

令和4年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)  
分担研究報告書

医療情報データベースの活用推進に関する研究

研究分担者 中山 雅晴・東北大学大学院医学系研究科 教授

**研究要旨：**

医療情報データベースに基づく医薬品の安全性等を評価する場合には、データベースに含まれる情報を組み合わせて対象とする有害事象（アウトカム）を定義する必要があり、効率的なアウトカム定義の作成手法の検討及び実用化可能なアウトカム定義を確立するため、本研究を実施した。対象を「治療を要する急性心不全及び慢性心不全の急性増悪（ただし、外来・入院及び左心・右心不全は問わない）」として検討を行った。初期条件によるPPVは20%程度と低かったが、対象を入院症例に絞ることや新たな条件を追加することにより、感度を維持したままPPVを改善できる可能性を見出した。

**A. 研究目的**

製造販売後の医薬品安全性評価は、従来、副作用報告、使用成績調査等の結果に基づくことが主であったが、医療情報データベースの整備等によりリアルワールドでの大規模データに基づく評価が可能となりつつある。

MID-NET<sup>®</sup>は、厚生労働省の医療情報データベース基盤整備事業により構築されたデータベースで、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）による運用管理の下、平成30年度から運用を開始している。MID-NET<sup>®</sup>は、診療情報明細書（レセプト）、診断群分類（DPC）及び電子カルテの情報が利用可能で、現在では行政による活用の他、臨床研究や製造販売後データベース調査にも活用されており、製造販売後の医薬品安全対策の質の向上が期待されている。

医療情報データベースに基づく医薬品の安全性等の評価では、データベースに含まれる情報から対象とする有害事象（アウトカム）を適切に特定するために、信頼できるアウトカム定義を作成する必要があるが、本邦においてアウトカム定義のバリデーションが実施された例はほとんどない。「MID-NET<sup>®</sup>データの特性解析及びデータ抽出条件・解析手法等に関する研究」（日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業）（以下「先行研究」という。）において、MID-NET<sup>®</sup>を対象にアウトカム定義の作成及びその妥当性の評価を効率的に実施するための検討を実施し、基礎的な検討手法を確立するとともに、バリデーションされた複数のアウトカム定義が作成された。しかしながら、実用化可能なアウトカム定義を増やすためには、更なる検討手法の効率化や具体的なアウトカム定義の

作成を継続的に実施する必要がある。

本研究は、先行研究の成果を踏まえて、研究の流れを見直し All possible cases の定義を決定した上で以降の検討を行う等の検討手法の改善及び実用化可能なアウトカム定義の確立を目指し、医薬品安全性評価における医療情報データベースの活用促進と、より科学的な根拠に基づく安全対策の実現に繋げることを目的とした。

**B. 研究方法**

安全対策上の必要性や重要性を考慮し、検討の対象とするアウトカムを複数選定した上で、各アウトカムについて、従来法又は機械学習の手法を取り入れて作成したアウトカム定義について、複数医療機関にて妥当性の評価を行った。研究の流れは以下のとおりである。

- 1) 複数拠点で検討対象とする All possible cases の定義及びアウトカム定義の検討
- 2) 評価基準の作成
- 3) 対象アウトカムについてカルテレビューにより真の症例を特定
- 4) 機械学習及び従来法によるアウトカム定義の作成
- 5) 各アウトカム定義について、陽性的中度（以下「PPV」という。）及び感度の算出並びに評価
- 6) 複数医療機関の PPV の比較及び医療機関間の差異の要因検討

（倫理面への配慮）

医療機関が行う作業は、文部科学省・厚生労働省.人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号）を遵守して行った。

### C. 研究結果

本研究では「心不全」をテーマとするが、以下の理由より、検討の対象とする具体的な事象は、「治療を要する急性心不全及び慢性心不全の急性増悪（ただし、外来・入院及び左心・右心不全は問わない）」とした。

理由①心不全の大多数は、急性心不全として発症した後、慢性心不全に移行し、慢性心不全の急性増悪を反復することにより徐々に重症化することが想定されるため1、医薬品の副作用として注目すべき心不全は、慢性心不全の症状の安定期を除く、急性心不全又は慢性心不全の急性増悪であると考えられること。

理由②慢性心不全の症状が安定している症例については、長期間臨床所見や検査結果がないことが想定されるため、診断に必要な画像所見や検査結果等の臨床所見が一定期間認められず、正確な真偽判定が困難であると考えられること。

データ抽出対象期間は、2021年3月8日から2021年3月31日とした。

対象疾患は治療を要する急性心不全及び慢性心不全の急性増悪(表1)であり、原因、入外、左心不全・右心不全は問わない。表2には All possible cases (APC)の定義、図1に判定フローをそれぞれに記した。

表1 対象疾患分類・ICD-10コード

ICD10コード	分類
E059	甲状腺中毒性心不全
I099	リウマチ性心不全
I110	心不全(うっ血性)を伴う高血圧性心疾患
I130	心不全(うっ血性)を伴う高血圧性心腎疾患
I132	心不全(うっ血性)及び腎不全の合併を伴う高血圧性心腎疾患
I500	うっ血性心不全
I501	左心不全
I509	心不全、詳細不明
O291	妊娠中の麻酔による心不全
P290	新生児心不全
R570	心原性ショック

