

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

3) National Clinical Database の研究活用

東京大学大学院医学系研究科医療品質評価学

隈 丸 拓 高 橋 新 福地絵梨子 平原 憲道 宮田 裕章

はじめに

医療が高度化し、疾病構造や人口構造が変化するなか、日本の医療費は増大を続けている。いま医療者には、限られた医療資源を適正かつ効率良く使用する役割が期待されているが、その一方で、国民の医療の質に対する要求はこれまで以上に高い。医療者が自らの医療を説明し、質の高さを証明することが求められる時代となっている。National Clinical Database (NCD) は、このような状況を背景に、外科領域の専門家集団が、自らの医療の質を評価し高めていくことを目的に設立されたデータベース事業である。

日常診療の情報を収集する臨床データベースは、現場で働く医師の臨床的な疑問にこたえることもできる。臨床医が目の前の患者に対する治療方針を決定するにあたって、臨床試験からのエビデンスが、その厳密な組み入れ基準やフォローアップの体制、フォローアップ期間の長さなどから、必ずしも適用の高い情報とならない場合がある¹⁾。その際、臨床データベースに記録された、日常診療からの診断や医療行為、その結果の情報が、臨床試験とのギャップを埋めるエビデンスを提供しうるのである²⁾。本稿では、そのようなリアルワールドのエビデンスを創出する基盤のひとつ、NCD の沿革、特徴、活用事例を紹介する。

NCD の沿革

NCD は 2010 年 4 月、外科関連学会が合同で行う事業として開始された。その起源となったのが日本心臓血管外科手術データベース (Japan Cardiovascular Surgery Database: JACVSD) であり、2010 年当時すでに全国的なレジストリー事業となっていたこのデータベースとともに、各外科専門分野 10 領域が連携し、分野横断的なレジストリープラットフォームとして一般社団法人 National Clinical Database を立ち上げた。その後、2013 年に日本心血管インターベンション治療学会 (CVIT) と日本 Pediatric Interventional Cardiology (JPIC) 学会が NCD 上でデータ収集を開始し、2014 年に日本脳神経外科学会、2015 年に日本病理学会が社団法人の社員として加わった。結果、現在の NCD は、外科領域に限らない多領域が参加するレジストリー運営事業となっている。

NCD の設置目的は、①外科関連の専門医制度を考える共通基盤の整備、②わが国の医療水準の把握と改善、③患者へ最善の医療を提供するための医療政策提言の基盤、④専門領域をまたいだ学会の連携の 4 点である。症例登録は 2015 年現在、全国に 4500 以上存在する参加施設診療科にて、NCD ウェブサイトを介して、医師やデータマネージャーなどによって実施されている。外科領域では、外科専門医制度や各専門学会の専門医制度との連携があり、より正確かつ低コストな専門医申請と入力へのインセン

Use of National Clinical Database for Research Activities

Hiraku Kumamaru, Arata Takahashi, Eriko Fukuchi, Norimichi Hirahara, Hiroaki Miyata : The Department of Healthcare Quality Assessment, The University of Tokyo Graduate School of Medicine

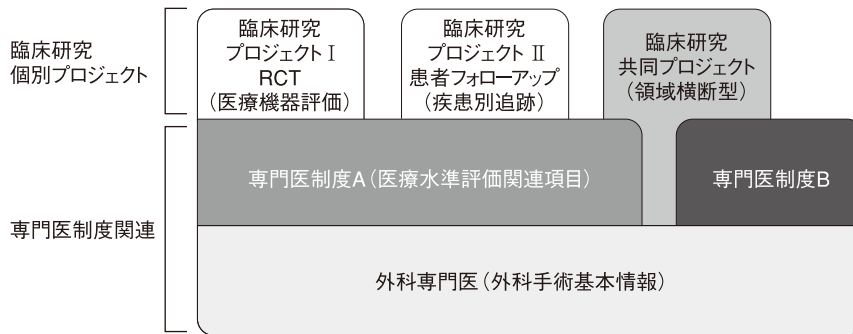


図 1 NCD におけるデータベースの階層構造

タイプへ寄与している。設立から5年がたち、現在NCDには年間150万例以上の症例が登録され、累積症例数は600万症例を超えた。世界でもトップレベルの規模を誇るレジストリーシステムである。

