

課題名

診療情報データベースに記録された術後合併症についての妥当性検証研究

研究代表者所属:国立病院機構本部

研究代表者名:山名 隼人

Version 1.0 2019年6月14日

本文書中の情報は、本臨床研究の直接関係者(実施医療機関の長、実施医療機関事務局、研究代表者、研究責任者、臨床研究協力者及び倫理審査委員会等)に限定して提供しています。したがって、臨床研究に参加する被験者から同意を取得する場合を除き、研究代表者の事前の同意なしに、本臨床研究と関係のない第三者に情報を開示することはできません。



改訂履歴

Version 1.0	2019年6月14日	中央倫理審査委員会 承認
Version 0.2	2019年6月5日	中央倫理審査委員会 初回提出
Version 0.1	2019年5月31日	査読 初回提出

目次

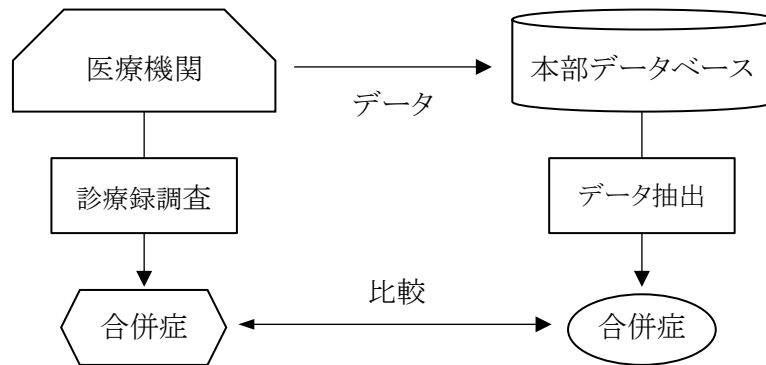
目次

- 1. 研究の背景と意義
- 2. 研究の目的と研究課題
- 3. 研究の意義と貢献
- 4. 研究の計画と実施方法
- 5. 研究の進捗状況
- 6. 研究の結果と考察
- 7. 研究の結論と今後の展望
- 8. 参考文献
- 9. 謝辞
- 10. 索引

.....

1. 概要

1.1. シェーマ



1.2. 目的

腹部悪性腫瘍に対して手術を受けた患者を対象とし、データベース上のレセプト情報などを用いて術後合併症の発生を特定する方法の妥当性を検証する。

1.3. 評価項目

目的	評価項目
主要 ● データベースから術後合併症を特定する手法の精度を検証する	● 診療録調査を至適基準とした感度および特異度
主な副次的 ● 術後合併症の発生頻度を先行研究と比較する	● 術後合併症の発生割合

1.4. 対象

主な選択基準: 国立病院機構に所属しNCDAを運用する医療機関に2016年4月～2018年3月の間に入院し、胃癌、大腸癌または肝臓癌に対して手術を受けた患者

主な除外基準: 20歳未満の患者

1.5. 目標症例数

6,000例

1.6. 研究期間

総研究期間: 国立病院機構臨床研究中央倫理審査委員会(以下「中央倫理審査委員会」とする。)

承認後から2021年3月31日まで

1.7. 研究デザイン

観察研究(横断研究)

1.8. 研究代表者

独立行政法人国立病院機構本部 山名 隼人

住所: 東京都目黒区東が丘 2-5-21

TEL: 03-5712-5133

2. スケジュール

手順	承認後～ 2019. 7	2019. 8～ 2019. 9	2019. 10～ 2019. 11	2019. 12～ 2020. 1	2020. 2～
情報公開	○				
診療録調査		○			
データセット作成・ データクリーニング		○	○		
解析				○	
結果のまとめ等					○

3. 緒言

3.1. 目的

大規模診療情報データベースが整備され研究応用が進められているが、データベースに記録されたレセプト情報などの妥当性を検証した研究は少ない。本研究では、腹部悪性腫瘍に対して手術を受けた患者を対象とし、診療録で特定された入院後合併症を至適基準として、データベース上の情報からアウトカムの発生を正確に特定する方法を確立する。

