

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-3-02] 僻地医療での臨床研究から世界のビッグデータ解析研究へ From clinical research in rural area to the global big data analysis

\*矢野 裕一郎<sup>1</sup> (1. 横浜市立大学附属病院 次世代臨床研究センター)

\*Yuichiro Yano<sup>1</sup> (1. Yokohama City University, Center for Novel and Exploratory Clinical Trials)

キーワード : Real world data, Sodium-dependent glucose cotransporter 2, Chronic kidney disease

私の研究の原点は、2002年に自治医大を卒業後、故郷宮崎県で従事した僻地医療にある。多くの高齢者を診療する中で、その健康状態には顕著な個人差があることに驚き、その原因を突き止めると誓い臨床研究を進めた。この僻地医療での体験は、サイエンスという枠組みを超え、データベース研究を行う上でとても大切なことを私に教えてくれた。それは、臨床研究を行う上では地域住民・行政の協力がいかに大切か、その協力を得続けるためには何をすべきか、ということである。その教訓は、現在のビッグデータ解析研究を行う上で重要な教訓となっている。2012年から2020年までは、米国にて Framingham Heart Studyや Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA)研究など、世界的に有名なデータベースを用いたビッグデータ解析を行い、2020年8月から日本でリアルワールドデータ研究を開始し、研究領域を拡大させている。本講演では、僻地医療での臨床研究から世界のビッグデータ解析研究へと展開した経緯について報告し、その経験に基づいて、①データベース研究において大切なこと、②日米の違い、③より質の高いデータベース研究を展開する上で提案させていただきたいことなど、について私見を述べさせていただく。

# 僻地医療での臨床研究から世界のビッグデータ解析研究へ

矢野裕一郎

横浜市立大学附属病院 次世代臨床研究センター  
副センター長／准教授

## From clinical research in rural area to the global big data analysis

Vice Director, Center for Novel and Exploratory Clinical Trials

Associate Professor,

Yokohama City University

---

Using the Japan Chronic Kidney Disease Database (J-CKD-DB), a nationwide multicenter CKD registry, we recently provided the benefits of sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors on kidney function as observed in clinical trials. Real-world data has the potential to break down inefficiencies and fill gaps in information silos among stakeholders throughout the healthcare ecosystem of providers, payers, manufacturers, government entities and patients. In this lecture, we will discuss how real-world evidence could transform the entire healthcare ecosystem in nephrology.

---

Keywords: Real world data, Sodium-dependent glucose cotransporter 2, Chronic kidney disease

---

### 1. 緒論

私の研究の原点は、2002年に自治医大を卒業後、故郷宮崎県で従事した僻地医療にある。多くの高齢者を診療する中で、その健康状態には顕著な個人差があることに驚き、その原因を突きとめると誓った。患者や住民から医療データを提供してもらいデータベースを作成し、解析・論文化を行った。この地域医療での体験というものは、サイエンスという枠組みを超え、私に大切なことを教えてくれた。それは、臨床研究を行う上では地域住民・行政の協力がいかに大切か、その協力を得続けるためには、得られた研究結果を彼らにフィードバックし、研究に参加したことに喜びを感じてもらえるような関係を築くことがいかに大切かということである。言わずと知れたことではあるが、医療ビッグデータ、リアルワールドデータ研究は、データ提供者の理解・協力が得られてはじめて可能となる。そのためには、「国民、患者、利用者目線」でデータヘルスを推進する必要がある。

現在、日本政府は国をあげて医療ビッグデータ(医療・健康に関する大量のデータ)の利活用を促進している。これらのデータは、実際の医療によって得られたデータという意味で“リアルワールドデータ”と呼ばれる。先進諸外国は電子カルテやパーソナルヘルスレコードのデータを、科学的根拠(エビデンス)に基づいた医療の開発に応用するといったフェーズに入っているのに対して、日本の医療ビッグデータの利活用は実績が少なく、ノウハウを蓄積途上の段階である。

現代の医療は科学的根拠に基づいており、ランダム化比較試験による評価が黄金律として順守されてきた。しかしながらランダム化比較試験は、限られた集団を対象に行うため、得られた結果を実臨床における目の前の患者に必ずしも当てはまるとは言えない。Sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2)阻害薬は糖尿病治療薬として臨床で

使用されている。EMPA-REG OUTCOME 試験<sup>\*1</sup>、CANVAS 試験<sup>\*2</sup>、CREDESCENCE 試験<sup>\*3</sup>、DAPA-CKD 試験<sup>\*4</sup>などのランダム化比較試験において、血糖降下作用とは独立した腎臓保護効果が報告されてきた。しかしながらこれらの試験では、登録者は試験開始時に、①蛋白尿を有する、②降圧薬レニン・アンジオテンシン系阻害薬が併用薬として使用されている、③SGLT2阻害薬を投与する前の腎機能の変化が加味されていない(例:腎機能が低下傾向にある糖尿病患者に SGLT2阻害薬を投与してよいか)という実状があった。その結果、蛋白尿を“有さない”糖尿病患者に対して、SGLT2阻害薬の腎臓保護効果は期待できるのか、多くの臨床医は疑問を抱いたままであった。このことは問題である。なぜなら、腎機能低下を来す糖尿病患者の一定数は蛋白尿を有さないからである。本研究では、これら3つの臨床試験に対し、本邦の慢性腎臓病リアルワールドデータベースを用いて検証した。

