

課題名

DPCデータベースを用いた小児先天性心疾患入院患者の
予後予測スコアモデル構築

研究代表者所属: 国立病院機構本部

研究代表者名: 井上紀彦

Version 0.2 2020年7月29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。



National Hospital Organization

改訂履歴

Version 0.1 2020年5月22日 査読 初回提出

Version 0.2 2020年7月29日 査読 初回提出

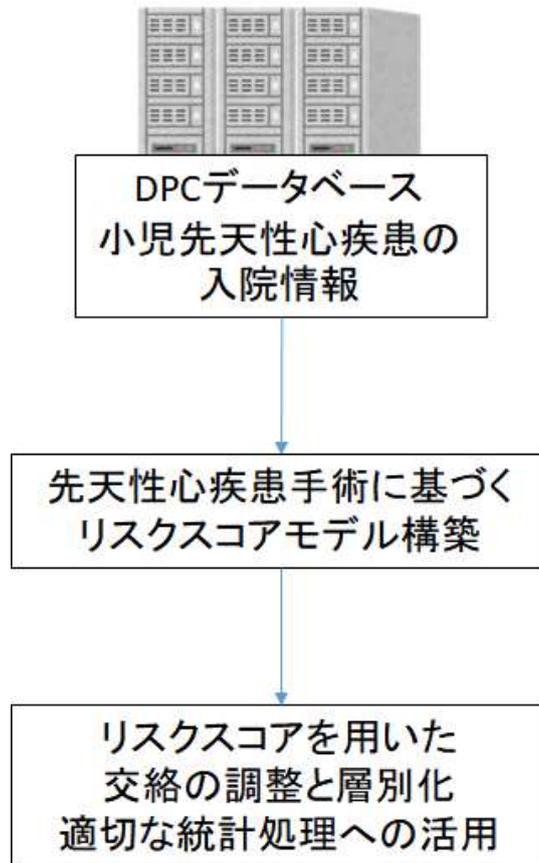
目次

1. 概要	5
2. スケジュール	6
3. 緒言	7
3.1. 目的	7
3.2. 背景	7
3.2.1. 対象に関する背景	7
3.2.2. 先行研究	8
3.3. 本研究の意義	8
4. 評価項目	8
5. 研究デザイン	8
5.1. デザイン概要	8
5.2. 目標登録症例数	8
5.3. 研究期間	9
5.4. デザインの科学的根拠	9
6. 対象	9
6.1. 選択基準	9
6.2. 除外基準	9
7. 中止基準	9
7.1. 試験の中止	9
7.2. 追跡不能	9
8. 評価	10
9. 統計	10
9.1. 症例数設計	10
9.2. 解析対象集団	10
9.3. 統計解析	10
9.4. 解析時期	11
10. 試験管理	11
10.1. 規制要件と倫理	11
10.2. 資金および利益相反	11
10.3. 説明と同意	11
10.4. 研究対象者データの保護	12
10.5. 公表に関する取決め	12
10.6. 試験データの提供	12
10.7. データの品質保証	12
10.7.1. データ管理	12
10.7.2. モニタリング	12

10.7.3. 監査	12
10.7.4. 記録の保存	13
10.8. 試験の早期中止	13
10.9. 研究対象者に対する補償	13
10.9.1. 健康被害に対する補償	13
10.9.2. 研究対象者の負担	13
10.9.3. 相談窓口	13
10.10. ゲノム研究	13
10.11. 実施体制	13
10.11.1. 研究代表者	13
10.11.2. 研究運営委員会	14
10.11.3. プロトコル作成委員会	14
10.11.4. 研究事務局	14
10.11.5. 統計解析	14
10.11.6. データセンター	14
10.11.7. 中央検査機関	14
10.11.8. 中央判定機関	14
10.11.9. 予定実施医療機関および研究責任者	14
10.11.10. 個人情報管理者	14
11. 文献	15
12. 付録	15
12.1. 略語・用語	15
12.2. 標準治療・ガイドライン	15
13. 別添	15

