

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)

分担研究報告書

大規模レジストリ・大規模臨床試験の分析による合併症予防に有効な標準糖尿病診療

の構築のための研究

2. J-DREAMS

研究代表者 植木 浩二郎 国立国際医療研究センター研究所 糖尿病研究センター
研究分担者 大杉 満 国立国際医療研究センター研究所 糖尿病情報センター

研究要旨

2014年から準備・開始された診療録直結型全国糖尿病データベース・J-DREAMSは2020年3月末で、大学医学部附属病院や地域中核病院を中心に55施設、63,000人以上の登録がある糖尿病データベースである。

本分担研究では、J-DOIT3の本研究・追跡研究の解析結果や、NDBなどとの複数の臨床研究結果、糖尿病データベースとの突合を行うために、多角的に症例データが解析可能であるかを検証した。

糖尿病性腎症・Diabetic Kidney Disease を対象合併症として、横断観察研究、縦断観察研究を行った。J-DREAMS は参加施設・登録症例も増加しており、1型糖尿病患者も多く含む糖尿病症例データベースである。検査結果だけでなく、症例の背景情報が豊富に収集されていることから横断解析、縦断解析のいずれにも用いることが出来ることが示された。

これらの解析を行った経験を元に J-DREAMS をさらに拡充し、データ解析を容易たらしめるべく洗練させることにより、複数の臨床研究結果、糖尿病データベースとの突合を行い得ると考える。

A. 研究目的

糖尿病の治療実態や合併症の状況を定期的に把握することは、現在の診療状況を評価・分析するために必須と考えられる。さらには診療状況や合併症発症の状況把握を経時的・縦断的に行うことで、より問題点の把握が容易になり、改善の求められる点や、さらなる研究が必要な分野が浮かび上がる。つまりは糖尿病診療の実態調査による基礎データを適切にかつ、定期的に取得しておくことは、合併症抑制などアウトカム改善のためによりよい診療指針を決定するために必須である。入力に要する時間や労力の手間、データを収集・分析するなどデータベース研究につきものの障壁を克服する糖尿病診療データベースが求められている。

果などの自動取り込みを行うことで、登録患者数・収集項目・データポイントの増加を容易にし、リアルタイムでの状況把握を行い得るデータベース研究が企画された。国立国際医療研究センター(NCGM)が日本糖尿病学会と共同でおこなっている、Japan Diabetic comprehensive database project based on an Advanced electronic Medical record System: J-DREAMS である。患者の背景情報や日常臨床の状況は、糖尿病標準診療テンプレートを用いて入力し、ベンダーごとの電子カルテの違いを乗り越えるためにSS-MIX2 標準データ格納システムを用いて蓄積され、多目的臨床データ登録システム(MCDRS)を使用してデータ抽出と送信が行われる。

B. 研究方法

データ入力の時間と労力を減らし、投薬や検査結

(倫理的配慮)

J-DREAMS 研究に関しては、国立国際医療研

究センターで倫理承認を受けている。

C. 研究結果

1) 参加施設、症例登録状況

2020年3月末時点で大学医学部附属病院や地域中核病院を中心55施設の参加があり、2016年初頭のデータ入力開始から63,000人を超える症例登録があった。

参加施設に関しては、ホームページで最新の情報を公開している (<http://jdreams.jp/institutions/>)。

2) 合併症に関する解析

研究全体として、J-DOIT3の結果に基づき、J-DREAMSでの治療状況や併存疾患のデータを用いて多種類のデータベースを突合させて最近の糖尿病合併症の発症率を推計し、今後の予測を行う計画である。本研究のJ-DREAMS分担では、糖尿病性腎症・Diabetic Kidney Diseaseの実態解析を行った。

2-1) 横断解析研究1

約36,000人のデータを用いた、横断解析研究の結果を示す。

表1は、観察時のeGFR(ml/min/1.73/m²)が60以上ないし未満に分け、基本的背景因子を要約したものである。

eGFRが60未満の群は、当然予測されることであるが、年齢が高く、罹病期間も長く、尿アルブミンの平均値(アルブミン/クレアチニン比 UACR)が高く、糖尿病網膜症と高血圧症の合併率が高かった。女性と、1型糖尿病が占める割合は逆に低くなっている。HbA1cが低くなっているのは、腎機能が低下した患者で様々な理由から同様の減少が見られており、因果の逆転を見ている可能性が高いと推測している。このようにeGFRを指標に、腎機能低下例の背景情報をまとめると、糖尿病患者においては腎機能低下の理由が単純ではなく、合併症などの危険因子が多様であるだけでなく、腎機能低下に至る病態が多様であることを示唆していると考えられる。