NCD の特徴

NCD のデータベースは、「3階建て」構造を登用している(図1)。外科領域では、1階に基盤学会である日本外科学会の対象データが存在し、専門医認定に際して必要となる基本共通項目13項目を収集している。2階部分では、各専門領域(心臓血管外科、消化器外科、乳腺外科など)が設計する詳細なデータ項目が収集され、各学会の専門医認定と連携させると同時に医療の質の評価に用いられる。収集情報項目としては、各領域の特定手術手技に対する合併症や術中情報、そしてリスク調整に必要な術前情報などが含まれる。3階部分は、特定の臨床試験や臨床研究などに対応して1, 2階部分のデータに追加してデータ収集が行われる。

NCD の主要な事業のひとつ、医療の質の評価と改善への取り組みは、各領域の詳細データを用いて行われる。各領域が自ら定義する、医療の質の指標となるデータが施設診療科ごとの質の測定やベンチマーキングに用いられている。その際に重要になるのが、患者のリスク因子の調整である。当然ながら、病院によって患者の術前リスクの分布は異なるため、単純な死亡率や合併症率の比較は、不公平な比較になりかねない。主要アウトカム項目のリスク因子となる情報、患者背景や術前や場合によっては術中のデータを用いて、リスク調整を実施している。

NCD の大きな強みのひとつに、入力された症例

の母集団カバー率(悉皆性)の高さがある。前述のとおり、NCDに参加している施設は、全国で4500施設を超え、大規模病院のみならず中小病院や診療所からの症例登録も存在する。各施設においては、対象となる症例の全数登録が基本方針であり、特に侵襲性の高い術式手術に関していえば、日本で行われている手術のほぼすべてがNCDに登録されている。過去に実施された悉皆性の検証では、食道切除再建術と肺悪性腫瘍手術を対象に、保険医療機関から地方厚生局へ提出される手術件数データとNCD登録データとの比較が行われた。その結果、NCD症例の登録割合は、手術件数データの95%を超えていた。このように、NCDデータは日常診療の実際を反映したデータであるとともに、日本全体の医療の現状に極めて高い精度で肉薄する、二重の意味でのリアルワールドデータであるといえる。だからこそ、データの解析結果は日本の現状を忠実に表現したものとしてとらえられる可能性が高く、解析および報告には十分な科学的頑健性の確保と慎重な姿勢が必要とされる。

データの収集と質の管理

NCD のデータは、各施設の医師やデータマネージャーなど事前登録を受けた固有IDをもつメンバーが、ウェブ上のシステムを用いて登録している。収集データ項目は、各専門学会のデータ項目検討委員会で検討されるが、医療の質の評価に必要な項目であると同時に、日常診療中で把握できる情報に制限されている。たとえば、必須入力項目のデータをとるために、患者に新たな検査を追加するようなことは起こらない。必要最小限のデータ収集に制

限することは、項目設計において最も注意されていることのひとつではあるが、それでも領域によってはデータ項目が数百に及ぶ場合もある。現場の入力負担をできるかぎり軽減し、利便性を改善することはNCDの重要な目標であり、ウェブサイトを紹介した手入力の仕組みに加えて、2014年からはCSV (comma separated value) ファイルを使ったアップロードの仕組みが開発されている。今後、さらに入力負担を軽減するべく、電子カルテに記録された情報との連携などが検討されている。

データの質の管理は、NCDにとって最重要業務のひとつである。データ入力に際しては、入力のミスやばらつきを軽減するために、収集項目の設計や定義の明確化、入力の補助資料の用意、ウェブシステムを介した異常値や他データ項目との論理整合性のチェックが実施されている。データの登録完了には、責任医師の承認が必要となっており、複数の眼によるデータ確認が期待される。また、各メンバーに与えられた固有IDを用い、データをだれが入力したのか、だれが承認したのかの記録が残り、入力プロセスを後ろ向きに追跡することが可能である。登録された後も、明らかに入力不備が考えられるデータについては施設に照会がかけられ、必要に応じてデータの修正が行われる。

データの質を高める仕組みのひとつが、監査・データ検証である。成人心臓血管外科領域での例を挙げれば、データベースの運営組織内にサイトビジット委員会という監査を担当するグループがあり、そのメンバーが登録施設を訪問し、手術台帳とNCD登録症例との比較によるデータの検証を行っている。施設訪問には、監査メンバーとデータ入力者の議論によって、データ項目や入力管理などの問題点を明らかにし、改善につなげるというメリットもある。このほかにも、非医師のメンバーが施設を訪問し、原資料と入力データの照合を行い、データ一致率などを検証する仕組みで監査・データ検証を行っている領域も存在する。これらの活動の結果は、データ項目定義の見直しや一層の明確化、変更などにつなげられ、現場をより正確に反映するデータ収集の基盤になる。

