

201508012A

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

1 型糖尿病の疫学と生活実態に関する調査研究

<H26 循環器等(政策) 一般-003>

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 田嶋 尚子

(東京慈恵会医科大学 名誉教授)

平成 28 (2016) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告書

- 1 型糖尿病の疫学と生活実態に関する調査研究 田嶋 尚子 …………… 1

II. 分担研究報告書

- 1) 業務データベースを活用した 1 型糖尿病症例の抽出研究 ……中島 直樹 …………… 8
2) 病院データベースを活用した 1 型糖尿病症例の抽出研究 西村 理明 …………… 17
3) 小児慢性特定疾患治療研究事業に登録された 1 型糖尿病症例の疫学的解析
杉原 茂孝、横谷 進、緒方 勤 …………… 19
4) 大阪府下の小児期発症 1 型糖尿病患者の実態 川村 智行 …………… 27
5) 治療・管理、生活の実態に関する調査
菊池 信行、菊池 透、横山徹爾 …………… 30
6) 調査協力率等の実施状況に関する考察 横山 徹爾 …………… 45

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 …………… 55

IV. 研究成果の発表に関する一覧表 …………… 55

V. 研究成果の発表に関するスライド …………… 56

VI. 班会議事録 …………… 64

・全体班会議

第 1 回：平成 27 年 7 月 12 日（日）

第 2 回：平成 28 年 2 月 20 日（土）

・疫学的診断基準、治療・管理と生活実態合同分科会

第 1 回：平成 27 年 11 月 23 日（月・祝）

・疫学的診断基準打ち合わせ会議

第 1 回：平成 27 年 11 月 8 日（日）

第 2 回：平成 27 年 11 月 21 日（土）

・治療・管理と生活実態分科会打ち合わせ会議

第 1 回：平成 27 年 8 月 15 日（土）

第 2 回：平成 27 年 9 月 23 日（水・祝）

第 3 回：平成 27 年 11 月 6 日（金）

研究代表者

田嶋 尚子 東京慈恵会医科大学 名誉教授

研究分担者

雨宮 伸 埼玉医科大学小児科 特任教授
浦上 達彦 日本大学病院小児科 診療教授
岡田 美保子 川崎医療福祉大学医療福祉マネジメント学部医療情報学科 教授
緒方 勤 浜松医科大学小児科 教授
門脇 孝 東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝・内科 教授
川村 智行 大阪市立大学大学院医学研究科 講師
菊池 信行 横浜市立みなと赤十字病院小児科 部長
菊池 透 埼玉医科大学小児科 教授
杉原 茂孝 東京女子医科大学東医療センター小児科 教授
中島 直樹 九州大学病院メディカルインフォメーションセンター 教授
西村 理明 東京慈恵会医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科 准教授
横谷 進 国立成育医療研究センター病院 副院長、生体防御系内科部 部長
横山 徹爾 国立保健医療科学院生涯健康研究部 部長

研究協力者

伊豆倉 理恵子 九州大学病院メディカルインフォメーションセンター
伊藤 善也 富岡中央病院小児科
宇都宮 一典 東京慈恵会医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科
海老名 奏子 横浜市立大学小児科
岡田 朗 岡田内科クリニック
小川 洋平 新潟大学医歯学総合病院小児科
桶田 俊光 赤坂おけだ糖尿病内科
恩田 美湖 東京慈恵会医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科
川浪 大治 東京慈恵会医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科
小池 明美 宮の沢小池こどもクリニック
広瀬 正和 大阪市立大学大学院医学研究科
志賀 健太郎 横浜市大市民総合医療センター小児総合医療センター
野尻 千夏 九州大学病院メディカルインフォメーションセンター
橋村 夏野子 大阪市立大学大学院医学研究科
堀田 優子 大阪市立大学大学院医学研究科
母坪 智行 さっぽろ小児科内分泌クリニック
南昌江 南昌江内科クリニック
宮田 市郎 東京慈恵会医科大学小児科
武者 育麻 埼玉医科大学小児科
森本 彩 森本病院内科
山下 貴範 九州大学病院メディカルインフォメーションセンター

厚生労働科学研究費補助金 (循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策政策研究事業)
総括研究報告書

1 型糖尿病の疫学と生活実態に関する調査研究

研究代表者 田嶋 尚子 東京慈恵会医科大学 名誉教授

研究要旨

本研究の目的は、1型糖尿病の疫学的診断基準を作成し、患者数等の疫学調査を行うとともに、患者の生活実態調査を行い、必要な医療や福祉サービスの改善点を明らかにすることである。以下の二つの分科会に分かれて調査研究を行い、全体および分科会別班会議を9回開催し、連携をとりつつ研究を進めた。

【疫学的診断基準分科会】

平成26年度に作成した1型糖尿病症例の抽出ロジックに基づき、2009～2014年までの6年間の九大病院データベースから抽出された計866名を対象に、専門医によるカルテレビューを行った。精緻化した最終抽出ロジックが1型糖尿病症例を抽出し得るか検証したところ、陽性的中率 (PPV) は80.9%であった。確実な1型糖尿病と専門医が判断し、かつ、九大病院に受診歴がある46症例を用いて検証したところ、感度は87.0%であった。レセプト項目のみに限定したロジックを用いると、PPVは79.9%、感度が84.8%であった。成人1型糖尿病の疫学の実態は不明で、2型糖尿病との鑑別や重症度診断は今後の重要な課題である。糖尿病専門医療機関の外来通院者6,000人以上のレセプト病名等から検討したところ、1型糖尿病は全糖尿病患者のうち6.8%を占めた。

