

厚生労働省  
第2回 難病・小児慢性特定疾病研究・医療ワーキンググループ

# 難病領域におけるデータベースの 特性と役割分担について

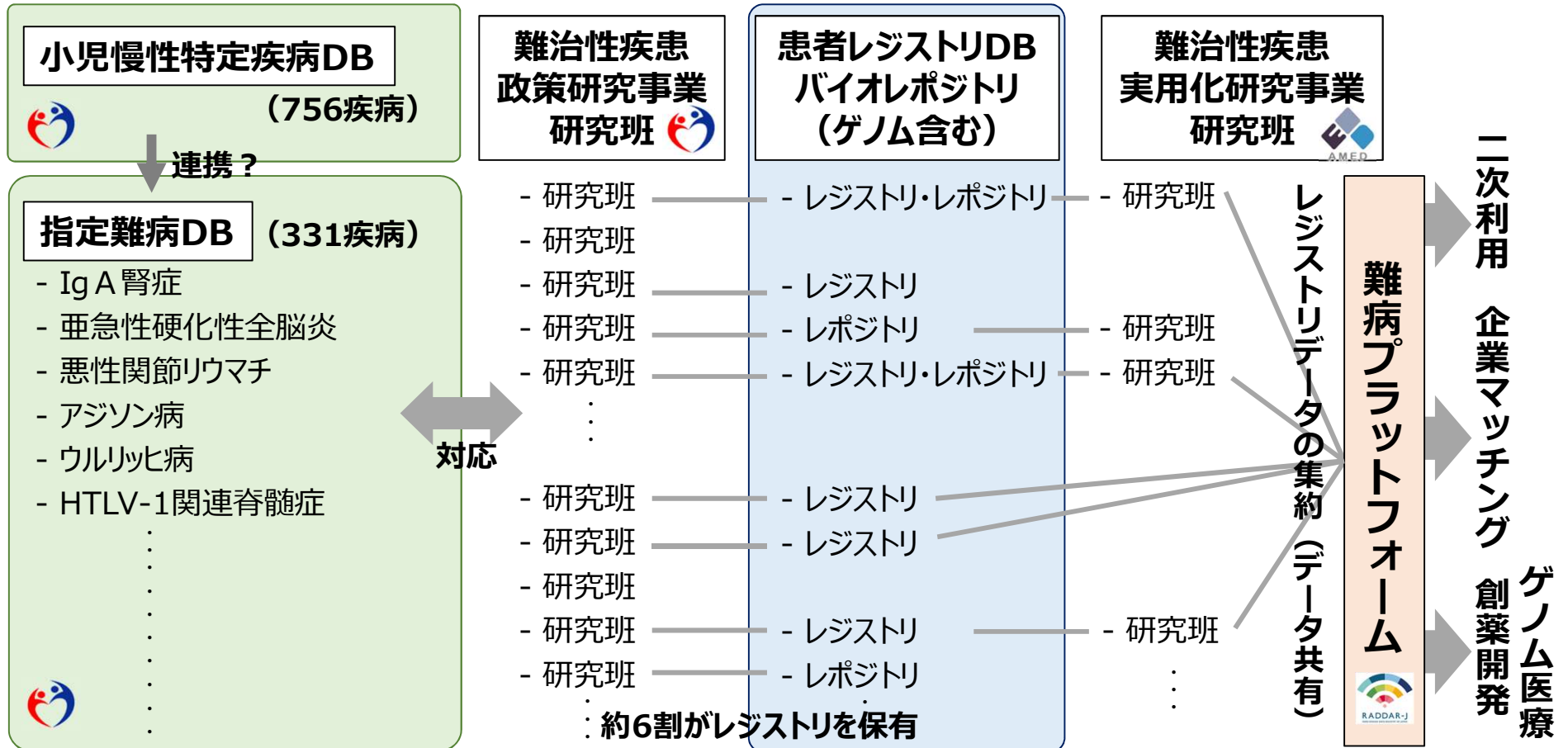
---

聖マリアンナ医科大学  
難病治療研究センター 病因・病態解析部門  
大学院 先端医療開発学

山野嘉久

2019年10月7日(月)

