

公募シンポジウム

シンポジウム3

臨床研究中核病院ネットワークにおける基盤構築と人材育成の進捗と発展

2021年11月19日(金) 14:10 ~ 15:40 F会場 (2号館2階224)

[2-F-2-02] 臨中ネットの仕組みを活用した臨床研究事例の紹介 -COVID-19発症リスクのある併存疾患に関する研究-

*竹村 亮¹、松木 絵里^{1,2}、寺井 秀樹³、中谷 英章^{1,4}、横田 卓⁵、日下部 龍巳⁵、遠藤 晃⁶、福永 興彦³、副島 研造^{1,3}、佐谷 秀行^{1,7}、中山 雅晴⁸（1. 慶應義塾大学病院 臨床研究推進センター、2. 慶應義塾大学医学部 血液内科、3. 慶應義塾大学医学部 呼吸器内科、4. 慶應義塾大学医学部 内科学教室 腎臓内分泌代謝内科、5. 北海道大学病院 医療・ヘルスサイエンス研究開発機構、6. 北海道大学病院 医療情報企画部、7. 慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所 遺伝子制御研究部門、8. 東北大学大学院 医学系研究科 医学情報分野）

*Ryo Takemura¹, Eri Matsuki^{1,2}, Hideki Terai³, Hideaki Nakaya^{1,4}, Takashi Yokota⁵, Tatsumi Kusakabe⁵, Akira Endoh⁶, Koichi Fukunaga³, Kenzo Soejima^{1,3}, Hideyuki Saya^{1,7}, Masaharu Nakayama⁸（1. Clinical and Translational Research Center, Keio University Hospital, 2. Division of Hematology Department of Medicine Keio University School of Medicine, 3. Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Keio University, School of Medicine, 4. Division of Endocrinology, Metabolism and Nephrology Department of Internal Medicine Keio University, School of Medicine, 5. Institute of Health Science Innovation for Medical Care, Hokkaido University Hospital, 6. Division of Medical Information Planning, Hokkaido University Hospital, 7. Division of Gene Regulation, Institution for Advanced Medical Research, School of Medicine, Keio University, 8. Department of Medical Informatics, Tohoku University School of Medicine）

キーワード：COVID-19, clinical trial, real world data, real world evidence

広範なクリニカルクエスションに応える Real World Evidenceを効果的に蓄積するために Real World Data (RWD)を用いた臨床研究を実施することは有効である。医療機関が蓄積する臨床情報を疾患に関連する RWDとして活用し、臨床研究中核病院間で臨床研究のために共有するための仕組みとして臨中ネットが整備されている。同様の取り組みの先行事例からは実運用前のシステム構築の問題点を明確にすることの困難さが指摘されており、臨中ネットでは、その仕組みを利用した具体的な研究課題（ユースケース）を実施することで、臨中ネット運用の目的や課題などを明らかにすることとした。

2019年末に端を発する SARS-CoV-2による世界的なパンデミックおよび当該ウイルスによる感染症である COVID-19の発症は人々の日常生活を大幅に変える要因となり、非常に大きな注目を集めている。その発症や重症化のリスクについて明らかにすることは極めて重要である。基礎疾患の有無がリスクのひとつであると言われているが、これまで本邦においてその情報を系統的に収集、評価することは困難であった。臨中ネットを利用した非発症者を含めた大規模データの収集により、このクリニカルクエスションの解決が期待できる。そこで、ユースケースとして、臨床研究中核病院2施設のかかりつけ患者を対象として、COVID-19発症のリスクが高い基礎疾患を同定する試みを実行した。全82592症例中626症例の COVID-19症例が得られ、慢性呼吸器疾患が COVID-19の発症を高めることが示された(OR=1.99(95%CI 1.68-2.34))。

この研究を推進する中で、臨中ネットの仕組みが有効であること、また具体的な課題もあることが明らかになった。COVID-19発症リスクを高める基礎疾患の検討の結果も含め、その詳細について報告する。

臨中ネットの仕組みを活用した臨床研究事例の紹介

- COVID-19 発症リスクのある併存疾患に関する研究 -

竹村 亮^{*1}、松木 絵里^{*1, *2}、寺井 秀樹^{*3}、中谷 英章^{*1, *4}、横田 卓^{*5}、日下部 龍巳^{*5}、遠藤 晃^{*6}、福永 興彦^{*3}、副島 研造^{*1, *3}、佐谷 秀行^{*1, *7}、中山 雅晴^{*8}

