

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)
令和元年度～令和2年度（令和3年度への繰越）総合分担研究報告書

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

診療ガイドライン作成におけるビッグデータの活用に関して、診療ガイドライン作成方法論の観点からまとめ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。また、ビッグデータから得られたエビデンスのバイアスリスク評価方法について、既存の文献に基づき評価観点をまとめた。

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。

個々の研究を評価する方法としては、研究デザインに基づく OCEBM Levels of Evidence、Cochrane の RCT に対するバイアスリスク評価 (RoB 2)、観察研究に対する ROBINS-I、そして、日本医療機能評価機構の診療ガイドライン作成マニュアルが挙げられた。また、エビデンス総体の評価方法として、GRADE アプローチによる方法があった。ビッグデータについては、観察研究として評価すること、その際に、ビッグデータを得るデータベースに起因する特徴に注意する必要があることが示唆された。また、ビッグデータが臨床と密接に関連していることから、診療ガイドライン作成の過程とビッグデータを用いた診療ガイドラインの活用・評価について、一連の過程にあることが示された。以上より、1) 診療ガイドライン作成においては、他の研究デザイン (RCT 等) の研究結果と同様に、ビッグデータから得られた研究結果を観察研究として評価し、エビデンス総体に組み入れること、そして、2) 作成の計画段階からビッグデータを用いた診療ガイドラインの活用・評価について検討し、実施する体制をつくること、この 2 点を提言

とした。

ビッグデータから得られたエビデンスに対するバイアスリスク評価に関して取り上げた論文は、Real World Dataに基づいた Real World Evidence を作るプラグマティックトライアルにおけるデータの収集・管理方法を提示していた。データの収集・管理の課題として、データベースの目的、データの妥当性・正確性・完全性、データの質・完全性に関するデータベース内・間の差異、有害事象に関する安全性遵守、プライバシーとアクセスが指摘された。以上のことから、ビッグデータから得られたエビデンスを評価する際には、既存のバイアスリスク評価ツールを用い、従来のバイアスリスク評価にあわせて、データベースの特性を考慮し、情報の収集可能性や妥当性・完全性といった観点で評価を行うことが必要であることを示した。

A. 研究目的

米国医学研究所（Institute of Medicine；IOM、現 National Academy of Medicine）は、診療ガイドラインを「エビデンスのシステム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。診療ガイドラインの作成において臨床試験に基づくエビデンスが重視されてきた。Evidence Based Medicine (EBM) の考え方によれば、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。

(Institute of Medicine (IOM). Clinical Practice Guidelines We Can Trust. National Academies Press. 2011.)

ビッグデータの利活用が広まる中で、医学・医療の領域においてもビッグデータから得られたエビデンスの重要性が高まっている。しかし、ビッグデータから得られたエビデンスは、EBM のエビデンスレベルの枠組みでは観察研究であり、複数の RCT のシステムティックレビューと個々の RCT 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じレベルとして扱うべきなのか、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。今後更にビッグデータの利活用が促進されることが予想される中で、診療ガイドラインの作成においてもビッグデータから得られたエビデンスの取り扱い方について明らかにすることが重要になると考えられる。

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し、作成方法の観点から診療ガイドライン作成における取り扱い方法を提案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、これまでに発表されている診療ガイドラインの作成方法論を整理し、その中でビッグデータから得られたエビデンスを位置付ける方法、そして、診療ガイドライン作成を通した体制のあり方にについて提言としてまとめた。

続いて、エビデンスの評価に関する文献調査から、臨床研究におけるビッグデータの扱いについて方法論的に示した論文を取り上げ、データベースに起因するバイアスリスクの評価観点をまとめた。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

1. 診療ガイドラインとビッグデータに関する文献調査

（1）収集と選択

文献検索により、155 件の文献が検索され、30 件の文献が検討対象となった。検討対象となった文献は、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。文献の系統的な調査からは、診療ガイドラインとビッグデータとの関連を論じる文献がまだ少ないこと、作成の方法については事例報告のレベルにあることが明らかになった。

（2）エビデンス評価方法

1) 個々の研究の評価

従来からしばしば参照されるエビデンスの評価方法としては、Oxford 大学の EBM センターのエビデンスレベル分類 (OCEBM Levels of Evidence) がある（最新バージョンは 2.1）。設定される問い合わせによってレベル分類が異なるが、治療等の介入の利益を評価する際のレベルは次のように分類される。

Level 1：複数のランダム化試験のシステムティックレビューもしくは n-of-1 試験

Level 2：ランダム化試験もしくは大きな効果を認める観察研究

Level 3：非ランダム化比較のコホートもしくは追跡研究

Level 4：症例集積、症例対照試験、もしくはヒストリカル比較研究

Level 5：メカニズムに基づく推論

これは忙しい臨床家・研究者等を利用者として想定した簡易的なエビデンスの評価方法である。エビデンスの質について決定的な判断ではなく、また、エビデンスに基づく推奨を提供するものでもない。そのため、推奨を作成する際には、エビデンスの詳細な評価、そして、推奨への影響を別途考慮することが必要となる。

(OCEBM Levels of Evidence Working Group. "The Oxford Levels of Evidence 2". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.

