

令和元年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）
分担研究報告書

医療データベースを活用した診療ガイドラインの推奨度決定手法に関する研究
(19IA2024)

診療ガイドライン作成方法論からみた、Big Data からのエビデンス抽出と推奨決定方法（国際、国内文献レビューも含めて）

研究分担者 畠山洋輔 東邦大学医学部社会医学講座・助教

研究要旨

本研究は、診療ガイドラインの作成におけるビッグデータの活用に関する知見の蓄積状況を明らかにすることを目的とした。

医学文献データベース「PubMed」を用いて、「診療ガイドライン」と「ビッグデータ」に関する文献を抽出し、それらの文献からビッグデータと診療ガイドラインの作成、普及・導入・活用、評価についてどのように検討しているかについて、文献学的に分析した。

検索により 155 件の文献がヒットし、スクリーニングの結果、30 件の文献が検討対象となった。検討対象となった文献について診療ガイドラインとの関連を調べたところ、重複を含み、診療ガイドラインの作成に関する文献が 18 件（60.0%）、普及・導入・活用に関する文献が 5 件（16.7%）、評価に関する文献が 12 件（40.0%）、そして、診療ガイドラインそれ自体が 2 件（6.7%）であった。

内容としては事例報告が多く、ビッグデータと診療ガイドラインとの関連について体系的に検討していた文献は見られなかったものの、その事例からは、RCT や他のエビデンス同様にビッグデータから得られたエビデンスを診療ガイドライン作成に用いることができること、ビッグデータを活用した診療ガイドラインの効果について検討できること等が示された。

今後はこれらの事例に基づいた診療ガイドラインとビッグデータとの関連が体系的に検討されることが期待される。

A. 研究目的

米国医学研究所 (Institute of Medicine; IOM, 元 National Academy of Medicine) は、診療ガイドラインを「エビデンスのシステマティックレビューと、複数の選びうるケアの選択肢についての益と害に関する評価

に基づいて作成される、患者のケアを最適化することを目的とした推奨を含む文書である」と定義する。Evidence Based Medicine (EBM) の考え方に示されるエビデンスのレベルにおいて、最上位に位置づけられるのは複数の Randomized Controlled Trial (RCT)

に基づくメタアナリシスであり、それに続くのが個別の RCT である。臨床試験に基づくエビデンスが診療ガイドラインの作成において重視されてきた。(Institute of Medicine (IOM). Clinical Practice Guidelines We Can Trust. National Academies Press. 2011.)

近年注目され、活用の範囲を拡大してきたビッグデータは、EBM のエビデンスレベルの枠組みでは観察研究であり、RCT やそれに基づくシステマティックレビューの下位に位置づけられる。しかし、ビッグデータという字義通り膨大なデータを、従来の相対的に規模の小さい観察研究と同列で扱うべきなのか、それともまた別のレベルと考えるべきなのか答えは出ていない。これは診療ガイドラインの作成においても同様である。

本研究は、診療ガイドラインの作成におけるビッグデータの活用に関する現在までの知見の蓄積状況を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

診療ガイドラインとビッグデータとを含む文献の系統的な文献調査を行った。「診療ガイドライン」、「ビッグデータ」をキーワードとし、アメリカの国立医学図書館内の国立生物工学情報センターが運営する医学文献検索エンジンの「PubMed」を用いて文献の検索を行った(2019年8月15日)。

収集した文献について、タイトル、抄録、キーワードから、ビッグデータと診療ガイドラインの関係を論じている文献を抽出し、次に本文を読み、診療ガイドラインの作成、普及、活用、評価にビッグデータを活用する内容が記述されている文献を選定した(ス

クリーニング)。

選定した文献から、診療ガイドラインとビッグデータに関わる記述を抽出した。

(倫理面への配慮)

