

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 18 日現在

機関番号：72672

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591073

研究課題名(和文) 日本都市部循環器疾患多次元コホートデータベースの開発と有用性に関する検討

研究課題名(英文) Development of 3-D database handling the hospital-based cohort population in urban areas in Japan

研究代表者

山下 武志 (Yamashita, Takeshi)

公益財団法人心臓血管研究所・その他部局等・研究員

研究者番号：20302721

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円、(間接経費) 1,080,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、病院コホート型研究のデータベースを三次元化することを試みた。患者登録時の登録項目(X軸)に加えて、1年後の新たに加わった患者背景因子や治療(Y軸)を組み込んだうえで、その後の患者アウトカム(Z軸)に結びつけるものである。研究期間中に、(1)データベースに入力する項目の整理、(2)三次元化解析を可能とする新しいデータベースの作成、(3)データベースへの入力を行い、最終的にバグ修正作業を行った上で三次元データベースが完成した。二次元データベースの登録患者は20000例を超え、このデータベースによる循環器領域に関する医療課題を描出し、三次元データベースによる描出との比較が可能となった。

研究成果の概要(英文)：The present study aimed to construct a three-dimensional database using a hospital-based cohort population. In this database, we utilized items at enrollment as X-axis, added items of newly detected patient characteristics and therapy during the 1st year as Y-axis, and combined these data with patient outcome during the follow-up. In the study period, we performed the following procedures: (1) arrangement and fixing of items on X- and Y-axis, (2) construct a new software that can handle the 3-D data base, and (3) entering the data into the database. After bug fixing work, we constructed the new 3-D hospital-based cohort database. With the 2-dimensional database, we have already published many descriptive data on issues regarding cardiovascular diseases in Japan, which results can be compared with those described with the new 3-D database.

研究分野：循環器内科学

科研費の分科・細目：臨床心臓学

キーワード：コホート研究 心不全 冠動脈疾患 不整脈 データベース

1. 研究開始当初の背景

(1) 循環器領域における治療の発展は、疫学研究とその課題から創出される臨床試験(エビデンス)に由来する。しかし、本邦ではこのような疫学的予後研究はいまだ十分でなく、本邦におけるエビデンス創出に貢献できていない。エビデンスの創出する価値はグローバルに共通する部分が多いが、医療は人種・環境・社会制度の差がある以上、本邦における独自の努力が必要である。ようやく心不全・冠動脈疾患など限られた領域における全国規模データベース作成がなされつつあるが、循環器疾患全体を包括する疫学的データベースは皆無に近い。現在は高齢化社会であり、複数の循環器疾患を有する患者という概念は避けえないものであり、単一疾患のデータベースはさらに発展させる必要がある。

(2) このような問題意識から、本研究者らは日本都市部の循環器疾患の予後解明を目的として包括的なデータベースを作成し、継続的に日本人循環器疾患の予後を報告している。本データベースは、2004年度から循環器疾患の種類に限定することなく、すべての初診患者を包括し、約14000人の循環器疾患の患者アウトカムを評価している。

(3) このようなこれまでの研究は、日本人の種々の循環器疾患の予後把握を容易にし、今後の臨床試験・臨床研究におけるサンプルサイズの設計に貢献すると思われるが、同時に新しい問題を提起した。それは、日本人の循環器疾患患者の予後が欧米に比べ全体として良好であり、現在我々が抱える課題把握が容易でなく、その結果として新しい作業仮説の策定自身が困難であるという現実である。

(4) 単純な予後研究からの課題把握が容易でないということは、むしろ本邦の循環器疾患治療における課題がないことを示すわけではない。現実の医療現場では各症例における課題は無数にあることを考慮すれば、現在の日本人循環器疾患予後研究には課題把握のための方法論が欠如していることを示していると思われる。これまでの「疾患+背景(危険)因子+初期治療」と「予後」という二次元のパラダイム自身に限界があると本研究者らは考えた。