3.2. 背景

3.2.1. 対象に関する背景

近年、大規模診療情報データベースの整備とその研究利用が進められている。診療報酬請求(レセプト)等のデータを収集したデータベースを二次利用する研究の利点として、リアルワールドのデータであることや母集団代表性が期待できること等が挙げられる。これらの特性を生かして、大規模診療情報データベースを用いた臨床疫学研究が実施されている^{1,2}。一方、データベースを研究へ二次利用する際の重要な課題として、情報の妥当性(過不足なく正しく記録されているか)が挙げられる。不正確な情報に基づいた研究は誤解を招く結果を生む危険性があるため、データベースで情報が正しく記録されていることを確認することは研究利用の前提である^{3,4}。

3.2.2. 先行研究

データベースにおける情報の妥当性を検証した研究(バリデーション研究)は少ない⁵。国立病院機構で実施されたバリデーション研究では、診療録調査を至適基準としてDPCデータの診断名および処置コードの妥当性が検証されており、DPCデータに記録された病名の特異度が90%以上と高いことが示された⁶。また、検査値を至適基準として重症敗血症を病名から特定する方法の妥当性を検証した研究では、陽性的中率は高いものの感度は低く、実際には重症敗血症であるがデータベース上では抽出できていない患者も多く存在することが示された⁷。このほか、他のデータと結合することでデータベースの妥当性を検証した研究も存在する。院内がん登録を基準としてその妥当性を検証した研究では、病名に手術や化学療法などの処置を組み合わせることで、陽性的中率を高められることが示された⁸。

治療の有効性を検証する多くの医学研究においては、入院後合併症がアウトカムとして設定されている。データベース研究では、入院後に記録された傷病名や抗生剤の使用などから合併症を推定している研究が多いが、その推定方法の妥当性は確かめられていない。

3.3. 本研究の意義

本研究によりアウトカムの妥当性が確保されることで、データベースを用いた臨床疫学研究の質を高めることができる。また、データベースのバリデーション手法を確立し、本邦におけるデータベースのバリデーションの普及に貢献する。

4. 評価項目

(1) 主要評価項目：診療録調査を至適基準とした場合の感度および特異度

妥当性を評価するデータは下記(a)(b)の2種類である。

(a) DPCデータおよびレセプトデータ

(b) 検査値およびバイタルサインなどを加えたデータ

(a)は多くのデータベースで収集されており一般化可能性が高い。一方、(b)を収集できるデータベースは少ないが情報量は豊富である。それぞれのデータから合併症を特定する手法を探索的に作成し、診療録調査の結果を至適基準として感度および特異度を算出する。

(2) 副次評価項目：検査値等を至適基準とした場合の感度および特異度

(1)と同様の手法により上記(b)を至適基準として(a)の妥当性を評価する。

(3) 副次評価項目：術後合併症の頻度

(1)(2)で妥当性を確認した手法を適用し、術後合併症の発生割合を算出する。他の臨床研究との比較を通じて妥当性を検証する。

目的	評価項目
主要 <ul style="list-style-type: none"> ● データベースから術後合併症を特定する手法の精度を検証する 	<ul style="list-style-type: none"> ● 診療録調査を至適基準とした感度および特異度
副次的 <ul style="list-style-type: none"> ● データベースに含まれる情報量によって術後合併症を特定する手法の精度が変化するか検証する ● 術後合併症の発生頻度を先行研究と比較する 	<ul style="list-style-type: none"> ● 検査値等を至適基準とした感度および特異度 ● 術後合併症の発生割合

5. 研究デザイン

5.1. デザイン概要

観察研究(横断研究)

5.2. 目標登録症例数

6,000例

5.3. 研究期間

総研究機関: 中央倫理審査委員会承認後から2021年3月31日まで

5.4. デザインの科学的根拠

データベースに格納されたデータの妥当性を検証することが目的であるため、既存のデータを用いた観察研究が適当である。

6. 対象

6.1. 選択基準

以下の基準を全て満たす患者とする。

- (1) NCDAを運用するDPC病院に2016年4月～2018年3月の間に入院した患者
- (2) DPCデータ様式1の主傷病名、入院契機病名、最も医療資源を投入した病名のいずれかに、別表1に挙げるICD10コードがある患者
- (3) DPCデータ様式1の手術情報に、別表2に挙げる手術コードがある患者

このうち、診療録調査への協力が得られた医療機関の患者を対象として診療録調査を行う。

6.2. 除外基準

入院時の年齢が20歳未満の患者は本研究に組み入れないこととする。

7. 中止基準

7.1. 試験の中止

該当なし

7.2. 追跡不能

該当なし

8. 評価

下記項目をデータベースより抽出する。

(1) MIAから抽出する情報:

