

厚生労働科学研究費補助金
政策科学総合研究事業
臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業

ICT・AI技術を活用した医療情報・ビッグデータ
(腎臓病データベース) 解析技術の開発と
医療の質向上への貢献に関する研究

令和1年度～2年度 総合研究報告書

研究代表者 柏原 直樹

令和3(2021)年 5月

目 次

I. 総合研究報告 1
ICT・AI 技術を活用した医療情報・ビッグデータ（腎臓病データベース） 解析技術の開発と医療の質向上への貢献	
柏原 直樹	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表 11

厚生労働科学研究費補助金
(政策科学総合研究事業 (臨床研究等ICT基盤構築・人工知能実装研究事業))

総合研究報告書

ICT・AI 技術を活用した医療情報・ビッグデータ (腎臓病データベース)
解析技術の開発と医療の質向上への貢献

研究代表者 柏原直樹 川崎医科大学 教授

研究要旨研究要旨

日本腎臓学会 (JSN) は日本医療情報学会と共同し、厚生労働省臨床効果データベース事業として全国規模の包括的慢性腎臓病 (CKD) 臨床効果情報データベース (J-CKD-DB) の構築に着手した。CKD は eGFR 60mL/分/1.73 m²未満、あるいはタンパク尿 (+) で定義され、個々の腎疾患を包含する広範な概念である。全国に約 1300 万人の有病者が推計され、増加が危惧されている。

腎臓病に関する全国規模の包括的データベースを構築し、腎臓病の実態調査、予後規定因子の解析、腎臓病診療の質向上、健康寿命延伸に寄与することを目的とした。

①J-CKD-DB/J-CKD-DB Ex の構築

厚生労働省標準として電子カルテのデータを標準形式で格納する SS-MIX2 標準化ストレージがある。J-CKD-DB は SS-MIX2 標準化ストレージから CKD 該当例のデータ (患者基本情報、処方、臨床検査等) を自動抽出してデータベース(DB)化するものである。2019 年 3 月末時点で 15 施設・148,173 人の DB を構築した。また 2014 年から 5 年間の CKD データを縦断的に取得した (J-CKD-DB Ex) .5 施設から 15 万人超の DB を構築した。

② CKD 診療実態の解明: J-CKD-DB を用いて、腎臓病診療の質向上、標準化を目的として腎臓学会はガイドライン (CKD 診療ガイドライン 2018 等) の準拠率、均霑化率の解析を行い報告した。腎性貧血を例にあげる。貧血のガイドライン遵守率を以下のように検討した。ヘモグロビン値がガイドラインの示す管理目標内にある割合は、CKD ステージ G5 で 51.7%であった。また、エリスロポエチン製剤を使用している患者の割合は、CKD ステージ G4 は 7.9%、G5 は 22.4%であり、十分な介入がなされていない現状が示された (PLoS One. 2020 20;15(7):e0236132.)。血清尿酸値の管理目標達成率に関しても十分とは言えない現状が明らかになった (PLoS One. 2020 15;15(10):e0240402.)。

③リアルワールドデータ (RWD) での薬剤の有効性と安全性の検証

薬剤の有効性の検証には、ランダム化二重盲検試験 (RCT) を必要とする。しかしながら、RCT は一定の登録基準を設定し、参加患者数及び特性が限定される。実臨床で遭遇する多くの患者への演繹は困難となる。実臨床 (リアルワールド) で遭遇する様々な患者に対する薬剤の有効性と安全性を検証する上で、RWD から生成するビッグデータが有用である。J-CKD-DB-Ex では 5 年間の縦断データが収集されており、現在、約 15 万人のデータを蓄積している。SGLT 阻害薬は複数の RCT により腎保護効果が示されている。しかしながら、RCT では検証しえていない患者層 (タンパク尿なし、高齢者、高度腎機能低下) における有効性と安全性は検証できていない。これについて、J-CKD-DB-Ex を用いて検証した。論文投稿中

その他以下の検討を行なっている

④CKD 患者における降圧薬使用の最適化の検討

⑤腎臓難病、希少疾患に対する実態調査

⑥CKD-MBD 診療の実態解明

また同時に DB 構築課程で、多施設 EHR を用いたデータベース構築に際しての複数の課題に遭遇し、解決法を構築しえた。このノウハウは経験知として他データベース構築に際しても活用可能である。本研究は、EHR の利活用方法の構築の端緒となるものであり、EHR 活用の好事例となりえるものである。

研究分担者

南学正臣 東京大学 教授

大江和彦 東京大学 教授

岡田美保子 一般社団法人医療データ活用基盤整備機構 代表理事

片岡浩巳 川崎医療福祉大学 教授

神田英一郎 川崎医科大学 特任教授

丸山彰一 名古屋大学 教授

A. 研究目的

腎疾患患者は年々増加傾向にあり、加齢とともに腎機能は低下するため、超高齢化社会である本邦では、一層の増加が危惧される。平成 30 年末には約 33 万人が透析療法を受けているが、心不全等の各種合併症のため、生命予後は必ずしも良好ではない(死因の第 7 位)。透析医療費は総額約 1.8 兆円(平成 26 年)にのぼり、医療財政の圧迫要因ともなっている。腎臓病の有効な予防、治療法開発、正確でより精緻な予後予測法の確立は喫緊の課題である。

また透析の高リスク者である慢性腎臓病(Chronic Kidney Disease:CKD)患者は約 1200 万人に上ると推計されている。CKD は eGFR 60mL/分/1.73 m²未満、あるいはタンパク尿 (+) で定義され、個々の腎疾患を包含する概念である。厚生労働省健康局では、「腎疾患対策検討会(座長: 柏原直樹)」を立ち上げ、2018 年 7 月報告書を発出した。そこでは、今後 10 年間で新規導入患者数を 10%低減させることが目標として掲げられている。CKD は循環器疾患、糖尿病と同様に、WHO が健康寿命を損なう重大要因である

Non-Communicable Disease (NCD) としてグローバルに注力する疾患である。

日本腎臓学会は日本医療情報学会と共同し、厚生労働省臨床効果データベース事業に採択(26 年)され、全国規模の包括的 CKD 臨床効果情報データベース(J-CKD-DB)構築に着手し、28 年から 3 年間、同臨床研究等 ICT 基盤構築研究事業にも採択され、データベースを構築した。SS-Mix2 を活用し、電子カルテ情報から CKD 該当例を検出するアルゴリズムを構築し、網羅的に患者データ(患者基本情報、処方、検査値等)を自動抽出し大規模な DB を構築した。

31 年 3 月末まで全国 15 病院、14 万 3 千人以上からなる大規模な CKD データベースを完成するに至った。現在、従来型の統計手法を用いて、解析(年齢・性別・重症度別の有病率等)を行っている。

