

NHOグループによる大規模レジストリ研究

座長 伊藤澄信[†] 當間重人^{*}第74回国立病院総合医学会
(2020年10月17日～11月14日WEB開催)

IRYO Vol. 76 No. 4 (270-272) 2022

要旨

疾患登録情報を活用した臨床開発インフラの整備を目的としたクリニカル・イノベーション・ネットワーク (Clinical Innovation Network : CIN) の構築事業が、2017年から2020年3月まで国際医療研究センターを中心とした6つのナショナルセンター等で実施された。CINは疾患登録システム (患者レジストリ) を臨床開発に利活用することにより、創薬などの基盤となることが期待されている。CINに登録され、国立病院機構 (NHO) を主体とする大規模レジストリ12件のうち、原発性アルドステロン症AMED-JPAS研究、稀少てんかん症候群 (Rare Epilepsy Syndrome Registry : RES-R)、関節リウマチ (National Database of Rheumatic Diseases in Japan : NinJa)、遺伝性網脈絡膜疾患等 (Japan Eye Genetics Consortium : JEGC) についてそのレジストリ研究成果をそれぞれの研究代表者から、成果、課題、将来展望等が報告された。レジストリ研究は疾患の現実と予後、危険因子の探索、Real World (現実世界) での臨床の有効性の測定支援、当該疾患に関連する医療関係者および患者のコミュニティ形成等、疫学情報以上の価値が期待されているが、疾患集積性をもっとも重要な要素であり、全国160万床のうちの約3%、50,331床を占めるNHOの臨床の実績が示された。

キーワード 大規模レジストリ、クリニカル・イノベーション・ネットワーク、
原発性アルドステロン症、てんかん症候群、関節リウマチ、遺伝性網脈絡膜疾患

はじめに

疾患登録情報を活用した臨床開発インフラの整備を目的としたクリニカル・イノベーション・ネットワーク (Clinical Innovation Network : CIN) の構築事業が、2017年から2020年3月まで国際医療研究センターを中心とした6つのナショナルセンター等で実施された。CINは、疾患登録システム (患者レジストリ) を臨床開発に利活用することにより、日本国内における医薬品・医療機器等の臨床開発を活性化させることを目指した効率的な創薬のためのイ

ンフラとして期待されている。

その成果物の1つである「レジストリ作成と運用の手引き」からレジストリの定義を引用すると、「特定の疾患、疾患群、健康状態又は暴露について、医療情報又は健康情報の収集を行うシステム、又はそれによって構築されたデータベース」とある。患者を対象にした観察研究と言い換えてもよいかもしれない。このレジストリ作成と運用の手引きは50ページに及ぶが、レジストリ研究の総論として秀逸である。CINのホームページからダウンロード可能である。

CINのデータベースに国立病院機構と入れて、検

国立病院機構本部 総合研究センター (現所属: 順天堂大学 革新的医療技術開発研究センター), *国立病院機構東京病院 リウマチ科 †医師

著者連絡先: 伊藤澄信 順天堂大学 革新的医療技術開発研究センター 〒113-8421 東京都文京区2-1-1

e-mail: sito@juntendo.ac.jp

(2021年8月19日受付, 2021年12月10日受理)

Large-scale Registry Created by the National Hospital Organization Study Groups

Suminobu Ito and Shigeto Touma*, Clinical Research Center, NHO Headquarters, *Director, NHO Tokyo Hospital (Received Aug. 19, 2021, Accepted Dec. 10, 2021)

Key Words : large-scale registry, Clinical Innovation Network, primary aldosteronism, epilepsy syndrome, rheumatic diseases, genetic retinal diseases