表1:基本要約統計表

全集団・横断観察・eGFR<60と関連する因子
(アルブミン尿の有無にかかわらず)

	観察時 eGFR60以上	観察時 eGFR60未満	p値*
人数 (人)	23629	11532	
年齢 (年)	60.8 ± 14.3	70.5 ± 10.8	<0.0001
罹病期間 (年)	12.3 ± 15.0	17.2 ± 11.2	<0.0001
女性 (%)	10356/23629 (43.8%)	4425/11532 (38.4%)	<0.001
BMI (kg/m ²)	24.90 ± 4.98	24.86 ± 4.34	0.0198
GFR (ml/min/1.73m ²)	82.8 ± 18.5	44.0 ± 13.5	<0.001
HbA1c (%)	7.34 ± 1.28	7.17 ± 1.08	<0.0001
UACR (mg/g Cre)	88.4 ± 340.7	252.3 ± 750.8	<0.0001
1型糖尿病 (人)	2058/23629 (8.7%)	434/11532 (3.8%)	<0.001
糖尿病性網膜症	1656/7930 (20.8%)	1306/3533 (37.0%)	<0.001
高血圧症	4730/9147 (51.7%)	3150/4177 (75.4%)	<0.001
喫煙歴	4520/8533 (53.0%)	1925/3686 (52.2%)	0.453

次に、全集団の中から確実に1型糖尿病の診断がついている症例と、2型糖尿病の症例にわけて解析を進めた。母集団が多数であることと、糖尿病を重点的に診療している施設が集まっていることもあり、1型糖尿病が1400人、この解析には用いられている。図1は、eGFRカテゴリー別・1型と2型の別で糖尿病罹病期間をプロットしたものであり、図2はeGFRカテゴリー別・1型と2型の別で患者年齢をプロットしたものである。

図1:eGFR区分別・糖尿病型別の罹病期間

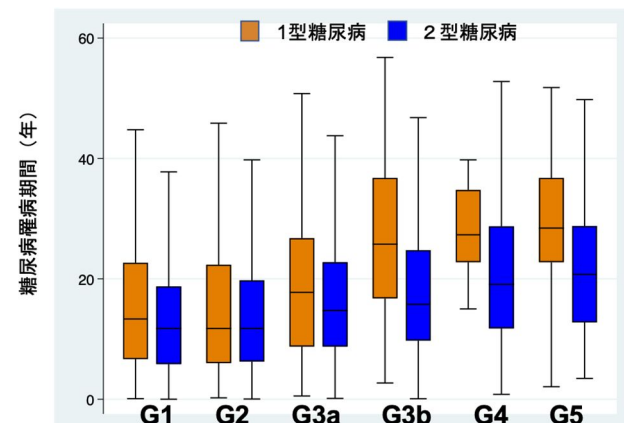


図1から明らかなように、2型糖尿病では糖尿病罹病期間がeGFRカテゴリーが進むと単調に罹病期間が増加してゆくのに対し、1型糖尿病ではG2、G3a、G3bと急峻に罹病期間が延長するが、それ以降のカテゴリーで罹病期間の延長はない。2型糖尿病患者の年齢が高いことから、年齢の寄与も大きいと考えられるが、2型糖尿病では1型糖尿病に比して罹病期間が短くとも腎機能低下例が見られることが推測される。

