

特集 医療データベース活用の現状——ビッグデータを臨床研究に活かす

医療データベースの現状と課題

1) Diagnosis Procedure Combination

東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻臨床疫学・経済学

康 永 秀 生

はじめに

Diagnosis Procedure Combination (DPC) とは、2012 年にわが国で独自に開発された診断群分類システムの呼び名である。全国の主要な急性期病院における入院患者の 1 日あたり包括支払制度 (Diagnosis Procedure Combination/per diem payment system: DPC/PDPS) にも利用されている。厚生労働省は毎年「DPC 導入の影響評価に係る調査」を行い、全国の DPC 病院から入院患者データを集め、その集計結果を公表している (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/iryouhoken/database/sinryo/dpc.html>)。

厚生労働省は、DPC データを主に DPC 診療報酬点数の改訂や診断群分類の精緻化に利用している。しかし、せっかくの全国規模の入院患者データを「点数改訂」のためだけに利用するというのは、もったいない話である。DPC データは、さまざまな臨床研究や医療経済研究に利用可能である。

ところが、2016 年 3 月現在、厚生労働省が収集する全国の DPC データ個票は、研究者向けに公開されていない。研究者が DPC データを利用するには、DPC 病院から自力で DPC データを収集しなければならない。

DPC データ調査研究班 (<http://www.dpcsg.jp/>) は、研究目的での DPC データ提供を全国の DPC 病院にお願いし、各病院から個別に同意をいただいたうえで DPC データを収集・分析する事業を行っている。そのほかにも、いくつかの学会や病院団体、

営利企業などが、さまざまな規模やレベルで、複数施設から DPC データを収集している。

本稿では、まず DPC データの概要を解説し、臨床研究における大規模データベースの位置づけを論じたうえで、DPC データを用いた臨床研究について実例を紹介しつつ、その技術的課題についても解説する。

DPC データの概略

DPC データ調査研究班が収集する DPC データの参加施設数は、2010 年度以降 1000 施設を上回る。症例数は年間約 700 万件であり、日本のすべての急性期入院患者数の約 50% を占める¹⁾。

DPC データには、患者プロフィールデータ (様式 1) と、詳細な診療プロセスデータ (EF ファイル) が含まれる。様式 1 は、原則として担当医が入力しなければならない。カルテを参照しつつ、ICD10 コード (国際疾病分類改訂第 10 版コード) に基づき、「主傷病名」、「入院の契機となった病名」、「医療資源を最も消費した病名」、「医療資源を 2 番目に消費した病名」、「入院時併存症」、「入院後合併症」を区別して医師が入力する。このような詳細な病名入力は、諸外国の大規模データベースにも類例は見当たらない。DPC の様式 1 に類似しているとよくいわれる米国の Nationwide Inpatient Sample (NIS) データベースでも、病名は羅列されており、入院時にすでにあった疾患と入院後に発生した疾患は区別できない。

Diagnosis Procedure Combination

Hideo Yasunaga: Department of Clinical Epidemiology & Health Economics, School of Public Health, The University of Tokyo

様式1にはそのほかに、体重と身長、Japan Coma Scale, がんのTNM分類とステージ, modified Rankin Scale, 肺炎の重症度分類, 肝硬変のChild-Pugh分類, 急性膵炎の重症度といった臨床データも一部含まれる。

DPCの支払いシステムでは、投薬・処置・手術などすべての記録を診療情報管理士や医療事務職員が正確に入力することとされている。個別の医療行為(手術, 麻酔, リハビリテーション, 気管内挿管, 人工呼吸, 血液浄化など)は、診療報酬請求コードを用いて入力される。薬剤は医薬品コードを用いて入力される。各医療行為や投薬の日付データも得られる。日付データから、薬剤の投与期間、処置の実施期間なども算出可能である。

臨床研究における大規模データベースの位置づけ

ランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)が臨床試験のゴールド・スタンダードであることは言うまでもない。よくデザインされたRCTは、最も質の高いエビデンスを提供する。しかし、さまざまな理由で、RCTは実施不可能ないしは困難である。次のようなクリニカル・クエスチョンに答えるための研究デザインとして、RCTは、倫理的な面から実施不可能ないしは困難である。

