

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）  
（分担研究報告書）

全国がん登録と連携した臓器がん登録による大規模コホート研究の推進及び  
高質診療データベースの為のNCD長期予後入力システムの構築に関する研究

（研究分担者：宮田 裕章 東京大学大学院医学系研究科 医療品質評価学講座 教授）  
（研究協力者：高橋 新 慶應義塾大学医学部 医療政策・管理学教室 助教）

研究要旨

本研究では、NCDへの臓器がん登録の移行に関連して検討が必要な「新規症例（システム開発と領域拡大）」「過去データの取り扱い」「フォローアップ」「データ活用」の視点で内容をまとめ、今後新規参画する領域への応用について考察する。新規領域については、高額医薬品登録が関連学会承認のもとシステム構築を進めた。平成27年度より症例登録を開始した肝癌登録では、NCD上で2回目の調査を終え、NCD移行前の実績を低下させることなくNCDでの症例登録が行われている事が確認された。平成29年度には、フォローアップ入力における効率化に関する取り組みとして、フォローアップ入力に関するメール送信機能の構築、肝癌領域における入力効率化を目的とした入力画面改修の2つに関して研究を進めた。これらのシステム構築は平成29年度内に完了見込みであり、完了次第実運用を開始予定となっている。またデータ活用も領域毎に既に行われており、臓器がん登録としての社会的責任をNCD移行後も変わらずに継承できていると考えられる。

A. 研究目的

日本には各学会が主導する様々な臨床データベースが存在する中で、患者の視点に基づいた良質な専門医制度を根拠に基づいて確立するため多くの臨床学会が連携してNational Clinical Database (NCD)が2010年4月に設立された<sup>1)</sup>。NCDでは共通調査票に基づいた体系的なデータ収集を行っており2017年4月時点では約5,000施設が参加し、900万症例以上の症例情報が集積している。NCDは専門医制度と連携した臨床データベースとしては世界最大規模である。また臓器がん登録は、乳癌登録、膵癌登録、肝癌登録の領域において学会・研究会が中心となって全国規模で実施されており、癌の診断や治療法などの方針を確立することを目的に実施されている<sup>2-6)</sup>。

本研究では、平成27年度の研究として、膵癌登録<sup>4)</sup>および乳癌登録<sup>7)</sup>、肝癌登録<sup>8)</sup>におけるNCDへの移行事例についてまとめる。また、平成28年度の研究として、現在社会的に注目されている肺癌治療薬でもある免疫チェックポイント阻害薬に関するデータベース構築に向けた検討及び平成27年度に新規参画となった肝癌登録の症例登録状況についてまとめる。更に、平成29年度の研究として、フォローアップ入力における効率化に関する「フォローアップ入力に対する施設へのメール送信機能」「肝癌領域における入力効率化を目的としたフォローアップ画面改修」の取り組みについて報告する。

B. 研究方法

移行事例については、既にNCD上で症例登録を開始している膵癌登録および乳癌登

録、肝癌登録の各領域における「過去データの取り扱い」「新規症例登録設計」「フォローアップ」「データ活用」の事例についてまとめる。平成28年度に実施した新規領域拡大については、日本肺癌学会や日本癌治療学会といった関連学会が合同で承認した「免疫チェックポイント阻害薬データベース」の構築についての検討内容を取りまとめる。肝癌登録の症例登録状況については、肝癌登録としてNCD移行後の最初の調査データの検証を行った結果を取りまとめる。平成29年度については、NCDシステム内で実装する臓器がん登録におけるフォローアップ入力に関するシステム構築となる。新たにメール送信機能を構築し、既存の入力画面の改修によって入力効率化を目的とした入力画面の改修を行う。

（倫理面への配慮）

NCD事業は、東京大学医学系研究科倫理委員会および東京大学医学部附属病院における個人情報の取り扱いに関する倫理審査、日本外科学会倫理委員会において承認されている。