図2 eGFR区分別・糖尿病型別の年齢

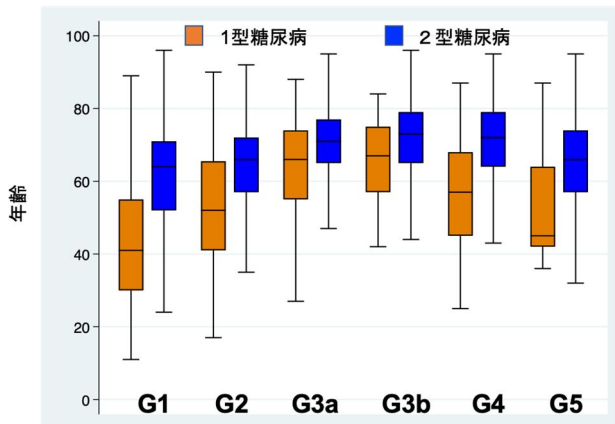


図2で分かることは、まず全ての eGFR 区分で1型糖尿病患者の年齢が若いことである。そして、G3a とカテゴリーが進むまで、1型でも2型糖尿病患者でも年齢は高くなるが、G3b 以降は eGFR 区分が進むと、両病型でむしろ年齢は若くなり、その低下は1型糖尿病で顕著である。この現症の原因を探るべく、横断のみならず縦断解析を試みているが、腎機能が高度に障害される患者は、年齢が若い症例に見られる可能性が高いと言える。これは糖尿病性腎症以外の糸球体腎炎などを合併する率が高いのか、年齢が若い患者で腎機能低下が急速に進む一群が存在するのかを明らかにするのが重要な課題であると考えられる。

2-2) 横断解析研究2

eGFR 区分(G1~G5)と蛋白尿区分(A1~A3)にわけ、クロス集計表を作成した(表2)。

対照的な二群、すなわち尿蛋白は正常であるが、GFR が低下している群(赤線枠)と、アルブミン尿を認めるが、GFR は低下していない群(青線枠)の群間差を解析した。前者は、典型的な糖尿病性腎症の経過を辿らず、腎機能が低下している症例が多く含まれると考えられ、後者は典型的な糖尿病性

表2:横断解析・CKD 区分・クロスチャート

	A1	A2	A3	Total		A1	A2	A3	Total
G1	1188	787	99	2074	G1	57.3%	37.9%	4.8%	100.0%
G2	3277	2336	321	5934	G2	55.2%	39.4%	5.4%	100.0%
G3a	986	1081	267	2334	G3a	42.2%	46.3%	11.4%	100.0%
G3b	245	580	276	1101	G3b	22.3%	52.7%	25.1%	100.0%
G4	37	123	211	371	G4	10.0%	33.2%	56.9%	100.0%
G5	2	20	113	135	G5	1.5%	14.8%	83.7%	100.0%
Total	5735	4927	1287	11949					

	A1	A2	A3
G1	20.7%	16.0%	7.7%
G2	57.1%	47.4%	24.9%
G3a	17.2%	21.9%	20.7%
G3b	4.3%	11.8%	21.4%
G4	0.6%	2.5%	16.4%
G5	0.0%	0.4%	8.8%
Total	100.0%	100.0%	100.0%

	A1	A2	A3
G1	4465	3543	
G2	37.4%	29.7%	
G3a		比較	
G3b	1270	2671	
G4	10.6%	22.4%	
G5			

腎症かつ腎機能が比較的良好な症例を多く含まれると考えた。表3にこの二群の基本情報をまとめた。観察時尿蛋白正常・GFR 低下の群は、年齢が高く、罹病期間が長いという特徴がある。

表3:横断解析・2群比較・基本統計量

	平均 ± SD		
	観察時 eGFR60以上 UACR 30以上	観察時 eGFR60未満 UACR 30未満	p値*
人数(人)	3543	1270	
年齢(年)	62.7 ± 13.7	70.4 ± 9.1	<0.0001
罹病期間(年)	12.7 ± 9.7	14.6 ± 10.3	<0.0001
女性(%)	1391/3543 (39.3%)	503/1270 (39.6%)	0.841
BMI(kg/m ²)	25.51 ± 5.18	24.62 ± 4.11	0.0001
eGFR(ml/min/1.73m ²)	81.9 ± 18.2	50.0 ± 8.2	<0.0001
HbA1c(%)	7.62 ± 1.48	7.16 ± 1.05	<0.0001
UACR(mg/g Cre)	200.9 ± 512.8	12.1 ± 7.3	<0.0001
1型糖尿病(人)	160/2665 (6.0%)	67/938 (7.7%)	0.489
糖尿病性網膜症	339/1194 (28.4%)	93/367 (25.3%)	0.286
高血圧症	908/1395 (65.1%)	310/455 (68.1%)	0.255
喫煙	705/1289 (54.7%)	227/422 (53.8%)	0.778

