

AMED江川班
令和2年度第二回班会議
2021年3月14日

日本医療研究開発機構
令和2年度 移植医療技術開発研究事業

遺伝子関連情報を基軸にした
効率的免疫抑制管理による
革新的長期管理ロジック開発

課題評価番号 03a-002
e-Rad 課題ID 20317617

江川裕人
東京女子医科大学 消化器外科学
日本移植学会 理事長

はじめに

今後の10年 科学・医療技術領域 移植学会の取り組み

- 移植手術手技 ほぼ完成
- 細胞性拒絶 ほぼ克服
- 抗体関連拒絶
 - 検査法のキット化と保険収載
(待機中スクリーニングが未)
 - 治療候補薬がほぼ出揃った
(保険収載に向けて始動)
- 遺伝子多型研究の臨床導入
- 免疫寛容の導入

若手育成と手技の伝承

免疫抑制薬副作用軽減のため
遺伝子多型に基づく個別化
& 熟練医の経験則の標準化

PRA保険収載
C1q,MFI,IgGサブクラスの臨床的
意義解明・検査保険収載

AMR個別化レジメン構築
組み合わせと使用時期の最適化

Treg移入療法の医師主導型治験
薬事経由のアプローチ

人材育成委員会

将来計画委員会

AMED 大段班

AMED 江川班

トランスレーショナル
リサーチ委員会

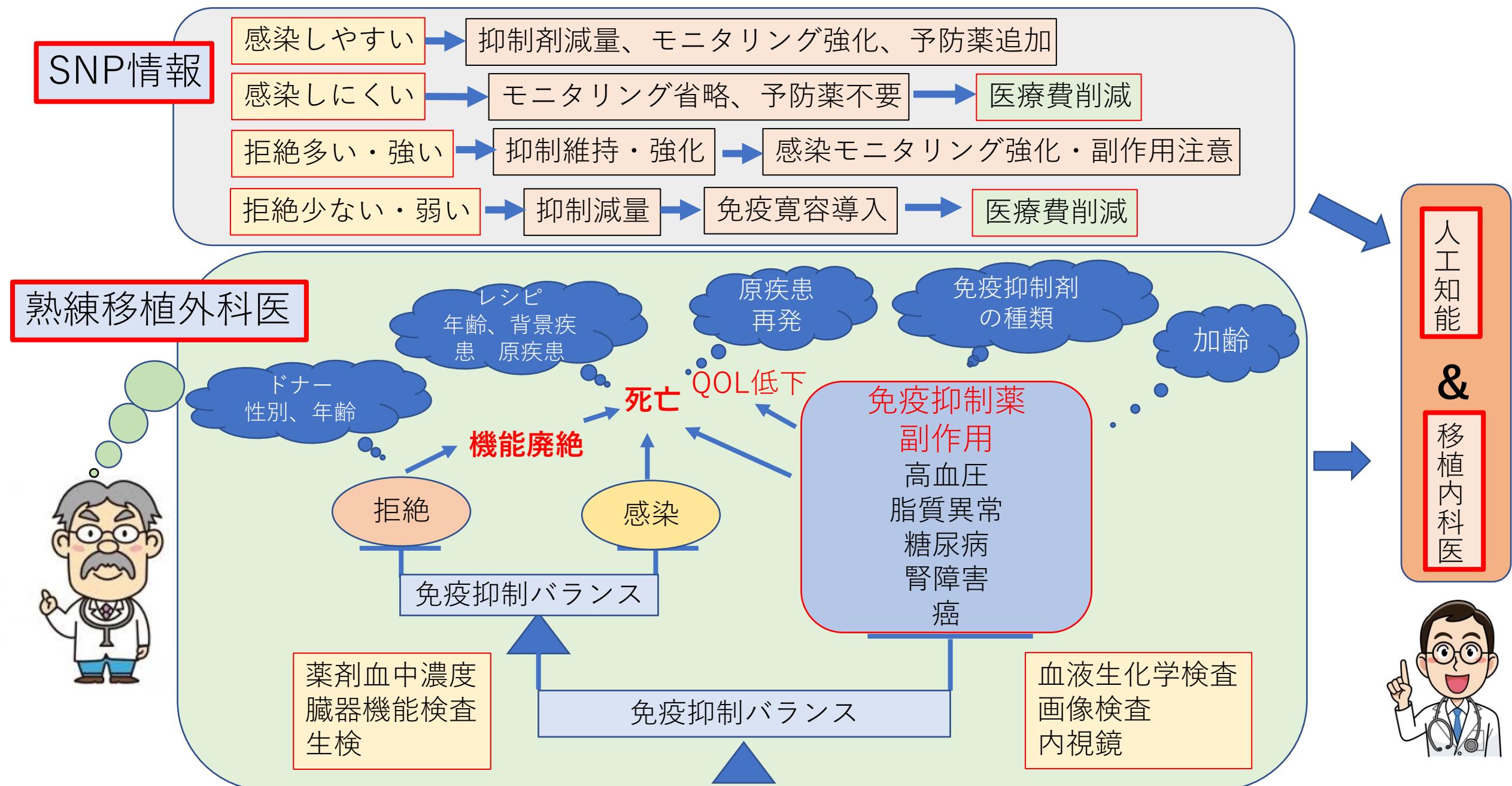
保険診療委員会

トランスレーショナル
リサーチ委員会

AMED 内田班

SNP情報は長期管理において経験値にもとづくロジックを進化させる

4



研究チームの氏名と役割

統括江川裕人

EPグループ(株)

A
M
E
D

日本移植学会 トランスレーショナル委員会

遺伝子多型レジストリー研究

- 大段秀樹 (リーダー・SNP解析・検体管理)
- 中川健 (臨床情報収集)
- 手良向聰 (解析)
- 佐藤滋 (ガイドライン編集)
- 笠原群生 (小児情報)

日本移植学会 医療標準化・検査委員会

長期管理診療ガイドライン・ベストプラクティス

- 佐藤滋 (リーダー・編集)
- 布田伸一 (内科医代表)
- 笠原群生 (小児キャリーオーバー)
- 小野稔 (文献収集)

日本移植学会 保険診療委員会

抗体関連検査実態調査

- 湯沢賢治 (リーダー)
- 中川健 (保険対応)
- 手良向聰 (解析)
- 佐藤滋 (ガイドライン改定)

臓器担当研究協力者

- 木下修・福嶋教偉(心), 芳川豊史(肺), 阪本靖介(肝小児),
伊藤孝・長谷川潔(肝成人),
伊藤泰平(膵), 上野豪久(小腸), 篠田和伸(腎)

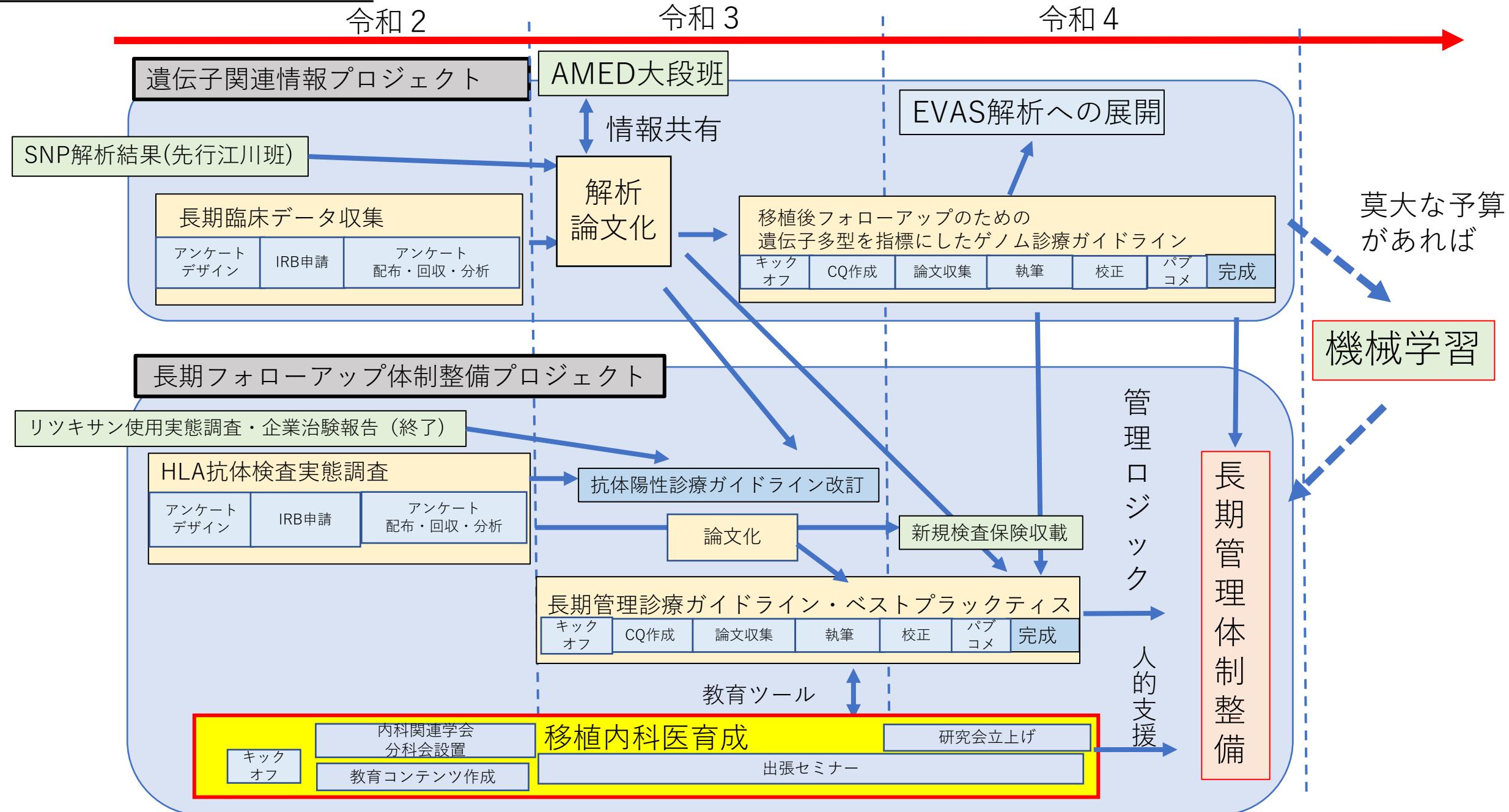
日本移植学会 学術委員会

移植内科医育成

- 布田伸一 (リーダー)
- 小野稔 (教育活動)
- 佐藤滋 (テキスト編集)
- 笠原群生 (小児キャリーオーバー)
- 藏満薫 (分科会設置)

研究協力者：酒井謙(腎)、高原史郎(腎)、海上耕平(腎)、吉川美喜子(腎)、佐藤琢磨(心臓)、服部英敏(心臓)、平間崇(肺)、小木曾智美(肝)

概要図・ロードマップ



研究の継承

2017年度 免疫アレルギー疾患等実用化研究事業
(移植医療技術開発研究分野)

研究開発課題名
臓器移植における抗体関連拒絶反応の新規治療法の開発
に関する研究

研究代表者 江川裕人

概要

I. 研究目的

- ・臓器移植抗体関連拒絶克服

II. 研究計画

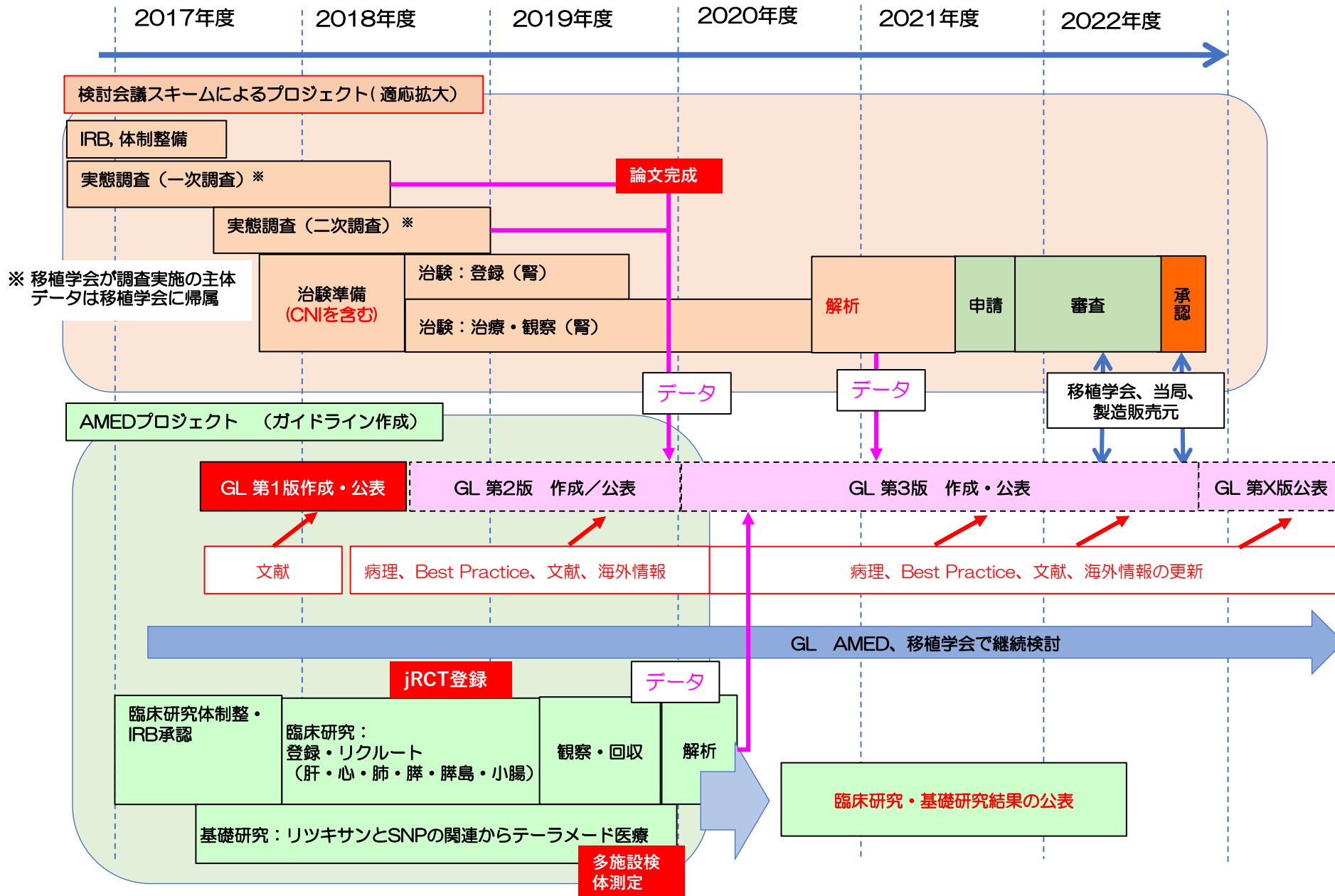
1. リツキサン臨床研究

- ・脱感作治療
- ・術後抗体関連拒絶治療

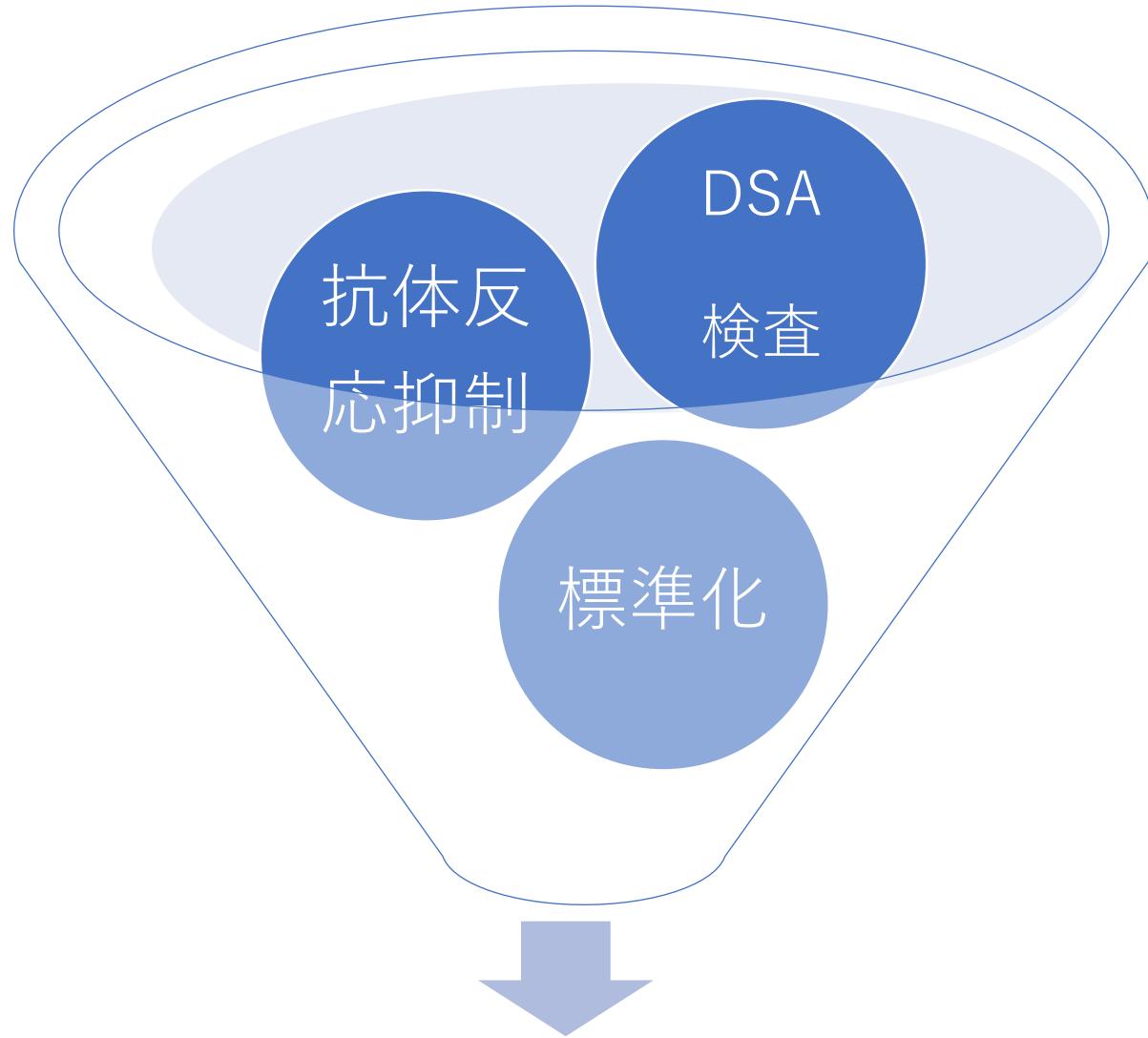
2. 遺伝子多型研究 広島大学で遺伝子多型解析

3. ガイドライン作成 (Minds診療ガイドラインマニュアル 準拠)

リツキサン抗体陽性症例適応拡大マイルストーン

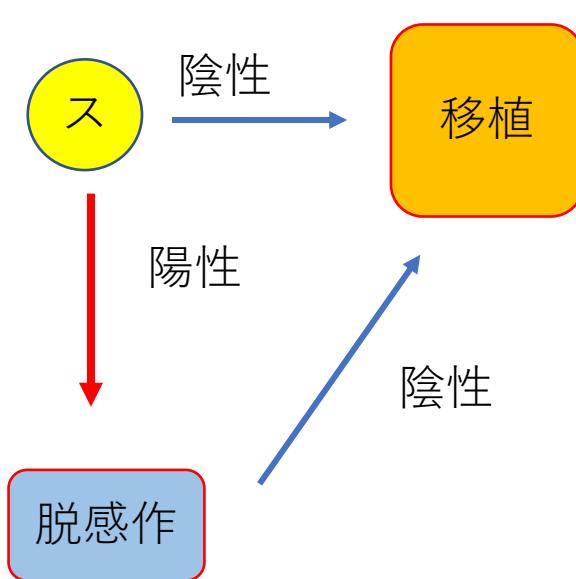


プロジェクト コンセプト

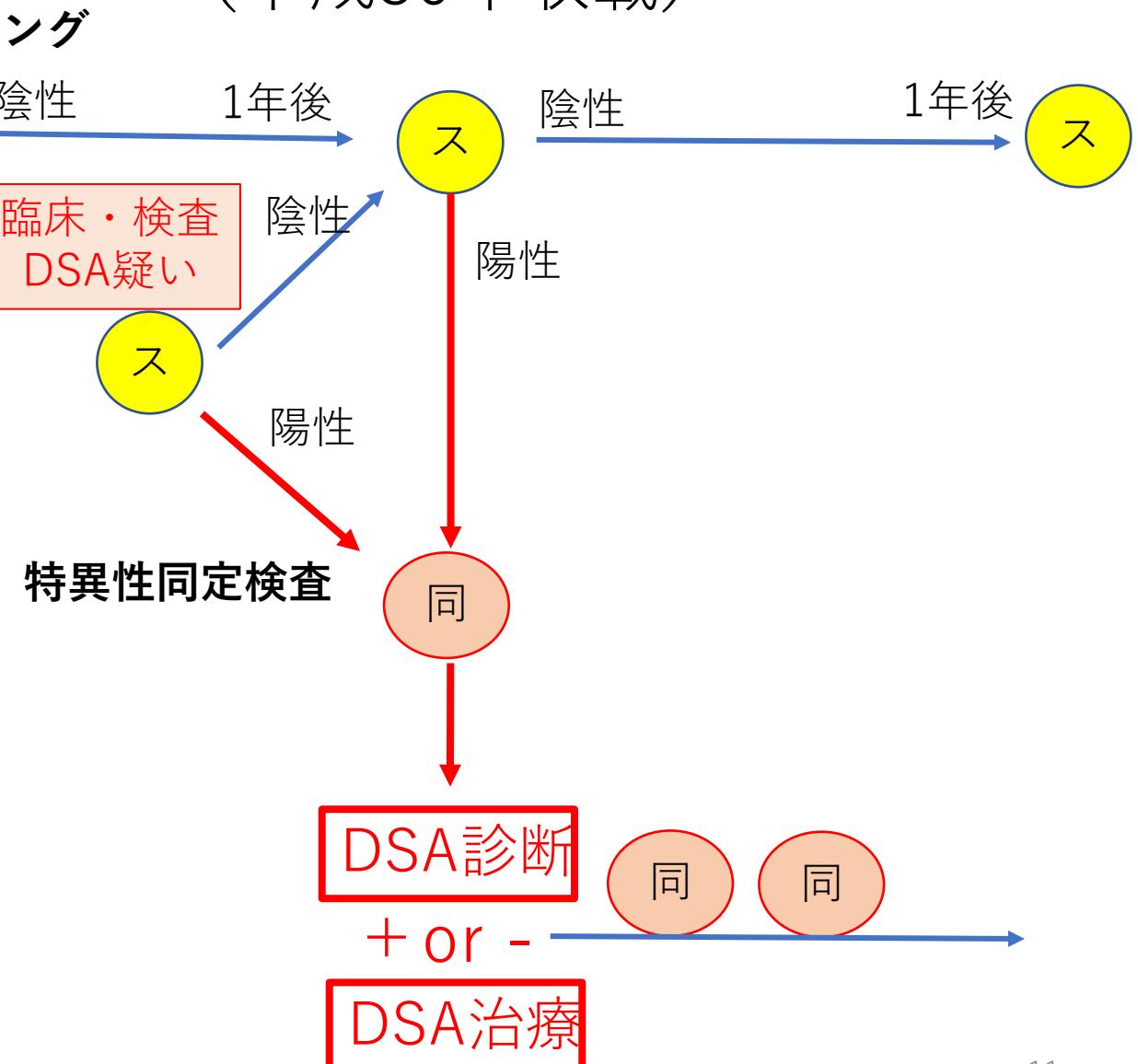


安心安全な医療かつ成績向上

臓器移植前DSA測定 (平成32年収載)



臓器移植後DSA測定 (平成30年収載)