小児慢性特定疾患治療研究事業 (小慢事業) に登録された1型糖尿病 (15歳未満) のデータ (2005～2012年) を解析した。発症率 (/10万人年) は2.25 [男児: 1.91、女児: 2.52]、発症のピークは従来と同様に思春期、有病者数は2,326名で女児が56.0%を占めた。有病率は13.53 (/10万人) であった。年間発症率の増加、国内の地域差、季節変動など詳細な検討は今後の課題である。

【治療・管理と生活実態分科会】

平成26年度に作成したアンケート調査票を、全国33医療施設へ517冊を配布し、332名の自記式質問調査票を回収した。選択基準を満たした254名について解析した。症例の抽出率は79.9%、アンケート調査票の回収率は58.7%であった。平均年齢及び罹病期間は、男性で29.7歳及び20.3年、女性で31.7歳及び22.8年であった。全体の33.8%がHbA1c7%未満であった。1型糖尿病をもつことは、就学・就業、結婚において一般人口の同世代の人と大きな違いはなかった。しかし医療費を大いに負担に感じる患者が46.9%を占めた。

本研究は、わが国における小児・成人1型糖尿病の疫学に関する新知見を提供するとともに、1型糖尿病とともに生きる患者の治療と生活実態を明らかにした。今後とも研究者間で緊密な連携をとり、関連学会である日本糖尿病学会、日本小児内分泌学会、日本医療情報学会の強力な支援のもとに一丸となって、本研究を遂行する。

A. 研究目的

1型糖尿病はインスリンによる治療が必須の稀な疾患で、生活上の困難さを伴う。しかし、国内の有病者数や有病率・発症率、血糖管理・合併症の状況、生活実態に関する統一した見解はない。本研究の目的は、平成26年度の研究成果にもとづき、暫定的診断基準を用いて、より確かな1型糖尿病に関する疫学的知見を集積すると共に、患者の生活実態に関するアンケート調査の結果を取りまとめ、必要な医療や福祉サービスの改善点を明らかにすることである。

B. 研究方法と結果

I. 疫学的診断基準分科会

1. 業務データベースを活用した1型糖尿病症例の抽出研究

平成27年度は、平成26年度に作成した1型糖尿病の疫学的診断基準（暫定案）を作成・修正し、当該症例の抽出アルゴリズムを作成した。1型糖尿病の疫学的診断に用いる基準項目は、①保険病名としての1型糖尿病・インスリン依存型糖尿病、②空腹時血中C-peptide 0.6 ng/mL未満、③ケトアシドーシスの既往、④インスリン治療あり、⑤自己抗体陽性、とした。

九州大学病院の診療業務用データベース（2009～2014年）に登録された約30万人のデータベースから抽出ロジックにより抽出された866名を対象に、専門医によりカルテレビューを実施した。そのうち抽出ロジックで442名が1型糖尿病と推定された。真の1型糖尿病症例、非1型糖尿病症例などを確認し、抽出ロジックの精緻化

を試みて、平成27年度最終抽出ロジックを構築した。さらに、臨床的診断基準を満たす1型糖尿病と専門医が判断し、かつ、九大病院に受診歴がある46症例（ゴールドスタンダード症例）のリストを用いて感度を検討した。その結果、平成27年度最終抽出ロジックを用いた時の陽性的中率（PPV）は80.9%、感度は87.0%であった。このロジックをレセプト項目のみに限定して再抽出し精緻化の修正を試みたところ、平成27年度最終レセプト抽出ロジックとして、PPVは79.9%、感度は84.8%であった。

2. 病院データベースを活用した1型糖尿病症例の抽出研究

成人1型糖尿病の頻度やその実態は、日本のみならず、世界的に見てもほとんど調査されていない。この研究では、6,000人以上の糖尿病患者が定期的に外来通院している都心の大学病院の電子カルテを利用して、レセプトや関連データから確かな1型糖尿病の占める割合を検討した。

抽出された1型糖尿病は6,451名中438名（6.8%）で、その内訳は男性48.2%、平均HbA1c値7.94%、HbA1c7%未満の割合は22.4%であった。これらの数値は、日本における大規模臨床観察研究であるJDCP studyから得られた数値と近似していた。

3. 小児慢性特定疾患治療事業に登録された1型糖尿病症例の疫学的解析

小児慢性特定疾患治療研究事業（小慢事業）に2005～2012年度に登録された糖尿病患者のデータを用い、わが国における小児期発症1型糖尿病（15歳未満）の有病者数、有病率、発症率を算出した。1型糖尿病の定義は、1) 主治医による1型糖尿病の診断、

2) インスリン加療中and/or GAD抗体陽性、とした。1型糖尿病発症後3年以内に登録した人数(補正)を調査し、2010年の発症率を算出した。性別、発症時年齢別、居住地域別、月・季節別に検討し、95%信頼区間は正規分布に近似して算出した。

1型糖尿病(15歳未満)の推定有病者数(名)は2,326 [男児/女児: 991/1,303]、有病率(/10万人)は13.53 [男児/女児:11.35/15.67]であった。発症率は2.25 [男児/女児: 1.91/2.52]で、年齢3区分別発症率は、0-4歳:1.48 [男児/女児:1.31/1.60]、5-9歳:2.27 [男児/女児:1.70/2.78]、10-14歳:3.00 [男児/女児:2.70/3.17]で、どの年齢層も女児で高率であった。13歳時に3.18 [男児(13歳時):3.28、女児(10歳時):3.76]と思春期に高値を認めた。

季節変動をみると、冬から春にかけて多く夏に少なかった。地域別発症率は、北海道:3.37、東北地方:3.07、関東地方:2.20、近畿地方:2.27、九州地方:2.22で、高緯度地域において発症率が高く、地域差がある可能性が示された。