本研究では、上記課題を克服し、腎臓病に関する全国規模の包括的データベース J-CKD-DB およびそれに後続する縦断データベース

(J-CKD-DB-Ex) 用いて、腎臓病の実態調査、予後規定因子の解析、腎臓病診療の質向上、健康寿命延伸に寄与することを目的とする。

B. 研究方法

本研究事業では J-CKD-DB および J-CKD-DB-Ex を使用し解析を行う。

1. J-CKD-DB (-Ex) のデータ項目

表 1 に J-CKD-DB で収集しているデータ項目(一

部省略)を示す。これらはすべて SS-MIX2 標準化ストレージに保存される項目である。SS-MIX2 標準化ストレージは、データを格納するための仕様とともに、病院情報システムにおけるメッセージ(オーダ)の形式として HL7 V2.5 を指定し、医薬品については HOT コード、臨床検査については JLAC10 コードを標準としている。

SS-MIX2 には標準化ストレージと拡張ストレージがあるが、本研究では拡張ストレージは用いていない。以下では、SS-MIX2 標準化ストレージを、単に SS-MIX2 とも表す。

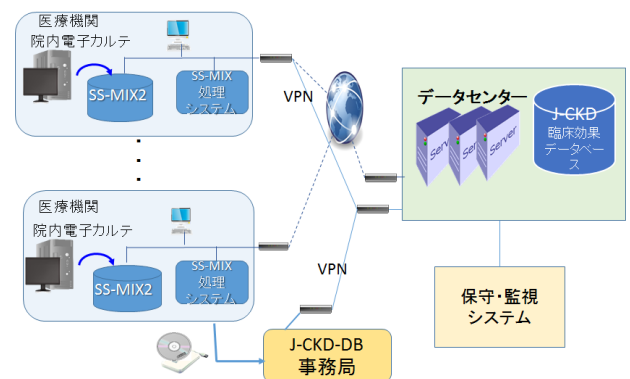
2. データベース設計・管理

本研究では東京大学で開発された多目的臨床データ登録システム(Multi-purpose Clinical Data Repository System: MCDRS)をデータベース構築に用いている。MCDRS は Web ベースの臨床症例データ登録システム用のソフトウェアである。MCDRS は、SS-MIX2 との連携機能を有し、SS-MIX2 からのデータ収集も想定されている。

3. データ抽出・収集の方法

データは、SS-MIX2 標準化ストレージからプログラムを用いて自動抽出する。このため、参加施設は SS-MIX2 が導入されていることが前提となる。図 1 に J-CKD-DB 登録システム全体の概要を示す。

図 1 : J-CKD-DB システム全体概要



抽出基準と期間は次のとおりである。

・抽出基準：

eGFR 60mL/分/1.73 m²未満、またはタンパク尿 (+)

・対象期間：

J-CKD-DB: 2014 年 1 月 1 日～12 月 31 日

J-CKD-DB-Ex: 2014 年 1 月 1 日～

SS-MIX2 から抽出して出力する時点で匿名化処理を行う。この一連の処理は、すべて施設内にて行われる。参加施設にて可搬媒体に出力し、可搬媒体を J-CKD-DB 事務局に送付して、事務局から

データベース登録を行う。

表 1 : J-CKD-DB で収集するデータ項目

	項目 [単位等]
1	生年月
2	性別
3	受診科
4	例外登録・特殊登録 血液透析症例、腹膜透析症例、腎移植症例、腎生検、J-RBR [1:該当, 0: 非該当]
5	治療開始日
6	患者区分
7	転帰区分
8	入院日時
9	退院日時
10	検査実施日時
11	血清クレアチニン [mg/dl]
12	尿蛋白 (定性) [-、±、+、2+、3+以上]
13	尿潜血 (定性) [-、±、+、2+、3+以上]
14	尿蛋白/クレアチニン比 [g/gCre]
15	尿蛋白(1日量) [g/日]
16	尿蛋白 (定量) [mg/dl]
17	尿アルブミン/クレアチニン比 (随時尿) [mg/gCre]
18	尿アルブミン (1日量) [mg/日]
19	尿クレアチニン (随時尿) [mg/dl]
20	尿クレアチニン (蓄尿) [mg/dl]
21	尿ナトリウム (随時尿) [mEq/l]
22	尿ナトリウム (蓄尿) [mEq/l]
23	尿・尿素窒素 (随時尿) [mg/dl]
24	尿・尿素窒素 (蓄尿) [mg/dl]
25	尿量 [ml/日]
26	血清総蛋白 [g/dl]
27	血清アルブミン [g/dl]
28	尿酸 [mg/dl]
29	尿素窒素 [mg/dl]
30	血清ナトリウム [mEq/l]
31	血清カリウム [mEq/l]
32	血清クロール [mEq/l]
33	血清マグネシウム [mg/dl]
34	総コレステロール [mg/dl]
35	HDL コレステロール [mg/dl]
36	LDL コレステロール [mg/dl]
37	中性脂肪 [mg/dl]
38	HbA1c [% (NGSP)]
39	グリコアルブミン [%]
40	シスタチン C [mg/l]
.	.
.	. (省略)
.	.
67	血清補体価 (CH50) [U/ml]

68	内服薬: 処方日(オーダー)、医薬品名 (HOT コード)、投与量、投与経路、投与期間
69	注射薬: 処方日 (実施)、医薬品名 (HOT コード)、投与量、投与経路
70	外用薬: 処方日 (オーダー)、医薬品名 (HOT コード)、投与量、投与経路
71	病名 [ICD10]

C. 研究結果

1. J-CKD-DB および J-CKD-DB-Ex の登録状況

J-CKD-DB は 21 施設からの参加を得て、データベース構築を進めている。平成 30 年度は 15 施設からの登録(もしくは再登録)があり、総登録件数は 148,173 件となっている。

J-CKD-DB-Ex へ 10 施設で倫理審査が受理されており、データベース構築を進めている。川崎医科大学を含む 5 施設で 2014 年から 2018 年末までの縦断データを抽出している。

2. J-CKD-DB および J-CKD-DB-Ex 構築における問題と克服

開発を通じて見出された課題について以下に纏める。

①SS-MIX2 標準化ストレージの整備

SS-MIX2 は大学病院はじめ、大病院を中心に導入されている。導入目的、導入時期により、あるいは施設により、SS-MIX2 への出力状況は異なっている面がある。例えば標準化ストレージへの出力が継続的に行われていない、などの問題が挙げられる。

②医薬品標準コード

臨床データベースでは医薬品情報は必須であり、SS-MIX2 では医薬品識別のため HOT コードを使用している。HOT コードは、厚生労働省標準となっているが、各施設では病院情報システム導入時から薬剤マスターを有しており、特段の必要性がなければ HOT コードは使われることはないため、コードの対応付けを行って来た。また、薬剤の同定のみならず、薬効分類が必要であり、重要な薬剤に関しては目視による対応付けも実施した。例を挙げると、降圧薬の有無を検索したいと考えた際に降圧薬に分類される薬剤の分類を行う必要がある。多くの薬剤は容易に分類できるが一部の利尿薬(サイアザイド系利尿薬やアルドステロン受容体拮抗薬など)は降圧薬と分類をし直すかどうか勘案する必要がある。これらの薬効分類を糖尿病治療薬、降圧薬、利尿薬、りん吸着薬など腎疾患研究に必要性が高い薬剤の整備を行うことにより運用可能となっている。