1. 概要

1.1. シェーマ



1.2. 目的

本研究は、東京医科歯科大学大学院医療政策情報学分野が保有する日本全国の病院のDPCデータを用いて、先天性心疾患手術を受けた小児患者のリスクスコアモデルを構築する。

1.3. 評価項目

目的	評価項目
主要 ・ 先天性心疾患手術を受けた小児入院患者のリスクスコアモデル構築	・ 院内全死亡 (in-hospital mortality) ・ 30日、60日全死亡 ・ 在院日数
副次的 ・ 同一入院中の複数回手術の影響評価 ・ 小児の年齢区分（新生児、乳児、幼児、学童、青年期）でのリスク層別化	・ 院内全死亡 (in-hospital mortality) ・ 30日、60日全死亡 ・ 在院日数

1.4. 対象

DPCコード14031x「先天性心疾患」に該当する18歳未満の患者。

1.5. 目標症例数

30,000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2023年3月31日まで。

1.7. 研究デザイン

観察研究

1.8. 研究代表者

独立行政法人国立病院機構本部 井上 紀彦

住所: 東京都目黒区東が丘2-5-1

TEL: 03-5712-5133 (内線208)

2. スケジュール

手順	承認後～ 2020年9月	2020年9月～ 2020年10月	2020年10月～ 2020年11	2020年11～ 2021年3月	2021年4月～
情報公開	○				
データセット作成		○			
データクレンジング			○		
解析				○	
結果のまとめ等					○

3. 緒言

3.1. 目的

本研究は、東京医科歯科大学大学院医療政策情報学分野が保有する日本全国の病院のDPCデータを用いて、先天性心疾患手術を受けた小児患者のリスクスコアモデルを構築する。

3.2. 背景

3.2.1. 対象に関する背景

臨床医学研究では診療録や電子カルテ、行政機関のビッグデータベースを用いた観察研究は代表的な研究方法の一つである。しかしもう一つの代表的な方法であるランダム化比較試験（RCT）と異なり、観察研究では介入群と対照群への割り当てがランダムではなく、比較対象の群間において年齢や性別、合併症など、あらゆる患者特性に統計学的に有意なばらつきが存在する。一般にバイアスや交絡と呼ばれるこうした群間の違いを含む集団を解析する際、臨床医学研究では多変量解析、近年であればさらに傾向スコアによる群間差異の補正などが広く用いられている。しかし、多変量解析で使用できる因子の数は解析対象中の特定の属性を持つ患者数やアウトカム数に依存するため、例えば多様な併存疾患や手術法を全てそのまま調整因子に用いようとするれば、膨大なサンプル数が必要となってしまう。こうした問題に対して、これまで幾つものリスクスコアモデルが作られている。歴史的に有名なものを紹介しておく、合併症の数に基づくCharlson comorbidity index (CCI) (Charlson ME et al., J Chronic Dis. 1987;40:373) や、手術・手技の難易度に基づくRisk Adjustment in Congenital Heart Surgery (RACHS-1) 等がある。CCIは成人の19の医学的状態（癌や脳卒中、心不全、認知症、糖尿病、肝臓病、HIV等）から、RACHS-1は手術難易度のスコアから、それぞれ1次元の点数として情報を縮約し、死亡率の予測や、患者の重症度の層別化、補正に利用できるリスクスコアモデルである。

多様な患者の医学的状態を精度良く一元的に表現できるリスクスコアモデルは非常に有用であり、上記のCCIやRACHS-1などの著名なリスクスコアモデルは各種のアウトカム研究や費用対効果研究、医療の質評価など、臨床医学の研究で非常に多く利用されてきた。例えばCCIの原著論文は引用数29000回を超えており、Web of Science社の引用数トップ100論文（Nature, 2014 Oct 30;514(7524):550-3.）と比較すると、CCIの引用数は歴史的に見て20位前後である。これは生存時間解析の代表的な手法Kaplan-Meier推定法やCox回帰分析、遺伝子の相同配列を検索するBLAST検索など、歴史的に重用されてきた手法と同レベルの引用数である。しかしこれら汎用性の高いリスクスコアモデルの多くは、欧米の医療制度や実績をベースに開発され、日本の保険診療における疾患頻度の分布や手術名称、実績をベースにしたものでないため、レセプトデータやDPCデータを用いてデータ解析を行う際に支障を来す事が問題となる。

