本的に IBD 班の班会議に参加している施設に声をかけて、手上げた全ての施設に参加依頼をした。参加施設数は 80 超であり、ほとんどの施設が参加されたと言える。それ以外の施設には声がけをしていないが、IBD 班で日本全国の大多数の施設がカバーできたと考えられた。レジストリなのでサンプルサイズに設計はされておらず、できるかぎり多くの患者を登録できるようにした。

各レジストリの設計は、各研究責任者が主導して行ってきた。設計後は、EPS が有償で構築を行った。

④ 研究開始後(患者登録開始後)

運用開始後は、教室内リソースを用い、個人レベルでの対応を予定しており、負荷の高い見込みであった。分担研究費はあるものの、臨床研究支援センター (ARO) や医薬品開発業務受託機関 (CRO) に業務委託するほどの予算はなかった。仮に潤沢な予算があれば業務委託できるため、負荷は軽減されると考えられた。実際、企業と行うレジストリは、一定程度の費用が用意されるため、CRO に業務委託し、治験コーディネーター (CRC) に同意取得の支援を受けられたことがある。過去の事例では、一企業と共同して構築したレジストリは比較的に上手くできた一方、複数企業が関わる事案では、収集項目が各企業のニーズにあわせると増える傾向にあり難しかった。収集項目数を増やすほどデータの入力率や品質が低下するリスクがあるため、データ項目を取捨選択し、データ入力を 10 分以内に抑えるルールが重要である。これら課題に対する解決策の一つに、CRC などの専門人材の確保が考えられた。現状、データ入力は、研究室の秘書や医局員が担当し、負担となっていた。施設からの問い合わせへの速やかな回答が難しいケースもあった。CRC 確保が、問題解決につながる可能性があった。また他の案として、全国がん登録のような法律に基づく登録の義務化、あるいは日本外科学会のような専門医申請資格への関連付け、等が考えられた。

その他 Standardized Structured Medical

Information eXchange (SS-MIX:「厚生労働省電子的診療情報交換推進事業」にて策定された、医療機関を対象とした医療情報の交換・共有のための規約)を用いた電子カルテデータからのデータ抽出・蓄積が考えられた。しかし実際に別のレジストリ構築で検討したところ、想定以上に高い予算見積りとなってしまった。また、ある大学が電子カルテシステムのベンダーを変更したところ、既存のレジストリにおけるデータ収集も影響を受けて、追加の開発費用が必要となったこともあった。これらシステム面の運用への支援も望まれた。

⑤ レジストリ研究のこれから・展望

難病プラットフォームや SS-MIX 等を利用した電子カルテデータ連携における利用経験を受けて、インタビューイからは REDCap への期待が感じられた。REDCap は柔軟性が高く、世界標準と思われるほど世界中の論文で利用され、一つの質の担保の指標となっている印象を受けた。REDCap は大学内ではまだ一部試験導入の段階で実際の利用経験はないが、医師でも構築可能だと考えた。ただし症例報告書 (CRF) の条件分岐や、入力値に対する異常値判定等の複雑な仕様は設定が難しい可能性が考えられた。

⑥ レジストリ研究を経験したうえでの雑感

難病プラットフォームは、試験の立ち上げ段階にはアカデミアにとっては高額な費用負担が生じ、年間維持費にも一定程度の費用を要した。これらの費用は IBD 班の研究費から支払われていた。一方で、難病プラットフォーム側で提供された標準文書は、研究利用しやすかった。倫理審査にて研究期間が永年であるなどの難病プラットフォームに固有な情報が既にテンプレートに反映されている点がありがたかった。また、企業にデータ提供をすることなどの説明もしやすく、また京都大学での倫理審査も比較的スムーズに行うことができた。

レジストリへの登録とデータ入力を継続してもらうためには、参加する施設の熱意とやる気を引き出す仕組みが必要と思われた(論文での著者、領域への貢献感の醸成など)。幸い、IBD 班の班員は熱意が高く、IBD 領域に貢献したいという先生が多いとインタビューイは感じていた。熱意のある人のみ貢献されても十分といえるほどの基盤は持っていると言える。信