①播種性血管内凝固に対するアンチトロンビン投与は死亡率を低下させるか？

②重症急性膵炎に対する蛋白分解酵素阻害薬投与は死亡率を低下させるか？

③敗血症に対するエンドトキシン吸着療法は死亡率を低下させるか？

④腹腔鏡手術は開腹手術より合併症発生割合は低いのか？

⑤手術件数が多い施設ほど手術成績は良好か？

⑥ベッドあたり看護師数が多い施設ほど医療事故は少ないか？

上記のすべてについて、RCTに基づくエビデンスはほぼ皆無である。①②はすでに市販されている薬剤, ③④はすでに普及している医療技術である。⑤⑥は、そもそもRCTは不可能である(手術件数の多い・少ない施設や看護師数の多い・少ない施設に患者をランダムに割り当てることはできない)。

薬剤や医療機器の治験では、症例数が集まりにく

いことを主な理由として、少ない症例数でも評価が可能なサロゲートエンドポイントを採用することが少なからずある。整形外科下肢手術後の肺塞栓症予防を目的とした抗凝固薬の効果を評価するためのエンドポイントは、術後肺塞栓症であるべきである。しかし、術後肺塞栓症の発生割合が極めて低いため、多くのRCTでは深部静脈血栓症などのサロゲートエンドポイントを採用している。播種性血管内凝固(disseminated intravascular coagulation: DIC)の治療薬の効果を評価するサロゲートエンドポイントとして、DIC離脱率が用いられることがある。DIC離脱率が高いからといって、直ちに死亡率を低下させる効果があるとはいえない。しかし、真のエンドポイントである死亡率の発生割合は低い。

サロゲートエンドポイントの統計的に有意な結果を根拠として、多くの薬剤・医療機器が承認・市販されている。市販後は、RCTが行われた厳密な患者管理環境とは大きく異なる現実の医療現場で、ときにはRCT時の適格基準とは異なる患者に対しても、その薬剤・医療機器が使われることとなる。そういったreal-world clinical settingにおける薬剤・医療機器などのeffectivenessは、大規模データベースの分析によって明らかにできることがある。そしてそのeffectivenessは、RCTで得られたefficacyとは乖離していることもある。また、RCTでは実現できなかった、真のエンドポイントを用いた評価も、大規模データベースの分析によって可能となりうる。

DPCデータを用いた臨床研究: トロンボモジュリンを例として

1 トロンボモジュリンに関するこれまでの臨床研究

遺伝子組換えトロンボモジュリン製剤(recombinant human soluble thrombomodulin: rhTM)は2008年6月に世界に先駆けて日本で発売された医薬品であり、DICに適応がある。トロンボモジュリンはトロンビンと結合して抗トロンビン作用を発揮するほか、トロンビン-トロンボモジュリン複合体によるプロテインCの活性化により抗凝固作用をもたらす。また、トロンボモジュリン自体に抗炎症作用もあるといわれる。その新しい作用機序から、臨床現場の期待が高かった治療薬である。

本剤の日本での治験は、造血器悪性腫瘍または感

染症に起因する DIC の患者 232 人を対象に、DIC 離脱率というサロゲート エンドポイントを主要評価項目とした。DIC 離脱率は rhTM 群 66.1%、ヘパリン群 49.9%であり、rhTM 群のほうが有意に高かった。しかし、28 日死亡率に有意差はなかった²⁾。ヘパリン群に対して非劣性ということで、rhTM は日本での承認・販売に至った。

その後、海外で行われた国際共同第Ⅱ相 RCT の結果が、2013 年に発表された³⁾。28 日死亡率を主要評価項目としたこの試験 ($N=741$) でも、rhTM 群 17.8%、コントロール群 21.6%、リスク比 0.83 [95% 信頼区間 0.62-1.11] となり、統計的な有意差は認められなかった。凝固線溶系マーカー (D ダイマーや TAT など) は rhTM 群で低値であったものの、2 週間後には両群間の差はなくなっていた。なお現在、国際共同第Ⅲ相 RCT が、北米、南米、欧州、アジア、オーストラリアなどで実施中である。

上記の RCT 以外に、2 つの小規模な RCT と、9 つの観察研究をまとめたメタアナリシスの結果が 2015 年に発表されている⁴⁾。上記の海外 RCT 以外はすべて日本の研究であり、症例数は 17 例から 162 例と小規模なものばかりである。3 つの RCT の統合結果でも、28 日 (または 30 日) 死亡率に有意差はなく、9 つの観察研究の統合結果では rhTM 群が有意に 28 日 (または 30 日) 死亡率が低いという結果であった。