*1 慶應義塾大学病院 臨床研究推進センター、*2 慶應義塾大学医学部 血液内科、*3 慶應義塾大学医学部 呼吸器内科、*4 慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科、*5 北海道大学病院 医療・ヘルスサイエンス研究開発機構、*6、北海道大学病院 医療情報企画部、*7 慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所、*8 東北大学大学院 医学系研究科 医学情報分野

Introduction of a clinical trial cases using the collaborative effort of Core Hospitals for Clinical Research in Japan

- Assessment on the risk of comorbidities in contracting COVID-19 -

Ryo Takemura^{*1}, Eri Matsuki^{*1,2}, Hideki Terai^{*3}, Hideaki Nakaya^{*1,4}, Takashi Yokota^{*5}, Tatsumi Kusakabe^{*5}, Akira Endoh^{*6}, Koichi Fukunaga^{*3}, Kenzo Soejima^{*1,3}, Hideyuki Saya^{*1,7}, Masaharu Nakayama^{*8}

*1 Clinical and Translational Research Center, Keio University Hospital, *2 Division of Hematology Department of Medicine Keio University School of Medicine, *3 Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Keio University, School of Medicine, *4 Division of Endocrinology, Metabolism and Nephrology Department of Internal Medicine Keio University, School of Medicine, *5 Institute of Health Science Innovation for Medical Care, Hokkaido University Hospital, *6 Division of Medical Information Planning, Hokkaido University Hospital, *7 Division of Gene Regulation, Institution for Advanced Medical Research, School of Medicine, Keio University, *8 Department of Medical Informatics, Tohoku University School of Medicine

Abstract

In recent years, Real World Data (RWD) to drive the generation of Real World Evidence (RWE) has gained much interest in the medical community. Many forms of RWD exist according to the origin of the data. Since 2018, we have initiated a collaborative effort among Core Hospitals for Clinical Research to build a system where data stored in each hospital's electronic health record could be collected for secondary use in clinical research. This initiative has been supported by a grant from the Ministry of Health, Welfare and Labor of Japan. The initiative's primary focus has been to sustain the accuracy and ensure comparability of the data among participating hospitals.

Another focus has been on assessing the feasibility of the system through actual use cases of clinical research. For this purpose, we planned a retrospective observational study to evaluate the effect of the underlying medical conditions on the contraction of SARS-CoV-2 and the development of Coronavirus Disease of 2019 (COVID-19) using the collaborative system built among Core Hospitals for Clinical Research. In this presentation, we will discuss the preliminary results obtained from two of the participating hospitals.

Keywords: COVID-19, clinical trial, real world data, real world evidence.

1. 緒論

1.1. 臨中ネットを活用した臨床研究

広範な臨床課題に応える Real World Evidence (RWE) を効果的に蓄積するために、Real World Data (RWD) を用いた臨床研究を実施することは有効である。臨床研究における RWD には、医療機関が蓄積する臨床情報を活用することが自然である。しかし、臨床情報は、診療の為の情報や医事の為のデータの集合であり、そのまま研究用のデータとして使えるとは限らない。したがって臨床情報を研究用データとして活用できるようにするために、データの正確性や完全性などを確認しアップデートすることが必要である。

これまで前向きな臨床研究やレジストリを用いた後向きの観察研究を実施する場合には、case report form (CRF) を介してデータを収集することが一般的である。CRF を用いてデータを収集する場合には、診療情報の一部を研究用データとして CRF に転記するが、CRF を作成するには多大な手間が掛かり、何千、あるいは何万件という規模のデータの収集を短期間で行なうことは困難である。そこで、診療情報をそのまま研究用データとして活用できる仕組みを構築することは、

大規模データを用いた研究において極めて有効である。

医療機関における医療情報は、厚生労働省から発出されている「医療情報システムの安全管理に関するガイドライン¹⁾」に沿った病院情報システムによって正確に保存される。これらの情報は、診療の記録として各医師によって正確かつ完全に作成されているはずであり、診療記録の正確性については、医事会計システムが有するレセプトや DPC のデータにおいても担保されている。これらの診療データを研究用データとして複数施設から持ち寄って研究のために活用するに当たっては、施設間のデータの基準値の差異や保管の方針の違いなどに由来する標準化の必要性などが大きな障壁となり、単純な実施が難しい状況である。そこで、臨中ネットのような、多施設共同研究のための基盤整備が必要である。

