

点が多いことが次第に明らかとなった。このため昨年度は施設へのアンケート等を通して問題点の明確化と対策を計る点を主眼として研究を行った。アンケート調査結果からは、以下の4点がL-net運用の問題点として指摘された。1) L-net運用の目的が不明確。2) L-net運用の利点が不明確。3) 診療データ入力作業が煩雑。4) 患者登録の際の同意書の取得の問題点。

以上の問題点に対して今年度は具体的な対策を講じるとともにDmにつながる手段としての確立を目的とした。

B. 研究方法

各施設でのL-netへの登録数を調査するとともに、L-net構成員にアンケート調査をおこなうことで、問題を明らかにした。なお平成16年度より開始された政策医療ネットワーク毎に策定された臨床評価指標に対してL-net上で入力できる仕組みを開発した。具体的には肝癌の評価以外の評価指標は従来のB型慢性肝炎とC型慢性肝炎の登録によって自動で対応できるよう構築し、L-netで報告できなかった症例と肝癌については別途電子メールにて添付用の報告シートを作成することにより実施した。なお、L-netの概要は以下のとおりである。

参考資料1：L-net：肝疾患政策医療ネットワーク支援システム概要

はじめに

肝疾患政策医療ネットワーク支援システム(L-net)は各肝疾患政策医療ネットワーク参加施設にて診療を受けている肝疾患患者を登録し多施設臨床研究を支援し得られた解析結果をもとにEBMに基づいた医療を実践するものである。

目的

肝疾患政策医療ネットワーク関連施設にて診療を受けている肝疾患患者のうち同意書の

得られた者をデータベース登録し得られた患者情報を解析し臨床研究、診療支援を行なう。

対象

肝疾患政策医療ネットワーク高度専門医療施設、専門医療施設、協力施設にて診療を受けている同意書の得られた肝疾患患者。

管理方法

肝疾患政策医療ネットワーク支援システム管理要綱に従う。管理運営方針は肝疾患政策医療運営協議会にて決定し倫理委員会の承認を受けるものとする。

システム

国立国際医療センターに設置したデータベースサーバーにすべての診療情報を保存する。各施設からの情報のやり取りは国立病院・療養所情報ネットワーク(HOSPnet)上で行なう。利用できる端末はHOSPnetに接続されたwindows NT 4.0 workstationもしくはwindows 2000 Professionalをオペレーションシステムに持つ端末とする。使用するソフトウェアは無料で配布されているNetscape Communicator 4.75およびJAVA plug in 1.3.0とする。

対象とする肝疾患

B型慢性肝炎のラミブジン治療例およびC型慢性肝炎のインターフェロン治療例。

利用者資格取得手順

肝疾患政策医療ネットワーク利用者ID申請書を総括管理者宛送付しHOSPnet専用電子メールにて利用者IDおよび仮パスワードを取得する。利用者はすみやかにパスワード変更し、利用可能となる。なおIDが失効した場合も再発行申請書をもって改めて利用者IDを発行する。

患者プライバシーの保護

システム上のデータは端末上に一切記録されないISP方式を採用し、万一患者データが閲覧できる状態でその場を離れた場合であっても一定時間後に画面からデータは消去され再度ログインしなければ利用できない仕組みを導入した。なおパスワードは3ヶ月に1度変更義務が発生し変更しない場合は自動でIDが失効

し利用できないようにした。

運用報告

肝疾患政策医療ネットワーク支援システムシステム委員会および肝疾患政策医療ネットワーク運営協議会にて年1回報告する。

また月1度国立国際医療センターにおいて前月の運用報告をシステム管理者に報告する。

データ解析方法

疫学研究利用申請書を総括管理者宛提出し、個人を識別可能な情報を削除したデータをMOディスクにて取得する。得られた結果は肝疾患政策医療ネットワーク運営協議会にて報告する。

C. 研究結果と考察

国立病院機構長崎医療センターでは1980年よりの国立病院急性肝炎共同研究をはじめB型・C型慢性肝炎の共同研究を続けている。平成13年度に各施設内の端末より国立国際医療センターに設置されたデータベースに診療データを登録するシステム、L-net（肝疾患政策医療ネットワーク支援システム）を構築し肝疾患政策医療ネットワーク参加20施設においてB型慢性肝炎ラミブジン治療例を対象に登録開始した。平成15年1月には全治療例の55.8%にあたる172例が登録され運用可能と判断し、C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療例を対象に追加した。さらに平成16年からの臨床評価指標の自動抽出をこのシステム上で対応した。登録患者数は2004年11月時点で687名、データ件数は6178件。2005年2月時点で788名が登録された。L-netに登録されたB型慢性肝炎とC型慢性肝炎については新規症例数（治療開始数）治療評価についても自動化されL-net上で自動表示させる仕組みを構築した（図1）が、もう一つの臨床評価指標の対象である「肝癌」については登録対象としていない点、B型慢性肝炎、C型慢性肝炎であっても同意書取得の問題から登録できない症例が発生する点から網羅性が要求される臨床評価指標データとしては不十分であるとの判断からL-netデータ

を補足するべく別途Microsoft Excelを使って作成した報告シートフォームを作成し月々報告を求めた（表1）。

当研究の最も重要な分析手段であるDmは、一昨年の肝癌患者の予後予測の結果 その条件を満たせばヒトの頭脳で容易に予測しえない医療におけるさまざまな関連性を見出すことができることが証明された。今後その価値はより高まるものと予測されるが、同時に大量な分析データが必要なことしかもそれは精密なデータが求められることも判明していた。しかるに臨床研究において大量のデータを精密に収集することは容易でない。一方、医療におけるITの浸透においてオーダーエントリーシステムや電子カルテシステムを導入する施設も徐々に増えておりその中のほんの一握りの施設が施設で発生する診療データを用いてDmに取り組んでいるのが現状である。ましては本邦において多施設共同研究において実施された報告はほとんどないのであるが、その理由は大量のデータを精密に収集する仕組みが多施設間に設置される必要があるからである。L-netはこれを実現するシステムであり客観的な数値データで病態を評価する肝疾患においては特に有用と考えられる。

肝疾患政策医療ネットワークでは高品質医療を実現する上で日々の臨床データを全国統一のデータベースに登録し、診療現場でデータを利用すると同時に毎月の自動データ分析による最新治療効果成績ならびに蓄積されたデータを年一度解析しさらに詳細な分析結果を施設間で共有しEBMを実現するとともに毎月の臨床評価により各施設を評価し肝疾患政策医療ネットワーク全体として診療レベル向上を推進するためのモデル作りの一歩として平成13年度よりL-netを構築し運用に向け準備してきた。当時通信インフラの整備が不十分であったが、当時の国立病院・療養所は国立病院・療養所総合情報ネットワークシステム（HOSPnet）を所有しておりその安全かつ堅牢なセキュリティシステムを利用することにより他に類を見ないネットワーク研究モデル

を目指した。運用する上で浮き彫りとなった施設側のインフラの未整備、セキュリティ重視のためのソフトウェア展開スピードの遅さなどに対しては施設側に必要最小限のインフラを提供し新たなソフトウェアの改造によってシステムのスピードアップを図ってきたが、最大の問題は全登録症例に対し書面による同意書を求めたことであった。従来医療における研究は公共の利益の名目のもと十分な同意を取得して行ってきたとはいえない。このため全例同意書を取得する手間と必要性の疑問から、全例登録に向け障害となった。しかるに平成16年4月からは個人情報保護法が施行される。同法においては個人情報を蓄積する際には目的を明確にすることが求められそれに対する同意が必要となる。目的外利用は禁じられているので臨床研究に用いるのであれば同意書は必須となる。施行後は医師側、患者側双方の意識の変化が期待され同意書取得が原因の登録障害は今後徐々になくなってくるものと予測する。

以上をまとめると昨年明らかにした問題点のうち1) L-net運用の目的が不明確。と2) L-net運用の利点が不明確。に対してはL-netを運用することによって本邦初のDmを用いた多施設共同研究を行うことで真にEBMを実現することであり、その重要性、必要性を今まで以上に職員全体に浸透させる必要があると思われる。さらに2) についてはB型慢性肝炎のラミブジン治療例とC型慢性肝炎のインターフェロン例を今までどおりL-net登録するだけでB型慢性肝炎とC型慢性肝炎に関する臨床評価指標の計算と登録を自動で行うようシステム開発し機能を追加している。国立病院機構における臨床評価指標は政策医療ネットワークに属する全施設が毎年、報告義務を課せられており施設側からは負担増である点が不満として聞かれると同時に高負担とマンパワー不足による入力精度の低下が予測される中、肝疾患政策医療ネットワークではL-netに組み込むことにより負担増なくもともと臨床研究の副産物として指標を報告するため高精度であるという点は新たに創造された利点と考えられる。

