

指定難病患者データベースの利活用事例に関する検討

大藤さとこ、廣瀬雄輝、福島若葉 (大阪公立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)
近藤亨子 (大阪公立大学医学部・附属病院事務局)

【研究要旨】

難病研究への指定難病患者データベース等の利活用について、これまでの利活用事例を検討し、研究準備/研究デザイン/解析/結果の解釈の各段階における留意点、限界点などを明らかにするため、臨床班へのアンケート調査を実施した。

回答者 59 人のうち、指定難病患者データベースの使用経験がある者は 12 人(20%)で、頻度分布のみならずリスク因子、診断法、治療法、予後の検討にも使用されていた。また、使用経験がない者においても、今後の使用を検討する者が 4 割を占めたことから、指定難病患者データベースのニーズは多いと考えられた。指定難病患者データベースは悉皆性が高く経年的なデータが蓄積されている一方で、申請時のみならず、解析時、公表時に配慮すべき事項も多い。これらの点を整理して、難病研究に携わる研究者に広く提示することで、指定難病患者データベースの難病研究への利活用が促進される可能性がある。

難病研究への利活用が可能なデータベースは、指定難病患者データベースのみならず、小児慢性特定疾患データベース、National Data Base (NDB)、National Clinical Database (NCD)、DPC、商用データベース(JMDC、MDV、DeSC など)もある。各データベースについてのこれまでの利活用事例を検討し、それぞれのデータベースの難病研究への利活用に関する長所・留意点・限界点などの TIPsをまとめたコンテンツを構築して提示していく予定である。

A. 研究目的

難病の疫学では、疾患の患者数・有病率など頻度分布を検討すること、疾患の原因を検討すること、疾患の予後を検討すること、が三本柱となるが、いずれの検討においても難病特有の稀少性や複雑な病態のために従来の疫学研究手法では十分な検討が難しい点もある。

一方、わが国では、指定難病患者データベース、National Data Base (NDB)、保険者データベース、をはじめ、様々なデータベースが構築されている。このようなデータベースでは悉皆性が高く、難病研究においても十分な対象者数が得られるという利点がある。一方で、これらデータベースの利活用が進んでいない可能性もある。

そこで、本研究では、指定難病患者データベースをはじめとする既存の各種データベースについて、

難病研究への利活用の状況を検討した。また、これまでの利活用事例を検討して、研究準備/研究デザイン/解析/結果の解釈の各段階における留意点、限界点などを明らかに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をはじめとする既存の各種データベースの利活用の実態を明らかにするため、臨床班(2024 年度採択課題 83 研究班+2023 年度終了課題 5 研究班)の研究代表者を対象とした Web によるアンケート調査を実施した(2024 年 8 月)。

調査項目は、以下のとおりである。

1) 2015 年以降の「指定難病患者データベース」の利用経験、検討内容、結果の公表、今後の利用予定、(利用経験がない人に対して)行わなかった理由、(利用経験がある人に対して)研究で直面した問題点、

データベース研究での利点、注意すべきポイント
2) NDB の利用経験、検討内容、結果の公表、
(利用経験がない人に対して)行わなかった理由、
(利用経験がある人に対して)研究で直面した問題点、
データベース研究での利点、注意すべきポイント
3) 難病研究で使用したことのあるデータベースの種
類、検討内容、結果の公表
4) 研究班で構築した疾患レジストリの有無、疾患レジ
ストリでの検討内容、結果の公表
(倫理面への配慮)

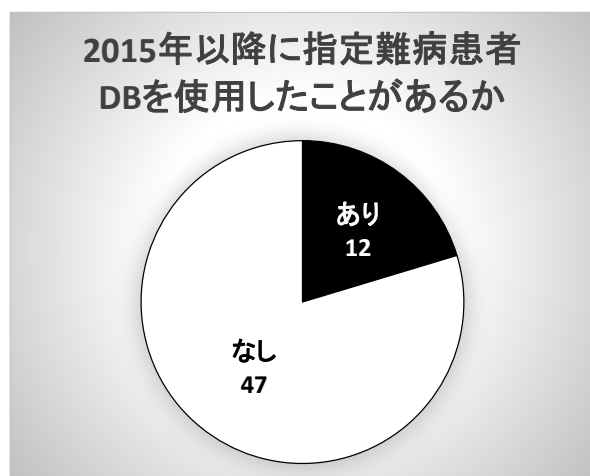
アンケート調査の実施にあたり、大阪公立大学医学
系研究等倫理審査委員会の承認を得た(承認番号
2023-158、承認日 2024 年 3 月 26 日)。

