

生物学的製剤による感染症発症リスクの定量的解析

研究代表者： 井上 紀彦
独立行政法人国立病院機構本部 総合研究センター
診療情報分析部 研究員

事務局/研究主催
独立行政法人国立病院機構本部 総合研究センター
診療情報分析部
井上 水本
〒152-0021 目黒区東が丘 2 - 5 - 21
TEL: 03-5217-5133
FAX: 03-5217-5134
E-Mail: inoue-norihiko@hosp.go.jp

2017年4月21日

1. 研究背景

近年、関節リウマチやクローン病、潰瘍性大腸炎等、自己免疫の異常に関連する疾患において生物学的製剤(TNF α 阻害薬、IL-6 阻害薬、細胞障害性 T 細胞調節薬など)の使用が世界的に増加している。生物学的製剤は免疫系を司る分子や受容体を標的としてその働きを抑制し、感染症リスクを変動させる。免疫抑制状態の患者においては各種細菌性肺炎や化膿性関節炎、結核、非定型抗酸菌症、ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス、帯状疱疹ウイルス、真菌などの多様な病原微生物による感染症が生じうる(Singh. 2015, Winthrop. 2010)。また、生物学的製剤を使用する頻度が多い関節リウマチを代表とする自己免疫疾患は、長期に渡る治療が必要であり、現時点では病態として完全治癒を行う方法が無い。易感染状態に伴って発症する上述の感染症は全身状態を悪化させる要因となり、致命率も高く、原疾患の治癒や寛解を妨げる。さらにこの致命率の高さ故に、ランダム化比較試験(RCT)でプラセボを割り付ける事は倫理的に妥当とは考えられず、また比較対象とする人数を集める事も困難である。こうした背景が生物学的製剤使用に伴って発生する感染症の特徴やリスク因子特定を行うことを困難にしている。

2. 研究目的

前述の背景がある中で、本研究では国立病院機構が持つ所属病院の診療ビッグデータを活用していく観察研究とする。これまでの生物学的製剤の感染症発生に関する臨床疫学研究は、単一の疾患(関節リウマチや炎症性腸疾患)が対象であることや、各生物学的製剤同士の比較が比較的多く目立つ。本研究では全国の国立病院機構の DPC データ、レセプトデータに記載の診断名、処方、処置の情報を用いて、関節リウマチ、クローン病、潰瘍性大腸炎に適応がある生物学的製剤全てを対象として研究を行う。これら製剤の使用に伴う感染症の発生動向、リスク因子(年齢、性別、基礎疾患、併用薬剤、診療行為など)の特定、リスク度合いの定量的算出などを、この三つの疾患網羅的かつ時系列における解析を行う。

3. 研究方法

3-1. 研究タイプと実施場所

データベース情報を用いた観察研究として、国立病院機構本部総合研究センター診療情報分析部(以下、診療情報分析部)研究室及び本部 2 階セキュリティルーム、東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科医療政策学講座医療政策情報学分野の研究室とする。なお、東京医科歯科大学では個人を特定できない解析結果のみを取り扱うものとする。