次に何が必要か？

- 組織適合性検査 今後の戦略
- 術前脱感作・AMR 治療治療薬保適応拡大
リツキサンの次

実態調査：湯沢先生担当
保険対応：中川先生担当

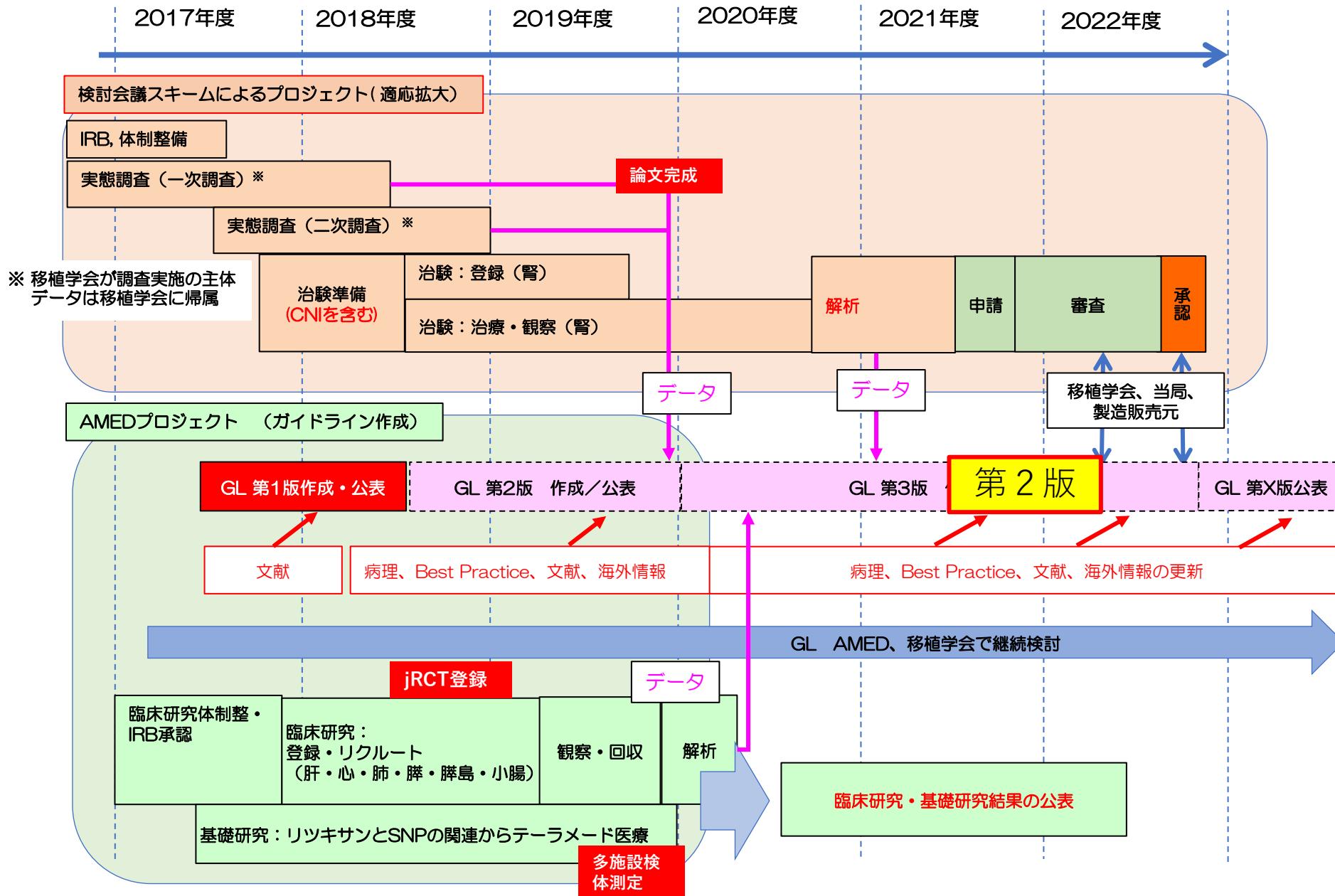
「臓器移植抗体陽性 診療ガイドライン2018年版」

2018年10月出版



第二版作成：
佐藤先生担当

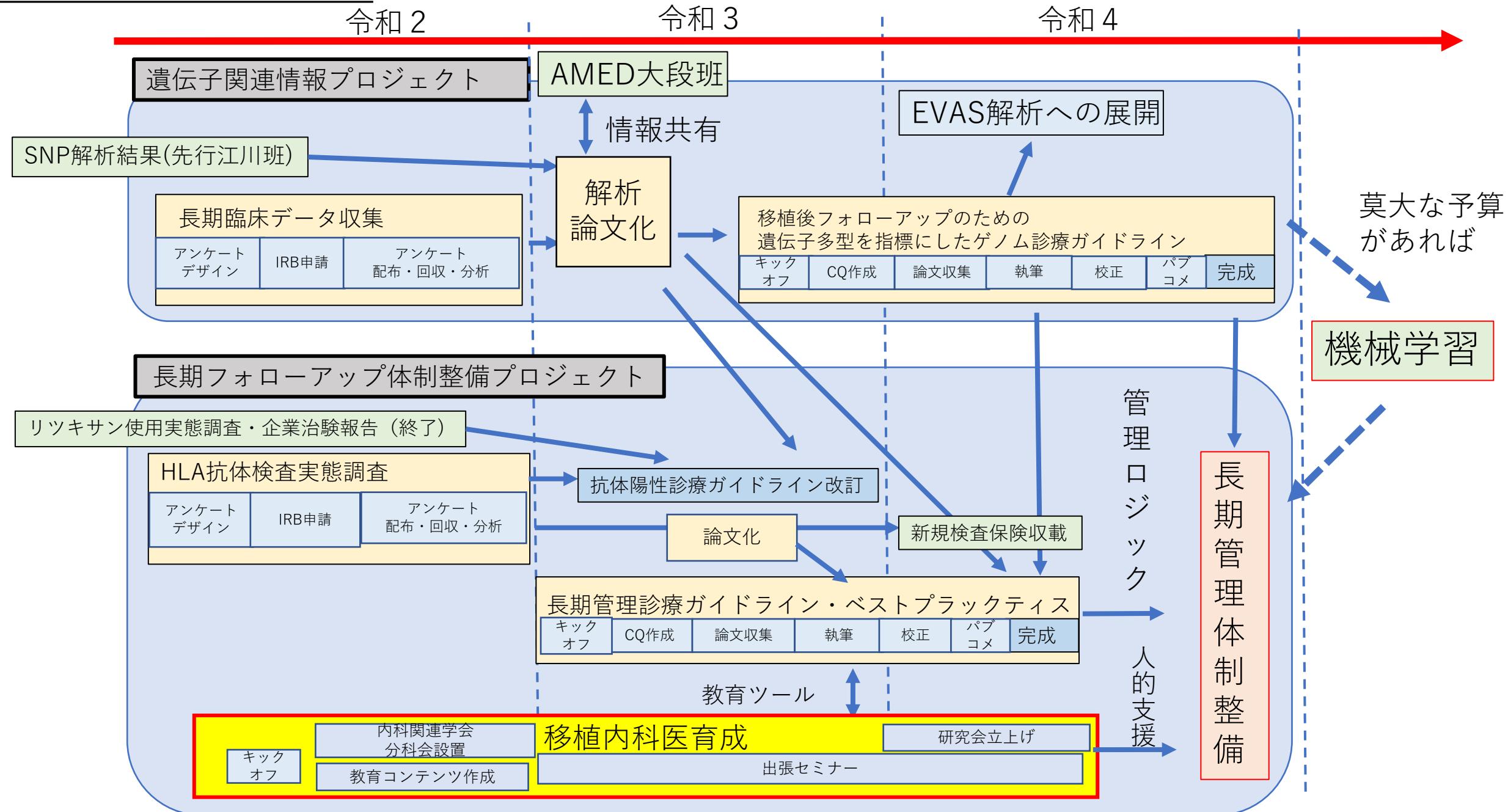
リツキサン抗体陽性症例適応拡大マイルストーン



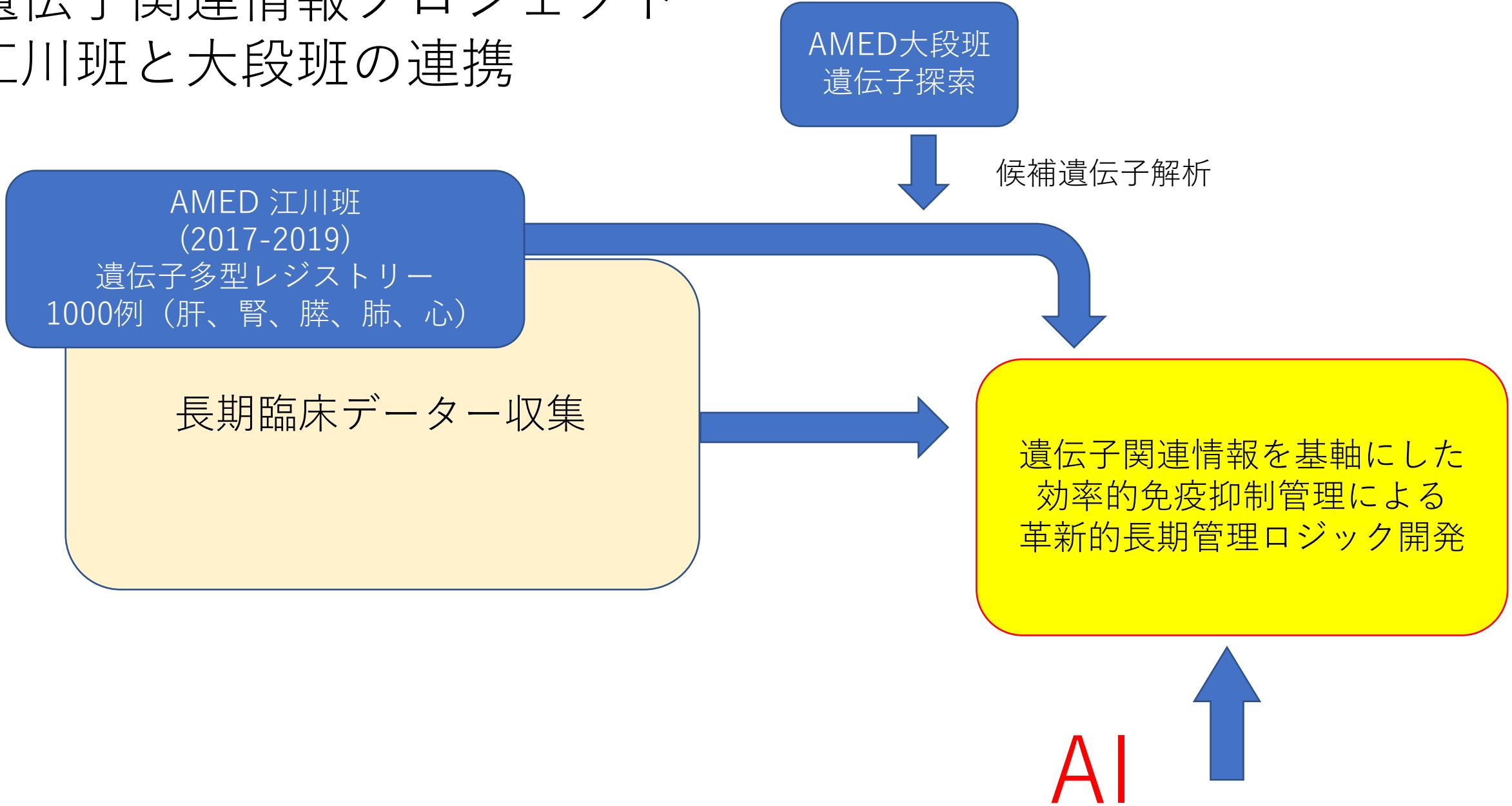
2017年AMED江川班 遺伝子多型研究

- 広島大学で遺伝子多型解析
- 多施設検体測定（調整費）
 - 腎臓を400例、肝臓300例、心臓100例、肺100例、膵100例
 - ①イムノグロブリンFc部が結合する受容体のFc γ R遺伝子
 - ②マクロファージの細胞内タンパク質（HMGB1）
 - ③Fox3遺伝子
- 遺伝子多型レジストリー構築（1350例予定）

概要図・ロードマップ



遺伝子関連情報プロジェクト 江川班と大段班の連携



リツキサン事業のエビデンス

事業内容		対象臓器	著者	作成状況
前向き研究	企業治験	腎臓(XMまたはDSA脱感作)	未定	未投稿（治験進行中）
		腎臓（AMR治療）	未定	未投稿（治験進行中）
	AMED臨床研究	腎臓以外（DSA脱感作）	未定	未投稿（データ整理中）
		腎臓以外（AMR治療）	未定	未投稿（データ整理中）
後方視研究	使用実態調査（一次）	全臓器(DSA脱感作)	中川先生	投稿済み
		全臓器(AMR治療)	中川先生	投稿済み
	使用実態調査（二次）	肝臓（DSA脱感作）	赤松先生	投稿中
		肝臓（AMR治療）	阪本先生	投稿中
		脾臓（AMR治療）	伊藤先生	投稿中
		肺（AMR治療）	芳川先生	投稿中
		心臓（AMR治療）	繩田先生	投稿中
		小腸（DSA脱感作、AMR治療）	上野先生	投稿中

※3月の学会誌で公表見込み

※3月の学会誌で公表見込み

※3月の学会誌で公表見込み

移植内科医育成

なぜ移植内科医がもとめられるか？

- 外科医減少
- 医学の進歩で移植で救命できる臓器不全の患者が増加
- 臓器提供数の増加
- 移植後患者増加 ⇒ 長期生存症例増加



- 外科医を手術に集中させる
- 内科医が長期管理の質を上げる

布田先生

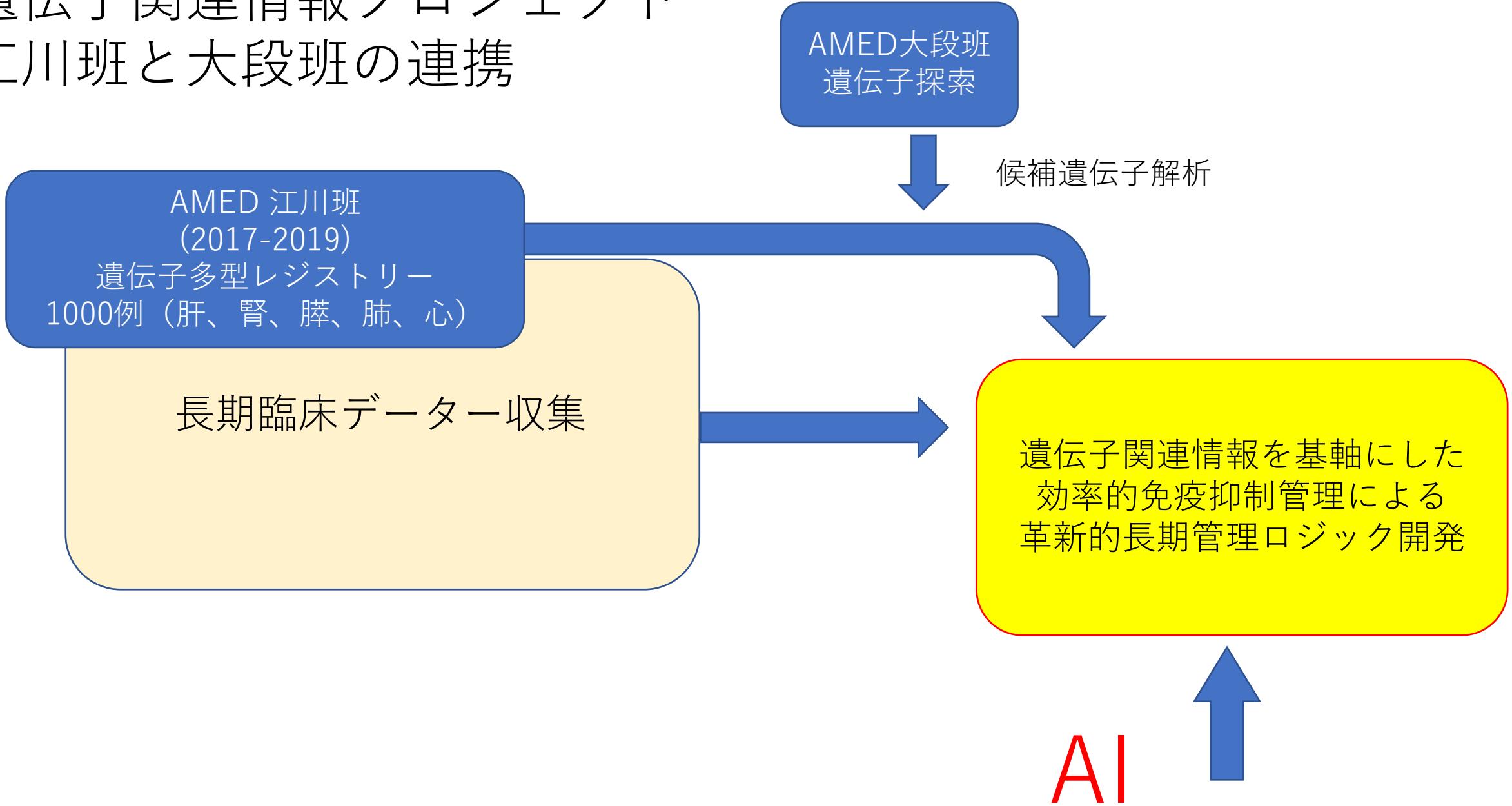
進捗状況

- 臨床データー収集：江川、EPC
- 遺伝子多型解析：大段（田中）
- 抗体検査実態調査：湯沢
- 移植内科医育成：布田（蔵満）
- 出版：佐藤

進捗状況

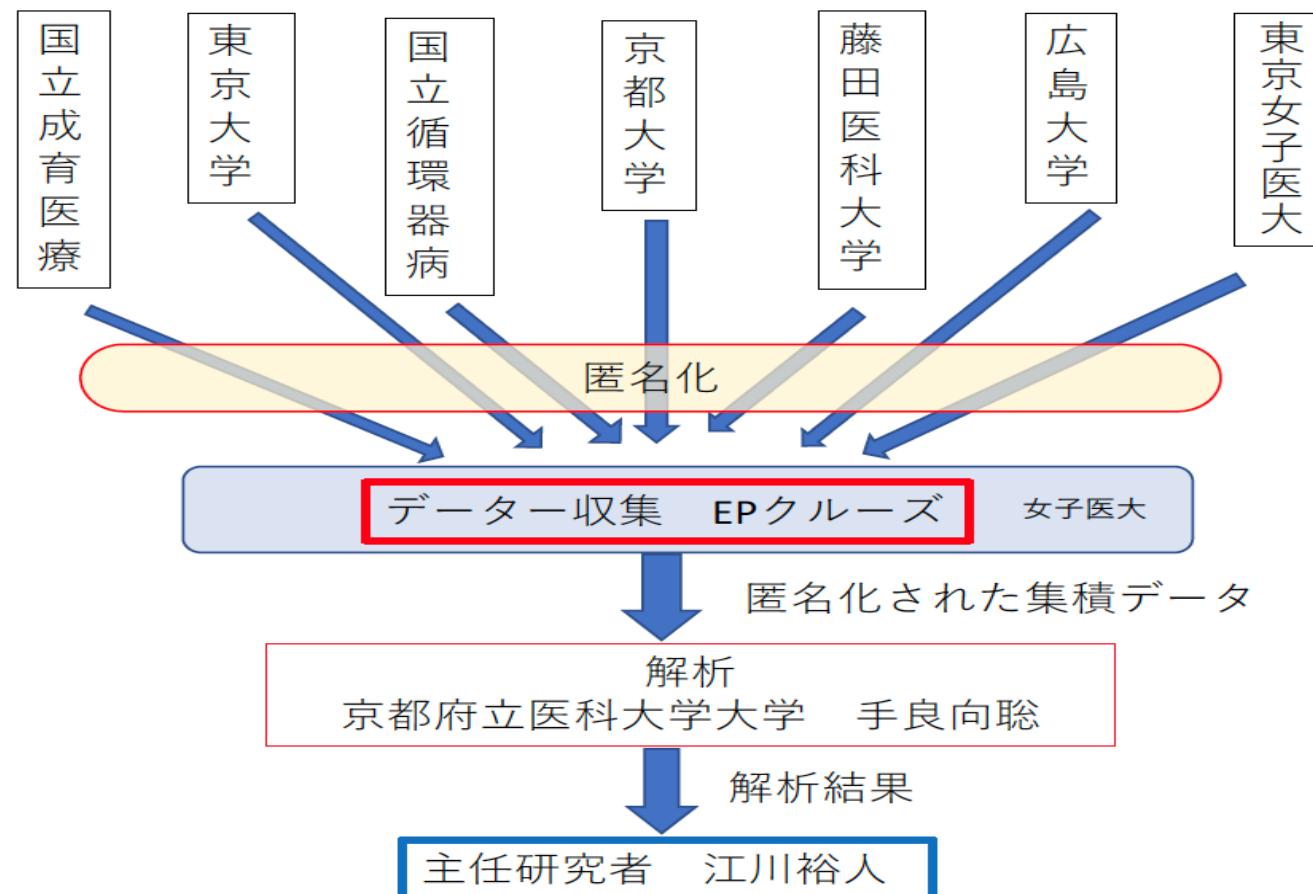
- 臨床データー収集：江川、EPC
- 遺伝子多型解析：大段（田中）
- 抗体検査実態調査：湯沢
- 移植内科医育成：布田（蔵満）
- 出版：佐藤

遺伝子関連情報プロジェクト 江川班と大段班の連携



臨床経過情報収拾進捗状況

データーの流れ



臨床経過情報収拾進捗状況

- ・対象 2017年度AMED江川班で構築された遺伝子多型レジストリー登録症例
- ・各施設倫理審査依頼9月 (女子医大2020年8月承認)
- ・情報収集用エクセル送付 2020年1月 7 日
- ・日本臓器移植ネットワークへのドナー情報使用許諾手続き
 - ・承認システムそのものを構築していただいた
 - ・条件付き承認 2月8日
 - ・データー使用施設の「臓器提供者（ドナー）の情報管理に関する誓約書」及び「臓器摘出記録書等の管理について」提出が条件となった
 - ・国立循環器病研究センターが手続き中

国立循環器病
研究センター
IRBの指摘

エクセルサンプル紹介

参照ファイル

MED江川班_臨床情報収集データー項目_入力フォーム_20201201_サンプル

臨床経過情報収拾進捗状況

今後の予定

- 回収 (EP クルーズから)
- 解析 (手良向先生から)

令和二年度日本医療研究開発機構（移植医療技術開発研究事業）

「遺伝子関連情報を基軸にした効率的免疫抑制管理による革新的長期管理ロジック開発」

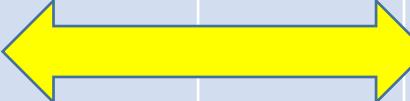
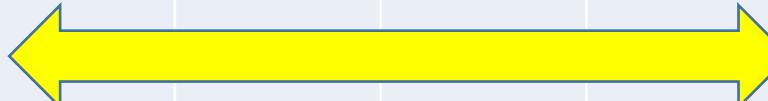
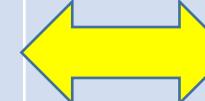
第2回班会議

2021年3月14日

EPクルーズ株式会社 佐藤 恒
松岡 武史

遺伝子多型レジストリーの臨床データ情報収集

スケジュール想定

	2021/ 3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月
倫理審査(各参加施設)							
							
入力フォーム発送							
							
入力フォーム回収							
							
データクリーニング							
							
データまとめ							
							

今後の予定

- ・倫理審査委員会の承認が取れ次第連絡をいただく。
(データセンター、もしくは、江川先生まで)
- ・上記連絡を受領次第、順次、本番用の入力フォームを送付。
- ・数例を入力いただき、一度提出頂くよう依頼。
全体的に入力漏れ等がなく、入力内容などに目立った問題がないようであれば、
残りの症例を順次入力いただく想定。

入力フォーム回収方法

- ・送付個数：10～30程度ずつをzip等で圧縮
　　パスワード：「amedegawa」
- ・送付方法：メールに圧縮ファイルを添付。
- ・宛先 : prj-egawa-dc@eps.co.jp
(江川班研究データセンター)

参考

各参加施設様の入力予定数(検体送付数)

施設番号	施設科名	腎	肝	臍	心	肺	ご連絡数 合計
001	広島大学・医学部 消化器移植外科	148	180	9			337
003	国立成育医療研究センター・臓器移植センター		331				331
004	国立循環器病研究センター 移植医療部				42		42
005	京都大学医学部附属病院 呼吸器外科					201	201
006	藤田保健衛生大学・医学部 移植・再生医学			45			45
007	東京女子医科大学病院		80		50 *		130
008	京都大学医学部附属病院 肝胆臍・移植外科		200 *				200
							合計：1286

* 2020年12月時点における、検体の追加送付予定数

進捗状況

- 臨床データー収集：江川、EPC
- 遺伝子多型解析
- 抗体検査実態調査：湯沢
- 移植内科医育成：布田（蔵満）
- 出版：佐藤

令和二年度日本医療研究開発機構
(移植医療技術開発研究事業)

「遺伝子関連情報を基軸にした効率的免疫抑制管理による
革新的長期管理ロジック開発」

分担報告；遺伝子多型研究について

広島大学大学院 消化器・移植外科学

大段 秀樹

施設内訳

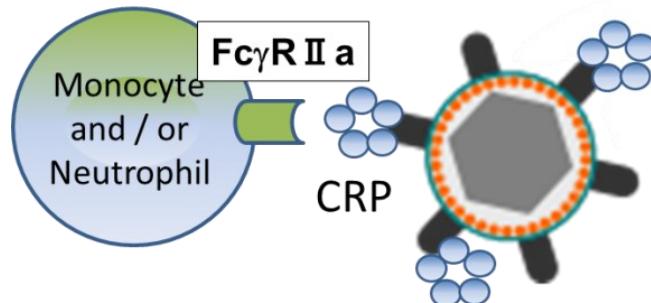
- ・ 東京女子医科大学（肝臓移植）承認→**80**例解析済
- ・ 京都大学（肺移植）承認→**260**例解析済
- ・ 広島大学（肝臓移植）承認→180例解析済
- ・ 広島大学（腎臓移植）承認→148例解析済
- ・ 広島大学（膵・膵腎移植）承認→**9**例解析済
- ・ 国立循環器病センター（心臓移植）承認→**48**例解析済
- ・ 国立成育医療センター（小児肝臓移植）承認→**330**例解析済
- ・ 藤田医科大学病院（膵臓移植）承認→**45**例解析済

