

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K12716

研究課題名（和文）少数検査データ時のベイズ統計解析による重症度の確率の決定法

研究課題名（英文）The method to determine the probability of disease severity by bayesian statistical analysis in a small number of patient data.

研究代表者

谷川 雅人（Tanigawa, Masato）

大分大学・医学部・教授

研究者番号：90332890

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：少数検査データとしてIgA腎症における生研での組織学的重症度分類で、採取された糸球体数が少ない場合を検討した。IgA腎症は、日本人の慢性糸球体腎炎の約40%を占める重要な疾患で、組織学的重症度分類は、患者の予後や治療方針の決定において重要な役割を果たしている。しかし、腎生検で十分な数の糸球体を採取することは難しく、特に少数の糸球体しか得られない場合には、正確な重症度分類が困難である。本研究では、この問題を解決するために、ベイズの定理を用いた確率的アプローチを採用することによって高い確率で重症度を判断できることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本腎臓学会では、IgA腎症の臨床診断や治療ガイドラインを策定し、重症度判定の際には糸球体数が10個以上を推奨している。本研究で10個以上の症例では、事後確率は85%程度と高く、基準の妥当性を確認した。糸球体数が9個以下の症例では、70%前後と低くなったが、特徴的な分布(例：0/9、9/9など)の場合には95%程度の高い事後確率が得られ、糸球体数だけを採用基準としない方が良いことも示すことができた。このように、少数の糸球体しか得られない場合でも、重症度分類が可能な症例が存在することが明らかとなり、この成果は、IgA腎症の適切な治療選択や予後判定に役立ち、安全な腎生検にも貢献できると考えている。

研究成果の概要（英文）：IgA nephropathy accounts for approximately 40% of chronic glomerulonephritis cases in Japan, underscoring its clinical significance. The histological severity classification of IgA nephropathy plays a crucial role in determining patient prognosis and treatment strategies. However, obtaining a sufficient number of glomeruli in renal biopsy samples is challenging, and accurate severity classification becomes difficult when only a few glomeruli are available. To address this issue, this study adopts a probabilistic approach using Bayes' theorem, demonstrating that it is possible to determine the severity with high probability even with a limited number of glomeruli.

研究分野：生命、健康、医療情報学

キーワード：ベイズ統計 少数検査データ ベイジアンネットワーク IgA腎症 腎生検

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

この研究は、非常につらい検査を受けたにも関わらず、検査結果が患者の治療方針の決定に必ずしも用いられない場合があることに対する、現場の臨床医のなんとか少しでも役に立つデータを得られないかという願いが元になって始まったものである。腎臓に何らかの異常がある可能性が高い時、病理診断の目的で広く用いられている経皮的腎生検では、患者に大きな苦痛と危険性を伴うが、通常1回の腎生検で安全に採取できる糸球体の個数は、160万個あるとされる全糸球体の数個~20個程度である。IgA腎症は日本人の慢性糸球体腎炎の40%程度を示す最も多い腎炎であり、治療法を決定するために日本腎臓学会ではH-gradeからH-gradeの4段階の重症度分類を作成している。しかし、この分類を適用するためには、総採取糸球体が10個以上であることが条件とされているため、採取できた糸球体の数が少ない場合には、注意深く治療方針を決定する必要がある。本研究では、このような、十分な数の試料が得られていない場合においても、重症度を確率的に明らかにし、個別の患者の置かれた状況を考慮した治療を決定できるようにする。IgA腎症以外の疾病に対しても、穿刺吸引細胞診や針生検、外科的生検等の結果についても、今回研究する方法を応用して、病気の進行段階のgradeの分類を行うことができるようにしたいと考えている。

本研究では、まず、IgA腎症について、データを集積して、このデータをベイズ法を用いて病気の進行段階や病態を確率的に解析する方法を確立する。

### 2. 研究の目的

ベイズ法が医療現場にも利用される例も少しずつ出始めているが、ベイズ法では事後確率を算出することになるために、重症度等を一意的に決定することはできず、確率的な結論を出すことしかできない。しかし、採取できた細胞等の数が少なく、確率的にあいまいな結果を出すことしかできない場合でも、悪性度が高い確率が20%の時と80%の時では対応も変わるべきであるし、また、悪性度が50%という結論しか得られないときであっても、それぞれの患者の置かれた環境も考慮しつつ再検査も含めて対応を検討する材料になると考えられる。これまでに、学会や研究会では治療指針を検討するために、これまで述べてきた組織学的重症度に加えて、尿蛋白等の臨床的重症度を併せて検討し、透析療法に至るリスクの分類を行ってきた。しかし、この場合にも、組織学的重症度を精度良く決めるためには、生検において十分な数の糸球体が必要になる。本研究で行う採取数が少ない場合について、決定論ではなくベイズ法を用いることによって確率的に状態を考察する方法は、これまで考えられたことがなく、多忙な現場の臨床医だけでは、問題点を認識しつつも、十分な考察・検討が行われていなかった。今回、経験豊富な臨床医の問題提起に、数学、物理学、統計学、情報科学のバックグラウンドを持つ研究者が解決法と一緒に考えることにより、医療現場で実用可能な情報を提供できる方法を確立する。