4. 大阪府下の小児期発症1型糖尿病患者の実態

大阪市立大学付属病院小児科外来で行った小慢事業対象患者の実態調査では、小児医療制度使用患者は32%、生保とひとり親の医療支援は5%であった。小慢事業では、治療費の一部自己負担や申請書発行に要する費用の負担など、患者の把握率低下に強く影響する因子が内在しており、今後もその傾向は増強すると予想される。このデータを補完するためにはC-R法の適応が必要であることが確認され、ビッグデー

タの使用が望まれる。

大阪府下における成人した小児期発症1型糖尿病患者の実態調査を行った。糖尿病専門医所属施設(n=250)透析施設(n=50)を經由した患者郵送アンケート調査によった。147名に調査票を送付し、34名から回答を得た(回収率は23%)。

臨床背景は、平均年齢36歳、糖尿病の罹病期間26年で網膜症41%、腎症29%を合併しており、合併症保有率が高率であることが明らかになった。医療施設からの回収率は23%であった。得られた結果は、成人発症1型糖尿病の生活実態調査の際にも有用である。

II. 治療・管理と生活実態分科会

1. 治療・管理、生活の実態に関する調査

平成26年度に作成したアンケート調査票を用いて、治療と管理・教育・就労状況、医療費と年収、婚姻・出産、治療状況などについて調査した。小児インスリン治療研究会が保有する資料から、当該症例を診察している全国の医療機関名を抽出し、そこに所属する医師に対して研究への参加を要請した。患者の経済的負担及び就学・就労への影響等を調査し、医療や福祉サービスの向上に資する解析を行った。

事務局からアンケート調査票647冊が21病院と15診療所に送付され、そのうち517冊が患者に手渡された。患者は自由意思に基づき自宅で調査票に記入し、事務局へ返送した。2016年2月末には、332冊のアンケート調査票が回収された。

解析結果を性別・年齢別に検討したのち、平成22年国勢調査の結果と比較した。さらに1997年に行われた「18歳以上に達した小児期発症インスリン依存性糖尿病患者

者の社会的適応および生活実態についての調査報告」と比較検討した。

国勢調査との検討では、40歳未満の患者では男女ともに学歴、就業率、結婚率は一般人口と同等であった。1997年調査との比較では、合併症は著しく減少していた。しかし、医療費に対する設問では「大いに負担を感じる」との回答が47%と1997年調査の2倍に増加していた。医療費のために治療が不十分であると28%が回答し、HbA1c7%未満は34%に止まった。

2. 調査協力率等の実施状況に関する考察

アンケート調査票を用いた小児期発症抽出率は、拒否率が低く、「協力依頼した人数 C」と「実際の調査票配布枚数 D」の間に大きな解離はないと仮定し算出した。抽出率 $\equiv D(571 \text{ 名}) / A(647 \text{ 名}) = 79.9\%$ だった。回答者(332名)に非対象者69名と、記載不備9名が含まれているため、有効回答数は254名だった。同様に、「実際の調査票配布枚数 D」にも非対象者が含まれていたと考えられ、その人数は不明であるが、少なくとも69名以上であると推定された。従って、本来の研究対象者(適格例)の回収率 $= (332-69) / (517-69 \text{ 以上}) = 58.7\% \text{ 以上}$ 、有効回答率 $= (332-69-9) / (517-69 \text{ 以上}) = 56.7\% \text{ 以上}$ であった。

<倫理面への配慮>

- ヘルシンキ宣言の趣旨に則り研究を遂行し、申請者が所属する東京慈恵会医科大学の倫理委員会の審査を受けた。疫学研究に関する倫理指針(平成25年7月施行)に則って行った。

- アンケート調査などで個人情報扱う場合はその管理を厳重に行い、個人の同定が可能な氏名、生年月日、住所などの情報は解析ファイルでは削除した。臨床データはそれぞれの研究者が所属する医療機関において鍵のかかる部屋で厳重に管理した。

C. 考察

15歳未満1型糖尿病の疫学に関する新知見が得られた。発症率が欧米と比較して著しく低い、女児の発症が多い、思春期に発症の頂値があるなどの知見が得られた。これらは、本邦におけるこれまでのデータと同様である。欧米諸国から相次いで報告されている急激な発症率の上昇(特に乳幼児期発症)、国内の地域差、季節変動については、一定の示唆はあったものの、新規発症例の捕捉率が不明なため、結論を出すには至らなかった。

小慢事業のデータを用いた1型糖尿病の捕捉は、地方自治体による各種の医療補助が開始された2010年までは90%以上と推定される。しかし、その後は、各自治体による個別の医療費助成が行われるようになり、小慢事業への登録状況も地域によって異なるようになった。現時点では、動物の生態を把握するために使用されているC-R法を、1型糖尿病の真の有病者数の推定に用いることも、一つの方法であろう。

わが国には成人1型糖尿病を発症時に登録する制度がない。そこで、有病数の同定のために、データベースから該当症例を抽出するロジックを作成した。さらに、カルテレビュー等により抽出するロジックを数回にわたり精緻化し、陽性的中率、感

度の検証を行った。このロジックは1型糖尿病の検出に有用であることは間違いがない。今後、全国の医療施設での調査を実施するなどにより、成人発症の1型糖尿病患者数を推定できるようになる。

北欧では40歳以上発症の1型糖尿病の発症率は小児期発症の3分の1と推定されており、わが国も同様と予想される。しかし、世界的に標準化された客観的診断基準が策定され、それを用いた患者の抽出がなされない限り、世界中から集められる数値を単純に比較することはできない。また、インスリン依存度の判定や、自己抗体陽性2型糖尿病の除外等、今後の課題も残されている。

生活実態に関するアンケート調査は、調査票項目を詳細に検討して作成し、高い回収率に配慮して施行した。得られた成績は、18年前に行われた同様の調査と比較して、就学・就職・結婚・育児について改善が認められたが、大半の患者が医療費の負担が大きいと答えた。回収率が十分高くない場合は、回答者が全体の集団を代表しているかどうかの検証が必要である。

