

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：82611

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04146

研究課題名(和文) 階層ベイズモデルによる医療の質指標算出とそのための手法の新規開発

研究課題名(英文) Methodology and Application of Estimation of Quality Indicator Using Hierarchical Bayesian Models

研究代表者

立森 久照 (Tachimori, Histeru)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・トランスレーショナル・メディカルセンター・室長

研究者番号：60342929

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 9,200,000円

研究成果の概要(和文)：日本小児外科学会と共同で、日本小児外科学会指導医認定に関わる手術の内、12の高難度術式を対象に、NCD-小児外科領(NCD-P)の2015年データを訓練データとして用いて、術前因子による術後30日の生命予後および合併症発生を予測するモデルを作成した。本研究の結果を基に、日本における小児外科の高難度12術式についてのリスクカリキュレータの仕様を決定した。この仕様に基づきウェブ上に構築される同システムに症例の情報を入力することで、死亡と合併症の発生リスクを可視化することが可能となる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

施設や地域に、医療の質指標の数値を、全国的な数値とともに報告することで、施設や地域ごとに自らの治療方針を見直し、方針を議論する機会などを提供することを通して医療の質の向上が期待されている。手術リスクを調整した術後の死亡率・罹患率の推定モデルを構築すれば、医療の質を示す指標のひとつとなりうる。本研究では小児外科の12の高難度術式について死亡と主要な合併症のリスクモデルを構築した。それに基づいて、症例の情報を入力することで、死亡と合併症の発生リスクを可視化することが可能となる上のリスクカリキュレータシステムをウェブ上に構築する仕様を決定し実装を進め、小児外科領域の医療の質を高めることに寄与した。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to establish and validate risk models of mortality and morbidity associated with 12 major pediatric surgical procedures using the National Clinical Database-Pediatric (NCD-P) data. Overall, 10 and 21 variables were identified for mortality and morbidity, respectively. C-indices of mortality were 0.940 and 0.924 in the development and validation datasets, respectively. C-indices of morbidity were 0.832 and 0.830 in the development and validation datasets, respectively. Based on the NCD-P data, we developed satisfactory risk models for mortality and morbidity prediction in major pediatric surgeries. Based on the results of this study, we have determined the specifications of a risk calculator for the 12 most difficult pediatric surgery procedures in Japan. Based on this specification, we are developing a web-based system to visualize the risk of death and complications by inputting case information into the system.

研究分野：疫学・生物統計学

キーワード：医療の質 階層ベイズモデリング 小児外科 循環器外科 消化器外科 小児先天性心疾患

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

昨今様々な領域において、治療プロセスやアウトカムについて医療の質を定量的に表現するツールである医療の質指標 (Quality Indicator) を用いた評価が行われている。施設や地域に、医療の質指標の数値を、全国的な数値とともに報告すること (ベンチマーキング) で、施設や地域ごとに自らの治療方針を見直し、方針を議論する機会などを提供することができる。このような活動を通して医療の質の向上と均てん化が期待されている。

外科手術の目標は合併症のリスクをなるべく抑えながらその治療効果を最大化することにある。この目標を高い水準で達成するには、各医療機関において継続的に外科医に対し訓練や教育を施す必要がある。手術リスクを調整した術後の死亡率・罹患率の推定モデルを構築すれば、医療の質を示す指標のひとつとなりうる。

小児手術のアウトカムを客観的に評価するという点において、最も成功したプロジェクトとして American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program-Pediatric (以下 NSQIP-P) が挙げられる一方日本でも 2011 年に National Clinical Database と呼ばれるプロジェクトが開始され、その一環として小児手術に焦点をおいた外科手術情報に関するデータベース National Clinical Database-Pediatric (以下 NCD-P) が整備された。

本研究では、この NCD-P を含む日本外科学会を基盤とする外科系諸学会が協力して立ち上げた「一般社団法人 National Clinical Database」が保有する手術症例のビッグデータ (以下、NCD データ) を活用することにより、手術リスクに関する医療の質指標を算出する。NCD データは、研究開始時点では 4,500 以上の施設が参加し、累積登録症例数は 700 万例以上の情報を有している。登録対象となる症例の多くは、術前リスクや術中所見、合併症、術後 30 日状態が入力されている。