<https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebm-levels-of-evidence>)

個々の文献のエビデンスの質を評価する方法論に Cochrane のエビデンス評価方法がある。Cochrane は、システムティックレ

ビューの方法を示すものであるが、その中で個々の RCT のバイアスリスクを評価する方法を示している（最新のものは Risk of bias 2 ; RoB 2）。そこでは、複数の研究を個々のアウトカムごとにバイアスリスクを評価して示すことが求められている。バイアスリスクの評価の領域を次のように挙げている。

1. ランダム化の過程で生じるバイアス
2. 意図した介入からの逸脱によるバイアス
3. アウトカムデータの欠損によるバイアス
4. アウトカムの測定におけるバイアス
5. 報告された結果の選択におけるバイアス

個々のアウトカムごとに複数の研究について、これらの 5 つの領域の観点から、「バイアスリスクが低い」、「いくつか懸念がある」、「バイアスリスクが高い」の 3 段階で評価を行うこととされている。(Higgins PT and Thomas J eds. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. second edition. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2019.)

ビッグデータから得られたエビデンス含む個々の観察研究に対するバイアスリスクの評価方法として、日本医療機能評価機構が示す方法や、Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions (ROBINS-I) などがある。

日本医療機能評価機構は、観察研究について RCT と同様のバイアスリスクの評価方法を提案している。バイアスリスクを評価する領域として、次に示すように、RCT と同様に 5 領域を設定しており、それぞれの領域を構成する項目について評価を行う。

1. 選択バイアス（背景因子の差）
2. 実行バイアス（ケアの差）
3. 検出バイアス（不適切なアウトカム測定）
4. 症例減少バイアス（不完全なフォローアップ）
5. その他のバイアス（不十分な交絡の調整、その他）

それぞれのバイアスリスクについて、「低」、「中/疑い」、「高」の 3 段階で評価する。
(Minds 診療ガイドライン作成マニュアル編集委員会. Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver. 3.0. 公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部. 2021.)

ROBINS-I は、7 つの領域から構成されている。

1. 交絡によるバイアス
2. 研究に組み入れた患者の選択に関するバイアス
3. 介入の区分に関する部バイアス
4. 意図した介入からの逸脱によるバイアス
5. 欠落データによるバイアス
6. アウトカム測定に関するバイアス
7. 報告された結果の選択に関するバイアス

それぞれについて、バイアスリスクを「低い」、「中程度」、「深刻」、「決定的」の 4 段階、もしくは「情報なし」で判断する。

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

以上紹介した RoB 2、Minds、ROBINS-I の関係についてまとめると表のようになる。

2) エビデンス総体評価

個々の論文ごとにバイアスリスクを評価した後に、研究で報告されているアウトカムごとにエビデンス総体としてまとめてエビデンスの確実性を評価する。エビデンス総体の評価では以下の領域を考慮する。

1. バイアスリスク
2. 非一貫性
3. 非直接性
4. 不正確性
5. 出版バイアス

エビデンス総体については4段階で評価を行う（A：エビデンスの信頼性が高い～D：エビデンスの信頼性が非常に低い）。

(Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, et al. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2013 Feb;66(2):151-7.)

RCTに基づくエビデンス総体の初期評価はA、観察研究の初期評価はCとされている。観察研究の場合は、先のエビデンス総体の評価項目で一つも評価を下げるがなかった場合に、効果の大きさ、用量反応勾配、結果を減弱させる交絡因子を考慮し、エビデンスの確実性を上げることを検討するという方法を示している。(Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011 Apr;64(4):383-94.)

GRADEアプローチでは、近年ROBINS-Iを用いた評価方法を紹介する中で、数多くの解決すべき問題があることを認めつつ観察研究の初期評価をAにするよう示している。(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.)

（3）ビッグデータから得られたエビデンスの評価

近年、ビッグデータから得られたエビデンス（「Real World Evidence」）の重要性が強調されている。しかし、従来の臨床研究もまた現実世界から得られたデータであること、ビッグデータから得られたエビデンスも信頼性に限界があることから、診療ガイドライン作成において、他のエビデンス同様にその確実性を評価することが必要であると指摘される。(Schünemann HJ. All evidence is real world evidence. *The BMJ Opinion*; March 29; 2019.)