C. 研究結果

2025 年 2 月 10 日時点で、45 研究班(59 人:研究代
表者 23 人、研究分担者 30 人、研究協力者 6 人)より
回答を得た。

結果概要は、以下のとおりであった。

1) 指定難病患者データベース(DB)の使用経験

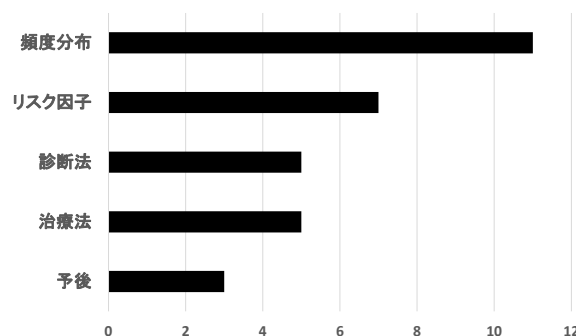


2015 年以降に指定難病患者 DB を使用したことが
ある人は 12 人(20%)で、使用経験のある疾患は、16
疾患(パーキンソン病、特発性血小板減少性紫斑病
(4回)、原発性胆汁性胆管炎、筋萎縮性側索硬化症、
再生不良性貧血、強直性脊椎炎、高安動脈炎、天疱
瘡、再発性多発軟骨炎、ハンチントン病、家族性高コ
レステロール血症、バッドキアリ症候群、特発性基底
核石灰化症(2回)、家族性良性慢性天疱瘡(4回)、
神経有棘赤血球症、コケイン症候群(4回))であっ
た。

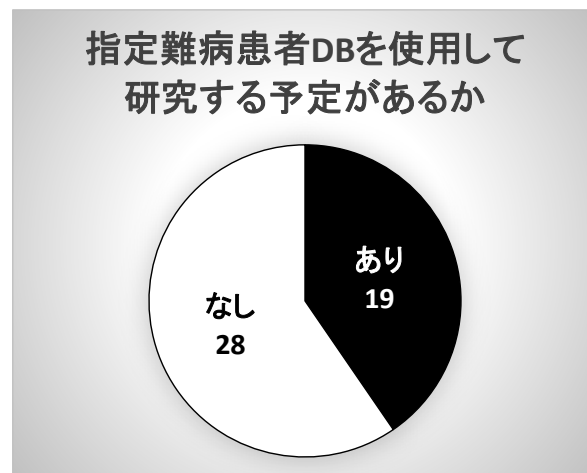
検討内容は、頻度分布が最も多く 12 人中 11 人、
次いでリスク因子・予防因子 7 人、診断法 5 人、治療