D. 結論

本研究の成果の多くが、行政に対する具体的な疾病対策の構築、医療体制の改善、費用対効果等へ利活用できることを期待したい。また、1型糖尿病治療ガイド策定に反映させたい。今後とも研究分担者間で緊密な連携をとり、関連学会である日本糖尿病学会、日本小児内分泌学会、日本医療情報学会の強力な支援のもとに一丸となり本研究を遂行する。

E. 健康危険情報 なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- Onda Y, Sugihara S, Yokoya S, et al. Incidence and prevalence of childhood-onset type 1 diabetes in Japan. *Diabetes Care* (in preparation)
- Kikuchi N, Kikuchi T, Yokoyama T, et al. A questionnaire survey on social adaptation and lifestyle of patients with childhood-onset type 1 diabetes over 20 years old. *Pediatric Diabetes* (in preparation)
- Tajima N for T1D study group. Incidence of type 1 diabetes in East Asia. 2016 (in preparation)

2. 学会発表

- Onda Y, Sugihara S, Yokoya S, et al. Incidence and prevalence of childhood-onset type 1 diabetes in Japan: the T1D study. 14th Symposium of the International Diabetes Epidemiology Group (IDEG). December 5, 2015 (Vancouver).
- Tajima N for T1D study group. Japan (Symposium: Diabetes in youth). IDF Congress 2015 Vancouver. December 2, 2015 (Vancouver)
- Kikuchi N, Kikuchi T, Yokoyama T, et al. A questionnaire survey on social adaptation and lifestyle

of patients with childhood-onset type 1 diabetes over 20 years old. 14th Symposium of the International Diabetes Epidemiology Group (IDEG). December 5, 2015 (Vancouver).

- 田嶋尚子 他. 1型糖尿病の疫学と生活実態に関する調査研究. 平成27年度 研究成果発表会. 平成28年1月29日. (東京)

G. 知的財産権の出願・登録状況

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

《班会議の開催》

本研究班は【疫学的診断基準分科会】及び【治療・管理と生活実態分科会】の2つのグループからなり、平成28年2月までに全体班会議、分科会及び打ち合わせ会議を計9回開催した。

<全体班会議>

各研究分担者が持つ本研究に関する情報の共有、研究の進捗状況の報告、そして課題の整理と解決の場として、全体班会議を開催した。以下に日程を示す。

第1回：平成27年7月12日（日）

開催場所：

東京コンファレンスセンター・品川 4階
402会議室

第2回：平成28年2月20日（土）

開催場所：

東京国際フォーラム G棟 604会議室

<疫学的診断基準分科会>

高い感度、陽性的中率を持った疫学的診断基準の策定のため、疫学的診断基準分科会を開催した。本分科会では、平成26年度に策定した暫定的疫学的診断基準を用いて、診療データベースから患者を抽出した。また陽性的中率、並びに感度を検討のためにカルテレビューを行い、診断基準の改訂を検討した。以下に日程を示す。

第1回：平成27年11月8日（日）

開催場所：

東京慈恵会医科大学 田嶋名誉教授室

第2回：平成27年11月21日（土）

開催場所：

Hong Kong Convention and Exhibition
Centre N101 Level 1 ロビー

第3回：平成27年11月23日（月・祝）

開催場所：

東京慈恵会医科大学 田嶋名誉教授室

<治療・管理と生活実態分科会>

平成26年度からアンケート調査の予備調査を開始した。1型糖尿病患者の治療状況、合併症、生活の実態等に関する正確な情報を得るための調査実施手順と分析結果をとりまとめる場として、治療・管理と生活実態分科会を開催した。本分科会では、予備調査をふまえ、アンケート調査票配布先医療機関の選択方法、アンケート調査実施手順の改善点の検討、分析結果について議論した。以下に日程を示す。

第1回：平成27年8月15日（土）

開催場所：

東京慈恵会医科大学 田嶋名誉教授室

第2回：平成27年9月23日（水・祝）

開催場所：

東京慈恵会医科大学 田嶋名誉教授室

第3回：平成27年11月6日（金）

開催場所：

東京慈恵会医科大学 田嶋名誉教授室

第4回：平成27年11月23日（月・祝）

開催場所：

東京慈恵会医科大学 田嶋名誉教授室

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策政策研究事業）
分担研究報告書

業務データベースを活用した1型糖尿病症例の抽出研究

分担研究者	中島 直樹	九州大学病院メディカル・インフォメーションセンター
研究協力者	山下 貴範	九州大学病院メディカル・インフォメーションセンター
	伊豆倉理恵子	九州大学病院メディカル・インフォメーションセンター
	野尻 千夏	九州大学病院メディカル・インフォメーションセンター
	南 昌江	南昌江内科クリニック
	岡田 朗	岡田内科クリニック
	桶田 俊光	赤坂おけだ糖尿病内科

研究要旨

平成26年度の本研究では、九州大学病院の診療業務用データベースを疫学的目的に2次利用し、1型糖尿病推定症例を検出する初期抽出ロジックを開発した。平成27年度には、まず、初期抽出ロジックによる抽出結果から、専門医によりロジックを修正した（平成27年度暫定抽出ロジック）。次に、専門医により提出された、間違いなく1型糖尿病であることを確認した症例リストを入手した。さらに、抽出ロジックにより2009~2014年までの6年間の症例DBから抽出された症例、および疑わしいが最終的に抽出されなかった症例など計866症例を対象に専門医によるカルテレビューを行い、真の1型糖尿病症例、非1型糖尿病症例などを確認し、陽性的中率（PPV）・感度などで表される抽出ロジックの精緻化を試み、平成27年度最終抽出ロジック（PPV80.9%、感度87.0%）とした。このロジックをレセプト項目のみに限定して再抽出し精緻化の修正を試みたところ、平成27年度最終レセプト抽出ロジックとして、PPVは79.9%、感度は84.8%が得られた。