ビッグデータから得られるエビデンスについて、まずは個々の観察研究としてバイアスリスクの評価を行う。その際、既存の観察研究の評価に合わせて、データベースに起因するバイアスについて注意が必要である。日常業務の一貫として登録されるデータを使う場合、入力ミスや漏れが生じる可能性があるため、患者の組み入れ、脱落、データの欠損といった、データベースの特徴を加味した評価を行う必要がある。詳細な方法については、「2. ビッグデータから得られたエビデンスのリスクバイアス評価」を参照。

エビデンス総体として評価する際にも、他の観察研究の結果と合わせて評価することになる。その際、ビッグデータの特徴であるサンプルサイズの大きさから、メタアナリシスにおける統合結果に大きな影響を与

えることが想定される。もちろん、個々の研究として評価した際にバイアスリスク等に問題がない場合は統合した際にもその結果をそのまま受け取ることができる。しかし、ビッグデータから得られたエビデンスのバイアスリスクが高い場合、その研究を除いた感度分析によって頑健性を検討するなどの考慮が必要となる。このような検討は、ビッグデータに固有の対応ではないが、結果に対する影響が大きいことから、より注意が求められる。

(4) 診療ガイドライン作成とビッグデータ

診療ガイドラインの作成過程において、エビデンスやその他の情報を検討して、特定の臨床状況に対する推奨を作成する (Development)。作成された診療ガイドラインは、書籍、論文、ウェブページなどの形式で普及され (Dissemination)、現場で診療ガイドラインの推奨を活用できるように実装 (Implementation) し、患者と臨床家の意思決定の参考として活用される (Application)。そして、現場での活用については、活用の程度やアウトカムへの影響が評価される (Evaluation)。図に示すように、診療ガイドラインの作成過程は臨床過程との連関の中に位置づけられる。(畠山洋輔. ビッグデータは診療ガイドラインのエビデンスになるのか? 医学のあゆみ 272(13) : 1293-1298.)

上で見てきたビッグデータの評価については、図 1 における診療ガイドラインの作成において実施されるものである。ビッグデータは臨床現場の膨大な情報から成るものであり、そこには診療ガイドラインの影響を含んだ情報が含まれている。その情報

を評価することで、次の診療ガイドライン作成に用いることのできるエビデンスを創り出すことができる可能性がある。したがって、作成の段階、とりわけ、作成の計画段階から、診療ガイドラインの作成過程と、ビッグデータを用いた診療ガイドラインの活用・評価を実施する体制づくりが重要となると考えられる。

(4) 提言

本研究からは次の 2 点を提言したい。

- 1) 診療ガイドライン作成においては、他の研究デザイン (RCT 等) の研究結果と同様に、ビッグデータから得られた研究結果を観察研究として評価し、エビデンス総体に組み入れること
- 2) 作成の計画段階からビッグデータを用いた診療ガイドラインの活用・評価について検討し、実施する体制をつくること

2. ビッグデータから得られたエビデンスのリスクバイアス評価

- (1) 「Pragmatic Trial and Real World Evidence」シリーズにおけるデータの収取・管理

2017 年に Journal of Clinical Epidemiology 誌上にて、「Pragmatic Trials and Real World Evidence」と題したシリーズが掲載された。本シリーズは以下の 8 本の論文から構成されていた。

1. Introduction: Pragmatic trials and real-world evidence
2. Selection and inclusion of usual care sites
3. Participant eligibility, recruitment, and retention
4. Challenges of informed consent

5. Questions, comparators, and treatment strategies
6. Outcome selection and measurement
7. Monitoring safety and trial conduct
8. Data collection

新規に承認された治療介入のほとんどは、臨床家や政策決定者が患者に最適な治療を選択するのに十分なエビデンスはない。プラグマティックトライアル Pragmatic Trial は、日常診療における治療介入戦略の相対的な有効性に関するエビデンスを提供するものであり、Real World Data の分析・統合から Real World Evidence を得る研究である。（Zuidgeest MGP, et al. Series: Pragmatic trials and real world evidence: Paper 1. Introduction. *J Clin Epidemiol.* 2017 Aug;88:7-13.)

本シリーズではプラグマティックトライアルの実施に関する詳細な指針を示している。また、プラグマティックトライアルの評価ツールとしては PRECIS-2 がある。（Loudon K, et al. The PRECIS-2 tool: designing trials that are fit for purpose. *BMJ.* 2015 May 8;350:h2147.)

日本でも日本製薬工業協会がプラグマティックトライアルを解説している。（日本製薬工業協会. Pragmatic Trial のススメ. 2018年.）

8 本日の論文は、プラグマティックトライアルに関するデータの収集、管理方法を提示している。（Meinecke AK, et al. Series: Pragmatic trials and real world evidence: Paper 8. Data collection and management. *J Clin Epidemiol.* 2017 Nov;91:13-22.)