臨中ネットの整備を進めるに当たり、診療情報を収集するための仕組みやシステムの品質評価の方法論に関する検討、診療情報のコーディングの標準化に関する議論、データ集約の仕組みに関する仕様の設計、また、研究課題の共有からデータ共有までの一連の流れを制御するためのフローの構築といった側面から作業が進められてきた。また、並行して、

具体的な研究のユースケースを設定しこれらを実装することで、臨中ネットの実効性を検証することについても検討が進められてきた。特に臨中ネットの仕組みに沿ってユースケースの研究課題を募り、当該研究課題に参加可能な施設からデータを収集し、解析対象となるデータセットを得て、そのプロセスを通じ情報を収集する仕組みのメリット/デメリットについて検討し、アップデートの材料とするような PDCA サイクルを構築してきた。実際にフローを回してみることによって、初めて明らかになる問題点や改善すべき点が見つかった。

仕組み自体の改善を進めていくことによって、臨中ネットの活用の幅は広がっていくはずである。その一方で、臨中ネットのようなデータ駆動型研究は決して万能ではなく、この仕組みを活用することの意義が高い研究を適切に選定することが重要である。今回は、臨中ネットの強みを活かす内容として、Coronavirus Disease of 2019 (COVID-19) の発症についてのリスクを有する併存疾患について、これを診断病名によって評価する研究課題を設定した。

1.2. COVID-19 発症リスクを有する併存疾患

2019 年 12 月に中国湖北省武漢市において、原因となる病原体が同定されない肺炎患者の発生が報告された。この原因が新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) であることが明らかとなり、それに起因する感染症 (COVID-19) の世界的な感染の拡大と、その混乱が生じたことは周知の通りである。2020 年 10 月末日の時点で、感染者数は 2,000 万人、死者数は 60 万人を超え、21 世紀における未曾有のパンデミックとなった²⁾。

COVID-19 については、世界的に症例の蓄積や各種研究が加速度的に進んでいる。その中で、年齢がひとつの大きなリスクとなっていることはよく知られている。また、高血圧、糖尿病、心血管疾患、慢性呼吸器疾患、悪性腫瘍といった基礎疾患に罹患していることが、COVID-19 発症や重症化のリスクを増大させることが報告されている³⁾。その一方で、そもそも一般人口において COVID-19 を発症するリスクについては、網羅的な観察が困難であることと相まって、これまでに十分な検討がされてきたとは言い難い。米国の退役軍人の保険情報を基にした解析によると、流行地域や大都市での居住実績や、年齢、性別、肥満、糖尿病といった因子が SARS-CoV-2 の感染のリスクを高めることが報告されている⁴⁾。しかし COVID-19 の発症について、基礎疾患別のリスクを検討した報告はこれまでになかった。

医療体制の逼迫が問題となっている今日において、医療資源の有効活用という観点からは、発症のリスクの高いグループに対する入念な感染予防対策を講じることが重要である。また、感染後に重症化するリスクの高いグループに対しては、より早期の治療介入を行うことによって重症化を予防することが可能になることも、医療資源の有効活用に極めて効果的である。しかし、これらのリスク因子が明らかになっていない現状では、広く一般的な感染対策を行う他に手立てがない。リスク因子の情報が収集しづらい要因のひとつには、リスク集団についての網羅的な情報収集を可能とする仕組みに欠けていることが挙げられる。

臨床研究中核病院においては、一定数の COVID-19 を発症した患者が受診、あるいは入院していると予想される。またこれらの患者の中には、基礎疾患を有し、過去の受診歴から診断病名が確定していることが期待される。これらのデータを組み合わせることによって、COVID-19 の発症リスクを有する

基礎疾患と、そうでない疾患を同定するための情報として活用することが可能である。そこで、臨中ネットの仕組みを活用することによって、基礎疾患と COVID-19 の発症との関連を検討するための網羅的な情報を収集できれば、COVID-19 への対処方針についての重要な知見が得られることになる。