また、ベイズ法を用いた解析では、さまざまな種類の病変が含まれる臨床データで、どのような場合に予後が悪くなるのかを検討すると、用いる事前分布が結果に大きく影響を及ぼす。本来、事前分布を考えるためには、検討する必要のあるすべての場合について多くのデータがあることが望まれる。しかし、病変の種類も多く、これらの組み合わせを考えると非常に多くのデータ数が必要となり、現実的には収集は難しい。事後分布を比較し、推定精度や予測精度がどのようになるかを詳細に調べ、実際の事後分布(確率)を明らかにし、病気の進行段階とその確率分布が、各パラメータ群からどのように求められるのかを明らかにする。

### 3. 研究の方法

2000年から2009年の間に、組織学的にIgA腎症と診断された99症例を対象にした。これらの症例の糸球体数は、中央値が12個(範囲8-19個)であり、33症例(33%)では糸球体数が9個以下であった。ベイズの定理を用いる際には、事前分布(prior distribution)の選択が重要であり、この研究では、以下の3つの事前分布を採用しました：

- ・実際の症例に基づく実分布：99症例の実際のデータに基づく分布。
- ・ベータ分布：ベータ関数を用いた分布。
- ・均等分布：すべての症例が均等に分布していると仮定した分布。

これらの事前分布は、以下の基準に基づいて選択した：

- ・実際の症例に基づく実分布：現実のデータに基づくため、最も現実的な事前情報を反映する。
- ・ベータ分布：ベータ分布は、確率変数が0から1の範囲にある場合に適しており、糸球体の病変割合をモデル化するのに適する。
- ・均等分布：すべての可能性を均等に扱うことで、特定の事前情報に依存しない分析を行うための基準として使用した。

事前分布と観測データを組み合わせて、ベイズの定理を用いて事後確率を計算した。具体的には、以下の手順で行った：

- ・データ収集：2000年から2009年の間に、組織学的にIgA腎症と診断された99症例を対象にしました。これらの症例の糸球体数は、中央値が12個(範囲8-19個)であり、33症例(33%)

では糸球体数が9個以下であった。

- ・事前分布の設定：上記の3つの事前分布を設定した。
- ・事後確率の計算：ベイズの定理を用いて、各症例の事後確率を計算し、糸球体数が少ない場合でも高い確率で重症度分類が可能かどうかを検討した。

#### 4. 研究成果

この研究では、糸球体数10個以上を用いた以前の判定の信頼性は91% (74 ~ 98) と高く、糸球体数10個に対する診断基準の妥当性が裏付けられた。ただし、総糸球体数が6で病変数が0の場合など、糸球体数が10以下の場合でも、96%という非常に高い確率でグレード1と判定できた。したがって、たとえ収集された糸球体の数が9個以下であっても、上記の場合と同様に確率は非常に高くなる。これまでの分析では、事前分布はベータ分布を使用して99件の実際の分布に近似していました。ケース数が不十分であることによる近似の影響について、事前情報なしの分布の結果と、99ケースすべてについての事前分布の結果を比較した結果、実際の分布を事前分布として使用した場合、結果の信頼性は中央値で86% (69 ~ 96) であったが、実際の分布をベータ分布で近似すると、信頼性は87% (68-97) で、事前情報がないと仮定してすべてのケースが均等に分布した場合、結果の信頼性はわずかに低くなった (79% [62-92])。したがって、信頼できる事前分布を決定するには、将来的に症例数を増やす必要がある。

日本の集中システムを使用した病理学的分類は、糸球体の数に加えて、糸球体の数と総糸球体数に占める疾患を示す糸球体の割合の組み合わせによって影響を受けると考えられる。オックスフォード分類では糸球体8以上が必要であったのに対し、日本分類では糸球体10以上が必要であるが、これは、糸球体8 ~ 12、13 ~ 17、糸球体18以上に分けた場合、3つのグループ間で病理学的重症度に有意差が認められなかったためである。事後確率判定 (ベイズの定理に基づく) では、診断分類の精度が事後確率と呼ばれる特定の数値で示され、各ケースに関するより詳細な情報が得られる。IgA腎症の組織学的病期分類には糸球体の数にも影響されるいくつかの集中システムがあるため、これは実際の臨床現場で有用な指標である。ただし、この研究にはいくつかの制限がある。第一は、オックスフォードと日本のIgA腎症の病理学的分類は異なる分類体系であるため、比較できなかったこと。第二は、研究デザインにより、病理学および臨床的予後を明らかにするために横断的および縦断的研究が必要であること。第三は、サンプルは単一の施設からのものであり、より大きなサンプルサイズと縦断的研究が必要になることであり、今後、これらに取り組んでいく予定である。

以上に示したように、採取された糸球体の総数は、日本腎臓学会の集中型IgA病理分類体系に影響を与えるが、IgA腎症は、腎生検によって糸球体の数がわずかしか得られなかった場合に診断でき、このような場合、ベイズの定理を確率解析に使用すると、日本腎臓学会のIgA病理学的分類の適用と解釈に役立つことを明らかにした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nakata Takeshi、Tanigawa Masato、Fukuda Akihiro、Shibata Hirotaka	4. 巻 13
2. 論文標題 Histological classification of Japanese IgA nephropathy with a small number of glomeruli using Bayes' theorem	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 18663
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-45734-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究分担者	安徳 恭彰  (Antoku Yasuaki)  (20529797)	大分大学・医学部・准教授   (17501)	
研究分担者	岩城 貴史  (Iwaki Takafumi)  (60416419)	大分大学・医学部・助教   (17501)	
研究分担者	中田 健  (Nakata Takeshi)  (60555142)	大分大学・医学部・助教   (17501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------