

# 学習する医療システム Learning Health System

東京医科歯科大学 医療データ科学  
東北大学東北メディカル・メガバンク機構  
田中 博



# 学習する医療システム Learning Health System

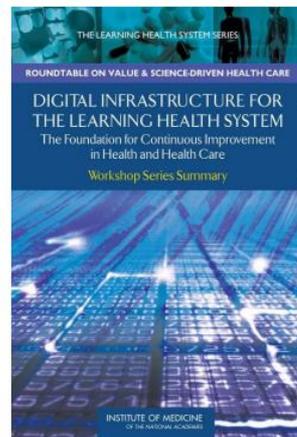
医療を実施しながら臨床データから  
知識を獲得し医療を改善する

「医療実践の内部で知識獲得する」

# 新しい米国の医療情報システムの概念 「学習する医療システム」 Learning Health System/Rapid Learning

- Institute of Medicine (IOM:米国アカデミー医学部門) のレポート
  - “The Learning Healthcare System: Workshop Summary”(2007) より
  - EBM/RCT (無作為試験) に変わるパラダイムとして提案
  - **2007年**に提案されていたが普及したは**2010年**以降

*Digital Infrastructure for the Learning Health System: The Foundation for Continuous Improvement in Health and Health Care* 2012



*Best Care at Lower Cost: The Path to Continuously Learning Health Care in America* 2013



# 学習する医療システムの背景 1

## Learning Health System

- 様々な背景因子
- 2009年米国復興投資法 (ARRA: Stimulus)
  - HITEC法\* : IT業界振興
    - EHR (電子カルテ) 普及政策
    - incentive: EHR採用医師にボーナス
      - 172億ドルMedicareから
    - 電子カルテのmeaningful use
  - 電子カルテ普及率 ↗ 90%
  - 診療データの電子化によって収集容易



\*Health Information Technology for Economic and Clinical Health Act

# 学習する医療システムの背景 2

## Learning Health System

- **ビッグデータ化の流れ**
  - 良質なデータの大量の収集がコストレス化：電子カルテの普及、次世代シーケンサなど
  - **Real World Data**使用への関心の移行
- **臨床試験の原則EBM, RCTへの疑義**
  - 実施の医療実践の外での臨床試験
    - 米国での臨床試験：白人ばかり
    - 高齢者・妊婦・黒人青年なし
    - RCTは時間とコストがかかる
  - 個別化医療の概念
    - 同一名の疾患でも内因的サブタイプの存在
    - 性・年齢などのようには無作為化できない

新しい生物医学知識が臨床実践に給されるまで17年



# LHS の効果と実装

- 大規模LHSの効用 17年⇒17ヶ月
  - 治験の対象者を調べる
  - 感染症の伝染状況の把握
  - 副作用の把握
  - 生理的特性のある患者の投与量変更
- 医療施設やネットワークでの実践
  - Kaiser-Permanente の患者を使った  
Vioxx (NSAID) の副作用調査
  - その他に
    - Mayo Clinic,
    - Intermountain Health,
    - Duke, Cleveland Clinic,
    - NCI caBIG (Cancer Biomedical Informatics Grid),

# LHS の効果と実装 1

- 大規模LHSの効用 17年⇒17ヶ月
  - 治験の対象者を調べる
  - 感染症の伝染状況の把握
  - 副作用の把握
  - 生理的特性のある患者の投与量変更
- 医療施設やネットワークでの実践
  - 著明な例：市販後調査
  - Kaiser-Permanente の患者を使った  
Vioxx (NSAID) の副作用調査
  - eMERGE I (2007-2011)  
病院患者を使ったGWAS ; Vanderbilt大学