2. 研究の目的

(1) 高齢化社会では、疾病構造が複雑化している。予後研究の基本は「時間」という暴露因子が患者に与える影響を描出することであるが、現実には「時間」という暴露因子とともに、「続発する併発疾患」、「その後追加される新たな治療」が重複し、それらが一体となって患者の予後に影響を与えている。このような時間的に重層する続発疾病・治療を単なる「時間」に集約して解析す

ることに現実との乖離があり、現実の問題を希釈し、その結果課題抽出を困難にしている。そこで本研究では、新しい予後研究のパラダイムを提示することを目的とした。それは、これまでの「登録時患者データ(疾患・背景因子)+登録時治療」+「時間」=「予後」というパラダイムでなく、「時間」の要素に含まれる複数の因子を明確にし、「続発する新たな疾患」、「経過中に加えられた新たな治療」を組み込んだ新しい三次元のパラダイムである。「時間」の要素を分解することは、これまでである意味で無視されていた局面に焦点をあてることになる。このことはこれまで気づかれていなかった課題を表出させる。同時に、これまでの予後研究に見られる問題の希釈効果を減少することで、課題抽出に至る困難さを減じる。したがって、本研究は新しい方法論の創出を第一の目的としたものである。すでに研究者らは二次元データベースから得られた情報を手にしている。本研究者らが考える新しい三次元データベースがいかに課題抽出や仮説設定に貢献できるか、そしてこの新しい方法論はどのように二次元データベースに比べ有用かを、具体的に循環器代表疾患を用いて実証することが本研究の第二の目的である。

3. 研究の方法

研究者らはすでにこれまでの二次元データベース“Shinken Database”作成を継続的に行っており、(1)初診医による診断、(2)電子カルテを通じた自動収集による患者データ・治療内容収集、(3)電子カルテおよび封書による予後調査に関する病院内インフラ、収集・解析のためのソフトを有しており、これまでのプロジェクトを三次元データベースへ進化・発展させるために、以下の具体的なプロセスを進行させた。

(1) 病院内インフラの整備

初診時における患者への本研究の説明、参加への同意取得、電子カルテからの検査データ収集に用いる病院内インフラはすでに確立していたが、関係する病院内職員の退職に伴って入職する職員に対して、本研究プロジェクトに関する教育や意見調整を定期的実施した。

(2) データベースに組み込む項目の整理

初診時診断および入院イベント発生時にデータベースに組み入れる項目に関しては確立したものを有していたが、それ以外のデータベースに入力される新しい要素に関して暫定的な決定を行い、試行錯誤による改善を行った。新しい要素は、経時的に1年ごとに発生する入力項目(診断・治療)をすべて含むが、網羅的になればなるほどその現実的な feasibility が低下するため、理論的な根拠を基本として収集されるべき項目一覧を作成し、現実的な feasibility を調査しながら、改善を図った。

(3) 新しい業務発生に対する準備

データベースの複雑化に伴い、その精度維持管理に人的資源が必要になるため、当病院に常駐するデータマネージャー一名で該当する業務が持続的に実施可能かどうかの検討を行った。

(4) 新しいデータベースに適合したソフトウェアの開発

すでに本研究者はこれまでの二次元データベースの収集・解析を可能とするソフト開発を推し進め、「Cliss (Clinical Study Support System)」を開発し、電子カルテからのデータ収集を自動化しているが、本研究ではさらに経過観察中の診断・治療を含む時系列データを格納し、その解析を容易にするソフトウェア開発が必要となり、この Cliss を基本としながら、さらに発展させた新しいソフトウェア開発を行った。

(5) 二次元データベースと三次元データベースを比較可能とするための基盤作り

二次元データベースと三次元データベースの情報量を比較するためには、二次元データベースからの描出を最大限行っておく必要があり、従来の二次元データベースを用いて医療課題を抽出し、三次元データベースとの比較に備えた。