平成28年度以降は、1) 1型糖尿病でインスリン依存を有する症例の抽出ロジックを作成し、2) これらをさらに精緻化する。これらはNDBなどに対して用いることにより1型糖尿病（あるいはインスリン依存状態にある1型糖尿病）の有病率を測定し、その病態を明らかにすることに有用と考えられる。

A. 研究の背景と目的

1型糖尿病は成人後に比して小児期に発症する頻度が高い疾患であるが、1921年にバンティングとベストによってインスリンが発見されて以来、発症急性期に死亡する

ことは急激に減少した。つまり現在では、適正なインスリン治療を継続することにより天寿を全うし得る疾患になったのである。また、近年は成人後発症の1型糖尿病症例の存在も広く認められるに至っている。一方で、一生の間インスリン注射を持続する

ことや、罹病が長期にわたるためにどうしても糖尿病合併症の発症が多いことを含めると、健常人に比べて大きな経済的・心理的・社会的な負担となることは容易に推測できる。例えば、インスリン治療を受ける人の医療費の自己負担分は月額 1.0~1.5 万円といわれている。

小児慢性特定疾患である 1 型糖尿病は、20 歳未満では自己負担分が小児慢性特定疾患治療研究事業により補助されるが、20 歳に達すると同時に補助はなくなる。成人した後の医療費の過度の自己負担や合併症の発症などにより、治療の継続が困難な状況に陥る症例も多いと思われる一方で、これまでに成人以降の 1 型糖尿病の有病率や地域分布、合併症の状況などは方法論が無いため算出できておらず、その実態は不明である。2015 年に、「難病の患者に対する医療等に関する法律」が改正され、指定難病は従来の 56 疾病から 306 疾病へ増加したにも関わらず、1 型糖尿病が指定難病となることは、その不明が故に難しい状況である。

近年、電子化率が 100%に近づいたレセプトデータに加えて、急激に実装されつつある病院情報システムに蓄積した診療データや保険者による特定健診データなどを利用した、データベース疫学とでもいふべき新たな領域が開かれつつある¹⁾。つまり、保健医療（診療）業務で蓄積したデータを 2 次利用して疫学的な目的に利用するものである。例えば厚生労働省と PMDA が推進する「医療情報データベース基盤整備事業（MID-NET 事業）」などがその代表例である。同事業は 10 の協力病院グループの標準的なデータベースから、ある薬剤を投与さ

れた症例群にどのような副作用が発生したか、などを抽出ロジックと呼ばれる計算式を用いて算出する事により、薬剤の副作用を検知する。抽出ロジックで Data Base (DB) から導かれた症例数（この場合は副作用発症者数）が必ずしも 100%正しいわけではないが、専門医などによるカルテレビューにより陽性的中率（Positive Predictive Value : PPV、抽出ロジックにより副作用発生とされた症例の中で、真にその副作用の疾患/症状が発生した率）や感度（真に副作用の疾患/症状が発生した症例の中で、抽出ロジックによって副作用が発生したとみなされた症例の率）を明らかにし、その PPV・感度の前提の下で副作用の検知を試みるものである。このような手法は、薬剤疫学のみならず、データベースを活用した様々な疫学に展開が可能である^{1,2)}。

2 年目となる本研究では、平成 26 年度の 1 型糖尿病抽出ロジックをより精緻化した上で、その修正抽出ロジックを検証する目的で九州大学病院の電子カルテを糖尿病専門医の協力を得て、PPV・感度を測定した。さらに、この成果を九大病院のデータベースに留めずに、今後は 1 型糖尿病の有病率測定に用いることを目的として以下を検討した。

MID-NET 事業とともに厚生労働省が主導するもう一つの医療 Big Data 解析に National Data Base (NDB) 事業がある³⁾。日本で発生する全てのレセプトと特定健診結果を匿名化して収集し、公益目的に解析するものである。そこで、平成 27 年度には病院情報システムからの最適な PPV・感度を持つ抽出ロジックを把握した上で、その

抽出ロジックに用いたデータ項目をレセプト上の項目に限定した場合の PPV・感度も試算する。この抽出ロジック、PPV・感度は、来年度以降に、NDB で 1 型糖尿病有病率の全国における地域、年齢分布調査などを実施する際の算出根拠の基礎となることを期待する。

B. 研究方法

1. 1 型糖尿病の抽出ロジックのカルテレレビュー前修正

平成 26 年度から平成 27 年度前半の本研究班会議の議論を経て、平成 26 年度に開発した暫定抽出ロジックを以下のように暫定的に修正した。

- ・除外薬剤には、SU 剤のみならず、DPP-4 阻害剤、グリニド剤を含める。

- ・1 型糖尿病→除外病名（あるいは除外薬剤処方）の順である場合は、除外するが、逆の場合には、除外しない。

- ・A 集団の条件「a) 主治医による 1 型糖尿病またはインスリン依存型糖尿病の診断名があること」は、「主治医」の定義が曖昧なため、「a) 1 型糖尿病またはインスリン依存型糖尿病の病名情報があること」とする。

- ・A 集団の条件「d) 期間を問わずケトアシドーシスの既往があること」は、調査期間の範囲内で検討する他に方法は無いことから、「d)ケトアシドーシスの既往が病名情報から判明すること」とする。

2. ゴールドスタンダード症例の収集

抽出ロジックの感度を調査するために、複数の糖尿病専門医に、確実に 1 型糖尿病で、かつ九州大学病院に受診歴があると考えられる症例（ゴールドスタンダード症例）のリストの提供を依頼した。