### 2. 研究の目的

医療の質指標 (Quality Indicator) を適切に算出するために、必要に応じて方法論を開発し、実データ解析によって実際に医療の質指標を算出し、それを現場にフィードバックすることにより、医療の質向上に寄与する仕組みを作ることを目的とする。

具体的には、本研究で開発する階層ベイズモデルなどを用いた医療の質指標を算出するための方法論をわが国の手術症例のビッグデータに適用して、手術リスクに関する医療の質指標を算出するとともに、指標を臨床現場にフィードバックし外科手術の医療の質の向上につなげるためのプログラムについても検討・開発を行い、具体的な“カイゼン”につなげるための枠組みを整備するという社会的成果までが本研究の範囲となる。

### 3. 研究の方法

#### (1) 医療の質指標の妥当な算出の関連手法の検討

文献的に応用的によく使われている既存手法の情報を収集し、その長所と短所を把握した。また、医療の質指標、とくに介入のリスクの予測や、介入効果、の算出を行っている応用研究を調べ、方法論的な課題を把握した。また、そうした課題に対処し得る提案方を考案し、シミュレーションなどにより、性能を確認した。

#### (2) 小児手術データベース NCD-P を用いた術後の死亡率・罹患率の推定モデルの構築

日本小児外科学会と共同で、日本小児外科学会指導医認定に関わる手術の内、12 の高難度術式 (ヒルシュスプルング根治術・鎖肛根治術・悪性腫瘍根治術・胆道閉鎖症根治術・胆道拡張症根治術・気管形成術・肺切除術・腸回転異常症手術・漏斗胸手術・噴門形成術・消化管穿孔手術・イレウス手術) を対象に、NCD-小児外科領 (NCD-P) の 2015 年データを訓練データとして用いて、術前因子による術後 30 日の生命予後および合併症発生を予測するモデルを作成した。

#### 1) データ収集

NCD-P データベースから小児外科において主要な 12 種の術式 (気管形成術・肺全摘・悪性腫瘍の全摘ならびに亜全摘術、および以下の疾患に関する手術: ヒルシュスプルング病・肛門直腸奇形・胆道閉鎖症・胆管嚢胞・中腸軸捻転・漏斗胸・消化管穿孔・腸閉塞) を取り扱う。これらの術式について 2015 年のものを以下 2) に示すモデルのパラメータ決定のための訓練データとして用い、2016 年のものをテスト用のデータとした。

モデル内部の変数には、まず体重・身長・性別の人口統計学的変数、患者が救急搬送されてきたかどうかを表す変数を用いたまた術前の容態を表すものとして、The American Society of Anesthesiologists (以下 ASA) によって定められた一般的なものに加え、心血管・呼吸器・腎臓・神経・腫瘍・慢性疾患・栄養状態・他の疾患・臓器移植経験の有無・慢性的なステロイドおよび免疫抑制剤の使用の有無・敗血症の有無・30 日以内の他の手術経験の有無・開放創の有無に関する変数を加えたさらに手術が緊急であるか、予期しない再手術であるか、同時であるか、腫瘍に関するものであるか、内視鏡手術であるか、麻酔科医の関与があるかも考慮した。

目的変数は術後 30 日以内の死亡あるいは術後の合併症があったかどうかを考える。ここで考慮する術後の合併症は、表層切開創感染・深部切開創感染・臓器/体腔手術部位感染・創離開・縫合不全・肺炎・計画外の挿管・肺塞栓症・進行性の腎不全・尿路感染症・脳血管発作・脳室内出血・昏睡・末梢神経損傷・蘇生を必要とする心停止・体外式膜型人工肺 (ECMO) の使用の有無・

赤血球 25ml/kg を超える輸血・全身性の敗血症・カテーテル関連血流感染症・肝機能障害・予期しない再手術または再入院とした。

## 2) 統計解析

死亡・合併症の発生それぞれについてロジスティック回帰により判別を行ったことで 2015 年のデータに対し、1) に列挙した説明変数から AIC を用いてとくに重要なものを絞り込み、それらの変数により最終的なリスク予測モデルを構築したその後 C-index と Hosmer-Lemeshow 検定によりモデルの汎化性能を検証した。