法 5 人、予後 3 人であった。うち、6 件では国際誌、
国内誌、学会発表などで結果の公表が実施されてい
た。

【検討した内容】

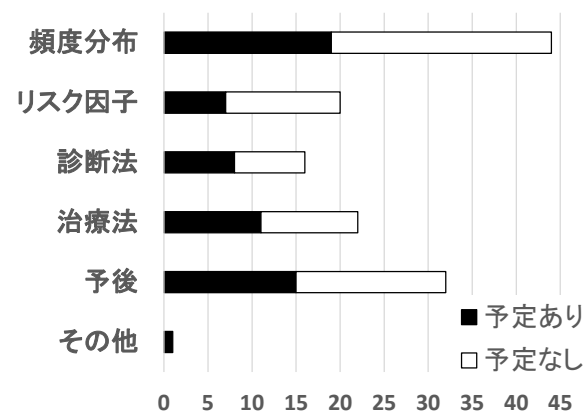


2) 今後の使用予定



使用経験がない 47 人で、今後使用予定があるの
は 19 人(40%)であった。

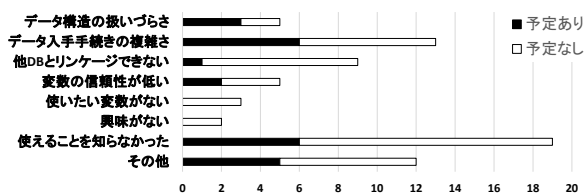
指定難病患者DBで研究するなら



指定難病患者データベースを用いて研究するなら
検討したい項目は、47 人中 44 人が「頻度分布」を挙

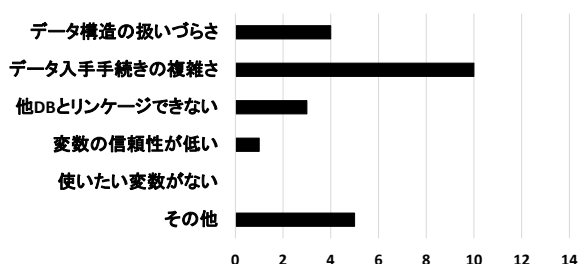
げており、次いで「予後」32 人、「治療法」22 人、「リスク因子・予防因子」20 人、「診断法」16 人、であった。

3) 指定難病患者 DB を使用しなかった理由



今まで使用しなかった理由で、最も多かったのは「使えることを知らなかった」で 19 人、次いで「データ入手手続きの複雑さ」13 人であった。「その他」の内訳としては、現在申請中 3 人、指定難病ではない 3 人、他、使用法が分からない、使用料金が高額と思っていた、機会がなかった、他のプロジェクトで多忙、などであった。

4) 使用経験者が感じた指定難病患者 DB の欠点



使用経験のある 12 人中 10 人が「データ入手手続きの複雑さ」を挙げていた。そのほか、データ構造が扱いづらい 4 人、他のデータベースとの連結ができない 3 人、変数の信頼性が低い 1 人、「その他」としては縦断的な検討が難しい、難病から外れた場合の患者数が不明、受給非継続者・非継続理由が不明、得られたデータが期間限定、データ提供までの時間が長い、などであった。

5) 使用経験者が感じた指定難病患者 DB の利点

悉皆性、多くの情報が入手できる、OCR 化後は入力率が高い、全国分布・経年変化が検討できる、などが挙げられた。

6) 使用経験者による TIPs

○利用申請時

- ・申請してからデータ提供まで時間を要する(約1年)
- ・データが届いてからの使用期限が短いため、それを

踏まえた研究計画を構築する必要あり

- ・手続きが煩雑、申請書の種類が多く負担が大きい
- ・解析内容を細部まで決定しておく詳述な記載要
- ・チェックリストに留意する
- ・必要なデータがないことがある
- ・データ利用中は新規の申請ができない
- ・データ取扱いで、過度なリスク管理が求められる

○解析時

- ・新規登録者と更新者の区別が必要
- ・膨大なデータのため解析に難渋することがある
- ・入力率の問題
- ・2020 年時には全例入力されていなかった(その後改善)
- ・難病から外れた生活保護その他の人数は抜けている
- ・提供データは各年度の個々のデータが連結不可能で予後が分析できず(申請時に追跡計画を含めていない場合)

- ・縦断的な追跡も可能(申請時に追跡計画を含めていれば個人識別符号がハッシュ関数で提供されるが、対象者毎の年度データの連結には手間がかかる)。

○公表時

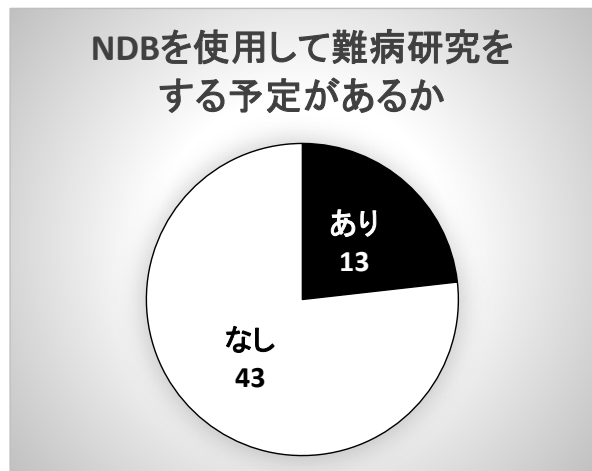
- ・手続きが煩雑で時間を要する
- ・公表前に厚労省に許可を得る必要あり(班会議発表、研究班内の Discussion、報告書も)
- ・10 例未満の項目は基本的に公表できない(審査会での審査要)
- ・Acknowledgement に示す内容が分かりにくい

