トランスレーショナルリサーチにおける診療プロトコル知識表現の提案

○佐々木晃^{*)}、中谷純^{*)**)}、景川明佳^{***)}、塚本俊之^{***)}、
坂本隆子^{*)}、立野玲子^{*****)}、清水哲男^{*)}

^{*)} 東京大学医科学研究所 ^{**) 神戸大学大学院医学系研究科}

^{***)} (株)富士通アドバンスソリューションズ ^{*****)} (財)東京都臨床医学総合研究所

Basic Knowledge Representation of Clinical Protocols for Translational Research

○Akira Sasaki^{*)} Jun Nakaya^{*)**)} Sayaka Kagekawa^{***)} Toshiyuki Tsukamoto^{***)}
Takako Sakamoto^{*)} Reiko Minamikawa-Tachino^{*****)} Tetsuo Shimizu^{*)}

^{*)} The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

^{**) Kobe University Graduate School of Medicine ^{***)} Fujitsu Advanced Solutions LTD.}

^{*****)} The Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

概要

Genomic translational research that applies genomic findings to clinical science entails an experimental phase using Human, that is, “experimental care”. Such a phase should be done in the maximum of safety and efficiency, which is essential for the success of translational research. We are developing a protocol management system that supports experimental care. The system helps to manage optimized operation of experimental care by means of supporting the development of care protocols and the compliance of the protocols. This paper shows a basic knowledge representation suitable for care protocols of translational research.

1. はじめに

分子生物学の知見を臨床医学へ応用する**ゲノムトランスレーショナルリサーチ**(以下、単にトランスレーショナルリサーチ、あるいはTR)では、ヒトを対象とした実験フェーズが必須であり、安全性を確保しつつ効率よくこのフェーズの診療プロトコル(診療計画)を作成し遂行管理することが重要である。我々はTR支援を目的として、知識処理システムを基盤とする診療プロトコル管理支援システムの開発を行っている。本発表では、診療プロトコル知識表現の基本構想について報告する。

2. トランスレーショナルリサーチと診療プロトコル管理支援

本節では、本研究の背景であるTRにおける診療プロトコル管理支援について述べる。

TRは、分子・細胞生物学の中の有用な基礎的知見を、臨床医学へ応用するための研究である

が、ヒトゲノムの解読完了を契機とした分子生物学の著しい発展とともに、その需要は急速に高まっている。TRでは、最終的には新規診療手法のヒトへの試行、すなわちヒトを対象とする実験が不可欠であり、安全性、効率性が最重要課題となるが、その支援体制は十分とはいえない。そこで我々は、TR支援を目標として、これを情報技術（IT）に基づき実現するインフラストラクチャーの構築を目指している（図1）。このインフラは、**e-pathfinder**、**e-protocol** の二つのシステムからなり、前者はTRで必要になる知識の収集や管理を行い、後者は、TRの実験フェーズの計画を診療プロトコルとして管理し、遂行支援するためのシステムとして位置付けられる。本論文では後者について主に述べる。

図1:TR 支援のためのインフラストラクチャー

e-protocol システムにおける診療プロトコルとは、TRの診療計画であり、患者さんの安全を最大限確保しつつ、効率的にTRが行われるためのあらゆる配慮がなされているべきものである。これらは、分子・細胞生物学における遺伝子、細胞レベルの実験、動物実験、シミュレーション、あるいは、過去の臨床症例などの一連の**エビデンス**（Evidence, 証拠）に基づく。e-protocol システムは、このような診療プロトコルの作成およびその遂行を支援することによって、TRの安全で効率的な運用支援を目的とする。本システムにかかわるメンバーは、TRをデザインした主任研究員、診療に関わるあらゆる医療スタッフ、患者さんであり、以下のような機能が求められる。

- 診療プロトコルの作成の支援
- 作成したプロトコルに沿った診療の支援
 - 安全かつ効率的なプロトコルの遵守
 - 証拠能力担保、説明能力保証
- 遂行されたプロトコルの評価（プロトコルの検討）支援
 - TRにおける実験の評価
 - 次の実験フェーズへのエビデンスの受け渡し
 - デザインされたプロトコルの正当性の評価、問題点の指摘

主任研究員は、集めたエビデンスに基づき診療プロトコルをデザインし、このプロトコルを医療スタッフが遵守することで安全で効率的なTRが実施され则认为られるが、本システムは、診

療プロトコルのデザインを支援する診療プロトコル**作成支援**および、作成されたプロトコルの**遂行支援**を行う二つのサブシステムによってTRの運用支援を行う。ここで、診療プロトコルの知識表現は、本システムの運用可能性を決める一つの鍵となると考えられる。次節では、このような診療プロトコルの知識表現の基本構想について述べる。