# 難病領域における各データベースの現状



**利点** - 全ての指定難病を網羅  
- 長期安定

**欠点** - 生命予後・死因の把握が困難  
- 未申請者が含まれない

**利点** - 生命予後・死因を把握可能  
- 詳細情報を把握  
- バイオレポジトリと連携可能  
- 経年的追跡が可能

**欠点** - 研究費に依存し不安定

**利点** - 公的データベース  
- 情報の保管  
- レジストリ構築を支援  
- 標準収集項目を推奨  
- ゲノム解析を支援

**欠点** - 研究費に依存し不安定

# 発表内容

---

- 1. 指定難病DBの研究への活用ニーズや有用性**
- 2. 研究班の患者レジストリ（HAMねっと）について**
- 3. 難病プラットフォームについて**

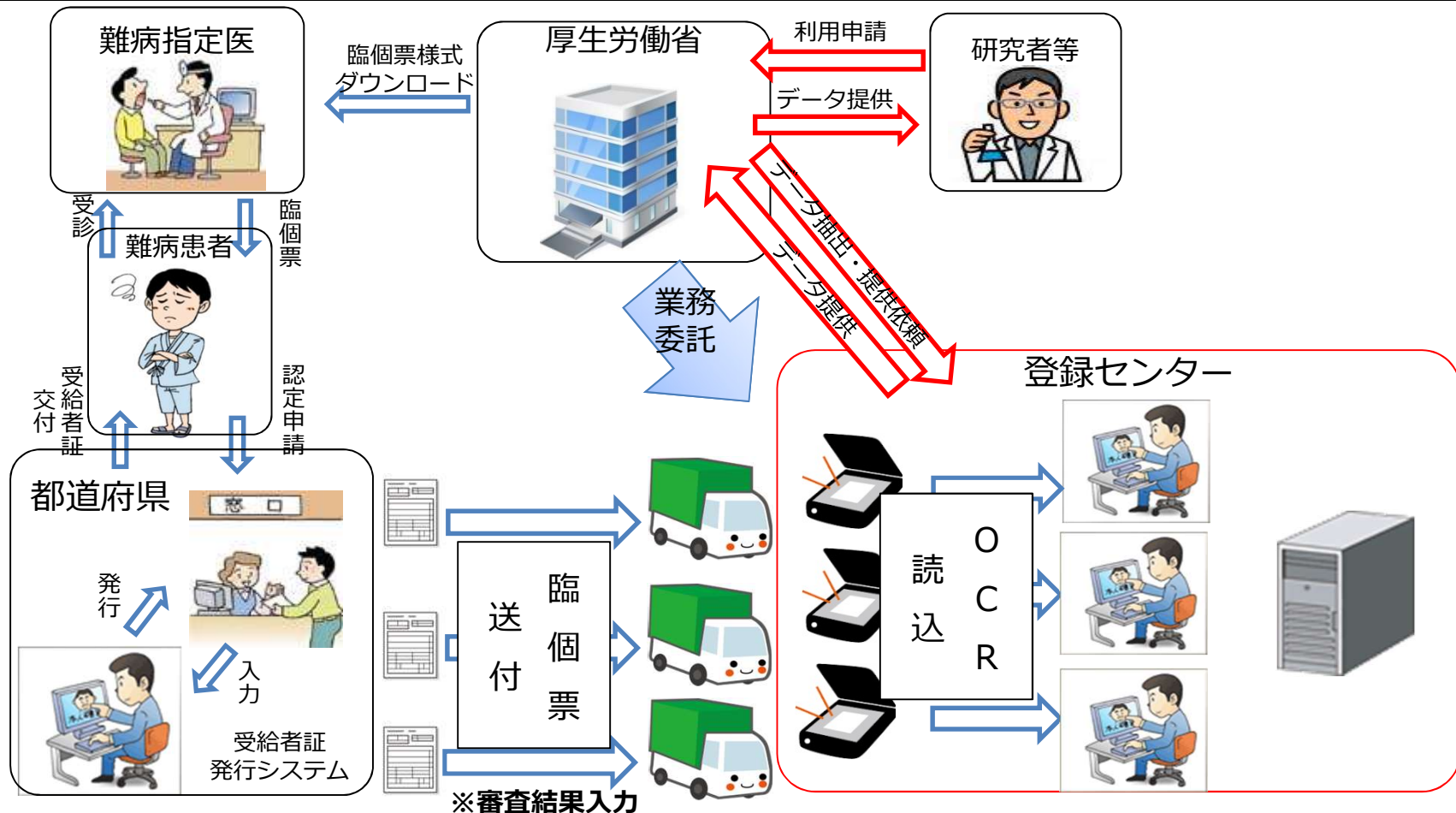
# 発表内容

---

- 1. 指定難病DBの研究への活用ニーズや有用性**
  - ①指定難病DBの活用ニーズに関する調査
  - ②臨床調査個人票データのfeasibility study
2. 研究班の患者レジストリ（HAMねっと）の特性
3. 難病プラットフォームについて

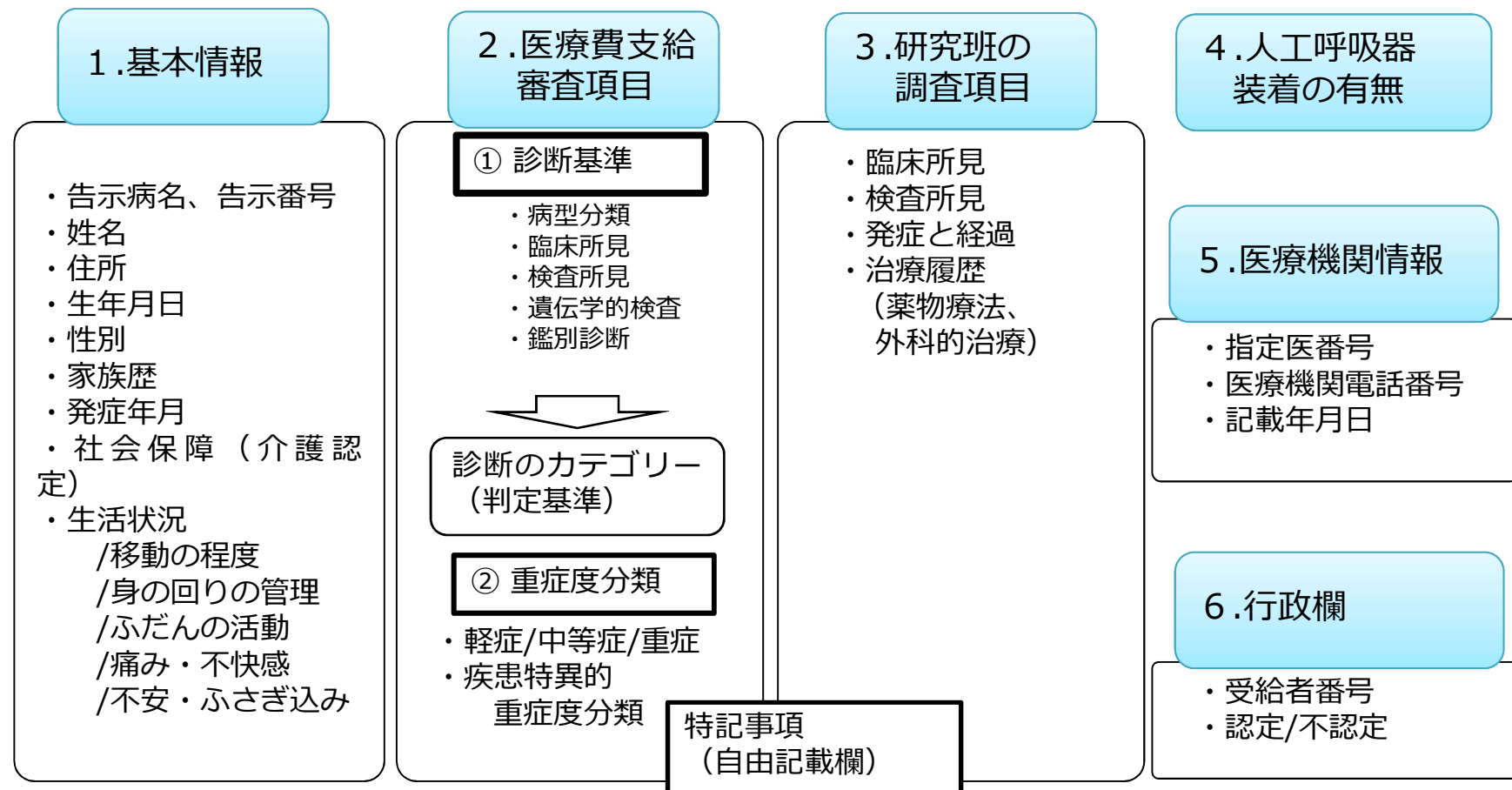
# 指定難病患者データベースの現状

- 指定難病患者データベースは、医療費助成の申請時に提出された臨床調査個人票（以下「臨個票」という。）に記載されている臨床情報を基に構築されている。
- 登録までの流れは、①患者からの同意取得、②自治体から登録センターへの送付、③登録センターにおいてOCRによる読み込み・確認、④登録センターによる登録、となっている。