7) National Data Base (NDB) の難病研究への使用経験

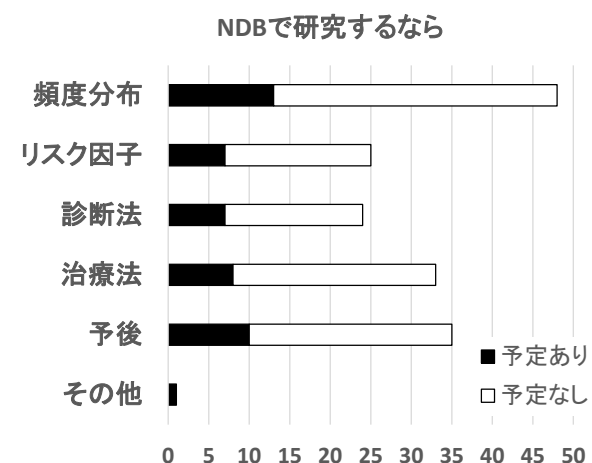


難病研究への NDB の使用経験を有した人は 3 人

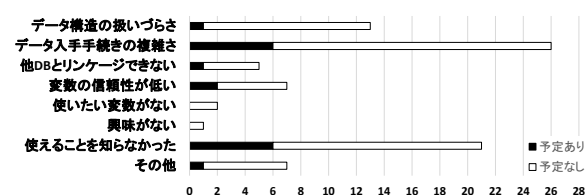
であり、小児慢性特定疾患であるフォンヒッペルリンドウ病や指定難病であるミトコンドリア病では頻度分布、視神経脊髄炎スペクトラム障害ではリスク因子が検討されていた。



NDBを使用したことがない 56 人のうち、使用予定は 13 人 (23%) であった。



NDB を用いて研究するなら検討したい項目は、56 人中 48 人が「頻度分布」を挙げており、次いで「予後」35 人、「治療法」33 人、「リスク因子・予防因子」25 人、「診断法」24 人、であった。



今まで使用しなかった理由で、最も多かったのは「データ入手手続きの複雑さ」25 人、次いで「使えるこ

とを知らなかった」21 人、であった。「その他」の内訳としては、他のプロジェクトで多忙、存在を知らなかった、症状・重症度が分からない、診断基準に合致している症例か判断できない、機会がなかった、使用できるデータの性状が分からない、保険病名で他疾患が混在する可能性、などであった。