4) 患者登録の際の同意書の取得の問題点。

については1) 2) の目的と利点をまずは利用者十分に理解させることが重要と考えた。また前述のように来年度の個人情報保護法施行後は多くの臨床研究に対して同意書が必要となるため医師側、患者側共に常識が変わるものと推測される。今後は自然に解決しえるものと思われる。最後に3) 診療データ入力作業が煩雑。に対する対策は最大の難題である。

この研究では最終的に本邦初の他施設共同研究にDmを導入して真のエビデンスを導き出すことを目標としているが、2004年11月の時点での総データ件数6178件であった。これはDmで利用するデータとしては不十分であった。また、Dmで利用するためにはデータの精度が重要であるが、このデータの多くが検査データ自動取り込みサーバが設置されている施設から得られたものであり、データ収集においてバイアスが発生していたことになる。またデータの収集方法においても検査データ自動取り込みサーバが設置されている施設は自動で収集されるのに対してそれ以外の施設は手入力であるため精度の差が生まれていることも予想された。以上の結果を考慮すると、L-netはシステムとしては完成しDmに対するポテンシャルは容易に想像されるが、検査データ自動取り込みサーバが同時に参加全施設に対して設置されてはじめて機能を発揮するものと考えられた。自動取り込みサーバを設置することによりその施設の利用者はユーザーを登録するだけで後は定期的に必要な評価と薬の内容を入力するだけでよい。つまり日々のデータ入力からは開放される。さらにL-netに今までどおり症例を登録するだけで臨床評価指標が自動で計算されL-netホームページ上で表示される。運用3年間で約800名が登録され(図2)ここ最近1年間で約300名が登録されている。自動取り込みサーバが全施設に設置されればおそらく年間登録数は倍増し登録データ数は容易に1万件を超えDmの対象データとして本研究の目的であるDmの臨床応用が可能になるものと思われる。

参考資料2：肝ネット登録同意書

当院は、厚生労働省が政策医療として推進している肝疾患の専門病院に指定されています。各種情報があふれている現在、正確な事実に基づいた高度な医療をおこなう為には、多くの患者様のデータを集積、解析して、その成果を日常診療に還元することが求められています。この度、コンピューターを利用して肝疾患専用のデータベースシステム（肝疾患政策医療ネットワーク支援システム）を厚生労働省、国立病院、国立療養所内で新たに構築することになりました。よりよい肝臓病の診断法と治療法を見出すことを目的として本ネットワークは運営されます。このような主旨をよく御理解いただいた上で、一人一人の肝臓病の患者様の所見を本ネットワーク内に登録することにご協力いただきたいと思っております。

1. システムの目的

このシステムは、患者さんのプライバシー保護を図りながら、患者さんの診療情報の一部を肝疾患政策医療ネットワーク支援システムのホストコンピュータに入力し、ホストコンピュータと参加施設をネットワークで結ぶことにより、診療情報を共有し、肝臓病診療を円滑にし、各地から得られた多くのデータを元に真に肝臓病診療に役に立つ治療法の検討や効果の判定の研究を行い質の高い診療を可能にすることを目的としています。

2. システムに参加することのメリット

このシステムに参加すると、患者さんの診療情報がホストコンピュータに入力され、前回の受診時の状況や図表化された治療歴の情報が活用でき治療の経過やその効果をわかりやすく説明を受けることができます。また、情報を蓄積し、研究に活用することにより、我が国の肝臓病医療を向上させ、ひいては、患者さん自身が質の高い肝臓病医療を受けられるようになります。

3. 個人情報の安全確保

このシステムでは、患者さんの診療情報を守るために次のような対策を講じています。

- (1) このシステムでホストコンピュータに入力された患者さんの診療情報を見ることが出来るのは、当該患者さんが同意した病院の医療関係者のうち、肝疾患診療支援ネットワークシステム総括管理者が許可した者に限られます。
- (2) このシステムは、外部からの不正な侵入に対して、銀行などが電子商取引を行うときと同じように厳格に情報を保護しています。
- (3) 研究目的で診療情報を活用する場合は、肝疾患政策医療ネットワーク運営協議会に諮り、肝臓病医療の向上に役立つと認められた研究に限り許可することとし、患者さんの氏名・住所・電話番号を除く診療情報を提供します。

4. 個人情報の閲覧請求権

このシステムによりホストコンピュータに入力された診療情報は、当該患者さんの希望により、診療時間内であればいつでも患者さん又は患者さんの指定する代理人が無償で閲覧することができます。入力情報に誤りがあった場合には、主治医を通じて、訂正を求めることができます。

5. 参加をやめたいときは

このシステムに参加した後で参加を取りやめなくなった場合には、システム全体の参加を中止することも、特定の医療機関での参加をやめることもできます。その場合には、下記のシステム管理者宛、備え付けの書面で申し出て下さい。

ただし、このシステムによりコンピューター入力された診療情報は、改ざん等を防ぐため、削除することはできません。患者さんから参加の同意撤回の申し入れがあった場合には、診療情報の入力は停止されます。

6. 最後に

このシステムへの参加は、患者さん一人一人の自由な意思によります。このシステムについて主治医から説明を受け、目的、意義、安全性確保等に納得された方に、ご参加いただきます。もし、参加されなかった場合や途中で参加を取

りやめた場合でも、今後の診療に何ら不利益をこうむることはありません。

(問い合わせ先)

〒856-8562

長崎県大村市久原2丁目1001番地1

国立病院機構長崎医療センター
臨床研究センター

Tel:0957-52-3121(内線3273)

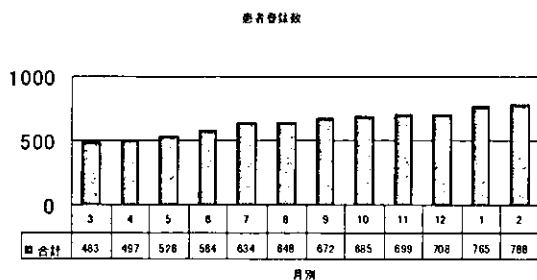
Fax:0957-53-6675

図1 臨床評価指標自動表示システム

表1 臨床評価指標報告書

肝疾患政策医療ネットワーク臨床評価指標報告書														
2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		
1	2004年	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	合計
10	CHOL値	2												2
11	検査依頼(名簿)計	1												1
12	検査依頼(科)毎集計	1												1
13	DM Lnet	5												5
14	検査数	5												5
15	検査依頼(名簿)計	2												2
16	検査依頼(科)毎集計	2												2
17	検査依頼(科)毎集計	1												1
18	MCC案件数	12												12
19	科毎に付したAEITR	2												2
20	科毎に付したAEITR	2												2
21	科毎に付したAEITR	8												8
22	合計	7												7
23	備考	8												8

図2 L-net登録状況 2004年3月～2005年2月



D. 結論

L-net (肝疾患政策医療ネットワーク支援システム) を用いて肝疾患患者の診療情報を集積する上での問題点を検討するとともに、運用ならびに開発によって発生した問題を個々に対応した結果、全体的には、問題解決に向かって進んでいるように評価しているが、L-netが機能しDm手法で真のEBMを実現するためには、施設で発生した検査データが自動でシステムに登録される「検査データ自動取り込みサーバ」の全施設設置が必須であるという結論に至った。今後の環境整備の中で「検査データ自動取り込みサーバ」の全施設への導入の後に、Dmの臨床応用について次年度以後検討する予定である。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 松本武浩, 木村博典, 山田久美子, 古賀満明, 向原茂明: 外来オーダーエントリーシステムの効果「外来待ち時間の分析」. 医療マネージメント学会雑誌 4 (4): 497-501, 2004

2. 学会発表

- 1) 松本 武浩, 木村 博典, 石橋 大海, 他. 「オーダーエントリーシステムの導入後の評価」 第6回医療マネージメント学会学術総会、高松 2004.6.18
- 2) 松本 武浩, 木村 博典, 石橋 大海, 他. 「プライバシーに配慮した外来誘導システムの開発」 第24回医療情報学会学術総会名古屋 2004.11.27