# (参考) 指定難病患者データベースに登録される項目

- 指定難病データベースには、氏名・生年月日といった基礎的な情報のほか、医療費助成の支給認定の審査に必要な診断基準及び症状の程度に関する情報、研究に用いられる臨床所見や検査所見等の情報が登録されている。



# 指定難病DBの活用ニーズに関する調査

「指定難病の普及・啓発に向けた統合研究」（研究代表者：和田 隆志）

## 調査方法

- 対象：平成30年度 難治性疾患政策研究事業 研究課題 89班
- 方法：記名式・メールによる調査
- 対象：指定難病62班、小児慢性特定疾病53班、指定難病と小児の重複50班



## 調査項目

- 小児慢性特定疾病患者DB・指定難病患者DBのデータを活用する研究予定の有無
- 各DBからのデータ提供希望の有無
- 提供された場合の各DBのデータの用途
- 各DBの研究価値を高めるために必要な要素
- 小児慢性特定疾病患者DB・指定難病患者DBと他のDBとの連結の希望の有無
- 難病プラットフォームによるレジストリ構築支援希望の有無
- 難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班（中村班）による疫学研究支援希望の有無

79班/89班（88.8%）が回答

# 指定難病DBの活用ニーズに関する調査結果（抜粋）

## 各DBからのデータ提供希望の有無

	指定難病DB	小児慢性DB
提供希望あり	57 (91.9%)	36 (67.5%)
提供希望なし	5 (8.1%)	16 (30.2%)
計	62	53

## 各DBのデータの主な利用目的

- ・ 患者実態調査
- ・ 疫学調査
- ・ 治療状況に関する調査

## 他のDBとの連結の希望の有無

	指定難病DB-小児慢性DB	指定難病DB/小児慢性DB-NDB	指定難病DB/小児慢性DB-難病プラットフォーム
提供希望あり	54 (68.4%)	44 (55.7%)	48 (60.8%)
提供希望なし	22 (27.8%)	29 (36.7%)	27 (34.2%)
計	79	79	79

## 指定難病DBの研究的価値を高めるために必要な要素（自由記載）

内容	班数
経年変化が追えること	16
悉皆性の担保	10
未申請者や軽症者の把握	8
信頼性の担保	7
名寄せ機能	4

内容	班数
データ項目の見直し・簡素化	4
小児慢性との互換性	3
登録者へのアクセス	3
治療内容の記載	2



# 臨床調査個人票データのfeasibility study

平成31年度「指定難病の普及・啓発に向けた統合研究」（研究代表者：和田 隆志）

○指定難病患者データベースの臨床調査個人票の情報と、HTLV-1関連脊髄症（HAM）の疾患特異的疾患レジストリである「HAMねっと」に登録されている情報を比較することで、以下の3点について検討する。

- (1)指定難病患者データベースのデータの信頼性の検討
- (2)経年データの有用性の検討
- (3)研究的付加価値の創出に関する検証

## 指定難病DBとHAMねっとの登録患者の特徴

- 臨床調査個人票のデータが得られた患者と、HAMねっと登録患者全体との属性について、2群間で比較した（fisherの正確確率検定あるいはχ<sup>2</sup>検定）。
- 比較項目
  - 基本情報：性別、年齢、発症年齢、罹病期間、居住地
  - 重症度：Osameの運動障害重症度分類(OMDS)
  - 治療歴：過去1年間のIFN-α、ステロイドパルス療法、ステロイド経口投与の有無

	臨床調査個人票 (n=71)	HAMねっと (n=527)	二群比較 (p値)
性別 (女性割合)	78.6%	74.8%	p=0.557
年齢	63.5±10.7	62.1±10.7	p=0.307
発症年齢	49.3±13.1	45.2±14.9	p=0.027
罹病期間（年）	14.2±10.1	16.9±11.6	p=0.069
運動障害重症度 (OMDS)	6.31±2.33	5.72±2.37	p=0.047
IFN-α治療歴	4.3%	3.0%	p=0.478
ステロイドパルス治療	14.5%	1.1%	p<0.001
ステロイド経口治療	51.4%	42.7%	p=0.204



臨床調査個人票で把握された患者集団は、発症年齢が高く、より重症な患者が含まれている

# 目的(1) 指定難病患者データベースのデータの信頼性の検討

## 方法

- 臨床調査個人票のデータとHAMねっとのデータの両方を有する患者において、臨床調査個人票の記載日がHAMねっと調査実施日と一定範囲内にあるデータをマッチングさせ、比較可能な以下の項目について、完全一致割合、一致度（カッパ係数）、相関を調べた。
- 比較項目
  - 患者基本情報：性別、年齢、発症年、家族歴、介護認定
  - 初発症状：排尿障害、しびれ感、感覚鈍麻、歩行障害
  - 臨床所見・合併症：膀胱障害、直腸障害、感覚鈍麻、しびれ感、ぶどう膜炎、圧迫骨折、
  - 重症度：Osameの運動障害重症度分類(OMDS)
  - 治療：過去1年以内のIFN- $\alpha$ 、ステロイドパルス療法、ステロイド経口投与の有無

## 結果① 基本情報に関する比較検討

項目	比較妥当性	検討件数	完全一致数	完全一致割合	カッパ係数/級内相関 (ICC2,1)	備考
記載年月日	—	112	—	—	—	調査日の差は平均104±67.2日、中央値で96日
性別	◎	112	112	100%	1	完全一致
年齢	◎	111	81	73.0%	0.721	生年月より算出して比較、誤差は1年以内であることを確認
発症年	◎	112	26	23.2%	$\kappa=0.205$ ICC (2,1) =0.819	誤差1年以内は57件 (50.9%)、誤差5年以内は83件 (74.1%)、相関係数は $r=0.834$ , $\rho=0.804$
家族歴	○	39	35	89.7%	0.606	HAMねっとでは第二度近親度HAM発症をありと定義
介護認定	◎	52	44	84.6%	0.652	新規のみ