Meinecke らは、試験のデータ収集方法と

して、電子的な症例報告フォームの利用、既存の情報源から日常的に集められたデータ、両者の統合（ハイブリッドアプローチ）の 3 つを挙げている。この中でビッグデータに該当するのは、日常的に集められるデータの情報源であり、そこには電子的な健康情報（electric health records : EHR）、レジストリ、保険請求・支払いがある。これらは症例報告フォームに比して、日常診療に鑑賞しないことが特徴とされている。

日常的に集められるデータを活用する際の課題として、以下の点が挙げられている。

1) データベースの目的

日常診療で用いられているデータベースは研究を目的としていないため、研究に必要な詳細情報が含まれていない、データが自由記載等で提供されており構造化されていない、等の課題がある。

2) データの妥当性・正確性・完全性

データが登録されていたとしても、測定方法の多様性、欠損値、誤入力等が想定されるため、データの妥当性、正確性、完全性に問題がある。

3) データの質・完全性に関するデータベース内・間の差異

データの質や完全性が、同一データベース内、また異なるデータベース間に差異があるため、データベースを選択する際にはデータベースの特性を理解する必要がある。

4) 有害事象に関する安全性遵守

有害事象に関するデータは、頻回に、そして、定期的に収集される必要があるが、日常診療で用いられるデータベースでは、頻回

ではなく、不定期に収集されている。データ入力の遅延、データ入力時と利用可能になる時間との齟齬は、有害事象の義務的な報告を妨害するだけでなく、欠損値を生むことになる。

5) プライバシーとアクセス

インフォームドコンセントに基づき収集されるデータと異なり、研究者にデータベースに登録されるデータへのアクセスを提供することは、データベースに登録されている患者のプライバシーの権利に関する（倫理的な）懸念を生じさせる。

このようなデータベースを利用する際の注意点に続けて、Meinecke らは近年の研究における取組方法を紹介している。

（2）ビッグデータから得られたエビデンスのバイアスリスク評価

観察研究に対するバイアスリスク評価の方法としては、ROBINS-I (Sterne JA et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016; 355: i4919.) や Minds の提案する方法 (Minds 診療ガイドライン作成マニュアル編集委員会. Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver. 3.0. 公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部. 2021.) がある。基本的にはこれらのツールを用いて、観察研究に対するバイアスリスクを評価する。対象となる観察研究がビッグデータから得られるエビデンスである場合は、これらの評価ツールで示されている方法に加えて、ビッグデータから得られていることに基づくバイアスリスクについての評価を追加的に実施

することが妥当であると考えられる。

ここで、Minds の提案する方法に従い、ビッグデータから得られたエビデンスのバイアスリスク評価を行う際の追加的な観点を抽出すると次のようになる。

1. 選択バイアス（背景因子の差）

- ・背景因子を評価するのに十分な情報が収集できるか
- ・収集した情報は構造化された項目であるか
- ・収集した情報は必須登録項目であるか

2. 実行バイアス（ケアの差）

- ・追加的なケアの有無や内容を評価する事のできる情報が収集できるか

3. 検出バイアス（不適切なアウトカム測定）

- ・アウトカムを評価するのに十分な情報が収集できるか
- ・収集した情報は構造化された項目であるか
- ・収集した情報は必須項目であるか

4. 症例減少バイアス（不完全なフォローアップ）

- ・設定したアウトカムを測定するのに十分な期間のフォローアップがされているか
- ・フォローアップの方法が収集できるか
- ・脱落例の理由について情報が収集できるか

5. その他のバイアス（不十分な交絡の調整、その他）

- ・交絡因子を調整するのに十分な情報が収

- 集できるか
・データベースの運営主体について情報生
えられるか

これらの観点について、「いいえ」と回答することになれば、バイアスリスクは高くなると考えられる。また、個別の研究評価の際には、場合すリスクの評価に合わせて、非直接性についても評価することが求められる。その際にも評価に必要な情報が得られるか検討し、得られない場合には非直接性が高くなると考えられる。

以上のように、従来のバイアスリスクにあわせて、ビッグデータから得られたエビデンスであることを考慮したバイアスリスクを実施することが必要であると考えられる。ビッグデータがエビデンスの創出、診療ガイドライン作成において、今後重要な