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（21世紀型医療開拓推進研究事業）
分担研究報告書

知識発見型大規模診療情報自動解析(データマイニング)システムの開発と
各政策医療ネットワークへの応用に関する研究（H13-21EBM-029）

分担研究者 大内 憲明 東北大学大学院医学系研究科腫瘍外科学分野 教授
研究協力者 武田元博、多田寛 東北大学大学院医学系研究科腫瘍外科学分野
研究協力者 渋谷大介 宮城県対癌協会検診センター所長

研究要旨

データマイニングシステムの運用による新たな知識発見のモデルとして乳癌検診における被験者のデータウェアハウスを非線形解析することによる、乳癌の新たな危険因子の発見を目指す。今年度、我々と研究協力関係にある宮城県対がん協会において、乳癌発症リスクと関連するといわれる家族歴、既往歴等がデータベース化されていることを確認したうえで必要と思われる項目を選択し、個々の受診者の検診データの記録（紙に記録）からコンピュータへの入力作業を行なった。作業において個人情報が出漏れしないよう個人情報を省いて入力した。これまでのところ、平成12年度分、およそ2万人分の入力を終えた。今後、これまで入力を完了した分につき解析を行い、有用な因子が発見できそうであればさらに入力作業を進め本格的なデータ解析に取り組む予定である。

A 研究目的

データマイニングシステムの運用による新たな知識発見のモデルとして乳癌検診における被験者のデータウェアハウスを非線形解析によって乳がんの新たな危険因子の発見し、本手法の有用性を検証する。

データマイニングを行い、乳癌検診における乳癌のリスクファクター、経過観察を行うべきハイリスク項目についての知見を得る。

この過程で従来危険因子として認知されている妊娠出産・授乳歴、家族歴について解析し、従来の手法と比べて遜色ないことを証明し、さらに危険因子があればこれを明らかにする。

B 研究方法

1. 対象：平成12年以降の宮城県対癌協会が行った乳癌検診を受診した被験者（年間約2万人、5年間）のデータウェアハウス。
2. 方法：上記データに対してデータクレンジングを行い、抽出項目を定めた後、乳癌検診被験者のデータを個人情報保護に配慮し、個人名、ID、住所を除いて抽出項目のみまとめる。
抽出項目に対して非線形解析によるデ

倫理面への配慮

本研究はデータウェアハウスを対癌協会から持ち出す際、氏名、ID、住所等の項目を完全に削除し、完全に非連結匿名とするため個人情報は完全に保護される。

C 研究結果

乳癌検診受診者の問診表の中で乳癌発症り

スクと関連するといわれる家族歴、既往歴等の基本的な情報はデータベース化されていることを確認した。しかしデータベース化されているものは項目が限られ、年間 2 万人、5 年分のデータの必要な項目の内、半分は検診記録用紙からコンピュータに入力しなければならないことが判明した。そのため、さらに必要と思われる項目についてデータクレンジングを行なったうえでデータ入力を開始した。その結果、1 検診当たり 200 項目にわたるデータの中から 50 項目に絞り込むデータクレンジングを完了した。その上でデータ入力を開始し、これまで平成 12 年分の症例約 2 万件分の入力を終えた。現在入力済みのデータを用いて解析を行いつつあり、解析の結果をフィードバックしながら、必要に応じて症例のデータ入力、データクレンジングを重ね、解析の妥当性について検証を進める予定である。

D 考察

これまで入力したデータは平成 12 年度単年度分であるが、宮城県対癌協会のデータは比較的欠損が少なく、対象症例数、データの項目数とも優れている。今回のデータ解析により、新たな乳癌リスクファクターなどの知見の発見が期待できる。

E 結論

乳癌検診データウェアハウスはデータマイニングの非線形解析による新たな知見を得るための対象として妥当である。今後、平成 12 年度分のデータ解析の結果から有用な結果が期待できるか否かを判断し、必要に応じてデータ入力のために人材を確保、データ入力から解析まで行う予定である。

F 健康危惧情報

本研究は被験者そのものではなく、過去のデータが対象となるため、健康に対する害は生じない。

G 研究発表

1. 論文発表

Takeda M, Ishida T, Ohnuki K, Suzuki A, Kiyohara H, Moriya T, Ohuchi N, Breast Conserving Surgery with Primary Volume Replacement using Lateral Tissue Flap. Breast Cancer, Jan 2005

Takeda M, Kobayashi Y, Takayama M, Suzuki S, Ishida T, Ohnuki K, Moriya T and Ohuchi N, Biophoton detection as a novel technique for cancer imaging. Cancer Sci. 95, 656-661, Aug 2004

Kawahara M, Sakayori M, Shiraishi K, Nomizu T, Takeda M, Abe R, Ohuchi N, Takenoshita S, Ishioka C. Identification and evaluation of 55 genetic variations in the BRCA1 and BRCA2 genes of patients from 50 Japanese breast cancer families. J. Hum. Genet. 49: 391-395, 2004

Kobayashi Y, Misawa K, Kobayashi M, Takeda M, Konno M, Satake M, Kawazoe Y, Ohuchi N, Kasuya A, Silica-coating of fluorescent polystyrene microspheres by a seeded polymerization technique and their photo-bleaching property. Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects 242, 47-52, 2004

Kobayashi Y, Misawa K, Takeda M, Kobayashi M, Satake M, Kawazoe Y, Ohuchi N, Kasuya A, Konno M. Slica-coating of AgI semiconductor nanoparticles. *Colloids and Surfaces A*, 2004

Suzuki T, Ohuchi N, et al. (total 8, 7th) Estrogen-related receptor α in human breast carcinoma as a potent prognostic factor. *Cancer Res*, (2004) 64: 4670-4676

Moriya T, Ohuchi N, et al. (total 8, last). Pathological evaluation of sentinel lymph nodes for breast cancer. *Asia J Surg*, (2004) 27 (4): 256-261

武田元博、粕谷厚生、川添良幸、大内憲明、ナノセンシングカプセルの医療応用と未来展望、*BIO Clinica*, Dec 2004

鈴木昭彦、石田孝宣、大貫幸二、武田元博、大内憲明、乳房の診察に必要な解剖学的知識、産婦人科の実際、第53巻第8号、1115-1120、2004年8月1日

武田元博、大内憲明、MRIによる乳癌診断および臨床利用、別冊。医学の歩み 乳腺疾患 state of arts、伊藤良則・戸井雅和編、医歯薬出版株式会社、99-101項、2004年6月10日

武田元博、石田孝宣、大貫幸二、大内憲明、乳癌手術におけるリスクマネジメント、松野正紀・押田茂實・根岸七雄編、中外医学社、183-194項、2004年2月5日

2. 学会発表

武田元博、小林芳男、中島護雄、多田 寛、亀井 尚、川添良幸、粕谷厚生、佐竹正延、大内憲明、新規ナノサイズヨウ化銀ビーズを用いた X線センチネルリンパ節生検の検討。第104回日本外科学会、平成16年4月7日 - 4月9日、大阪リーガロイヤルホテル

武田元博、小林芳男、中島護雄、多田 寛、亀井 尚、川添良幸、粕谷厚生、佐竹正延、大内憲明、新規ナノサイズヨウ化銀ビーズを用いた X線センチネルリンパ節生検の検討。第104回日本外科学会、平成16年4月7日 - 4月9日、大阪リーガロイヤルホテル

武田元博、石田孝宣、大貫幸二、鈴木明彦、中島護雄、多田 寛、渡辺 剛、桜井 遊、伊藤正裕、原田成美、大内憲明、乳癌治療におけるEBM。第29回日本外科系連合学会学術集会、平成16年7月2-7月3日、東京ドームホテル

武田元博、小林芳男、中島護雄、多田 寛、亀井 尚、川添良幸、粕谷厚生、佐竹正延、大内憲明、AgIナノビーズを用いた新規X線造影剤の基礎的検討。第63回日本癌学会学術総会、平成16年9月29-10月1日、福岡マリンメッセ

武田元博、石田孝宣、大貫幸二、鈴木明彦、中島護雄、多田 寛、渡辺 剛、桜井 遊、伊藤正裕、原田成美、原田雄功、大内憲明、Lateral Tissue Flap を用いた乳房温存および一期的乳房再建手術。第12回日本乳癌学会総会、平成16年6月11-6月12日、リ

ーガロイヤルホテル小倉

武田元博、石田孝宣、大貫幸二、鈴木明彦、
中島護雄、多田 寛、渡辺 剛、桜井 遊、
伊藤正裕、原田成美、大内憲明、乳癌治療
におけるEBM。第29回日本外科系連合学会学
術集会、平成16年7月2-7月3日、東京ド
ームホテル

