

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

難治性腎障害に関する調査研究

柏原直樹

研究要旨

腎臓病に関する全国規模の包括的データベース（J-CKD-DB）を、ICTを活用して構築し、腎臓病の実態調査、予後規定因子の解析、標準治療の均霑化率・準拠率の評価、有効な予防・重症化抑制策の立案、腎臓病診療の質向上、腎臓病の予後改善、透析導入率の減少、健康寿命延伸に寄与することが目的である。今後の主な目標は、(1) J-CKD-DB を拡充し、対象施設、登録患者数を増大させる（最終～20万人規模）、(2) 腎臓病の実態、診療実態、標準治療の均霑化率の評価、(3) 既存のデータベース（糖尿病性腎症等）との連結方法を確立し、包括的かつ重層的な本邦発初の全国規模のDB構築を行い、大規模データ解析を可能にする、(4) 得られた解析結果を、厚生労働省が主導する腎臓病対策の立案にも活用することにある。

A．研究目的

ICT技術を活用して、腎臓病の実態調査、予後規定因子の解析、標準治療の均霑化率・準拠率の評価、有効な予防・重症化抑制策の立案、腎臓病診療の質向上、腎臓病の予後改善、透析導入率の減少、健康寿命延伸に寄与することである。

B．研究方法

厚生労働省標準であるSS-MIX2標準化ストレージ(以下SS-MIX2)を用いて、該当例のデータ(患者基本情報、処方、臨床検査、等)を抽出してデータベース登録する。

C．研究結果

(1) CKD 該当例を自動抽出しうるアルゴリズムを作成し、電子カルテ情報(EHR: Electronic Health Record)から、SS-Mix2を活用し、多施設からCKD臨床情報を収集しDBを構築しえた。11病院から91861人のCKD-DBを構築した。

(2) その他10病院においてもSS-Mix2の基盤構築、データ抽出作業を進めている。

(3) 得られた検査値等のデータのクレンジング・バリデーション、標準化作業を行なった。

(4) SS-MIX2を用いて臨床データベースを構築する際の課題を抽出し、解決方法の開発に着手した。この成果は他研究にも活用できるものとなる。

(5) 91861人を対象として、本邦のCKDの実態についての予備的解析を行った。

D．考察

難治性腎疾患とJ-CKD-DBとの連携法の構築が必要である。あるいは、J-CKD-DB事業で構築したデータ収集の基盤を活用して、新たにIgA腎症、ADPKD,難治性ネフローゼのDBを構築することも構想したい。

以下の課題が抽出され、対応している。

院内におけるSS-MIX2

SS-MIX2の整備状況の問題は昨年度報告しているが、まったく出力されていない項目を精査し原因を特定した。例えば尿蛋白(定性)は3施設で出力されていなかった。施設側と協議してSS-MIX2への再出力もしくは施設内DWHにより対処した。

医薬品と検査項目へのコード割当

HOTコード割り当て、JLAC10コードの付与は、いずれの施設でも相当の時間と労力を要するだけでなく完全な確定ができない。国全体に渡る根本的な方策が必須である。

SS-MIX2からの抽出

登録基準に用いる尿蛋白(定性)は、各施設より定性値の表記を得て抽出処理を行ったが、例えば「+-、+1、+2、+3」とされていても、実際には「±」, 「(+1)」, 「1+」, 「(1+) 30」, 全角文字など様々な表記揺れがみられ、正確な抽出ができていない施設があった。当初は再抽出を行う必要があったが、正確な表記の把握を徹底することで回避可能となった。

データエクスポート

エクスポート処理に相当の時間を要し(およそ1ギガで1時間)、機能向上が求められる。

基本クレンジング(薬剤)

全施設のデータにローカルコードが混在していた(1施設では全てローカルコード)。HOT7、HOT13も見られた。院内薬剤マスターの提供を受けて、HOTコードへの変換作業を行っている。HOTコードの桁が異なる場合は、分析時に桁を揃える。

基本クレンジング(検査項目コード)

JLAC10とローカルコードが混在していた。一部に複数の検査項目に同じコードが割当てられている事例もみられた。施設に問い合わせでJLAC10の対応付けを行っている。

検査については1.4で、研究活用については「3.今後の研究計画・予定」で述べる。

1.4 検査データの精査

J-CKD-DBは、登録項目に多くの尿検査の項目を含むことが特徴として挙げられる。また測定頻度が高くはない、免疫検査や内分泌検査などを含むことも特徴である。

1.4.1 検査データの単位

表2に登録項目のうち検査項目の一覧を示す。各施設で検査項目の単位が正しく出力されていた割合を表3に示す。単位が得られていない場合は施設より確認を得た。単位には、かなりのばらつきがあることがわかる。