なお、本研究は、既刊文献を対象とした系統的文献調査であり、倫理審査を必要としない。

C. 研究結果

検索の結果、155 件の文献がヒットした。スクリーニングの結果、30 件の文献が検討対象となった。

検討対象となった文献について、診療ガイドラインとの関連を調べたところ、重複を含み、診療ガイドラインの作成に関する文献が 18 件 (60.0%)、普及・導入・活用に関する文献が 5 件 (16.7%)、評価に関する文献が 12 件 (40.0%)、そして、診療ガイドラインそれ自体が 2 件 (6.7%) であった。なお、診療ガイドラインとして抽出されたのは、急性胆管炎・胆嚢炎に関する日本の診療ガイドラインである「Tokyo Guidelines 2018」であった。

Chew らは、診療ガイドラインとビッグデータとの関連を包括的に論じる中で、診療ガイドラインとビッグデータの関係について、(作成における)治療に関する効能と効用の統合、(活用における)精密医療 Precision Medicine との統合、(評価における)診療ガイドラインの質と適合性の持続的評価、医療システムの効率性とコストコントロールの 4 点にまとめている。(Chew SY, Koh MS, Loo CM, Thumboo J, Shantakumar S, Matchar DB. Making Clinical Practice Guidelines Pragmatic:

How Big Data and Real World Evidence Can Close the Gap. *Ann Acad Med Singapore*. 2018 Dec;47(12):523-527.)

診療ガイドラインの作成に関する言及を行う文献のうち、Misra は、診療ガイドライン作成において、RCT とビッグデータ（リアルワールドエビデンス）がともに検討される中で、ビッグデータが RCT から得ることのできなかつた介入の益を明らかにしたことを紹介している。（Misra DP, Agarwal V. Real-world evidence in rheumatic diseases: relevance and lessons learnt. *Rheumatol Int*. 2019 Mar;39(3):403-416.）

診療ガイドラインの普及・導入・活用に関する言及を行う文献は少なかったが、Groenhouf らは、診療ガイドラインに基づくアドバイスを電子医療記録 Electronic Health Records に組み込んだコンピュータを用いたリアルタイムの意思決定支援システムの開発について報告している。

（Groenhouf TKJ, Rittersma ZH, Bots ML, Brandjes M, Jacobs JJL, Grobbee DE, van Solinge WW, Visseren FLJ, Haitjema S, Asselbergs FW; Members of the UCC-CVRM Study Group. A computerised decision support system for cardiovascular risk management 'live' in the electronic health record environment: development, validation and implementation-the Utrecht Cardiovascular Cohort Initiative. *Neth Heart J*. 2019 Aug 1. doi: 10.1007/s12471-019-01308-w.）

診療ガイドラインを活用したことの評価に関連して、Nordqvist らは、診療ガイドラインの遵守を評価することにビッグデータを用いる意義があることを示している。

（Nordqvist O, Lönnbom Svensson U, Brudin L, Wanby P, Carlsson M. Adherence to risk management guidelines for drugs which cause vitamin D deficiency - big data from the Swedish health system. *Drug Healthc Patient Saf*. 2019 Mar 22;11:19-28.）

D. 考察

診療ガイドラインとビッグデータの関連について系統的文献調査を行った。文献数が少なくなることが想定されたため、今回の検索では作成方法に関する文献だけに限定するのではなく、診療ガイドラインと関連する文献を広く拾うこととして実施した。しかし、それでも文献数は 30 件と少なく、また、内容についても事例報告に留まっており、体系化された報告は認められなかった。

診療ガイドラインの作成におけるビッグデータの活用としては、ビッグデータから得られたエビデンスを RCT や他のエビデンスと同様に推奨の根拠として用いることが示されていた。また、診療ガイドラインの活用の評価としてビッグデータが活用されることが指摘されており、ビッグデータを活用した診療ガイドラインの作成、エビデンスの創出の循環の可能性を見て取ることができた。ただし、事例の報告が多くを占める現状は、ビッグデータから得られたエビデンスを用いた診療ガイドライン作成の方法論が検討される前の段階にあると考えられる。特に、従来の観察研究とは異なる字義通り膨大なデータについて、診療ガイドライン作成においてどのように評価すべきか十分な検討が求められるだろう。