武田元博、小林芳男、中島護雄、多田 寛、
亀井 尚、川添良幸、粕谷厚生、佐竹正延、
大内憲明、AgIナノビーズを用いた新規X線
造影剤の基礎的検討。第63回日本癌学会学
術総会、平成16年9月29-10月1日、福岡マリ
ンメッセ

武田元博、石田孝宣、大貫幸二、鈴木明彦、
中島護雄、多田 寛、渡辺 剛、桜井 遊、
伊藤正裕、原田成美、原田雄功、大内憲明、
Lateral Tissue Flapを用いた乳房温存およ
び一期的乳房再建手術。第12回日本乳癌学
会総会、平成16年6月11-6月12日、リーガロ
イヤルホテル小倉

Ⅱ. 知的財産権の出願登録状況
本研究に関してなし

医療技術評価総合 研究事業

「電子カルテシステムにより集積したデータの診療情報解析(データマイニング)に関する研究」平成16年度研究報告書

「国立病院における病院業務分析に関する検討 -電子カルテシステムを利用したIgA腎症に関するデータマイニングの試み(2)-」

分担研究者 吉村光弘 金沢医療センター 第二内科医長

研究要旨 急速に普及する電子カルテシステムから安全かつ容易にデータを書き出せる環境を整えることが新たな研究手法を提供する可能性が高い。厚労省国立病院ネットワーク(HOSP ネット)内に置かれた2000例を超えるIgA腎症のデータベースを作成して検討を行った結果、疾患活動性をほぼ完全に消失せしめても腎機能低下の進行を食い止められなくなる点、すなわち point of no return が血清クレアチニン2.0mg/dl に存在することを明らかにした。治療によりIgA腎症を寛解に持ち込めても、破壊を免れた残存糸球体に過剰が生じて非免疫学に腎機能が低下するという動物実験を、大規模なデータベースを作成することによって実証し得た成果は大きい。今後、電子カルテシステムを利用した自動取り込みデータベースによって、臨床医が手作業で収集しなくとも、臨床応用や研究が利用できるよう環境整備が望まれる。

A.研究目的

独立行政法人国立病院機構151施設のうち、2004年10月1日現在で電子カルテが導入されているのは6施設(4%)、オーダリングのみが34施設(23%)にすぎない(Figure 1)。しかし、2004年度には500床以上の4施設が相次いで電子カルテを導入し、急速に普及しつつあるといえる。

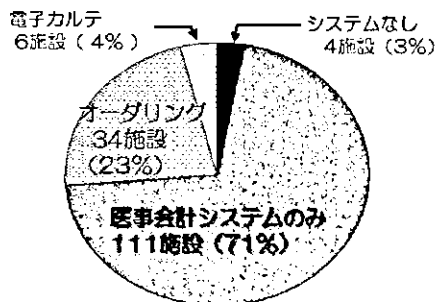


Figure 1 国立病院機構151施設の現状(2004年10月31日)

現時点では、患者の長期追跡データを医師の手作業によって収集するしかないが、セキュリティの確保されたHOSPネット下に大規模データベースを構築し、決定木形式の治療指針を作成することを目的とした。

今回は、腎ネットを構成する国立病院機構4施設のIgA腎症をデータベース化し、疾患活動性をほぼ完全に消失せしめても腎機能低下の進行を食い止められなくなる点、すなわち point of no return が存在するか否かを検討した。

この研究をとりあげ、新規症例の追加やさらなる追跡調査などデータ収集が容易に実施できるような電子カルテのデータの自動取り込みシステムの構築について検討を行いたい。

B.研究方法

IgA 腎症データベースは、金沢医療センターおよび金沢大学附属病院、厚生連高岡病院、黒部市民病院などの6施設で腎生検により確認したIgA腎症1360例のうち、発症日と最終観察日(透析導入日)における年齢、検尿所見、外来蓄尿による一日尿蛋白量、血清クレアチニン、クレアチンクリアランスを調査し、エクセルファイル、ファイルメーカーなどに入力して非オンラインで解析した。

C.研究結果

1360例のうち、血清クレアチニンの経過を8年以上(8.0~42.0年、平均13.3年)にわたって観察しえた905例(男431例、女474例)を対象とした。発症時の年齢は 26.7 ± 15.2 歳(M \pm SD)、血清クレアチニンは 0.9 ± 0.01 (0.3~3.8)mg/dl、一日尿蛋白量は $0 \sim 8.0$ (1.0 ± 0.04)gであった。

1)患者グループ: 905例のIgA腎症例の血清クレアチニンの動きを3つの群に分けて検討した(Figure 2)。全経過を通じて血清クレアチニンが正常範囲(0.6~1.2mg/dl)にある732例(81%)の症例をstable-forms、血清クレアチニンが1.3mg/dlを超えるまで進行性の経過をたどったにもかかわらずその後血清クレアチニンの上昇が年あたり0.05mg/dl以下となって5年以上にわたって安定し、進行が停止したと考えられた22例(2%)を、Crが1.3mg/dlを超えて上昇し続けているかあるいは末期腎不全にまでに至った151例(17%)をprogressive-formsとした。したがって、point of no returnはburned-out-formの症例の最も高い値で安定した血清クレアチニンのすぐ上の値ということになる。

Figure 3は、血清クレアチニンの上昇が停止

したburned-out-form22例の血清クレアチニンの動きを示したものである。血清クレアチニンが1.3mg/dlを超えた後、多くの症例で上昇速度が鈍くなり、最後には1.3~1.9mg/dlの間で5年から15年平行に達した。しかし、血清クレアチニンが2.0mg/dl(point of no return)以上に上昇した症例で進行が停止した症例は一例もなかった。

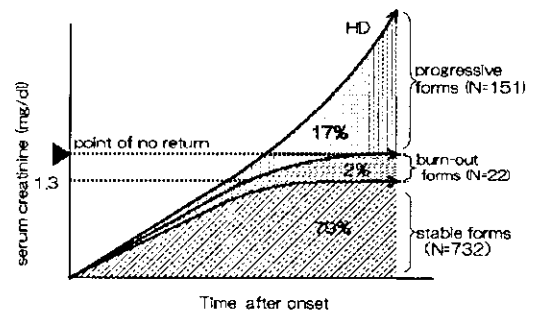


Figure 2. Schematic graphs for the 3 form of serum creatinine

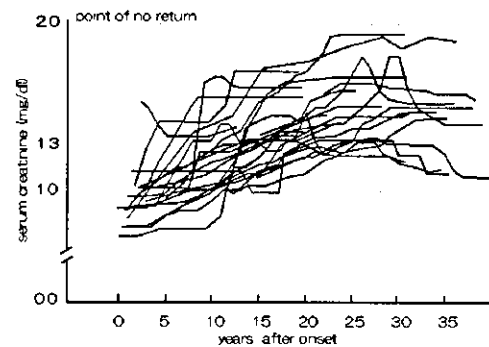


Figure 3 serum creatinine courses in burn-out forms (N=22)

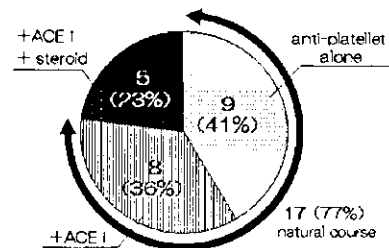


Figure 4 Treatments of burn-out forms (N=22)

2)治療方法:: これら22例の治療内容は

(Figure 4), 抗血小板薬が9例(41%)に,これにACE阻害薬を加えたものが8例(36%), 残り5例(23%)は,メチルプレドニゾン500mg/日を3日連続点滴静注するステロイドパルス療法を2~3回行った後,プレドニゾン初期量1日20mg,維持量5~10mgの内服を平均5年間行った。

3) 病理所見: Burned-out form 22例の臨床病理像をTable 1にまとめた。発症から約16年後に腎機能低下が停止し,尿蛋白量が発症時の $1.1 \pm 0.2\text{g}$ から $0.6 \pm 0.3\text{g}$ に減少し,血清クレアチニンが $1.5 \pm 0.2\text{mg/dl}$ の腎機能障害を残していた。5例で尿中赤血球が1視野4個以下のごく軽微な血尿となり,17例では尿潜血反応が陰性化した。また,再生検を行えた14例では,半月体や糸球体への細胞浸潤といった活動性病変がなくなり,分節状硬化性病変や硝子化,間質線維化といった瘢痕性病変が増加していた。