3. 診療プロトコル知識表現

前節で述べたように、TRは安全かつ効率よく進める必要があるが、多くの医療スタッフがかかわるチーム医療でもあり、TRの診療にかかわる情報の共有化、それらの情報の正確な伝達、高い記録性などが求められる。これらを実現するためには診療プロトコルの電子化は不可欠であり、その知識表現方式を定める必要がある。診療プロセスの電子化や形式化の事例としては、普及が広まっている電子カルテがあるが、オーダー発行とその実施結果の記録、という医事業務の流れを改善するという目的を脱していない。また、EON[1]をはじめとするガイドライン記述言語などは、医師の診療支援に適しているが、医療チーム全体の安全性効率性向上のためにはギャップがあると考えられる。

これらを踏まえ、我々は基本構想として以下に述べるような**診療プロトコル知識表現モデル**(図2)を提案する。本提案では、診療全体の中で意味的に分割が可能なステージ(単位)を**診療フェーズ**と呼び、この診療フェーズで行われる診療計画を**フェーズプロトコル**と呼ぶ。一方、各フェーズプロトコルをとりまとめ、**プロトコル全体**を表したものを**オーガナイズプロトコル**と呼ぶ。

フェーズプロトコル: 特定の疾患に対するプロトコルの中の意味のある一部分であり、部分的な診療計画をさす。言い換えれば、特定の疾患に対する診療において、ある**診療フェーズ**(すなわち、診療ステージ=診療全体に含まれる部分的な(に意味のある)診療)に対するプロトコルである。他のシステムや研究において「ユニット、ミニパス、サブプロトコル」等と呼ばれているものに近い。例えば、造血幹細胞移植であれば、前処置、移植、後処置、感染症対策、急性移植片対宿主病(aGVHD)対策という各フェーズに対して、フェーズプロトコルを用意する必要がある。フェーズプロトコルには、医療スタッフが行うべき活動詳細が記述される。その活動詳細には、活動の内容(「投薬」、「注射」、その量など)の他、対象となる患者さんID、それを行うスタッフ、行うべき日時が含まれる。図2(a)には、造血幹細胞移植における移植後処置フェーズプロトコルの一部を1日単位のスケジュール表の形で表した例を示す。

オーガナイズプロトコル: TRの診療全体は、各フェーズプロトコルが適切な状況下で適切な順番で適用されることで成り立つが、フェーズプロトコルを構成することでTRの**診療計画全体**を表すものが**オーガナイズプロトコル**である。基本的には、どの順番でフェーズプロトコルを行うべきか、あるいは、あるフェーズプロトコルから、他のフェーズプロトコルの移行の可能性を記述したものである。先の例では、前処置が適切に終われば、移植フェーズに移ることが可能であるが、もし前処置の途中に感染症がおこれば、前処置プロトコルを中断し、感染症対策プロトコルを開始する、といったことが必要である。図2(b)は、造血幹細胞移植に対するオーガナイズプロトコルを図示したものである。ここで、図2(a)で示した移植後処置フェーズプロトコルは、図2(b)の右上の部分に対応している。

(a) フェーズプロトコルの例 (造血幹細胞移植後処置) (b) オーガナイズプロトコルの例 (造血幹細胞移植)

図2：診療プロトコル知識表現モデル

以上に定義した知識表現に基づいた診療プロトコルの作成は、**作成支援システム**によって行われる。実際には作成支援では、ライブラリから既存の標準的な診療プロトコルを取得し、これに新規の治療法等を加えTR用にカスタマイズし、さらに患者さんや医療施設向けに応じた詳細化を行うことで、実際に運用するTRプロトコルとすることを想定している。

一方、プロトコル**遂行支援**では、作成したプロトコルを確実に実行し、かつ記録をとること、および、患者さんの異変への迅速で適切な対処がその要諦となる。**フェーズプロトコル**の遂行支援は、いわばアクションアイテムリストにチェックをしながら医療行為を行っていくという形で、**フェーズプロトコル**に沿った安全な医療行為の遂行を推進する。一方、TRでは患者さんの異変へのリスク管理が重要となるが、患者さんの状態がそのフェーズにおいてあらかじめ想定された

範囲を超えた時に、**フェーズプロトコル**を中断し、他の**フェーズプロトコル**に切り替えることで行われる。この切り替えは**オーガナイズプロトコル**を参照することで行われる。これらは、上記の知識表現形式による診療プロトコルによって可能となる。