③臨床検査の標準コード

SS-MIX2 では臨床検査コードとして、**JLAC10** を推奨している。**JLAC10** は日本臨床検査医学会が制定するコードで、次の5つの要素からなる17桁のコードである：1)分析物(5桁)、2)識別(4桁)、3)材料(3桁)、4)測定法(3桁)、5)結果識別(2桁)。(識別コードは分析物コードを、検査内容に沿って細分化する必要がある場合に、コードを付したものの。)

各施設は臨床検査のマスターを有しており、オーダには院内コード(ローカルコード)が利用される。**JLAC10** は病院のマスターには、ほとんど採用されていないため、ローカルコードへの**JLAC10** コードの割当てが必要となった。**J-CKD-DB** で収集する検査項目は50項目程度であり、本研究では、あらかじめ**JLAC10** を割当てた表(1つの検査項目に複数の**JLAC10** コードが対応)を作成し、各施設にローカルコードへの**JLAC10** の割り当てを依頼した。しかし、臨床検査部門においても、**JLAC10** のコード割当ては時間を要する作業となっている。**JLAC10** コードは必ずしもユニークに決まらない場合もあり、課題であった。これに対し、**JLAC10** のコードに代わり、**J-CKD-DB-Ex** 独自のコードを共通コードとして割り振ることで対応した。これにより検査結果の解析が容易となった。

④データクレンジング

臨床データベース構築においては、データのクレンジングが必須である。データクレンジングの考え方は、分野を問わず共通であるが、ここでは**J-CKD-DB** における主な点を述べる。

1) 検査値の単位

表1に示すとおり、検査項目には単位を定めており、参加施設からは検査値とともに単位を収集している。施設により、表1の単位と異なる場合があり、その場合はデータ変換を行っている。

また、単位が得られていない場合があり、参加施設より確認を得ている。

2) ローカルコードと標準コード

前述のとおり、病院では検査や薬剤のマスターにローカルコードが使われているが、**J-CKD-DB** ではSS-MIX2の標準に準拠して、臨床検査には**JLAC10** コード、薬剤には**HOT** コードを用いることとしている。すでにマスターが標準コードに対応している一部の施設を除き、ほとんどの場合はローカルコードと標準コードとの対応付け作業が発生した。

SS-MIX2への出力ではローカルコードと標準コードをともに出力している。抽出には標準コードを抽出して、データベース登録することとしているが、標準コードではなく、ローカルコードが抽

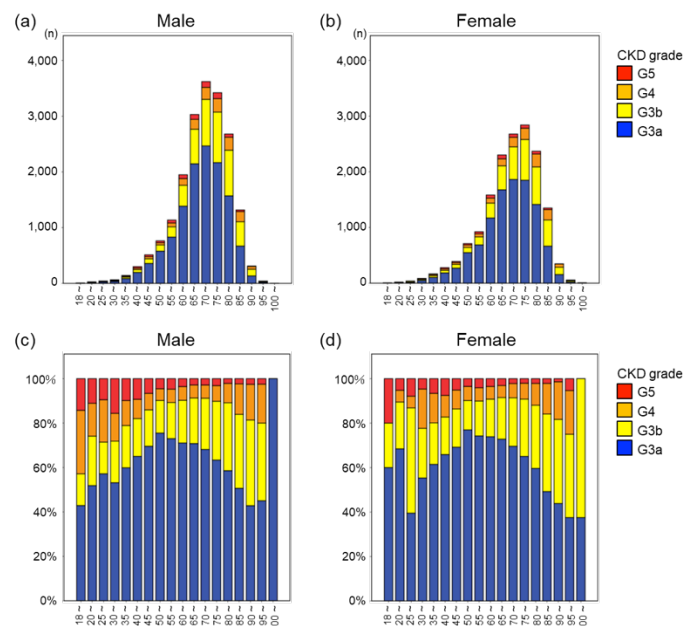
出されている場合があり、変換作業が発生している。また、医薬品に関しては、**HOT9** を用いることとしたが、**HOT7**、**HOT9**、**HOT13** なども見られた。これについては、分析時に、桁を揃えることになる。

施設	登録件数
1. 川崎医大	10,520
2. 九州大学	14,194
3. 金沢大学	6,911
4. 高知大学	6,734
5. 筑波大学	8,725
6. 岡山大学	10,375
7. 東京大学	22,008
8. 旭川医科大学	3,032
9. 新潟大学	8,759
10. 和歌山県立医科大学	11,818
11. 京都大学	15,915
12. 名古屋大学	10,421
13. 島根大学	2,665
14. 横浜市立大学	11,307
15. 香川大学	4,799
総計	148,183

3. J-CKD-DB 解析によるCKDの実態・診療実態の解析

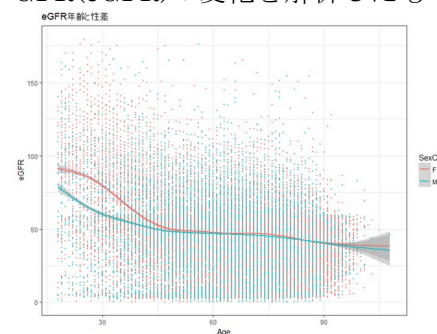
J-CKD-DB を元に本邦のCKDの実態を検討した。下図は男女別に年齢層毎のCKD各ステージの有病率を示したものである。

男性では60歳以上で、女性では65歳以上になるとG3b以降のCKD患者が増加することが示されている。



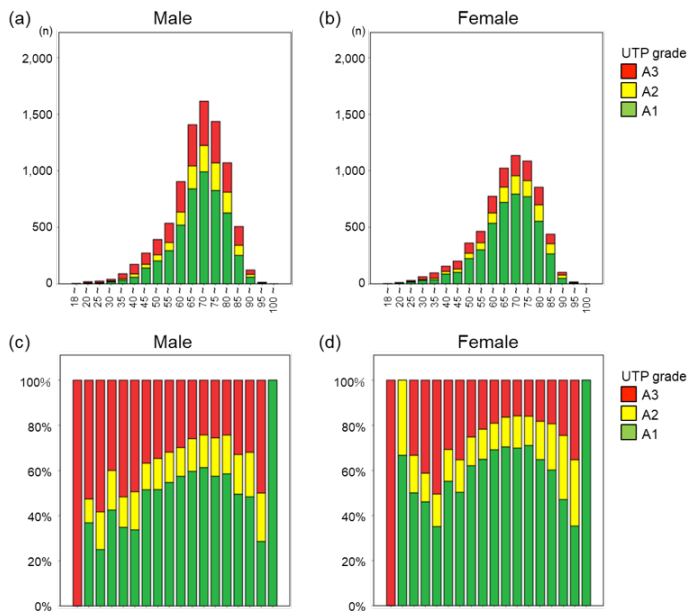
また加齢により腎機能が低下することが判明している。本邦は超高齢化社会を迎えているが、高齢化が腎機能に与える影響の詳細は不明である。