### (3) 小児外科領域以外の外科的介入のリスクモデルの構築

先天性心疾患に対する手術の生命予後および合併症発生、同疾患へのカテーテル治療における術後の生命予後および合併症発生、および消化器癌手術における術後合併症の予測についても、それぞれの関連学会と共同で、上述の日本小児外科学会と同様のリスクモデルの構築を進めるための研究倫理を含めた手続きを行い、それぞれの領域の NCD データから当該解析に使うためのデータを抽出して、解析データセットを作成した。

## 4. 研究成果

### (1) 医療の質指標の妥当な算出の関連手法の検討

また方法論の開発については、次の実績がある。最近の機械学習ではガウス過程回帰が基本的な手法となっているが、そこでよく使われるのは RBF カーネルである。これに対し、従来のベイズモデリングや状態空間モデリングにおいては、平滑化スプラインや平滑化トレンドモデル、ローカルレベルモデルなど、有限階の差分作用素に基づく事前分布が主流である。両者がどう異なるか、特に縦断的な医学データのような短い時系列データを念頭においた場合に両者に優劣があるかは興味深い。本年度の研究では、従来から知られている理論的な違いについて整理を行った。また、模擬データを用いて両者の振舞いの違いを検討中である。その他、機械学習における共変量シフトの理論と医学分野で多用される統計的因果推論の手法を比較し、両者において同様の発想に基づく交差検証法によるモデル選択の手法が提案されていることを指摘した。

### (2) 小児手術データベース NCD-P を用いた術後の死亡率・罹患率の推定モデルの構築

日本小児外科学会と共同で、日本小児外科学会指導医認定に関わる手術の内、先述の 12 の高難度術式を対象に、NCD-小児外科領 (NCD-P) の 2015 年データを訓練データとして用いて、術前因子による術後 30 日の生命予後および合併症発生を予測するモデルを作成した。この成果は学術集会および国際誌の査読付き論文として公開された。

#### 1) AIC による変数選択

まず AIC による変数選択の結果として、死亡予測モデルに関しては以下の 10 変数が有用とされた：心臓の危険因子・48 時間以内の人工呼吸器の使用・免疫抑制剤の使用・血液透析の使用・緊急手術であるか・腎障害の有無・24 時間以上の昏睡・体重が 1.5kg 未満かどうか、補助的な栄養の必要性・予期しない再手術であるかどうか。

また合併症の予測モデルに関しては、以下の 21 変数が有効とされた：人工呼吸器の使用・体重が 1.5kg 未満かどうか、ASA による術前容態の指標、敗血症、慢性肺疾患、30 日以内の化学療法の有無・骨髄移植・肝膵胆管疾患・強心薬使用の有無・麻酔科医の関与の有無・酸素投与の有無・48 時間以内の輸血の有無・救急搬送であるかどうか・消化管疾患・性別・緊急手術であるか・30 日以内にほかの手術の経験があるか・先天異常の有無・肝機能障害・血液透析の使用・術前の気管切開の有無。

#### 2) モデルの性能評価

表 1 は構築したモデルの訓練データおよびテストデータに対する C-index と Hosmer-Lemeshow 検定の結果であるさらに図 1 にロジスティック回帰の較正プロットを示す表 1 によると合併症予測モデルのテストデータに対する Hosmer-Lemeshow 検定の p 値が低くなっている(つまり、データから得られる経験的な合併症発症率と予測モデルにより推定された発症率の差がない、という帰無仮説が棄却されている)ことから、モデルがうまく手術リスクを推定できていないように伺える一方図 1 (d)を見ると、モデルがリスクを過剰に評価している傾向があることがわかる。

表 1 モデルの評価結果

Model Statistics for the 30-day mortality and morbidity model

	Development dataset		Validation dataset	
	C-index	Hosmer-Lemeshow (p Value)	C-index	Hosmer-Lemeshow (p Value)
30-day mortality	0.940	0.248	0.924	0.280
30-day morbidity	0.832	0.407	0.830	< 0.001

### 3) まとめと考察

本研究において特筆すべき点は、日本における小児手術に特化した手術リスク推定モデルを構築したことである。NSQIP-Pのデータはアメリカにおける大規模病院を中心に集められたもので、日本の医療現場とはシステム面や患者の背景の点で大きく異なっている。実際、成人の消化器系手術ではアメリカと日本で患者の背景や併存疾患、アウトカムなどに大きな差があることが指摘されている[1]。NSQIP-PとNCD-Pにおいても、前者の30日後の死亡率と術後合併症の罹患率がそれぞれ0.3%、5.9%であるのに対し、後者では1.5%、21.3%となっていることがわかった。