基本情報に関するデータは、ほぼ一致していた。



発症年の情報については、完全一致率が低かった。

# 目的(1) 指定難病患者データベースのデータの信頼性の検討

## 結果② 症状に関する比較検討

項目	比較妥当性	検討件数	完全一致数	完全一致割合	カッパ係数/級内相関 (ICC2,1)	備考
排尿障害	◎	41	26	63.4%	0.293	新規のみ
しびれ感	○	41	24	58.5%	0.155	新規のみ
感覚鈍麻	○	41	19	46.3%	0.046	新規のみ
歩行障害	◎	41	32	78.0%	0.115	新規のみ
膀胱障害	○	112	106	94.6%	0.377	臨床調査個人票は2件法であるが、HAMねっとは4件法のため「問題ない」と「それ以外」にわけて比較
直腸障害	○	112	88	78.6%	0.077	HAMねっとは5件法のため「問題ない」と「それ以外」にわけて比較
感覚鈍麻	○	111	77	69.4%	0.328	HAMねっとは足の触覚(3件法)、「正常」と「それ以外」にわけて比較
しびれ感	○	111	85	76.6%	0.350	HAMねっとは足のしびれ(3件法)、「ない」と「それ以外」にわけて比較
ぶどう膜炎	◎	111	104	93.7%	0.598	
圧迫骨折	◎	106	98	92.5%	-0.037	

新規申請時のみ取得している初発症状については、完全一致率が5割前後と低かった。

新規及び更新申請時に取得している臨床所見については、完全一致率は高かった。

# 目的(1) 指定難病患者データベースのデータの信頼性の検討

## 結果③ 症状に関する比較検討

【現行の重症度の基準について】  
 HAMねっと：調査実施時点の重症度について患者が回答  
 臨床調査個人票：過去6ヶ月間で最も状態が悪い時点の重症度について指定医が評価

項目	比較妥当性	検討件数	完全一致数	完全一致割合	カッパ係数/ 級内相関 (ICC2,1)	備考	OMDS HAMねっと													合計
							2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13		
OMDS	◎	111	57	51.4	$\kappa=0.387$ ICC (2,1) = 0.781	誤差が 1以内は87件 (78.4%) 2以内は101件 (91.0%)	2	2											4	
								1			1								2	
									11	2									13	
								2	10	25	2								39	
									7	9	1	4							21	
									4	3									7	
									5	3		2			1				11	
									2			2							4	
														3					3	
									1					1					2	
													1			3			4	
																	1		1	
								2	5	23	44	18	1	8	0	5	1	3	1	111

- ◎：同一と見なしてよいと考えられる項目。一致度をそのまま評価してよいと考えられる。
- ：同様の項目を取得しているが、臨床調査個人票とHAMねっと調査の選択肢が異なり臨床調査個人票の項目に合わせる加工が必要である項目。一致度を評価できるが注意して解釈する必要があると考えられる。



・OMDS(疾患特異的評価指標) について臨個票上の評価とHAMねっと上の評価は概ね一致していた

# 目的(1) 指定難病患者データベースのデータの信頼性の検討

## 結果④ 治療状況に関する比較検討

項目	比較妥当性	検討件数	完全一致数	完全一致割合	カッパ係数/ 級内相関 (ICC2,1)
IFN- $\alpha$	◎	111	106	95.5%	0.529
パルス療法	◎	111	97	87.4%	0.284
ステロイド 経口投与	◎	111	100	90.1%	0.801

◎：同一と見なしてよいと考えられる項目。一致度をそのまま評価してよいと考えられる。

○：同様の項目を取得しているが、臨床調査個人票とHAMねっと調査の選択肢が異なり臨床調査個人票の項目に合わせる加工が必要である項目。一致度を評価できるが注意して解釈する必要があると考えられる。



**過去1年の治療に関するデータは、ほぼ一致していた。**

## 目的(2) 指定難病患者データベースのデータの経年解析の有用性

### 方法

- 臨床調査個人票により得られたデータの研究目的での利活用の可能性を検討するために、臨床調査個人票データを用いて、疾患横断的評価指標であるBarthel Indexと、疾患特異的評価指標であるOMDSについて比較解析し、データ同士の関連性ならびに重症度評価判定基準の適切性について検討した。
- 経年データについて解析し、研究目的での利活用における経年データの有用性について検討した。
- 評価項目
  - ・ Barthel index : 疾患横断的評価指標
  - ・ Osameの運動障害重症度分類(OMDS) : 疾患特異的評価指標

### 結果 症状に関する比較検討

- 2015年データと2016年データの2時点を評価できる患者は26名存在した。
- 2時点間の経過年数 : 中央値396日 (25<sup>th</sup>-センチル: 355日、75<sup>th</sup>-センチル: 547日)
- OMDS : 改善0名 (0.0%)、変化なし19名 (76.0%)、悪化6名 (23.1%)
- Barthel Index : 改善1名 (4.3%)、変化なし14名 (60.9%)、悪化8名 (34.8%)