これらの二群を、年齢(10歳毎)、糖尿病罹病期間(5年毎)、男性、BMI(kg/m²)、HbA1c(%), 糖尿病網膜症、高血圧症、2型糖尿病を説明変数として多重ロジスティック回帰分析に供した。結果を表4に示す。

表4:二群比較・多重ロジスティック解析

	多重ロジスティック解析			p値
	オッズ比	モデル全体の p<0.0001 pseudo R ² = 0.0952 95%信頼区間		
年齢(10歳ごと)	1.720	1.416	2.090	<0.001
糖尿病罹病期間(5年ごと)	1.115	1.021	1.217	0.015
男性である	0.791	0.548	1.141	0.210
BMI(kg/m ²)	1.003	0.961	1.046	0.903
HbA1c(%)	0.774	0.643	0.933	0.007
糖尿病性網膜症あり	0.635	0.418	0.965	0.034
高血圧症あり	0.862	0.590	1.258	0.445
2型糖尿病	0.352	0.175	0.708	0.003

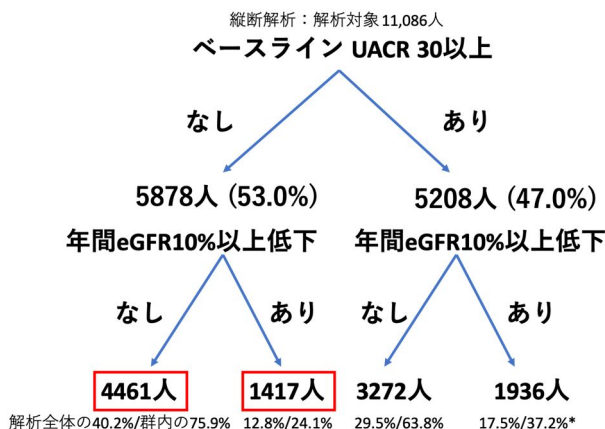
年齢、糖尿病罹病期間は尿蛋白正常・GFR 低下の群の有意な説明因子であるが、HbA1c、糖尿病網膜症、2型糖尿病は、むしろアルブミン尿・GFR 維持例の有意な説明因子であることがわかった。これが示唆することは、網膜症を認めるような典型的な糖尿病性腎

症では、アルブミン尿を認めることが多いと考えることができる。また縦断解析を追加する必要があるが、1型糖尿病の中に尿蛋白正常・GFR低下を認めやすい可能性がある。

2-3)縦断解析研究

J-DREAMS では症例データ入力開始から約4年経過しており、その症例の中から少なくとも360日離れた2時点のeGFRが観測できる症例11,086人を解析した。図3に患者区分を示す。観察当初の尿アルブミン・クレアチニン比(mg/g・Cre以下UACR)が30未満が30以上で群を二分し、観察終了時点で年間のeGFR低下割合が10%未満・以上でさらに二分して、最終的に4群に区分した。

図3：縦断解析の患者最終区分



先の横断解析研究から、尿蛋白を認めぬが、eGFRの低下している群には典型的な糖尿病性腎症の進行とは異なる経過をたどる症例が存在することが示唆されたので、ベースラインUACR30未満群のうち、年間eGFR低下率10%未満・以上の二群を比較した。

表5に示すが、eGFR年間10%低下群は開始時eGFRが高く、観察開始時HbA1cが高く、差は小さいがUACRが有意に大きく、糖尿病性網膜症と高血圧症の合併割合が高かった。

表5：縦断解析・二群比較・要約統計表

	eGFR低下10%未満 平均±SD	eGFR低下10%以上 平均±SD	p値*
人数(人)	4461	1417	
年齢(年)	62.4 ± 13.6	62.2 ± 13.5	0.5252
罹病期間(年)	12.8 ± 9.30	12.5 ± 9.39	0.6124
女性(%)	1826/4461 (42.1%)	607/1417 (42.8%)	0.613
開始時eGFR (ml/min/1.73m ²)	72.3 ± 18.7	76.5 ± 20.4	0.0126
ベースラインHbA1c (%)	7.13 ± 1.00	7.27 ± 1.11	0.008
開始時UAC (mg/g Cre)	11.5 ± 6.9	12.1 ± 7.0	0.0046
1型糖尿病(人)	435/4461 (9.8%)	144/1417 (10.2%)	0.651
糖尿病性網膜症あり	249/4461 (5.6%)	103/1417 (13.8%)	0.02
高血圧症あり	724/4461 (16.2%)	273/1417 (19.2%)	0.008
収縮期血圧 (mmHg)	125.4 ± 14.3	128.4 ± 15.0	<0.001