合計1,100症例

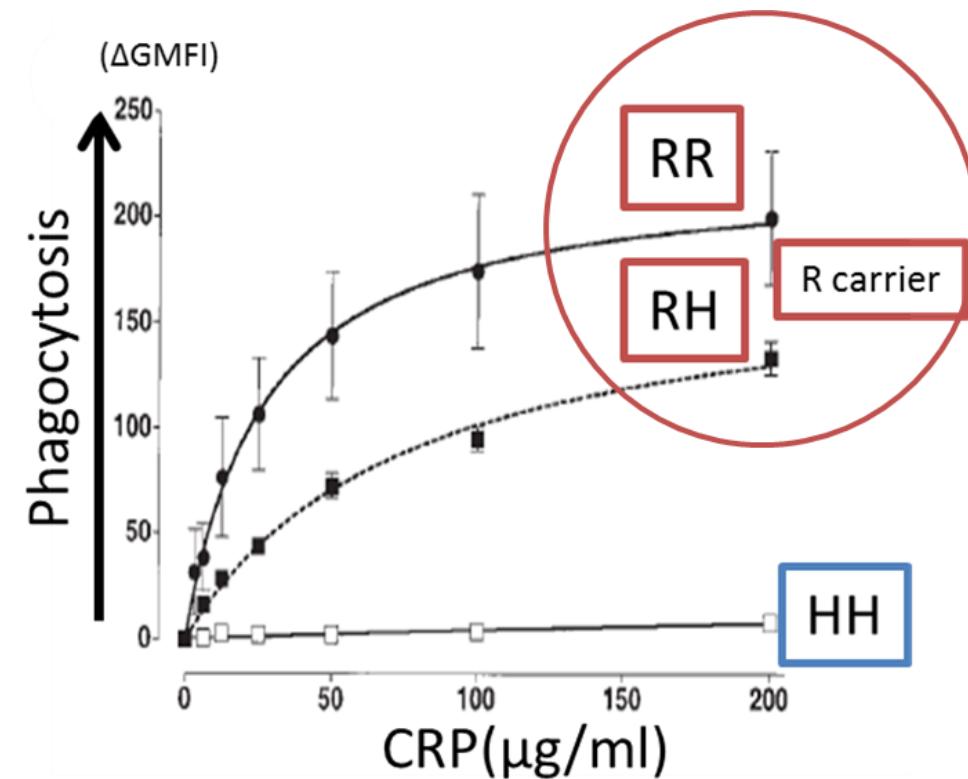
解析項目と結果

- Fc γ R-IIa
- Fc γ R-IIIa
- FOXP-3

FCGR2A SNPの違いによるCRPとの結合の違い

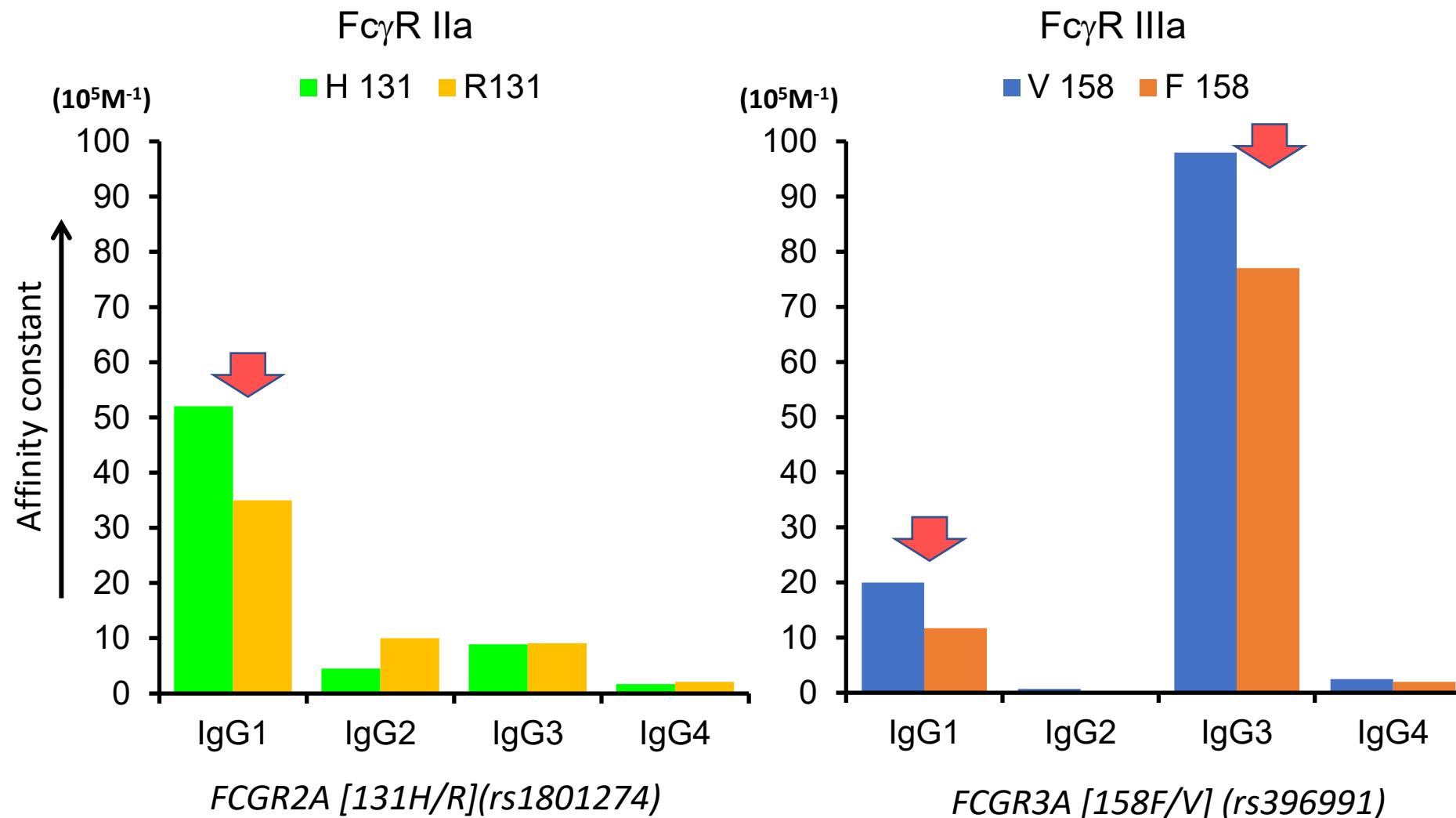


FCGR2A [131H/R](rs1801274)



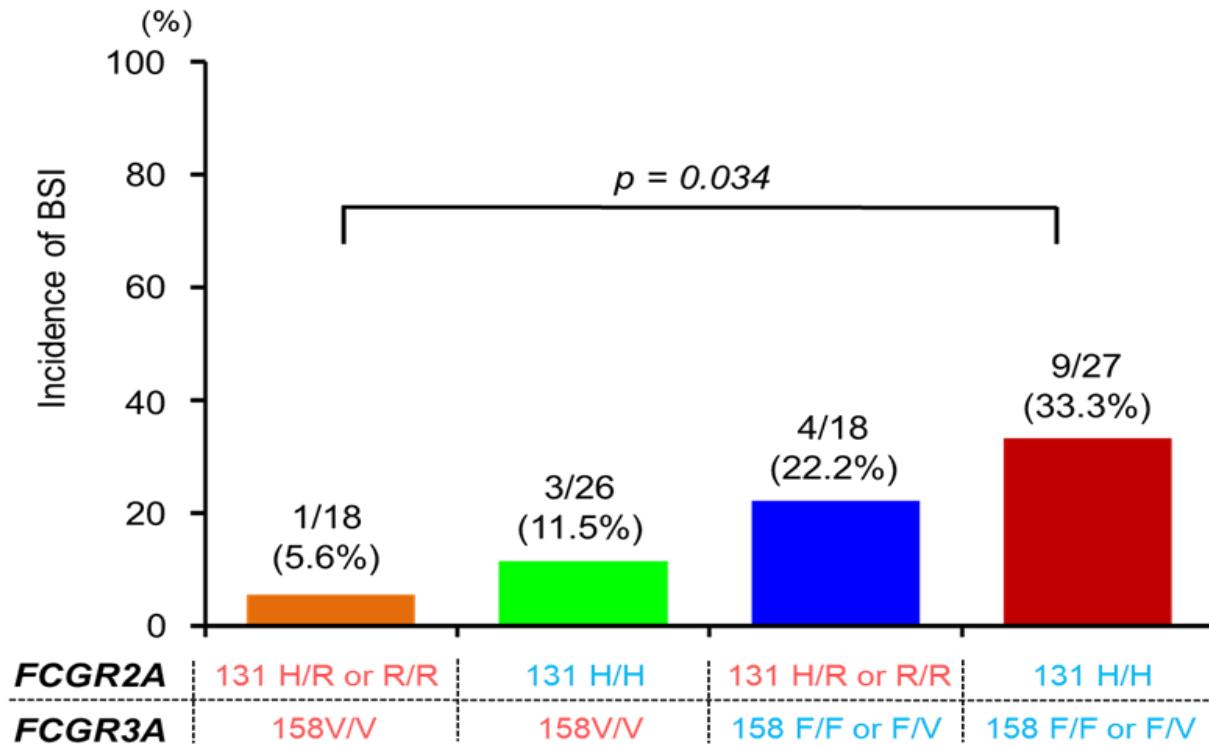
Stein MP et al. *J. Clin. Invest.*, 2000

Fc γ R SNPの違いによるIgGとの結合力の違い



広島大学肝臓移植における術後BSI階層化の結果

*FCGR2A*および*FCGR3A* SNPの組み合わせと
術後BSIの発症率



*FCGR2A*および*FCGR3A* SNPの組み合わせで、
術後BSI発症の階層化が可能であった。

Fc γ R IIaの分布

肝臓移植 (n=80)
(東京女子医科大学)



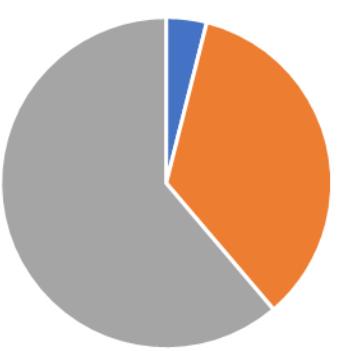
■ RR ■ RH ■ HH

肝臓移植 (n=180)
(広島大学)



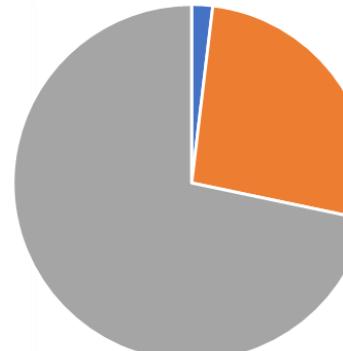
■ RR ■ RH ■ HH

小児肝臓移植 (n=330)
(成育医療センター)



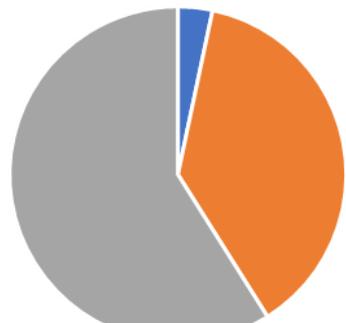
■ RR ■ RH ■ HH

肺移植 (n=260)
(京都大学)



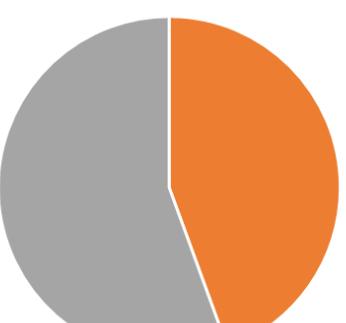
■ RR ■ RH ■ HH

腎臓移植 (n=148)
(広島大学)



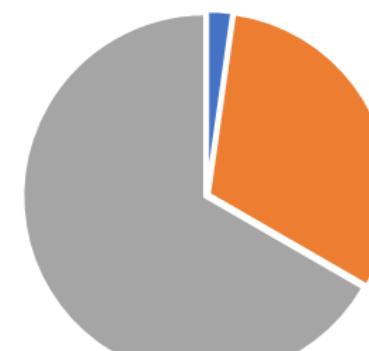
■ RR ■ RH ■ HH

膵・膵腎移植 (n=9)
(広島大学)



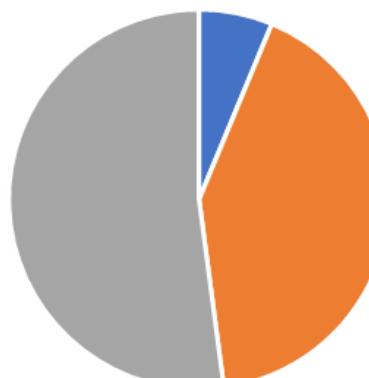
■ RR ■ RH ■ HH

膵臓移植 (n=45)
(藤田医科大学)



■ RR ■ RH ■ HH

心臓移植 (n=48)
(国立循環器病センター)



■ RR ■ RH ■ HH

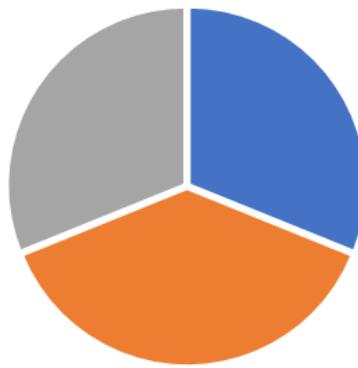
Fc γ R IIIaの分布

肝臓移植 (n=80)
(東京女子医科大学)



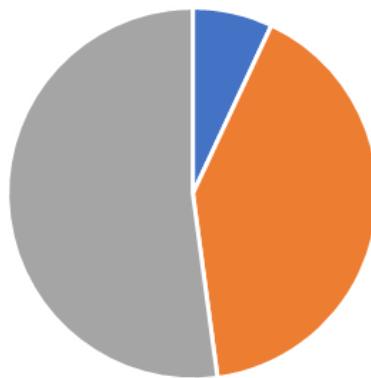
■ VV ■ VF ■ FF

肝臓移植 (n=180)
(広島大学)



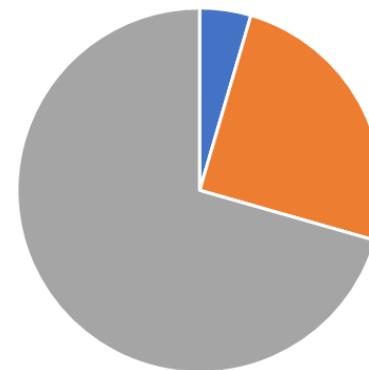
■ VV ■ FV ■ FF

小児肝臓移植 (n=330)
(成育医療センター)



■ VV ■ FV ■ FF

肺移植 (n=260)
(京都大学)



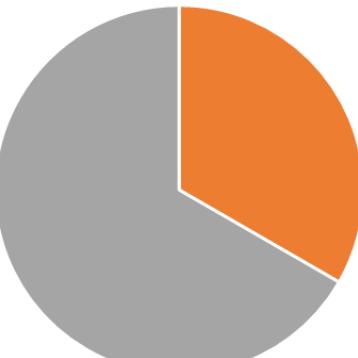
■ VV ■ FV ■ FF

腎臓移植 (n=148)
(広島大学)



■ VV ■ VF ■ FF

膵・膵臍移植 (n=9)
(広島大学)



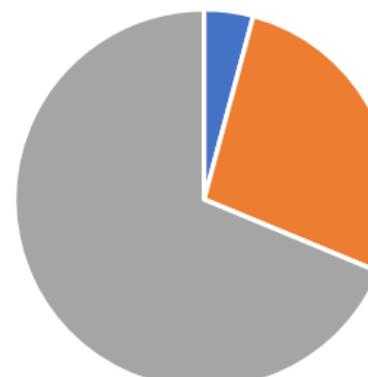
■ VV ■ FV ■ FF

膵移植 (n=45)
(藤田医科大学)



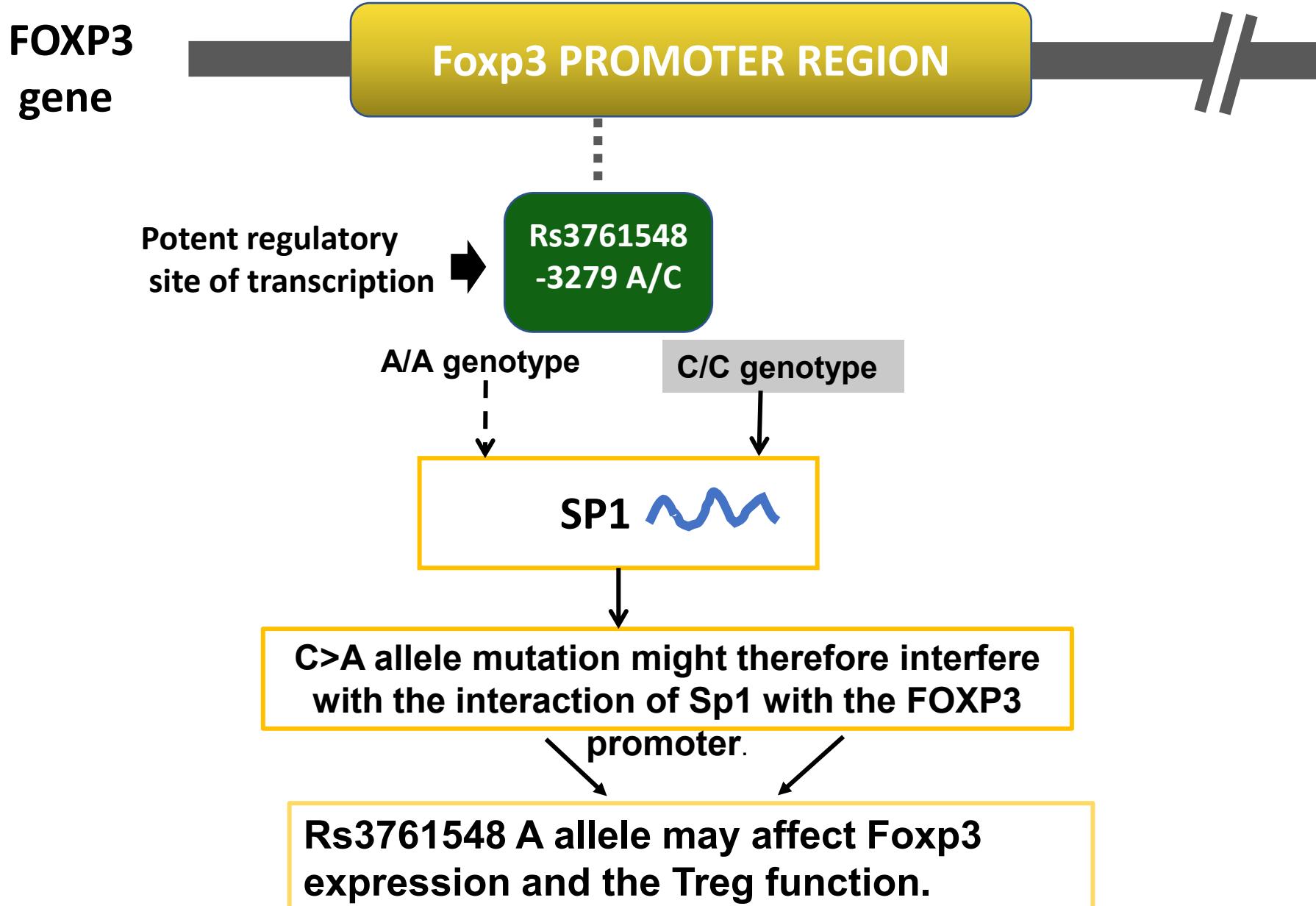
■ VV ■ VF ■ FF

心臓移植 (n=48)
(国立循環器病センター)



■ VV ■ VF ■ FF

FOXP3はTreg細胞の機能的マスター遺伝子でpolymorphismが存在



Demographics and Pre-operative Characteristics of SSAR and SRAR patients

Variables	SSAR (n=11)	SRAR (n=5)	P- value*
Rs3761548 SNP			0.0002*
C/C	11 (100)	0 (0)	
A/C+A/A	0 (0)	5 (100)	
MELD	16.5±8.3	17.8±3.7	0.23
HLA total mismatches	3.5±1.6	4.6±1.1	0.19
HLA Class I mismatch	2.5±1.2	3.0±1.0	0.40
HLA Class II mismatch	1.1±0.5	1.6±0.54	0.09
GRWR	0.9±0.2	1.0±0.3	0.90
Total Bilirubin (mg/dL)^a	7.82±5.83	11.02±4.04	0.23
AST (IU/L)^a	175.90187.0	151.4±126.8	0.77
ALP (IU/L)^a	363.7±281.5	551.8 ±549.2	0.46
Total Dose of steroid (mg)	920.4±392.4	1995.0±985.4	0.016*

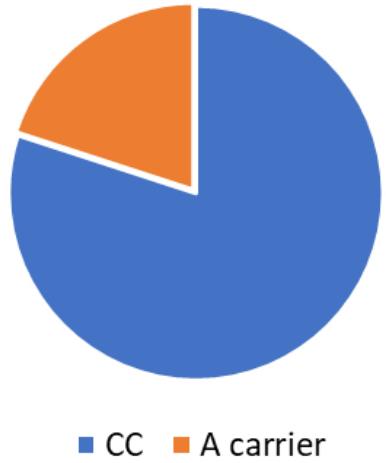
Categorical variable are presented as number(%) while continuous variable are presented as mean±SD

*: Pearson chi-square test/ Wilcoxon test ,A difference was considered significant if p-value was < 0.05

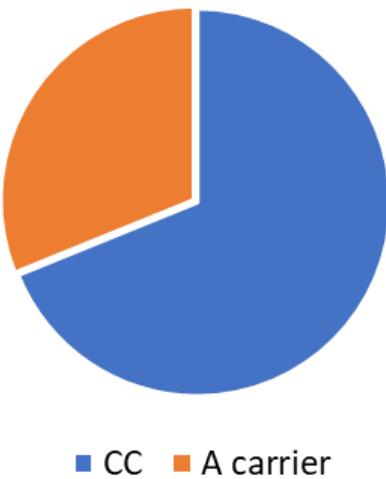
^a At the time of diagnosis

FOXP3の分布

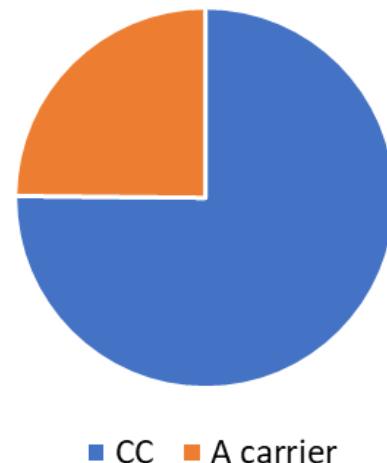
肝臓移植 (n=80)
(東京女子医科大学)



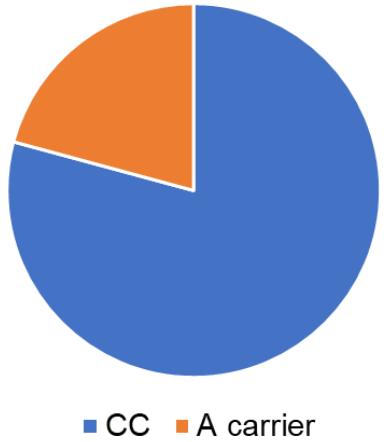
肝臓移植 (n=180)
(広島大学)



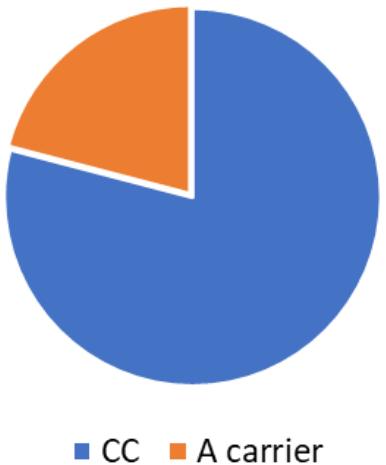
小児肝臓移植 (n=330)
(成育医療センター)



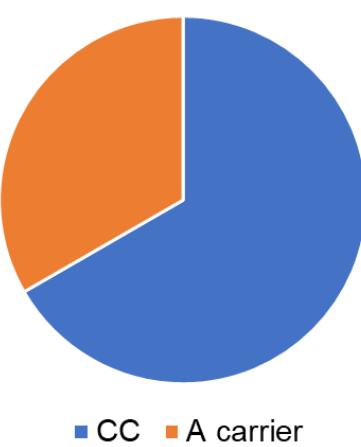
肺移植 (n=260)
(京都大学)



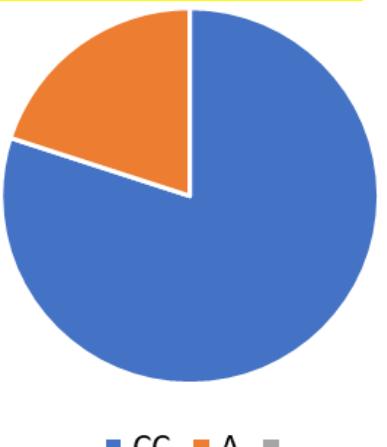
腎臓移植 (n=148)
(広島大学)



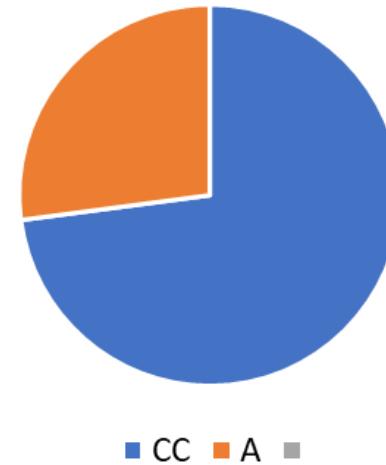
膵・膵腎移植 (n=9)
(広島大学)