ることは疑いの余地がない。しかし、適切な診療ガイドライン作成にとって、ビッグデータが示す量だけでなく、その質に対する情報を収集し、評価する観点が重要になる。

D. 健康危険情報
なし。

E. 研究発表
畠山洋輔. ビッグデータを活用した診療ガ
イドライン作成：診療ガイドライン作
成方法論からみた検討. 第 58 回日本腹
部救急医学会総会. 東京. 2021 年 3 月
24 日.

F. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

表 1 RoB 2 と観察研究のバイアスリスクの評価項目

Cochran RoB 2 (for RCT)	ROBINS-I	Minds
Bias arising from the randomization process	- Bias due to confounding - Bias in selection of participants into the study	選択バイアス ・比較される群間の背景因子の差
Bias due to deviations from intended interventions	- Bias due to deviations from intended interventions	実行バイアス ・ケアの差
Bias due to missing outcome data	- Bias due to missing data	症例減少バイアス ・不完全なフォローアップ
Bias in measurement of the outcome	- Bias in measurement of outcomes	検出バイアス ・不適切なアウトカム測定
Bias in selection of the reported result	- Bias in selection of the reported result	
(other)	- Bias in classification of interventions	その他のバイアス ・不十分な交絡の調整 ・その他(選択的アウトカム報告を含む)

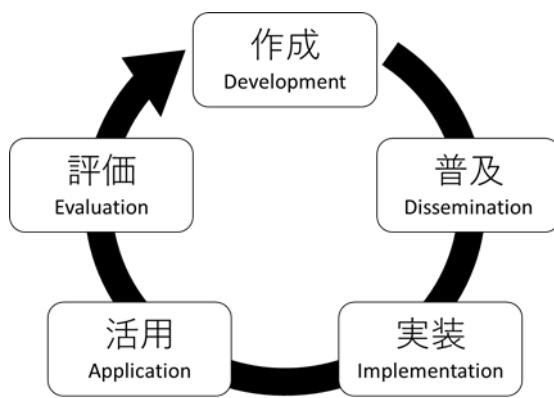


図 1 診療ガイドライン作成の循環過程

(2) 研究実施日程

2019年

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
作成方法論から見たBig Data活用について (畠山洋輔)			先行	研究	収集		海外 渡航 (情報 収集)	情報	整理		分析	

2020年

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
作成方法論から見たBig Data活用について (畠山洋輔)	データ	解析	修正						提言	まとめ		

2021年

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
作成方法論から見たBig Data活用について (畠山洋輔)				文献	調査				結果	整理		学会 報告

 東邦大学

いのち
生命の科学で未来をつなぐ

2022年3月24日(木)10:50~12:20
 第58回日本腹部救急医学会 特別企画
 「厚労省研究班からの報告 ビッグデータをどう使うか」

**ビッグデータを活用した診療ガイドライン作成
 : 診療ガイドライン作成方法論からみた検討**

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

目次

1. 診療ガイドラインとその作成方法
2. 「ビッグデータ」
3. ビッグデータと診療ガイドライン作成
4. 個々の報告評価
5. エビデンス総体評価
6. 発行後の取り組み
7. まとめ

 東邦大学

目次

1. 診療ガイドラインとその作成方法
2. 「ビッグデータ」
3. ビッグデータと診療ガイドライン作成
4. 個々の報告評価
5. エビデンス総体評価
6. 発行後の取り組み
7. まとめ



2

「診療ガイドライン」

(Clinical Practice Guidelines; CPG)

- 診療ガイドラインは、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。
- それらは、エビデンスのシステムティックレビュー、選択可能な治療の選択肢についての利害の評価といった情報に基づいている。

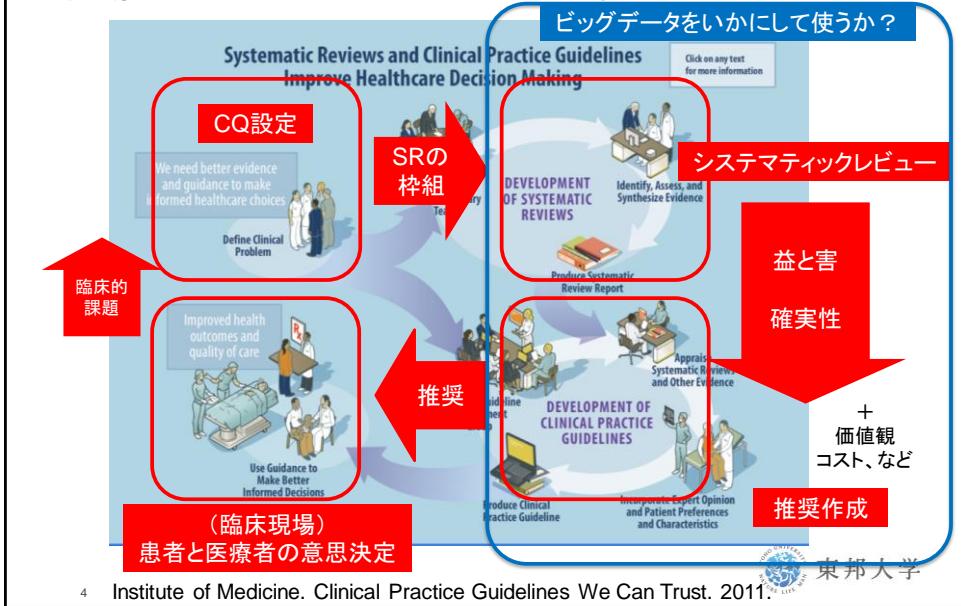
- ① 患者のケアの最適化:患者中心の医療
- ② 推奨
- ③ システマティックレビュー
- ④ 利害の評価

Institute of Medicine (IOM). Clinical Practice Guidelines We Can Trust. 2011.