3-2. 研究実施期間

研究実施期間は、倫理審査委員会承認後より 2021 年 3 月 31 日までとする。

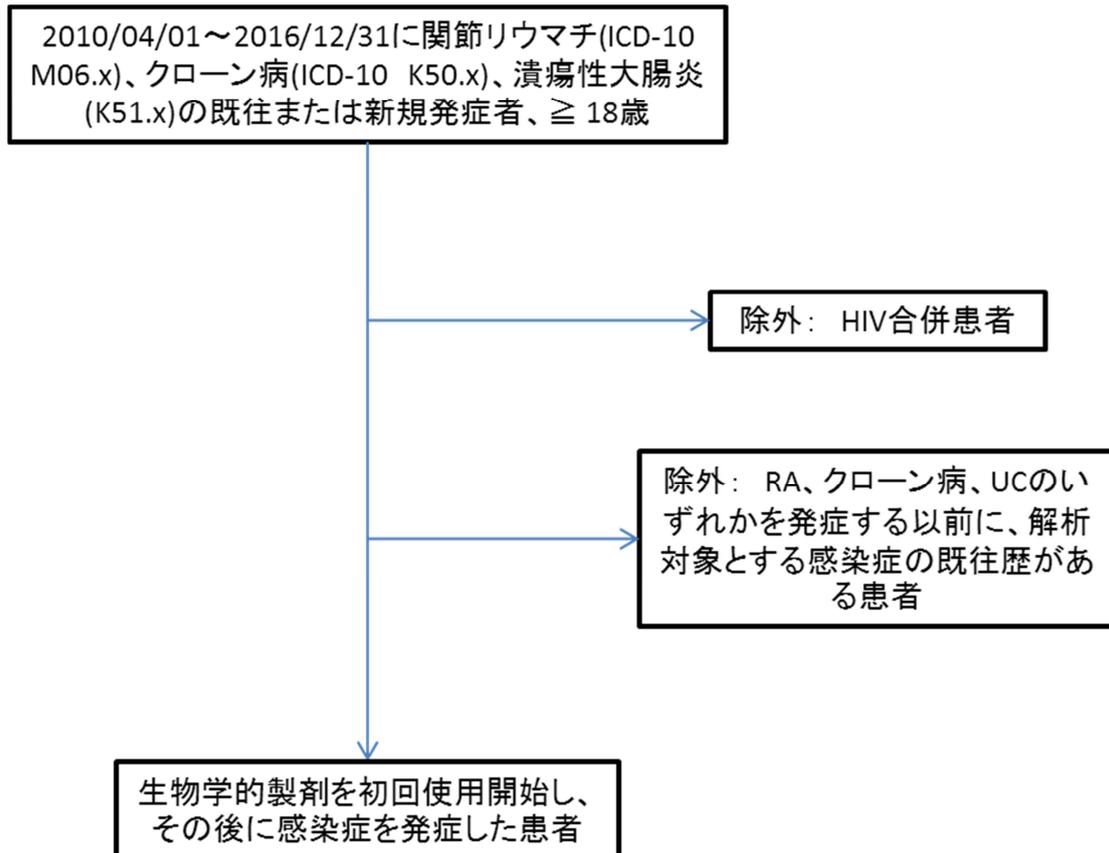
3-3. 研究対象病院と対象患者

研究対象病院は国立病院機構の DPC 導入病院あるいは SS-MIX データの提供を行っている病院の中で、診療情報分析部がデータを保有している病院とする。なお研究計画の進展に基づき対象病院の追加を随時行う。

対象患者は 2010 年 4 月 1 日から 2017 年 3 月 31 日の間で、データベースに診療記録がある下記 ICD-10 コードの疾患の患者とする。図 1 にその概略を示す。

対象疾患

関節リウマチ	M06.x
クローン病	K50.x
潰瘍性大腸炎(UC)	K51.x



(図 1) 研究対象患者の抽出の概略

対象の感染症としては現時点で下記のことを想定している。研究の進展に伴い、これまで生物学的製剤使用によるリスクが知られていなかった感染症があった場合は、希少疾患で個人特定されるといった事が無い場合、適宜解析対象へと追加を行う。

結核、非定型抗酸菌による感染症
 帯状疱疹ウイルス
 サイトメガロウイルス感染症
 真菌感染症(クリプトコッカス、カンジダ、ニューモシスチス)
 レジオネラ肺炎
 既に生物学的製剤によるリスクが既知の感染症としての化膿性関節炎

3-4. 対象データ

対象データは、研究対象の病院から診療情報分析部に提供された、対象患者の DPC データ様式 1 と EF ファイル、外来と入院のレセプトデータより抽出した診断名及び薬剤、診療行為名称を用いる。