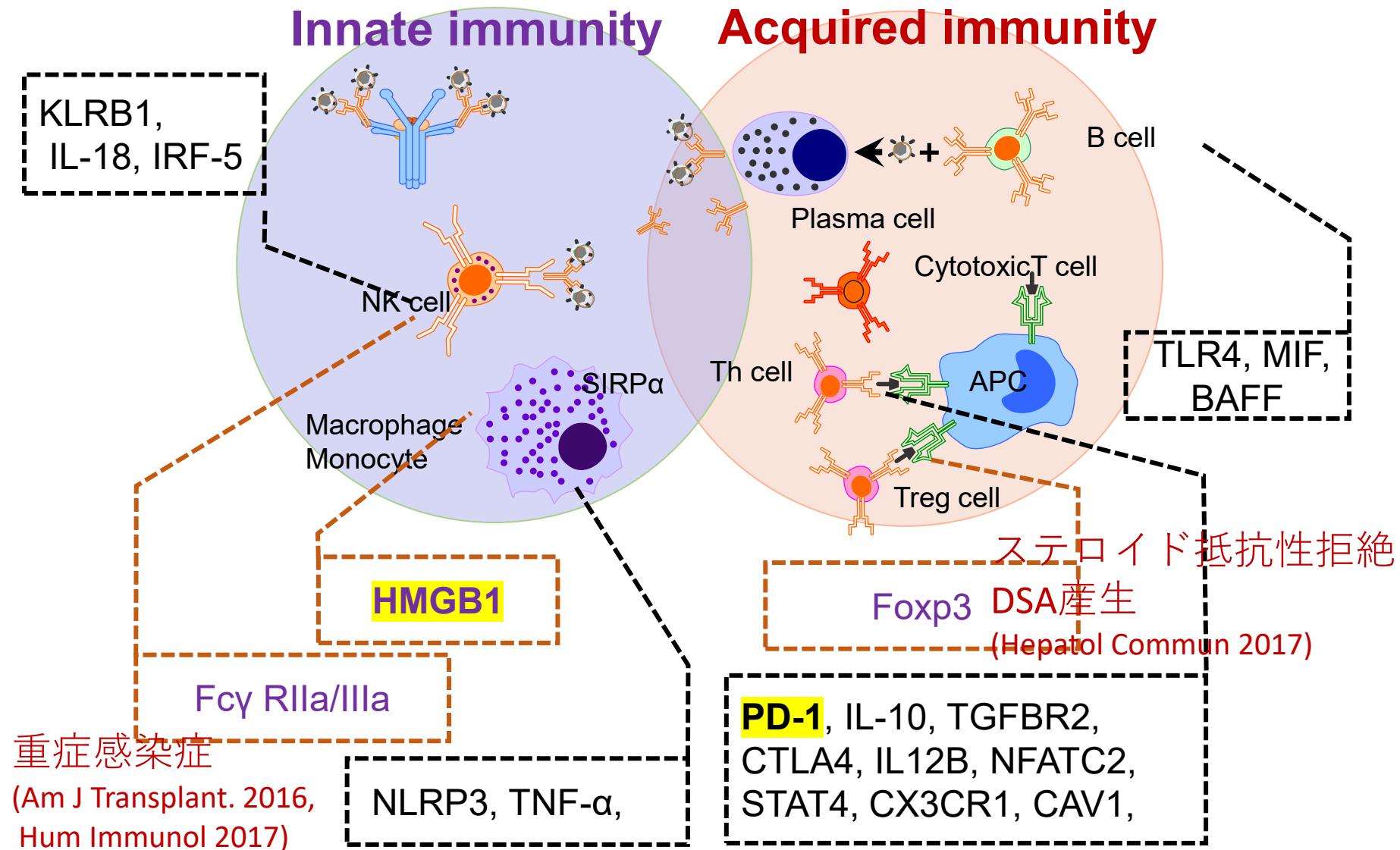
膵移植 (n=40)
(藤田医科大学)



心臓移植 (n=48)
(国立循環器病センター)

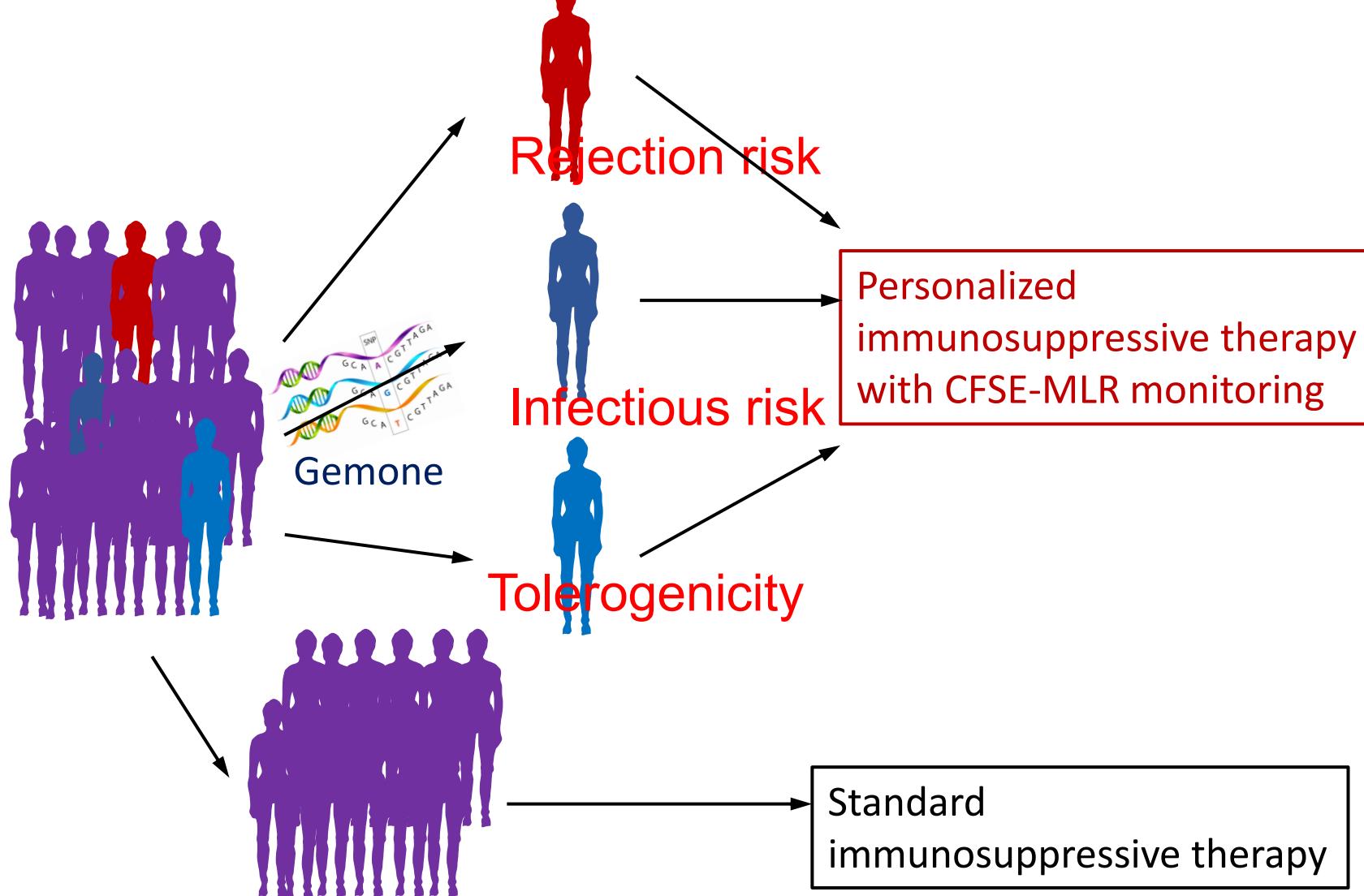


免疫関連分子の遺伝子多型の包括的解析



臓器移植を革新する免疫プロファイリング による個別化医療の開発

AMED 大段班



進捗状況

- 臨床データー収集：江川、EPC
- 遺伝子多型解析：大段（田中）
- **抗体検査実態調査：湯沢**
- 移植内科医育成：布田（蔵満）
- 出版：佐藤

AMED研究「遺伝子関連情報を基軸にした効率的
免疫抑制管理による革新的長期管理ロジック開発」における
「HLA抗体検査実態調査」



国立病院機構水戸医療センター
臓器移植外科

湯沢 賢治



AMED江川班 第二回班会議
2021年3月14日 Zoom

移植臓器に対する拒絶反応

- 急性拒絶反応

おもにリンパ球が関与

- 慢性拒絶反応

おもに抗体が関与 (最近わかつてきた)

提供者に対する抗体

顕微鏡検査では直接見えない

最近まで高感度の検査法がなかった

HLA抗体検査実態調査

- 長期成績に関わる抗体関連の因子を明らかにして、抗体検査とその対策を長期管理ロジックに組み込む。



- 豊富な経験をもつて握りの移植医によって行われている現在の移植患者管理を普遍的にする

慢性拒絶反応を防ぐ

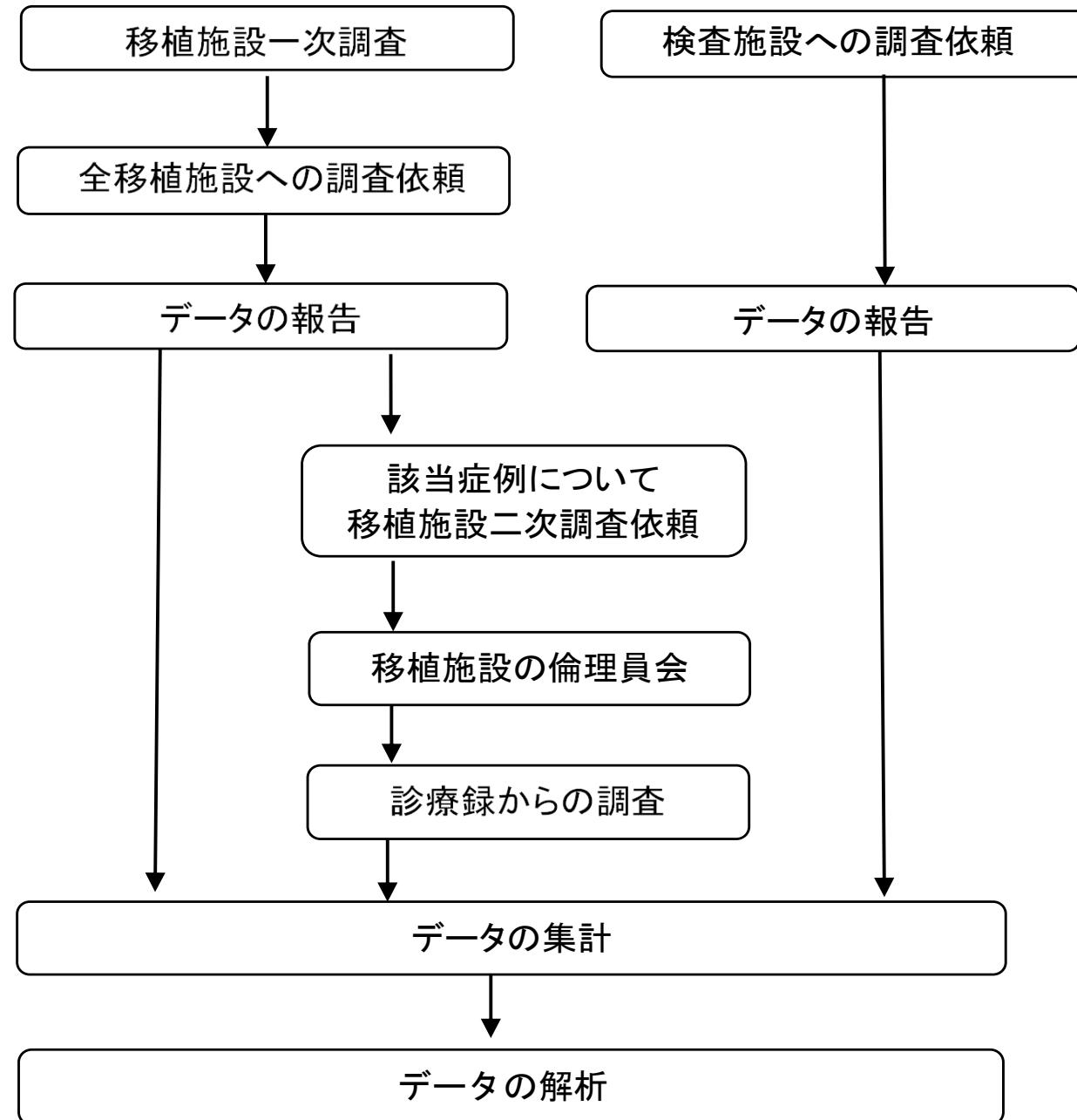
抗HLA検査が必要として保険収載されたが、、、

- 1, 実際に全移植患者に検査されているか
- 2, 陽性率がどのくらいか

移植施設 & 検査施設

- 3, 治療によって移植臓器機能が改善したか
- 4, 抗体検査が長期予後に寄与したか
- 5, 更に必要な検査は

方法



倫理審査

水戸医療センター

国立病院機構水戸医療センター倫理審査結果通知書

〈院長→研究責任者〉

国立病院機構水戸医療センター院長（押印省略）

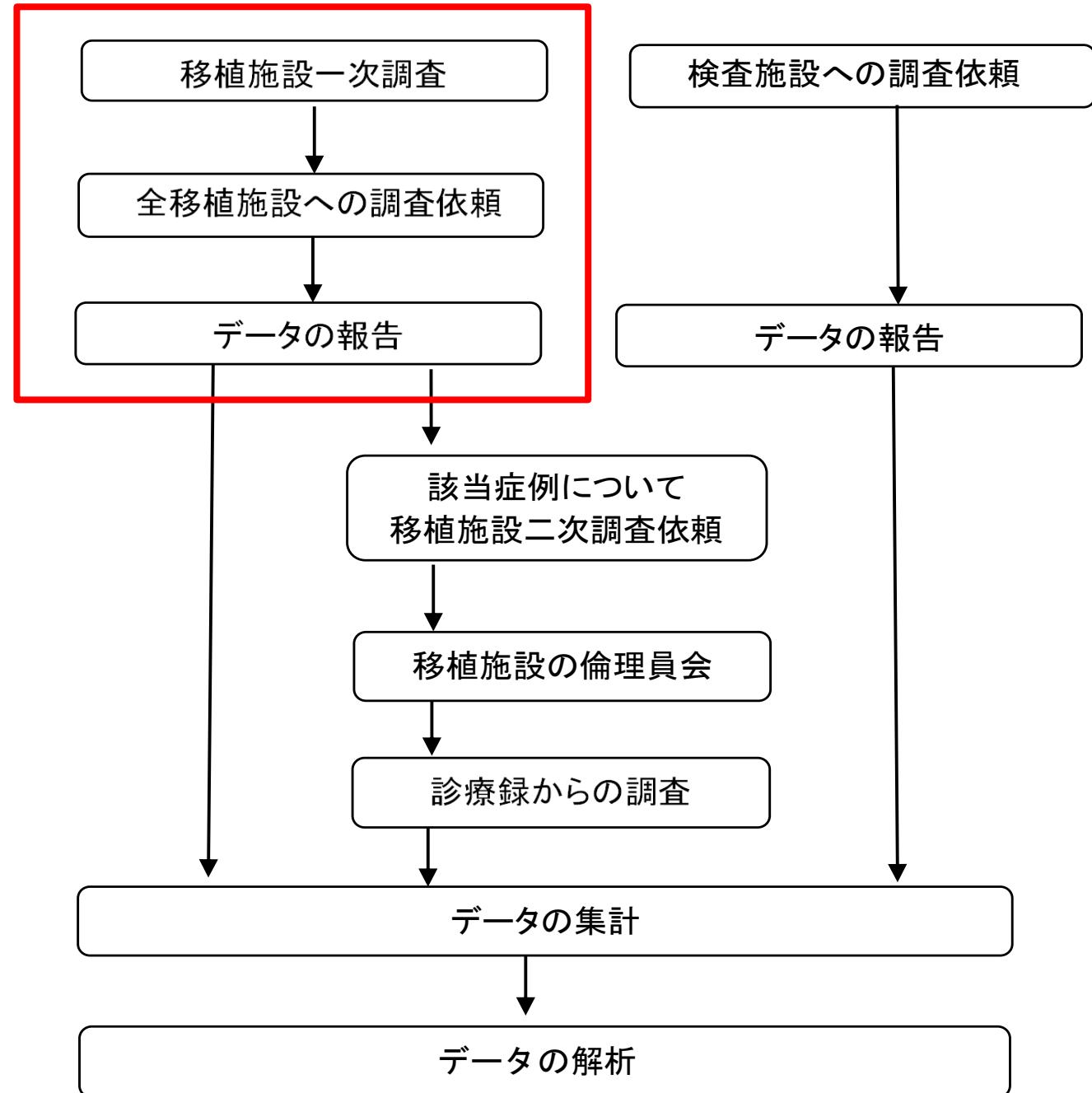
倫理審査委員会で審議した結果、下記のとおり決定しましたので通知致します。

記

研究責任者	臨床研究部長 湯沢 賢治
課題名	AMED 研究「遺伝子関連情報を基軸にした効率的免疫抑制管理による革新的長期管理ロジック開発」における HLA 抗体検査実態調査
実施予定期間	許可日～2021年3月31日

指示 ・ 決	事項	■臨床研究の実施	<input type="checkbox"/> 臨床研究計画書等の改訂	<input type="checkbox"/> 臨床研究の継続
		<input type="checkbox"/> 臨床研究計画書の逸脱に関する妥当性	<input type="checkbox"/> その他()	
判定		■承認	<input type="checkbox"/> 条件付承認	<input type="checkbox"/> 不承認
		<input type="checkbox"/> 継続審議	<input type="checkbox"/> 非該当	

方法



移植施設一次調査

- 各臓器別依頼者
 - 心臓移植 小野 稔先生
 - 肺移植 芳川豊史先生
 - 肝臓移植 大段秀樹先生
 - 膵臓移植 伊藤泰平先生
 - 小腸移植 阪本靖介先生
 - 腎臓移植 湯沢賢治
- 177 医療機関（279 診療科）
- サーベイモンキーでの回答を依頼

抗HLA抗体検査実施に関するアンケート（移植施設向け）

アンケートへのご協力をいただきありがとうございます。

このアンケートでは、下記の項目についてお伺いします。あらかじめデータの準備をしただすことにより、スムーズに回答いただけますのでよろしくお願ひいたします。

【2018年4月以前の移植後の抗体HLA抗体検査の実施状況】

【2019年1月1日～12月31日の移植後の外来患者について】

- ① 外来フォロー患者数（概数）
- ② 抗HLA抗体（スクリーニング検査）の実施数と陽性率
- ③ 抗HLA抗体（抗体特異性同定検査）の実施数と陽性率
- ④ 抗体関連型拒絶反応が診断された数
- ⑤ 抗体関連型拒絶反応の治療介入数とその予後

【2020年4月以降の移植前の抗HLA抗体検査の実施状況】

- ① 抗HLA抗体（スクリーニング検査）の実施数と陽性率
- ② 抗HLA抗体（抗体特異性同定検査）の実施数と陽性率
- ③ DSAに対する治療介入数

抗HLA抗体検査実施に関するアンケート（移植施設向け）

AMED研究 抗体検査実態調査のアンケート

1. 回答者情報を入力ください

代表者名

施設名

診療科

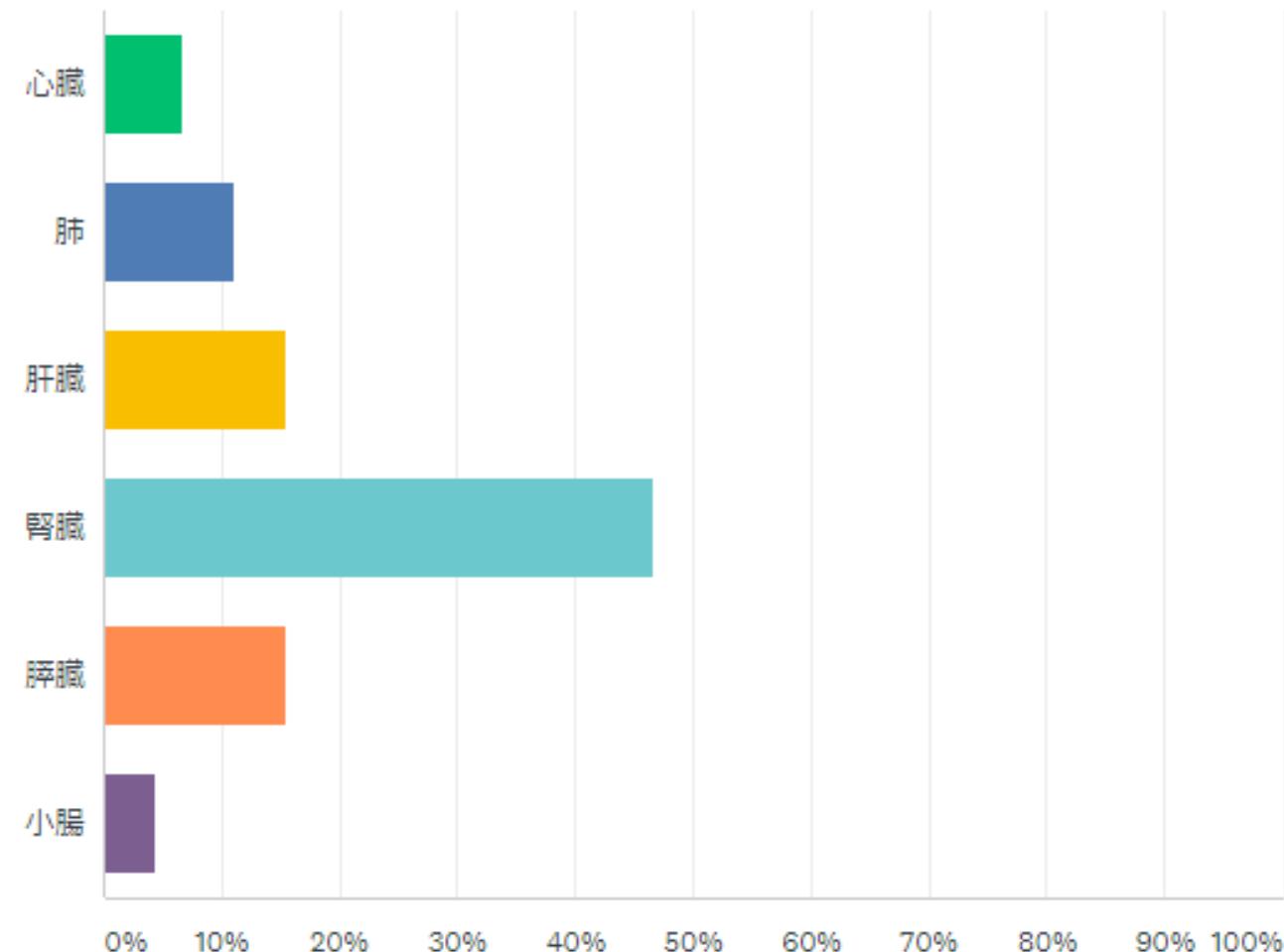
メールアドレス

前へ

次へ

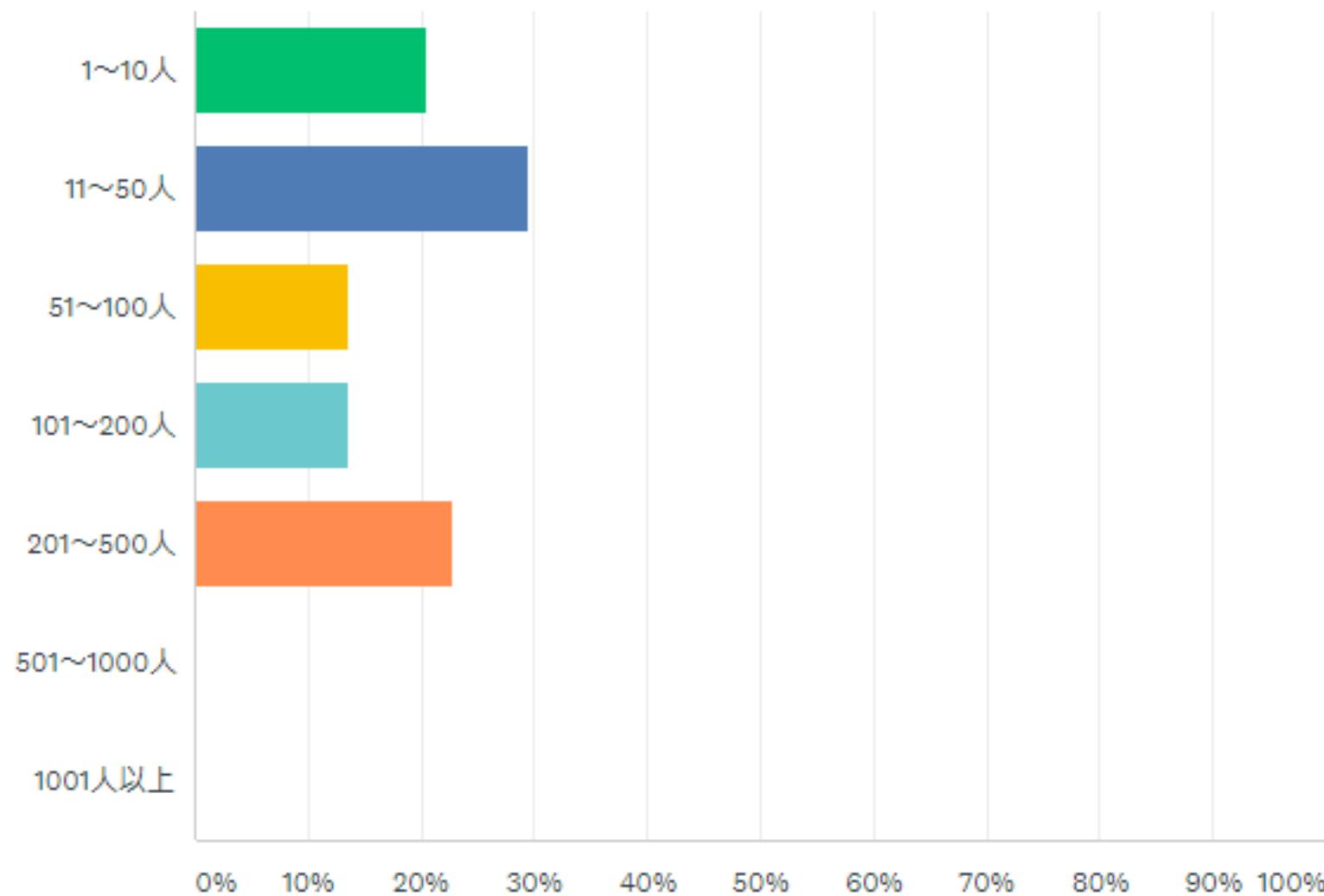
貴診療科で移植している臓器を選んでください。複数臓器を移植している場合には、各臓器ごとにアンケートへのご回答をお願いします。