このように絶え間のない努力を基盤に、高い正確性を獲得したデータが整備される。データの研究利

用に際しては、分析の科学的な頑健性が求められ、またデータベースの性質をよく理解した人間による監督が望ましい。心臓血管外科領域の例では、研究案件は学会内で公募され、提出されたプロトコルをもとにデータ利用検討委員会で審査を実施している。また、承認されたケースについても、個人情報保護やデータセキュリティの観点から生データの提供は行わず、分析専門家による分析結果の提供が行われている。

NCD データの研究活用：リスクモデル

NCD データを用いてさまざまな研究が実施されているが、その活用例のひとつに、手術リスクモデルの構築がある。これまで心臓血管分野や消化器外科分野を中心に、手術タイプごとのリスクモデルが構築された。最近の例をいくつか挙げれば、消化器外科領域では幽門側胃切除術³⁾、食道切除術⁴⁾、膵頭十二指腸切除術⁵⁾、また、心臓外科領域では冠動脈バイパス術 (CABG)、弁手術、胸部大動脈手術⁶⁾や先天性心疾患手術⁷⁾のリスクモデルなどが発表されている。これらのリスクモデルは、臨床的な観点から集めたリスク因子を説明変数として含み、その多くが高い予測能をもつ (たとえばCABG、弁手術、胸部大動脈手術モデルのc-statisticsはいずれも0.8を超える)。日本のデータを用いて作られたこれらのモデルは、海外で報告されたモデルと異なり、そのまま日本の臨床現場に適用可能である点で特に価値が高い。

これらのリスクモデルを用いて、NCDではフィードバックシステムのひとつ「Risk Calculator」を構築している。心臓血管外科領域、そして消化器外科領域では他の分野に先行して、発表されたリスクモデルを使ったこの予測リスク分析サービスが実装されており、NCDウェブサイト上で、患者の術前リスク因子や手術術式を入力すると、死亡率や各種合併症の発生率の予測値が表示される。手術前の患者へのインフォームドコンセントや術前カンファレンスにおける議論を支援することが期待されている (図2)。

一方で、リスクモデルは、NCDの重要な機能のひとつである、医療の質の評価にも生かされている。先ほど紹介したフィードバック機能のもうひとつの

Risk Calculator

Procedure : Valve

結果

手術死亡 : 2.5 %
 死亡+主要合併症 : 20.0 %
 Reoperation for bleeding : 4.8 %
 Stroke : 2.8 %
 Dialysis Required (Newly) : 3.5 %
 Deep Sternum Infection : 1.5 %
 Prolonged Ventilation > 24hrs : 0.2 %

予測合併症率の表示

術前リスク因子の入力

リスク因子		選択肢
患者情報 B、基礎情報2	患者性別	● 男性 ○ 女性
手術・術前情報 C、術前危険因子	手術時年齢	80 歳
	身長	160 cm
	体重	70 kg
	現在抗凝固薬 (前日〜前日以内に投与歴があるもの)	○ No ● Yes
	糖尿病	○ No ● Yes
	既往抗凝固薬	○ 食事療法のみ ● 薬物療法を使用 ○ 未治療 ○ GLP1注射を使用 ○ インスリン注射を使用 ○ その他
	腎臓病の既往	● No ○ Yes
	虚性心不全	● No ○ Yes
	高血圧の既往	○ No ● Yes
	虚性心不全 (軽度/中等)	● No ○ Yes
	虚性心不全 (重症)	● No ○ Mild ○ Moderate ○ Severe
	脳動脈硬化の既往 (Non Invasive 75%)	● No ○ Yes

図 2 NCD の Risk Calculator システム

サービスが「Performance 指標」と呼ばれるものであり、各病院に対して、自施設で実施された特定の手術症例の術前リスク因子の頻度、観測された死亡や合併症発生率、そしてリスクモデルによって患者のケースミックスを調整した死亡、合併症の予測発生率および O/E 比を報告する。この機能を用いて、各施設が全国の治療成績と自施設の成績を比較する「ベンチマーキング」を行い (表 1)、それが治療成績の向上へとつながることが期待されている。

表 1 パフォーマンス指標表示の例：施設診療科の患者背景とパフォーマンスの全国比較

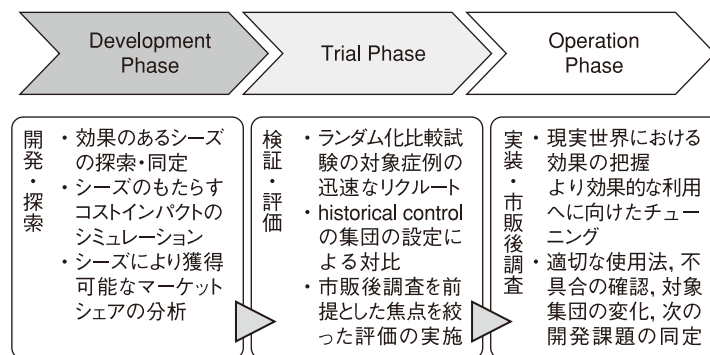
項目名	自施設 (%)	全国 (%)
LV function (bad)	9.4	7.1
再手術	2.4	2.9
緊急度 (Urgent)	15.3	14.0
緊急度 (Emergent, Salvage)	8.2	7.8
重症度補正 手術死亡	3.3	2.7
重症度補正 死亡 or 主要合併症	16.5	13.6