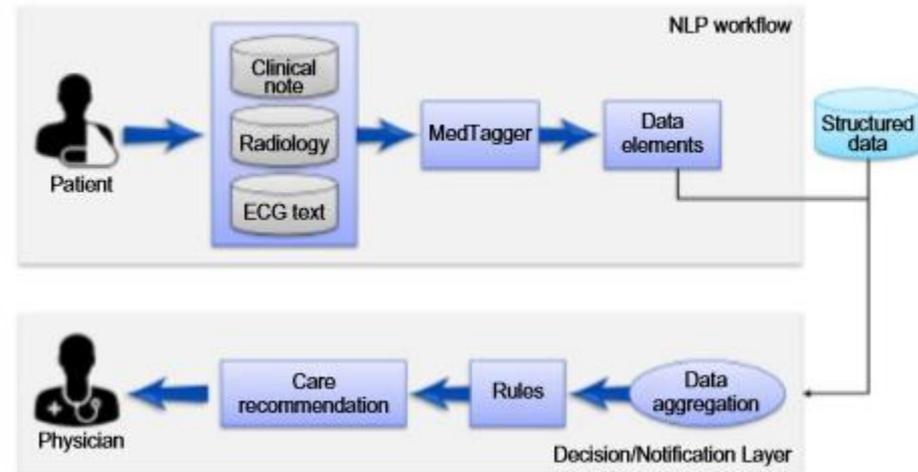
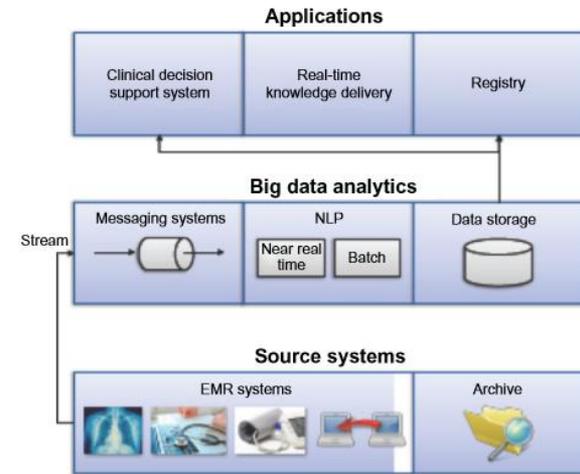
# LHS の実装 2

- ASCO : CancerLinQ
  - Cancer Learning Intelligence Network for Quality⇒Rapid learning system for cancer care
  - 治験では3%から5%、知識獲得の限界
  - がん患者のEHRから収集した情報
  - 75万人,100万以上の電子カルテゲノムによってデータ量膨大化、ヒトでは無理
- 基盤システム : SAP HANA
  - in-memory型データ保持、cloud-based
  - 電子カルテから自動編成、匿名化など
  - データ成形など自動化

# LHS の実装 3

## Mayo Clinicでの試み

- ビッグデータ時代以前のデータ基盤 (2007)
  - Enterprise Data Trust (EDT)
- ビッグデータ時代
  - Mayo Clinic Unified Data Platform (UDP)
- ビッグデータ増強自然言語インフラ (big data-empowered NLP infra)
- HDFS (Hadoop Distributed File System)

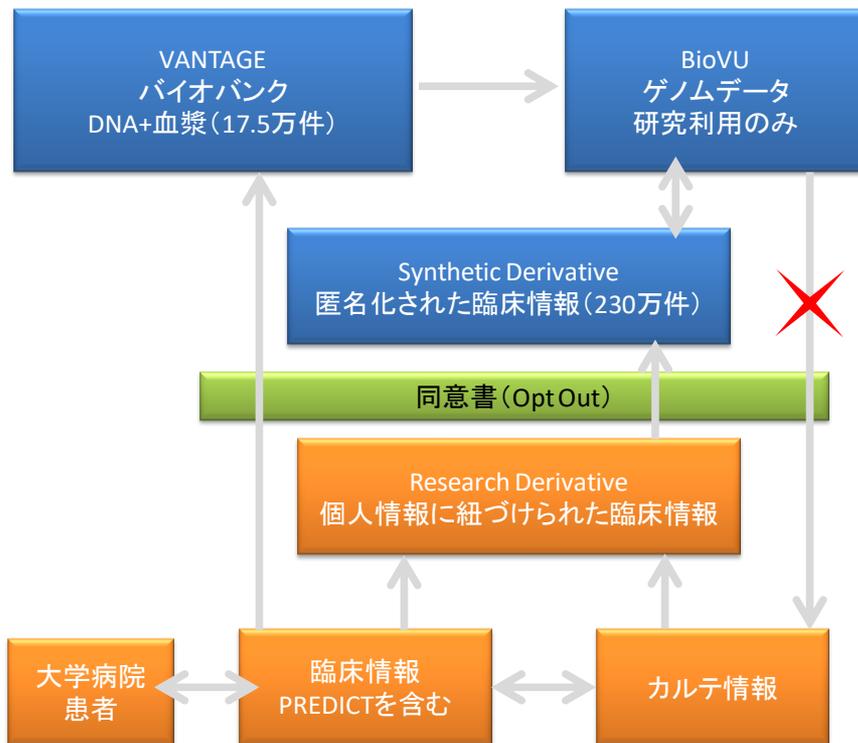


# LHS の実装 4

- National Patient-Centered Clinical Research Network (PCORnet)
  - 2013年, PCORIが構築
  - 11種の臨床データネットワーク (CDRNs)
  - 18種 研究ネットワーク
- その他のLHS
  - いくつかの全米医療ネットワークが存在
  - PaTH (ペンシルバニア 4 医療センター)