DPCデータ:様式1(患者基本情報)、EFファイル(処置の実施、薬剤処方、入院料)、Hファイル(看護必要度)

(2) NCDAから抽出する情報:

入院中の検査値データ、バイタルサイン、細菌検査データ、食事データ、薬剤使用歴

(3) 国立病院機構本部が所有する情報:

病床数、職員数(医師、看護師)

診療録調査により、カルテ記載および画像所見を通じて下記の情報を入手する。

(1) 合併症の種類:

創部感染症、誤嚥性肺炎を含む肺炎、尿路感染症、再手術

(2) 合併症の経過:

合併症が疑われ、診断され、治療が開始され、治癒した時点がそれぞれ術後何日目か

9. 統計

9.1. 症例数設計

該当なし

9.2. 解析対象集団

主要評価項目の解析対象集団は、登録症例のうち診療録調査への協力が得られた医療機関の患者とする。副次評価項目の解析対象集団は登録症例全例とする。

9.3. 統計解析

解析は合併症の種類ごとの解析と複合アウトカム(いずれかの合併症の発症)を用いて実施する。

主要評価項目については、診療録調査の結果を至適基準とし2通りの分析を行う。

(a) MIAから抽出されるデータ全てを用いて、高次元傾向スコア法および機械学習の手法(random forest, neural network, support vector machine)により、感度および特異度が最も高くなる手法を特定する。

(b) MIAおよびNCDAから抽出されるデータ全てを用いて、(a)同様に最も妥当性の高い手法を特定する。

副次評価項目については、登録症例全体を対象とし、上記(b)で定めた手法を至適基準として(a)の妥当性を評価する。さらに、それぞれの定義方法により合併症の発生割合を算出し、施設ごとの発生割合の分布を検証する。

9.4. 解析時期

該当なし

10. 試験管理

10.1. 規制要件と倫理

本試験では研究計画書および以下のものに従って実施する:

- ・世界医師会ヘルシンキ宣言
- ・人を対象とする医学系研究に関する倫理指針
- ・個人情報の保護に関する法律
- ・独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律

当該研究の実施、研究計画書の作成・改訂および研究責任者の変更にあたっては、中央倫理審査委員会での承認後、各実施医療機関の院長の許可を必要とする。

研究責任者は、以下の点について責任を有する

- ・年に1回進捗状況を、また研究が所属機関にて終了・中止した際にその旨を、中央倫理審査委員会での審議のため所属機関の長へ報告する。
- ・研究計画書および全ての適用される規制要件に従って当該実施医療機関にて試験を遂行する。

10.2. 資金および利益相反

本研究は、平成30年度科学研究費補助金(研究種目名:研究活動スタート支援、課題名:診療情報データベースにおける入院後アウトカムの特定手法の開発、研究代表者:山名隼人)および平成29年度科学研究費補助金(研究種目名:基盤研究(B)、課題名:DPCデータと検査値の統合データベースを用いた医療サービスの有効性と質の評価、研究代表者:康永秀生)により実施される。

本研究において、記載すべき経済的な利益関係や利益相反はない。研究者の個人的な利益相反の管理については、各施設の規定に従う。

10.3. 説明と同意

本研究は既存試料・情報を用いて実施し、人体から取得された試料は用いない。研究対象者等からインフォームド・コンセントは受けないが、倫理指針「第12の1(2)イ(ウ)」に則り、利用目的を含む本研究についての情報を研究対象者等に公開し、研究が実施されることについて研究対象者が拒否できる機会を保障する。