回答した人の数: 45 スキップ数 : 1



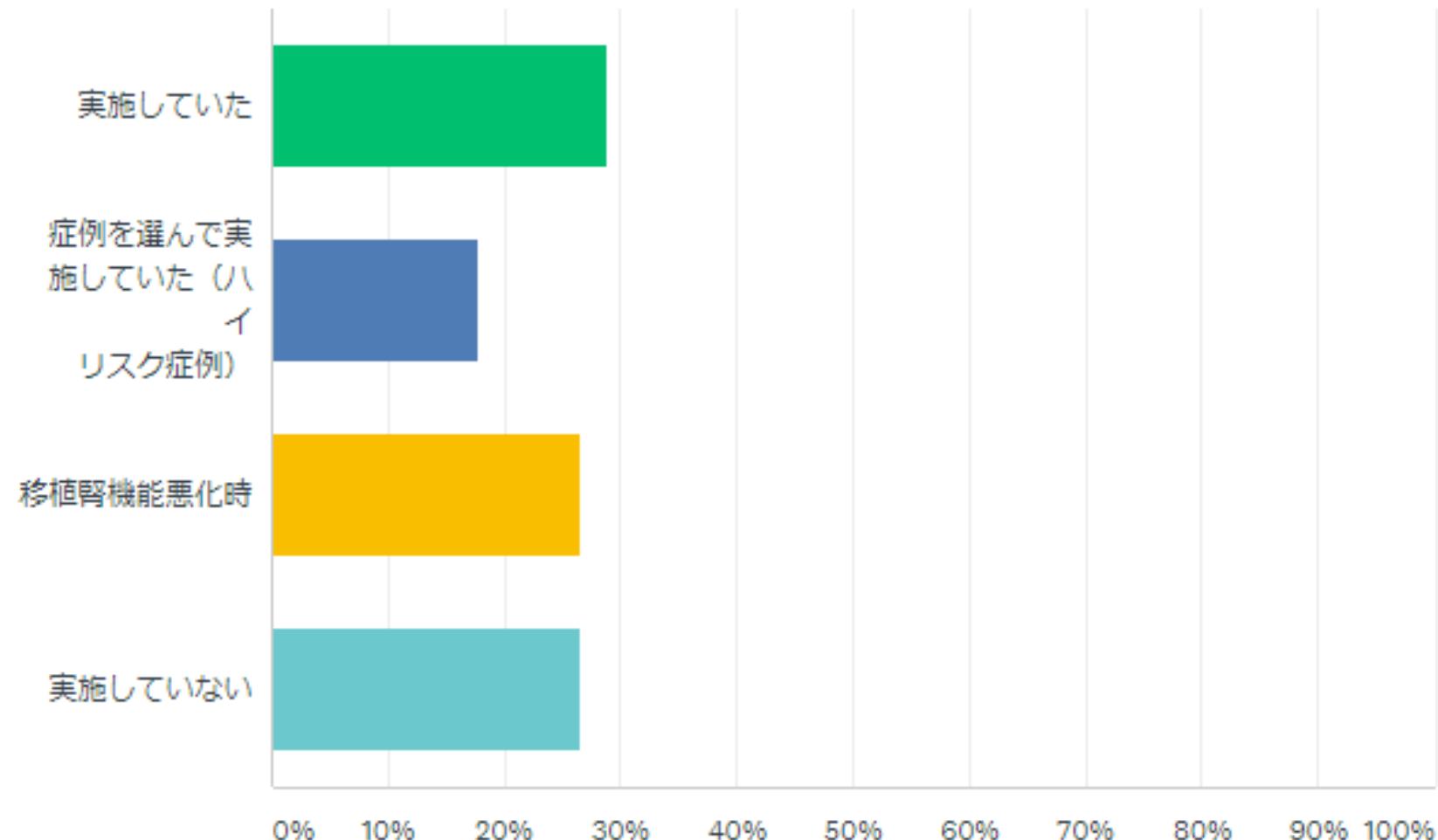
該当する臓器の外来通院移植患者数をお答えください

回答した人の数: 44 スキップ数: 2



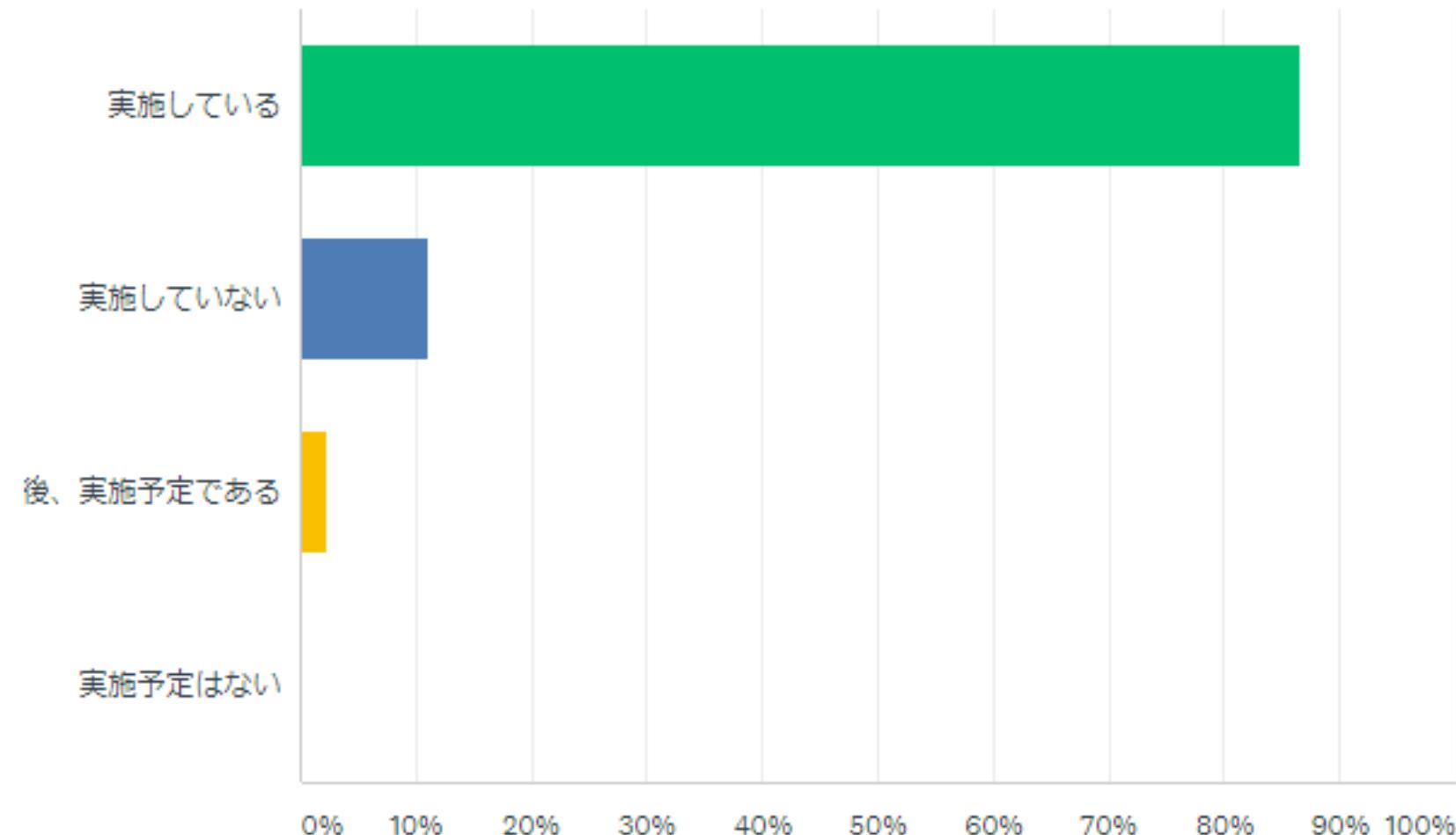
2018年4月以前に抗HLA抗体（スクリーニング検査）を実施していましたか？

回答した人の数: 45 スキップ数: 1



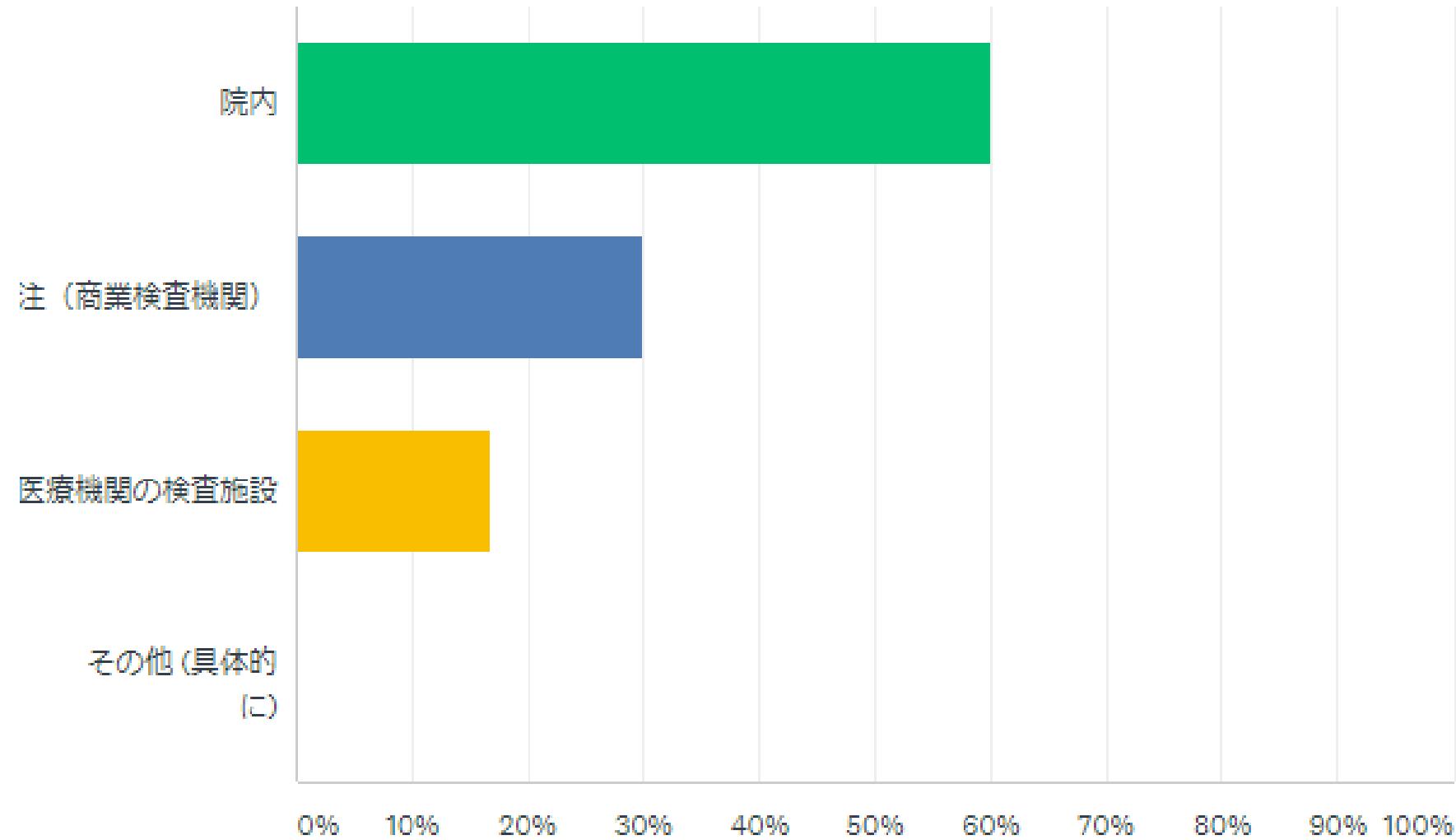
2018年4月以降、移植後の抗HLA抗体（スクリーニング検査）を実施していますか？

回答した人の数: 45 スキップ数 : 1



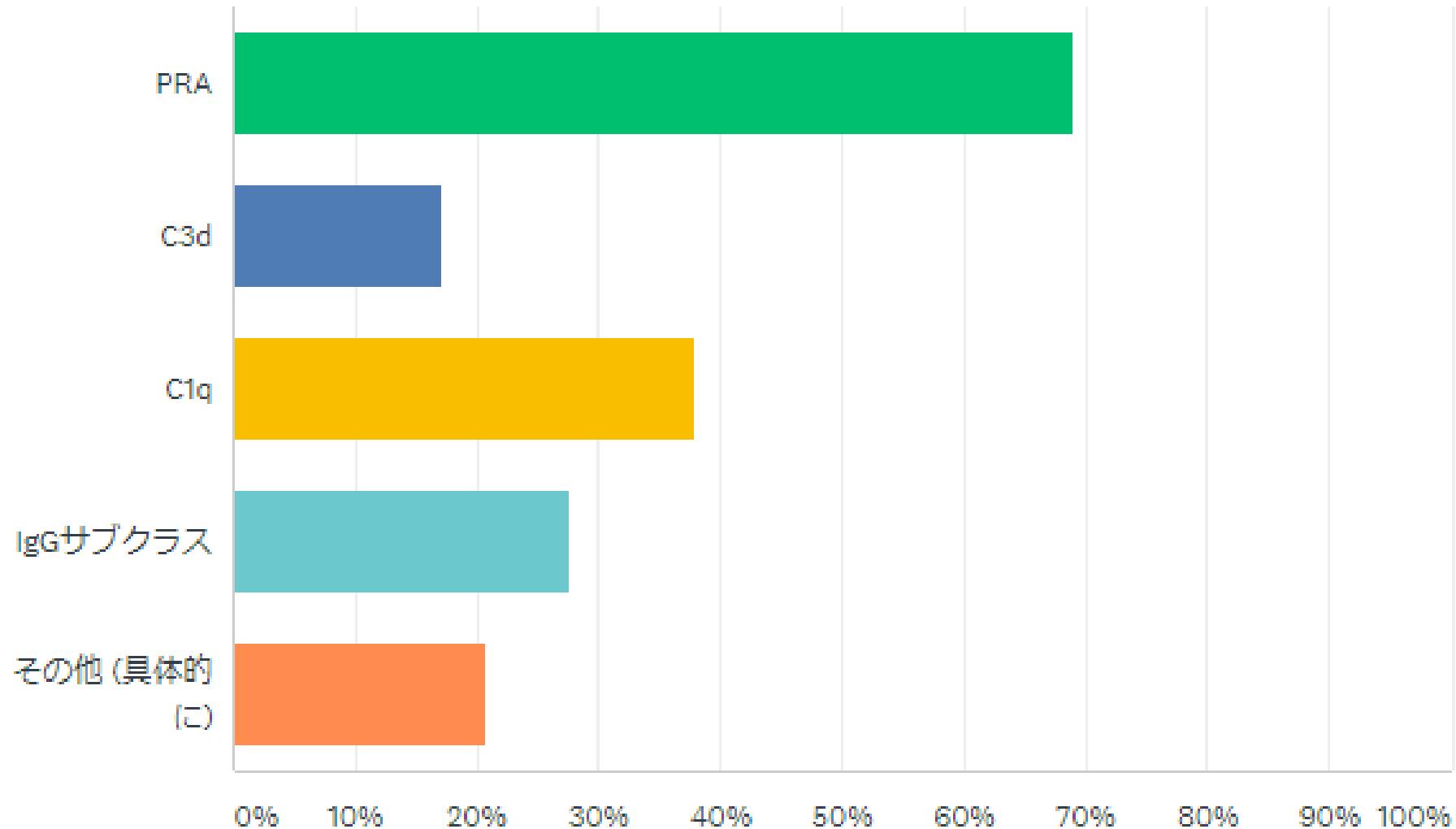
【移植前】 検査はどこで実施していますか？

回答した人の数: 30 スキップ数： 16



今後、保険収載を希望される検査を選択してください。

回答した人の数: 29 スキップ数 : 17



自由にご意見をお寄せください

回答した人の数: 8 スキップ数: 38

- 献腎移植の場合、殆どが術前に抗HLA抗体の有無や種類が不明のまま手術となります。感作歴があり待機年数の長い患者だけでも抗HLA抗体のチェックが可能ならばと思います。

2021/03/11 18:26

[回答者の答えを表示](#) [タグの追加 ▾](#)

- 抗HLA抗体陽性と出ても数値が低く臨床上陰性とすることが多い。バーチャルクロスマッチするにしても東京女子医大で調べるドナーはA B DRしか調べてくれないので、DQとか知りたくてもわからない。DQまで調べてほしい。

2021/03/01 16:00

[回答者の答えを表示](#) [タグの追加 ▾](#)

- このアンケートをもとに保険収載が拡大されることを期待しています

2021/03/01 8:18

[回答者の答えを表示](#) [タグの追加 ▾](#)

今後の予定

- ・移植施設一次調査 3/31まで 1週間前に催促
- ・該当症例についての移植施設二次調査
- ・検査施設への調査

進捗状況

- 臨床データー収集：江川、EPC
- 遺伝子多型解析：大段（田中）
- 抗体検査実態調査：湯沢
- 移植内科医育成：布田（蔵満）
- 出版：佐藤

令和2年度 第2回AMED江川班・班会議

布田伸一

東京女子医科大学大学院重症心不全制御学分野

目的：効率的な移植後長期管理体制の確立

研究構成

① 遺伝子多型レジストリー研究

- 臨床情報収集・解析・論文化
- 対象：レジストリー1000症例
- 移植後フォローアップのための遺伝子多型を指標にしたゲノム診療ガイドライン作成

② 抗体関連検査実態調査

- 実態調査・論文化
- 対象：日本移植学会登録177施設
- 「臓器移植抗体陽性診療ガイドライン2018年版」改訂
- 新規抗体検査保険収載（令和4年改定）

③ 長期管理診療ガイドライン・ベストプラクティス作成

④ 移植内科医育成

我が国におけるTransplant Physician (TP) システムの確立



(一社) 日本移植学会におけるTransplant Physician (TP) 委員会設立 (2020年)

【TP委員会メンバー】

委員長：布田伸一	(心/女子医大)
副委員長：酒井 謙	(腎/東邦大)
担当幹事：蔵満 薫	(肝/神戸大)
委 員：高原史郎	(腎/関西Med病院)
海上耕平	(腎/女子医大)
小木曾智美	(肝/女子医大)
佐藤琢真	(心/北大)
服部英敏	(心/女子医大)
平間 崇	(肺/東北大)
吉川美喜子	(腎/関西Med病院)

【背景】

臓器移植およびそれに関する管理には多職種が関与。
そのなかで、内科系関与は、
適応決定：適応基準、除外条件、等は、
多くの場合、内科的アプローチにて検討。
移植直前：クロスマッチの解釈および精査、術前血漿交換、
等の実施決定。
移植直後～ICU：内科的検査（エコー、特殊検査、等）と
免疫抑制薬、抗菌薬、等の管理。
ICU退出後：外来に向けたリハビリテーションも含めた管理。
外 来：定期的外来通院の際の検査実施および薬剤調整、
精神面、等の長期間に亘る患者管理。

我が国におけるTransplant Physician (TP) システムの確立

→ (一社) 日本移植学会におけるTransplant Physician (TP) 委員会設立 (2020年)

【目標】

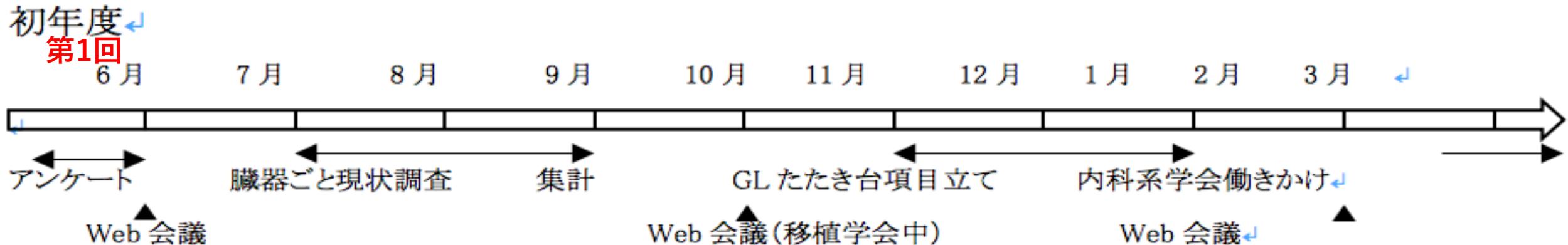
日本救急医学会により規定されている専門医を取得するためのカリキュラムには、「脳死判定を判定医の一人として適切に実施できる」という項目が設定されている。

将来的に、移植患者の長期管理診療ガイドラインの作成とともに、各内科系学会に働きかけ、専門医取得の際の研修項目として移植患者の診療を組み込むことを目指す。„

→ 【分担班会議】2020年6月8日（第一回）

参加者：布田伸一、酒井謙、江川裕人、蔵満薰、佐藤琢磨、服部英敏、平間崇、小木曾智美、高原史郎、吉川美喜子、海上耕平

議題：①今後の進め方：臓器移植全般に共通する内科的管理を知ること、それぞれの臓器移植特有の内科的管理を知ること。②アンケート調査について



我が国におけるTransplant Physician (TP) システムの確立

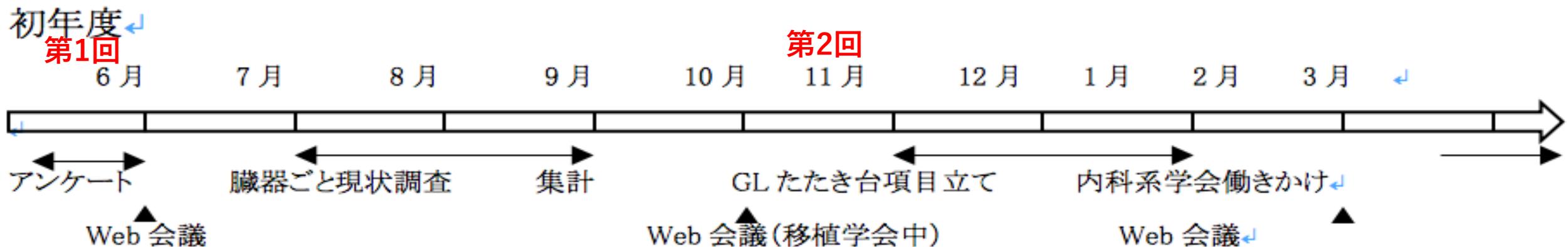
→ 【分担班会議】2020年11月13日（第二回）

参加者：布田伸一（心）、酒井謙（腎）、江川裕人（肝）、蔵満薰（肝）、
佐藤琢磨（心）、服部英敏（心）、平間崇（肺）
高原史郎（腎）、吉川美喜子（腎）、海上耕平（腎）
オブザーバー：木戸亮（腎）、菊池規子（心）、進藤考洋（小児）

議題：腎臓・肝臓・肺・心臓アンケート結果の報告

- 現在の内科医の関わり度（移植前、移植直前、移植直後、慢性期管理、等）
 - 外科側からの移植内科医の必要性と理解度
 - 内科側からの移植内科医の必要性と理解度
 - 移植内科医を増やす具体的方法、各方面へ働きかけ、等
- 各臓器移植(生体移植も含む)において、検討。

(2020年11月の日本移植学会総会のシンポジウムで、一部を発表)