次に、糖尿病網膜症の有無、高血圧症の有無、2型糖尿病か1型糖尿病を説明変数として、一般化線形モデルを用いてリスク比を計算した。表6に示すように、糖尿病性網膜症あり、もしくは高血圧症ありは、観察開始時に尿蛋白を認めず、eGFR年間低下10%のリスクを上昇させることが判明した。

表6：縦断解析・リスク比

	リスク比	95%信頼区間	p値
糖尿病性網膜症あり	1.23	1.038 - 1.462	0.017
高血圧症あり	1.17	1.044 - 1.311	0.007
2型糖尿病・その他 (1型に対して)	0.96	0.857 - 1.158	0.265

次に、この群でのeGFR年間10%低下の危険因子を同定するために多重ロジスティック解析を行った。表7に調整後オッズ比を示す。年齢(5歳ごと)、ベースラインeGFR高値、収縮期血圧(10mmHgごと)が、eGFR低下の有意な危険因子であることが判明した。

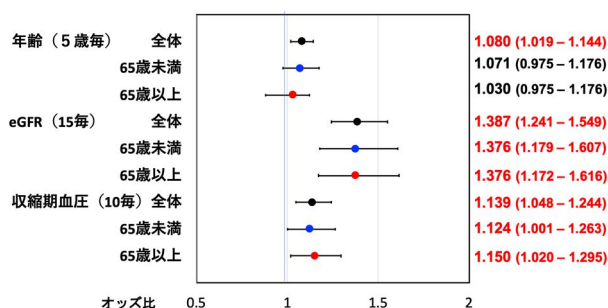
表7：eGFR低下の危険因子・オッズ比

多重ロジスティック解析	オッズ比	95%信頼区間	p値
年齢(5歳毎)	1.080	1.019 - 1.144	0.009
糖尿病罹病期間(5年毎)	0.976	0.911 - 1.045	0.493
男性である	0.921	0.726 - 1.168	0.495
ベースラインHbA1c (%)	1.081	0.964 - 1.212	0.184
ベースラインeGFR (15 ml/min/1.73m ² ごと)	1.387	1.241 - 1.549	0.001
UAC(10 mg/g Creごと)	0.986	0.831 - 1.170	0.867
糖尿病性網膜症あり	1.159	0.792 - 1.696	0.447
収縮期血圧(10mmHg毎)	1.139	1.048 - 1.2437	0.002
2型糖尿病	1.350	0.891 - 2.045	0.157

次に、年齢を65歳未満と以上、ベースラインのeGFRを60未満と以上に層別化し、それぞれの影響を判定した。図4に示すように、年齢で層別しても、ベースラインのeGFRが高いこと、収縮期血圧が高いことは、

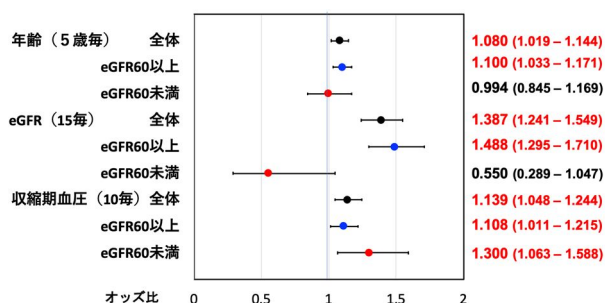
eGFR 低下の有意な危険因子であった。

図4：縦断解析・eGFR 低下の危険因子
・年齢層別解析



さらにベースラインの eGFR60 未満と以上で層別し、それぞれの危険因子の変動を解析した。図5に示すようにこの層別に関わらず、収縮期血圧上昇は eGFR 低下の有意な危険因子であった。