図3は、以上に述べたような機能を実現する**プロトコル遂行支援システム**である。診療プロトコルデータベースから適切なタイミングで医療スタッフに指示が渡され、実施された結果は実施記録データベースに記録される。これらの計画の通知や結果の入力は医療スタッフ用クライアントを通して行われる。さらにデータベースを監視する知識処理システムが、プロトコル実施の誤り、患者さんの異常の有無を察知することを想定している。

4. プロトタイプシステムの開発

我々は、提案した知識表現による診療プロトコルの記述を試みるとともに、この知識表現に基づいた e-protocol のプロトタイプシステムを実装した。プロトタイプとして、プロトコルを記述する言語および、運用シミュレーションが可能なシステムを Squeak Smalltalk 上で開発した。システムでは、医療スタッフ用クライアント、データベース等のサブシステムのプロトタイプ実装を行っている。試験的な診療プロトコルとして、造血幹細胞移植プロトコルを文献[2]などを参考に作成した。既出の図2(a)、図2(b)の例は、本システムが用いる診療プロトコルの一部である。現在の造血幹細胞移植による診療は、図4のように進められているが、このように患者さんの様態に多様性が想定される診療も、本提案による知識表現およびシステムによってシミュレートすることが可能である。

図4：造血幹細胞移植における診療の流れとリスク

5. 議論

提案した知識表現では、フェーズごとにプロトコルに分け、オーガナイズプロトコルがこれをまとめる、という形をとっている。この形式について、近年医療の場で用いられているクリニカルパスと対比して考察する。クリニカルパスは、特定の疾患の診療のために医療チームが行う医療行為をスケジュール表のように配置したシートである。クリニカルパスの利用は、標準的な医療プロセスの作成、時系列に沿ったチームが医療を行うための診療およびケア項目の一覧が可能など、記録の簡略化等の、さまざまな利点があるが、TRへの適用を考えた場合、計画から外れざるを得ない場合（バリエーション）への対処、細部にわたっているために全体の流れの把握が難し

い等の点、さらに一般には電子化が進んでいないという問題点がある。一方、本提案の知識表現による診療プロトコルは、バリエーションへの対処が可能となること、電子化による記録性の向上、カスタマイズの容易性等が実現できる。したがって、柔軟性を損なうことなく安全な計画の遂行が可能となり、TRで求められる複雑なプロトコルが記述できかつ遂行可能となる。

本システムでは、エビデンスを「計画」およびその「実施結果の記録」という対にした形式で蓄積できるため、プロトコルの評価が行いやすい点、既存のプロトコルから改善した新たなプロトコルを容易に構築できるなどの利点が挙げられる。電子カルテシステムでも、オーダー発行の履歴や実施結果を蓄積することは可能になりつつあるが、オーダーの背景にある計画の客観的な把握は容易ではないため、診療計画の評価やエビデンスの抽出が困難である。このように、本提案による知識表現およびシステムは、従来手法をそのままTRへ適用することのみでは避けることのできない点を解決できるものと考えられる。

一方、今後の検討課題としては以下が挙げられる。

- 医療スタッフ用クライアントに情報を表示する際、それぞれの医療スタッフに適した表示方法が必要である点
- 患者さんの検査結果等の状態の表現形式、入力の方法
- フェーズプロトコルの選択部の表現法（オーガナイズプロトコル）
- 標準的な診療プロトコルを集めたライブラリの構築

さらに、本研究の形に近いプロトコル知識表現を採用する患者状態適応型パス[3]が提案されているが、TRをターゲットとした本システムへの応用が可能であるか、今後検討する必要がある。

6. おわりに

本論文では、TR支援のためのプロトコル管理システムにおける知識表現について提案するとともに、プロトタイプシステムの実装によりその妥当性と有用性を検討した。今後は、前節に挙げた課題を踏まえ、実用化に関する詳細な検討を行う。具体的には、プロトタイプを発展させるとともに、オントロジーを用いた表現法（例えばHL7による表現）、運用法や必要なツール群の検討を行う。

謝辞

東京大学医科学研究所の田沼英樹氏には、診療プロトコルの表現手法について有益なコメントをいただいた。また、本研究の一部は、文部科学省「RR2002 トランスレーショナルリサーチのための最新医学ネットワークの確立」補助金の援助を受けて行われた。ここに謝意を表す。

参考文献

- [1] Musen, MA, Tu, SW, Das, AK, and Shahar, Y, EON: A component-based approach to automation of protocol-directed therapy, J. Am. Med. Info. Assoc. 3(6):367-388, 1996
- [2] 小澤敬也監修：医師と看護師のための造血幹細胞移植，医薬ジャーナル社，2003
- [3] 飯塚悦功、棟近雅彦、水流聡子監修：患者状態適応型パス事例集 2005 年版，日本規格協会，2005