

共同企画

共同企画13

包括的・重層的症例データベース J-CKD-DBにより可能となった臨床研究と今後の発展への期待

2021年11月21日(日) 15:10 ~ 17:10 H会場 (2号館3階234)

[4-H-3-01] リアルワールドデータを活用したエビデンス創出プラットフォームの構築：J-CKD-DBプロジェクト Development of a Platform for Evidence Generation Using Real World Data: J-CKD-DB Project

*柏原 直樹¹ (1. 川崎医科大学/日本腎臓学会)

*Naoki Kashihara¹ (1. Kawasaki Medical School/Japanese Society of Nephrology)

キーワード：Chronic Kidney Disease (CKD), J-CKD-DB, SS-MIX2

日本腎臓学会は日本医療情報学会と共同し、厚生労働省事業として、新規全国規模の包括的 CKD臨床効果情報データベース（J-CKD-DB）を構築した。リアルワールドデータ（RWD）を活用して CKDの実態調査、予後規定因子の解析、標準治療の均等化率の評価、有効な予防・重症化抑制策の立案、腎臓病診療の質向上に寄与することが目的である。SS-MIX2を用い、電子カルテ情報(EHR)から CKD該当例のデータ（患者基本情報、処方、検査値等）を自動抽出し DB化するものである。全国15大学病院の参画を得て、14万8000人の CKD症例を登録した。さらに5大学病院では、5年間の縦断解析が可能な DB、J-CKD-DB-Ex（15万2000人）を構築した。これら DBにより腎臓病診療の実態調査等が可能になる。

診療ガイドラインはエビデンスに基づくことが求められている。最も質の高いエビデンスはランダム化2重盲検試験（RCT）及びそのメタ解析とされる。RCT実施には大きな資源の投入が必要であり、臨床現場から提出される多くの Clinical questionに答えることは容易ではない。リアルワールドデータ（RWD）とプロペンシティスコアマッチング法を活用することでエビデンス度の高い知見を創出することが可能である。得られたリアルワールドエビデンス（RWE）をガイドラインに反映させ、その遵守率、普及率を DBで解析する。以上の過程を円環的に循環させることで、自立的なエビデンス創出プラットフォームを構築することが可能となる。本シンポジウムでは RWDから生成したビッグデータの腎臓病を対象とした活用事例を報告したい。

Japanese Society of Nephrology, in collaboration with the Japan Association for Medical Informaton, has established a new nationwide comprehensive CKD clinical database (J-CKD-DB) as a project of the Ministry of Health, Labour and Welfare. The purpose of the database is to contribute to the investigation of CKD, analysis of prognostic factors, evaluation of the equalization rate of standard treatment, planning of effective prevention and control of severe disease, and improvement of the quality of kidney disease treatment by utilizing real world data (RWD). The system automatically extracts CKD case data (basic information, prescriptions, test values, etc.) from electronic health records (EHRs) using SS-MIX2 and converts them into a database. With the participation of 15 university hospitals nationwide, 148,000 CKD cases were registered. In addition, five university hospitals constructed J-CKD-DB-Ex (152,000 patients), a DB that enables longitudinal analysis for five years. These DBs will make it possible to survey the actual status of kidney disease treatment.

Clinical guidelines are required to be evidence-based. RCTs require a large investment of resources and it is not easy to answer the many clinical questions submitted from clinical practice. Real world data (RWD) and propensity score matching methods can be used to generate findings with a high level of evidence. The obtained real world evidence (RWE) will be reflected in the guidelines, and the compliance and dissemination rates will be analyzed in the DB. By circulating the above process in a circular manner, it is possible to build an independent evidence generation platform. In this symposium, we would like to report a

case study of the use of big data generated from RWD for kidney disease.

リアルワールドデータを活用したエビデンス創出プラットフォームの構築 - J-CKD-DB プロジェクト -

柏原直樹^{*1}

^{*1} 川崎医科大学 腎臓・高血圧内科学

Development of a Platform for Evidence Generation Using Real World Data: J-CKD-DB Project- J-CKD-DB Project -

Naoki Kashihara^{*1}

^{*1} Department of Nephrology and Hypertension, Kawasaki Medical School

The Japanese Society of Nephrology (JSN) has been selected as an implementing organization for the clinical effectiveness database project by the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW), and has established a new nationwide comprehensive Chronic Kidney Disease (CKD) clinical effectiveness database (J-CKD-DB) in collaboration with the Japan Association for Medical Informatics (JAMI). The J-CKD-DB is a comprehensive database (DB) of CKD on a nationwide scale, which aims to contribute to the investigation of CKD status, analysis of determinants of CKD, improvement of quality of kidney disease treatment, and extension of healthy life expectancy. data of CKD cases (basic patient information, prescriptions, laboratory values, etc.) are automatically extracted from electronic medical records using SS-MIX2 and converted into a DB. The construction of the second-generation DB (J-CKD-DB-Ex) and the third-generation DB (J-CKD-DB-Next), which are capable of longitudinal analysis over more than two years, is in progress.