電解質の単位として、mmol/Lが使用されている施設があった。血清・尿ナトリウムや血清カリウムであれば電荷が1であるためmEq/L、mmol/Lのいずれでも問題になることはないが、カルシウムの場合、電荷は2であるため値が実際と異なる例が生じる危険性がある。また、カルシウムでmg/dLを使用している施設があった。

WBCの単位は/μLとしていたが、x1000/μL、10S3/μL、x10S2/μL、x千/μLと、単位に桁数が含まれている施設、「x(かける)」, 「x(エックス)」が含まれている施設があった。RBCやPltでも同様の問題があった。また、尿蛋白(定量)の単位がmg/dLではなく、mg/Lとなっている施設や、尿アルブミン(1日量)でも「mg/日」が「μg/mL」となっている施設もあった。

単位に桁数が表現されている場合や、単位の濃度が異なる場合があるため各施設の単位を確認して、不明の場合は問い合わせを行った上で単位変換を行っている。

1.4.2 検査データクレンジング及び補正

施設別の検査データの分布を視覚化することで図2a)が見出された。同図はHbの分布であるが、一施設だけ分布が異なり、何等かのエラーが疑われた。調査の結果、JLAC10の転記ミスにより他の項目が誤って抽出されたことが判明し、正しいデータを抽出してデータベース登録を行った。図2b)は血清クレアチニンの施設ごとの分布である。各施設が同様の分布をしていることが確認できる。

E. 結論

データベースの一層の拡充を加速する必要がある。IgA腎症、ADPKD,難治性ネフローゼ症候群のデータベース事業とJ-CKD-DBとの連携方法を確立することが必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Wang J, Zhang L, Tang SC, Kashihara N, Kim YS, Togtokh A, Yang CW, Zhao MH; ISN North and East Asia Regional Board. Disease burden and challenges of chronic kidney disease in North and East Asia. *Kidney Int*,2018[Epub ahead of print]
2. 柏原直樹、桑原篤憲、長洲一、岡田美保子：包括的慢性腎臓病データベース(J-CKD-DB),日本腎臓学会誌 59(7):1034-1041,2017
3. 桑原篤憲、岡田美保子、片岡浩巳、柏原直樹、J-CKD-DB 企画運営委員会: 電子カルテ情報を活用した多施設臨床効果データベースの構築と課題、医療情報学 (Suppl.) 37、996-999、2017.

2. 学会発表

1. 柏原直樹 医療 ICT を活用した疾患データベースの構築と活用 . 日本臨床検査自動化学会市民公開講座、東京、2017
2. 柏原直樹 包括的な腎臓病データベース構築の試みー J-CKD-DB - . 第 37 回医療情報連合大会(第 18 回日本医療情報学会学術大会、大阪
3. 桑原篤憲、片岡浩巳、柏原直樹、岡田美保子、J-CKD-DB 企画運営委員会 電子カルテ情報を活用した多施設臨床効果データベースの構築と課題 . 第 37 回医療情報連合大会(第 18 回日本医療情報学会学術大会、大阪、2017
4. 柏原直樹 糖尿病患者における腎障害の成因と病態の多様化 . 第 32 回糖尿病合併症学会 東京、2017
5. 柏原直樹 疾病克服を目指した日本腎臓学会の取り組み . 第 40 回日本高血圧学会総会 松山市、2017
6. 柏原直樹 CKD 診療・療法選択の課題と人材育成 . 第 23 回日本腹膜透析医学会学術集会 北九州市、2017
7. 柏原直樹 糖尿病と腎障害-発症予防と重症化抑制の考え方- . 慢性腎臓病 地域連携講演会 ~ 糖尿病性腎症重症か予防プログラム策定に向けて ~ 久留米市、2017
8. Naoki Kashihara Endothelial Dysfunction : a common mechanism underling diabetic kidney disease. 54th ERA-EDTA CONGRESS Madrid,Spain,2017
9. 柏原直樹 今後の慢性腎臓病(CKD)対策のあり方に関する研究 第 60 回日本腎臓学会学術総会 仙台市、2017
10. 柏原直樹 臨床研究等 ICT 基盤構築研究事業腎臓病データベースの拡充・連携強化と包括的データベースの構築 . 第 60 回日本腎臓学会学術総会 仙台市、2017
11. 柏原直樹 透析期の予後改善のための一貫した脳心腎血管管理のあり方 . 第 60 回日本腎臓学会学術総会 仙台市、2017

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

< 政策提言 >

CKDステージG3b～5診療ガイドライン2017（2015追補版）（国立研究開発法人日本医療研究開発機構腎疾患実用化研究事業慢性腎臓病（CKD）進行例の実態把握と透析導入回避のための有効な指針の作成に関する研究 2017年）