3.2.2. 先行研究

欧米においてはそれぞれ現地の医療に併せて開発された心疾患手術のリスクスコアモデルとしてRisk Adjustment in Congenital Heart Surgery (RACHS-1)、Aristotle Basic Complexity Score (ABC score)、Society of Thoracic Surgeons-European Association for Cardio-Thoracic Surgery (STS-EACTS) mortality scoreが存在している。これらのスコアを用いた関連研究が2000本弱存在している（2020年5月22日時点でのPubmed検索の結果）。

3.3. 本研究の意義

日本の先天性心疾患手術を受けた患者の疫学や診療内容を反映したリスク評価とスコアリングの手法を提供する。

4. 評価項目

目的	評価項目
主要 ・ 先天性心疾患手術を受けた小児入院患者のリスクスコアモデル構築	・ 院内全死亡 (in-hospital mortality) ・ 30日、60日全死亡 ・ 在院日数
副次的 ・ 同一入院中の複数回手術の影響評価 ・ 小児の年齢区分（新生児、乳児、幼児、学童、青年期）でのリスク層別化	・ 院内全死亡 (in-hospital mortality) ・ 30日、60日全死亡 ・ 在院日数

5. 研究デザイン

5.1. デザイン概要

観察研究

5.2. 目標登録症例数

30,000症例

5.3. 研究期間

研究期間は、国立病院機構臨床研究中央倫理審査委員会承認をもって研究の開始とし、2023年3月31日を終了日とする。

5.4. デザインの科学的根拠

本研究で用いるDPCデータは全国1700超の病院、病床数ベースで50%近くをカバーしており、蒐集性が非常に高い。日本全体の先天性心疾患手術を受けた患者の疫学や診療内容に関しての一般性や、モデルの精度向上に十分なサンプル数を確保できると考えられる。

6. 対象

6.1. 選択基準

対象データベース：東京医科歯科大学大学院医療政策情報学分野が保有するDPCデータ。

対象期間：2010年4月1日～2018年3月31日

対象患者：DPCコード14031x「先天性心疾患」に該当する18歳未満の小児入院患者。

6.2. 除外基準

以下のいずれかに該当する患者は本研究に組み入れないこととする。

- (1) 18歳以上
- (2) 手術未実施の患者

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

8.1. 有効性の評価

DPCデータベースから抽出した入院患者基本情報（年齢、性別、入院日数、入院契機病名、合併症、在胎週数、出生体重等）、診療行為情報（手術名、先天性心疾患に関連した診療行為及び薬剤（人工心肺、人工呼吸器、昇圧薬、補液等）を統計解析のアウトカムや共変量として用いる。

8.2 安全性の評価

本研究は観察研究であり、介入はしないため、通常の診療内で通常に起こりうる有害事象の記載となり、安全性評価について実施は予定していない。

9. 統計

9.1. 症例数設計

症例数設計は行わないが、これまでのデータベース使用経験から、当該データベースに今回の対象患者が3300人/年程度存在していたため、9年間で30000症例前後と推定される。そこから約3万症例を目標と設定した。

9.2. 解析対象集団

主要評価項目の解析対象集団、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

リスクスコアモデル構築に用いる多変量モデルはロジスティック回帰、Cox回帰などを用いる予定である。Charlson comorbidity index等の先行研究がなされた1990年頃と異なり、現在は多様な機械学習の手法があるが、『機械学習モデルのデータ適合度の高さ = 予測精度の向上』ではないことが実験や臨床実データで示されている（Makridakis S et. al., PLoS ONE, 2018, e0194889; Stylianou N et. al., Burns. 2015;41(5):925; McCoy TH Jr et. al., JAMA Network Open. 2018, e184087）。また、臨床医学分野では古くから現在までロジスティック回帰分析やCox回帰分析等の統計モデルに基づく多変量解析の手法が広く用いられてきており、構築したモデルと先行研究の比較・解釈のしやすさや説明力、多変量解析や傾向スコア分析などにおけるリスクスコアの利用を鑑みて、本研究は多変量解析をモデル構築に利用する。