Table 1. Clinico-pathological findings at onset and burn-out

	onset	burn-out	p
age(y)	31±4 (12~49)	48±8 (32~57)	
years from onset	-	16±8	
urinary protein(g)	1.1±0.2	0.6±0.3	ns
serum Cr(mg/dl)	1.1±0.2	1.5±0.2	p<0.001
24h Cr(ml/min)	86±22	50±17	p<0.001
RBC O~4/vf(case)	0	22	p<0.01
cellular crescent*	17±0.4	0	p<0.016
glom hypercellular*	15±0.3	0.1±0.1	p<0.005
segmental sclerosis*	10±0.3	13±0.3	ns
global hyaliniz*	10±0.3	20±0.3	p<0.028
interstit fibrosis*	0.8±0.2	1.6±0.3	p<0.05

Mean±SD

4) Burned-out formとinactivated

progressor : 血清クレアチニンが進行性に上昇中あるいは末期腎不全に至った progressive-formsの中にも,経過中に尿潜血が陰性化し,再生検所見からも燃え尽きたのではないかと推測される症例(inactivated progressor)が12例みられた。これらの血清クレアチニンの動きをみると(Figure 5), point of no

returnの血清Cr2.0より前に尿潜血が消失した症例があるにもかかわらず,血清クレアチニンは停止することなく上昇し続けていた。

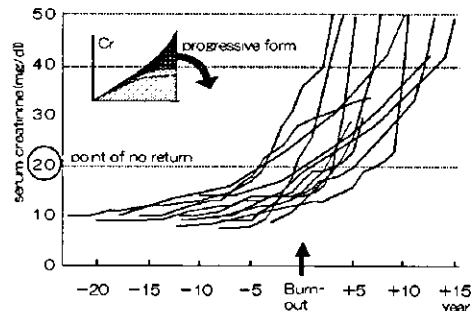


Figure 5 Serum Cr courses of 12 patients of burn-out type progressor

血清クレアチニンの上昇が停止した burned-out formsの22例と,同じく燃え尽きたと考えられたにもかかわらず血清クレアチニンが上昇し続けたinactivated progressorと比較してみると,燃え尽き年齢や罹病期間に関しては差がないが,燃え尽き時の血清Crが高い傾向にあることと,尿蛋白量が前者の $0.6 \pm 0.3\text{g}$ に比べて後者では $1.7 \pm 0.7\text{g}$ と有意に多かった(p<0.001, Table 2)。高血圧の頻度は同じであったが,血圧はそれぞれ, $135 \pm 7/86 \pm 6\text{mmHg}$, $152 \pm 18/90 \pm 8\text{mmHg}$ とinactivated progressorで収縮期血圧が高かった(p<0.004)。

また,両群の高血圧の治療内容を比べると,burned-out formsでは,ACE阻害薬の使用頻度が高く,カルシウム拮抗薬の頻度が有意に低いという傾向がみられた(Table 2)。

Table 2. Clinical finding and treatment of burn-out forms and burn-out progressor

	burn-out (n=22)	inactivated progressor (n=12)	p
burn-out age	48±8 y	47±10 y	ns
Disease duration	16±8 y	19±6 y	ns
s-Cr at burn-out (mg/dl)	1.5±0.2 (1.3~1.8)	1.7±0.3 (1.4~2.3)	ns
ur-protein	0.6±0.3	1.7±0.7	<0.01
Systemic BP	135±7	152±18	<0.004
Diastolic BP	86±6	90±8	ns
anti-HT drugs	17 (77%)	9 (75%)	ns
ACE +/- ARB	13 (59%)	4 (33%)	ns
Ca antagonists	4 (18%)	9 (75%)	<0.05
α-blockers	2 (10%)	4 (33%)	ns

これらは、血清クレアチニンが2.0mg/dlを超えてから6.0mg/dlに達するまで2年6カ月から4年11カ月かかっていたが、inactivated proessorの中でACE阻害薬を使用した4例(破線)は、進行速度のもっとも遅く、ACE阻害薬を使用しなかった例に比べて進行速度はおよそ1/2であった(Figure 6).

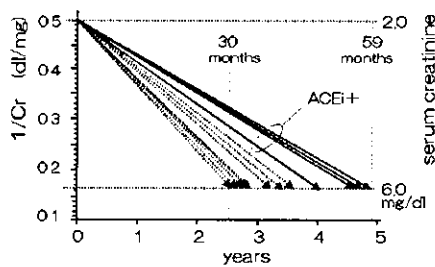


Figure 6 Regression line of the 12 patients with inactive proessor

5) 臨床研究の考案とまとめ: IgA腎症は20歳前後に発症し、その30%が進行することが知られているが、30%は自然緩解する。自然経過あるいはステロイド治療によって疾患活動性が消失しても、残存糸球体への過ろ過が非免疫学的に腎機能低下を引き起こすと考えられている。それでは、血清クレアチニンの上昇をどの程度まで食い止めることができるならば、その後腎機能が低下せず、安心してみていけるのだろうか。

本研究では、燃え尽き例を注目することによって、疾患活動性が完全に消失したにもかかわらず腎機能が低下していく上限の血清クレアチニン値をpoint of no returnとしてとらえた。この点を超えると非免疫学的に腎機能が低下していき、過ろ過や蛋白尿を改善するACE阻害薬やアンギオテンシンII受容体拮抗薬をもってしても進行を止めることは困難と考えられる。この考え方は、治療戦略を立てる上で重要である。

今回のより長期の経過観察から、point of no

returnは一般的な予想より低い血清クレアチニン2.0ではないかと考えられた。ただし、疾患活動性が燃え尽きていけば、この点を超えてもACE阻害薬を服用することで、Cr2.0からCr6.0まで進行する期間を約2倍に遅らせることがもとの考えられた。

D. 考案

厚労省国立病院ネットワーク(HOSP ネット)内に置かれた2000例を超えるIgA腎症のデータベースを作成した。その結果、疾患活動性をほぼ完全に消失せしめても腎機能低下の進行を食い止められなくなる点、すなわち point of no return が血清クレアチニン 2.0mg/dlと、一般の予想以上に低いところに存在することを明らかにした。すなわち、ステロイドや免疫抑制療法などによって IgA 腎症を完全寛解に持ち込めたとしても、破壊を免れた残存糸球体に過ろ過が生じて非免疫学的に腎機能が低下するという 1970 年代からの動物実験が、大規模なデータベースによってはじめて実証された成果は大きいものと思われる。

これまではデータ収集を手作業でパソコンに入力していたが、平成 16 年 10 月 12 日より稼働した当院の電子カルテシステムには、CSV ファイルで出力可能となる書き出し口を、医事会計システム、物流管理システム、輸血システム、検体検査システム、電子カルテ、オーダーリング、看護支援システムに配置した。これにより患者属性の収集が可能となった。

これとは別に、PACS 上にオラクルの環境を設定して、マイクロソフトアクセスと WEB 出力を同時に行う汎用性のデータベースを作成し、CSV 形式で外部記憶媒体に出力可能とした。

当院に導入された富士通社製の電子カルテシステムでは、データの書き出しに際して、項目名を指定して抽出したり、ソートしたりといった汎用データベースでできる編集作業のほ

とんどができない。高価なデータウェアハウスを導入できる病院はかなり少なく、操作が難しい。今後は、プログラムの修正あるいは電子カルテ上で行える抽出機能を組み合わせて必要とするデータの書き出しが可能となるようなシステムの開発が期待される。

現時点ではPACSを利用したこのような汎用性の高いデータベースが、専門的な知識を必要としない医師には扱いやすい。今後は、本研究ばかりではなく、多種類のデータベースを利用しての臨床研究や臨床評価指標のデータ集積に利用する方針である。

今回はオフラインでの症例登録を行ったが、経過観察項目は、尿タンパク、尿潜血、一日尿蛋白量(外来蓄尿)、血清クレアチニン、クレアチンクリアランスの5項目であり、現在、肝臓ネットワーク(通称、Lネット)で行われている登録症例のデータの自動吸い出しは比較的容易に行うことが可能と考えられる。

電子カルテからのデータの自動取り込みは費用の問題が解決されれば、これまでの臨床研究のスピードを格段に速めるものと期待される。

D. 結語

データマイニングは、本来膨大なデータから有益な知識を発掘し、臨床応用や研究に利用することが目的とされる情報処理の新たな手法である。しかし、現実には、電子カルテが導入されても、臨床研究に利用できるデータマイニングは難しく、手作業で行わなければならない。