3-5. 分析方法

データの分析は、各病院から診療情報分析部に提供された DPC データ、レセプトデータに各々連結可能匿名化を図った上で、データセットを作成して分析に用いる。

多くの医学的レジストリ同様、データには欠測値が含まれる事が予想されるが、これらに対してはテーブル定義書に記載されている多数の周辺情報を用いて Multiple Imputation by Chained Equation (MICE)による欠損値の補完を行った後、解析に用いる。欠測値を含まない個体のみを抽出して用いる Complete-Case Analysis (complete case とは「欠損値の無いサンプル個体」の意味であり、情報が欠測無く揃っているという意味ではない)は、これまで医学に限らず多くの研究

で一般的に行われてきている。しかし、欠損が完全にランダムに生じると考えがたい多くの医学研究サンプル集団においては結論を変えるようなバイアスを含む恐れが高い。これまではコンピューターの計算能力や補完手法の開発途上であった事などから、Complete-Case Analysis が許容されてきた面もある。しかし 2010 年の全米研究評議会 (United States National Research Council ; NRC) のレポートにおけるレコメンデーションでは「Complete-Case Analysis は推奨しない」と明言されており (NRC, 2010)、医学分野においても Little らの New England Journal of Medicine の 2012 年の論文他でもこの点が強調され、欠測値の補完を推奨している (Little, 2012)

リスクの算出に関しては、ロジスティック回帰分析、時間依存共変量を用いる Cox 回帰分析などの手法を用いて、性別や年齢、基礎疾患や使用薬剤、診療行為に基づく交絡を調整したオッズ比、ハザード比を算出して、生物学的製剤使用に伴う感染症の発生状況、リスク因子を特定する。なお、生物学的製剤使用群とコントロール群を比較する際の、各群の背景疾患や薬剤の使用率の差による交絡も除去するため、傾向スコア法を用いたマッチング・周辺化 (Robins, 2000) を行う予定である。生物学的製剤使用群とこれに対応するコントロール群をマッチングさせるため、3-3. で定めた ICD-10 コード名称に該当する患者の年齢、性別、体重、入院時併存症などの情報を用いる。個人を直接特定できる情報は一切用いない。

なお、これら分析の過程でデータに含まれる情報は連結可能匿名化処理が行われた後であり、分析を行う研究者本人は個人の特特定はできなくなっている。

4. 倫理的配慮

本研究は、ヘルシンキ宣言、疫学研究の倫理指針に基づいて実施する。

4-1. 院内個人情報取り扱いに関する配慮

本研究で用いるデータは、研究対象の機構病院の 2010 年 4 月 1 日から 2017 年 3 月 31 日までの DPC データ、レセプトデータの情報から抽出したデータとする。

なお、研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続き等については、「疫学研究に関する倫理指針」の「第3 1 (2) ② イ」に則り、研究の目的を含む研究の実施に関する情報を公開する必要がある。一方、個人情報の保護に関する措置に当たっては、「第4 1 (2)」、「第4 1 (5)」に則り、研究を行う機関の長が個人情報を取り扱う利用目的をできる限り特定し、その利用目的を研究対象者等に通知し、又は公表することが必要となる。さらに、「第4 1 (10)」に則り、研究機関の名称、利用目的、規定による求めに応じる手続き、苦情の申し出先を研究対象者等に示す必要がある。本研究では、DPC データ、レセプトデータ、及び院内の標準 SS-MIX ストレージに格納された情報から抽出したデータを連結するために個人情報を取り扱う。また、規定による求めに応じる手続き、苦情の申し出先は、診療情報分析部が対応することとなる。これらの点を踏まえ、本部ホームページの掲示において上記の情報を公開することとする。