今回の検索では文献数が少なかったが、2018年のMehtaらのビッグデータに関する系統的文献研究においても、PubMed由来のビッグデータに関連する文献が23件と少なかったことと一致している。2019年にPubMedの索引後(MeSH term)に「Big Data」が設定されたことや、近年のビッグデータを用いた取り組みが盛んになっていることを踏まえると、今後この数は増加することが想定される。その中で、診療ガイドラインの作成に関する知見の蓄積が進むと考えられる。(Mehta N, Pandit A. Concurrence of big data analytics and healthcare: A systematic review. *Int J Med Inform.* 2018 Jun;114:57-65.)

また、検索語として、ビッグデータと関連して頻出するリアルワールドデータ、リアルワールドエビデンスを含めることで、関連した文献をより網羅的に集めることができると想定される。アメリカの食品医薬品局(Food and Drug Administration; FDA)は、薬品等の申請の際のリアルワールドデータ、リアルワールドエビデンスの利用方法に関するガイドを示しており、これに関連した文献を広く抽出することができると期待される。この点は今後の課題としたい。

E. 結論

診療ガイドラインとビッグデータに関する文献に対する系統的文献調査から、両者の関係に関する検討は事例報告を行う文献が多く、作成方法に対する系統的な検討は行われていないものの、ビッグデータを用いた診療ガイドラインの作成、評価の事例が示されており、今後の体系化が期待される領域であることが明らかになった。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

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

研究実施日程

研究実施内容	実 施 日 程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
畠山洋輔			先行	研究	収集		海外 渡航 (情報 収集)	情報	整理		分析	

(注) 研究代表者、研究分担者別に作成すること



作成方法論から見たBig Data活用について

畠山洋輔

東邦大学医学部社会医学講座公衆衛生学分野

yosuke.hatakeyama@med.toho-u.ac.jp

2019年12月17日(修正版)

日本医療機能評価機構

目次

1. 「Big Data」とは
2. Guidelines International Network Conference 2019
3. Schünemann教授によるBig Dataと診療ガイドライン
4. エビデンスとしてのBig Data(観察研究)の扱い
5. 「Big Dataを用いた診療ガイドラインの作成・普及・評価:システマティックレビュー(仮)」の進捗



目次

1. 「Big Data」とは
2. Guidelines International Network Conference 2019
3. Schünemann教授によるBig Dataと診療ガイドライン
4. エビデンスとしてのBig Data(観察研究)の扱い
5. 「Big Dataを用いた診療ガイドラインの作成・普及・評価: システマティックレビュー(仮)」の進捗



「Big Data」とは

- Buzzwordとしての「Big Data」(中山監修 2014)
中山健夫監修. 医療ビッグデータがもたらす社会変革. 日経BP社:2014.
- 2019年、「Big Data」がPubMedのMeSH termに
 - 「人間や人間以外の実体の様々な側面に関連したパターン、傾向、関連性を明らかにするために、迅速かつしばしば複雑なコンピュータによる分析を必要とするような非常に大量のデータ」(PubMed)
- ビッグデータの特徴(3V)(Laney 2001)
 - 量 (Volume)
 - 迅速性 (Velocity)
 - 多様性 (Variety)
 - 正確性 (Veracity)
 - 価値 (Value)Laney D. 3D Data Management: Controlling Data Volume, Velocity, and Variety. META group Inc., 2001.
<http://blogs.gartner.com/doug-laney/files/2012/01/ad949-3D-Data-Management-Controlling-Data-Volume-Velocity-and-Variety.pdf>



医療関連のBig Data

- 「健康・医療・介護分野のビッグデータ」(厚生労働省 2017)
 - セプト情報・特定検診等情報データベース(NDB)に蓄積される医療レセプトのデータや特定健診等のデータ、介護保険総合データベースに蓄積される介護レセプトのデータや要介護認定情報等のデータ

厚生労働省. 国民の健康確保のためのビッグデータ活用推進に関するデータヘルス改革推進計画. 2017.