J-CKD-DB を用いて加齢に伴う腎機能低下への影響を検討したところ、男女別、年齢毎の推算GFR(eGFR)の変化を解析したものが下図である。

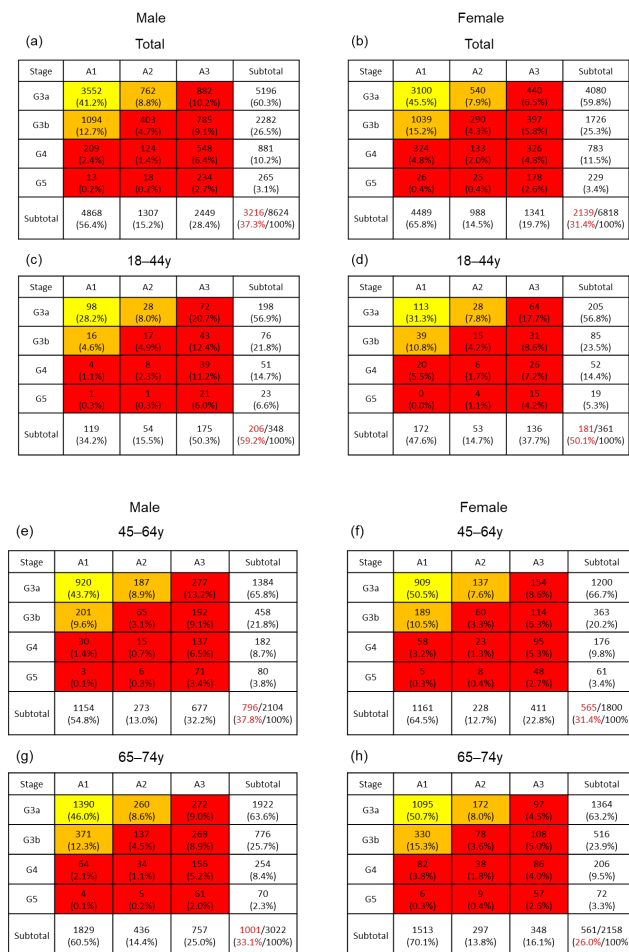


さらに、アルブミン尿、蛋白尿の年齢層別の解析を実施した。GFR との異なり若年層に蛋白尿の多い群が存在することが判明した。

CKD 重症度分類の各層の有病率を解析した(下図)。



年齢層毎に重症度を分類し、各クラスでの有病率を解析したものが下図である。



Stage	A1	A2	A3	Subtotal
G3a	978 (39.0%)	229 (9.1%)	207 (8.3%)	1414 (56.4%)
G3b	398 (15.9%)	149 (5.9%)	210 (8.4%)	757 (29.2%)
G4	72 (2.9%)	45 (1.8%)	146 (5.8%)	263 (10.5%)
G5	3 (0.1%)	5 (0.2%)	64 (2.6%)	72 (2.9%)
Subtotal	1451 (57.9%)	428 (17.1%)	627 (25.0%)	901/2506 (36.0%/100%)

Stage	A1	A2	A3	Subtotal
G3a	836 (43.1%)	150 (7.7%)	97 (5.0%)	1083 (55.8%)
G3b	364 (18.3%)	90 (4.6%)	102 (5.3%)	556 (28.7%)
G4	114 (5.9%)	44 (2.3%)	85 (4.4%)	243 (12.5%)
G5	10 (0.5%)	2 (0.1%)	46 (2.4%)	58 (3.0%)
Subtotal	1324 (68.2%)	286 (14.7%)	330 (17.0%)	590/1940 (30.4%/100%)

Stage	A1	A2	A3	Subtotal
G3a	166 (25.8%)	58 (9.0%)	54 (8.4%)	278 (43.2%)
G3b	108 (15.2%)	35 (5.4%)	72 (11.2%)	215 (33.4%)
G4	39 (5.1%)	22 (3.4%)	70 (10.9%)	131 (20.3%)
G5	2 (0.3%)	1 (0.2%)	17 (2.6%)	20 (3.1%)
Subtotal	315 (48.9%)	116 (18.0%)	213 (33.1%)	312/644 (48.4%/100%)

Stage	A1	A2	A3	Subtotal
G3a	147 (26.3%)	53 (9.5%)	28 (5.0%)	228 (40.8%)
G3b	117 (20.9%)	47 (8.4%)	42 (7.5%)	206 (36.9%)
G4	50 (8.9%)	22 (3.9%)	34 (6.1%)	106 (19.0%)
G5	5 (0.9%)	2 (0.4%)	12 (2.1%)	19 (3.4%)
Subtotal	319 (57.1%)	124 (22.2%)	116 (20.8%)	242/559 (43.2%/100%)

以上の結果をとりまとめ、発表した(Sci Rep. 2020 Apr 30;10(1):7351.)。

腎性貧血の診療実態の解析

CKD の重要な合併症の一つに腎性貧血がある。腎機能の低下に伴い、造血ホルモンであるエリスロポエチンの産生低下がおこることが原因である。腎性貧血は CKD 患者の腎機能低下の進行・QOL 低下のみならず、生命予後の悪化と関連している。

ヘモグロビン値の分布をもとにした貧血有病率の解析では、CKD ステージ G3a で 7.8%、G3b で 18.1%、G4 で 40.1%、G5 では 60.3%の方に貧血を認めた。年齢、CKD ステージ、アルブミン、炎症反応(CRP)で調整し G3a を基準に貧血のリスクを検討すると、G3b は調整オッズ比(aOR)2.32 [95%信頼区間 2.09-2.58]、G4 は aOR 5.50 [4.80-6.31]、G5 は aOR 9.75 [8.13-11.7]であり、CKDの進行は他の因子で補正しても明らかな貧血のリスク因子であった。また、CKD 進行以外の貧血のリスクとして、高齢者(65歳以上)、女性、栄養不良、炎症、代謝性アシドーシスなどが貧血のリスク因子であった。

ヘモグロビン値がガイドラインの示す管理目標値内の割合は、CKD ステージ G3a で 81.2%、G3b で 71.6%、G4 で 54.6%、G5 で 51.7%となっていた。また、エリスロポエチン製剤を使用している患者の割合は、CKD ステージ G4 は 7.9%、G5 は 22.4%であり、十分な介入がなされていない現状が示された (PLoS One. 2020 Jul 20;15(7):e0236132.)。

4. 縦断データ (J-CKD-DB-Ex) 解析による予後予測アルゴリズムの開発と予測因子の同定

J-CKD-DB のデータベース構築システムを用い 2014年から2018年12月31日までの5年間のデータ取得を行なっている (J-CKD-DB-Ex)。

J-CKD-DB-Ex へは 10 施設で倫理審査が受理されており、データベース構築を進めている。川崎医科大学を含む 5 施設で 2014 年から 2018

年末までの縦断データを抽出している。約 15 万人の縦断データを収集することができた。

J-CKD-DB-Ex (2020/07/20現在)		
No.	大学名	症例数
1	川崎医科大学	31,608
2	九州大学	33,284
3	東京大学	50,235
4	岡山大学	30,213
5	旭川医科大学	7,475
Total		152,815