ここで注意すべきは、rhTM の死亡率減少効果が、RCT ではかつて一度も示されていない点である。そして、rhTM の死亡率減少効果を示した日本の観察研究が、いずれも症例数が少なく、研究の質としてはあまり高くない点である。たとえば、DIC の病因は多様であり、ひとくちに感染症といっても、肺炎、腹膜炎、胆管炎、腎盂腎炎など多岐にわたる。しかし、多くの研究では、症例数を確保するために、これらを一緒にして感染症 DIC にまとめてしまっている。これでは、群間での背景要因の均質化は困難である。

2 DPC データを用いたトロンボモジュリンの効果評価

われわれが DPC の大規模データを用いて rhTM の死亡率減少効果を検証した論文を紹介しよう⁵⁾。この研究では、DIC の多くの病因を十把一絡にまとめることを避けるために、対象を肺炎に伴う敗血症

DIC に絞った。936 施設から、2010 年 7 月～2013 年 3 月に、18 歳以上で重症肺炎に敗血症 DIC を合併した患者のうち、入院当日または翌日から人工呼吸器管理およびノルアドレナリン (またはドパミン) の投与を要した 6342 人のデータを収集した。この桁外れの症例数を用いて、傾向スコアマッチングと操作変数法によるバイアス調整を行い、主要評価項目を 28 日死亡率として rhTM 使用群と非使用群を比較した。

rhTM 群 ($N=1280$) と対照群 ($N=5062$) の背景因子を比較すると、前者のほうが、ノルアドレナリン使用、腎代替療法、2 剤以上の抗菌薬使用 (特にカルバペネムおよびフルオロキノロンの使用)、新鮮凍結血漿・血小板の使用、アンチトロンビン製剤・ガンマグロブリン製剤の使用頻度が有意に高かった。傾向スコアマッチングによる 1140 ペア (2280 人) の比較では、28 日死亡率はそれぞれ 37.6%、37.0% となり、両群間で有意差を認めなかった (オッズ比 1.00 [95% 信頼区間 0.87-1.22])。各施設のリコモジュリン使用率を用いた操作変数法の結果でも、両群間に 28 日死亡率の有意差を認めなかった。

大規模データベース研究の課題

近年、医療に関連する政府統計データや業務データなどの大規模データを研究利用する動きが活発になりつつある。

DPC データについていえば、2016 年 3 月現在、政府による公的なデータ提供はいまだなされていない。研究者が DPC データを利用するには、DPC 病院から自力で収集する必要がある。しかし、DPC データをうまく収集できたとしても、その大規模なデータを効率的に管理し、統計解析が可能なデータセットに加工する必要がある。また、症例数が桁外れに多いといっても、研究デザインは後向き観察研究であるため、交絡などのバイアスの影響を可能なかぎり適切に調整しなければならない。そのための統計学の技術も必須である。最も大事なことは、臨床的に relevant なクリニカル・クエスチョンを立てて、入手可能なデータによって検証可能なりサーチ・クエスチョンに磨き上げる研究デザイン力、臨床疫学力も不可欠である。

以上をまとめると、大規模データベース研究に必要な力は次のようになる。

- ①データを管理する医療情報学力
- ②クリニカル・クエスチョンを生み出す臨床医学力
- ③研究デザインを構築する疫学力
- ④後向き観察データを分析する統計学力
- ⑤結果をまとめる論文執筆力

すなわち、大規模データベース研究は、医療情報学、臨床医学、疫学、統計学などの多くの領域にまたがる学際研究である。これら複数の領域の研究者たちが共同参画する研究体制の整備が必須となろう。

文 献

- 1) Yasunaga H, Matsui H, Horiguchi H, Fushimi K, Matsuda S. Clinical Epidemiology and Health Services Research using the Diagnosis Procedure Combination Database in Japan. *Asia Pacific Journal of Disease Management* 2013; 7: 19-24.
- 2) Saito H, Maruyama I, Shimazaki S, Yamamoto Y, et al. Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation: results of a phase III, randomized, double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 31-41.
- 3) Vincent JL, Ramesh MK, Ernest D, LaRosa SP, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2b Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Recombinant Human Soluble Thrombomodulin, ART-123, in Patients With Sepsis and Suspected Disseminated Intravascular Coagulation. *Crit Care Med* 2013; 41: 2069-79.
- 4) Yamakawa K, Aihara M, Ogura H, Yuhara H, et al. Recombinant human soluble thrombomodulin in severe sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 508-19.
- 5) Tagami T, Matsui H, Horiguchi H, Fushimi K, Yasunaga H. Recombinant human soluble thrombomodulin and mortality in severe pneumonia patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: an observational nationwide study. *J Thrombosis Haemost* 2015; 13: 31-40.