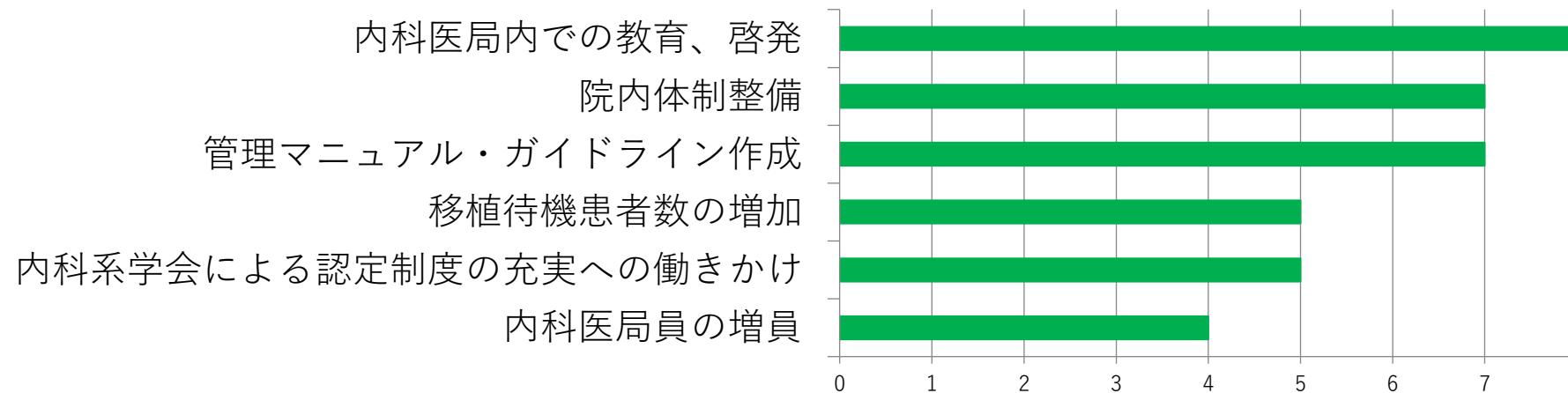


各臓器移植：アンケート調査結果のまとめ

- ① 臓器によって移植患者に対する内科医の関与は全く異なる。
- ② 心臓→腎臓→肝臓→肺の順に内科医が関与している。 臓器得意的なアプローチが必要と思われる。

心臓移植：アンケート調査結果（移植実施施設の移植内科医へ）

1) 内科医浸透のために今後必要なことは何か

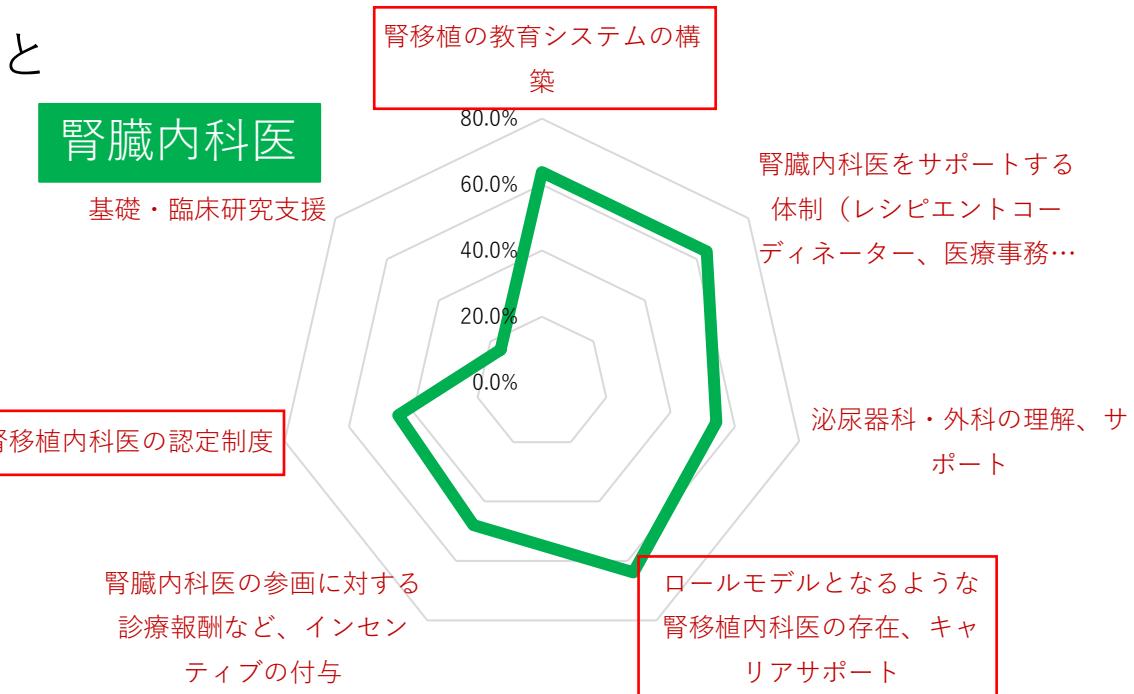


2) 移植内科医を育成するために効果的と考えられるもの

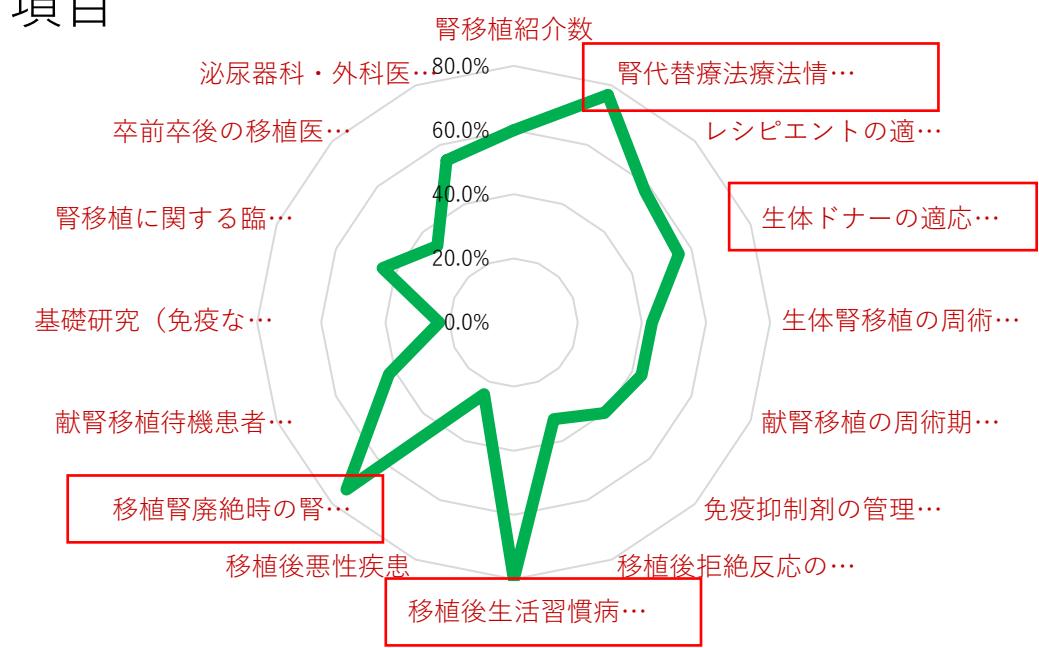
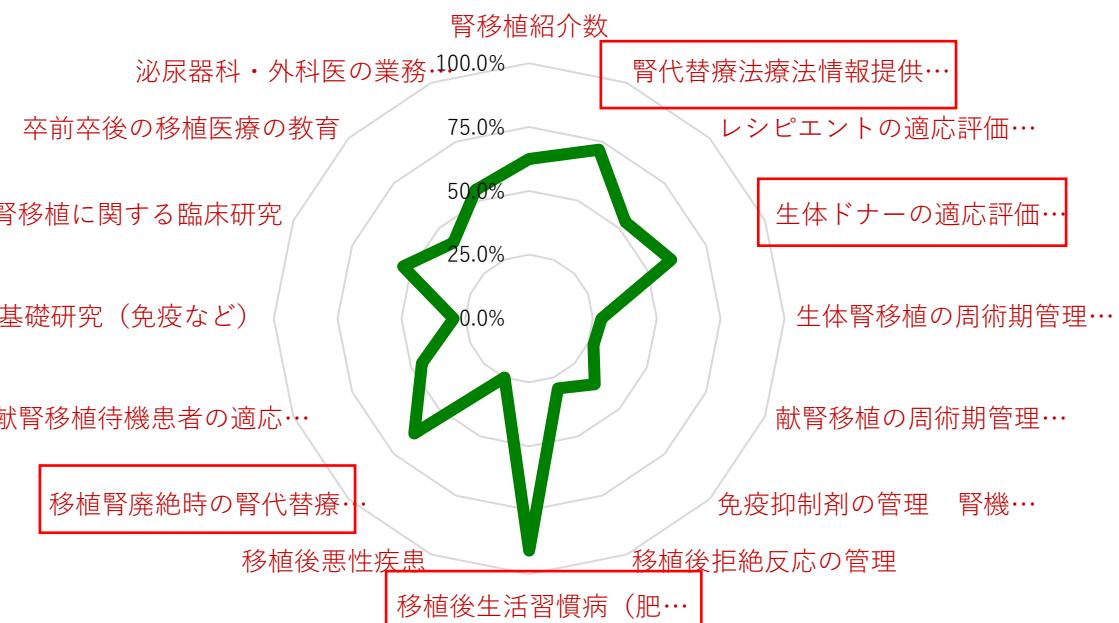


腎臓移植：アンケート調査結果

1) 腎臓内科医が腎移植に関わるために重要なこと

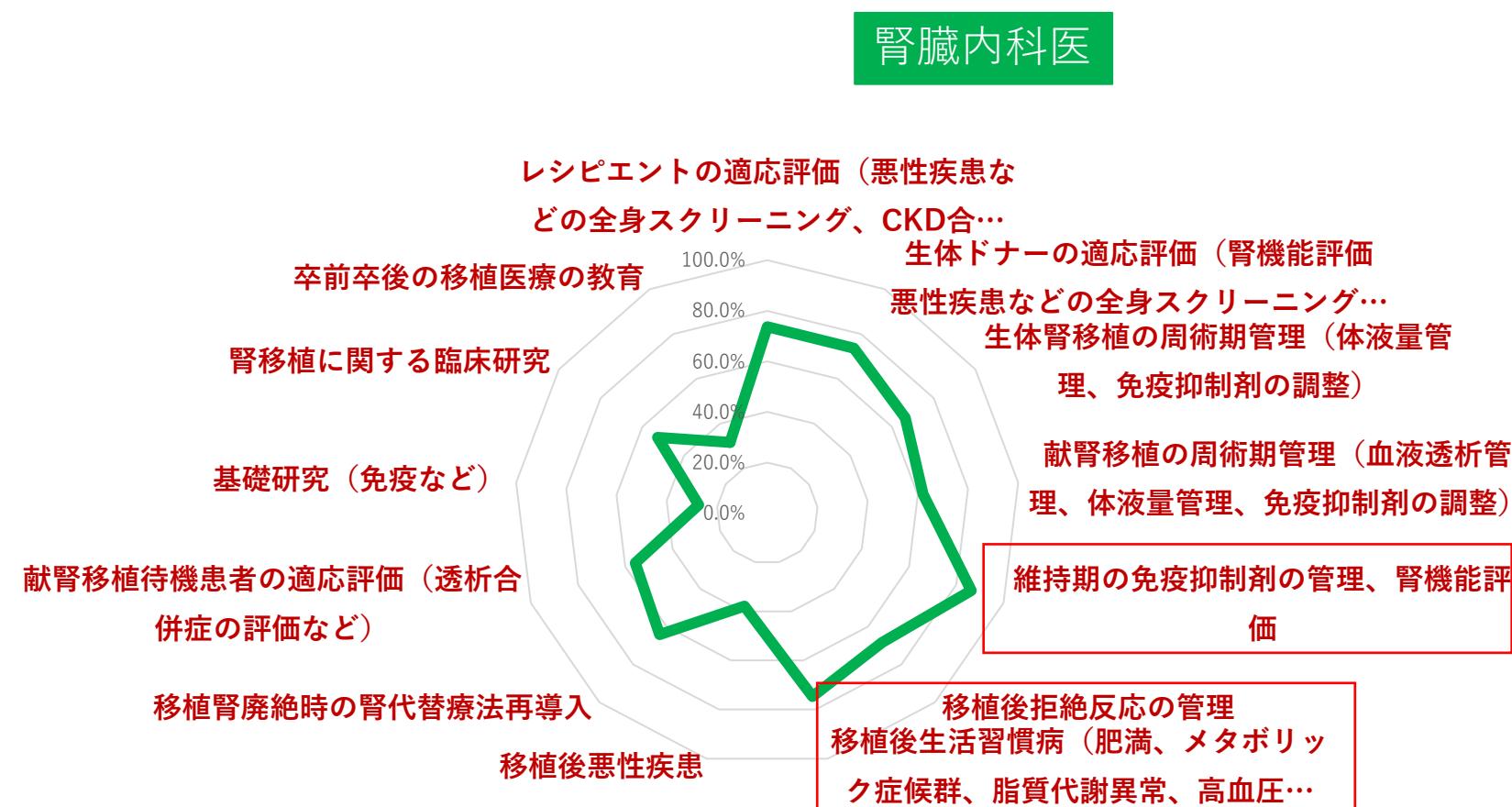


2) 腎臓内科医が腎移植に参画することで改善が期待される項目



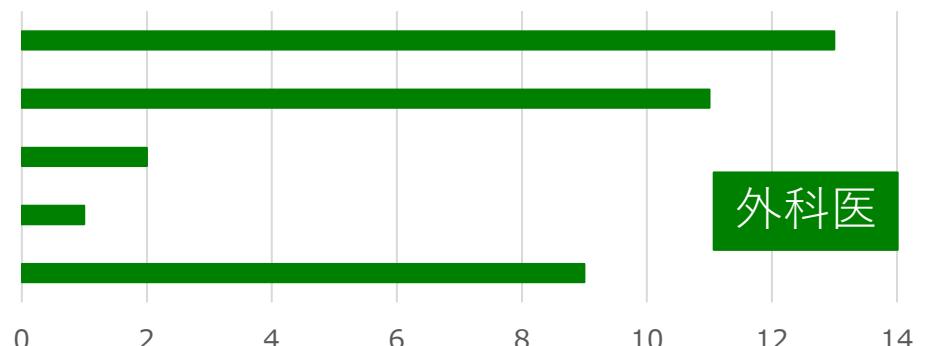
腎臓移植：アンケート調査結果

3) 腎臓内科医にとってキャリアアップになることが期待される項目

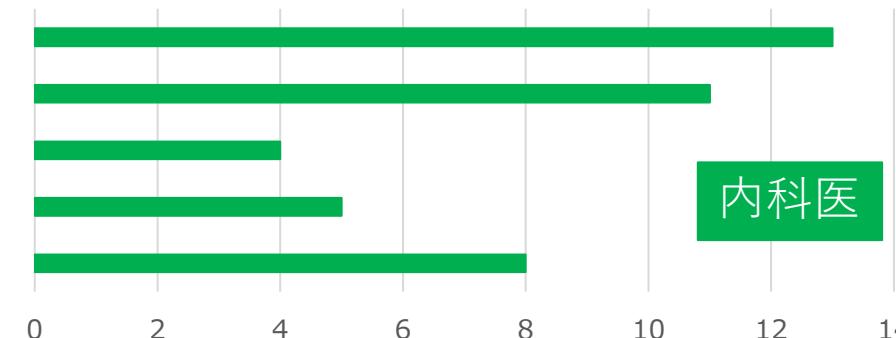


肝臓移植：アンケート調査結果

1) 今後、内科医が関わる可能性があるもの

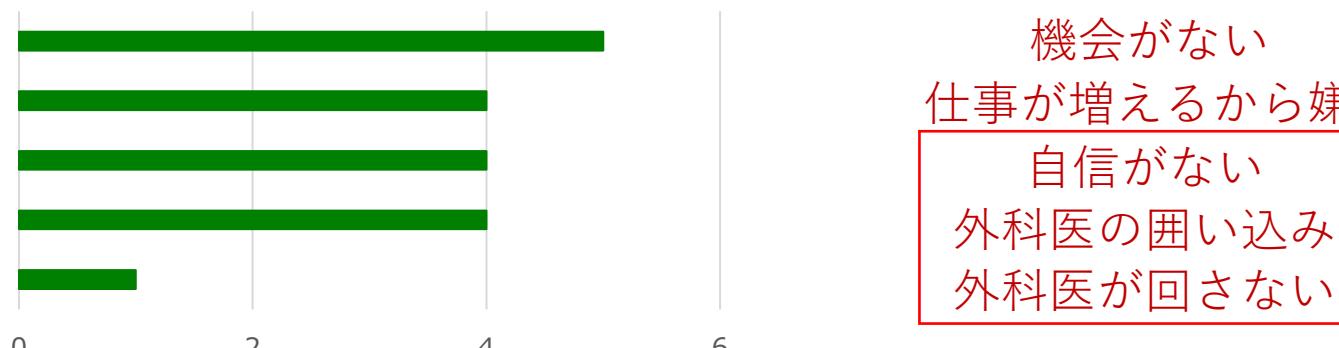


生活習慣病
IS管理
ドナー評価
ICU管理
術前管理

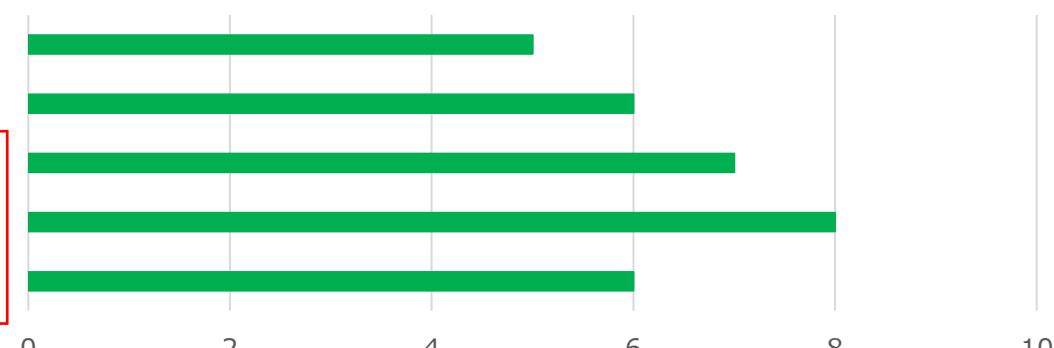


内科医

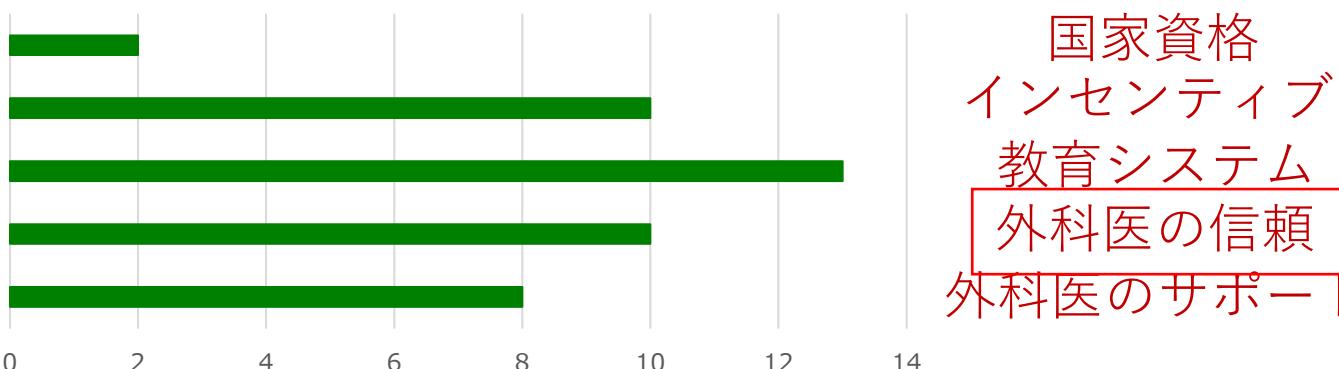
2) 内科医が移植医療に関わらない理由



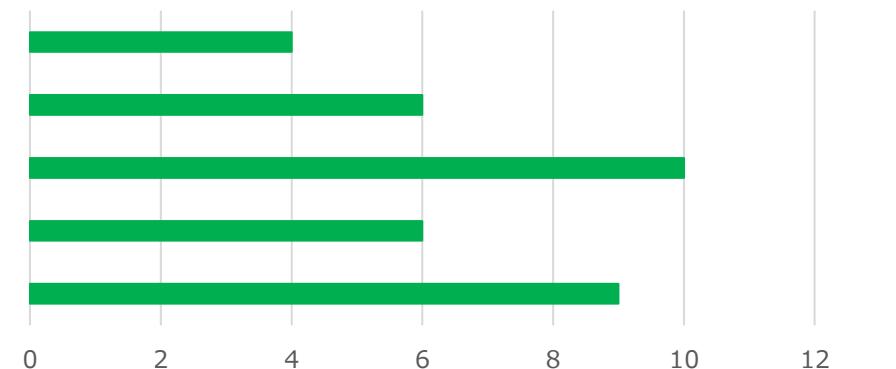
機会がない
仕事が増えるから嫌
自信がない
外科医の囲い込み
外科医が回さない



3) 内科医が移植に関わるために必要なこと



国家資格
インセンティブ
教育システム
外科医の信頼
外科医のサポート



肺移植：アンケート調査結果

1) 内科医が肺移植に関わらない理由

アンケート9名中、全一致は○、6-8名が△、3-5名が△、0-2名が×、で表記

調査内容	移植施設外科医 (n=9)	移植施設内科医 (n=9)	非移植施設内科医 (n=14)
外科医の囲い込み	×	×	×
外科医が回さない	△	×	△
自信がない	△	△	○
仕事が増えるから嫌	△	×	×
機会がない	△	×	△

2) 内科医が肺移植に関わるために必要なこと

調査内容	移植施設外科医 (n=9)	移植施設内科医 (n=9)	非移植施設内科医 (n=14)
外科医のサポート	○	○	○
外科医の信頼	△	△	△
医局間の連携	○	△	×
教育システム	△	○	○
インセンティブ	△	△	△
国家資格	△	△	△

我が国におけるTransplant Physician (TP) システムの確立

各臓器移植：アンケート調査結果のまとめ

- ① 臓器によって移植患者に対する内科医の関与は全く異なる。
- ② 心臓→腎臓→肝臓→肺の順に内科医が関与している。 臓器得意的なアプローチが必要と思われる。

(1) 心臓：術前より心不全の治療、VADの管理で内科医が関与している比率が高い。

今後の課題→どのようにマンパワーを増やしていくか、

OJT、内科医が関与できていない施設での原因分析と移行するための課題解決が必要。

心不全内科医という専門医制度の立ち上げ。

(2) 腎臓：内科医も外科医も内科への管理移行を希望している施設がかなり多い。

他臓器と異なり移植数が多いゆえに、移植施設外でも移植患者に触れる機会は多い。

今後の課題→ 内科医管理に移行できない施設での現状調査、学会からのサポート、

移植数を増やすための、外科医側から内科医に移行させたいという希望との調整。

OJTが可能な移植施設のリストアップ（内科学会HP上での公開、等）。

(3) 肝臓・肺：

今後の課題→移植患者のみを診察するspecialistと、

移植施設に勤務し移植をsubspecialityとする内科医と、

移植施設に勤務していないが移植患者に抵抗なくフォローできる内科医の
3つに分けた教育システムを構築する。

次年度の予定(既に準備中)

- ①初年度アンケート結果の
内科系学会誌への報告
- ②内科系学会への働きかけ
(最終的には内科学会)
- ③市中の内科医が移植患者
を当直中に診察できるよう
なハンドブックの作成

初年度

第1回

6月

7月

8月

9月

10月

第2回
11月

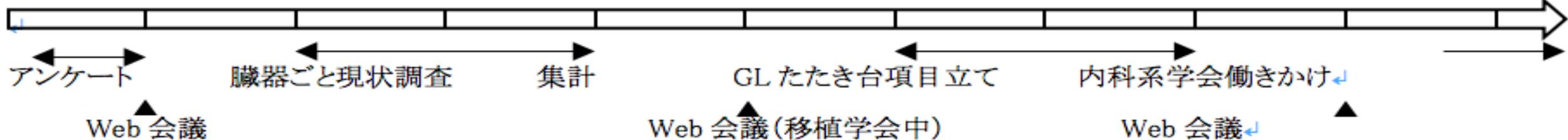
12月

1月

2月

3月

第3回



ご静聴有難うございました

令和2年度 第3回AMED江川班・班会議
布田伸一 東京女子医科大学大学院重症心不全制御学分野

手良向先生講義

臨床予測モデルの構築

手 良 向 聰
京都府立医科大学 生物統計学

参照ファイル名
「AMED江川班会議 手良向先生講義」

内容

- 臨床予測モデルとは？
- モデル構築と検証方法
 - TRIPOD声明(予測モデルの報告ガイダンス)
- 事例
- おわりに

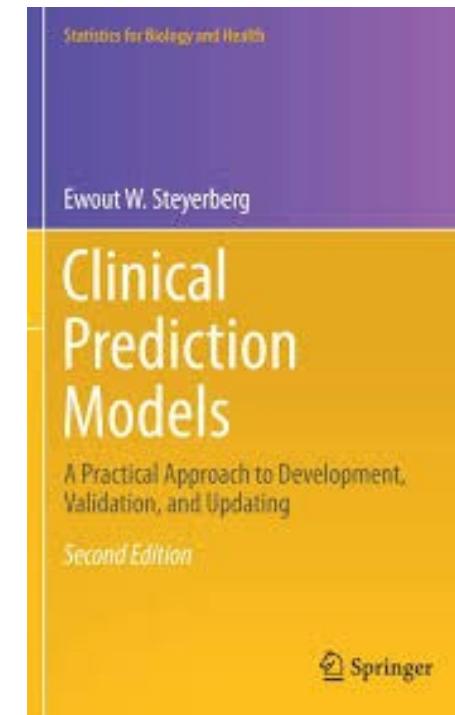
予後因子/リスク因子解析

- 目的
 - 患者の転帰に影響する因子(予後因子/リスク因子)の同定
- 関連性に主眼
 - どの因子が予後と関連するか？
- 様々な因子を検討
 - 患者特性
 - 疾患特性(治療前、治療後)
 - 治療特性(一次、二次)
 - 外生変数(時代効果、施設など)

臨床予測モデルとは

Clinical prediction models

Clinical prediction models provide risk estimates for the presence of disease (**diagnosis**: 診断) or an event in the future course of disease (**prognosis**: 予後) for individual patients.