図5：縦断解析・eGFR 低下の危険因子
・ベースライン eGFR 層別解析



層別解析の結果をまとめると、年齢は eGFR 低下の危険因子であるが、そもそも eGFR の推定式に年齢が因子として使われており、年齢上昇は当然のことながら eGFR 低下に結びつく。また観察開始時点の eGFR が高ければ、その後の eGFR の変動が大きくなり得ることを観察したと推測される。しかしながら収縮期血圧の上昇は、層別解析を行っても有意な危険因子であった。

D. 考察

2015 年から準備・開始された診療録直結型糖尿病データベース・J-DREAMS は施設数と登録症例数の増加を見ている。

横断解析1では、多数の1型糖尿病患者を含む糖尿病症例群の解析により、1型糖尿病と2型糖尿病

において、腎機能の低下に異なった影響が見られる可能性が強く示唆される結果であった。さらに eGFR の高低という一軸で、相関因子を同定しようとしても雑多な背景病態が解析結果に反映されることが示唆された。

そこで横断解析2では、eGFR 低下・UACR 正常群と、eGFR 維持・UACR 上昇群という特徴的な二群を比較した。後者に糖尿病性網膜症合併例、2型糖尿病が多いことが示唆された。

さらに縦断解析研究では、ベースラインに尿蛋白(微量アルブミン尿)を認めない群で、eGFR が低下するかどうかに着目し、その危険因子の同定を試みた。リスク比の計算や、多重ロジスティック解析、さらにその後の層別解析によって、高血圧症、ないし収縮期血圧の上昇が eGFR 低下の危険因子であることが判明した。

E. 結論

糖尿病腎症・DKD の解析結果を提示した。J-DREAMS は参加施設・登録症例も増加しており、1型糖尿病患者も多く含む糖尿病症例データベースである。検査結果だけでなく、症例の背景情報が豊富に収集されていることから横断解析、縦断解析のいずれにも用いることが出来ることが示された。

これらの解析を行った経験を元に J-DREAMS をさらに拡充し、データ解析を容易たらしめるべく洗練させることにより、この厚生労働省科学研究費補助金による研究で予定されている J-DOIT3 の結果や、NDB との突合解析に用いることが出来ると思う。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ishii M, Miyo K, Sugiyama T, Ohsugi M, Ueki K. Development of Patient State Model to Overview Clinical Registry Database. Stud Health Technol Inform. 2019;264:1492-1493.
2. Yoshida Y, Kashiwabara K, Hirakawa Y, Tanaka T, Noso S, Ikegami H, Ohsugi M, Ueki K, Mita T, Watada H, Koya D, Mise K, Wada J, Shimizu M, Wada T, Ito Y, Narita I, Kashihara N, Nangaku M, Matsuyama Y.

Conditions, pathogenesis, and progression of diabetic kidney disease and early decliner in Japan. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Mar;8(1). pii: e000902. doi: 10.1136/bmjdr-2019-000902.

2. 学会発表

1. 植木浩二郎 大規模レジストリーJ-DREAMS がもたらす 1000 万通りの糖尿病治療第 30 回日本医学会総会 2019 中部 シンポジウム 2019 年 4 月 28 日 名古屋市
2. 植木浩二郎 J-DREAMS にみる日本人 DKD の実態 第 62 回日本腎臓学会年次学術総会 学会主導企画 2019 年 6 月 21 日 名古屋市
3. 植木浩二郎 糖尿病専門医から見た DKD の実態 第 62 回日本腎臓学会年次学術総会 学会主導企画 2019 年 6 月 22 日 名古屋市
4. 植木浩二郎 糖尿病から見た DKD:その課題 第 39 回医療情報学連合大会・第 20 回日本医療情報

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H 参考文献

なし

学会学術大会 学会共同企画 2019 年 11 月 22 日 千葉市

5. 植木浩二郎 1000 万通りの個別化医療を目指して 第 57 回日本糖尿病学会中国四国地方会 特別講演 2019 年 12 月 7 日 徳島市

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 参考文献

J-DREAMS のデザイン等に関する論文
Sugiyama, T., Miyo, K., Tsujimoto, T. *et al.* Design of and rationale for the Japan Diabetes compREhensive database project based on an Advanced electronic Medical record System (J-DREAMS). *Diabetol Int* 8, 375–382 (2017)