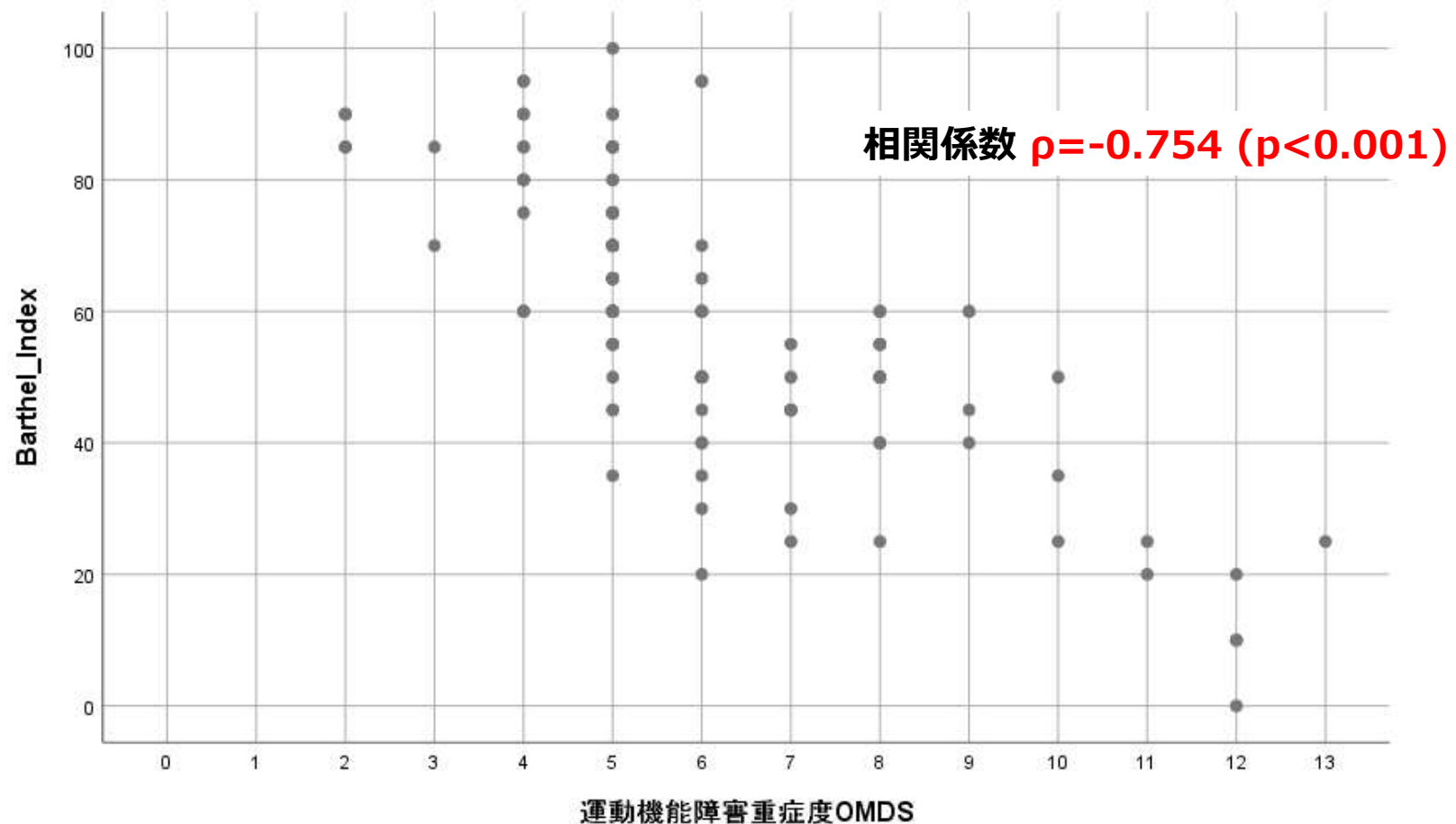
重症度指標	2015年	2016年	二群比較 (p値)
OMDS平均値	5.60±1.76	5.92±1.70	p=0.029
Barthel index平均値	64.57±18.40	60.00±16.99	p=0.043



臨床調査個人票における重症度評価指標のデータは、疾患の重症度の経年的な変化を捉えていることが示された (HAMねっとのデータでもOMDSは0.11~0.22悪化)。



## 目的(3) 研究的付加価値の創出に関する検証



Barthel Index(疾患横断的評価指標)とOMDS(疾患特異的評価指標)は有意な相関を認め、HAMの重症度指標としてBarthel Indexの有用性が判明

# 臨個票データ feasibility study結果まとめ

## 臨床調査個人票データの得られた患者の特徴：

- ✓ 臨床調査個人票の登録患者は、HAMねつと登録患者と比較すると、より重症な患者が登録されていた。

## 臨床調査個人票とHAMねつとデータの一致率の検討：

- ✓ 基本情報（年齢、家族歴、介護認定）、臨床所見、過去1年間の治療については、ある程度一致していた。
- ✓ 一方、発症年、初発症状など、リコールバイアス（患者本人の記憶に依存する）などが影響する項目については、一致率が相対的に低かった。
- ✓ 重症度（OMDS）については、臨床調査個人票のデータは、HAMねつとのデータと比較して概ね一致していた。

## 臨床調査個人票データの研究への利活用の可能性：

- ✓ 臨床調査個人票データは、重症度の経年的な変化を捉えていることが示された。
- ✓ Barthel IndexはOMDSと相関していることが示され、Barthel IndexがHAMの重症度評価指標として有用であることが初めて示された