Steyerberg EW, Vergouwe Y.
European Heart Journal 2014;35:1925–1931.

臨床予測モデル

- 主目的は、リスクによる患者の分類
 - 主に介入方針の決定に用いられる
- 予測性と一般化可能性が重要
 - どのくらい正確に予後を予測できるか？
 - より広い集団で利用できるか？
- 予測を行う時点の情報しか用いることができない
 - 患者特性、疾患特性、治療特性、外生変数(地域など)を含む様々な情報を用いる
 - いつ予測を行うかによって用いる情報が異なる
 - 動的予測モデル(dynamic prediction model)への拡張

国際対がん連合(UICC) TNM分類

- ・最もよく知られている臨床予測モデルの例
- ・悪性腫瘍の進展度に関する国際的分類
- ・以下の3つの因子の組み合わせで分類
 - ・T（原発腫瘍の拡がり）
 - ・N（所属リンパ節転移の有無と拡がり）
 - ・M（遠隔転移の有無）
- ・臨床分類(cTNM)と病理学的分類(pTNM)
- ・最新データに基づいて定期的に改訂

The EQUATOR network

<http://www.equator-network.org/>



Enhancing the QUAlity and Transparency Of health Research



[Visit the EQUATOR Spanish Website](#)

[Home](#) [Library](#) [Toolkits](#) [Courses & events](#) [News](#) [Blog](#) [About us](#) [Contact](#)

Essential resources for writing and publishing health research



Library for health research reporting

The Library contains a comprehensive searchable database of reporting guidelines and also links to other resources relevant to research reporting.



[Search for reporting guidelines](#)



[Not sure which reporting guideline to use?](#)



[Reporting guidelines under development](#)



[Visit the library for more resources](#)



Reporting guidelines for main study types

[Randomised trials](#)

[CONSORT](#)

[Extensions](#)

[Other](#)

[Observational studies](#)

[STROBE](#)

[Extensions](#)

[Other](#)

[Systematic reviews](#)

[PRISMA](#)

[Extensions](#)

[Other](#)

[Case reports](#)

[CARE](#)

[Other](#)

[Qualitative research](#)

[SRQR](#)

[COREQ](#)

[Other](#)

[Diagnostic / prognostic studies](#)

[STARD](#)

[TRIPOD](#)

[Other](#)

[Quality improvement studies](#)

[SQUIRE](#)

[Other](#)

[Economic evaluations](#)

[CHEERS](#)

[Other](#)

[Animal pre-clinical studies](#)

[ARRIVE](#)

[Other](#)

[Study protocols](#)

[SPIRIT](#)

[PRISMA-P](#)

[Other](#)

[See all 282 reporting guidelines](#)



Guidelines for Reporting Health Research

A USER'S MANUAL

Edited by David Moher, Douglas G. Altman,
Kenneth F. Schulz, Ivetta Simera and Elizabeth Wager



New book edited by the EQUATOR

Guidelines for Reporting Health

Research: a User's Manual



TRIPOD声明 予測モデルの報告ガイダンス

 equator network Enhancing the QUAlity and Transparency Of health Research EQUATOR resources in Portuguese | Spanish

Home Library Toolkits Courses & events News Blog About us Contact

Home > Library > Reporting guideline > Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): The TRIPOD statement

Search for reporting guidelines

Use your browser's Back button to return to your search results

 **Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): The TRIPOD statement**

Reporting guideline provided for? (i.e. exactly what the authors state in the paper) Reporting of studies developing, validating, or updating a prediction model, whether for diagnostic or prognostic purposes.

TRIPOD Checklist for Prediction Model Development: [Word](#) | [PDF](#)

TRIPOD Checklist for Prediction Model Validation: [Word](#) | [PDF](#)

TRIPOD Checklist for Prediction Model Development and Validation: [Word](#) | [PDF](#)

Full bibliographic reference

Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): The TRIPOD statement. Ann Intern Med. 2015;162(1):55-63. PMID: [25560714](#)
Br J Cancer. 2015 Jan 6. PMID: [25562432](#)
Circulation. 2015 Jan 13;131(2):211-9. PMID: [25561516](#)
BMJ 2015; 350:g7594. PMID: [25569120](#)
J Clin Epidemiol. 2015 Feb;68(2):134-43. PMID: [25579640](#)
Eur Urol. 2014 Dec 9. PMID: [25572824](#)
BMC Med. 2015 Jan 6;13(1):1. PMID: [25563062](#)
Eur J Clin Invest. 2015;45(2):204-214. PMID: [25623047](#)
Br J Surg. 2015;102(3):148-158. PMID: [25627261](#)
BJOG. 2015;122(3):434-443. PMID: [25623578](#)
Diabet Med. 2015;32(2):146-154. PMID: [25600898](#)

 **Reporting guidelines for main study types**

Randomised trials	CONSORT	Extensions
Observational studies	STROBE	Extensions
Systematic reviews	PRISMA	Extensions
Case reports	CARE	
Qualitative research	SRQR	COREQ
Diagnostic / prognostic studies	STARD	TRIPOD
Quality improvement studies	SQUIRE	
Economic evaluations	CHEERS	
Animal pre-clinical studies	ARRIVE	
Study protocols	SPIRIT	PRISMA-P

Translations

Some reporting guidelines are also available in languages other than English. Find out more in our [Translations section](#).

About the Library

For information about Library scope and content, identification of reporting guidelines and inclusion/exclusion criteria please visit [About the Library](#).

Visit our [Help page](#) for information about searching for reporting guidelines and for general information about using our website.

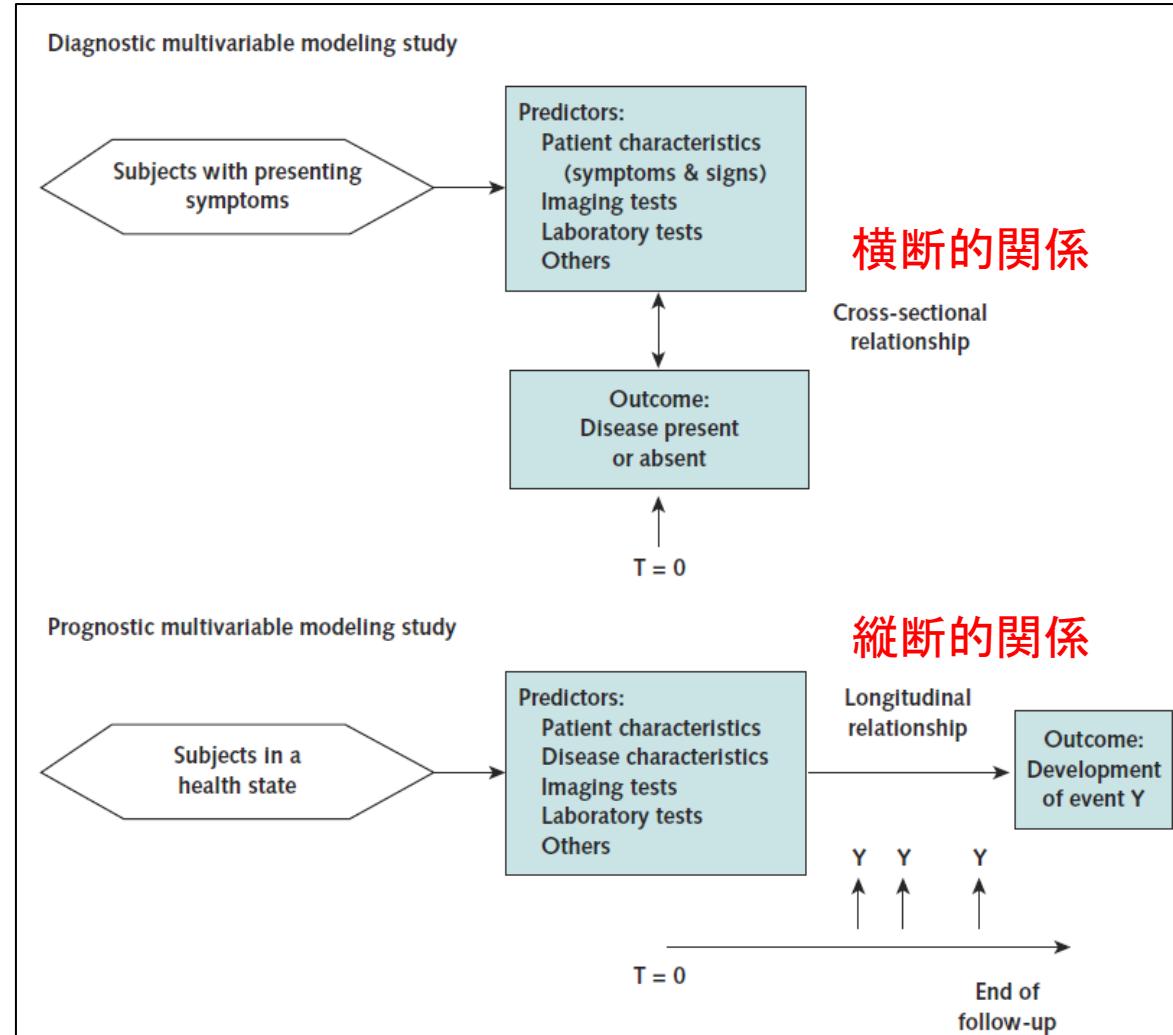
2種類の多変量予測モデル構築

診断モデル

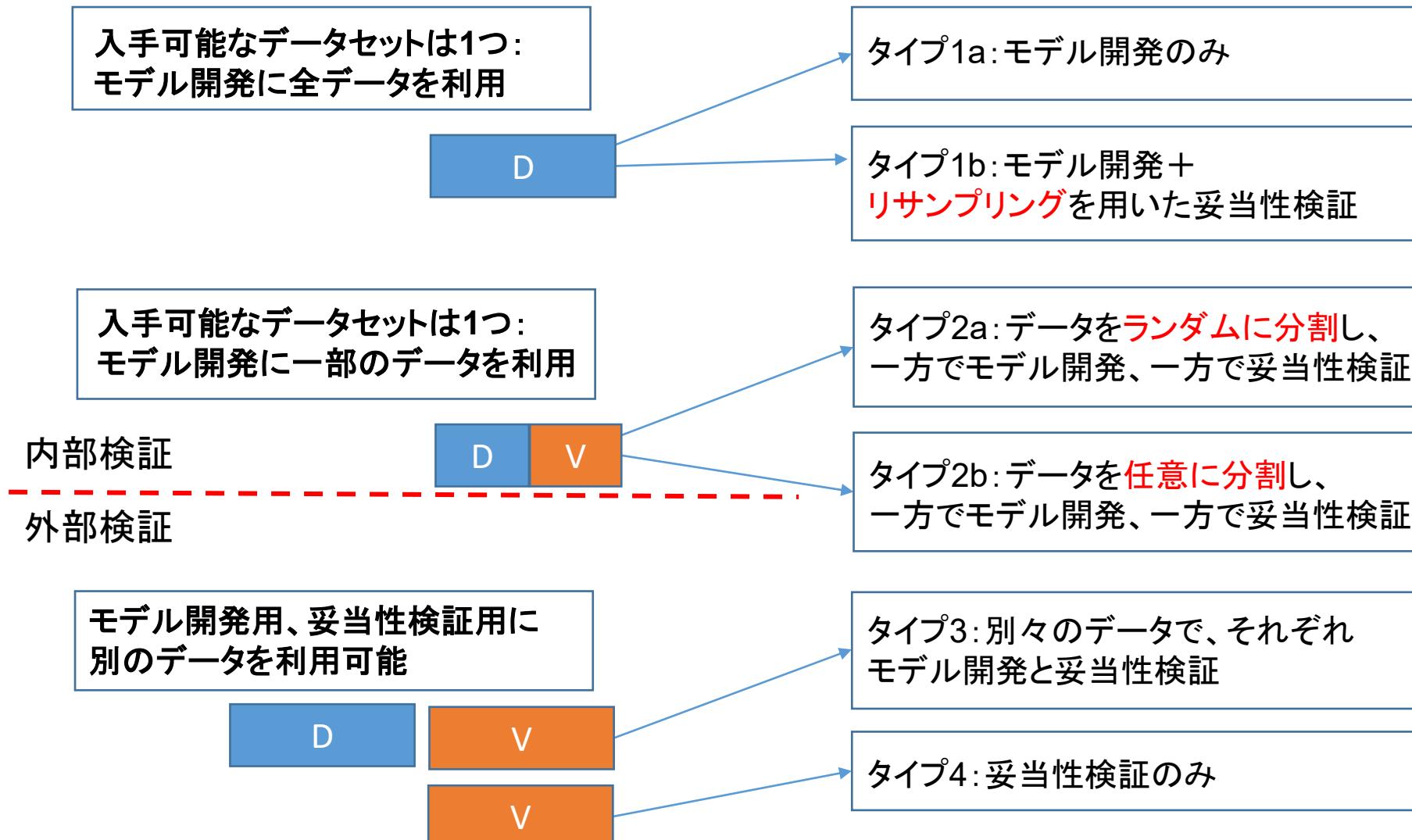
分類

予後モデル

予測



モデル構築研究のタイプ



予後モデルを用いた予後指標

- 回帰モデルの枠組みでは、回帰係数を推定して、各個人の値から予後指標を計算する
 - ロジスティック回帰モデル(アウトカム:2値)

$$\log \frac{\hat{\pi}_i}{1 - \hat{\pi}_i} = \hat{\beta}_1 x_{i1} + \dots + \hat{\beta}_p x_{ip}$$

- Cox回帰モデル(アウトカム:生存時間)

$$\hat{\lambda}_i(t) = \hat{\lambda}_0(t) \exp\left(\hat{\beta}_1 x_{i1} + \dots + \hat{\beta}_p x_{ip}\right)$$

ただし、多くの機械学習では、モデル自体が明示できない(ブラックボックス)

標本サイズ

- 変数当たりのイベント数(EPV: events-per-variable)
 - Cox回帰モデルにおけるイベント数
 - ロジスティック回帰モデルにおける(頻度の少ない方の)イベント数
- EPVは10～15以上が望ましい
 - 例えば、イベント数が100の場合、Cox回帰モデルに含めてよい変数は、せいぜい7～10程度
 - ただし、交互作用項なども考慮すべき

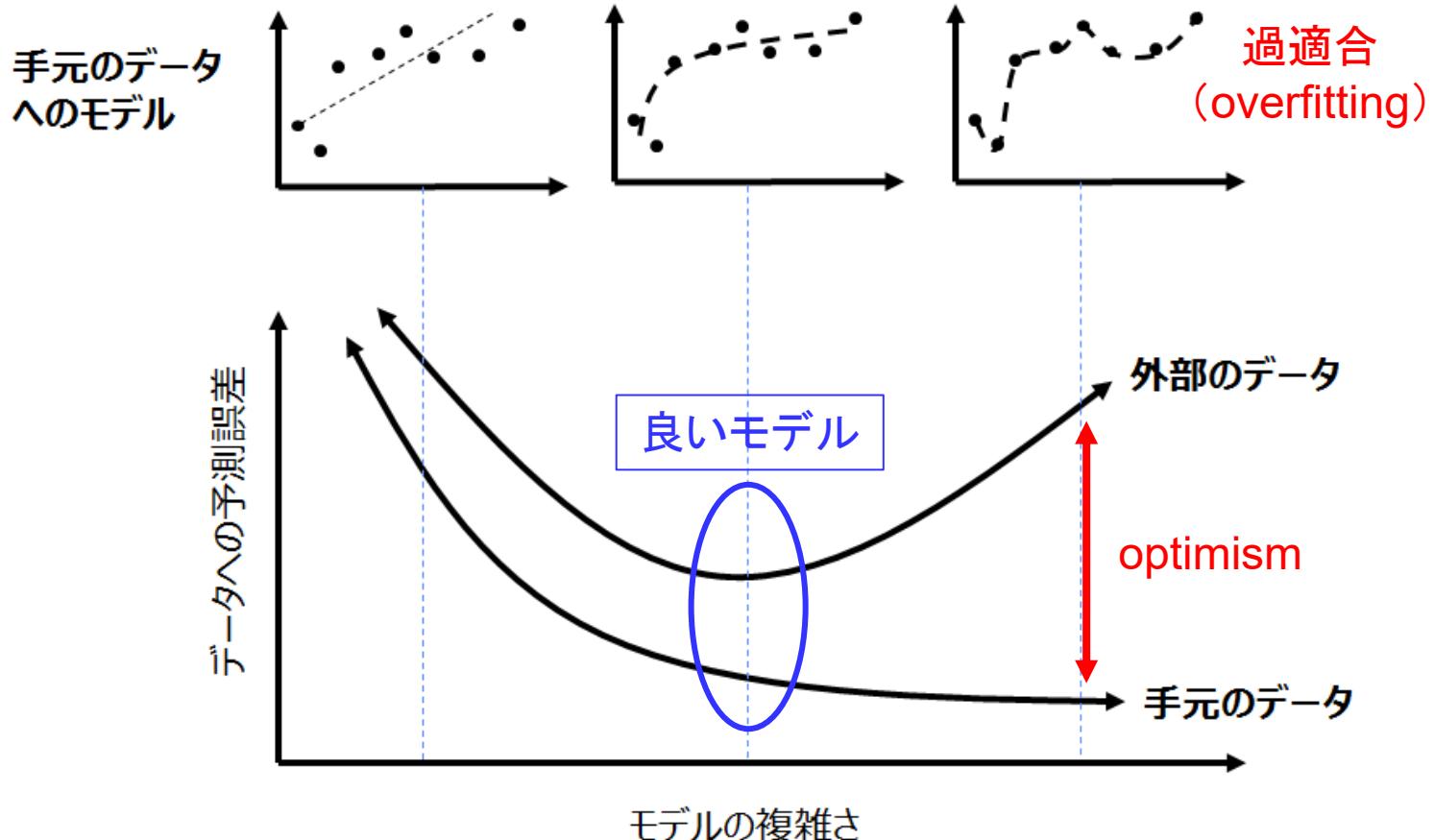
変数選択

- ・候補となる変数の中からモデルに含める変数を選ぶ
- ・適当な規準を用いる
 - ・背景知識
 - ・有意性規準(変数減少法、ステップワイズ法など)
 - ・情報量規準(AIC、BICなど)
 - ・ペナルティ付き尤度(LASSOなど)
 - ・Change-in-estimate規準

予測モデルの評価

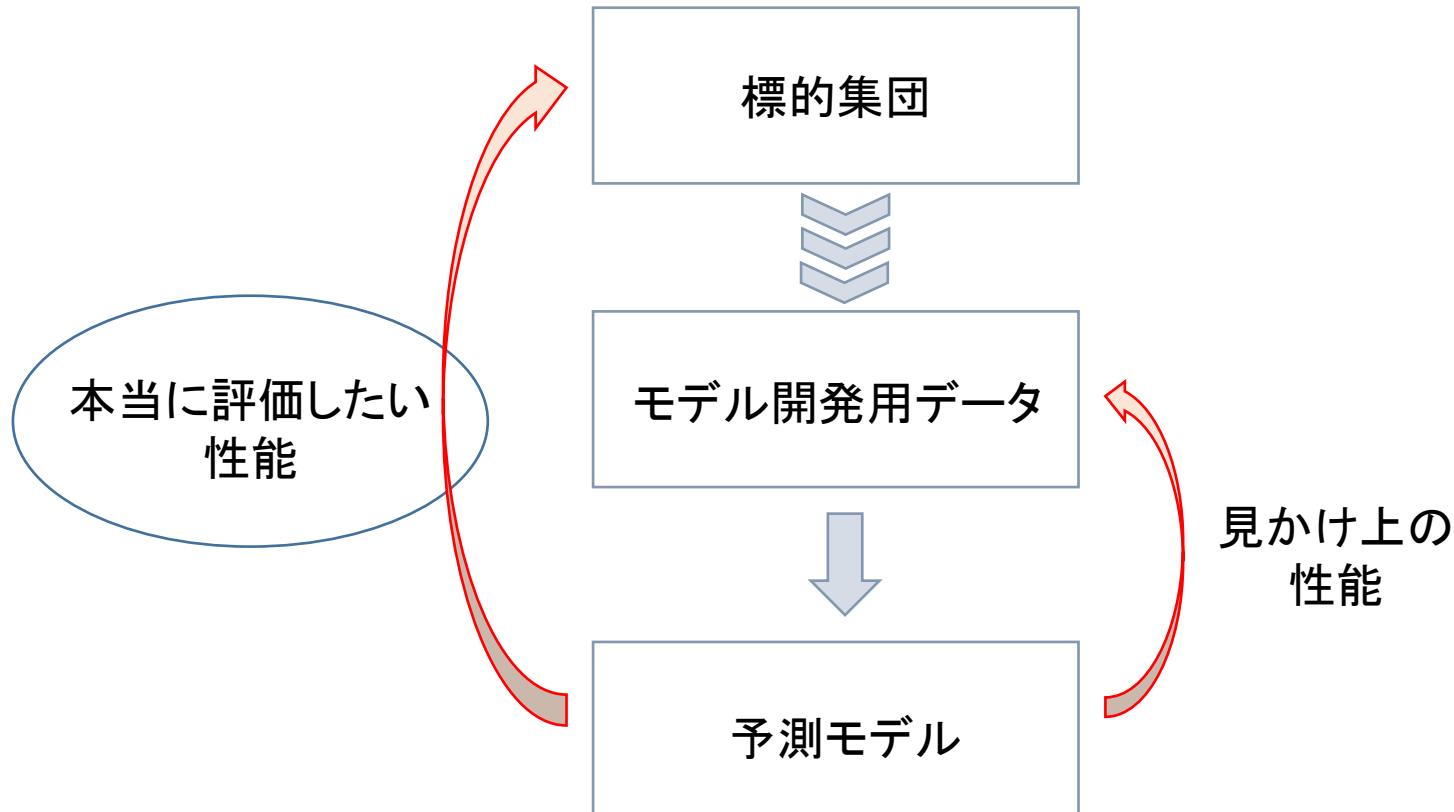
- 予測性
 - 判別 discrimination
 - モデルが個人の転帰をどの程度判別できるか？
 - ROC曲線下面積 (AUROC)、c-indexなど
 - 較正 calibration
 - モデル予測値が観測値とどの程度一致するか？
 - 較正プロット、Hosmer-Lemeshow検定など
- 一般化可能性
 - 過適合(overfitting)問題への対応
 - 内部検証、外部検証

良い予測モデルとは？



Fortmann-Roe S,
<http://scott.fortmann-roe.com/docs/MeasuringError.html>

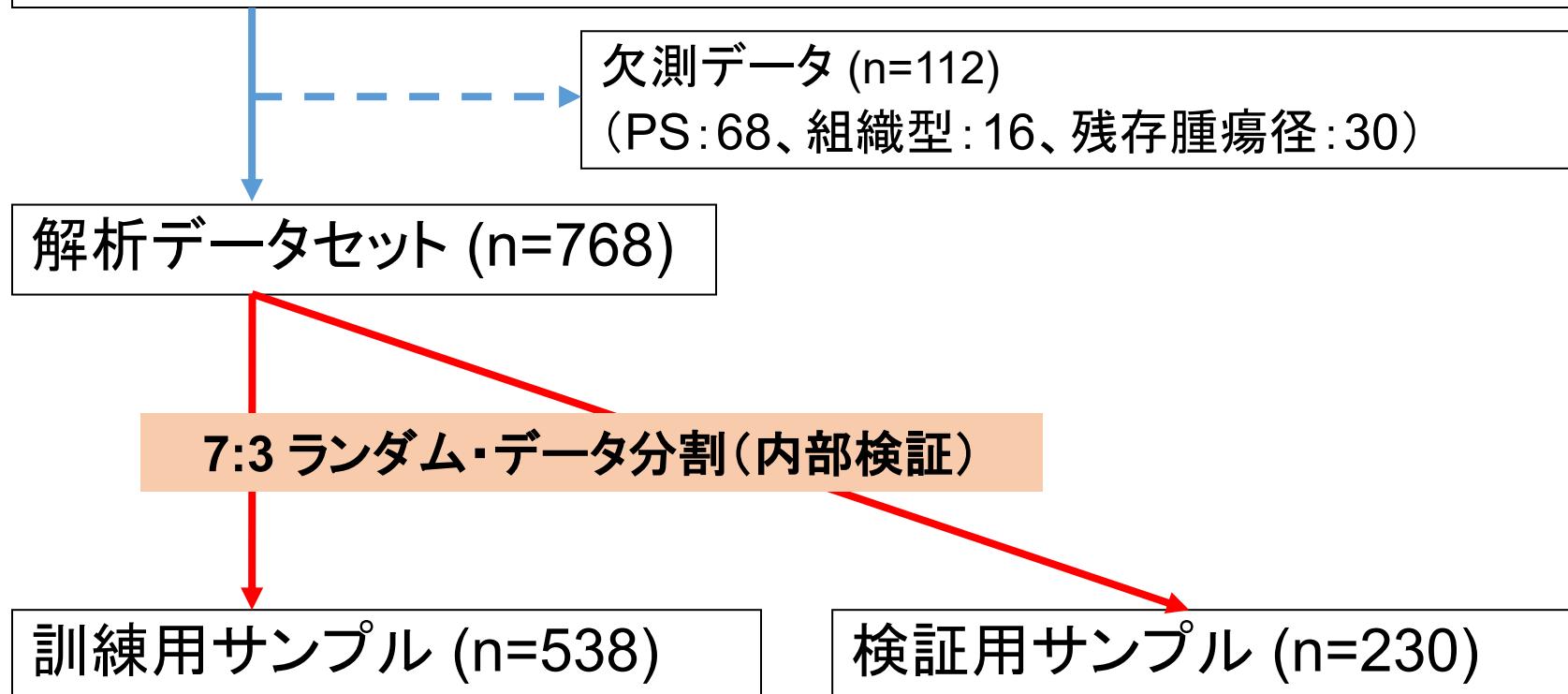
過適合(overfitting)を考慮した性能評価



進行卵巣癌の予後指標

- 対象と方法 -

日本の24施設において1994～2000年に最大限の減量手術を施行された
FIGO進行期IIIまたはIVの進行上皮性卵巣癌患者 (n=880)