表1 Clinical Innovation Networkに登録されたNHOの大規模レジストリ研究

No.	レポートNo.	ICD-10分類	患者レジストリまたはコホート研究の正式名称	略称	対象疾患(領域)名称	情報更新
1	117	H00-H59	日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 オミックス解析による遺伝性網脈絡膜疾患、家族性緑内障、先天性視神経萎縮症の病因・病態機序の解明	Japan Eye Genetics Consortium	遺伝性網脈絡膜疾患 (36疾患)	2020/3/26
2	129	D50-D89	乳児期における栄養摂取と湿疹が食物アレルギー感作に及ぼす影響に関する出生コホート研究	SAFETY	食物アレルギー	2020/3/16
3	140	M00-M99	日本リウマチ性疾患データベース National Database of Rheumatic Diseases in Japan	NinJa	関節リウマチ	2019/4/26
4	180	G00-G99	稀少てんかん症候群登録システム	RES-R	てんかん	2020/2/22
5	378	I00-I99	伏見心房細動患者登録研究	伏見AFレジストリ	心房細動	2020/3/16
6	470	E00-E90	重症型原発性アルドステロン症の診療の質向上に資するエビデンス構築	JPAS	原発性アルドステロン症	2020/3/23
7	471	C00-D48	褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究	PHEO-J	褐色細胞腫	2020/3/16
8	644	M00-M99	広島地区における多施設共同T2T(Treat-to-Target)早期関節リウマチコホート	Three Arrows Study	関節リウマチ	2020/1/28
9	750	N00-N99	保存期慢性腎臓病患者を対象にした治療法、予後についての観察研究	CKD-ROUTE研究	慢性腎臓病	2020/1/29
10	851	G00-G99	スモンに関する調査研究	スモン研究	スモン	2020/3/18
11	896	C00-D48	原発性小腸癌患者の治療と予後に関する多施設共同前向き観察研究	NHOD-SBC	小腸癌	2020/2/6
12	972	M00-M99	本邦集中治療室における早期リハビリテーションとPost intensive care syndromeに関する多施設前向き観察研究	EMPICS study		2020/3/23

索すると12件検索(表1)された。本シンポジウムではそのうち、原発性アルドステロン症、稀少てんかん症候群、関節リウマチ、遺伝性網脈絡膜疾患等のレジストリ研究成果について発表された。

重症型原発性アルドステロン症診療の質向上に資するエビデンス構築 AMED-JPAS研究

最初に、「重症型原発性アルドステロン症診療の質向上に資するエビデンス構築 AMED-JPAS研究」がNHO京都医療センター成瀬光栄氏により示された。本研究は多施設共同研究(45施設; PAS/JRAS)として、2006年-2019年に原発性アルドステロン症(PA)と診断、副腎静脈サンプリング(AVS)された症例を対象に実施された。難病プラットフォームの標準フォーマット(ER/ES指針準拠、DISC/CDASH対応、CSV、ICD-10使用)に準拠した副腎レジストリ(約5,000例)成果である。倫理審査の均質化と審査の迅速化のためIRBから京都大学医の倫理委員会に移行した。PAは重症型である片側性と軽症型である両側性に分類されるが、解析の結果、1) PAの心血管系合併症は本態性高血圧よりも多い、2) 高齢者の臨床像は非高齢者と同様、3) 若年の典型例ではAVSのスキップ可能、4) 術後の生化学的outcomeはAVSの局在診断に依存、5) 片側性PAでの副腎手術は薬物治療より治療効果が優れるが、心血管系イベント発生率は差なし、など約45編の英文論文を発表し、ガイドライン改訂にも反映する予定と報告された。

稀少てんかん症候群登録システム (Rare Epilepsy Syndrome Registry : RES-R)

続いて、「稀少てんかん症候群登録システム (Rare Epilepsy Syndrome Registry : RES-R)」をNHO静岡てんかん・神経医療センターの井上 有史氏が報告した。その多くが乳幼児・小児期にてんかん性脳症を来し重度の発達障害に至る稀少難治性てんかんの全国規模で集積するレジストリである。稀少難治性てんかんはその多くが乳幼児・小児期に、てんかん性脳症を来し重度の発達障害に至るため、適切な診断と治療・ケアが必要である。希少ゆえに実態・病態が把握できないことを解消し、診断・治療・ケアの指標を作成するとともに、難病政策に提言を行い、また二次研究への橋渡し、治験への活用、啓発に役立てることを本レジストリは目的としている。アクセス(WEB)および入力容易で品質管理を含む電子データ収集システムをNHO名古屋医療センター臨床研究センターに委託し、全国23施設の協力を得て、2014年11月に開始した。本レジストリは疾患登録、臨床データを登録した横断研究(病態、発達・併存障害、治療反応、社会生活状態、死亡に関する疫学)、初発例を追跡する縦断研究(2年間の病態、障害の経過、社会生活状況の推移)から成り、また派生研究として死因レジストリ、病理レジストリ、医師主導治験の対照研究なども行っている。これまで横断臨床データの集積は2回に分けて行い、2,209例を解析した。縦断研究には初発例の登録が少なく63例にとどまり、そのうち2年間追

