



2023/11/29

報道関係 各位

**【研究発表】****リアルワールドデータ解析により IgA 腎症の非侵襲的  
重症化・予測指標を発表****(川崎医科大学高齢者医療センター柏原直樹病院長ら研究グループ)**慢性腎臓病患者包括的縦断データベース(J-CKD-DB-Ex)を用いて  
難治性腎疾患のエビデンス構築に成功**【概要】**

川崎医科大学高齢者医療センター 柏原直樹病院長、同大学腎臓・高血圧内科学教室 長洲一准教授、滋賀医科大学 NCD 疫学研究センター最先端疫学部門 矢野裕一郎教授、新潟大学腎・膠原病内科 成田一衛教授、順天堂大学腎・高血圧内科 鈴木祐介教授らの研究グループは、慢性腎臓病患者包括的縦断データベース(J-CKD-DB-Ex)を活用し、リアルワールドデータ解析による新たなエビデンス構築を行いました。難治性腎疾患である IgA 腎症の新たな予後予測方法を開発しました。本研究成果は、NEPHROLOGY 誌に論文が掲載されました。

**【ポイント】**

免疫グロブリン A(IgA) 腎症は予後良好な患者から透析に至る患者まで様々な経過を取ることが知られています。本研究では従来予後に影響が少ないとされていた血尿が腎予後の予測因子になりうることを世界で初めて見出すことができました。

**【研究の背景】**

免疫グロブリン A(IgA) 腎症は日本の慢性糸球体腎炎の中で最も多い疾患です。治療法の進歩に関わらず、その予後は必ずしも良好ではなく、20~40%の患者さんが初診後 10~20 年以内に末期腎不全に至ります。厚労省から難病の指定を受けています。また IgA 腎症患者は、無症状の尿検査異常から急速に進行する糸球体腎炎まで様々な臨床症状を呈するため、予後予測が重要な課題です。現在の IgA 腎症の重症度、予後予測分類として、国際的には Oxford 分類、本邦では IgA 腎症診療指針第 3 版に基づく組織学的重症度分類(H-Grade)、臨床的重症度分類(C-Grade)がありますが、腎生検による組織学的評価が必須であり、侵襲を避けることができません。そこで本研究は腎生検ではなく、尿蛋白や血尿の推移から、Ig A 腎症の予後を予測しうるかを、電子カルテデータから生成したリアルワールドデータ(J-CKD-DB Ex)を活用して検証しました。

**【成果の概要と意義】**

今回の研究では、指標日の推算糸球体濾過量(eGFR)測定値データがあり、指標日以降の尿検査による血尿・蛋白尿測定値、eGFR 測定値を有する患者 889 人(平均年齢 49.3 歳、女性 52.4%)を解析対象としました。主要評価項目は指標日からフォローアップ期間中(中央値 49.0 ヶ月)の持続的な eGFR 50%以上の低下としました。また本研究では繰り返しの尿検査による血尿と蛋白尿の測定値でそれぞれ 4 群の経時的な変化のパターン(軌跡)を特定しました(低値を維持した群、中等度から次第に減少した群、中等度を維持した群、持続的に高い群:図1)。血尿が低値を維持した群に比べ、持続的に高かった群は eGFR50%以上の低下が約 2.6 倍高く

(調整済みハザード比 2.59 [95%信頼区間; 1.48-4.51])、中等度の血尿から次第に減少した群では、そのリスクは有意ではありませんでした(調整済みハザード比 1.43 [95%信頼区間; 0.72-2.82])。また、蛋白尿の軌跡と血尿の軌跡を組み合わせ、16 グループを作成し、各グループにおける 4 年間の eGFR の 50%以上の低下リスクをヒートマップで示しました。蛋白尿のパターンに関わらず、血尿が持続的に高い、または中等度に変動が見られないグループは、血尿が一貫して低いグループと比較して、eGFR が 50%以上低下するリスクが約 2 倍に上ることを確認しました。

IgA 腎症は希少難治性疾患であるため、患者数が少なくエビデンス構築が困難であり、ガイドラインに記載されているエビデンスも限定的でした。この点を払拭するべく既存の私共が構築したビッグデータベースを用いて解析を行いました。その結果、尿検査による血尿と蛋白尿の軌跡を評価することで、リスクの高い IgA 腎症患者を特定できることが認められました。本研究グループは、非侵襲的な検査法(尿検査)で IgA 腎症の重症化・予測指標として用いることで、日常診療の中で高リスク群の早期発見・介入が可能となり、IgA 患者に重症化予防につながる可能性を見出しました。患者数の少ない希少疾患に対してリアルワールドデータの解析によりエビデンス(リアルワールドエビデンス)を構築できるという Proof of concept を得ました。