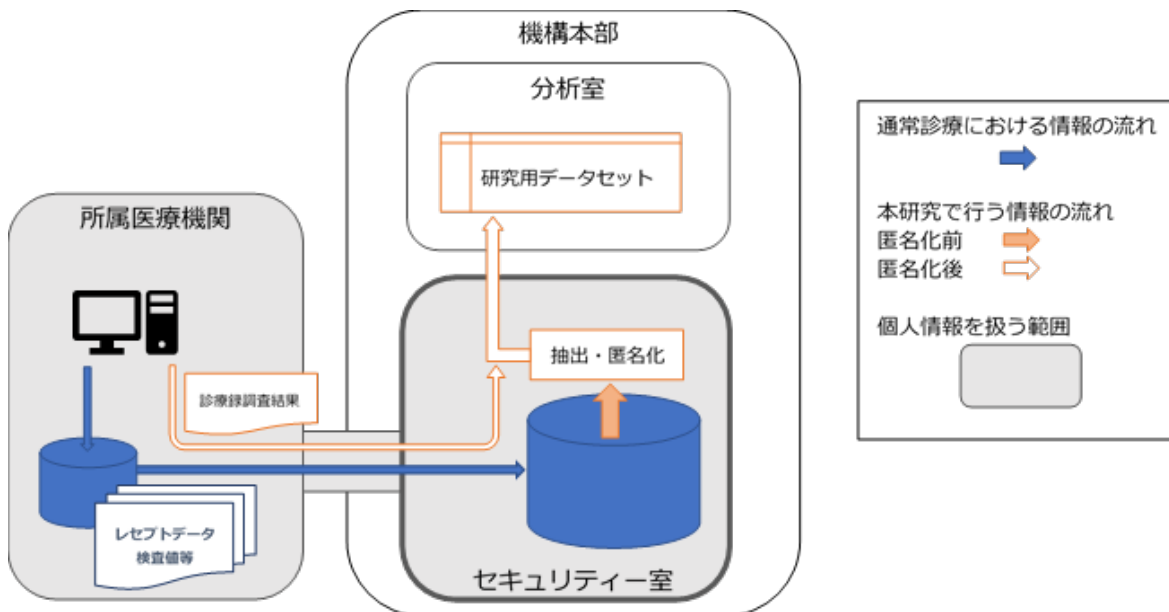
10.4. 研究対象者データの保護

研究の実施並びに種々のデータの収集及び取り扱いにおいては、国立病院機構診療情報データベース利活用規程に従うとともに、患者情報の機密保持に充分留意する。

本研究で用いるデータは、研究対象医療機関に2016年4月～2018年3月の間に入院し、腹部悪性腫瘍に対して手術を受けた患者のデータであり、個人情報等を取り扱う。倫理指針「第15の2(1)」及び国立病院機構診療情報データベース利活用規程に則り、保有する個人情報等について、漏えい、滅失又はき損の防止その他の安全管理のため、下記の措置を講じる。

MIAおよびNCDAデータは研究対象医療機関で収集され、本部情報システム統括部データベース企画課に提出されている。本部情報システム統括部データベース企画課の管理下においてデータが保管されるサーバーを国立病院機構本部2階のセキュリティー室に設置し、セキュリティー室内でシステム開発専門職が抽出・集計されたデータに対して匿名化を行い、解析用IDを生成する。研究者は本部内の分析室において、解析用IDを用いて研究を行う。対応表はセキュリティー室内に保管する。

診療録調査に際しては対象者の匿名化を別途行うこととする。システム開発専門職がセキュリティー室内において匿名化を行って診療録調査用IDを生成し、対応表を実施医療機関に送る。研究者は診療録調査後、診療録調査の結果を診療録調査用IDとともに送信する。調査後は各施設で対応表を破棄し、対応表はセキュリティー室内のみで保管する。システム開発専門職がセキュリティー室内でデータの結合を行い、研究者は分析室において解析用IDを用いて研究を行う。通常診療における情報の流れと、本研究で行う情報の流れを以下に図示する。



保有する個人情報に関する事項の公表等については、倫理指針「第12の1(2)イ」、「第16の1(1)」及び国立病院機構診療情報データベース利活用規程第6条第3項に則り、個人情報の取扱いを含む研究の実施についての情報を研究対象者等に公開する。

10.5. 公表に関する取決め

本研究の結果は学会発表あるいは論文掲載で研究終了後2年以内に公表する予定である。本研究中に収集されたデータは国立病院機構に帰属し、あらゆる出版物、論文抄録による研究結果の公表ならびに発表は、研究代表者施設(研究代表者)の事前承諾が必要である。