また構築した両モデルにおいて最も強力なリスク因子が「術前の心臓の危険度が高いこと」「48時間以内の人工呼吸器の使用」と推定された。これは[2]などで既に指摘されている危険因子と合致することも興味深い。

階層ベイズモデルを用いて、術式や施設規模を中間の階層としてモデルでも、同様のリスクモデルを構築し、その性能も評価した。その結果、本データに対しては、予測性能はここに提示してモデルと大きく変わらないことがわかった。

本研究の結果を基に、日本における小児外科の高難度12術式についてのリスクカリキュレータの仕様を決定した。この仕様に基づきウェブ上に構築される同システムに症例の情報を入力することで、死亡と合併症の発生リスクを可視化することが可能となる。

今後の展望としては、本結果を踏まえ階層ベイズモデルによる医療の質指標を提案することである。本研究のひとつの問題点は、国内におけるそれぞれの医療機関の差異を考慮できていない点にある。階層ベイズモデルを用いることで、ランダム効果として個々の医療機関の特性を反映させられるため、よりミクロなスケールでの手術リスクの評価が可能になると考えられる。階層ベイズモデルを用いて、個々の医療機関の特性を用いたリスクモデルの構築することが可能であることは、本研究の実データ解析により確かめられた。

#### (3) 小児外科領域以外の外科的介入のリスクモデルの構築

先天性心疾患に対する手術の生命予後および合併症発生、同疾患へのカテーテル治療における術後の生命予後および合併症発生、および消化器癌手術における術後合併症の予測についても、それぞれの関連学会と共同で、上述の日本小児外科学会と同様のリスクモデルの構築を進めた。全ての研究で倫理審査を含めた解析を始めるために必要なプロセスが完了し、実データ解析を行うための手続きが完了した。

先天性心疾患に対する手術の生命予後および合併症発生の予測においては、機能的単心室患者におけるSPシャント手術などの複数の課題についてリスクモデルの作成を実行中であり、機能的単心室患者におけるSPシャント手術と総動脈管症治療戦略におけるstaged repairの有用性についてはモデルが完成し、論文作成の段階に進んでいる。また後者については国際学会(AATA)に演題が採択された(学会はCOVID-19のために延期となり報告書作成時点では未開催)。他にも、Heterotaxyに対する外科的介入のリスクモデル、完全型心内膜床欠損症及びフォロー四徴症合併症例に対する外科的介入のリスクモデルについても、ここで示した小児外科療育のリスクモデル構築の方法を踏襲して、リスクモデルの構築が進められている。

先天性心疾患へのカテーテル治療における術後の生命予後および合併症発生の予測については、専門家チームによる検討を経て解析計画書のドラフトが完成し、解析に用いるデータの準備も完了した。

消化器癌手術における術後合併症の予測についても、食道悪性腫瘍に対する食道切除のリスクモデルの作成に着手し、術前情報のみを用いた一定の性能を持つリスクモデルの作成に成功した。今後は、このモデルをベースとして術中、術後因子を加えていき、よりリアルタイムに近いリスク評価が行えるシステムを構築したいと考えている。また、食道悪性腫瘍に対する食道切除のリスクモデルと同様の解析方法で消化器癌手術の主要8術式についても順次リスクモデル