C. 研究結果

1. 平成27年度の取り組み(移行事例)

1-1 膵癌登録

膵癌登録は、NCDへ手術症例・非手術症例のデータ入力を2011年より開始し、従来の方法と並行して症例登録を実施している。年5,000以上の症例が登録されており、登録された症例の大部分が手術症例となっている。膵癌登録の新規登録では、症例の個人情報を暗号化する方法が採用されている。

尚、膵癌登録では、並行実施している従来の膵癌登録のNCDへの統合が現在検討されている。また、非手術症例の登録およびフォローアップ率が課題となっている。

### 1-2 乳癌登録

乳癌登録は、2012年よりNCD上でのデータ入力開始となった。過去データについては、2004年から2011年の登録症例の内、施設診療科の了承を得られた24万症例弱がNCDへ移行されている。フォローアップは、死亡、再発、5年、10年、15年の情報を従来の仕組みで既に集まっていたデータに加える形で、NCDシステム上で収集している。乳癌登録では、乳癌学会予後解析小委員会の承認を受けた学会所属の医師の研究計画をもとに分析を相談し、NCDより解析委託を受けた東京大学医療品質評価学講座を交えて結果を回答している。既に登録されたデータを用いて「BMIと再発・死亡リスクとの関連」「術前化学療法が乳癌バイオマーカーに及ぼす影響」「若年性乳癌の予後解析研究」「リンパ節転移陽性、ER陽性、HER2陰性乳癌における術後補助化学療法の臨床的意義」「検診発見乳癌の年次変化と生物学的特徴」など多くの研究が実施されている。

### 1-3 肝癌登録

肝癌登録は、2015年の新規症例登録開始を目処に移行準備が進められている。肝癌登録では、新規登録、フォローアップ、年次報告作成の3点が移行計画に含まれている。新規登録は、肝癌研究会、臨床かつ肝癌登録の実務を担当する医師を中心に仕様を取りまとめた。項目定義以外にも、入力の操作感といった細部まで検討を進めており、実務者にとってはより入力しやすいシステムになるよう工夫されている。フォローアップについては、追跡調査対象となる過去データをNCDへ移行するために既存のシステムから抽出する作業および、暗号化されたデータの取扱いについて時間を要した。年次報告に関しては、これまでの内容と相違の無いようNCD側でデータの検証および再現作業が継続して行われている。NCD側での報告書再現作業には、過去の報告書作成に関する手順プログラムを用いることが困難であったため、一からの検証作業となった。

尚、肝癌登録では、新規登録症例の個人情報暗号化方法として、膵癌登録で実施されている暗号化を参考にしたプログラムを実装し、フォローアップ方法については、これまで2年毎に実施していた調査を毎年行えるよう乳癌登録システムのフォローアップを参考にシステム構築されている。

## 2. 平成28年度の取り組み

### 2-1 免疫チェックポイント阻害薬データベースの構築

革新的な医薬品及び医療機器が実用化される一方で、症例によってその効果や費用の程度は様々である。2015年12月に効能・効果が追加承認された、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対するオプジーボは1患者における年間費用が3,500万円とされている。日本では、追加承認された非小細胞肺癌の患者数は年間10万人強と推計されており、実際にオプジーボ対象となる症例を5万人程度と仮定した場合、1年間で1兆7,500億円もの費用になる試算となる<sup>9)</sup>。しかし、必ずしも5万人がオプジーボに対して有効な反応を示すわけではなく、真に反応を示す症例は投与例のうち2～3割程度と推測されているが、真の適応症例を評価し判断することは出来ていない。適切な投与症例を迅速に評価し判断するためには、NCDなど臨床データベースを用いて臨床におけるがん情報を収集し実態を把握することが有用と考えられる。

今後、同効能の薬剤承認が増えることが見込まれる中で、免疫チェックポイント阻害薬データベースの構築によって、薬剤の使用の実態を捉えながらその効果を把握することは重要な取組みとなる。