① リアルワールドデータ (RWD) での薬剤の有効性と安全性の検証

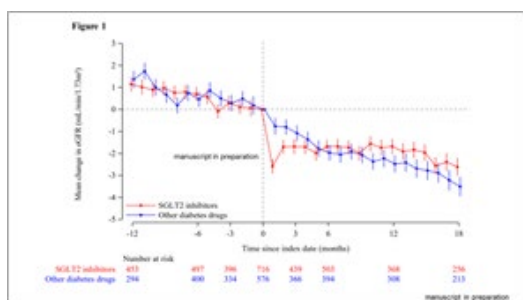
薬剤の有効性の検証には、ランダム化二重盲検試験 (RCT) を必要とする。しかしながら、RCT は一定の登録基準を設定し、参加患者数及び特性が限定される。実臨床で遭遇する多くの患者への演繹は困難となる。

実臨床 (リアルワールド) で遭遇する様々な患者に対する薬剤の有効性と安全性を検証する上で、RWD から生成するビッグデータが有用である。

J-CKD-DB-Ex では 5 年間の縦断データが収集されており、現在、約 15 万人のデータを蓄積している。

SGLT 阻害薬は複数の RCT により腎保護効果が示されている。しかしながら、RCT では検証していない患者層 (タンパク尿なし、高齢者、高度腎機能低下) における有効性と安全性は検証できていない。これについて、J-CKD-DB-Ex を用いて検証した。効果について検討を行った。(論文投稿中)

② 腎機能予後規定因子の同定:



微量元素である亜鉛に着目し研究を行っている。

低亜鉛血症は貧血の原因として認識されているが、一方で腎組織障害との関連が想定される。しかしながら低亜鉛血症が腎疾患進展にどのような影響を与えるかは不明である。傾向スコア (プロペンシティスコア) を使用した解析で低亜鉛血症が腎代替療法導入および死亡のリスクであることが示された (Plos One accept)。今後は亜鉛薬投与の効果を検討すべく介入試験を準備している。

③ 高カリウム血症のリスク同定

腎疾患診療においてカリウム値の管理は重要な

課題である。カリウム値が一定以上となると致死的不整脈のため死に至る。また高カリウム血症は入院理由の一つでもある。カリウム値に影響を与える因子は多く、RAS 阻害薬などの治療薬や患者背景 (高齢者など) などが指摘されており、正確に予測することは困難である。このため本データベースを使用し高カリウム血症の予測を、機械学習を用いて行う。また、カリウム吸着薬の有用性も検討し現在論文投稿中である。

④ CKD 患者における降圧薬使用の最適化の検討

腎疾患診療において RAS 阻害薬を中心とした降圧薬治療は重要な治療となっている。しかしながら実臨床では単剤での治療は稀であり、どのような降圧薬治療の組み合わせが有用か不明である。

J-CKD-DB-Ex を用いて慢性腎臓病の降圧薬診療実態の検討を行った。まず、CKD ステージの進行とともに降圧薬の使用率や薬剤数が増加することが示された。3 種類以上使用されている CKD 患者を対象に GFR 低下速度の相違を検討している。

⑤ CKD-MBD 診療の実態解明

慢性腎臓病の併存病変として CKD-MBD は生命予後から考えても重要であることが知られている。一方でその治療の有用性は十分理解されていない。特に保存期のリン (Pi) の目標値は各施設の基準値となっており、その根拠となるエビデンスは皆無である。このため、CKD-MBD 診療の実態を把握するとともに Ca および Pi の目標値を検討するべく解析を行った。CKD 患者のうち、Ca および Pi を測定している約 82,000 人のデータを使用した。薬剤は Pi 吸着薬および VitD 製剤の抽出を行い、解析を進める。現在解析中である。

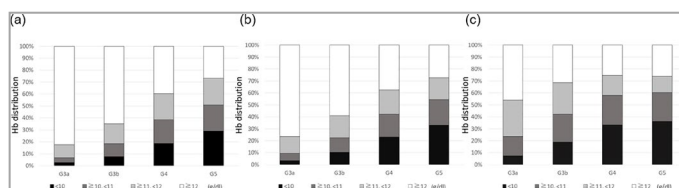
⑥ 腎臓難病、希少疾患に対する実態調査

大規模データベースであるがため希少疾患の抽出が可能である。特に希少疾患は診断名の信頼性が高く検討が容易である。現在、腎臓領域の指定難病として IgA 腎症、多発性嚢胞腎、ファブリー病また難治性ネフローゼなどがある。

現在、難治性ネフローゼ症候群の抽出を先行して行い、その治療実態と腎予後を検討している。

D. 考察

1. 電子カルテ情報 (EHR) を用いたデータベース



構築の課題

本プロジェクトでは SS-MIX2 を用いて自動的に臨床データを収集するものである。データベース構築過程で様々な課題解決を行ってきた。

①薬剤情報の整備

各施設において HOT コードの対応付けを行っていることは、結果に述べたとおりである。

理論上、HOT コードでは一薬剤に一つのコードが振られるため、コードが特定されれば、単一薬剤を抽出することが可能である。

しかしながら研究使用においては、薬効単位（降圧薬、糖尿病薬等）で抽出することが必要な場合が多い。このため、薬効分類を行う必要がある。

例えばアムロジピンという一般名の薬剤には HOT コードが複数振られている。これは用量の違いのみならず、販売ベンダーの違いなどによる。このためアムロジピンの使用患者を抽出する際には、全てのコードのリストが必要になる。さらに研究ではアムロジピンのみを対象として抽出することは稀で、降圧薬の薬効で抽出することが一般的である。これらのクエリに耐える薬効分類を作成する必要がある。これは手作業で担うところが大きく、時間を要した。

今後は、研究課題の拡大に合わせて、さらなる薬効分類の充実が必要と考えている。

②臨床検査データ

J-CKD-DB および J-CKD-DB-Ex の構築により臨床検査の値には、基準値の問題がある。専門団体や地域、あるいは国立大学病院による取り組み等があるが、いまだ全国で統一されておらず施設間で差があることがわかってきた。

SS-MIX2 では、臨床検査データの定性結果、不等号の表記について推奨があるが、必ずしも順守されていない場合がある。これらを補正しデータベースの精度を上げてきた。

しかしながら今後は新たな検査項目の追加や新規施設において調整が必要である。これらを根本的に解決するべく、二次活用を視野に置いた臨床検査データの表記について改善を急ぐべきであると考ええる。