2. 目的

臨中ネットの仕組みを通じて収集したデータを用いて、COVID-19 の発症について、併存疾患が有するリスクの大きさについて明らかにすることを目的とする。COVID-19 の病名が使われるようになった 2020 年 3 月から 2020 年末までの間で、臨床研究中核病院を受診または入院した患者を対象として、COVID-19 と診断名のついた患者とその診断のついていない患者において、特定の併存疾患(高血圧、糖尿病、心血管疾患、慢性呼吸器疾患、および悪性腫瘍)の割合が異なるかどうかについて検証する。これによって、COVID-19 の発症に関連するリスク因子が同定できれば、重点的な感染予防や優先的な治療を施すべきグループが明らかとなり、COVID-19 の発症頻度を減らすことや、効率的な医療資源の配分に寄与することが期待される。

また、本研究を進めていく中で、臨中ネットの仕組みを活用することの有効性を示していくと共に、臨中ネットの仕組みにおいて整備すべき課題を洗い出していくことも可能である。これらの臨中ネットのフィージビリティについて検討を進める中で、このような臨床研究基盤を整備することが、RWD を利活用して効率的に RWE を創出するために有効であることを示すこともまた、もうひとつの目的である。

3. 方法

3.1. 臨中ネットの仕組みによるデータ収集

臨中ネットでは、それぞれの参加施設において診療情報を、求められている品質管理および標準化を施した状態で管理しており、研究課題に応じた必要なデータ項目を定義することによって、速やかにデータを収集することが可能である。本研究においては臨床研究中核病院を受診した患者における COVID-19 を含めた疾患名を中心にした検討を行うため、これに関連する以下の項目を収集対象のデータとした。

- 病名
- 検体検査
- 処方
- 診断日
- 入退院(有無と日付)
- 転科転棟(変更後の情報と日付)
- 年齢(2020 年 12 月 31 日時点)

臨中ネットに参加する多くの施設において、これらのデータは、構造化された標準化医療情報交換プロトコルである、Standardized Structured Medical Information eXchange 2 (SS-MIX2) に即した形式で管理、保管されている。この中で、「病名(PPR-01)」「抗体検査通知(OML-11)」「処方オーダ(OMP-01)」「注射実施(OMP-12)」「入院実施(ADT-22)」「退院実施(ADT-52)」「転科転棟(ADT-42)」のメッセージに含まれるデータを今回の収集対象とした。また、SS-MIX2 以外の方法で、すなわち各施設の病院情報システムの有するデータウェアハウス等から、これらに相当するデータを出力することでも可とした。

複数施設からのデータを統合するにあたっては、各施設に

において適切な匿名化を実施し、個人を直接識別可能な情報を収集しないよう、個人情報に配慮した情報収集を行った。

なお、本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠して実施した。

3.2. 解析対象データ

本研究では、2020年3月1日から2020年12月31日までの間に、臨床研究中核病院において同一診療科を2回以上受診した、もしくは、2日以上入院した症例を解析対象データとした。ただし、COVID-19と診断された症例については、1回のみの受診であっても対象症例として許容した。

オプトアウトの意思表示があった場合には、当該症例は解析対象から除外した。また、治験や特定臨床研究に参加しているような場合であって、施設ごとの取り決めによってデータ提供ができない症例についても除外した。

本試験に参加可能な施設において、各施設での倫理委員会の実施許可が得られた後に、個別に抽出されたデータを集積し、解析データセットとしてまとめた。

3.3. 統計解析

本試験は、研究デザインとして後向きの観察研究を採用した。また、可能な限り網羅的な症例を対象とするため、特別に目標登録症例数は定めていない。

背景情報として、性別と年齢について集計した。性別は施設ごとに、COVID-19発症の有無で男女の割合を集計し、その違いが認められるかどうかについて、Pearson's χ^2 検定の p-value とオッズ比およびその 95%信頼区間を検証することで確認した。また、年齢については、施設ごとに COVID-19 の発症群と非発症群に分けて、それぞれの分布について要約統計量(平均、標準偏差(SD)、95%信頼区間(CI))を算出し、群によって分布の違いがあるかどうかについて、t 検定の p-value と群間差とその 95%信頼区間を比較することにより検討した。