# 発表内容

---

1. 指定難病DBの研究への活用ニーズや有用性

2. 研究班の患者レジストリ（HAMねっと）の特性

HAMならびに類縁疾患の患者レジストリを介した診療連携モデルの構築によるガイドラインの活用促進と医療水準の均てん化に関する研究  
（研究代表者：山野嘉久）

3. 難病プラットフォームについて

# 研究班の患者レジストリの例：HAMねっと

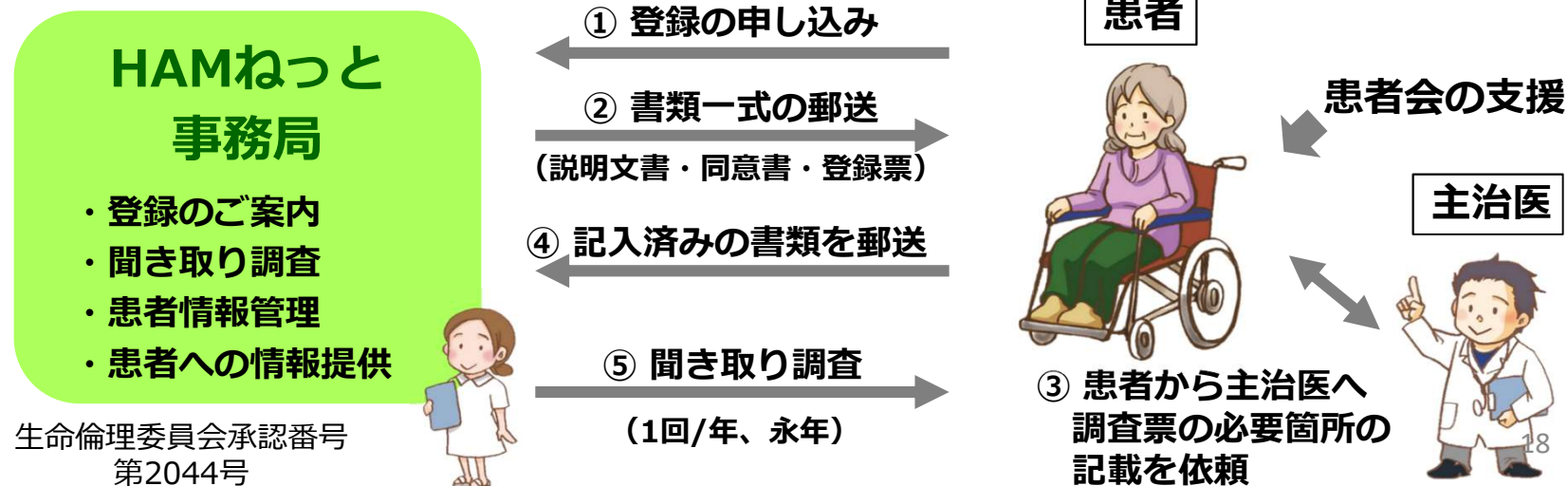
## 対象

- HAMと診断された方（年齢・性別・病期・病型は問わない）
- 文書による同意が得られた方（未成年者の場合は代諾者の同意）

## 調査内容

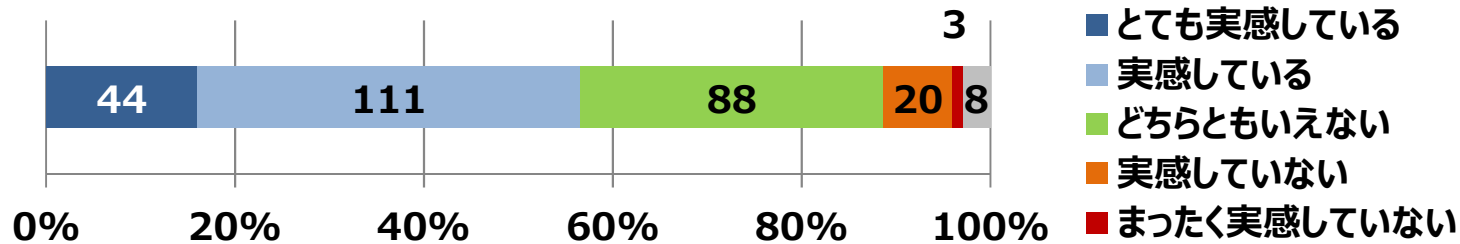
- ① 患者背景：氏名、性別、生年月日、郵便番号、住所、連絡先
- ② 生活環境および生活状況：出身地、職業（就労状況）、収入の有無、公的支援受給状況、婚姻状況、同居家族、介護保険認定状況、障害者手帳の受領状況、合併症、既往歴、妊娠・出産経験、家族構成（キャリア・HAM患者・ATL患者の別）、介助の必要性
- ③ HAMの症状：症状が出始めた時期とその症状、HAMと診断された時期とその医療機関、診断されるまでに受診した医療機関の数、現在受診している医療機関、経過・重症度（OMDS・IPEC・感覚障害・OABSS・N-QOL・ICIQ-SF・I-PSS）、QOL調査（SF-36）、ADL調査（HAQ-DI）
- ④ 治療歴：ステロイド内服、ステロイドパルス、インターフェロン治療歴、治験への参加歴の有無およびその内容

## 調査方法



# HAMねっととデータの研究への貢献

「HAMねっと」に登録したことが研究の推進に役立っていることを実感していますか  
(2014年度患者満足度調査)



## HAMねっとを活用した研究成果

- HAMの自然歴の解明 (Orphanet J Rare Dis 2016)
- HAMの疾患活動性分類の確立 (Front Microbiol 2018)
- HAMのバイオマーカーの開発 (Front Microbiol 2019)
- 腎移植によるHAM発症リスクの解明 (N Engl J Med 2019)
- 新薬の治験への症例集積性の向上 (N Engl J Med 2018)
- ヒストリカルコントロールデータの解明 (Orphanet J Rare Dis, in press)
- HAMの生命予後とその主要因の解明 (論文投稿中)
- HAMの排尿障害の重症度評価指標の確立 (論文投稿中)

HAM診療ガイドラインに  
エビデンスとして貢献

**HAMねっとによるデータが多くの研究に活用  
患者さんへ還元することで、好循環が形成できる。**

# まとめ①：指定難病DBと患者レジストリの特性比較

	指定難病DB	研究班の患者レジストリ
長期安定性	◎	△～○
指定難病カバー率	◎（指定難病は全てカバー）	約6割（ただし指定難病以外あり）
悉皆性	△～○ （未申請者は含まれない）	△～○ （データ項目が多いと困難）
データの項目数	指定医の負担の観点から留意が必要	多くても可能
経年的追跡	○（申請状況により異なる）	◎
研究班DBとの名寄せ	×	×～○（レジストリ次第）
登録者へのアクセス	○（指定医を介して可能）	×～○（レジストリ次第）
生命予後の把握	×	○（レジストリ次第）
生体試料とリンク	×	○（レジストリ次第）
ゲノム情報とリンク	×	○（レジストリ次第）
データの2次利用	○（二次利用者の審査が必要）	○（二次利用者の審査が必要）

# 発表内容

---

1. 指定難病DBの研究への活用ニーズや有用性
2. 研究班の患者レジストリ（HAMねっと）の特性
3. **難病プラットフォームについて**  
希少難治性疾患克服のための「生きたレジストリ」の設計と構築  
(研究代表者：松田文彦)

# 難病プラットフォームによる 難病研究データのシェアリングの促進

## 難治性疾患政策研究事業 (厚労省)



約88の研究班を支援

- 診療体制構築、疫学研究、普及啓発
- 診断基準・診療ガイドラインの作成・改訂
- 小児成人期移行医療の推進
- 関連研究やデータベース等との連携
- 指定難病医療費助成のための臨床情報  
(臨床調査個人票) を収集 等

## 難治性疾患実用化研究事業 (AMED)



約200の研究班を支援

- 病態解明・バイオマーカーの開発
- エビデンスの創出
- ゲノム・オミックス解析
- 未診断疾患イニシアチブ (IRUD)
- 新規治療薬・医療機器等の開発
- 医師主導治験 等

集約 (制限共有)