### 2-2 システム構築に向けた検討

免疫チェックポイント阻害薬の臨床現場における使用の実態把握を目的としたデータベースの構築は、対象となる疾患に関連する日本肺癌学会および日本癌治療学会といった関連学会合同での取組として承認され、現在研究計画の作成から登録項目や登録フローといった実運用面についても検討が進められ、学会と企業との連携によって実現されることが計画されている。

### 2-3 肝癌登録の症例登録状況

肝癌登録は、日本肝癌研究会が主体となって実施されている症例登録事業である。NCD移行後は2010年から2011年の2年間の症例を対象として、平成27年12月より登録が開始となり、翌年6月にNCD移行後の第1回目調査(肝癌登録では通算21回目)を滞りなく終えることが出来た。

NCD移行前は参加施設が約480施設、症例登録数が約20,000例であった<sup>10)</sup>。NCD移行後の参加施設は約500施設、症例登録数は約22,000例と増加傾向であった。また、登録症例の約3分の2が非手術症例となっており、内科系の協力を多く得られている点について肝癌登録の特徴となっている。内科・外科の協力体制によって、NCD移行後も登録規模を落とすこと無く事業を継続することが出来ている。

<p><b>2-4 新規調査回への対応</b>  第1回目の調査が滞りなく行われ、平成28年9月より2012年から2013年症例を対象としたNCD移行後の第2回調査(肝臓登録では通算22回目)が行われている。NCD移行後2回目の調査では、1回目とほぼ同様の調査項目を用いたため、システム開発(修正)を短期間で済ませることが可能であった。</p> <p><b>2-5 秘密保持契約による登録データの活用</b>  NCDデータの活用はこれまでも2つの方法で実現されてきた。1つ目は、学会で承認された研究計画をNCDへ解析依頼する方法である。この方法は、研究者とNCDが連携しNCDによって解析された結果を研究者へ返す手順となっている。2つ目は、学会を通して承認された研究計画についてNCDと秘密保持契約を結ぶ方法である。この方法ではNCD側でサポートを行いつつ、研究者自らが解析を行う手順となる。NCDデータは研究者が直接解析出来ないといった問合せを受ける事もあるが、秘密保持契約によって研究者が研究計画に沿って解析を行うことが可能となっている。肝臓登録においても、領域担当者が秘密保持契約によるデータ活用について前向きに検討されている。</p> <p><b>3. 平成29年度の取り組み</b></p> <p><b>3-1-1 メール送信機能の構築</b>  NCDシステム上では「乳癌登録」「膵癌登録」「肝臓登録」の3領域が臓器がん登録の症例登録を行っている。臓器がん登録領域では、NCDにおける専門医制度と連携した症例登録とは異なり、各学会または研究会が参加施設を募って症例登録を実施している事が特徴である。このような臨床データベースにおいては、正確な症例情報の登録が求められる一方で、どの程度の症例がカバーされているか(悉皆性)についても重要となる。偏った登録は、そのデータベースを活用しそこから得られるエビデンスにも偏りが生じる可能性がある。過去には海外において成績が良くない症例をデータベースに登録していない可能性について報告されている例もあり、適切なエビデンスの創出には元となるデータの質(正確性・悉皆性)が担保されている事が重要となる。専門医制度と連携された症例登録に関しては、95%以上の登録率を担保することが可能であるものの、参加を募った施設を対象とする症例登録における入力率向上については臓器がん登録のどの領域においても重要な課題となっている。特にがん登録において重要な情報は生存情報となる。今回、これらの情報を効率的に収集することが可能となるシステム構築について進めた。</p>	<p><b>3-1-2 システムの概要</b>  本研究で構築するシステムは、予後調査(フォローアップ)入力対象となる症例を有する施設診療科に対し、入力案内(内容は取り扱う領域によって変更可)となるメールを送信する機能である。</p> <p><b>3-1-3 システム構築の進捗</b>  メール送信機能は、乳癌領域において先行して実施される予定である。乳癌領域では、2017年8月までに関係者間でのシステム仕様(メール本文、送信時期、送信先)に関する協議を行った後、システム構築を開始した。8月末より構築されたシステムを用いて試験運用を開始し、2017年内に評価および改修を行った後、本番環境をリリースする予定となっている。</p> <p>尚、本システムについては他領域への応用が可能なようシステム構築されている。その為、臓器がん登録領域における生存調査の他に、がん登録以外のNCD症例登録システムにおいても活用する事が可能な横断的なシステムとなっている。</p> <p><b>3-2-1 入力効率化を目的とした改修</b>  前述の通り、臓器がん登録では入力率向上、特にフォローアップの入力は重要なものとなる。今回、フォローアップ対象症例に関するメール送信機能に加え、フォローアップにおける症例登録が容易になるシステム改修も並行して行った。</p> <p><b>3-2-2 システム改修の概要</b>  従来のNCDにおけるフォローアップ入力は、入力タイミング(例：1年後、5年後、10年後、死亡、再発など)に応じたタブ表示で入力を行うものであった。本研究で改修するシステムは、タブで表示していた入力方式から、一つの画面上で縦にスクロールする方法へと変更するものである。タブ表示では表示されているタブに気付かない(又は入力の必要性を把握していない)可能性について考えられた為、縦へのスクロール型が検討された。</p> <p><b>3-2-3 システム構築の進捗</b>  フォローアップ入力画面の改修は、肝臓登録において先行して実施される予定となっている。肝臓登録では、2017年夏に行われた関係者間の打合せにおいてフォローアップ入力に関する改修の依頼があり、2017年9月頃よりシステム改修を実施した。2018年1月からのリリースを予定しており、現在肝臓登録側との最終調整を進めている状況である。</p> <p>尚、本システムについても他領域への応用が可能なようシステム構築されている。入力内容によってはタブ表示のほが入力の都合が良い可能性も考えられる、「負担の少ない入力画面」を考慮した選択肢の1つとして、がん登録以外のNCD症例</p>
--	---