10.6. 試験データの提供

該当なし

10.7. データの品質保証

10.7.1. データ管理

該当なし

10.7.2. モニタリング

該当なし

10.7.3. 監査

該当なし

10.7.4. 記録の保存

収集された情報等は研究代表者施設にて、研究終了後5年間以上保管する。記録を破棄する場合には機密保持に充分留意する。

10.8. 試験の早期中止

該当なし

10.9. 研究対象者に対する補償

10.9.1. 健康被害に対する補償

該当なし

10.9.2. 研究対象者の負担

該当なし

10.9.3. 相談窓口

該当なし

10.10. ゲノム研究

本研究は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の対象とならない。

10.11. 実施体制

10.11.1. 研究代表者

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 山名 隼人

〒152-8621 東京都目黒区東が丘2-5-21

TEL: 03-5712-5133 FAX:03-5712-5134 Email:yamana-ky@umin.ac.jp

業務:研究全体を統括する。

共同研究者

国立病院機構本部総合研究センター診療情報分析部

部長 伏見 清秀

副部長 堀口 裕正

国立病院機構水戸医療センター

副救命救急センター長 土谷 飛鳥

東京大学大学院医学系研究科臨床疫学・経済学

教授 康永 秀生

東京大学大学院医学系研究科ヘルスサービスリサーチ講座

特任准教授 城 大祐

10.11.2. 研究運営委員会

該当なし

10.11.3. プロトコル作成委員会

該当なし

10.11.4. 研究事務局

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

〒東京都目黒区東が丘2-5-21

TEL:03-5712-5133 FAX:03-5712-5134

業務:本研究全体の進捗管理、調整及び記録の保管を行う。

10.11.5. 統計解析

研究代表者

業務:本研究における統計解析業務に対して責任をもつ。

10.11.6. データセンター

該当なし

10.11.7. 中央検査機関

該当なし

10.11.8. 中央判定機関

該当なし

10.11.9. 予定実施医療機関および研究責任者

国立病院機構旭川医療センター

研究責任者: 西村 英夫

国立病院機構南和歌山医療センター

研究責任者: 中井 國雄

国立病院機構九州医療センター

研究責任者: 森田 茂樹

国立病院機構長崎医療センター

研究責任者: 黒木 保

10.11.10. 個人情報管理者

堀口 裕正

業務:本研究に係る情報の管理を担当する。

11. 文献

1. Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *J Clin Epidemiol* 2005;58:323-37.
2. Yasunaga H, Matsui H, Horiguchi H, Fushimi K, Matsuda S. Clinical epidemiology and health services research using the Diagnosis Procedure Combination database in Japan. *Asian Pacific J Dis Manag* 2013;7:19-24.
3. Terris DD, Litaker DG, Koroukian SM. Health state information derived from secondary databases is affected by multiple sources of bias. *J Clin Epidemiol* 2007;60:734-41.

4. van Walraven C, Bennet C, Forster AJ. Administrative database research infrequently use d validated diagnostic or procedural codes. J Clin Epidemiol 2011;64:1054-9.
5. 日本薬剤疫学会 日本における傷病名を中心とするレセプト情報から得られる指標のバリデーションに関するタスクフォース. http://www.jspe.jp/committee/030/0271_1/
6. Yamana H, Moriwaki M, Horiguchi H, Kodan M, Fushimi K, Yasunaga H. Validity of diagnoses, procedures, and laboratory data in Japanese administrative data. J Epidemiol 2017;27:476-82.
7. Yamana H, Horiguchi H, Fushimi K, Yasunaga H. Comparison of procedure-based and diagnosis-based identifications of severe sepsis and disseminated intravascular coagulation in administrative data. J Epidemiol 2016;26:530-7.
8. Sato I, Yagata H, Ohashi Y. The accuracy of Japanese claims data in identifying breast cancer cases. Biol Pharm Bull 2015;38:53-7.

12. 付録

12.1. 略語・用語

DPC: Diagnosis Procedure Combination

MIA: Medical Information Analysis

NCDA: National Hospital Organization Clinical Data Archives

12.2. 標準治療・ガイドライン

該当なし

13. 別添

別表1

ICD10コード	病名
C16\$	胃の悪性新生物
C18\$	結腸の悪性新生物
C19\$	直腸S状結腸移行部の悪性新生物
C20\$	直腸の悪性新生物
C22\$	肝及び肝内胆管の悪性新生物

別表2

手術コード	手術名
K6552	胃切除術 悪性腫瘍手術
K655-22	腹腔鏡下胃切除術 悪性腫瘍手術
K655-42	噴門側胃切除術 悪性腫瘍切除術
K655-52	腹腔鏡下噴門側胃切除術 悪性腫瘍切除術
K6572	胃全摘術 悪性腫瘍手術
K657-22	腹腔鏡下胃全摘術 悪性腫瘍手術
K7193	結腸切除術 全切除、亜全切除又は悪性腫瘍手術
K719-3	腹腔鏡下結腸悪性腫瘍切除術
K695\$	肝切除術
K695-2\$	腹腔鏡下肝切除術