表2 APC 定義

APC	参考 (定義のスク립ト構成)
[病名1]、[病名3]又は[病名5]に該当し、かつ、index_dateの30日前からindex_dateの30日後までに[検体検査1]又は[検体検査4]に該当する。	( [病名1] or [病名3] or [病名5] ) 時系列and ( [検体検査1] or [検体検査4] )
病名1	DPC傷病情報(6項目*のいずれか)に心不全に関する病名がある。
病名3	SS-MIX2傷病情報(疑い含む)に心不全に関する病名がある。
病名5	レセプト傷病情報に心不全に関する病名がある。
検体検査1	SS-MIX2検体検査情報に記録されているBNPの結果値が100 pg/mL以上である。
検体検査4	SS-MIX2検体検査情報に記録されているNT-proBNPの結果値が400 pg/mL以上である。

\*主傷病名、入院の契機となった傷病名、医療資源を最も投入した傷病名、医療資源を2番目に投入した傷病名、入院時併存症名又は入院後発症疾患名。

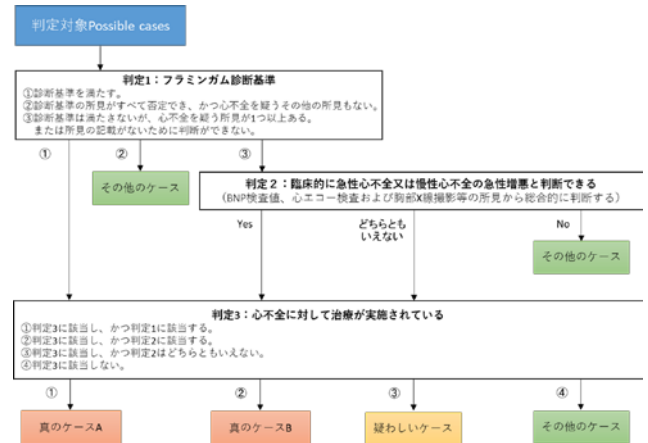


図1 判定基準-判定フロー【心不全】

初期条件により抽出された119例を調査したが、真のケースは26例(真のケースA18例、真のケースB8例)、疑わしいケース2例、その他のケース91例であった。疑わしいケースをその他のケースとするとPPVは21.9%、真のケースとして扱っても、23.5%と低値であった。

慢性心不全と、急性うっ血性心不全または慢性心不全の急性増悪は、いずれもICD-10コードがI50であり、病名コードのみでは区別が困難である。そこで、慢性心不全と急性うっ血性心不全を区別するのに病名コード以外に有用な条件がないか検討した。

結果、「入院症例に限定する」、「利尿薬の注射剤またはHANPを使用している、または人工透析を実施している」、「疑い病名を対象外とする」、「心大血管の待機手術がある場合は対象外とする」という条件を作成した。

これらの追加条件により、初期条件で抽出された119例中23例が対象となり、22例が真のケースで、PPV95.7%、感度84.6%、特異度98.9%、F値92.0%となることを見込まれた。偽陰性となった症例は、満床のため他院へ紹介となったため入院に至らなかった例、末期心不全で積極的な治療を行わなかった例、初期治療を前医で行った例であった。偽陽性となった1例は、慢性心不全と急性腎不全を合併し、腎不全に対して治療を行った例であった。

### D. 考察

初期条件ではPPVは21.9%と非常に低く、疑わしいケースを真のケースとして扱っても23.5%と低値であった。PPVの向上を目的として、まず、急性増悪を伴わない慢性心不全症例と疑い病名が多いことから、これらを抽出対象外とした。急性うっ血性心不全は通常入院加療を行うため、抽出対象を入院症例に限定することによってその他のケースを半減させることが可能になった。

治療法についても、急性うっ血性心不全では、入院した上で利尿薬を注射で投与する。そこで、

利尿薬の注射剤または HANP の有無に着目した。また、疑い病名もその他のケースに多く存在し、抽出対象外とするべきと考えられた。ただし、DPC 病名では確定病名となっていることが多く、抽出対象外とするには SS-MIX2 病名と組み合わせる等の方法を考慮する必要がある。さらに、待機手術がある場合も抽出対象外とすることとした。

上記抽出条件の見直しにより、PPV95.7%まで改善することが見込まれ、感度も低下しなかった。

## E. 結論

初期条件による PPV は 20%程度と低かった。その他のケースには安定した慢性心不全患者の抽出が多く、対象を入院症例に絞ること等により、それらの多くを除外することが可能であった。さらに新たな条件を追加することにより、感度を維持したまま PPV を改善できる可能性がある。

## F. 健康危険情報：

(分担研究報告書では記入不要です)

## G. 研究発表：

### 1. 論文発表

1. Nakayama M, Hui F, Inoue R. Coverage of Clinical Research Data Retrieved from Standardized Structured Medical Information eXchange Storage.

Studies in Health Technology and Informatics.

2022; 290: 3-6. doi: 10.3233/shti220020.

2. Nakayama M, Inoue R. Electronic Phenotyping to Identify Patients with Arrhythmia Disease from a Hospital Information System. Studies in Health Technology and Informatics. 2022; 25(294): 271-272. doi: 10.3233/shti220452.

## 2. 学会発表

1. Electronic Phenotyping to Identify Patients with Arrhythmia Disease from a Hospital Information System. Nakayama M, Inoue R. 32nd Medical Informatics Europe Conference (MIE2022), 2022/5/27-2022/5/30, 国際、ポスター
2. MID-NET を用いた甲状腺機能低下症の検索精度に関する検討、井上隆輔、第 23 回日本医療情報学会学術大会、2022/11/19、口演。

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

該当なし

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他