臨床情報

生体試料情報

ゲノム情報



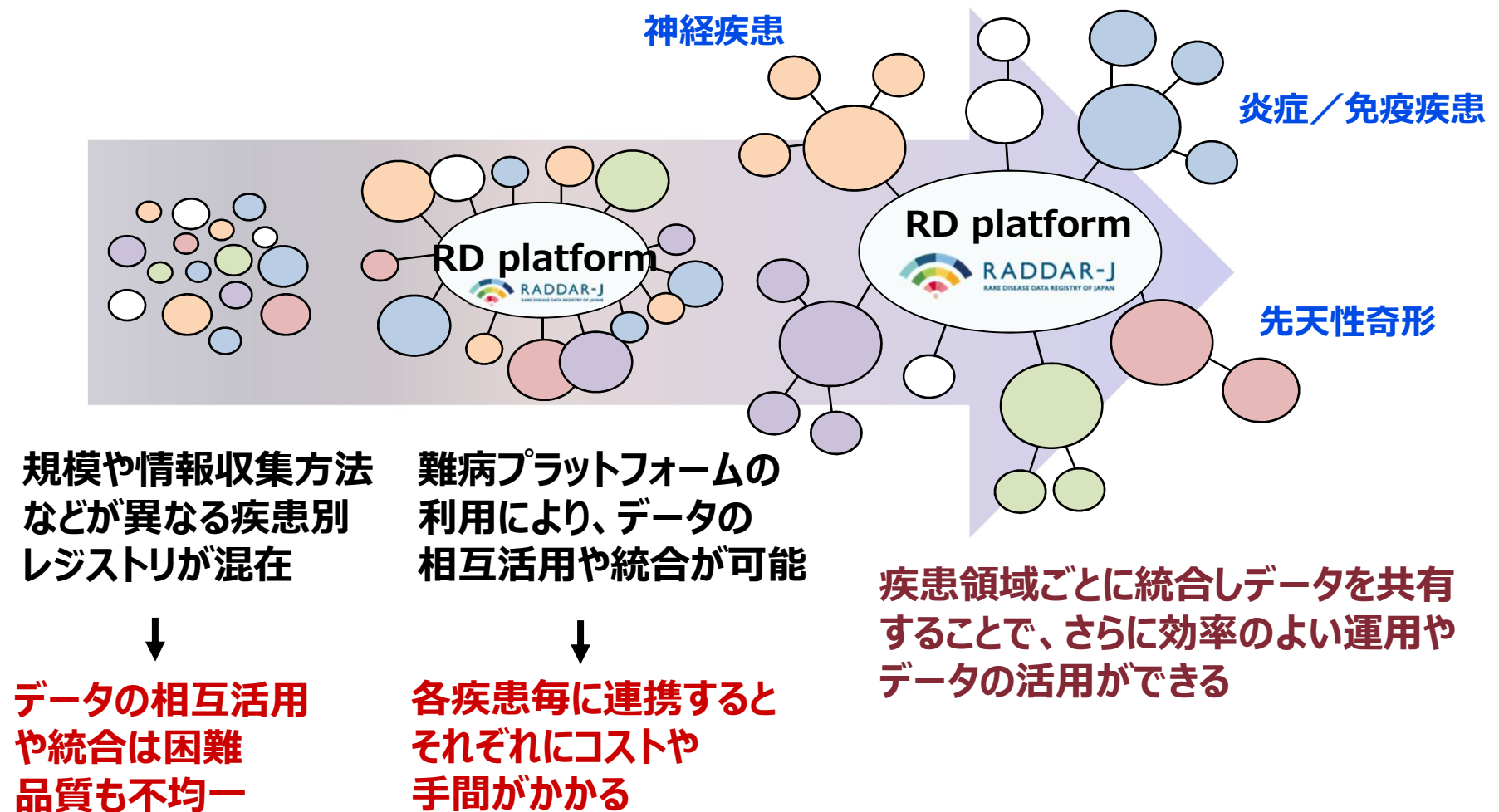
難病プラットフォーム※

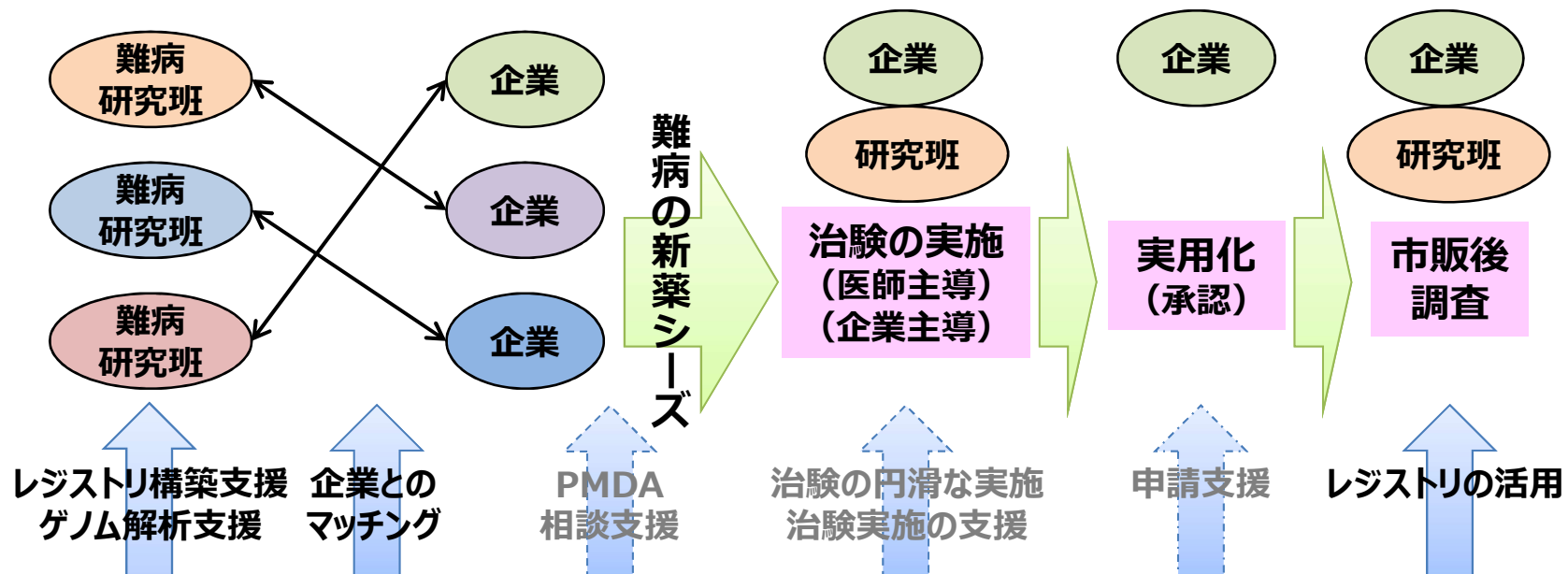
※AMEDが指定する  
公的データベースとして認定

<https://www.amed.go.jp/koubo/datasharing.html>

集約した情報の二次利用やレジストリ研究の促進  
(制限共有、制限公開、非制限公開)