電子カルテシステムを利用したデータマイニングを臨床研究に使用するには、病院内ならびに病院間でのデータの標準化と、臨床医が目的とするデータを容易に書き出せるインターフェースやデータの自動取り込み機能などが望まれる

F. 研究発表

1) 学会発表

1. IgA 腎症における腎機能の point of no return と ACE 阻害薬の効果について

吉村光弘, 山端潤也, 伊勢拓之, 木田 寛, 和田隆志, 横山 仁

第 47 回日本腎臓学会学術総会, 宇都宮, 5, 27, 2004

2. IgA 腎症の point of no return

吉村光弘, 原章則, 伊勢拓之, 木田 寛, 和田隆志, 横山仁, 佐々木久雄, 山田研一

第 101 回日本内科学会講演会, 東京, 4.2, 2004

3. IgA 腎症に対する ACEi / ARB の尿蛋白減少効果に影響する因子について

吉村光弘, 山端潤也, 伊勢拓之, 木田寛, 国立京都病院 菅原照, 国立札幌西病院 河田哲也, 国立米子病院 丸山啓輔, 黒部市民病院 竹田慎一, 高岡病院 池田謙三, 金沢大学血液浄化部 和田隆志, 横山仁 国立佐倉病院臨床検査科 城謙輔, 臨床研究部 山田研一

第47回日本腎臓学会学術総会, 宇都宮, 5, 29, 2004

4. IgA 腎症の point of no return

吉村光弘,
金沢腎セミナー 金沢, 10.12, 2004

2) 論文

The point of no return during the course of IgA nephropathy

Mitsuhiro Yoshimura, Akinori Hara,
Takuyuki Ise, Hiroshi Kida, Hisao Sasaki,
Takashi Wada, Hitoshi Yokoyama, Ken-ichi
Yamada
Nephrology A104-6, 8, 2003

3. 原著

1. ネフローゼ症候群-発症メカニズムと治療の
最前線 悪性腫瘍に伴うネフローゼ症候群
吉村光弘 内科 94:119-123, 2004

2. 高リン血症

吉村光弘 今日の治療指針 2004 年版
医学書院 東京

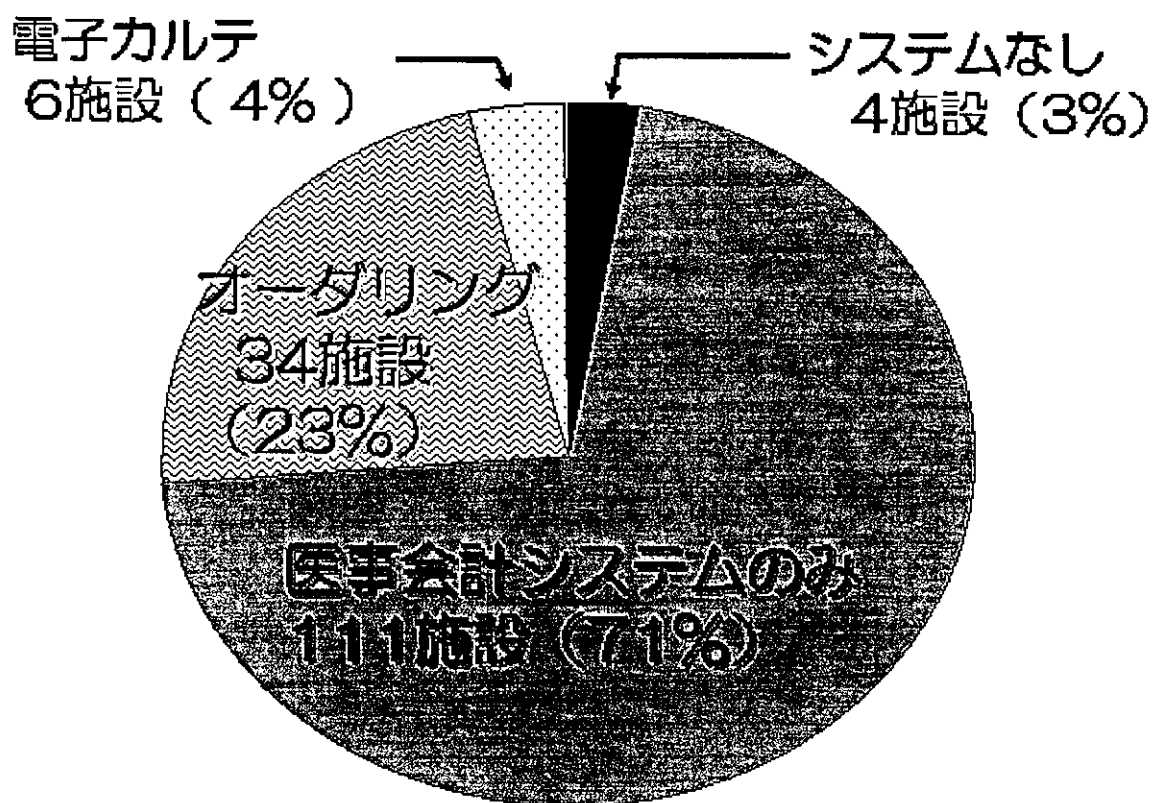


Figure 1 国立病院機構 151施設の現状 (2004年10月時点)