3. カルテレレビュー

九州大学病院の 2009 年 1 月から 2014 年 12 月までの 6 年間の病院情報データベースから以下の症例を検索した。

- ・受診歴のあるもので、病名情報に 1 型糖尿病関連病名があるもの

- ・受診歴のあるもので、病名情報に 1 型糖尿病関連病名はないが、条件 a、b、c の全てが当てはまるもの

- ・受診歴のあるもので、病名情報に 1 型糖尿病関連病名はないが、膵島関連自己抗体が陽性であるもの

- ・受診歴があるもので、上記には含まれないが、提供されたゴールドスタンダード症例に含まれるもの

これら全てをカルテレレビューの対象とした。

電子カルテの参照権限を有する糖尿病専門医 3 名が 2015 年 12 月から 2016 年 2 月にわたり、電子カルテをレビューした。

カルテレレビューの際には、以下を予め病院情報システムから症例毎に出力し、レビューの参考とした。

- 1) カルテレレビュー前の 1 型糖尿病抽出ロジックでは、どのカテゴリーに入るか
- 2) 1 型糖尿病関連病名の有無とその詳細
- 3) インスリン処方の有無と初回処方日
- 4) 基礎インスリンの処方の有無と、その用法、用量
- 5) ケトアシドーシス病名の有無、病名付与日
- 6) 血中 CPR が 0.6ng/ml 以下となった初回日付、および結果値で最終の値
- 7) 自己抗体の有無
- 8) 除外薬剤である SU 剤、グリニド剤、DPP-4 阻害剤の処方回数、最終処方日

- 9) 除外疾患の有無
- 10) 身長、体重、BMI
- 11) HbA1c (NGSP)、血糖
- 12) 尿ケトン体
- 13) 膵移植病名の有無、膵移植病名開始日
- 14) 成長ホルモン製剤の処方の有無
- 15) ステロイド製剤や免疫抑制剤の処方の有無や内容

カルテレレビューに際しては、初診時病歴、サマリー類（入院、外来、手術など）は全て参照することとし、その他、症例に応じて、必要な項目を参照することとした。

参照結果は、1型糖尿病の有無（1; 間違いなく違う、2; たぶん違う、3; 判断不能、4; たぶん正しい、5; 間違いなく正しい、の5段階評価）、インスリン依存性の評価（同様の5段階評価）とし、必要に応じてそれぞれの理由を記載した。

C. 研究結果

1. 抽出ロジック

平成27年度カルテレレビュー前の暫定抽出ロジックは以下となった（表1、2）。

表1. 平成27年度暫定抽出ロジック（カルテレレビュー前）

$$C=A-B$$

$$C+D - (C \text{ AND } D) = 1 \text{ 型糖尿病症例推測値}$$

A、B、C、Dは以下により求める

A 集団：

以下のaからdにおいて、a AND (b OR c OR d) または以下のaに関わらず、b AND c AND d

a) 1型糖尿病またはインスリン依存型糖尿病の病名情報があること

b) インスリン治療を受けていること

c) 一度でも空腹時血中 C-peptide 0.6 ng/mL 未満であること

d) ケトアシドーシスの既往が病名情報から判明すること

4. カルテレレビューの結果による抽出ロジックの修正と、レセプト情報のみによる抽出ロジックの作成

カルテレレビューの結果を分析し、PPV・感度の両方について最も適正と思われる抽出ロジックを導出した。また、1型糖尿病として抽出された症例からインスリン依存性を有する症例の追加抽出ロジックを検討し、PPV・感度を評価した。さらに、1型糖尿病として抽出された症例をレセプト情報のみで抽出した場合のPPV・感度について検討した。

5. 倫理的配慮

本研究は、九州大学医学研究院・観察研究倫理審査委員会で承認された。また、HISデータベースからの抽出に関しては、九州大学病院の情報公開・個人情報保護委員会でも承認された。なお、観察研究として <http://kenkyu.mic.hosp.kyushu-u.ac.jp/mic-kenkyu2/>に公開している。

B 集団および C 集団：

A 集団から B 集団（除外項目、表 2 参照）を除いたものを C 集団とする。但し、1 型糖尿病病名 → 除外病名（あるいは除外薬剤処方）の時系列である場合には、除外するが、逆の場合には、除外しない。

D 集団：

静岡関連自己抗体陽性は単独で、1 型糖尿病の診断根拠とする。従って、1 型糖尿病関連自己抗体である抗 GAD 抗体、抗 IA-2 抗体が陽性であること。ただし、その値は問わない。

表 2. 平成 27 年度暫定除外項目（カルテレレビュー前）

ア) 2 型糖尿病		
2 型糖尿病	20050020 など	E11
イ) 遺伝子異常による糖尿病		
① インスリン遺伝子異常（プロインスリン症含む）		
インスリン異常症	20051142	E168
②HNF4a 遺伝子異常（MODY1）	なし	
③グルコキナーゼ遺伝子異常（MODY2）	なし	
④HNF1a 遺伝子異常（MODY3）	なし	
⑤IPF-1 遺伝子異常（MODY4）	なし	
⑥HNF1B 遺伝子異常（MODY5）	なし	
⑦NeuroDI 遺伝子（MODY6）	なし	
⑧Kir6.2 遺伝子異常（新生児糖尿病）、SUR1 遺伝子異常（新生児糖尿病）		
新生児一過性糖尿病	20065704	P702
新生児糖尿病	20065789	P702
⑨アミリン遺伝子異常	なし	
⑩ミトコンドリア DNA 異常（MIDD）		
MELAS 症候群	20095359	E888
MERRF 症候群	20095361	E888
MNGIE	20095365	E888
ミトコンドリア病	20094357	E888
ミトコンドリア脳筋症	20084786	G713
⑪インスリン受容体遺伝子異常		
⑪-1 インスリン受容体異常症 A 型		
インスリンレセプター異常症	20051138	E13
⑪-2 妖精症（Leprechaunism）		
ドナヒュー症候群	20052440	E348
⑪-3 Rabson-Mendenhall 症候群		
インスリンレセプター異常症	20051138	E13