- 他に
 - 電子健康記録(Electronic Health Records; EHR)
 - National Clinical Database(NCD)
 - 製品や疾患のレジストリ
 - 個人的なデバイスや健康関連アプリ
 - Google、遺伝子、他



Big Dataと関連する概念

- Real World Data (RWD)
 - 「様々な情報源から日常的に収集される患者の健康状態および/または医療の提供に関連したデータ」
- Real World Evidence (RWE)
 - 「RWDの分析から得られる医薬製品の活用および潜在的な益とリスクに関連する臨床的エビデンス」

(アメリカ食品医薬品局Food and Drug Administration)

Food and Drug Administration. Use of real-world evidence to support regulatory decision-making for medical devices: Guidance for industry and Food and Drug Administration staff. August 31, 2017 (<https://www.fda.gov/media/99447/download>).

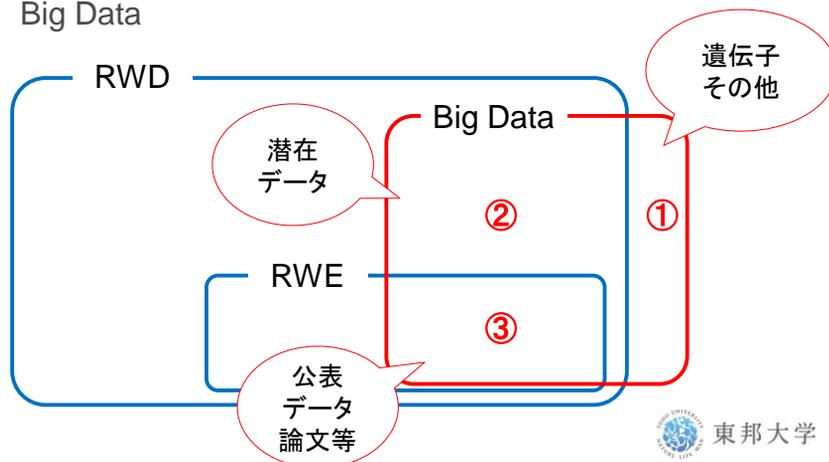


Big Data概念整理 (私見)

- Real World Data (RWD)
- Real World Evidence (RWE)
- Big Data

ガイドライン作成関連の課題

- 1)②→③: いかにか公表するか
2)③ : いかにか扱うか



目次

1. 「Big Data」とは
2. Guidelines International Network Conference 2019
3. Schünemann教授によるBig Dataと診療ガイドライン
4. エビデンスとしてのBig Data(観察研究)の扱い
5. 「Big Dataを用いた診療ガイドラインの作成・普及・評価: システマティックレビュー(仮)」の進捗

Guidelines International Network (GIN)

- Founded in November 2002
- G-I-N vision
Trustworthy and accessible guidance for better health.
- G-I-N mission
To lead, strengthen and support collaboration and work within the guideline development, adaptation and implementation community.
- GIN Conference held every year

(Guidelines International Network <https://g-i-n.net/>)



GIN Conference 2019

G-I-N & JBI 2019 Adelaide

TRUSTWORTHY EVIDENCE FOR QUESTIONS THAT MATTER
The value of guidelines in 21st century healthcare
30 October - 2 November 2019

Guidelines International Network
Joanna Briggs Institute
LOCAL HOST University of South Australia

– 15th conference



教育セッションのテーマ 2019

- Plenary Session 1 - Clinical Guidelines in 21st Century Healthcare: Extinction or evolution? (総論)
- Plenary Session 2 - Perspectives on **real world evidence** and **big data**: is it trustworthy? (作成)
 - Dr. Nichole Taske - Real world evidence in clinical practice guidelines
 - Professor Holger Schünemann - All evidence is real world evidence
 - Professor Steve Webb - Pragmatic research for the real world
 - Dr. Blackford Middleton - Toward a Learning Health System: Sharing Trustworthy Computable Knowledge at Scale
- Plenary Session 3 - Ensuring Recommendations Are Implementable and Implemented (普及・導入・活用)