跡されたのは40例であり、まとまった数のあったWest症候群27例を解析した。疾患レジストリには現在2,700余例が登録されていると報告された。

日本リウマチ性疾患データベース (National Database of Rheumatic Diseases in Japan : NinJa)

さらに、日本リウマチ性疾患データベース (National Database of Rheumatic Diseases in Japan : NinJa) についてNHO相模原病院の松井利浩氏が報告した。2002年に国立病院機構免疫異常ネットワークリウマチ部門 (iR-net) が中心となり、「本邦RA患者の現状と問題点を明らかにするための疫学調査を継続的に行いその動向を評価する」ことを目的に、全国規模のRAデータベース : NinJaが開始された。NinJaは "継続性" を最も重視し、コアな情報のみを年一回収集し、一画面で入力可能なように設計とした。当初、12施設 (NHOほか1施設含む)、2,800例の登録から開始したが、徐々に設計された。NHOの枠を超えて拡大し、2018年度は北海道から沖縄まで29都道府県、49施設 (20のNHO施設、12の大学、その他市中病院、クリニック) が参加した。直近5年間は毎年15,000例以上のデータを収集しており、本邦RA患者の2-3%を網羅する日本最大のRAデータベースとして情報を発信し続けている。NinJaは、全国から大小さまざまな施設が多数参加しており、治療内容や年齢など、患者背景にとらわれない登録であるという強みがある一方、収集する情報量が十分でないという弱点もある。また、データベースの維持や運用に関して、慢性的な資金不足、マンパワー不足という問題も抱えているが、これまで18年にわたり収集してきたNinJaデータが示す「日本のRA診療の変遷と現状」^{ひれき}に加えて、RA診療の今後の課題についても披瀝された。

遺伝性網膜疾患の症例・ゲノム情報の収集 日本から世界への展開

最後に、「遺伝性網膜疾患の症例・ゲノム情報の収集 日本から世界への展開」としてNHO東京医療センターの岩田岳氏が日本人約5万人が罹患している難治性希少網膜疾患である遺伝性網膜疾患 (36疾患)、家族性視神経萎縮症、家族性正常眼圧緑内障のデータベースについて報告した。2011年に東京

医療センターを中心とする厚生労働省の研究班 Japan Eye Genetics Consortium (JEGC) が開始され、2014年より、日本医療研究開発機構 (AMED) 難治性疾患実用化研究事業オミックス研究拠点として、38の大学眼科教室や眼科施設と連携し、JEGC Phenotype-Genotypeデータベースとなった。このデータベースから多数の未報告病因遺伝子変異や5つの未報告病因遺伝子が発見された。これらの病因遺伝子による発症分子機序を変異体タンパク質、患者iPS細胞、疾患ノックインマウスの解析によって明らかにし、新たな治療法も開発されている。JEGCの成功は2014年のAsian Eye Genetics Consortium (AEGC) の発足を促し、2018年には Global Eye Genetics Consortiumとして30カ国から200名の眼科医と研究者が参加してグローバルな研究が展開されていると報告された。

まとめ

レジストリ研究の目的は種々考えられるが

- 1 診療の現実を知り、予後などの現状を知り、そして危険因子などを探索すること
具体的には、疾患の自然歴の記述、有効性の判断、安全性または損傷の評価とモニタリング、治療の質の測定、費用対効果判断等。
- 2 Real World (現実世界) での治療の臨床的有効性の測定を支援すること
- 3 臨床試験の参加者の特定や患者コミュニティの繋がり

がある。また、レジストリの医療開発における主な活用用途として、具体的には、①市場調査、②治験計画作成、③治験実施可能性調査、④治験リクルート、⑤治験の対照群データ、⑥介入群データ、⑦製造販売後調査等、⑧治療最適化の研究、さらに、稀少疾病の臨床開発の対照群としてとか、レジストリ研究には従来の疫学情報以上の価値が期待されているが、疾患集積性をもっとも重要な要素であり、全国160万床のうちの約3%、50,331床を占めるNHOの臨床の実績が示された。

〈本論文は第74回国立病院総合医学会シンポジウム「NHOグループによる大規模レジストリ研究」で発表された内容を座長としてまとめたものである。〉

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。