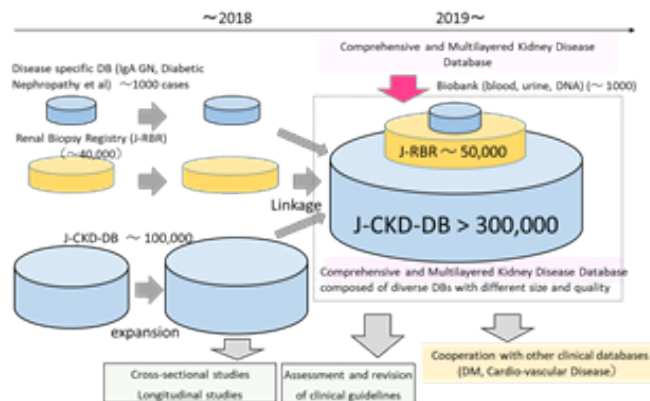
2. 院内情報システムからの取得が困難な情報

CKD は eGFR 60mL/分/1.73 m²未満あるいはタンパク尿 (+) で定義され、個々の腎疾患を包含する広範な概念である。J-CKD-DB の研究目的に照らして、次に該当する場合は DB 上でフラグを立てることとした。「1 血液透析症例 2 腹膜透析症例 3 腎移植症例 4 腎生検 5 J-RBR」。これらの情報は、SS-MIX2 の範囲外であり、さらには電子カルテシステム、レセプト等でも完全には把握できない。特にイベント発生に関しては十分ではない。海外に比較し、本邦では病名の信頼性が低く疾患把握が容易ではない。これらを解決するべく今後はバリデーション研究を推進し、データベース研究の更なる利活用の推進を図る必要がある。

E. 今後の展望

J-CKD-DB (-Ex) をさらに拡充すると同時に本事業での研究活用を介して、整備を行う。

他の DB との連結を強化する。最終的には、ゲノム、血液・尿等の生体サンプルを連結した重層的な DB を構築し、今後の研究に資することを目指す。



この重層的 DB を活用して以下に取り組む。

- 1) 全国規模の CKD 患者を対象にしたコホートを作成することで、本邦の CKD 診療の実態調査、横断・縦断研究等が可能になる。死亡、心血管系疾患、末期腎不全等のアウトカムの発症頻度およびそれらのリスク因子（重症化の要因分析）を評価可能である。費用対効果分析を行うために必要な基礎資料を作成する。
- 2) 厚生労働科学研究難治性疾患等政策研究事業である「難治性腎疾患に関する調査研究」の対象疾患である IgA 腎症、急速進行性糸球体腎炎、ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎の予後調査等の前向き研究を支援する。
- 3) 研究課題を公募する事で多くの 1, 2 次研究が実施可能であり、本邦からのエビデンス創出を加速するエンジンとなる。
- 4) 得られたエビデンスをガイドライン改定に活かし、医療の質向上に貢献できる。
- 5) ガイドラインの普及、遵守率、阻害因子を分析することができる。
- 6) アウトカムだけではなく、医療のプロセス、ガイドラインが推奨する標準医療への準拠率を Quality Indicator(QI)を設定して測定することで、医療の質評価が可能となる。
- 7) Evidence-Practice gap, 地域による医療の質のばらつきも評価可能となる。
- 8) 以上の過程を円環的に循環させることで、遵守可能で完成度の高いガイドラインの作成が可能となり、診療の質向上に貢献可能である。
- 9) マルコフモデルを用いた医療経済的アプローチが可能となる。腎臓病の病態推移確率を容易に、かつより精度高く算出可能となり、医療経済分析をより高い精度をもって進めるこ

とが可能となる。

- 10) 将来的に医療等 ID が導入され、ナショナルレセプトデータベースへの連結、レセプト情報との突合が可能となれば、医療費負担の実態、ステージ毎の医療費負担の状況が把握でき、医療行為、薬剤療法等に関する正確な費用対効果分析が可能となる。

F. 結論

EHR を活用し 15 施設、148,183 件からなる大規模な全国規模のリアルワールドデータベース (RWD) である CKD データベース (J-CKD-DB) を構築した。さらに 5 年間の縦断データベースへと拡充した (J-CKD-DB-Ex、15 万人超)。本データベースの活用により多くの研究が可能となった。当該領域の診療の質向上・均霑化に貢献可能である。

DB 構築過程で、多施設 EHR を用いたデータベース構築に際しての複数の課題に遭遇し、解決法を構築しえた。解析においてはデータ整備のみならず、データベース研究のリテラシーを深めることができた。これらの経験知は他データベース構築および解析にも活用可能である。

本研究は、EHR の利活用方法の構築の端緒となるものであり、EHR 活用の好事例となりえる。

RWD から生成されたビッグデータを活用したデータ駆動型研究への展開も期待できる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mihoko Okada. Big data and real-world data-based medicine in the management of hypertension. *Hypertens Res.* 2021; 44: 147-153, doi: 10.1038/s41440-020-00580-3.
- 2) Atsuyuki Tokuyama, Eiichiro Kanda, Seiji Itano, Megumi Kondo, Yoshihisa Wada, Hiroyuki Kadoya, Kengo Kidokoro, Hajime Nagasu, Tamaki Sasaki, Naoki Kashihara. Effect of zinc deficiency on chronic kidney disease progression and effect modification by hypoalbuminemia. *PLoS One.* 2021 May 11;16(5):e0251554. doi:10.1371/journal.pone.0251554. eCollection 2021.
- 3) Seiji Itano, Yuichiro Yano, Hajime Nagasu, Hirofumi Tomiyama, Hiroshi Kanegae, Hirofumi Makino, Yukihito Higashi, Yusuke Kobayashi, Yuji Sogawa, Minoru Satoh, Kenji Suzuki, Raymond R Townsend, Matthew Budoff, George Bakris, Naoki Kashihara. Association of Arterial Stiffness With Kidney Function Among Adults Without Chronic Kidney Disease. *Am J Hypertens.* 2020 Nov

3;33(11):1003-1010.

doi:10.1093/ajh/hpaa097.

- 4) Tadashi Sofue, Naoki Nakagawa, Eiichiro Kanda, Hajime Nagasu, Kunihiro Matsushita, Masaomi Nangaku, Shoichi Maruyama, Takashi Wada, Yoshio Terada, Kunihiro Yamagata, Ichiei Narita, Motoko Yanagita, Hitoshi Sugiyama, Takashi Shigematsu, Takafumi Ito, Kouichi Tamura, Yoshitaka Isaka, Hirokazu Okada, Kazuhiko Tsuruya, Hitoshi Yokoyama, Naoki Nakashima, Hiromi Kataoka, Kazuhiko Ohe, Mihoko Okada, Naoki Kashihara. Prevalences of hyperuricemia and electrolyte abnormalities in patients with chronic kidney disease in Japan: A nationwide, cross-sectional cohort study using data from the Japan Chronic Kidney Disease Database (J-CKD-DB). *PLoS One.* 2020 Oct 15;15(10):e0240402.
- 5) David R. Bobbitt, Laura Merson, Christina Reith, Wenjun Bao, Mihoko Okada, Rhonda Facile. A pragmatic tool for drug discovery. *Drug Discovery Today.* 2020 Oct; 25(10): 1773–1774. Published online 2020 Jun 25. doi: 10.1016/j.drudis.2020.06.025
- 6) Eiichiro Kanda, Bogdan I Epureanu, Taiji Adachi, Yuki Tsuruta, Kan Kikuchi, Naoki Kashihara, Masanori Abe, Ikuto Masakane, Kosaku Nitta. Application of explainable ensemble artificial intelligence model to categorization of hemodialysis-patient and treatment using nationwide-real-world data in Japan. *PLoS One.* 2020 May 29;15(5):e0233491. doi: 10.1371/journal.pone.0233491. eCollection 2020.
- 7) Tadashi Sofue, Naoki Nakagawa, Eiichiro Kanda, Hajime Nagasu, Kunihiro Matsushita, Masaomi Nangaku, Shoichi Maruyama, Takashi Wada, Yoshio Terada, Kunihiro Yamagata, Ichiei Narita, Motoko Yanagita, Hitoshi Sugiyama, Takashi Shigematsu, Takafumi Ito, Kouichi Tamura, Yoshitaka Isaka, Hirokazu Okada, Kazuhiko Tsuruya, Hitoshi Yokoyama, Naoki Nakashima, Hiromi Kataoka, Kazuhiko Ohe, Mihoko Okada, Naoki Kashihara. Prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease in Japan: A nationwide, cross-sectional cohort study using data from the Japan Chronic Kidney Disease Database (J-CKD-DB). *PLoS One.* 2020 Jul 20;15(7):e0236132.
- 8) Naoki Nakagawa, Tadashi Sofue, Eiichiro Kanda, Hajime Nagasu, Kunihiro