4. 研究成果

(1) 病院内でコホート型データベースの作成に参与する看護職員、事務職員に対して、定期的な会合を行い、コホート型データベースを作成・維持することの重要性、社会に対する貢献を理解するための啓蒙を行い、継続的に同意書、患者アウトカムに関する封書発送、データ入力が高いレベルで維持できた。

(2) データベースに組み込む項目の整理は、当初の計画以上に試行錯誤を重ねざるを得なかった。1年後の経過観察期間中に新たに加わるデータが、想定以上に患者個々に大きく異なるためである。項目を簡素化すれば情報量が大きく減少し、項目を増加させると欠損値となる患者数が増加し、データベースとしての精度自身が損なわれた。約2年間にわたる試行錯誤を繰り返し、患者登録1年後に入力する新たに加わった診断名、入院イベントシートを完成した。

(3) データベースの三次元化に伴う作業量の検討を行った。(2)に示す入力項目が固定されていない場合、大幅にデータマネージャーに負荷する作業量が増大し、1名体制では維持不可能であったが、入力項目の整理、固定が終了した段階では、負荷する作業量は減少し、1名体制で十分に対応可能な業務量となった。

(4) これまでの二次元データベースでは、ソフトウェア内にすべてのデータを蓄積、格納することが必要であり、コホート集団の患者数増加と三次元化のための入力項目数増加に対して柔軟に対応することが困難であ

った。本研究でも同じように、入力項目数の整理、修正、再整理に伴い、ソフトウェア側の作業が膨大になり、対応が不可能であった。これに対して、ソフトウェア側のデータ格納を最小限化し、電子カルテ側のデータはソフトウェア側に取り込まず、解析する際にそのたびごとに電子カルテ側から必要なデータを取り込むというスタイルに変更した。入力項目数の増大と可変性に対応したものであり、現時点で三次元データベース化にもっとも適応したモデルであるが、すべてを自動的に行うことはまだ達成できておらず、一部マニュアル的に操作せざるを得ないところを残している。

(5) 二次元データベースに関する医療課題の抽出には持続的に対応できており、三次元データベースとの比較を行う基盤は整理されている。実際、本研究中に公表した発表論文は、この二次元データベースから創出されており、ほぼこの作業は主な課題についてすべて網羅されている。不整脈領域では、近年罹患人口が増加している心房細動の現在の自然歴の描写を終了している。虚血性心疾患領域では、ステント留置後の自然予後、心不全領域では心筋疾患による心不全患者の自然予後、ならびに予後に関与する独立規定因子の決定を行った。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 24 件)

1) Nakamura M, Yamashita T, Yajima J, Oikawa Y, Ogasawara K, Sagara K, Koike A, Kirigaya H, Nagashima K, Otsuka T, Uejima T, Funada R, Matsuno S, Suzuki S, Sawada H, Aizawa T; the Shinken Database Study Group. Impact of early statin initiation on secondary prevention in Japanese patients with coronary artery disease. *J Cardiol*. 2011;57:172-180

2) Suzuki S, Yamashita T, Otsuka T, Sagara K, Uejima T, Oikawa Y, Yajima J, Koike A, Nagashima K, Kirigaya H, Ogasawara K, Sawada H, Aizawa T. Recent mortality of Japanese patients with atrial fibrillation in an urban city of Tokyo. *J Cardiol*. 2011;58:116-23.

3) Suzuki S, Otsuka T, Sagara K, Uejima T, Oikawa Y, Yajima J, Koike A, Nagashima K, Kirigaya H, Ogasawara K, Sawada H, Aizawa T, Yamashita T. Gender-specific relationships between serum uric acid level and prevalence of atrial fibrillation. *Circ J* 2012;76:755-757

4) Suzuki S, Otsuka T, Sagara K, Matsuno S, Funada R, Uejima T, Oikawa Y, Yajima J, Koike A, Nagashima K, Kirigaya H, Sawada H, Aizawa T, Yamashita T. Dabigatran in Clinical Practice for Atrial Fibrillation With Special Reference to Activated Partial Thromboplastin Time. *Circ J*. 2012;76:755-757

5) Hirano K, Yamashita T, Suzuki S, Hayama E, Matsuoka J, Otsuka T, Sagara K, Fu LT, Sawada H, Aizawa T, Nakazato Y, Daida H. Relationship between 24-h Holter recordings and clinical outcomes in patients with permanent atrial fibrillation. *J Cardiol*. 2012;60:42-6.