頼関係や熱意などの想いで今は支えられているが、それでも今後のシステム作りや運用方法の構築が重要と考えた。

レジストリには断面研究と縦断研究と2種類があり、縦断研究はモチベーション維持や、担当者交代時の継続性などの持続可能性の構築が必要と考えた。特にコホート研究と違い、各施設の担当者が頻繁に変更される可能性があり、レジストリ特有の対応が必要となると思われた。相談窓口があればありがたいと、インタビューイは述べた。

D. 考察

本研究では、国内の IBD に関する2つのレジストリに着目し、構築等の経験について研究者1名を対象にインタビューを行った。その結果、国内を代表する研究班が行う難病プラットフォームを用いたレジストリ研究の他、学会等や企業が関わるレジストリで SS-MIX を利用したものなど、広範な種類のレジストリについて経験を収集して記述的にまとめることができた。IBD は国内の指定難病のうち発生頻度の高い疾病であり、本疾患で得られた経験の蓄積は、他のより希少な指定難病にも適応可能と考えられる。

本研究結果より、IBD 班のような厚生労働科学研究費補助金の助成を得て実施されているレジストリにおいても、レジストリ構築等の研究費用は不十分で、複数の研究をまとめて1つのレジストリに集約して設計している実態が明らかになった。一方で、経費削減の工夫としてレジストリを集約した試みは、限られた研究費の中でのリソース最適化の好事例と言え、今後の難病レジストリ運用においても参考となる可能性がある。

また難病プラットフォームを利用したレジストリは、標準文書の提供や京都大学での IRB 審査のスムーズさなどのメリットがある一方で³⁾、高額な構築費用と維持費、操作の複雑さ、研究期間の永年性など、運用上の課題も示された。直感的にはわかりにくい操作性は、多忙な業務の中で医師がデータ入力を行う上での障壁となり得る。難病プラットフォームをより効果的かつ効率的に扱うための情報共有の重要性が示唆された。

また IRB 審査等の事務手続き、レジストリの設計、ならびにデータ収集・入力のプロセスを、別の専門職種へのタスクシフトや業務委託ができず、研究責任者と所属研究室の医師や研究補助員等のスタッフにて対応していることが明らかになった。この体制は研究

実施やデータの質を直接管理できる利点がある一方で、研究者らの業務負担や研究遅延、持続可能性の点で課題があると考えられる。質の高い研究データを持続的に集積するためには、REDCap 等に代表されるような低コストでユーザーが操作しやすく、品質の高い EDC システムの導入^{4,5)}や、難病プラットフォームで公開されているような研究実施計画書等の標準文書(テンプレート)の公開³⁾、ならびに CRC などの専門人材を効率的に利用できるシステムの構築が望ましいと考えられた。

さらに患者登録開始前の時点においては、研究責任者にとって CRC と比べるとデータマネージメント(DM)業務は注目度が低いことが推察された。品質の高いデータを効率よく収集するためには、一般的には研究初期からデータマネージャーが参画し、研究実施計画書から CRF、データベース定義書などをレビューすることが望ましい。限られた研究予算であっても、DM 担当者が一部研究に参画できるような支援体制の構築や、DM 担当者の重要性の周知が必要と考えられる。

本 IBD 班に参加する研究者らは、症例登録が専門医認定の取得条件になっていない中でも、高いモチベーションをもってレジストリ研究を行っていることが報告された。同時に、研究遂行にかかる負担軽減や効率化につながる様々な支援のニーズがあることが明らかになった。近年、物価高騰に伴う研究経費の増大にもかかわらず科研費の1課題・単年度あたりの配分額は2000年当時と比較して2~4割程度減少し⁶⁾、研究環境は悪化している。さらに医学分野においては2024年4月に施行された医師の働き方改革の新制度を受け、医師の残業時間が制限されるとともに、タスクシフトに伴う人的コスト等の増加が懸念されている。このように限られた人的・資金的資源の中でレジストリ研究を進めるためには、難病疫学研究ネットワーク等を通じて研究者らが研究交流を図り、研究の実施にあたり必要となる情報や、技術的支援活動を通じた成果などを積極的に発信することが望まれる⁷⁾。

本研究の主な課題はいくつかあげられる。一点目は、インタビューイは1人で面談時間も1回1時間と限られ、対象レジストリの経験について網羅的な調査ができていない。二点目は、研究対象レジストリが2つと少なく、IBDに関するものに限られた。さらに対象レジストリが患者登録開始前の段階だったため、運用段