ウ) その他の遺伝的症候群で糖尿病を伴う事が多いもの		
プラダー・ウィリー症候群	20052978	Q871
ウェルナー症候群	20051268	E348
ウォルフラム症候群	20090166	Q878
セルロプラスミン低下症		
無セルロプラスミン血症	20076755	E830
脂肪萎縮性糖尿病		
先天性脂肪異栄養症	20079720	E881
筋強直性ジストロフィー		
筋強直性ジストロフィー	20059238	G711
フリードライヒ失調症		
フリードライヒ運動失調症	20052895	G111
Bardet-Biedl 症候群		
ローレンス・ムーン症候群	20053756	Q878
エ) 染色体異常を伴う糖尿病		
Down 症候群		
ダウン症候群	20052260	Q909
Turner 症候群		
ターナー症候群モザイク	20052238	Q96
ターナー症候群核型 4 5 X	20052241	Q960
ターナー症候群 4 6 X Y	20052237	Q963
ターナー症候群モザイク 4 5 X	20052239	Q963
ターナー症候群モザイク 4 6 X X	20052240	Q963
X O 症候群	20050408	Q969
ターナー症候群	20052236	Q969
Klinefelter 症候群		
クラインフェルター症候群	20051631	Q984
オ) 妊娠糖尿病		
2 型糖尿病合併妊娠	20083656	O241
妊娠糖尿病	20072937	O244
カ) 除外薬剤内服		
SU 剤内服者、DPP4 阻害剤、グリニド剤		
キ) ステロイド糖尿病	20052128 など	E13
ク) 膵臓摘出後		
膵全摘後二次性糖尿病	20078972	E891
膵性糖尿病	20078965 など	E891

2009~2014年の6年間に九州大学病院に受診歴のある症例DB(約30万症例)から上記の平成27年度暫定抽出ロジック(カルテレレビュー前)により、抽出された1型糖尿病症例数推測値を以下のように求めた。

A集団は、

$[a \text{ AND } (b \text{ or } c' \text{ or } d)] + [b \text{ AND } c' \text{ AND } d] - \langle a \text{ AND } [b \text{ AND } c' \text{ AND } d] \rangle$
=412人 + 25人 - 重複20人=417人であった。

次に、B集団を求めるために、表2の除外項目に該当する集団をA集団から抽出し、C集団を求めた。

C集団=A集団(417人) - B集団(125人) =292人

また、D集団は、抗GAD抗体は200人、抗IA-2抗体は92人で重複例を除くと253人となった。すなわち、

1型糖尿病症例数推測値=C+D - (C AND D) =292人+253人-103人=442人であった。

2. ゴールドスタンダード症例の収集

2名の糖尿病専門医から、ゴールドスタンダード症例リストを入手した。合計60症例であったが、2009~2014年に九州大学病院に実際に受診歴があった症例はうち48名であった。

3. カルテレレビュー

九州大学病院の2009年1月から2014年12月までの6年間の病院情報データベースの検索により、

- ・受診歴のあるもので、病名情報に1型糖尿病関連病名があるもの 760名
- ・受診歴のあるもので、病名情報に1型糖尿病関連病名はないが、条件a、b、cの全てが当てはまるもの 5名
- ・受診歴のあるもので、病名情報に1型糖尿病関連病名はないが、膵島関連自己抗体が陽性であるもの 99名
- ・受診歴があるもので、上記には含まれないが、提供されたゴールドスタンダードにある症例 2名(48名中46名は上記に含まれていた)の計866例が抽出された。

この866全件についてカルテレレビューを行い、平成27年度暫定抽出ロジック(カルテレレビュー前)のPPVを算出した。また、46名のゴールドスタンダード症例を用いて同ロジックの感度を算出した(表3)。その結果、1型糖尿病(E10)病名のみで抽出した場合のPPVは54.7%、感度は100%であった。平成27年度暫定抽出ロジック(カルテレレビュー前)のPPVは74.0%、感度は82.6%であった。

表 3. カルテレレビューの結果による修正抽出ロジック別の PPV、感度

全体の項目で集計	ロジック分類	母数	1型DM		GS	ロジック 推定数	感度	
			ロジック推 定数	1型DM判 定				PPV
(1) 平成27年抽出ロジック(カルテレレビュー前)		864	442	327	74.0%	46	38	82.6%
(2) 自己抗体陽性でも病名・薬剤の除外対象があれば除外		864	313	262	83.7%	46	34	73.9%
(3) 病名・薬剤の除外対象であってもCPR陽性(CPR<0.6ng/ml)であれば除外しない		864	471	342	72.6%	46	40	87.0%
(4) 膵移植病名があればロジック推定に含める		864	457	341	74.6%	46	38	82.6%
(5) (1)に(2)~(4)を加えた場合		864	387	313	80.9%	46	40	87.0%

さらにその結果から、PPV・感度を向上させるために、抽出ロジックの修正を様々な試みた。

平成 27 年度暫定抽出ロジック (カルテレレビュー前) に「自己抗体陽性でも病名・薬剤の除外対象があれば除外」「病名・薬剤の除外対象であっても血中 CPR 陽性

(CPR<0.6ng/ml) であれば除外しない」を足し合わせた場合の感度、PPV を表 3 に示すが、それぞれ、PPV あるいは感度が向上するものの、PPV と感度の関係はトレードオフであった。また、「膵移植病名があればロジック推定に含める」などを足し合わせた場合には感度は変化せず PPV がわずかに上昇した (表 3)。