本研究の主要評価項目は、特定の併存疾患を有する患者群において COVID-19 を発症した割合と、その併存疾患がない患者群において COVID-19 を発症した割合との間に、有意な差があるかどうかを検定するものと設定した。この検定を実行するために、COVID-19 の診断の有無と、特定の併存疾患の診断の有無とに関して 2×2 の分割表を構成し、この分割表の独立性について検定した。独立性の検定には、Pearson's χ^2 検定、または、Fisher's exact 検定を用いた。また、併存疾患の診断がない場合に対して診断が付いている症例の COVID-19 発症リスクのオッズ比とその 95%信頼区間を算出し、併存疾患の COVID-19 発症リスクの大きさを評価した。これらの検定は各施設のデータごとに実施され、それぞれの結果を Mantel-Haenszel 検定によって統合した。

集積されたデータは、本研究に参加した全ての施設の了承を得た上で、全ての症例を解析対象データとした。また、今回の解析の対象とする特定の併存疾患については、参加施設との議論を経た上で、以下の疾患を対象とした。なお、疾患の分類には ICD10 コードで標準化されたデータを用いた。

- 高血圧
- 糖尿病
- 膠原病
- 虚血性心疾患
- 非虚血性心疾患
- 肺性心疾患および肺循環疾患

- 脳血管疾患
- 慢性呼吸器疾患
- 慢性上気道疾患
- 悪性腫瘍

ICD10 コードの中分類で分類した併存疾患ごとのオッズ比、および、その 95%信頼区間について、フォレストプロットを作成し、それぞれの疾患のリスクを視覚的に比較した。

特に断りのない限り、有意水準は両側 5%と設定した。本研究が探索的な研究であることを踏まえて、原則として検定の多重性についての補正は考慮しない。ただし、必要な場合には、その旨を明示した上で、ボンフェローニの補正を用いて多重性による Type I error のインフレーションを調整した。また、データの欠測や脱落について、特別な補完は実施しなかった。

これらの統計解析には、SAS 9.4 を用いた。

4. 結果

4.1. 参加施設

本研究には、臨床研究中核病院のうち、慶應義塾大学病院のほか北海道大学病院、東北大学病院、国立がん研究センター 中央病院、国立がん研究センター 東病院、九州大学病院が参加を予定しており、そのうち、本稿作成時点で、倫理審査委員会からの実施許可が得られた施設は、北海道大学病院、東北大学病院、九州大学病院および慶應義塾大学病院の 4 施設であった。

4.2. 収集されたデータ

本解析においては、上記参加施設のうち、本研究で必要とするフォーマットでデータ共有の準備が完了した北海道大学病院および慶應義塾大学病院のデータを利用した。組入れ/除外基準を満たし、解析対象となった症例として、北海道大学病院から 42,542 例のデータが、慶應義塾大学病院から 40,050 例のデータが得られた。このうち COVID-19 と診断された症例数の内訳についてまとめた結果を表 1 に示す。

表 1 解析対象となった症例数と COVID-19 の発症例数

施設名	COVID-19 の診断症例数 (割合)		合計
	なし	あり	
北海道大学病院 (HKD)	42,427 (99.7%)	115 (0.3%)	42,542
慶應義塾大学病院 (KGJ)	39,539 (98.7%)	511 (1.3%)	40,050
合計	81,966 (99.2%)	626 (0.8%)	82,592

4.3. 背景情報

解析対象データの背景情報を集計した。性別に関する集計結果を表 2 に、年齢に関する集計結果を表 3 に示す。

表 2 性別についての集計結果

COVID-19	施設	症例数 (割合)		
		女性	男性	合計
診断あり	HKD	41	74	115
		(35.7%)	(64.4%)	
	KGJ	210	301	511
		(41.1%)	(58.9%)	
	合計	251	375	626
		(40.1%)	(59.9%)	
診断なし	HKD	23,266	19,161	42,427
		(54.8%)	(45.2%)	
	KGJ	21,408	18,131	39,539
		(54.1%)	(45.9%)	
	合計	44,674	37,292	81,966
		(54.5%)	(45.5%)	