9.4. 解析時期

データセットの入手及びクリーニングが完了次第、解析を実施。

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、令和2年度文部科学省科学研究費若手研究（課題名：DPCデータベースを用いた小児入院患者の予後予測スコアモデル構築、研究代表者：井上紀彦）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。公的データベースを用いた観察研究のため、倫理指針「第12の1(2)イ(ウ)」に則り、研究対象者に対して、利用目的を含む本研究についてのお知らせ、研究内容や研究参加可否のための問い合わせ窓口、および研究計画書を、国立病院機構のホームページ「診療情報分析部における研究について (https://nho.hosp.go.jp/research/cnt1-0_000040.html)」に掲載して、情報公開及び周知を行う。

10.4. 研究対象者データの保護

1) データの匿名化および連結可能の有無

本研究で用いるDPCデータは連結・復元が不可能な匿名化処理が行われている。本研究では電子カルテに保存された診療録等の特定個人を識別可能な情報の閲覧は行われない。

- ① データの性質：既存情報
- ② 個別データからのプライバシー情報が抽出される可能性：なし
- ③ 匿名番号に関する処理：連結・復元が不可能な匿名化処理

2) 個人情報および個人データの取扱者の範囲

個人情報および個人データは東京医科歯科大学大学院医療政策情報学分野の研究室において、研究申請者が電子記録媒体に保有・管理する。匿名化されたデータは研究終了後に電子的に消去する。

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研究代表者に帰属し、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

研究対象者やその関係者からの相談窓口は、連絡先を公示文書に明記して、国立病院機構のホームページへ掲載される。

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

主任研究員 井上紀彦

〒152-8621 東京都目黒区東が丘2-5-21

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

noricom.tmd@gmail.com

業務：研究全体を統括する。

共同研究者

東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 医療政策情報学分野

教授 伏見 清秀

業務：DPCデータベースのデータ収集・管理

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

沼田正子

〒152-8621 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

該当なし

10.11.10. 個人情報管理者

井上紀彦、伏見清秀

業務:本研究に係る情報の管理を担当する。

11. 文献

1. Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L., & MacKenzie, C. R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases*, 40(5), 373–383.
2. Stylianou, N., Akbarov, A., Kontopantelis, E., Buchan, I., & Dunn, K. W. (2015). Mortality risk prediction in burn injury: Comparison of logistic regression with machine learning approaches. *Burns*, 41(5), 925–934.
3. Makridakis, S., Spiliotis, E., & Assimakopoulos, V. (2018). Statistical and Machine Learning forecasting methods: Concerns and ways forward. *PLoS ONE*, 13(3).
4. McCoy, T. H., Pellegrini, A. M., & Perlis, R. H. (2018). Assessment of Time-Series Machine Learning Methods for Forecasting Hospital Discharge Volume. *JAMA Network Open*, 1(7), e184087.

12. 付録

12.1. 略語・用語

CCI: Charlson comorbidity index

DPC: Diagnosis Procedure Combination

12.2. 標準治療・ガイドライン

該当なし

13. 別添

東京医科歯科大学で承認済みの研究課題M2000-788「診断群分類の精緻化とそれを用いた医療評価の方法論開発に関する研究」に関連した下記の書類を添付。

1. 倫理審査結果
2. 実施計画書
3. 研究実施場所および研究遂行者一覧
4. 研究計画書「DPCデータベースを用いた小児先天性心疾患入院患者の予後予測スコアモデル構築」（個別の研究題目ごとに提出するもの）