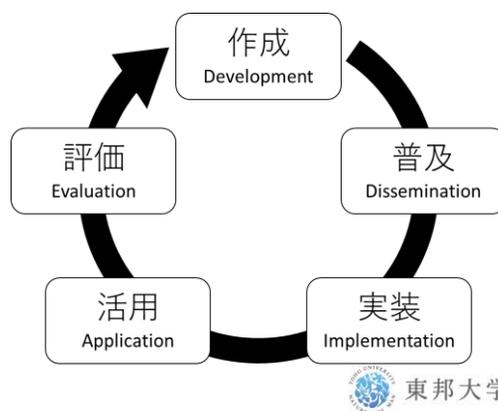
教育セッションのテーマ 2013

- Plenary 1: Strengthening the link between guidelines and systematic reviews (作成)
- Plenary 2: Guidelines and performance measures (活用・評価)
- Plenary 3: Challenges and solutions for updating guidelines (作成)
- Plenary 4: Developing implementable guidelines (作成)
- Plenary 5: Successful or new implementation strategies for guidelines (導入)



GIN Conference 2019 感想

- Bid Dataと診療ガイドライン
- 診療ガイドライン「作成」から「普及」「導入」「活用」「評価」
 - 教育セッション
 - AGREE II研究



目次

1. 「Big Data」とは
2. Guidelines International Network Conference 2019
3. Schünemann教授によるBig Dataと診療ガイドライン
4. エビデンスとしてのBig Data(観察研究)の扱い
5. 「Big Dataを用いた診療ガイドラインの作成・普及・評価: システマティックレビュー(仮)」の進捗

Holger J. Schünemann: All evidence is real world evidence

***Holger J. Schünemann** is chair of the department of health research methods, evidence, and impact. He is the director of Cochrane Canada and **co-chair of the GRADE working group***



Holger J. Schünemann: All evidence is real world evidence

- Clinical guidelines are often criticized for not paying enough attention to “real world evidence” (RWE) such as big data, patient generated data, data from registries, or electronic health records.
- Real world evidence is usually thought to more accurately reflect what happens outside a controlled research environment.
- In this context, randomised controlled trials (RCTs) can be dismissed as evidence which does not reflect the real world.

Schünemann HJ. All evidence is real world evidence. The BMJ Opinion; March 29; 2019.
<https://blogs.bmj.com/bmj/2019/03/29/holger-j-schunemann-all-evidence-is-real-world-evidence/>



Holger J. Schünemann: All evidence is real world evidence

- However, undue emphasis on real world evidence is potentially risky for guidelines and beyond.
 - RCTもReal Worldから得られている
 - RWEも信頼性に限界(交絡/選択)がある
 - RWEのデータとしての扱いは複雑である
 - RWEは推奨決定要因の一部でしかない
- ...we should stop using the phrase “real world evidence” in a way that suggests superiority to RCTs, or even excludes RCTs, and we should be cautious about using the term real world evidence to deflect conversations about bias.

Schünemann HJ. All evidence is real world evidence. The BMJOpinion; March 29; 2019.
<https://blogs.bmj.com/bmj/2019/03/29/holger-j-schunemann-all-evidence-is-real-world-evidence/>



東邦大学

Holger J. Schünemann: All evidence is real world evidence

- Guideline developers should judge if big data, patient generated data, or data from registries or electronic health records can mitigate the key concerns raised about evidence from RCTs to inform decisions...
- They should then assess the certainty of the evidence, regardless of its label.