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

指定難病としての難治性腎障害に関する普及・啓発

和田 隆志

金沢大学医薬保健研究域医学系・腎臓内科学・教授

研究要旨

特定疾患治療研究事業（旧事業）の対象疾病は56疾病から、平成29年4月からは330疾病にまで増加した。腎臓病領域においては、これらの点を鑑み、新たにIgA腎症、一次性ネフローゼ症候群など本研究班の対象疾患も含めて指定難病の対象となった。現在、20疾患の腎臓病が指定をされている。しかしながら、指定難病の申請率が想定を下回っている等、さらなる方策が求められている。今後、本研究班においても、病態の解明、新規治療の開発の推進などに加えて、普及・啓発を進めて行くことが必要である。

A．研究目的

平成27年1月に施行された「難病の患者に対する医療等に関する法律」（難病法）に基づき、指定難病患者への医療費助成や、調査及び研究の推進、療養生活環境整備事業等が実施されている。特定疾患治療研究事業（旧事業）の対象疾病は56疾病から、平成29年4月からは330疾病にまで増加した。この間、平成26年10月第一次実施分指定難病が告示され、平成27年1月より110疾病について医療費助成を開始された。7月よりさらに196疾病を追加して医療費助成が実施されている。

この間、腎臓病領域においては、これらの点を鑑み、新たにIgA腎症、一次性ネフローゼ症候群などが指定難病の対象となった。腎臓病では、重症度分類はCKD重症度分類ヒートマップを共通に用いていることも特徴である。加えて、小児期からの移行医療も重要な視点であり、日本腎臓学会、日本小児腎臓病学会等の学会並びに指定難病に関連する研究班との連携もはかられている。

しかしながら、指定難病の申請率が想定を下回っている等、必ずしも普及・啓発が十分とはいえないと考えられている。本研究班においても、腎臓病領域の指定難病の普及を図ることを目的とする。

B．研究方法

腎臓病領域の腎臓病の一覧表を作成し、疾患の周知を図ることを行う。厚生労働省難病対策課が事前に各学会へヒアリングを行って作成したリストならびに難病情報センターホームページに記載されている各疾患の関連学会のリストを用いて、腎臓病領域の指定難病の一覧表を作成した。このリストも最大限活用し、特に研究班内ならびに日本腎臓学会を基軸として情報交換、普及、啓発を進める。

さらに、日本腎臓学会とも連携して、腎臓病総合レジストリーならびにそれに立脚したそれぞれの疾患のデータベースデータベースへのデータ蓄積による病態解明や治療法開発等の推進を合わせて進めていく。

C．研究結果

腎臓病領域においては、これらの点を鑑み、新たにIgA腎症、一次性ネフローゼ症候群などが指定難病の対象となった。現時点での、腎臓病領域の指定難病を一覧として下記に記す。

告示番号	指定難病名(日本腎臓学会関連)
19	ライソゾーム病
28	全身性アミロイドーシス
43	脳神経的多発血管炎
44	多発血管炎性肉芽腫症
45	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
49	全身性リシマトーデス
66	IgA腎症
67	多発性糸球腎
109	非典型性溶血性尿毒症候群
188	多発性腎臓
218	アルポート症候群
219	ギヤロウエイモフト症候群
220	急速進行性糸球体腎炎
221	抗糸球体基質膜腎炎
222	一次性ネフローゼ症候群
223	一次性慢性増殖性糸球体腎炎
224	膜免疫性腎炎
297	アブザル症候群
300	IgG4関連疾患
315	肉腫原性腎臓病(ネイバークラ症候群)/LMX1B関連腎炎

この一覧表を用いることによって、今後のさらなる周知と申請率向上など福音に向けた基盤が構築された。

合わせて、難病情報センターのホームページの改良を行っている。ホームページの改良に伴い、ホームページのアクセス数の増加などの結果が得られている。

さらに、日本腎臓学会とも連携してそれぞれの疾患のデータベースへのデータ蓄積が進んでいる。このデータベースの解析による病態解明や治療法開発等の推進を合わせて進めていく。

D . 考察

今後、稼働予定の「難病診療連携拠点病院（仮称）」や都道府県の枠を超えた早期に正しい診断を行うための全国的な支援ネットワークである「難病医療支援ネットワーク」の効率的な運用が可能となり、各疾病（群）の診療連携体制構築への貢献が期待される。さらに、稼働予定である臨床調査個人票に基づく指定難病データベースへの悉皆的なデータ蓄積の実現とともに、病態解明や治療法開発等の推進、普及・啓発が一層進むことが期待される。

E . 結論

腎臓病領域の指定難病はまさにこの成田班の対象疾患と一致するものが多い。研究班、学会、行政、地域などが連携して、指定難病の普及、啓発を通じた患者の福音につながることを期待したい。

G . 研究発表

1 . 論文発表

なし

2 . 学会発表