6) Senoo K, Suzuki S, Sagara K, Otsuka T, Matsuno S, Funada R, Uejima T, Oikawa Y, Yajima J, Koike A, Nagashima K, Kirigaya H, Sawada H, Aizawa T, Yamashita T. Distribution of first-detected atrial fibrillation patients without structural heart diseases in symptom classifications. *Circ J*. 2012;76(4):1020-3.

7) Kaneko H, Koike A, Senoo K, Tanaka S, Suzuki S, Nagayama O, Sagara K, Otsuka T, Matsuno S, Funada R, Uejima T, Oikawa Y, Yajima J, Nagashima K, Kirigaya H, Sawada H, Aizawa T, Yamashita T. Role of cardiopulmonary dysfunction and left atrial remodeling in development of acute decompensated heart failure in chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *J Cardiol*. 2012 Mar 13.

8) Suzuki S, Sagara K, Otsuka T, Matsuno S, Funada R, Uejima T, Oikawa Y, Yajima J, Koike A, Nagashima K, Kirigaya H, Sawada H, Aizawa T, Yamashita T. A New Scoring System for Evaluating the Risk of Heart Failure Events in Japanese Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2012 May 21.

9) Semba H, Sawada H, Uejima T, Takeda N, Soma K, Abe H, Yamashita T, Nagai R. Basic echocardiographic features of patients with latent left ventricular outflow tract obstruction without left ventricular hypertrophy. *Int Heart J*. 2012;53:230-3.

10) Kaneko H, Yajima J, Oikawa Y, Matsuno S, Funada R, Tanaka S, Fukamachi D, Suzuki S, Aizawa T, Yamashita T. Role of arterial stiffness and impaired renal function in the progression of new coronary lesions after percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Interv Ther*. 2013;28:56-62.

11) Kaneko H, Yajima J, Oikawa Y, Tanaka S, Fukamachi D, Suzuki S, Sagara K, Otsuka T, Matsuno S, Funada R, Kano H, Uejima T, Koike A, Nagashima K, Kirigaya H, Sawada H, Aizawa T, Yamashita T. Effects of statin treatment in patients with coronary artery disease and chronic kidney disease. *Heart Vessels*. 2013 Feb 21.

12) Senoo K, Suzuki S, Sagara K, Otsuka T, Matsuno S, Uejima T, Oikawa Y, Yajima J, Nagashima K, Kirigaya H, Sawada H, Aizawa T, Lip GY, Yamashita T. Coronary artery diseases in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Cardiol*. 2013;13:250-5.

13) Suzuki S, Sagara K, Otsuka T, Kano H, Matsuno S, Takai H, Uejima T, Oikawa Y, Koike A, Nagashima K, Kirigaya H, Yajima J, Tanabe H, Sawada H, Aizawa T, Yamashita T. Effects of

Smoking Habit on the Prevalence of Atrial Fibrillation in Japanese Patients With Special Reference to Sex Differences. *Circ J*. 2013 in press

14) Suzuki S, Sagara K, Otsuka T, Kano H, Matsuno S, Takai H, Uejima T, Oikawa Y, Koike A, Nagashima K, Kirigaya H, Yajima J, Tanabe H, Sawada H, Aizawa T, Yamashita T. "Blue letter effects": Changes in physicians' attitudes toward dabigatran after a safety advisory in a specialized hospital for cardiovascular care in Japan. *J Cardiol*. 2013;62:366-73

15) Suzuki S, Sagara K, Otsuka T, Kano H, Matsuno S, Takai H, Uejima T, Oikawa Y, Koike A, Nagashima K, Kirigaya H, Yajima J, Tanabe H, Sawada H, Aizawa T, Yamashita T. Usefulness of frequent supraventricular extrasystoles and a high CHADS2 score to predict first-time appearance of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2013;111:1602-7.