Keywords: Chronic Kidney Disease (CKD), J-CKD-DB, SS-MIX2.

1. 緒論

腎障害の成因、臨床的意義が変化している。かつては腎臓病の終末像は血液透析や腎移植を要する末期腎不全であると見なされてきた。近年は、軽度腎機能低下やアルブミン尿等の検尿異常を呈した段階で心血管疾患すなわち心筋梗塞、脳卒中等を高率に発症するようになったのである。

背景には、生活習慣変化と急速に進む高齢化が関与している。生活習慣病や加齢に関連した腎障害が増加している。日本を含む先進諸国においては、腎臓病・腎障害の成因そのものが大きく変化している。

腎障害を早期に発見するために慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease:CKD) という概念が提唱された。高血圧、糖尿病、メタボリックシンドローム等の生活習慣病患者、高齢者の中に数多くの CKD 該当者が存在している。高リスク者を早期に発見し CVD 発症を抑制するために、非専門医、かかりつけ医、あるいは広く国民全般に容易に理解できる簡潔な疾患概念が必要となったのである。

CKD は認知機能障害とも関連することが判明している。国民の健康寿命を延伸するためにも CKD 対策 (早期発見、予防、重症化抑制) が必要である。

我々が日々、診療に用いる診療端末には“電子カルテ”が実装されており、入力情報は電子化され蓄積される。電子化した情報を統合すれば、大規模なリアルワールドデータベースとなり、その解析によって、日本の診療実態の可視化が可能となる。包括的慢性腎臓病データベース (J-CKD-DB) はまさに電子カルテ情報を活用して、全国規模の CKD 患者の臨床情報を統合しデータベース化したものである。従来からの手入力による疾患レジストリーでは、入力誤差が不可避であり、入力負荷も極めて大きい。それ故、数十万人以上の規模のデータベースの構築は不可能である。

日本腎臓学会は日本医療情報学会と共同し、厚生労働省

事業として、新規全国規模の包括的 CKD 臨床効果情報データベース (J-CKD-DB) を構築した。

2. 目的

リアルワールドデータ (RWD) を活用して CKD の実態調査、予後規定因子の解析、標準治療の均霑化率の評価、有効な予防・重症化抑制策の立案、腎臓病診療の質向上に寄与することが目的である。

3. 方法

SS-MIX2 を用い、電子カルテ情報 (EHR) から CKD 該当例のデータ (患者基本情報、処方、検査値等) を自動抽出し DB 化するものである。全国 15 大学病院の参画を得て、14 万 8000 人の CKD 症例を登録した。さらに 5 大学病院では、5 年間の縦断解析が可能な DB、J-CKD-DB-Ex (15 万 2000 人) を構築した。これら DB により腎臓病診療の実態調査等が可能になる。

3.1 J-CKD-DB 構築

全国規模の包括的 CKD 臨床情報のデータベース構築が目的である。CKD は eGFR 60mL/分/1.73 m²未満、あるいはタンパク尿 (+) で定義する。SS-MIX2 を活用し、電子カルテ情報から CKD 該当例のデータ (患者基本情報、処方、検査値等) を自動抽出し DB 化するものである。既存の J-RBR 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 構築も目標とする。また将来的に他領域 DB との相互運用可能な DB とすることも企図する。

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。

3.2 J-CKD-DB の概要

登録基準

2014 年 1 月 1 日以降来院 18 歳以上 尿蛋白1+以上
又は eGFR 60ml/分/1.73 m²未満

推算 GFR (ml/分/1.73 m²) = $194 \times \text{Cr} - 1.094 \times \text{年齢} - 0.287$ (男性) [X 0.739 (女性)]

電子カルテ格納情報から eGFR を自動計算し、該当患者を自動抽出するアルゴリズムを作成した。

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。匿名化したデータは VPN 接続により送信するか、または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。