### 2. 目的

ランダム化比較試験で報告された SGLT2 阻害薬の腎臓保護効果が、本邦における日常診療においても認められるか、リアルワールドデータベースを用いて検証する。また、その効果は、薬剤開始時の蛋白尿やレニン・アンジオテンシン系阻害薬使用の有無、SGLT2 阻害薬を投与する前の腎機能の変化によって異なるかを検証する。

### 3. 方法

日本腎臓学会は医療情報学会の協力を得て、慢性腎臓病患者の包括的データベースを構築した(the Japan Chronic Kidney Disease Database: J-CKD-DB)。慢性腎臓病患者例を自動抽出するアルゴリズムを構築し、電子カルテから SS-MIX2 を活用して直接データを収集した。SS-MIX2 は

厚労省が推進する医療情報の電子化・標準化に向けた事業活動の一環であり、電子カルテ情報から自動収集するデータベースを活用することで、研究者への負荷が極めて小さくなり、大量のデータ(検査値、使用薬剤・量、患者基本情報)を収集可能である。現時点で 14 万人を超える J-CKD-DB を構築している。今回の研究では傾向スコアマッチング法(介入の有無以外の背景因子を揃える)を用いて、SGLT2 阻害薬投与群(n=1,033)とその他の糖尿病治療薬群(非 SGLT2 阻害薬投与群; n=1,033)で、腎保護効果を比較検証した。

#### 4. 結果

薬剤開始時 (Index data と呼ばれる)、両群とも約7割は蛋白尿陰性例であり、約6割はレニン・アンジオテンシン系阻害薬を併用していなかった。日本の診療の現状を反映した数字であり、これまで報告されているランダム化比較試験で登録された集団の特性とは異なる。主要評価項目は推算糸球体濾過量の年次変化とし、副次評価項目は腎複合イベント(推算糸球体濾過量の 50%以上の低下あるいは推算糸球体濾過量 15 mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満)とした。主要・副次評価項目ともに SGLT2 阻害薬投与群が優れていた。すなわち、推算糸球体濾過量の年次変化は、SGLT2 阻害薬投与群(-0.47 [95 %信頼区間 -0.63 to -0.31] mL/min/1.73m<sup>2</sup> per year)が非投与群(-1.22 [95 %信頼区間 -1.41 to -1.03] mL/min/1.73m<sup>2</sup> per year)に比べて有意に抑制され、腎複合イベントの発生も有意に抑制されていた(ハザード比 0.40、95%信頼区間 0.26-0.61)。\*5 これらの効果の違いは、薬剤投与開始時の蛋白尿やレニン・アンジオテンシン系阻害薬の使用の有無、SGLT2 阻害薬を投与する前の腎機能の変化とは関係なく認められた。

#### 5. 考察

ランダム化比較試験で報告された SGLT2 阻害薬の腎保護効果は、本邦における日常診療においても認められた。SGLT2 阻害薬の腎保護効果は蛋白尿陰性例やレニン・アンジオテンシン系阻害薬非使用群においても認められた。

#### 6. 結論

本邦における慢性腎臓病リアルワールドデータベースを利活用して、SGLT2 阻害薬の腎保護における新知見を報告した。医療ビッグデータの利活用が新しい価値の創出につながる可能性を証明した。リアルワールドデータから生成されるビッグデータを活用し、疑似ランダム化比較試験が実施可能な自律的エビデンス構築システムを今後構築していく。J-CKD-DB は、現在も拡充中であり、世界の国々との共同研究も開始したところである。一部であるが遺伝子情報と診療情報との融合も実現しており、慢性腎臓病における個別化医療を促進し、これまでの対応型医療に代わり予測的あるいは先制医療の展開を目指す。医療データは、益々膨大になり、研究面ではすでに人間の解析能力を超えている。そのため、人間と人工知能(AI)が共創する俯瞰統合的な研究が推進できる研究を展開していく。最終的には、「国民、患者、利用者目線」でデータヘルスを推進する研究を目指す。国民の健康維持に貢献し、Well-being 実現に貢献することが目標である。

#### 7. 文献

1. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al.; EMPAREG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-

334

2. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-657

3. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-2306

4. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-1446

5. Nagasu H, Yano Y, Kanegae H, Heerspink HJL, Nangaku M, Hirakawa Y, Sugawara Y, Nakagawa N, ani Y, Wada J, Sugiyama H, Tsuruya K, Nakano T, Maruyama S, Wada T, Yamagata K, Narita I, Tamura K, Yanagita M, Terada Y, Shigematsu T, Sofue T, Ito T, Okada H, Nakashima N, Kataoka H, Ohe K, Okada M, Itano S, Nishiyama A, Kanda E, Ueki K, Kashihara N. Kidney outcomes associated with SGLT2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs in real-world clinical practice: The Japan Chronic Kidney Disease Database. *Diabetes Care* in press.