さらに、これらを全て合わせた場合には、PPV は 80.9%、感度は 87.0%のままにまで向上した。

平成 27 年度の検討では、このロジックを平成 27 年度最終抽出ロジックとした。なお、

平成 28 年度には機械学習などを用いて網羅的にどの項目が真の 1 型糖尿病の予測や除外に最も寄与しているかを調査することにより、さらに PPV・感度を向上する予定である。

また、平成 27 年度最終抽出ロジックに使用しているデータ項目の中からレセプト項目のみで抽出してみたところ、表 4 に示すように PPV は 87.1%であったが感度は 73.9%であった。それをさらに向上するべく、ロジックを追加して検討したところ、薬剤のみで除外を実施する、を追加したところ、PPV は 79.9%であったが感度は 84.8%であった。PPV は 7.2%減少したものの、感度が 10.9%と向上した。レセプト項目に限定し、情報が減少した分、不正確な病名情報の影響が大きく、過剰に除外されていたためであろう。

表 4. レセプト項目のみで抽出した場合のカルテレビューの結果による修正抽出ロジック別の PPV・感度

レセプト項目のみで集計	ロジック分類	母数	1型DM		PPV	GS	ロジック推定数	感度
			ロジック推定数	1型DM判定				
(7)レセプト項目のみで集計、膵移植はロジック推定に含める かつ、薬剤・疾患で除外実施		760	294	256	87.1%	46	34	73.9%
(8)レセプト項目のみで集計、膵移植はロジック推定に含める かつ、薬剤・疾患での除外を実施しない(ロジック推定数が増える)		760	395	293	74.2%	46	40	87.0%
(9)レセプト項目のみで集計、膵移植はロジック推定に含める かつ、薬剤のみで除外を実施する		760	348	278	79.9%	46	39	84.8%

D. 考察・結論

平成 27 年度最終レセプト抽出ロジックは、病院のレセプト DB 上あるいは保険者 DB あるいは NDB でも使用可能である。つまり、NDB を用いた解析で、一定の精度を保ちながらに日本全体の 1 型糖尿病の有病率、地域分布、年代分布、あるいはどのような糖尿病合併症などを併発しているかが把握できることとなる。平成 28 年度には、このロジックを用いて NDB あるいは保険者データで厚生労働省戦略研究の共同研究を実施している満武巨裕氏とともに 1 型糖尿病症例の抽出を試みる予定である。

また、インスリン依存の有無は、今年度のカルテレビューを実施した 866 名に関して既に評価を終えており、平成 28 年度には 1 型糖尿病でインスリン依存に陥っている症例の抽出ロジックを考案する。これをレセプト項目のみのロジックへ落とし込むことにより、NDB 上で一定の精度で、1 型糖尿病でインスリン依存に陥っている症例数などが抽出され、指定難病への申請も可能となることが期待される。

E. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

G. 参考文献

- 1) 伊豆倉理恵子、山下貴範、野尻千夏、野原康伸、安徳恭彰、中島直樹、医療情報データベース基盤事業の本格稼働に向けたデータ検証、第 34 回医療情報学連合大会論文集、2014; 11: 710-713、
- 2) 中島直樹： 国家規模の医療情報データベース事業“MID-NET” 医学のあゆみ、2014; 248(12): 927-928
- 3) 松田晋哉： レセプト情報・特定健診情報によるナショナルデータベース—医療情報化に関するタスクフォースの方向性—、プラクティス、2013; 30: 715-722

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策政策研究事業）
分担研究報告書

病院データベースを活用した1型糖尿病症例の抽出研究

研究分担者 西村 理明 東京慈恵会医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科 准教授
研究協力者 宇都宮 一典 東京慈恵会医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科 教授
川浪 大治 東京慈恵会医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科 講師

研究要旨

小児期に発症した1型糖尿病の頻度は、欧米と比べて日本では著しく低い。我が国では、小児1型糖尿病に関しては児童福祉法に基づいて国が行う小児慢性特定疾患治療研究事業（小慢事業）があり、その実態に関する調査が行われてきた。一方、成人の1型糖尿病の頻度や、その実態はほとんど調査されておらず、欧米においても極めて限られた報告しかない。

本研究は、6,000人以上の糖尿病患者が通院している東京慈恵会医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科外来に通院中の患者を対象に、レセプトデータならびに利用できる関連データを用いて、糖尿病患者における1型糖尿病の頻度を推定し、さらにはその結果を日本におけるコホート研究の結果と比較検討することを目的とする。

A. 研究目的

成人の1型糖尿病の頻度に関しては、世界的に情報が不足しており、欧米においても限られた報告しか存在しない。我が国では、ほとんど調査が行われておらず、その実態は明らかにされていない。

そこで、本研究は、東京を代表する一大学病院における2013年ならびに2014年1～3月に外来を受診した糖尿病患者を抽出し、そのレセプトデータを用いて、1型糖尿病の頻度を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

6,000人以上の糖尿病患者が通院している、東京慈恵会医科大学 糖尿病・代謝・内分泌科の外来通院中の糖尿病患者を対象に、レセプトデータならびに関連して利用できるデータを用いて、通院中の糖尿病患者における1型糖尿病の割合を推定する。

さらに、本研究の値を他の疫学研究と比較し、レセプトデータの有用性と限界について評価する。

C. 研究結果

2013年1～3月に1回以上でも外来受診した患者のうち、レセプト病名に「糖尿病」が含まれていたものは6,327名、レセプト病名に「1型糖尿病」が含まれていたものは、そのうち448名（7.1%）、2014年1～3月に外来に通院した人においてはそれぞれ、6,451名および438名（6.8%）であった。

次に、2014年1～3月に外来を受診した患者の臨床的背景を解析した。レセプト病名に「1型糖尿病」が記載されていた患者の平均年齢は53.8歳、男性は438名中211名（48.2%）、平均HbA1cは7.94%、HbA1c<7%達成の割合は22.4%であった。