3

診療ガイドライン(CPG)の作成過程



目次

1. 診療ガイドラインとその作成方法
2. 「ビッグデータ」
3. ビッグデータと診療ガイドライン作成
4. 個々の報告評価
5. エビデンス総体評価
6. 発行後の取り組み
7. まとめ

「ビッグデータ」とは

- 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)

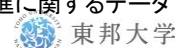


6

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)
 - レセプト情報・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
- 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

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.



7

ビッグデータと類似する概念

- Food and Drug Administration (FDA)
 - to help support the approval of a new indicator for a drug already approved

Real-World Data (RWD) are data relating to patient health status and/or the delivery of health care routinely collected from a variety of sources.

- Electronic health records (EHRs)
- Medical claims and billing data
- Data from product and disease registries, etc.

Real-World Evidence (RWE) is the clinical evidence about the usage and potential benefits or risks of a medical product derived from analysis of RWD.

U.S. Food and Drug Administration. Framework for FDA's Real-World Evidence Program. 2018.

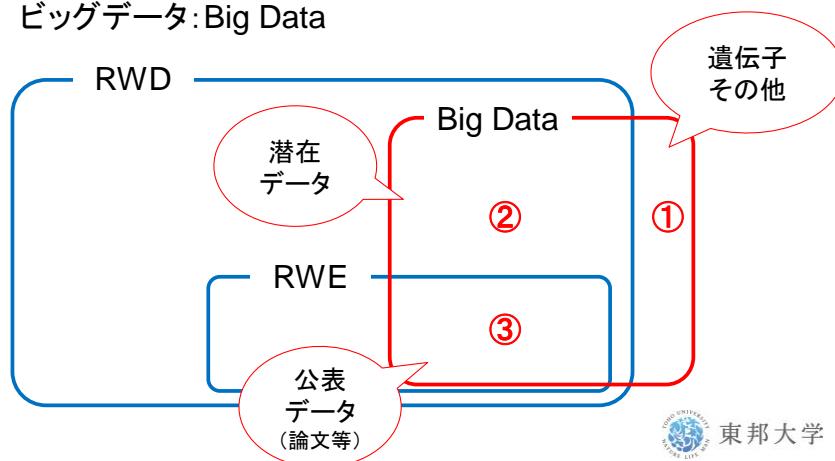


8

概念整理

- Real World Data (RWD)
- Real World Evidence (RWE)
- ビッグデータ:Big Data

ガイドライン作成の課題
→③をいかにして扱うか



9

目次

1. 診療ガイドラインとその作成方法
2. 「ビッグデータ」
3. ビッグデータと診療ガイドライン作成
4. 個々の報告評価
5. エビデンス総体評価
6. 発行後の取り組み
7. まとめ

10



ビッグデータをCPG作成に活用する意義

- RCT(等)から得られるエビデンスの補完
 - サブグループ
 - 比較対照群

RWD has the potential for separately investigating the clinical outcomes of each treatment pathway.....

Jeon Y et al. Common data model-based real-world data for practical clinical practice guidelines: clinical pharmacology perspectives. *Transl Clin Pharmacol.* 2020 Jun;28(2):67-72.

- アウトカム

While RCT evidence for the use of these agents is equivocal or negative, real life studies have shown some efficacy with respect to improvement of pain and function.....

Misra DP, Agarwal V. Real-world evidence in rheumatic diseases: relevance and lessons learnt. *Rheumatol Int.* 2019 Mar;39(3):403-416.

11



ビッグデータ(RWD/RWE)の質評価の必要性

- 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
- (Guideline developers) should then assess the certainty of the evidence, regardless of its label.