最終モデル(訓練用サンプル、n=538)

因子	回帰係数 (対数ハザード比)	Cox比例ハザードモデル		
		ハザード比	95%信頼区間	P値
年齢				
69歳以下		1.00	—	—
70歳以上	0.45	1.57	1.11–2.20	0.010
PS: Performance status				
0		1.00	—	—
1 または 2	0.54	1.71	1.31–2.24	<0.001
3 または 4	0.98	2.67	1.79–3.96	<0.001
組織型				
その他		1.00	—	—
粘液性 または 明細胞	0.49	1.63	1.14–2.33	0.007
残存腫瘍径				
0 cm (microscopic)		1.00	—	—
0.1cm以上	0.94	2.57	1.67–3.95	<0.001

卵巣癌予後指標: PIEPOC

PI (Prognostic Index)

= 1 (if 年齢70歳以上)
+ 1 (if PS 1または2)
+ 2 (if PS 3または4)
+ 1 (if 粘液性あるいは明細胞)
+ 2 (if 残存腫瘍径0.1cm以上)

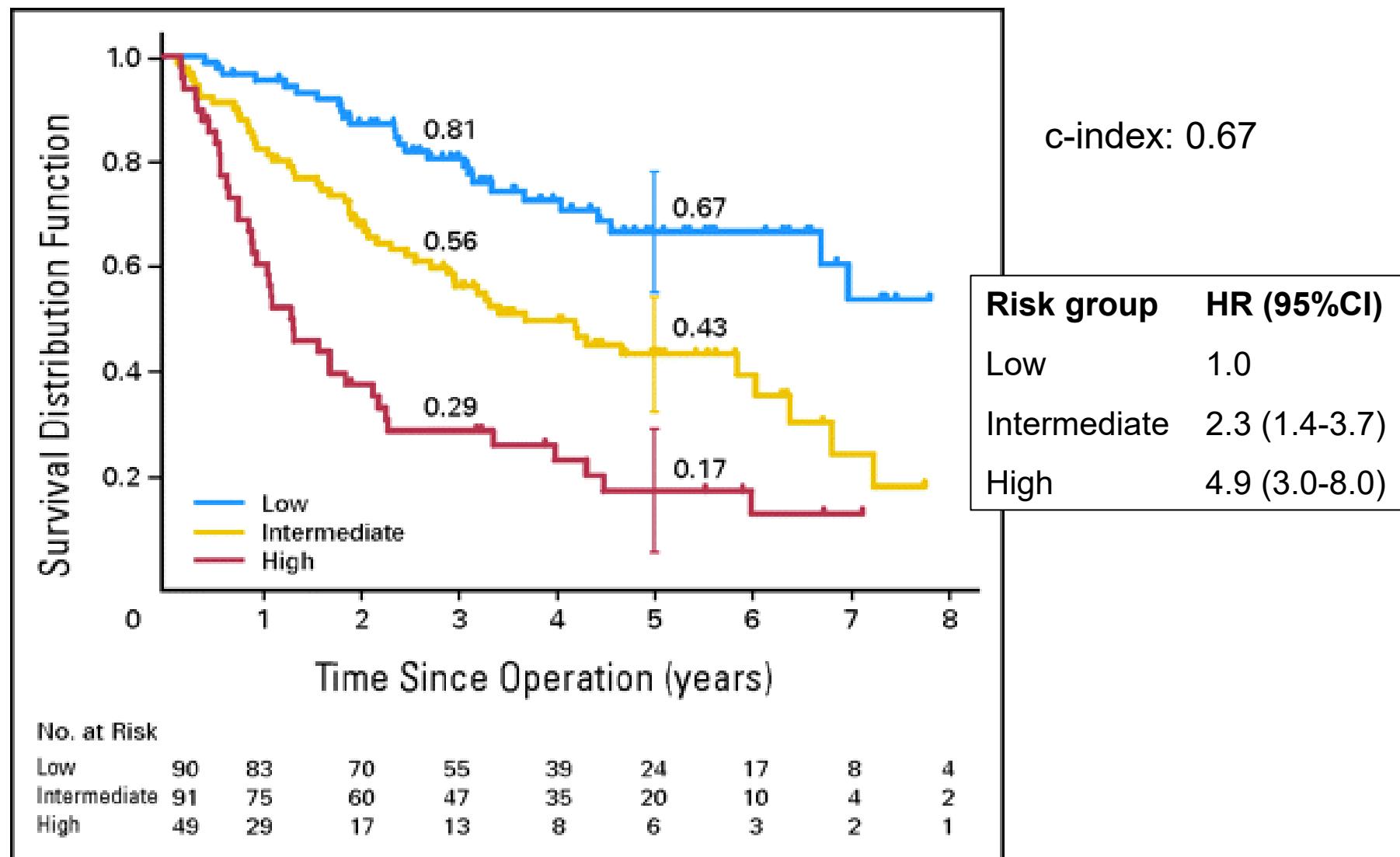
PIEPOC (3 リスク群):

low-risk PI: 0-2

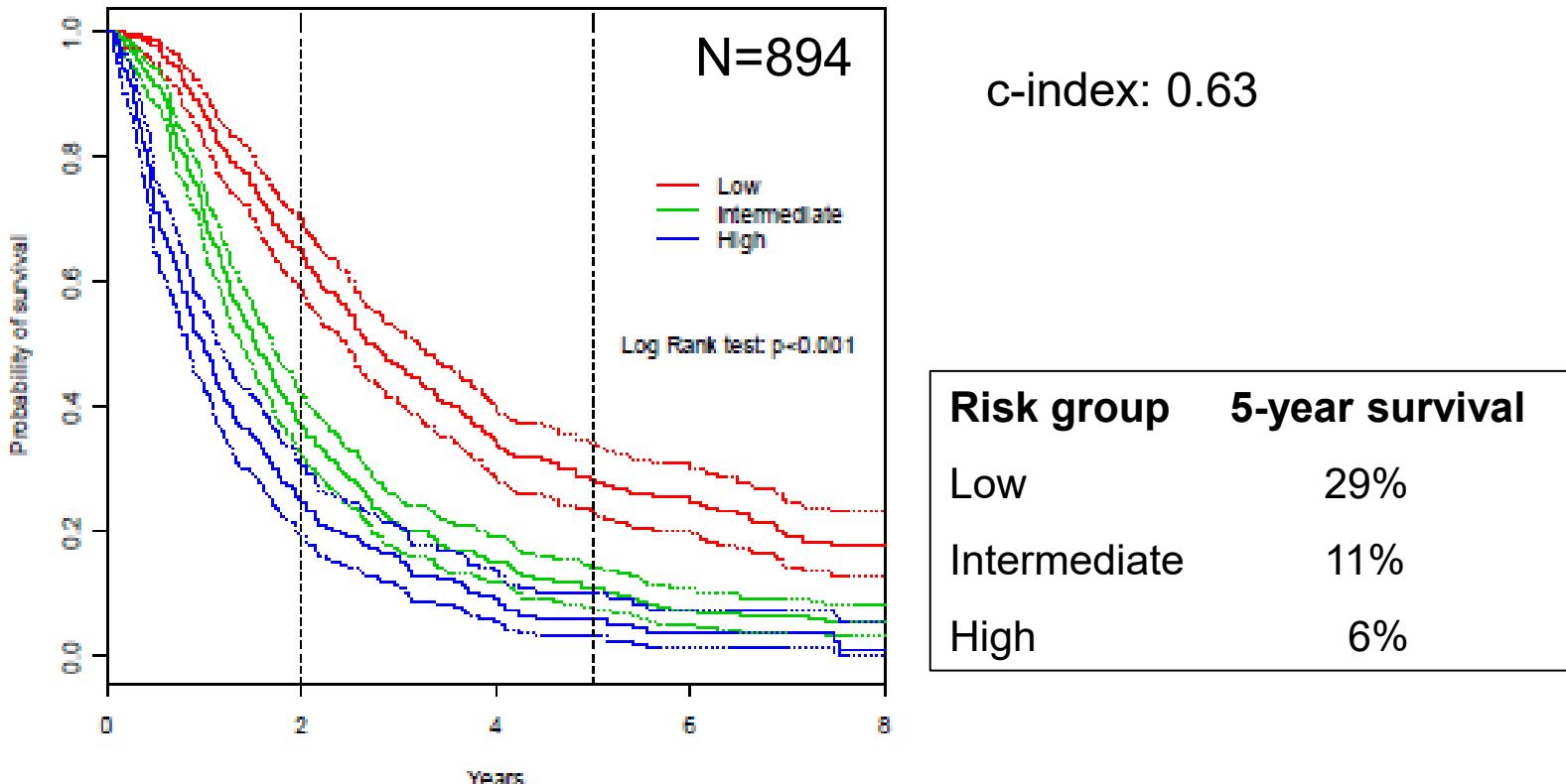
intermediate-risk PI: 3

high-risk PI: 4-6

リスク群別生存曲線(検証用サンプル、n=230)



外部検証(エディンバラ・コホート)



Clark TG, et al. JCO 2007;25:5669-5670

Scoring system: 間質性肺炎合併肺癌

Table 2 Results of logistic regression analysis ($n = 1,022$)

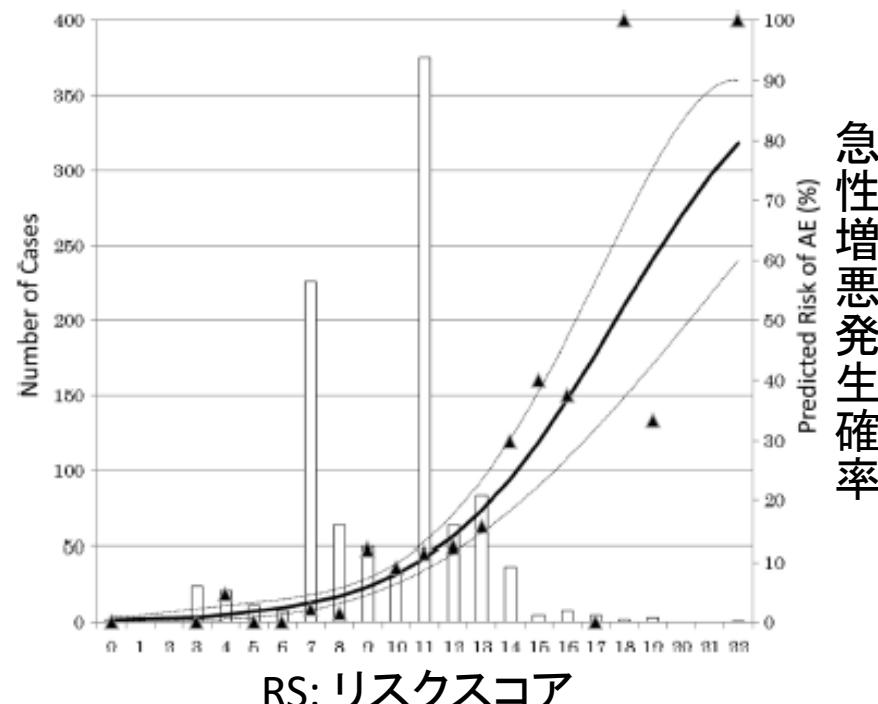
Risk factors	<i>N</i>	AE (%)	Odds ratio	95 % CI	<i>p</i> value
CT findings					
Non-UIP pattern	267	11 (4.1)	1.00	—	—
UIP pattern	755	89 (11.8)	3.37	1.74–6.54	0.0003
Surgical procedures					
Wedge resection	189	8 (4.2)	1.00	—	—
Others	833	92 (11.0)	3.84	1.77–8.35	0.0007
KL-6 (U/mL)					
≤1,000	816	67 (8.2)	1.00	—	—
>1,000	206	33 (16.0)	2.05	1.28–3.29	0.003
Preoperative steroid use					
No	945	83 (8.8)	1.00	—	—
Yes	77	17 (22.1)	2.49	1.27–4.89	0.008
History of AE*					
No	1,005	94 (9.4)	1.00	—	—
Yes	17	6 (35.3)	4.57	1.38–15.21	0.013
Sex					
Female	95	5 (5.3)	1.00	—	—
Male	927	95 (10.3)	2.37	0.91–6.19	0.078
%VC					
>80	857	78 (9.1)	1.00	—	—
≤80	165	22 (13.3)	1.40	0.82–2.41	0.221

UIP usual interstitial pneumonia, CI confidence interval

* History of treated AE prior to the pulmonary resection

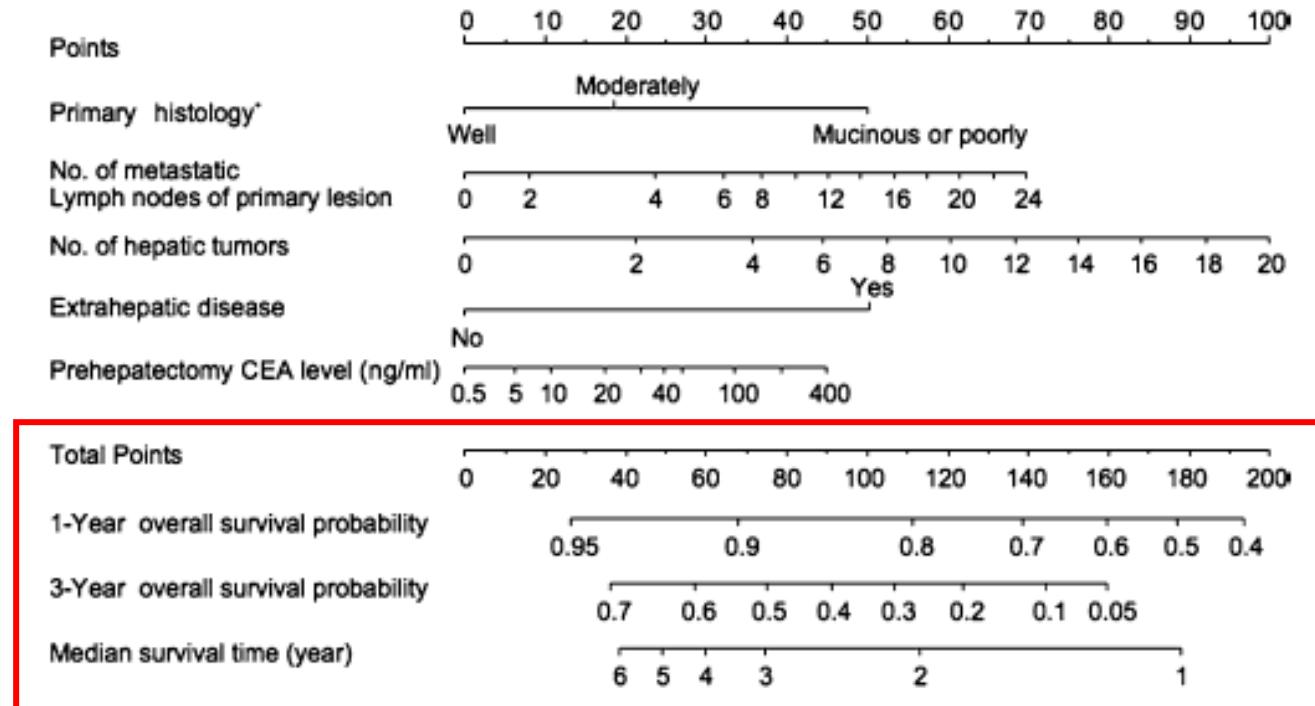
術後の間質性肺炎急性増悪発生リスクを予測

RS = 5 (History of AE: yes) +
 4 (Surgical procedure: others) +
 4 (CT findings: UIP pattern) +
 3 (Preoperative steroid use: yes) +
 3 (Gender: male) +
 2 (KL-6: > 1000 U/mL) +
 1 (%VC: < 80).



Nomogram: 大腸癌肝転移(術前因子)

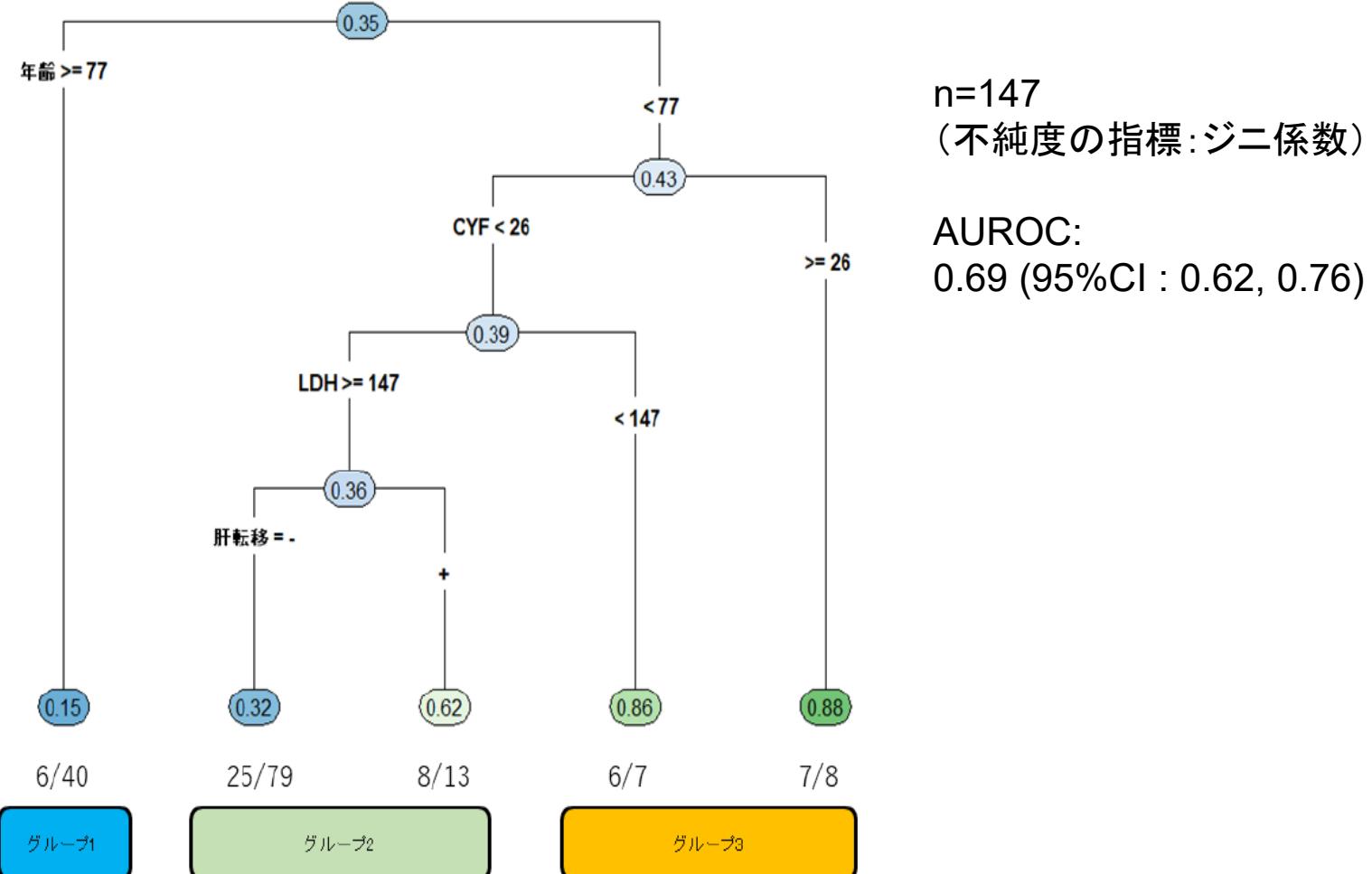
Fig. 2 Preoperative nomogram for survival based on 578 patients with hepatic metastases from colorectal cancer treated with hepatectomy. *Well, moderately, or mucinous or poorly differentiated tumors. CEA, carcinoembryonic antigen



c-index: 0.66

Kanemitsu Y, et al. World J Surg 2008;32:1097-1107

CART (Classification and regression-tree)



Suzuki H, Tamiya M, et al. The predictive marker for detecting T790M from background in EGFR mutation positive stage IV NSCLC patients: HOPE-002. JSMO Annual Meeting 2021.

統計的モデリング

- 確率モデル
- 基本は加法モデル

- 適用場面

- SN比が小さい
- 結果が確率論的
- 標本サイズが小

機械学習

- 確率モデルではない
- 経験的アルゴリズム

- 適用場面

- SN比が大きい
- 結果が決定論的
- 標本サイズが大
- 特に訓練用データが豊富

参考 : Frank Harrell Jr. Musing on Statistical Models vs. Machine Learning in Health Research, ISCB 2020 Keynote Session, 2020.8.26.

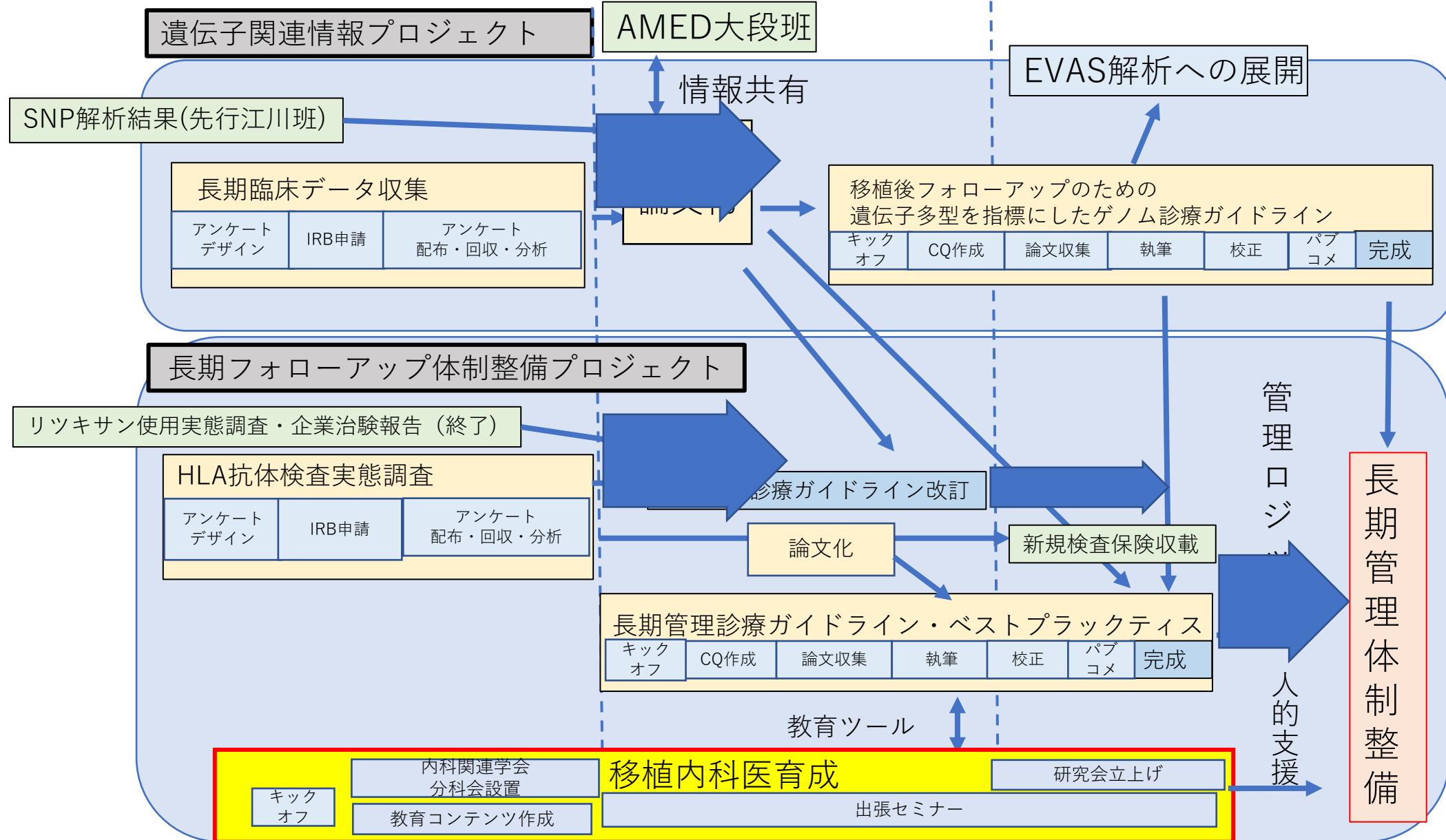
おわりに

- 臨床予測モデルは、臨床にたいへん有用なツールとなり得るが、普及させるには、過適合を考慮したモデルの一般化可能性の評価を行う必要がある
- 機械学習には、かなり大規模な学習データ(数万規模)を要し、診断モデルでの成功例は多いが、予後モデルについての性能向上は未知である

令和2

令和3

令和4

莫大な予算
があれば

機械学習

管理ロジ...
...

長期管理体制整備

人的支援

教育ツール