登録システムにおいても活用する事が可能な横断的なシステムとなっている。

#### D. 考察

日本におけるがん診断や治療方法の根拠となる情報源である各種臓器がん登録情報は、各学会等が目的に沿った登録フォーマットを構築してきた。平成27年度研究で検討対象とした膵癌登録および乳癌登録では、これまでの登録形式を踏襲しつつより良いシステムになるよう十分に検討され運用が開始されている。肝癌登録においても、肝癌研究会とNCD事務局とが何度も検討を重ね、膵癌登録や乳癌登録のNCDシステム設計を参考にしながら実務者が入力しやすいシステムとなるよう工夫されており、臓器がん登録のNCD移行は順調に行われている。新規症例登録に関しては、項目数や親子関係などの定義によって作業工数は左右されるものの、NCD移行については柔軟に対応可能な分野であると考えられる。NCD移行に際し最も難航する作業は、これまでに蓄積された過去データの移行と考える。過去データについては、NCD移行後もフォローアップとして引続き利用する必要があるため、従来の蓄積されたシステムから適切に抽出することが重要となる。

平成28年度研究で対象とした免疫チェックポイント阻害薬データベースについては、薬剤の価格や使用方法が社会的注目を集めており関連する学会が合同でデータベース構築を検討する先進的な取り組みとなっている。これまでの縦割りのデータベース設計から領域横断的なデータベース設計を行うことで、専門家の連携体制による効率的なシステム構築が可能なものとなる。また、これらシステム構築のノウハウは他領域への応用も可能となる。その為、今回新規参画となる免疫チェックポイント阻害薬データベース構築を皮切りに、各領域による合同データベース事業の取り組みが期待される。平成27年度に新規参画となった肝癌登録においては、NCD移行後も登録規模を落とすことなく症例登録が行われた。この背景には、日本肝癌研究会によるイニシアチブ、内科系および外科系医師の登録事業に対する理解と努力であると考えられる。肝癌登録では、登録症例の多くのが非手術の内科系症例であり、肝癌登録の成功によってNCDにおける内科系領域拡大への礎となることが期待できる。