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/>

- 他の研究デザイン同様、Big Dataから得られた結果を評価し、エビデンス総体に組み入れる



12

システムティックレビューの流れ



- 検索・収集
- スクリーニング
- 個々の報告評価
- エビデンス総体評価
- レポート
- 推奨作成の資料として

13

目次

1. 診療ガイドラインとその作成方法
2. 「ビッグデータ」
3. ビッグデータと診療ガイドライン作成
4. 個々の報告評価
5. エビデンス総体評価
6. 発行後の取り組み
7. まとめ



14

観察研究のバイアスリスクの評価項目(対応表)

Cochran RoB 2 (for RCT)	ROBINS-I	Minds
Bias arising from the randomization process	- Bias due to confounding - Bias in selection of participants into the study	選択バイアス ・比較される群間の背景因子の差
Bias due to deviations from intended interventions	- Bias due to deviations from intended interventions	実行バイアス ・ケアの差
Bias due to missing outcome data	- Bias due to missing data	症例減少バイアス ・不完全なフォローアップ
Bias in measurement of the outcome	- Bias in measurement of outcomes	検出バイアス ・不適切なアウトカム測定
Bias in selection of the reported result	- Bias in selection of the reported result	(報告バイアス)
(other)	- Bias in classification of interventions	その他のバイアス ・不十分な交絡の調整 ・その他(選択的アウトカム報告を含む)

收集 ➤ スクリーニング ➤ 個々の報告評価 ➤ 総体評価 ➤ SRレポート

テンプレート 評価シート 観察研究(SR-6)

Minds 診療ガイドライン作成マニュアル編集委員会.
Minds 診療ガイドライン作成マニュアル2020 ver. 3.0.
公益財団法人日本医療機能評価機構EBM 医療情報部. 2021.
https://minds.jcqhc.or.jp/s/manual_2020_3_0

診療ガイドライン												
対象												
SRのCQ												
*バイアスリスク、非直接性 各ドメインの評価は「高(+2)」、「中/疑い(-1)」、「低(0)」の3段階 まとめに「高(+2)」、「中(-1)」、「低(0)」の3段階でエビデンス総体に反映させる **上昇要因 各項目の評価は「高(+2)」、「中(+1)」、「低(0)」の3段階 まとめに「高(+2)」、「中(+1)」、「低(0)」の3段階でエビデンス総体に反映させる 各アウトカムごとに別紙にまとめる												
*バイアスリスク 各ドメインの評価は「高(+2)」、「中/疑い(-1)」、「低(0)」の3段階 まとめに「高(+2)」、「中(-1)」、「低(0)」の3段階でエビデンス総体に反映させる **上昇要因 各項目の評価は「高(+2)」、「中(+1)」、「低(0)」の3段階 まとめに「高(+2)」、「中(+1)」、「低(0)」の3段階でエビデンス総体に反映させる 各アウトカムごとに別紙にまとめる												
バイアスリスク												
研究コード	研究デザイン	背景因子の量	ケフの量	不完全なデータを示す割合	その他のバイアス	まとめて	上昇要因**		非直接性*		リスク人數(アウトカム率)	
							選択バイアス	実行バイアス	放出バイアス	偏倚漏洩バイアス	対象	介入
バイアスリスク												
上昇要因												
非直接性												
効果指標												
コメント(該当するセルに記入)												

16

注意点① 個々の報告の評価に際して

- 日常業務(cf. 研究)のために、収集したい情報の入力ミス、漏れ、登録が任意である場合
 - 患者背景
 - 提供されたケア
 - アウトカム、等
 - バイアスリスクとして評価
- データベースに組み入れられている患者が、診療ガイドラインのターゲットとする患者の代表性を確保できていない場合
 - 非直接性として評価
- 個々の研究で用いられたデータベースの特性を考慮

目次

1. 診療ガイドラインとその作成方法
2. 「ビッグデータ」
3. ビッグデータと診療ガイドライン作成
4. 個々の報告評価
5. エビデンス総体評価
6. 発行後の取り組み
7. まとめ



18

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

19

收集 > スクリーニング > 個々の報告評価 > 総体評価 > SRレポート

テンプレート 評価シート エビデンス総体 (SR-7)

診療ガイドライン	SRのCQ										エビデンスの強さ						
対照																	
エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート * 各トメインは“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階 ** エビデンスの強さは“強(A)”, “中(B)”, “弱(C)”, “非常に弱(D)”の4段階 *** 重要性はアウトカムの重要性(1~9)																	
リスク人數(アウトカム率)																	
アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出要因版バ(觀察研究など)*研究)*	上昇要因群(母親)	対照群分子	対照群分子(%)	介入群分子	介入群分子(%)	効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
アウトカム																	
エビデンス総体評価項目																	
効果指標(統合)																	
コメント(該当するセルに記入)																	

20

注意点② エビデンス総体評価に際して

- 統合(メタアナリシス)した結果への影響が大きい
 - サンプルサイズが他の観察研究より大きい
 - 統合結果を引っ張る
- 他の報告とビッグデータからの報告で結果が異なる場合、エビデンス総体の確実性を下げる
 - 非一貫性の観点でエビデンスの確実性を下げる
- 当該研究が個別報告評価の際にバイアスリスクが高い、非直接性が高い場合、結果を割り引く必要性を検討
 - バイアスリスク、非直接性の観点で確実性を下げる
 - 結果の解釈の際に注意する
 - 補足を厚くして捉える(信頼区間を広げて考える)
 - 感度分析