Schünemann HJ. All evidence is real world evidence. The BMJOpinion; March 29; 2019.
<https://blogs.bmj.com/bmj/2019/03/29/holger-j-schunemann-all-evidence-is-real-world-evidence/>



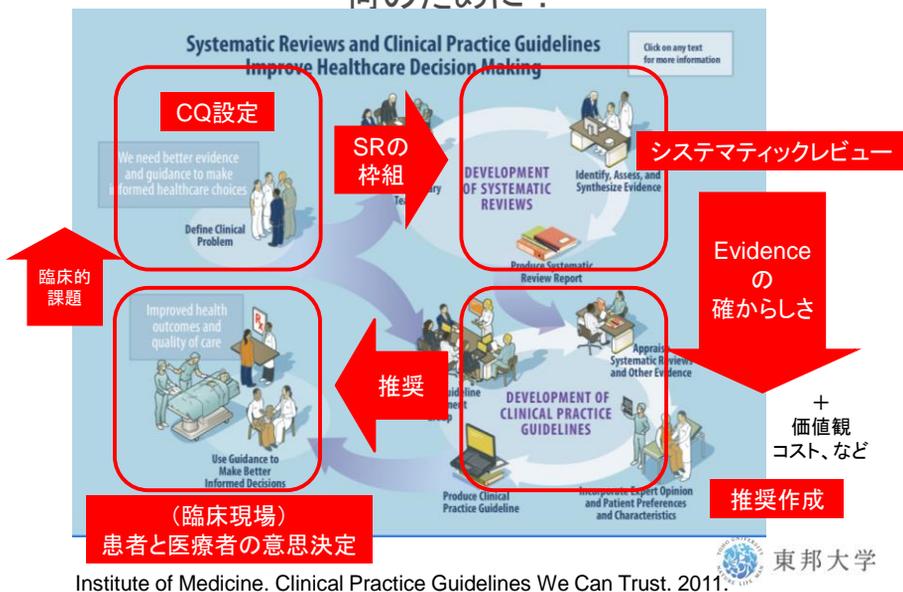
東邦大学

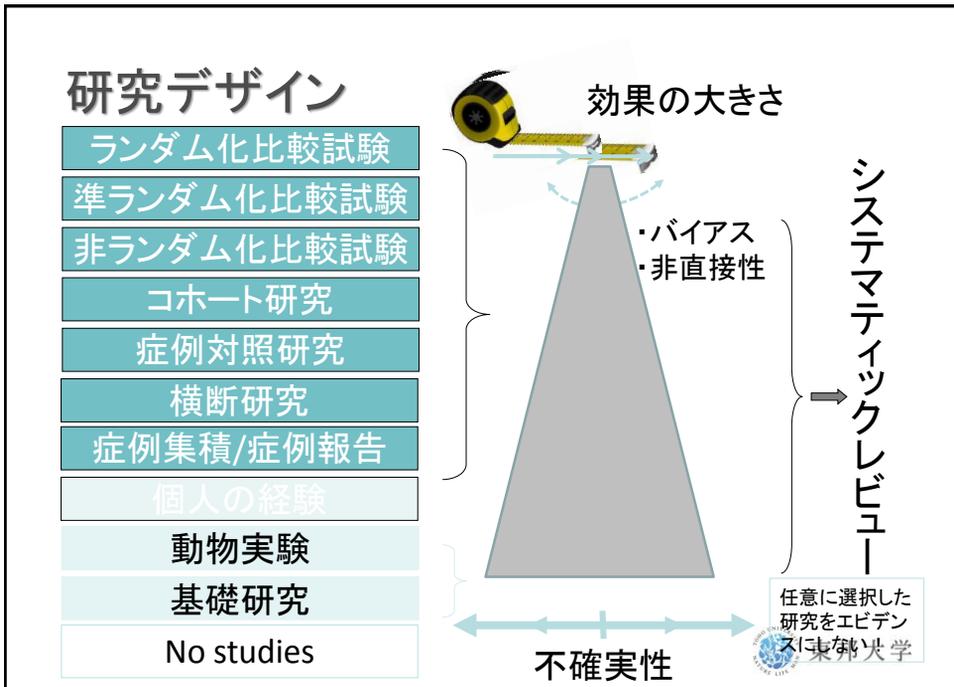
目次

- 1. 「Big Data」とは
- 2. Guidelines International Network Conference 2019
- 3. Schünemann教授によるBig Dataと診療ガイドライン
- 4. エビデンスとしてのBig Data(観察研究)の扱い
- 5. 「Big Dataを用いた診療ガイドラインの作成・普及・評価: システマティックレビュー(仮)」の進捗



診療ガイドライン作成過程(と臨床現場) 何のために?