# 難病プラットフォームによる難病データ統合の意義





## 難病プラットフォームの効果

- ✓ 難病患者情報（臨床情報、生体試料、ゲノム・オミックスデータ）の公的データベース
- ✓ 患者レジストリの促進：希少難病の患者情報の集約による政策への応用や、自然歴、予後、バイオマーカー、ヒストリカルコントロールデータ等の解明による新薬開発の促進
- ✓ 企業マッチングの促進：研究班と企業とのマッチングによる新薬シーズの増加
- ✓ 国際展開の促進：レジストリによる国際共同研究や新薬の海外展開を促進
- ✓ ゲノム医療の促進：難病ゲノムデータ基盤に基づき解析を支援し難病ゲノム医療を推進

- 本邦の産学連携を活性化することで難病の新薬開発を促進し実用化を増加
- 難病のゲノム医療実装の促進



## まとめ②：難病領域DBの特性に応じた活用による研究推進

### ➤ 指定難病DB

絶対的な長期安定性があり、患者レジストリが存在しない指定難病でもデータの蓄積が可能、などの利点を最大限に活かしていくことが求められる。その為には、悉皆性を高める方策を検討する、医師や自治体の負担を軽減するためにオンライン化を図る、疾患レジストリの構築等にも活用できるデータの利用を検討する、などの工夫が求められる。

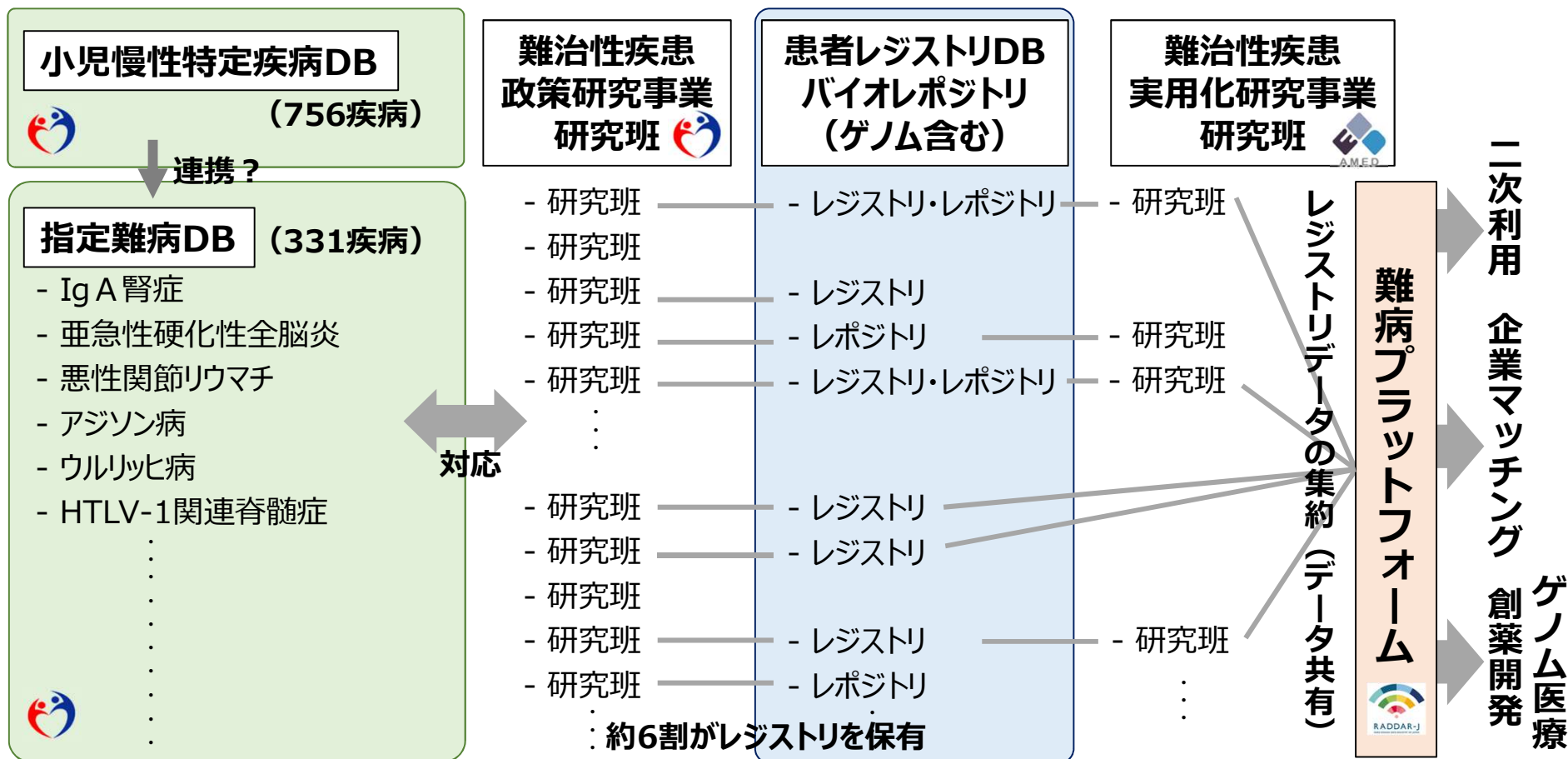
### ➤ 研究班の患者レジストリ

生体試料やゲノム・オミックス情報とリンクした臨床情報を高い精度で収集することが可能であり、研究への活用度が高いという利点がある。また登録患者へのアクセスも可能となり、難病患者への情報発信ツールとしても活用できる。構築や維持にはある程度の費用を要し、効率の良い運用が求められる。

### ➤ 難病プラットフォーム

貴重な患者レジストリの情報を、研究終了後も活用することを可能とするデータベースとなり得る。また標準的項目の設定による横断的・統合的解析や、企業との連携促進による創薬研究の推進、ゲノム・オミックス情報の統合による難病ゲノム医療の推進などへの貢献が期待される。

# 難病領域における各データベースの現状



**利点** - 全ての指定難病を網羅  
- 長期安定

**欠点** - 生命予後・死因の把握が困難  
- 未申請者が含まれない

**利点** - 生命予後・死因を把握可能  
- 詳細情報を把握  
- バイオレポジトリと連携可能  
- 経年的追跡が可能

**欠点** - 研究費に依存し不安定

**利点** - 公的データベース  
- 情報の保管  
- レジストリ構築を支援  
- 標準収集項目を推奨  
- ゲノム解析を支援

**欠点** - 研究費に依存し不安定