COVID-19 の診断が「あり」の群において、施設間での性別の割合に差があるかどうかについて検討するための Pearson's χ^2 検定の結果、p-value=0.2943 を得た。また、その際のオッズ比(OR)は、0.79 (95%CI: 0.51-1.23)であり、有意水準 5%に対して有意差を認めなかった。一方、COVID-19 の診断が「なし」の群においては、p-value=0.047 であり、その際の OR は 1.03 (95%CI: 1.00-1.06)であった。有意水準 5%で統計的な有意差を認めるものの、OR が極めて小さいことから、その差は微小であることが明らかになった。

本解析対象データの性別の割合において、COVID-19 の診断の有無で比較した結果、p-value<0.0001 が得られた。また、その OR は 5.65 (95%CI: 4.80-6.65)であった。COVID-19 の診断が「あり」の群においては、「なし」の群と比較すると、男性の割合が有意に高いことが明らかになった。

表 3 年齢についての集計結果

COVID-19	施設	症例数	平均	SD	95%CI	
					下限	上限
診断あり	HKD	115	62.5	19.52	58.8	66.1
	KGJ	511	45.3	19.61	43.6	47.0
	差		17.1	19.59	13.3	21.2
診断なし	HKD	42,427	54.0	23.08	53.8	54.2
	KGJ	39,539	57.2	20.59	57.0	57.4
	差		-3.2	21.91	-3.5	-2.9

COVID-19 の診断が「なし」の群においては、施設間の年齢分布について t 検定から得られた結果は、p-value<0.0001 であった。有意水準 5%で統計的な有意差が認められた。ただし、施設間での平均値の差は 3.2 歳(95%CI: 2.9-3.5 歳)であることから、その差は極めて小さいものであった。

それに対し、COVID-19 の診断が「あり」の群においては、t 検定の結果の p-value<0.0001 が得られたこと、施設間の平均値の差が 17.1 歳(95%CI: 13.3-21.2 歳)であることから、明らかに年齢分布が異なっていた。

4. 4. 疾患ごとの発症リスク

COVID-19 の発症の有無と併存疾患の有無に関連があるかどうかの検討の結果として、施設ごとの結果を表 4 に、統合した結果を図 1 に示した。

表 4 COVID-19 発症リスクに対するオッズ比

併存疾患	施設	OR	95%CI		p-value
			下限	上限	
高血圧	HKD	3.50	2.38	5.14	<0.0001
	KGJ	0.78	0.63	0.95	0.0121
糖尿病	HKD	2.36	1.59	3.47	<0.0001
	KGJ	0.69	0.53	0.90	0.0041
膠原病	HKD	0.20	0.02	0.74	0.0059
	KGJ	0.29	0.13	0.56	<0.0001
虚血性心疾患	HKD	2.78	1.66	4.48	<0.0001
	KGJ	0.45	0.32	0.61	<0.0001
非虚血性心疾患	HKD	0.97	0.54	1.64	1.000
	KGJ	0.59	0.45	0.75	<0.0001
肺性心疾患/肺循環疾患	HKD	0.00	0.00	1.46	0.1867
	KGJ	0.91	0.43	1.69	0.8785
脳血管障害	HKD	0.35	0.09	0.92	0.0244
	KGJ	0.46	0.30	0.68	<0.0001
慢性呼吸器疾患	HKD	6.43	4.37	9.44	<0.0001
	KGJ	1.58	1.30	1.91	<0.0001
慢性上気道疾患	HKD	0.47	0.22	0.90	0.0173
	KGJ	0.83	0.65	1.04	0.111
悪性腫瘍	HKD	0.15	0.06	0.30	<0.0001
	KGJ	0.34	0.25	0.44	<0.0001