NCD データの研究活用：比較研究

NCD データは、現場から発案された臨床的な疑問に応える臨床研究にも利用されている。各症例レジストリーは、臨床専門家の主導のもと、患者のリスク調整に必要な術前・術中情報を収集しており、疫学的な手法を用いた比較研究の良い基盤となる。最近の例を挙げれば、左心機能が低下 (ejection fraction < 0.30) した患者におけるオフポンプとオンポンプ CABG 手術の治療成績を比較した研究⁸⁾では、患者の年齢や性別、BMI といった基礎的な背景因子に加え、高血圧、高脂血症、頸動脈病変やうっ血性心不全の有無などの併存疾患、術前のショック状態の有無、弁狭窄や冠動脈狭窄の程度、そして eGFR などの検査値、そして手術の緊急度などが、調整すべき手術のリスク因子として分析に用いられた。また、CABG 手術における術前の β ブロッカー投与の比較効果を行った研究⁹⁾でも同様に、詳細な術前リ

スク因子に関する情報が、重要な交絡の存在の確認と調整を可能にし、分析から導かれる研究結果の頑健性と臨床的な解釈を支えている。

また、全国レベルの大規模なデータベースであることも NCD の大きな強みのひとつである。登録症例数の大きさゆえに、頻度の低い対象症例群における研究も実施することができ、たとえば先述の左心機能低下群における研究では、全国データである JACVSD のデータ 5 年分を使用しているが、分析対象となったのは 2187 症例に過ぎなかった。また、消化器外科領域における肝切除術のリスク分析研究においても、研究対象集団は 7700 症例を超えるものの、主要アウトカムのひとつである 30 日死亡は 157 件しかなかった¹⁰⁾。単施設もしくは数施設の共同研究では十分な規模を確保できない臨床研究で、特に詳細な臨床情報が重症度補正などに重要な場合、NCD は稀有な研究基盤となる。



これまでは切り離されていた各フェーズを、実践ネットワークの有するデータをビッグデータとして体系化し、データサイエンスを効果的に活用することで、開発研究の質とスピードを飛躍的に向上させることが可能

図 3 医薬品・医療機器の各研究開発段階におけるNCDによる支援のかたち

実践ネットワークとの連携により、開発研究にも新たな時代が到来する

NCD を用いた研究開発の支援

最後に、NCD を基盤とした産官学連携について述べる。NCD に登録された大規模かつ多種多様な症例データは、医薬品や医療機器の開発研究プロセスにおいて重要な情報を提供しうる。開発段階においては、価値の高いシーズの同定やその社会的な健康および経済へのインパクトの推計にデータを提供することができ、また臨床研究フェーズにおいては、対象患者の同定とリクルートメントなどに役立てることが可能である。さらに、医療機器の研究開発に関連して、これまでも心臓血管外科領域のデータベースを用いて、臨床試験におけるヒストリカルコントロールデータを提供した実績がある。この研究では、胸部大動脈瘤患者を対象としたステントグラフトのシングルアーム臨床試験に対して、データベースから比較対照群として開胸での大動脈瘤手術を受けた患者のデータが提供された¹¹⁾。

現在、市販後の医療機器の成績評価を目的にNCDをプラットフォームとした使用成績調査のデータ収集が実施されている。対象は経カテーテル大動脈弁留置術 (TAVI) 用の生体弁製品で、関連学会 (TAVR 関連学会協議会)、医療機器製造販売企業そして医薬品医療機器総合機構 (PMDA) が連携し実施している、質が高くかつ低コストなリアルワールドデータ収集の取り組みである。NCD に構築された TAVI レジストリーには現在、使用成績調査対

象症例を含む日本における TAVI 施術例全例が登録されており¹²⁾、安全性や有効性の検証、モニタリングに利用されている。昨今、医療機器の分野においては、U. S. Food and Drug Administration (FDA) を中心に、承認前データによってある程度の有効性・安全性が確保されている製品について、残る不確実性の検証を市販後のデータで実施する議論がある¹³⁾。今後、レジストリーと産官学連携の取り組みが、医療機器の市販後安全性確保とより迅速な承認審査プロセスへつながることが期待される。