GRADEing Certainty of Evidence

Study Design	DownGRADEing Factors	UpGRADEing Factors	Certainty of Evidence
RCT (Initial: High)	<ul style="list-style-type: none"> • Risk of Bias Are the studies poorly conducted? 	*For NRS <ul style="list-style-type: none"> • Large Effect • Dose Response • No Plausible Confounding 	⊕⊕⊕⊕ High
	<ul style="list-style-type: none"> • Inconsistency Are the results inconsistent across studies? 		⊕⊕⊕○ Moderate
Non Randomized Study (NRS) (Initial: Low)	<ul style="list-style-type: none"> • Indirectness Do the results not really apply to my question? 	<ul style="list-style-type: none"> • No Plausible Confounding 	⊕⊕○○ Low
	<ul style="list-style-type: none"> • Imprecision Are there too few people? • Publication Bias Are we missing studies, or have selective studies? 		⊕○○○ Very Low

エビデンスとしてのBig Data

- 研究デザインは「観察研究」(コホート、症例対象・集積)
 - 「観察研究」のバイアスリスクを評価するための枠組み
 - ROBINS-I (Sterne 2016)
 - Minds (日本医療機能評価機構 2017)

Sterne JA et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016; 355: i4919.

日本医療機能評価機構. Minds診療ガイドライン作成マニュアル2017. 日本医療機能評価機構; 2017.

- エビデンス総体(アウトカムごと/アウトカム横断的)
 - A~Dで評価
 - GRADEアプローチ (Schünemann 2019)
 - ROBINS-Iを用いる場合: 初期評価は「A」
 - ROBINS-Iを用いない場合: 初期評価は「C」
 - Mindsの現在のマニュアルはバイアスリスクを評価した上で初期評価「C」

Schünemann HJ et al. GRADE guidelines: 18. How ROBINS-I and other tools to assess risk of bias in nonrandomized studies should be used to rate the certainty of a body of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2019;111:105–114.

目次

1. 「Big Data」とは
2. Guidelines International Network Conference 2019
3. Schünemann教授によるBig Dataと診療ガイドライン
4. エビデンスとしてのBig Data(観察研究)の扱い
5. 「Big Dataを用いた診療ガイドラインの作成・普及・評価: システマティックレビュー(仮)」の進捗

「診療ガイドライン」と「Big Data」文献レビュー

- 目的
 - 診療ガイドラインとBig Dataとの関連について、既存の文献がどのようにまとめているか検討する
 - 診療ガイドラインとBig Dataとの関係
 - 診療ガイドライン作成方法におけるBig Data
- 方法
 - システマティックレビュー
 - 検索対象DB: PubMed
 - 検索日: 2019年12月16日
 - 検索式:


```
(big data[mesh] OR "big data"[tiab] OR ("real"[tiab] AND "world"[tiab] AND ("data"[tiab] OR "evidence"[tiab])) AND (guidelines as topic[mesh] OR guideline*[tiab])
```



「診療ガイドライン」と「Big Data」文献レビュー

- 結果
 - 検索後 : 155件 → 1,712件
 - スクリーニング後 : 30件
 - 診療ガイドラインと関連したBig Data文献であること
 - Big Dataに関するSRでもPubMed由来は23件 (Mehta 2018)

分類(重複有)

テーマ	件数
作成	18
評価	12
普及・活用	5
CPGs	2

(Tokyo Guidelines 2018)

大学