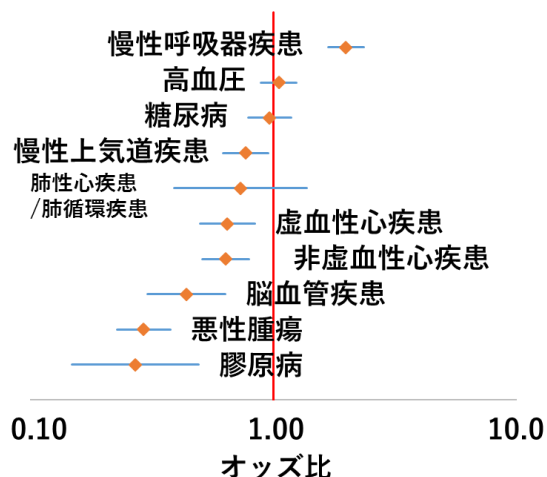


図 1 施設について統合したオッズ比に関する

フォレストプロット

COVID-19 と診断された症例においては、その診断を受けていない症例と比較して、約 2 倍の頻度で慢性呼吸器疾患を併存していた。慢性呼吸器疾患の頻度が大きいことに関しては、施設ごとの解析結果、施設を統合した解析結果のいずれとも有意な結果となっている。施設ごとに詳細に確認すると、慶應義塾大学病院では、約 1.9 倍の頻度の増加であり、北海道大学病院では、10 倍近い頻度の増加が見られた。また、高血圧、糖尿病、虚血性心疾患については、COVID-19 と診断された症例において、北海道大学病院では頻度が増加していたのに対して、慶應義塾大学病院では頻度が減少していた。脳血管疾患、慢性上気道疾患、悪性腫瘍の症例においては、どちらの施設においても、COVID-19 と診断された症例に

において、その頻度が減少していた。

5. 考察

5.1. 臨中ネットのフィジビリティ

本研究では、臨中ネットの仕組みを通じてデータを収集した。2021 年 1 月に慶應義塾大学医学部倫理委員会で実施許可が出され、その後に各参加施設での倫理申請が行われ、北海道大学病院、九州大学病院、東北大学病院のそれぞれの倫理審査委員会において、2021 年 2 月から 4 月の間には実施許可を得ることができた。本稿の解析は、2021 年 4 月末の時点でのデータを対象としたものであり、この時点でデータの収集と共有が完了していたのが、北海道大学病院と慶應義塾大学病院の 2 施設であった。

臨中ネットの仕組みの理想としては、随時必要なデータが得られるような整備がなされていることであるが、実際には、データ出力前に必要となる倫理審査に要する時間が場合によって異なること、また、出力データの出力条件、内容および質の確認においても施設ごとに要する時間が現時点でばらつくことから、今回の課題においては、順次データ収集を行い、各種課題を明らかにしている状況である。データ出力前の手続きの効率化という観点からは、臨中ネットの仕組みを整備していく中で大きな課題のひとつである。臨中ネットの研究課題の実施計画書を効率よく作成するために、臨中ネット専用の研究実施計画書の雛型を準備することが必要である。また、臨中ネットとして実施する研究課題であれば、診療情報の共有についての実施許可を得やすくなるように、臨中ネットという仕組みをそれぞれの倫理委員会に周知するような活動が有効であろう。これらの対策については、臨中ネットの仕組みを構築していく中で、継続的に議論、実装されている課題であり、倫理審査のタイムラグに関する問題は、今後解消されていくことが期待される。

各施設のデータ収集においては、SS-MIX2 プロトコルを活用することを想定していたが、これは絶対的に縛るものではなく、それに相当する信頼性が担保されていれば、データのソースは問わないものとした。本研究で必要なデータ項目については、SS-MIX2 メッセージをベースにして定義した。SS-MIX2 以外のデータソースを用いる場合には、これに準じたデータ項目について提供できることを要求した。本解析においては、慶應義塾大学病院は SS-MIX2 プロトコルを通してデータを収集しており、北海道大学病院では、病院情報システムの有するデータウェアハウスからデータを抽出した。データはあらかじめ定義した CSV 形式で集積されており、解析の過程でフォーマットが合わないというような問題は、この 2 施設間の解析では起きなかった。

なお、SS-MIX2 をベースにしたファイルシステムからデータを抜き出してくる場合には、本研究専用のプログラムを準備した。SS-MIX2 のファイルシステムを通して、診療情報を網羅的に読み込んでくるような課題の場合には、独立した大量のファイルを繰り返し読み込む動作が必要になる。これには、ファイルを読み込むプロセスを並列処理することが、その効率を高めることに有効である。プログラムを実行するハードウェアの CPU、メモリ、また、SS-MIX2 のファイルシステムが実装されているディスクの I/O アクセスのスペックに応じて、並列度を調整する必要がある。今後継続的に SS-MIX2 のファイルシステムを通してデータを取り出すことになるので、最適なプログラム及び並列度について、調査検討することが必要である。