- Matsushita, Masaomi Nangaku, Shoichi Maruyama, Takashi Wada, Yoshio Terada, Kunihiro Yamagata, Ichiei Narita, Motoko Yanagita, Hitoshi Sugiyama, Takashi Shigematsu, Takafumi Ito, Kouichi Tamura, Yoshitaka Isaka, Hirokazu Okada, Kazuhiko Tsuruya, Hitoshi Yokoyama, Naoki Nakashima, Hiromi Kataoka, Kazuhiko Ohe, Mihoko Okada, Naoki Kashihara. J-CKD-DB: a nationwide multicentre electronic health record-based chronic kidney disease database in Japan. *Sci Rep*. 2020 Apr 30;10(1):7351
- 9) Kanda E, Nangaku M. Are SGLT2 inhibitors a targeted treatment for diabetic kidney disease? *Kidney Int*. 2019 Jul;96(1):8-10.
- 10) Fukui A, Yokoo T, Nangaku M, Kashihara N. New measures against chronic kidney diseases in Japan since 2018. *Clin Exp Nephrol*. 23(11):1263-1271,2019
- 11) Kanda E, Tsuruta Y, Kikuchi K, Masakane I. Use of vasopressor for dialysis-related hypotension is a risk factor for death in hemodialysis patients: Nationwide cohort study. *Sci Rep*,2019 Mar 4; 9(1):3362
- 12) 柏原直樹、祖父江理、中川直樹、長洲一. J-CKD-DB. 日本腎臓学会誌 63 巻 2 号:198-206, 2021
- 13) 柏原直樹、長洲一. 指定難病における腎臓(総論)とデータベース. 腎臓内科 13 巻 1 号:1-11, 2020
- 14) 岡田美保子. 蓄積される医療データ二次活用のために医療機関は何をすべきか. 新医療.2021、48(3)、26-29.
- 15) 石田博、康永秀生、大杉満、松村泰志、岡田美保子. 医療ビッグデータを活用した臨床研究の最前線と課題. 医療情報学. 2020、40、211-217.
- 16) 岡田美保子. 医薬品規制におけるデータの標準化動向 - 相互運用性・実装の課題と今後. 医療情報学 40 (Suppl.)、293-294、2020.
- 17) 長洲一、柏原直樹: 腎臓病診療におけるデータベース構築(J-CKD-DB)の現状. *Pharma Medica* 38(1):71-75,2020
- 18) 柏原直樹: 高血圧診療におけるAI/ビッグデータ/モバイルテレメディシンの活用. 血圧 26(12)29-33, 2019
- 19) 柏原直樹: 30万人規模を目指す 国内CKDデータベースが中間解析(学会報告記事). *Medical Tribune* 52(16):8-8,2019
- 20) 柏原直樹、長洲一、神田英一郎. 糖尿病合併症とビッグデータ構築. *Precision Medicine* 2(5):402-405,2019
- 21) 岡田美保子.耳鼻咽喉科等におけるビッグデータ、リアルワールドデータ活用の動向.*JOHNS* 35(10):1433-1436,2019
2. 学会発表
- 1) Tokuyama A, Kanda E, Itano S, Kondo M, Wada Y, Kadoya H, Kidokoro K, Nagasu H, Sasaki T, Kashihara N. Effect of Zinc Deficiency on CKD Progression and Effect Modification by Hypoalbuminemia. *Kidney Week American Society of Nephrology, WEB, Oct, 2020.*
- 2) Kanda E, Tokuyama A, Itano S, Nagasu H, Kashihara N. Machine Learning Prediction of ESKD and Death in CKD Patients: Electronic Medical Record-Based Cohort Study. *Kidney Week American Society of Nephrology, WEB, Oct, 2020.*
- 3) Kanda E, Kato A, Tsuruta Y, Kikuchi K, Kashihara N, Abe M, Masakane I, Nitta K, Kanno Y. Effects of Improvements in Nutritional and Physical Conditions on Life Prognosis in Elderly Hemodialysis Patients in Japan. *Kidney Week American Society of Nephrology, WEB, Oct, 2020.*
- 4) Nagasu H, Wada Y, Kadoya H, Kondo M, Kidokoro K, Kanda E, Kishi S, Sasaki T, Kashihara N. eNOS/NO Signaling Attenuates Progression of Age-Related Kidney Diseases via Suppression of Inflammasome. *Kidney Week American Society of Nephrology, WEB, Oct, 2020.*
- 5) Kanda E, Epureanu BI, Adachi T, Tsuruta Y, Kikuchi K, Kashihara N, Abe M, Masakane I, Nitta K. Explainable artificial intelligence system for hemodialysis patients reveals disease background difference. *Society for Industrial and Applied Mathematics Annual Meeting. WEB. July, 2020.*
- 6) 神田英一郎. 包括的慢性腎臓病データベース(J-CKD-DB)とリアルワールドデータベースの活用. 第63回日本腎臓学会学術総会. 2020年8月19日 横浜
- 7) 岡田美保子. 包括的腎臓病データベース J-CKD-DB 構築に関する報告及び症例レジストリーに求められる性質とは. 第24回日本医療情報学会春季学術大会 シンポジウム 2020年6月 Web
- 8) 祖父江理、中川直樹、神田英一郎、長洲一、岡田浩一、岡田美保子、片岡浩巳、柏原直樹. 外来 CKD 患者における高尿酸血症・電解質異常の有病率・QI 遵守率に関する解析: J-CKD データベース研究一次解析. 第62回日本腎臓学会学術総会 2019年6月23日 名古屋
- 9) 中川直樹、祖父江理、神田英一郎、長洲一、岡田浩一、岡田美保子、片岡浩巳、柏原直樹. 外

来 CKD 患者の実態調査:わが国における慢性腎臓病データベース(J-CKD-DB)一次解析. 第 62 回日本腎臓学会学術総会 2019 年 6 月 23 日 名古屋