使用経験のある 3 人が感じた NDB の欠点として、「データ入手手続きの複雑さ」、「変数の信頼性が低い」を 2 人が挙げていた。

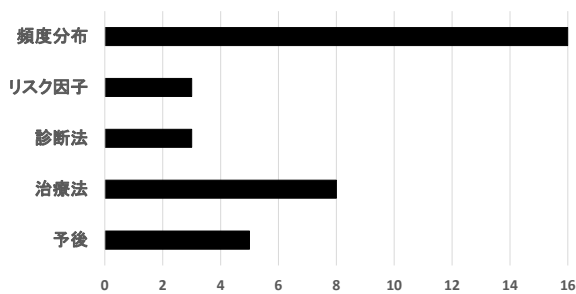


一方、使用経験者が感じた NDB の利点は、対象者数が多いことであった。

NDB 利用時の TIPsとして、データ精度に関する限界を理解する、公表時にはNDB使用について明記する、次に使用したい人に役立つように記載する、が挙げられた。

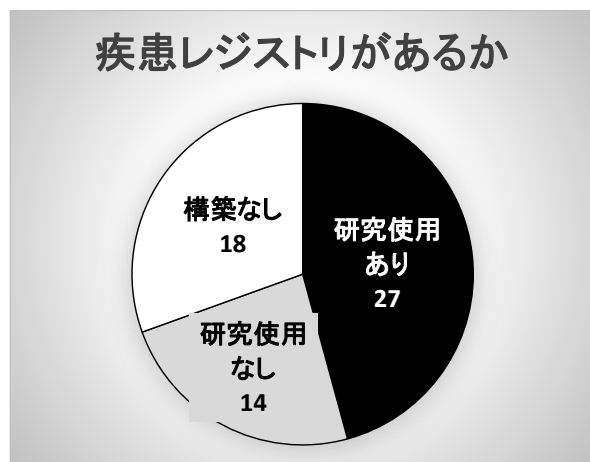
8) 難病研究に利用したその他のデータベース

National Clinical Database (NCD) 1 人 (先天性横隔膜ヘルニア)、DPC5 人 (先天性横隔膜ヘルニア、ファロー四徴症など先天性心疾患 19 疾患、ミトコンドリア病、炎症性腸疾患、胆道閉鎖症、原発性硬化性胆管炎)、小児慢性特定疾患データベース 5 人 (新生児慢性肺疾患、カムラチ・エンゲルマン症候群、免疫性血小板減少性紫斑病、カロリ病、先天性肝線維症、ハンチントン病、パーキンソン病)、JMDC データベース 4 人 (胆道閉鎖症、原発性硬化性胆管炎、進行性家族性肝内胆汁鬱滞症、アラジール症候群、炎症性腸疾患、ベーチェット病)、特定疾患データベース 1 人 (筋萎縮性側索硬化症)、視覚聴覚二重障害データベース 1 人 (視覚聴覚二重障害の原因となる難病)、DeSC データベース 1 人 (特発性大腿骨頭壊死症) であった。



検討内容は頻度分布が最も多く 16 人、このほか、治療法 8 人、予後 5 人などであった。また、このうち、10 件では国際誌、国内誌、学会発表などで結果の公表が実施されていた。

9) 疾患レジストリ



研究班が構築した疾患レジストリを有すると回答したのは 41 人であり、以下の指定難病 88 疾患のレジストリが構築されていた：家族性高コレステロール血症（ホモ接合体）、原発性高カイロミクロン血症、シトステロール血症、脳腱黄色腫症、レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ（LCAT）欠損症、タンジール病、無 β リポタンパク血症、低 β リポタンパク血症、神経免疫疾患（多発性硬化症/視神経脊髄炎、慢性炎症性脱髄性多発神経炎/多巣性運動ニューロパチー）、顕微鏡的多発動脈炎、多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性多発動脈炎性肉芽腫症、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、IgG4 関連疾患、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、先天性横隔膜ヘルニア、先天性声門下狭窄症/先天性気管狭窄症（含咽頭狭窄・喉頭狭窄）、肋骨異常を伴う先天性側弯症、稀少てんかん、家族性良性慢性天疱瘡、コケイン症候群、ライソゾーム病、間脳下垂体疾患、腎性尿崩症、特発性血栓症、脊柱靱帯骨化症、小児期発症の胆汁うっ