さらに、「疫学研究に関する倫理指針」の「第4 1 (7) ①」に則り、個人情報の漏えい、滅失又はき損の防止その他個人情報の安全管理のため、個人情報について連結可能匿名化処理を行い、安全管理措置を講じる。施設側で匿名化されていないデータを収集のうえ、本部セキュリティルーム内で診療情報分析部システム開発専門職が連結可能匿名化処理を行う。

研究に当たっては、セキュリティルームにて匿名化後のデータを用い、診療情報分析部研究室において分析を実施することとする。なお、研究者は「個人と新たに付された ID の対応表」を保有せず、患者個人は同定しない形式で分析を行う。

- ・データの性質： 既存情報
- ・院内におけるデータ加工： なし
- ・連結可能匿名番号に関する処理： 患者番号の匿名化処理を実施

- ・個人情報の取り扱いに関する配慮：

「疫学研究に関する倫理指針」に則り、本研究の実施に際する情報や個人情報に関する事項を本部ホームページにて公開する。また、本研究に参加することを承諾しない患者やその他苦情がある患者は、診療情報分析部の窓口申し出ることとし、診療情報分析部はその患者のデータを削除する。

4-2. データ管理

研究の実施、種々のデータの収集・取り扱いにおいては、患者情報の機密保持に充分留意するとともに、データが保管されるサーバーは、国立病院機構本部 2 階のサーバールームに設置する。

匿名化処理を行う前のデータについては研究チーム外の SE が本部セキュリティルーム内でのみ作業を行うことによって、安全管理措置を講じる。

個人情報の漏えい、滅失又はき損の防止、その他個人情報の安全管理の観点から、収集した各データの患者 ID については研究実施時に連結可能匿名化を図り、個人が同定できない形式で取り扱う。研究を実施する際には、連結可能匿名化を図った際の「個人と新たに付された ID の対応表」は利用しないものとし、個人が同定できない形式で分析を実施する。また、データの分析は診療情報分析部研究室のみで行う。

4-3. 本研究における情報公開

本研究では、倫理審査委員会承認後、「疫学研究に関する倫理指針」の「第3 1 (2) ② イ」、「第4 1 (2)」「第4 1 (5)」「第4 1 (10)」に則り、本部ホームページにおいて、本研究の実施、研究の意義、目的、方法、個人情報の利用目的、苦情の申し出先を含む問い合わせなどの窓口の連絡先に関する情報を公開する(公表する情報については別添資料を参照)。

4-4. 研究成果の公表

本研究の成果は、報告書で公表するとともに、学会・論文で発表する。データの集計・分析結果については、集団を記述した数値データとし、個人が同定されるデータの公表は行わない。

5. 研究経費

独立行政法人国立病院機構の本部経費、文科省科研費によって実施する。

6. 研究組織

総合研究センター診療情報分析部が主体となり、本部医療部、東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科医療政策学講座医療政策情報学分野の協力の元、研究を行う。

【診療情報分析部】

研究員	井上 紀彦
主任研究員	今井 志乃ぶ
診療情報分析部長	伏見 清秀

【東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科医療政策学講座医療政策情報学分野】

教授	伏見 清秀
大学院生	井上 紀彦

7. 参考文献

- [1] Grijalva, et al. Initiation of Tumor Necrosis Factor- α Antagonists and the Risk of Hospitalization for Infection in Patients With Autoimmune Diseases. *JAMA*. 2011; 306(21): 2331-2339.
- [2] Winthrop, et al. Association Between the Initiation of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy and the Risk of Herpes Zoster. *JAMA*. 2013; 309(9): 887-895.

- [3] Singh, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015 Jul 18; 386(9990): 258-65
- [4] Robins JM1, Hernán MA, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology*. 2000 Sep;11(5):550-60.
- [5] Little, et al. The Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials. *N Engl J Med*, 2012; 367:1355-1360
- [6] National Research Council. The prevention and treatment of missing data in clinical trials. Washington, DC: National Academies Press, 2010 (http://www.nap.edu/catalog.php?record_id-12955).