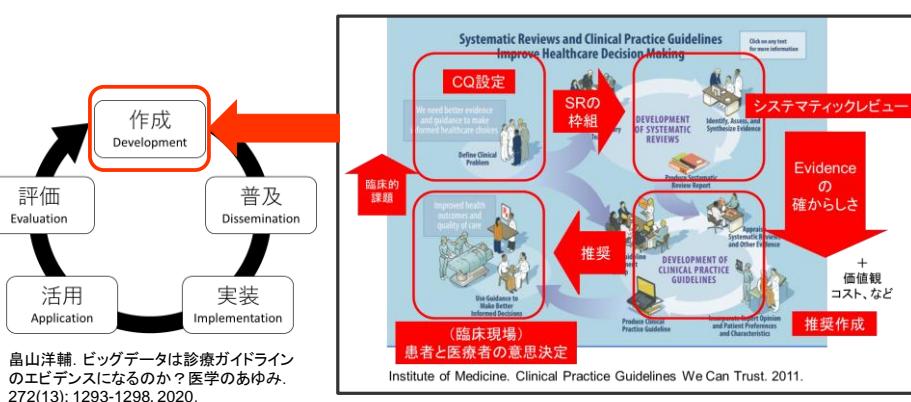
目次

1. 診療ガイドラインとその作成方法
2. 「ビッグデータ」
3. ビッグデータと診療ガイドライン作成
4. 個々の報告評価
5. エビデンス総体評価
6. 発行後の取り組み
7. まとめ

22



作成・活用・評価の循環の中で



- 作成の(計画)段階からビッグデータを用いた診療ガイドラインの活用・評価を実施する検討・体制づくり

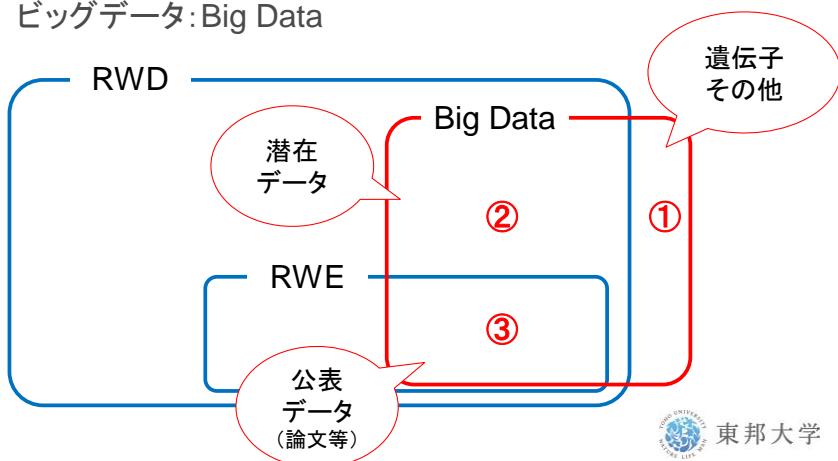
23



概念整理

- Real World Data (RWD)
- Real World Evidence (RWE)
- ビッグデータ:Big Data

ガイドライン作成関連の課題
1)②→③:いかに公表するか
2)③ :いかに扱うか



24

TOKYO UNIVERSITY
医療マネジメント
セミナー

診療ガイドライン発行後の取り組み例

表 診療ガイドライン発行後の取り組みの枠組みと事例

(1)周知

- ・多様な発行媒体での公表
- ・患者向け資料の提供

(2)教育

- ・学会総会における教育セミナーの実施
- ・専門医制度との連携

(3)事後調査・フィードバック

- ・普及に関する調査 →普及率・遵守率
- ・診療に関する調査 →効果

(4)インセンティブ

- ・保険収載に向けた取り組み

(5)その他

- ・常設の委員会運営

※3CPGs作成代表者インタビューから

島山他. 診療ガイドラインの普及、活用促進、評価の取り組み—がん領域の診療ガイドラインの作成代表者に対するインタビューによる検討. 日本医療マネジメント学会雑誌. 22(2):95-99, 2021.

25

目次

1. 診療ガイドラインとその作成方法
2. 「ビッグデータ」
3. ビッグデータと診療ガイドライン作成
4. 個々の報告評価
5. エビデンス総体評価
6. 発行後の取り組み
7. まとめ

26



まとめ

- 診療ガイドライン作成においては、他の研究デザイン（RCT等）の研究結果と同様に、ビッグデータから得られた研究結果を観察研究として評価し、エビデンス総体に組み入れること
- 作成の計画段階からビッグデータを用いた診療ガイドラインの活用・評価について検討し、実施する体制をつくること
 - 診療ガイドライン発行後の組織体制
 - 論文化（エビデンス創出）

27