このように、NCD を基盤に、医薬品・医療機器の開発から研究そして市販後のフェーズまでのプロセスをシームレスに支援することが可能であり (図 3)、日本の医療産業イノベーションの後押しとなることが期待されている。

おわりに

NCD のレジストリーでは、臨床現場や学会を中心とするプロフェッショナル集団の医療の質と自律に対する高い意識を基盤に、詳細な臨床情報が、高い正確性と悉皆性をもって収集されている。今後、全国の研究や医療者との協働のもと、学術的な研究利用、政策的なエビデンス創出を目指した研究利用、そして産官学連携の基盤としての利用など、集めたデータの利活用が拡大していくことが期待される。一方、正確なデータを集めるための現場の負荷

の縮小は重要な課題のひとつであり、電子カルテとの連携を含め、入力支援の仕組み作りが検討されている。他のビッグデータとの連携のもと、日本に包括的かつ精密な臨床情報データのネットワークを構築することで、医療・保険・産業を力強くサポートする基盤になると考えられる。

文 献

- 1) Rossello X, Pocock SJ, Julian DG. Long-Term Use of Cardiovascular Drugs. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1273-85.
- 2) Schneeweiss S. Learning from Big Health Care Data. *N Engl J Med* 2014; 370: 2161-3.
- 3) Kurita N, Miyata H, Gotoh M, Shimada M, Imura S, Kimura W, Tomita N, Baba H, Kitagawa Y, Sugihara K, Mori M. Risk Model for Distal Gastrectomy When Treating Gastric Cancer on the Basis of Data From 33,917 Japanese Patients Collected Using a Nationwide Web-based Data Entry System. *Ann Surg* 2015; 262: 295-303.
- 4) Takeuchi H, Miyata H, Gotoh M, Kitagawa Y, Baba H, Kimura W, Tomita N, Nakagoe T, Shimada M, Sugihara K, Mori M. A risk model for esophagectomy using data of 5354 patients included in a Japanese nationwide web-based database. *Ann Surg* 2014; 260: 259-66.
- 5) Kimura W, Miyata H, Gotoh M, Hirai I, Kenjo A, Kitagawa Y, Shimada M, Baba H, Tomita N, Nakagoe T, Sugihara K, Mori M. A Pancreaticoduodenectomy Risk Model Derived From 8575 Cases From a National Single-Race Population (Japanese) Using a Web-Based Data Entry System: The 30-Day and In-hospital Mortality Rates for Pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2014; 259: 773-80.
- 6) Miyata H, Tomotaki A, Motomura N, Takamoto S. Operative mortality and complication risk model for all major cardiovascular operations in Japan. *Ann Thorac Surg* 2015; 99: 130-9.
- 7) Miyata H, Murakami A, Tomotaki A, Takaoka T, Konuma T, Matsumura G, Sano S, Takamoto S. Predictors of 90-day mortality After Congenital Heart Surgery: The First Report of Risk Models from Japan Congenital Cardiovascular Surgery Database (JCCVSD). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 2201-6.
- 8) Ueki C, Miyata H, Motomura N, Sakaguchi G, Akimoto T, Takamoto S. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting in patients with left ventricular dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 151: 1092-8.
- 9) Kohsaka S, Miyata H, Motomura N, Imanaka K, Fukuda K, Kyo S, Takamoto S. Effects of Preoperative β -Blocker Use on Clinical Outcomes after Coronary Artery Bypass Grafting. *Anesthesiology* 2015; 1.
- 10) Kenjo A, Miyata H, Gotoh M, Kitagawa Y, Shimada M, Baba H, Tomita N, Kimura W, Sugihara K, Mori M. Risk stratification of 7,732 hepatectomy cases in 2011 from the National Clinical Database for Japan. *J Am Coll Surg* 2014; 218: 412-22.
- 11) 友滝愛, 宮田裕章, 大久保豪, 本村昇. 臨床試験のヒストリカルコントロール群として既存のデータベースを利用するためのプロセスとデータ収集効率化の検討-JACVSDの利用-日本心臓血管外科学会雑誌 2012; 41: 1-7.
- 12) 樋口亮介, 桃原哲也. 経カテーテル大動脈弁留置術 (TAVI). *Geriatr Med* 2015; 53: 705-10.
- 13) U. S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Devices and Radiological Health Center for Biologics Evaluation. Balancing Premarket and Postmarket Data Collection for Devices Subject to Premarket Approval Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. 2015.