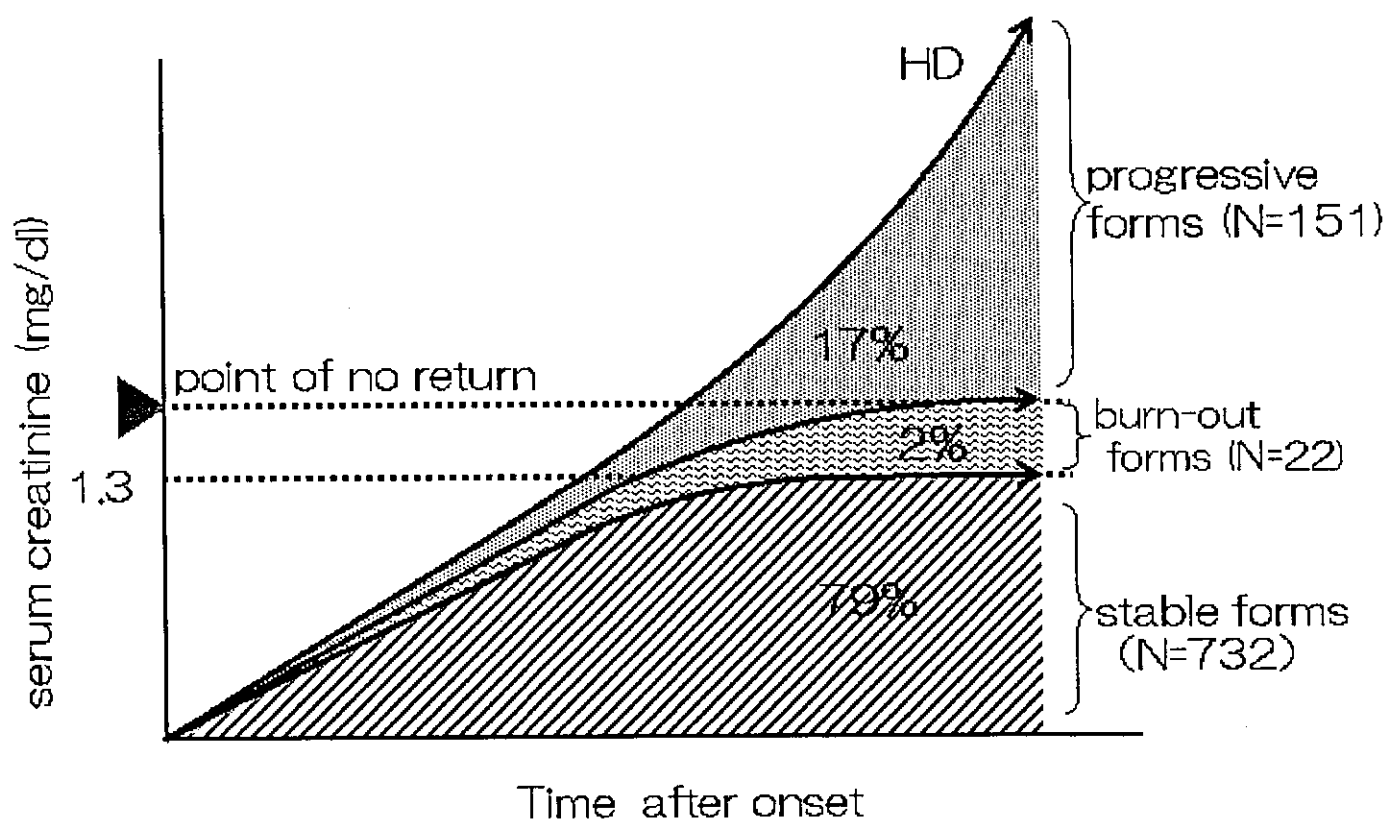


Figure 2. Schematic graphs for the 3 form of serum creatinine

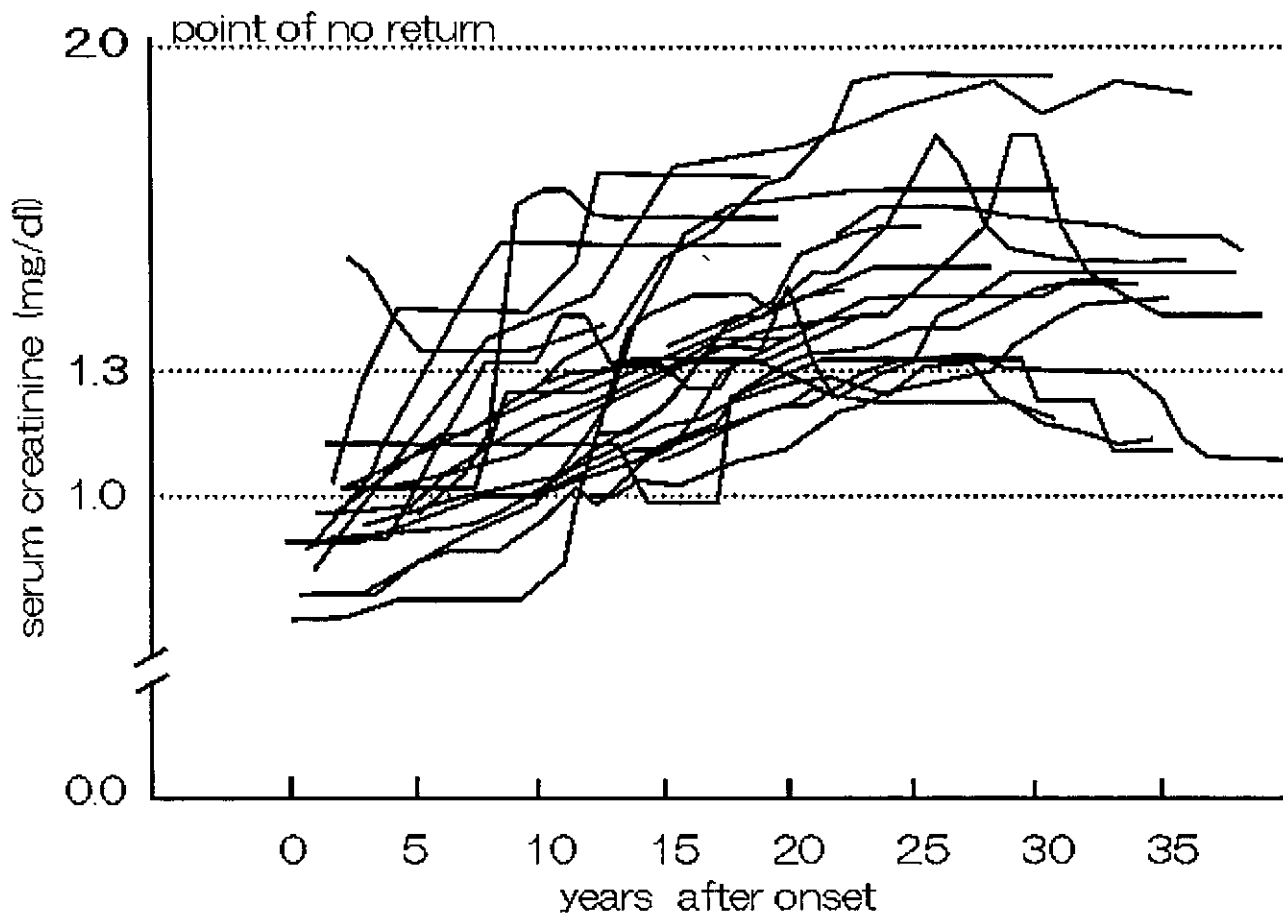


Figure 3. serum creatinine courses in burn-out forms (N=22)

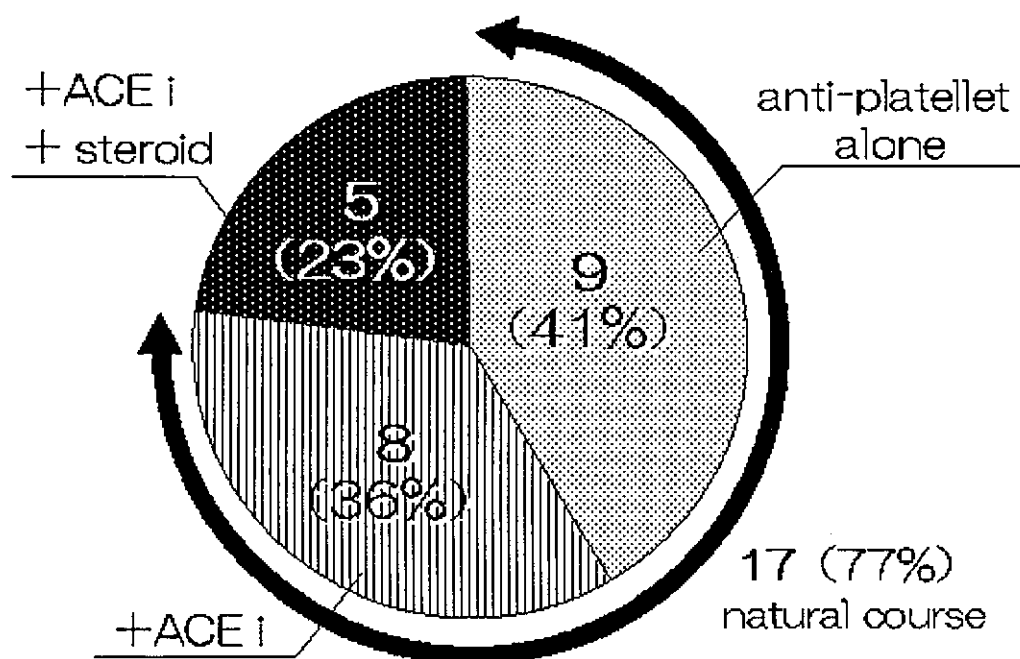


Figure 4. Treatments of burn-out forms (N=22)