# LHSの代表例 BioVU

## ゲノム情報と電子カルテ情報を用いた Vanderbilt大学病院の医療情報システム



### 電子カルテ

**Synthetic Derivative** : 電子カルテから匿名化臨床表現型のデータベース 230万件。Opt out 形式

### バイオバンクと遺伝子解析

**BioVU** : Synthetic Derivativeと連結可能な Genome DNA情報

**VANTAGE Core** : 検体17.5万件、血液検からDNA抽出・ゲノム解析、バイオバンク運営

**PREDICT** : 臨床レベルの遺伝子解析情報により、薬物副作用防止などを実現するシステムを自らの医療システムにより知識抽出して実現する

クロビドグレル（抗血栓剤）の遺伝子多型に関してABCB1, CYP2C19、さらにPON1の多型が知られていたが、ヒトを対象とした臨床実験の報告はなかった。SDから循環器疾患で clopidogrelの投与歴の対象者（ケース群）およびコントロール群を選出。BioVUから遺伝型を決定する。この条件に合致するケース群は255件。解析の結果、CYP2C19\*2とABCB1の関与は有意。PON1は非有意が判明した。

# 新しい臨床研究のパラダイム

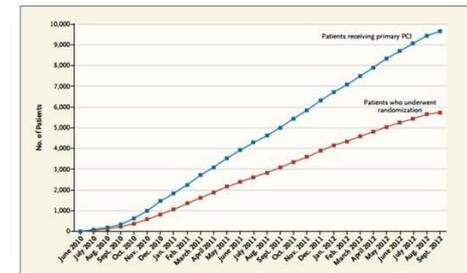
## Real World BD2K

- 大半のRCTは医療の外に人工的な環境
- 「標本」からの「推測」の概念
- 母集団に近いReal World 医療データが収集可能⇒データの大規模化の相転移
- しかし、新たなパラダイムを構築するまで時間・研究が必要
- 段階的移行 BioBankの利用段階

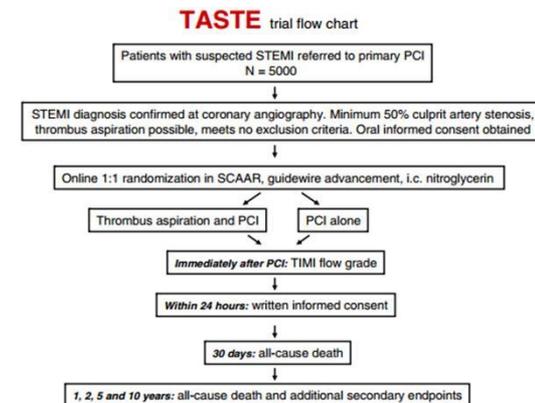


# Biobank (registry) 準拠の治験

- スウェーデンの**TASTE**(STsegment-Elevation MI in Scandinavia)  
**Registry-based randomized clinical trial (RRCT)**
- 国家的網羅的なRegistry登録者から治験対象者を選ぶ
  - **SCAAR**(Swedish Coronary Angiography Registry)
- 選んだ集団で心筋梗塞のPCI\*療法で
  - 血栓吸引を行った後、PCIを行う
  - PCIのみを行うの
  - 2群にランダム化割付し
  - 術後30日での生存をendpointとして治験を行う
- 治験のエンドポイントは疾患レジストリーの追跡
- これまで小規模の治験では相反する結論
- Observational研究：Population 型コホートでは困難
- 経費は通常なら100万円程度を**50ドル**で済んだ。
  - \* 経皮的冠動脈形成術 (percutaneous coronary intervention)



Rapid Randomization in the TASTE Trial, with Enrollment of Most Patients Receiving Primary Percutaneous Coronary Intervention (PCI). Adapted from the Institute of Medicine ([www.iom.edu](https://www.iom.edu/)) / <https://med.unc.edu/journals/Activity%20for%20Quality%20Improvement/Workshop/Presentation%20Charger.pdf>). The incremental cost of the Thrombus Aspiration in ST-Elevation Myocardial Infarction in Scandinavia (TASTE) trial was \$100,000, or \$50 for each participant who underwent randomization.



# RRCTの特徴

- 質の高い大規模臨床レジストリーと前向き無作為化試験の長所を結合
  - 被験者選択が容易
  - 迅速な登録
  - 非登録患者の制御
  - 非常に長期にわたる追跡が可能
    - アルツハイマー症など
  - 経費が掛からずデザインが単純
- 疾患レジストリーの方で
  - 患者鑑別
  - 無作為化
  - ベースライン情報の収集
  - エンドポイントの探索を行ってくれる



RRCTを創設したJames教授と筆者  
(ウプサラ大学にて, 2017)



ビッグデータ研究とRCTの融合: 将来の試験方式

ご清聴有難う御座いました