平成29年度研究では、臓器がん登録における入力率の向上及び入力のしやすさという点から領域横断的なシステム構築を行った。領域横断的なデータベース設計を行うことで、効率的なシステム構築が可能なものとなる。また、これらシステム構築のノウハウは他領域への応用も可能なものである。その為、メール送信機能およびフォローアップ入力画面の改修については、各領域への展開が期待されるものである。

#### E. 結論

これまでNCDへ移行された各種臓器がん登録において、過去データの取り扱いなど検討と作業に時間を要する工程はあるものの、新規症例登録およびフォローアップの実施は順調に運用が開始されている。またデータ活用も既に行われており、臓器がん登録としての社会的責任をNCD移行後も変わらずに継承できていると考えられる。新規では、学会合同データベースといった新たな取組が検討され、これらは社会においても注目される取組となる。より一層の入力を促すためにはシステム面でのサポートも重要となる。平成29年度はフォローアップ入力に関するメール送信機能および入力画面の改修について研究を進めた。乳癌および肝癌における先行運用であるが、他領域への応用が可能なものである。効率的な入力システムの構築によって適切な症例情報入力へと繋がり、適切なエビデンスの創出につながる事となる。

#### (参考)

- 1) 一般社団法人National Clinical Database:NCDについて. <http://www.ncd.or.jp/about/>(Access 2017-12-27)
- 2) 新倉直樹. あらたな研究・診療体制NCD-乳癌登録データを用いた臨床研究と今後の展望. 医学のあゆみ. 261(5);545-549. 2016.
- 3) 隈丸拓, 徳田裕, 宮田裕章. NCDデータの利活用と乳癌登録における展望. 乳癌の臨床. 31(6);487-494. 2016.
- 4) 日本膵臓学会HP <http://www.suizou.org/>(Access 2017-12-27)
- 5) Kudo M, Namiki I, Ichida T, Ku Y, Kokudo N, Sakamoto M, Takayama T, Nakashima O, Matsui O, Matsuyama Y, The Liver Cancer Study Group of Japan. Report of the 19th follow-up survey of primary liver cancer in Japan. Hepatology Research. 46(5);372-390.
- 6) 国立がん研究センター臓器がん登録 [http://ganjoho.jp/public/qa\\_links/dictionary/dic01/zokibetsugantoroku.html](http://ganjoho.jp/public/qa_links/dictionary/dic01/zokibetsugantoroku.html)(Access 2017-11-1)
- 7) 日本乳癌学会HP <http://jbcs.gr.jp/men/>(Access 2017-12-27)
- 8) 日本肝癌研究会HP <http://www.nihon-kangan.jp/>(Access 2017-12-27)
- 9) 財政制度等審議会 財政制度分科会 議事要旨等 平成28年4月4日提出資料. 資料1-2 癌治療のコスト考察; 特に肺癌の最新治療について [http://www.mof.go.jp/about\\_mof/councils/fiscal\\_system\\_council/sub-of\\_fiscal\\_system/proceedings/material/zaiseia280404/02.pdf](http://www.mof.go.jp/about_mof/councils/fiscal_system_council/sub-of_fiscal_system/proceedings/material/zaiseia280404/02.pdf) (Access 2016-11-10)

10) 工藤正俊, 泉並木, 市田隆文, 具英成, 國土典宏, 坂元亨宇, 高山忠利, 中島収, 松井修, 松山裕, 田村利恵, 前原なつみ, 上妻智子. 第19回 全国原発性肝癌追跡調査報告(2006 ~ 2007) 日本肝臓研究会 肝臓. 57(1);45-73. 2016.