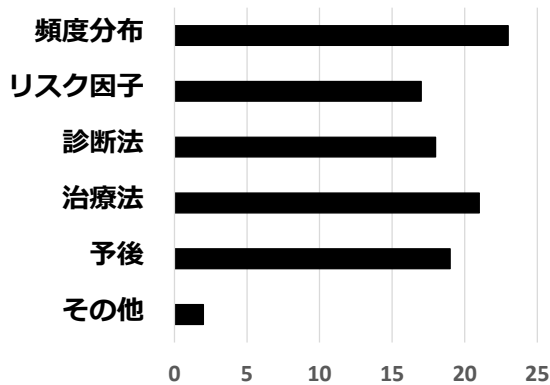
滞性肝疾患（胆道閉鎖症、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症、アラジール症候群など）、弾性線維性仮性黄色腫、眼皮膚白皮症、遺伝性血管性浮腫（原発性免疫不全症候群の 1 疾患）、ミトコンドリア病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、脊髄性筋萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、視覚聴覚二重障害（以下の難病群に随伴するもの：チャージ症候群、アッシュャー症候群、メビウス症候群、アイカルディ症候群、神経線維腫症、クルーゾン症候群、スタージ・ウェーバー症候群、アペール症候群、ウォルフラム症候群など）、レット症候群、強直性脊椎炎、再生不良性貧血、嚢胞性線維症、ヒルシュスプルング病/ヒルシュスプルング病類縁疾患、非特異性多発性小腸潰瘍症、リンパ管疾患、ベーチェット病、HTLV-1 関連脊髄症（HAM）、シャルコー・マリー・トゥース病、キャッスルマン病・TAFRO 症候群、脊髄小脳変性症などの運動失調症、全身性強皮症早期重症例、特発性大腿骨頭壊死症、進行性多巣性白質脳症、プリオン病、特発性門脈圧亢進症、原発性肝外門脈閉塞症、バッドキアリ症候群、クローン病、潰瘍性大腸炎、全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎/多発性筋炎、シェーグレン症候群、混合性結合組織病、成人発症スチル病、進行性白質脳症）。

加えて、小児慢性特定疾患に属する以下の疾患レジストリが構築されていた：新生児慢性肺疾患、先天性嚢胞性肺疾患、Fontan 術後症候群、先天性骨系統疾患、ゴーリン症候群、Peutz-Jeghers 症候群、カウデン症候群、視覚聴覚二重障害（先天性及び若年性）、先天性高インスリン血症、カロリー病、先天性胆道拡張症など。

このほか、難病指定を見据えて、掌蹠膿疱症性骨関節炎、乾癬性関節炎、骨髄異形成症候群、神経核内封入体病、SAPHO 症候群、家族性高コレステロール血症（ヘテロ接合体）、家族性 III 型脂質異常症のレジストリも構築されている。

これらの疾患レジストリでの検討内容は、頻度分布 23 人、リスク因子・予防因子 17 人、診断法 18 人、治療法 21 人、予後 19 人、その他 2 人（病理、画像診断、バイオマーカー、QOL 調査、合併症など）であった。このうち、22 件では国際誌、国内誌、学会発表などで結果の公表が実施されていた。

研究内容



D. 考察

臨床班へのアンケート調査の結果、回答者のうち、指定難病患者データベースの使用経験を有した者は 20%であったが、頻度分布のみならず、リスク因子、診断法、治療法、予後の検討にも活用されていた。また、使用経験がない者においても、今後の使用を検討する者が 4 割を占めたことから、難病研究に対して指定難病患者データベースのニーズは多いと考えられた。一方で、これまで使用しなかった理由として「使えることを知らなかった」者が最も多かったため、データベース利用に関して更なる周知が必要である。また、データ入手手続きが煩雑であることが、指定難病患者データベースを利活用した研究が進まない 1 つの障壁と考えられるため、個人情報の取扱いには十分に配慮しつつも、よりスムーズな運用が期待される。

指定難病患者データベースの使用経験者によると、指定難病患者データベースは悉皆性が高く経年的なデータが蓄積されている一方で、申請時のみならず、解析時、公表時に配慮すべき事項も多い。これらの点を整理して、難病研究に携わる研究者に広く提示することで、指定難病患者データベースの難病研究への利活用が促進される可能性がある。

難病研究への利活用が可能なデータベースは、指定難病患者データベースのみならず、小児慢性特定疾患データベース、NDB、NCD、DPC、商用データベース(JMDC、MDV、DeSC など)もある。今回のアンケート調査の情報を元に、各種データベースについてのこれまでの利活用事例を検討し、それぞれのデータベースの難病研究への利活用に関する長所・留意点・限界点などの TIPSをまとめたコンテンツを構築する予定である。

E. 結論

難病研究への指定難病患者データベース等の利活用について、臨床班へのアンケート調査を実施した。これらの情報を元に、これまでの利活用事例を検討し、研究準備/研究デザイン/解析/結果の解釈の各段階における留意点、限界点などを提示する。

F. 参考文献

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

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