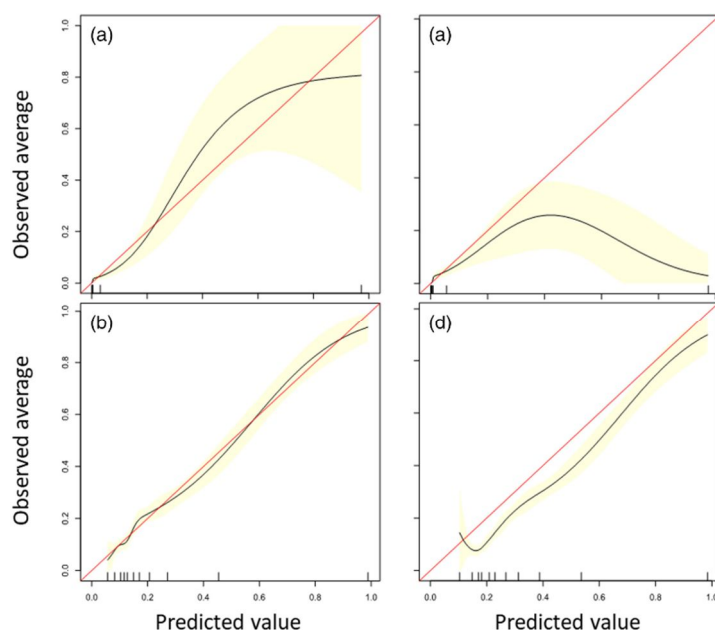


図1 較正プロット。(a) 学習データの死亡率、(b) テストデータの死亡率、(c) 学習データの合併症発生率、(d) テストデータの合併症発生率。

を作成することで NCD , 学会と合意を形成し , データの準備を整えた。

<引用文献>

- [1] Anazawa T, Paruch JL, Miyata H, et al. Comparison of National Operative Mortality in gastroenterological surgery using web-based prospective data entry systems. *Medicine*. 2015;94:e2194
- [2] Weinberg AC, Huang L, Jiang H, et al. Perioperative risk factors for major complications in pediatric surgery: a study in surgical risk assessment for children. *J Am Coll Surg*. 2011;212:768–78.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 23. 臼井規朗, 岡本晋弥, 上原秀一郎, 小笠原有紀, 古賀寛之, 佐々木隆士, 寺脇幹, 照井慶太, 藤代準, 藤野明浩, 文野誠久, 古村眞, 平原憲道, 岡本竜弥, 富田紘史, 藤雄木亨真, 渡辺栄一郎, 米倉竹夫, 家入里志, 伊勢一哉, 佐々木英之, 下野隆一, 高安肇, 尾藤祐子, 宮田裕章, 江角元史郎	4. 巻 51
2. 論文標題 日本小児外科学会NCD連絡委員会National Clinical Database(小児外科領域)Annual Report 2013-2014	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本小児外科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 314-335
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11164/jjsps.54.2_314	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 17.Tomotaki, A., Kumamaru, H., Hashimoto, H., Takahashi, A., Ono, M., Iwanaka, T., Miyata, H.	4. 巻 49
2. 論文標題 Evaluating the quality of data from the Japanese National Clinical Database 2011 via a comparison with regional government report data and medical charts	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Surgery Today	6. 最初と最後の頁 65-71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-018-1700-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Terui, K., Hirahara, N., Tachimori, H., Kato, N., Fujishiro, J., Watanabe, E., Tomita, H., Okamoto, T., Fujiogi, M., Okamoto, S., Yonekura, T., Miyata, H., & Usui, N.	4. 巻 T.B.A.
2. 論文標題 Development and validation of risk models for mortality and morbidity in 12 major pediatric surgical procedures: A study from the National Clinical Database-Pediatric of Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pediatric Surgery	6. 最初と最後の頁 T.B.A.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpedsurg.2020.03.031	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 照井慶太, 平原憲道, 立森久照, 加藤直広, 藤代準, 渡辺栄一郎, 富田紘史, 岡本竜弥, 藤雄木亨真, 古村眞, 米倉竹夫, 岡本晋弥, 臼井規朗, NCD連絡委員会
2. 発表標題 小児外科手術の医療品質評価 リスクモデル作成の進捗報告
3. 学会等名 第 55 回日本小児外科学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 照井慶太, 平原憲道, 立森久照, 加藤直広, 藤代準, 渡辺栄一郎, 富田紘史, 岡本竜弥, 藤雄木亨真, 岡本晋弥, 米倉竹夫, 宮田裕章, 臼井規朗
2. 発表標題 小児外科手術の医療品質評価 リスクモデル 作成の進捗報告 (続報)
3. 学会等名 第 56 回日本小児外科学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	伊庭 幸人  (Iba Yuki to)  (30213200)	統計数理研究所・モデリング研究系・教授   (62603)	
研究分担者	宮田 裕章  (Miyata Hiroaki)  (70409704)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・教授   (32612)	