4. 結果

全国 15 大学病院の参画を得て、14 万 8000 人の CKD 症例を登録した。さらに 5 大学病院では、5 年間の縦断解析が可能な DB、J-CKD-DB-Ex (15 万 2000 人) を構築した。これら DB により腎臓病診療の実態調査等が可能になる。

J-CKD-DB の登録例の中から急性腎障害 (AKI) を除外するため、外来患者のみを抽出し、横断的な解析を実施した。3 万 9121 例が該当した。

年齢中央値は 71 歳、男性 54.7%、平均 eGFR 51.3ml/min/1.73m² で、65 歳以上が全体の 70% を占め、CKD G グレードは、G1:1001 例 (2.6%)、G2:2612 例 (6.7%)、G3a:2 万 3333 例 (59.6%)、G3b:8357 例 (21.4%)、G4:2710 例 (6.9%)、G5:1108 (2.8%) だった。

男女とも加齢に伴い G3b、G4 の割合が増加した。尿蛋白定性検査は 1 万 9055 例 (48.7%) で施行されており、CKD A グレードは、A1:9357 例 (49.1%)、A2:3126 例 (16.4%)、A3:6572 例 (34.5%) であった。さらに、KDIGO の CKD 重症度分類における高リスク群は、男性の 30.1%、女性の 25.5% であった。

次いで貧血の管理状況を解析した。貧血有病率は、日本透析医学会や KDOQI などによる、4 種類の貧血の定義に基づいて検討した。CKD ステージが進むほど貧血有病率が上昇した。CKD ステージ G3a で 7.8%、G3b で 18.1%、G4 で 40.1%、G5 では 60.3% であった。

ロジスティック回帰分析の結果、CKD 進行以外の貧血リスク因子として、65 歳以上、女性、アルブミン 3.5g/dL 以下、CRP 0.3mg/dL 以上、Na-Cl 30mEq/L 以下が同定された。ESA 製剤を使用している割合は、CKD ステージ G3b は 0.7%、G4 は 7.9%、G5 は 22.4% であった。ガイドラインの示す管理目標内 (ESA を用いていない場合は 11.0g/dL 以上、ESA を用いている場合は 11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満) にある患者の割合は、CKD ステージ G3a で 81.2%、G3b で 71.6%、G4 で 54.6%、G5 で 44.8% であった。

国内の CKD 患者に対する ESA 使用率は比較的低く、ガイドラインが推奨する貧血管理目標は十分には達成できていないことが判明した。

5. 結論、展望

診療ガイドラインはエビデンスに基づくことが求められている。最も質の高いエビデンスはランダム化 2 重盲検試験 (RCT) 及びそのメタ解析とされる。RCT 実施には大きな資源の投入が必要であり、臨床現場から提出される多くの Clinical question に答えることは容易ではない。リアルワールドデータ

(RWD) とプロペンシティスコアマッチング法を活用することでエビデンス度の高い知見を創出ことが可能である。得られたリアルワールドエビデンス (RWE) をガイドラインに反映させ、その遵守率、普及率を DB で解析する。以上の過程を円環的に循環させることで、自立的なエビデンス創出プラットフォームを構築することが可能となる。

腎臓病指定難病を含めたリアルワールド腎臓病データベースは、本邦からのエビデンス創出を加速するエンジンとなる。ガイドラインが推奨する標準医療への準拠率評価が可能となる。診療の質向上に貢献可能である。良質な医療の均霑化、標準化の加速が期待できる。難病診療の実態の見える化 (可視化) を可能としたい。俯瞰的データを経時的に提供することで医療行政へも貢献したい。

6. 参考文献

1. 柏原 直樹, 桑原 篤憲, 長州 一, 岡田美保子. 【CKD Big Data】包括的慢性腎臓病データベース(J-CKD-DB). 日本腎臓学会誌 2017; 59: 1034-1041.
2. Nakagawa N, Sofue T, Kanda E, et al. J-CKD-DB: a nationwide multicentre electronic health record-based chronic kidney disease database in Japan. Scientific Reports 2020; 10: 7351.
3. Sofue T, Nakagawa N, Kanda E, 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 (J-CKD-DB). PLoS One 2020; 15: e0236132.
4. Sofue T, Nakagawa N, Kanda E, 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 (J-CKD-DB). PLoS One 2020; 15: e0240402.