以上より、本研究の主要評価項目についての検討を遂行

するに当たって、臨中ネットの仕組みは妥当に機能していると言える。今回上がった課題については、今後の議論によって、仕組みの改善につながっていくであろう。

5.2. COVID-19 の発症リスクを有する併存疾患

本解析の対象データセットの妥当性を検証するために、背景情報として性別と年齢について、施設ごとに差異がないかどうか、および、COVID-19 の診断の有無によって傾向が異なるかどうかについて検証した。

性別については施設による差は認められず、あるとしても極めて小さいことが分かった。特に、COVID-19 と診断されなかった群については、極めて多くの症例が対象となっているため、微小な差についても統計的有意差として検出してしまうが、オッズ比を確認することで、その差が大きくないことは明白であり、施設間での差はないという結論が得られた。一方 COVID-19 と診断された群と診断されなかった群との比較においては、診断された群において男性の割合が有意に高いことが示された。オッズ比を確認すると、男性は女性に比べて 5 倍以上 COVID-19 を発症するリスクが高いと言える。

年齢については、COVID-19 と診断されていない群において、やはり症例数の多さに起因して、施設間の分布の差が平均値についての統計学的有意差が検出された。しかし、その平均値の差は 3 歳程度であるので、この後の解析に与える影響は大きくないと判断した。一方 COVID-19 と診断された群においては、施設間で明らかに分布に差が認められた。東京都と北海道での COVID-19 発症者の年齢分布の違いや、各施設での発症エピソードの違いが影響していることが考えられる。

ICD10 による疾患分類と COVID-19 の診断との関連においては、COVID-19 と診断された群において、慢性呼吸器疾患を有する割合の有意な上昇が認められた。これはオッズ比による検証であり、直ちにリスクの上昇を結論できるものではないが、COVID-19 の罹患率が極めて低いことから、当該のオッズ比はリスク比に近似されることになり、このことから、慢性呼吸器疾患は、COVID-19 の発症において、リスクを上昇させる因子であることが示唆される。なお、糖尿病と虚血性心疾患については、北海道大学病院だけで COVID-19 の発症リスクを上昇させている。これについては、背景情報である年齢の分布の違いが交絡している可能性が指摘できる。

脳血管疾患、慢性上気道疾患、また、悪性腫瘍については、COVID-19 と診断された群における罹患頻度が低いことが分かった。これらの疾患が COVID-19 の発症を抑えているというメカニズムは考えづらいので、これらの疾患を持っていると、感染予防に留意した行動を取る可能性が高いこと等の行動変化を伴っている可能性を指摘するに留める。

6. 結論

本研究では、臨中ネットを活用した研究課題として、COVID-19 発症のリスクを上昇させる併存疾患について検討した。臨中ネットの仕組みを活用することで、速やかに大量のデータが収集できる可能性を示した。また、この過程で明らかになった課題は今後の臨中ネットの活動にフィードバックされていく。

COVID-19 の発症リスクを上昇させる因子として、慢性呼吸器疾患が同定された。ここから直ちに予防効果の高い対策を打つことは難しい。しかし、ワクチン接種や新しい変異を獲得した株の流行などの新しい要素が加わった際に、今後の解析

の方針として、臨中ネットを活用して速やかな解析を実施することが有効であることを示すには十分と考える。

今回の解析には含まれていないが、データが準備されている施設のデータを集積して、継続的に解析を続けて行くことは重要であるし、今後出現するであろう新しい要素を考慮した、新規の解析についても進めていくことが今後の課題である。

参考文献

- 1) 厚生労働省. 医療情報システムの安全管理に関するガイドライン 第 5.1 版. 2021.
- 2) World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic: Swiss, 2020. [<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>] (cited 2021/08/31).
- 3) Rachel E Jordan, Peymane Adab, K K Cheng. Covid-19: risk factors for severe disease and death. BMJ 2020; 368:m1198 doi: 10.1136/bmj.m1198
- 4) Vincent S Fan, Jason A Dominitz, McKenna C Eastment, et al. Risk Factors for testing positive for SARS-CoV-2 in a national US healthcare system. Clin Infect Dis 2020 oct7, online ahead of print. Doi: 10.1093/cid/ciaa1624.