- 1 0) 祖父江理、中川直樹、神田英一郎、長洲一、岡田浩一、岡田美保子、片岡浩巳、柏原直樹、J-CKD-DB 委員会. 外来 CKD 患者における貧血有病率、・ QI 遵守率に関する解析: J-CKD データベース研究一次解析. 第 62 回日本腎臓学会学術総会 2019 年 6 月 22 日 名古屋
- 1 1) 柏原直樹. J-CKD-DB を CKD 診療ガイドライン診療に活かす. 第 62 回日本腎臓学会学術総会 2019 年 6 月 22 日 名古屋
- 1 2) 岡田美保子. ビッグデータは医療をどのように変えるか? その先にある医療の姿を考える. 日本医療・病院管理学会第 377 回例会(東海病院管理学会研究会併設)抄録, 日本医療・病院管理学会誌, 56(4), 192, 2019.
- 1 3) 岡田美保子. 健康・医療リアルワールドデータの活用-課題解決と成果の普及にむけて-, 第 10 回横幹連合コンファレンス, 健康医療における臨床試験データからリアルワールドデータへ ~データ駆動型ヘルスデータサイエンスの新しい潮流~, 長岡, 2019 年 11 月 30 日.
- 1 4) 土屋文人, 古川裕之, 副島秀久, 大箸義章, 岡田美保子. RWD 時代に医療情報が超えなければならない壁を考える-薬剤に関する情報を中心に-. 医療情報学 39(Suppl.), 133-134, 2019.
- 1 5) 岡田美保子. リアルワールドデータ活用の

時代にこそ求められる医療 CIO. 医療情報学 39(Suppl.), 47-48, 2019.

- 1 6) 岡田美保子. 大規模医療データ活用の潮流-リアルワールドデータとモバイルヘルスを中心に. 第 1 回 Digital Hypertension Conference, 「ビッグデータの活用で変わる高血圧診療の未来」, 東京, 2019 年 10 月 25 日.
- 1 7) 岡田美保子. いま問われる診療データの質-医療情報技師への期待. 第 6 回日本医療情報学会東北支部会医療情報研修会, 秋田, 2019 年 7 月 14 日.
- 1 8) Mihoko Okada. New Age of Clinical Information Usage for Healthcare. Keynote Presentation, 2019 CDISC Japan Interchange, Tokyo, July 10, 2019.
- 1 9) 岡田美保子. 医療ビッグデータの利活用は医療にどう影響を及ぼすのか. 第 30 回日本医学会総会 2019 中部, 「1-1-1 ビッグデータは医療の何をどう変えるのか」, 名古屋, 2019 年 4 月 27 日.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Mihoko Okada</u>	Big data and real-world data-based medicine in the management of hypertension.	Hypertens Res.	44	147-153	2021
Atsuyuki Tokuyama, <u>Eiichiro Kanda</u> , Seiji Itano, Megumi Kondo, Yoshihisa Wada, Hiroyuki Kadoya, Kengo Kidokoro, Hajime Nagasu, Tamaki Sasaki, <u>Naoki Kashihara</u> .	Effect of zinc deficiency on chronic kidney disease progression and effect modification by hypoalbuminemia.	PLoS One.	16(5)	E0251554	2021
Seiji Itano, Yuichiro Yano, Hajime Nagasu, Hirofumi Tomiyama, Hiroshi Kanegae, Hirofumi Makino, Yukihiro Higashi, Yusuke Kobayashi, Yuji Sogawa, Minoru Sato, Kenji Suzuki, Raymond R Townsend, Matthew Budoff, George Bakris, <u>Naoki Kashihara</u> .	Association of Arterial Stiffness With Kidney Function Among Adults Without Chronic Kidney Disease.	Am J Hypertens.	33(11)	1003-1010.	2020
Tadashi Sofue, Naoki Nakagawa, Eiichiro Kanda, et al	Prevalences of hyperuricemia and electrolyte abnormalities in patients with chronic kidney disease in Japan: A nationwide, cross-sectional cohort study using data from the Japan Chronic Kidney Disease Database	PLoS One	15(10)	e0240402	2020

David R. Bobbitt, Laura Merson, Christina Reith, Wenjun Bao, Mihoko Okada, Rhonda Facille.	A pragmatic tool for drug discovery.	Drug Discovery Today.	25(10)	1773-1774	2020
Eiichiro Kanda, Bogdan I Epureanu, Taiji Adachi, Yuki Tsuruta, Kan Kikuchi, Naoki Kashihara, Masanori Abe, Ikuto Masakane, Kosaku Nitta.	Application of explainable ensemble artificial intelligence model to categorization of hemodialysis-patient and treatment using nationwide-real-world data in Japan.	PLoS One.	15(5)	e0233491	2020
Tadashi Sofue, Naoki Nakagawa, Eiichiro Kanda, et al	Prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease in Japan: A nationwide, cross-sectional cohort study using data from the Japan Chronic Kidney Disease Database	PLoS One	15(7)	e0236132	2020
Naoki Nakagawa, Tadashi Sofue, Eiichiro Kanda, et al	J-CKD-DB: a nationwide multicentre electronic health record-based chronic kidney disease database in Japan.	Sci Rep	10(1)	7351	2020
<u>Kanda E, Nangaku M.</u>	Are SGLT2 inhibitors a targeted treatment for diabetic kidney disease?	Kidney Int.	96(1)	8-10	2019
Fukui A, Yokoo T, <u>Nangaku M, Kashihara N.</u>	New measures against chronic kidney diseases in Japan since 2018.	Clin Exp Nephrol.	23(11)	1263-1271	2019
<u>Kanda E, Tsuruta Y, Kikuchi K, Masakane I</u>	Use of vasopressor for dialysis-related hypotension is a risk factor for death in hemodialysis patients: Nationwide cohort study.	Sci Rep	9(1)	3362	2019
柏原直樹、祖父江理申川直樹、長洲一	J-CKD-DB.	日本腎臓学会誌	63(2)	198-206	2021
柏原直樹、長洲一	指定難病における腎臓（総論）とデータベース.	腎臓内科	13(1)	1-11	2020
岡田美保子	蓄積される医療データ二次活用のために医療機関は何をすべきか	新医療.	48(3)	26-29	2021
石田博、康永秀生、大杉満、松村泰志、 <u>岡田美保子.</u>	医療ビッグデータを活用した臨床研究の最前線と課題	医療情報学	40	211-217	2020

長洲一、柏原直樹	腎臓病診療におけるデータベース構築(J-CKD-DB)の現状	Pharma Medica	38(1)	71-75	2020
柏原直樹	高血圧診療におけるAI/ビッグデータ/モバイルテレメディシンの活用	血圧	26(12)	29-33	2019
柏原直樹	30万人規模を目指す 国内CKDデータベースが中間解析(学会報告記事)	Medical Tribune	52(16)	8-8	2019
柏原直樹、長洲一、神田英一郎	糖尿病合併症とビッグデータ構築	Precision Medicine	2(5)	402-405	2019
岡田美保子	耳鼻咽喉科等におけるビッグデータ、リアルワールドデータ活用の動向	JOHNS	35(10)	1433-1436	2019