階での実際の課題については十分に把握できていない可能性がある。一般化可能性を高めるため、対象の難病疾患を広げ、またレジストリにかかわる様々な職種を対象としたインタビューの実施が必要であろう。

E. 結論

国内の IBD に関するレジストリに着目し、その構築等の経験について1名の研究責任者を対象にインタビューを行った。その結果、レジストリの設計・構築ならびにデータ入力等の大部分を、研究者らが担っていること、難病プラットフォームは標準文書の提供などのメリットがある一方で、費用や IRB 申請、操作の複雑さの課題も示された。持続可能なレジストリ研究の遂行、ならびにデータの品質向上のため、低コストで利用しやすい EDC の整備、CRC や DM 担当者等の専門人材配置、標準文書等の公開、ならびに、研究者間のネットワーク強化による知見や経験の共有などの様々な支援が必要と考えられた。

F. 参考文献

- 1) 山野 嘉久:難病領域におけるレジストリ活用の動向～難病プラットフォームについて～, 神経治療学, 2024;41(3):277-279. doi: <https://doi.org/10.15082/jsnt.41.3.277>
- 2) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班:レジストリ研究について. <http://www.ibdjapan.org/registry/> (2025年3月5日アクセス)
- 3) 難病プラットフォーム: 各種支援. <https://www.raddarj.org/support/> (2025年3月5日アクセス)
- 4) PA Harris, R Taylor, R Thielke, et al. A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support, J Biomed Inform. 2009;42(2):377-381. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2008.08.010>
- 5) PA Harris, R Taylor, BL Minor, et al. The REDCap consortium: Building an international community of software partners, J Biomed Inform. 2019;95: 103208. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2019.103208>

- 6) 生物科学学会連合、他: 科学研究費助成事業の全体額増加に関する要望書, 2024年9月.
https://seikaren.org/wp/wp-content/uploads/2024/10/request_letter_20241024.pdf (2025年3月5日アクセス)
- 7) 難病疫学研究ネットワーク.
<https://plaza.umin.ac.jp/~nanbyouekigaku/> (2025年3月5日アクセス)

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
 - 1) 筒井杏奈、村上義孝、大藤さとこ、福島若葉: 国内外の難病レジストリに関する文献調査－潰瘍性大腸炎・クローン病に着目して－、第 83 回日本公衆衛生学会総会. 札幌、2024.10.31

H. 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
なし

表1 IBD 班による難病プラットフォームを用いたレジストリの一覧

レジストリ研究名	対象	研究責任者・研究代表者等(所属)(敬称略)
難病プラットフォームを用いたレジストリ		
①新規診断炎症性腸疾患患者を対象とした全国規模レジストリ構築	新規に診断された潰瘍性大腸炎もしくはクローン病の患者	松岡克善 (東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科)
②高齢者炎症性腸疾患患者レジストリ構築	75歳以上の高齢者IBD患者	小林拓 (北里大学北里研究所病院炎症性腸疾患先進治療センター)
③IBD患者における妊娠・出生児のレジストリ構築	IBD患者の妊娠期間中の情報と児の1年後の情報	穂苅量太 (防衛医科大学校内科学講座(消化器))
④クローンカイトカナダ症候群のレジストリ構築と病態解明の研究	クローンカイトカナダ症候群の寛解導入期のデータ	穂苅量太 (防衛医科大学校内科学講座(消化器))
炎症性腸疾患に対する分子標的薬を対象としたレジストリ	潰瘍性大腸炎は2018年6月以降に分子標的薬を外来で投与を開始された患者、クローン病は2017年6月以降に分子標的薬の投与を開始された患者を対象。いずれも過去に分子標的薬の投与を受けたことがある患者は除外	松岡克善 (東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科)
炎症性腸疾患外科手術例のレジストリ	潰瘍性大腸炎の手術症例、クローン病の腸管病変に対して初回手術を行った症例	兵庫医科大学炎症性腸疾患外科
潰瘍性大腸炎関連腫瘍性病変に対する内視鏡的切除術の有効性に関する登録研究	潰瘍性大腸炎関連腫瘍に対する外科的切除および内視鏡治療例	松本主之 (岩手医科大学内科学講座消化器内科分野)

IBD; Inflammatory Bowel Disease (炎症性腸疾患)

下線は、本研究で対象としたレジストリを示す。

本表は、IBD 班の Web サイトの情報²⁾をもとに一部改変したものである。