16) Suzuki S, Sagara K, Otsuka T, Kanou H, Matsuno S, Uejima T, Oikawa Y, Koike A, Nagashima K, Kirigaya H, Yajima J, Sawada H, Aizawa T, Yamashita T. Estimated glomerular filtration rate and proteinuria are associated with persistent form of atrial fibrillation: analysis in Japanese patients. *J Cardiol*. 2013;61:53-7.

18) Kaneko H, Yajima J, Oikawa Y, Tanaka S, Fukamachi D, Suzuki S, Sagara K, Otsuka T, Matsuno S, Funada R, Kano H, Uejima T, Koike A, Nagashima K, Kirigaya H, Sawada H, Aizawa T, Yamashita T. Obesity paradox in Japanese patients after percutaneous coronary intervention: an observation cohort study. *J Cardiol*. 2013;62:18-24.

19) Kaneko H, Suzuki S, Yajima J, Oikawa Y, Sagara K, Otsuka T, Matsuno S, Kano H, Uejima T, Koike A, Nagashima K, Kirigaya H, Sawada H, Aizawa T, Yamashita T. Clinical characteristics and long-term clinical outcomes of Japanese heart failure patients with preserved versus reduced left ventricular ejection fraction: a prospective cohort of Shinken Database 2004-2011. *J Cardiol*. 2013;62:102-9.

20) Kaneko H, Yajima J, Oikawa Y, Tanaka S, Fukamachi D, Suzuki S, Sagara K, Otsuka T, Matsuno S, Funada R, Kano H, Uejima T, Koike A, Nagashima K, Kirigaya H, Sawada H, Aizawa T, Yamashita T. Recent characteristics and outcomes of Japanese stable angina pectoris after percutaneous coronary intervention. An observational cohort study using the Shinken Database. *Int Heart J*. 2013;54:335-40.

21) Senoo K, Suzuki S, Sagara K, Otsuka T, Matsuno S, Uejima T, Oikawa Y, Yajima J, Nagashima K, Kirigaya H, Sawada H, Aizawa T, Lip GY, Yamashita T. Coronary artery diseases in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Cardiol*. 2014;63:123-7

22) Suzuki S, Otsuka T, Sagara K, Kano H, Matsuno S, Kato Y, Takai H, Uejima T, Oikawa

Y, Nagashima K, Kirigaya H, Yajima J, Sawada H, Aizawa T, Yamashita T. Rivaroxaban in clinical practice for atrial fibrillation with special reference to prothrombin time. *Circ J*. 2014;78:763-6.

23) Senoo K, Suzuki S, Otsuka T, Sagara K, Matsuno S, Kano H, Uejima T, Oikawa Y, Yajima J, Nagashima K, Kirigaya H, Sawada H, Aizawa T, Yamashita T. Progression to the persistent form in asymptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Circ J*. 2014;78:1121-6.

24) Suzuki S, Koike A, Sagara K, Otsuka T, Kano H, Matsuno S, Kato Y, Takai H, Uejima T, Oikawa Y, Nagashima K, Kirigaya H, Yajima J, Sawada H, Aizawa T, Yamashita T. Relationship between cardiopulmonary exercise testing parameters and heart failure risk (H2ARDDscore) in atrial fibrillation. *J Arrhythmia* 2014;30:173-9

6 . 研究組織

(1)研究代表者

山下 武志 (Yamashita Takeshi)
公益財団法人心臓血管研究所・研究員
研究者番号：20302721