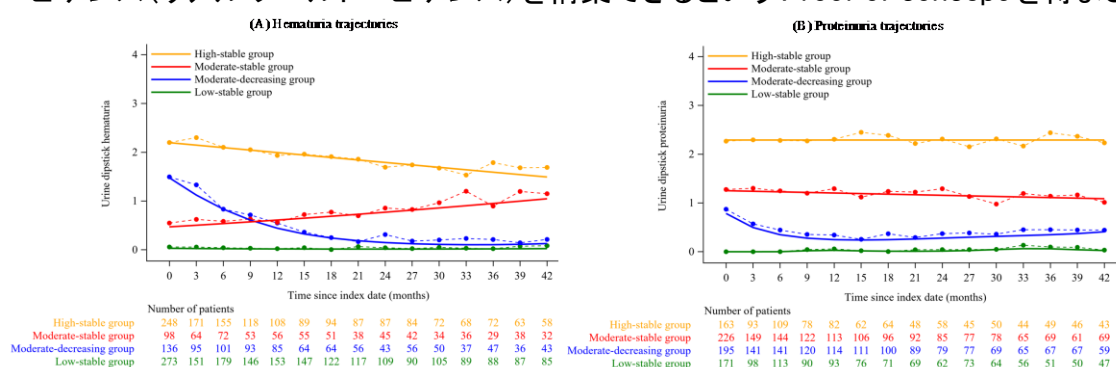


図 1. 繰り返しの尿検査による血尿と蛋白尿の測定値の各 4 群の軌跡

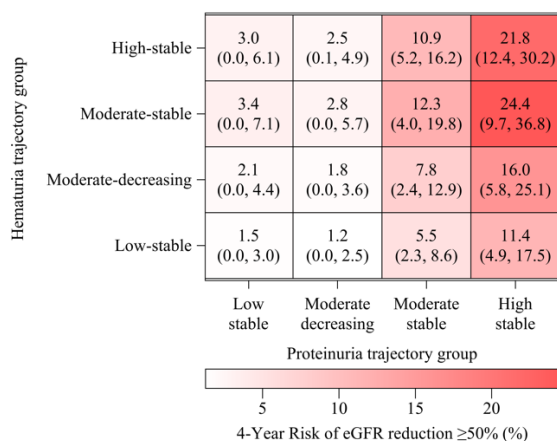


図 2. 蛋白尿の軌跡と血尿の軌跡を組み合わせ、各グループにおける 4 年間の eGFR の 50%以上の低下リスクを示したヒートマップ

### 【今後の展開】

日本腎臓学会と日本医療情報学会では、厚生労働省臨床効果データベース及び臨床研究等 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(研究代表: 日本腎臓学会前理事長 柏原 直樹)」として包括的慢性腎臓病データベース(the Japan Chronic Kidney Disease Database: J-CKD-DB 及び J-CKD-DB-Ex)の構築に着手してきました。全国 20 数大学の参画を得て、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ました。SS-MIX2 は厚生労働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により、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)を収集することが可能なシステムです。現時点で 30 万人を超える J-CKD-DB-Ex を構築しました。

今後は、リアルワールドデータから生成されるビッグデータをさらに活用し、ランダム化比較試験を行うことが困難な希少疾患におけるエビデンス(リアルワールドエビデンス)構築や、年齢や診療行為(薬剤投与等)をはじめとした因子による生命・腎機能予後等への影響について長期間追跡する研究に展開していきたいと考えています。そして慢性腎臓病の実態を解明により、慢性腎臓病患者の生命・腎予後改善などに寄与し、国民の健康維持に貢献、さらに Well-being 実現に貢献することを目標としています。

## 研究費

本研究は、日本医療研究開発機構(AMED):難治性疾患実用化研究事業「難治性腎障害の重症化要因の解析と治療法最適化を実現するためのリアルワールドデータ/ICT 技術を活用したエビデンス創出」の支援を受けて実施されました。

## 発表雑誌

雑誌名: NEPHROLOGY 2023;1-11

(日本時間 2023 年 10 月 13 日(金)掲載)

## 論文タイトル

Kidney outcomes associated with haematuria and proteinuria trajectories among patients with IgA nephropathy in real-world clinical practice: The Japan Chronic Kidney Disease Database

## 著者

Yuichiro Yano, Hajime Nagasu, Hiroshi Kanegae, Masaomi Nangaku, Yosuke Hirakawa, Yuka Sugawara, Naoki Nakagawa, Jun Wada, Hitoshi Sugiyama, Toshiaki Nakano, Takashi Wada, Miho Shimizu, Hitoshi Suzuki, Hiroyuki Komatsu, Naoki Nakashima, Kaori Kitaoka, Ichiei Narita, Hirokazu Okada, Yusuke Suzuki, and Naoki Kashihara

## DOI 番号

DOI: 10.1111/nep.14250

## <用語解説>

ランダム化比較試験: 研究の対象者を 2 つ以上のグループに無作為に分け(ランダム化)、治療法などの効果を検証することです。ランダム化により検証したい方法以外の要因がバランスよく分かれるため、公平に比較することができます。

<問合せ先> 広報について

川崎医科大学 庶務課

課長 浅沼 淳

Tel 086-462-1111(代)

滋賀医科大学 総務企画課広報係

岩品里佳

Tel 077-548-2012

<問合せ先> 研究について

川崎医科大学 腎臓・高血圧内科学教室

准教授 長洲 一

Tel 086-462-1111(代)

滋賀医科大学 NCD 疫学研究センター 最先端疫学部門

教授 矢野 裕一郎

Tel 077-548-2191