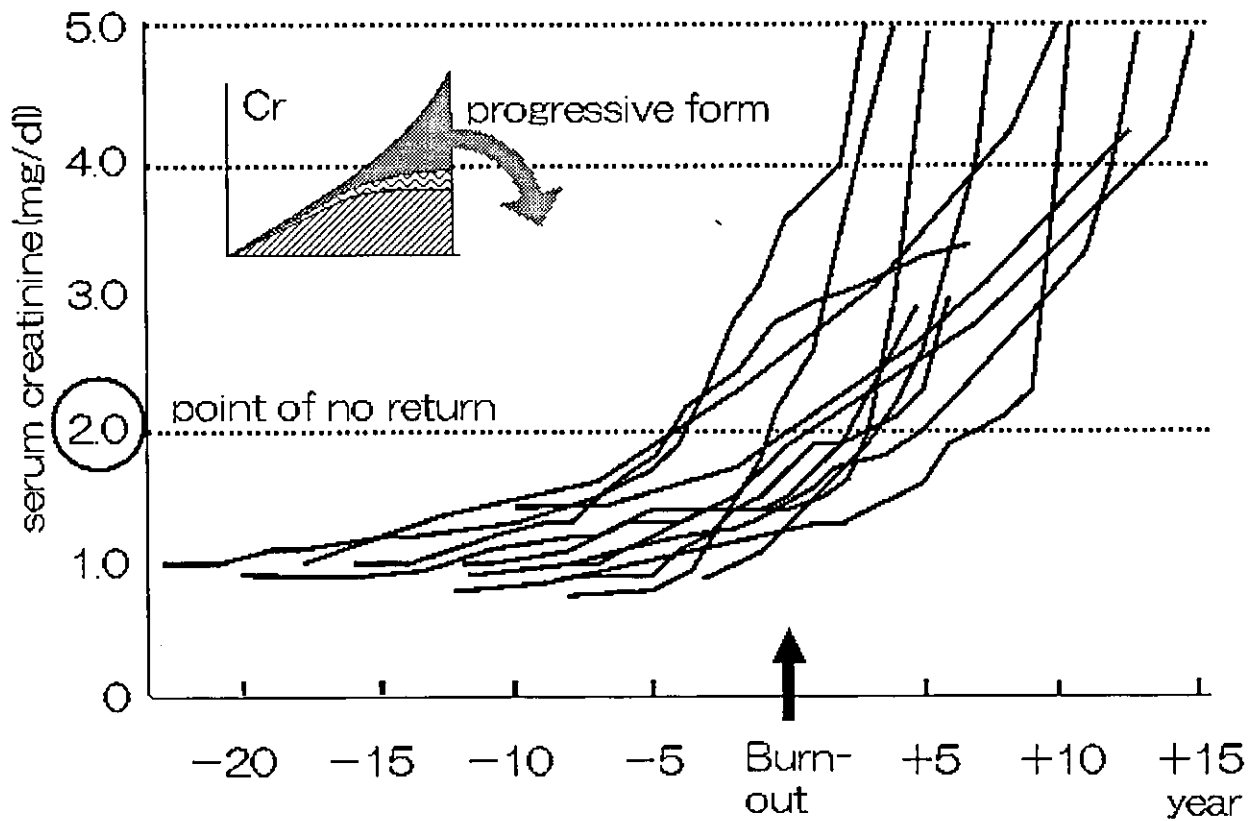


Figure 5. Serum Cr courses of 12 patients of burn-out type progressor

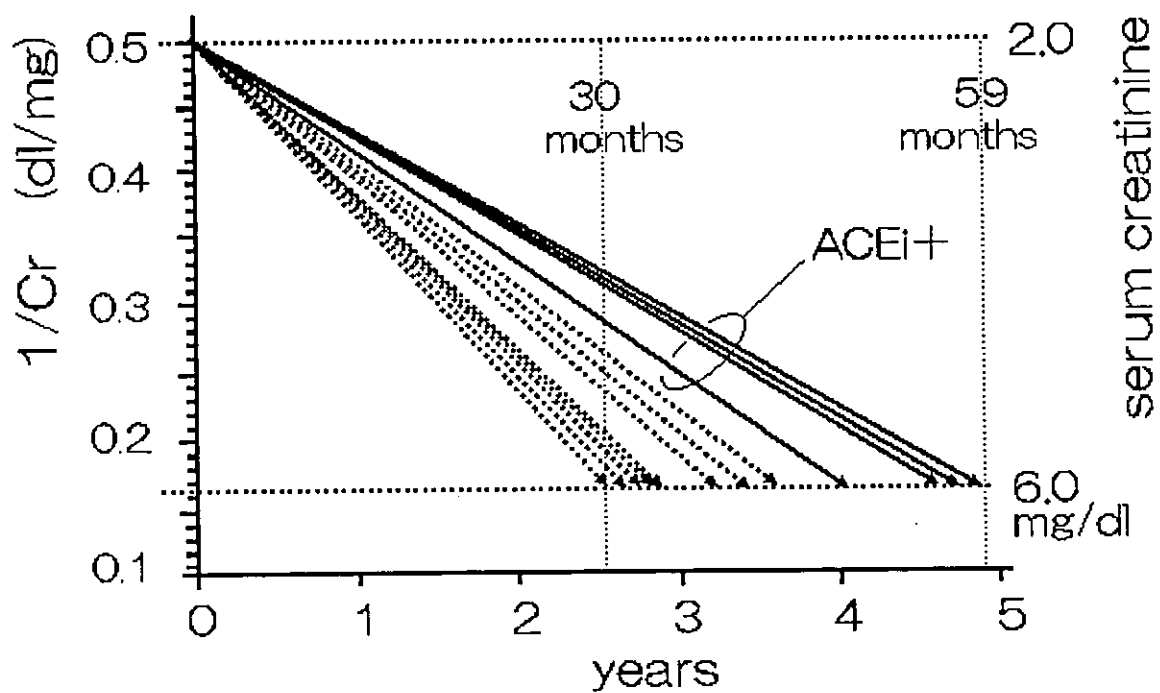


Figure 6. Regression line of the 12 patients with inactive progressor

Table 1. Clinico-pathological findings at onset and burn-out

* score by Andreoli et al.

	onset	burn-out	p
age(y.o)	31±4 (12~48)	48±8 (32~57)	
years from onset	—	16±8	
urinary protein(g)	1.1±0.2	0.6±0.3	ns
serum Cr(mg/dl)	1.1±0.2	1.5±0.2	p<0.001
24h Cr(ml/min)	86±22	50±17	p<0.001
RBC 0~4/vf(case)	0	22	p<0.01
cellular crescent*	1.7±0.4	0	p=0.016
glom. hypercellular*	1.5±0.3	0.1±0.1	p<0.005
segmental sclerosis*	1.0±0.3	1.3±0.3	ns
global hyaliniz.*	1.0±0.3	2.0±0.3	p=0.028
interstit. fibrosis*	0.8±0.2	1.6±0.3	p<0.05

Mean±SD

Table 2. Clinical finding and treatment of burn-out forms and burn-out progressor

	burn-out (N=22)	inactive progressor (N=12)	p
burn-out age	48±8 y	47±10 y	ns
Disease duration	16±8 y	19±6 y	ns
s-Cr at burn-out (mg/dl)	1.5±0.2 (1.3~1.8)	1.7±0.3 (1.4~2.3)	ns
u-protein	0.6±0.3	1.7±0.7	<0.01
Systolic BP	135±7	152±18	<0.004
Diastolic BP	86±6	90±8	ns
anti-HT drugs	17 (77%)	9 (75%)	ns
ACEi +/- ARB	13 (59%)	4 (33%)	ns
Ca antagonists	4 (18%)	9 (75%)	<0.05
α β blockers	2 (10%)	4 (33%)	ns

厚生労働科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）
分担研究報告書

中核病院における病院業務分析に関する検討

分担研究者 鈴木 明彦 盛岡赤十字病院検査部長
研究協力者 阿部 知博 盛岡赤十字病院放射線科第二部長

研究要旨

1. ヒヤリ・ハット報告数について
 - 1) ヒヤリ・ハット報告数は勤続年数16年以上の職員で有意に増加していた。
 - 2) 月によるヒヤリ・ハット報告数の平均値の比較では1月、5月、10月、12月に有意に減少していた。
 - 3) 曜日によるヒヤリ・ハット報告数の平均値の比較では水曜日に有意に増加していた。
 - 4) 時間帯によるヒヤリ・ハット報告の日内変動では10:00台、16:00台に有意に増加していた。
2. 職員毎の各エラー分布における検討：混注確認エラー・ボトル読み取りエラー・患者確認エラーの中央値を超えたグループ及び外れ値を取るグループの分析
 - 1) 混注確認エラー数が中央値を超えたグループおよび外れ値を取るグループのパーティション分析では点滴業務量が多くなることでエラーが増加する他、勤続年数・職員の年齢で層別された。
 - 2) ボトル読み取りエラーの中央値を超えたグループ及び外れ値を取るグループのパーティション分析では勤続年数が長い場合にエラー数が増加する他、総実施件数・点滴業務量・職員の年齢、累計ログイン時間・注射件数で層別された。
 - 3) 患者読み取りエラーの外れ値を取るグループのパーティション分析では勤続年数の長いグループでエラーが多くなる他、累計ログイン時間・職員の年齢・総実施件数で層別された。
3. 月・曜日・時間帯による混注確認エラー・ボトル読み取りエラー・患者確認エラーの変動の検討
 - 1) 月別平均値による混注確認エラーでは2月、4月、8月に有意に増加していた。
 - 2) 月別平均値によるボトル確認エラーでは2月に有意に増加していた。
 - 3) 月別平均値による患者読み取りエラーでは2月、3月、5月、6月と他の月との間に有意差が見られた
 - 4) 曜日別平均値による混注確認エラーでは水曜日に有意に増加していた。
 - 5) 曜日別平均値によるボトル読み取りエラーでは木曜日、金曜日に有意に増加していた。
 - 6) 曜日別平均値による患者読み取りエラーでは日曜と木曜に有意に少なかった。
 - 7) 時間帯別平均値による混注読み取りエラーでは9:00台、17:00台に有意に増加していた。
 - 8) 時間帯別平均値によるボトル読み取りエラーでは9:00台、10:00台、19:00台に有意に増加していた。
 - 9) 時間帯別平均値による患者読み取りエラーでは6:00台、9:00台、10:00台に有意に増加していた