

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

標準的糖尿病診療体制の構築のための研究

1. J-DOIT3

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	野田 光彦	国際医療福祉大学 市川病院
	岡崎 由希子	東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科
	笹子 敬洋	東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科
	三宅 加奈	東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科

研究要旨

J-DOIT3 (Japan Diabetes Optimal Treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular diseases)は厚生労働省の戦略研究の一環として開始となった臨床試験である。全国81の糖尿病専門施設で2540例を8.5年間追跡した結果、ガイドラインより厳格な多因子介入を行なうことによって、心血管イベントを19%、うち脳血管イベントを58%、また腎症イベントを32%抑制したことを報告した。加えて介入終了後の追跡研究を継続中である。

本分担研究では介入期間中のサブ解析として、①心筋梗塞や死亡の抑制の観点からは、HbA1c 6.5%未満を目指す治療が、また脳卒中の予防の観点からは、LDL-コレステロール 80mg/dL 未満を目指す治療が推奨されうること、②網膜症予防の観点からも、血糖コントロールの改善と低血糖の予防が重要であるが、治療開始後早期に1%を超えるようなHbA1cの低下は、逆に網膜症の発症につながりうること、③インスリンやSU薬のみならず、グリニド薬によっても低血糖のリスクが上昇することが示され、また④血糖コントロールに加えて、糖尿病に対する注射薬による治療がQOLに影響を及ぼすことも示唆された。

加えて追跡研究では、当初予定した5年間の研究期間が終了し、その解析に向けたデータ固定を慎重に進めてきたが、ようやくその準備が整いつつある。本試験のような厳格な多因子介入の効果を、生命予後も含めて長期的に明らかにすることはますます重要となっており、引き続きデータの解析と収集を、質を保ったまま継続していきたい。

このような糖尿病専門施設において臨床試験の形でなされてきた過去15年に及ぶ治療が、合併症や有害事象に及ぼす効果を評価することで、最適な2型糖尿病治療を考える上で、日常臨床に直結する多くのエビデンスと、本厚労科研で扱う他のデータベースでの検証に値する仮説が得られているものと考えている。

A. 研究目的

糖尿病の良好な管理により合併症を予防することは、寿命の延長とQOLの維持につながることを期待されるが、その医療費とのバランスについても検討したうえでの標準治療の策定についての研究は、これまでなされてこなかった。これを明らかにするためには、まず合併

症予防のための有効な治療法を確定させる必要がある。

糖尿病専門施設における臨床試験においては、糖尿病の各種血管合併症の発現頻度や、その危険因子の治療状況、或いは薬剤の処方状況について、長年に亘るデータの集積がなされており、その詳細を解析

することで、新たなエビデンスや、検証すべき仮説を得ることを目指す。

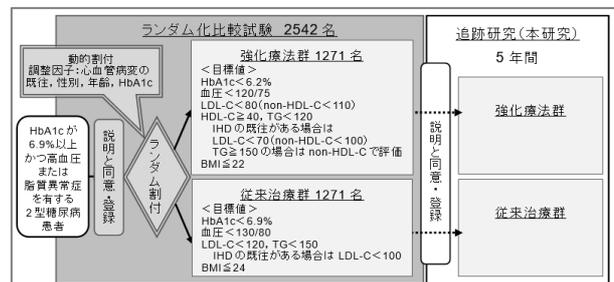
B. 研究方法

我々はこれまで、厚生労働省の戦略研究の一環として開始となった臨床試験 J-DOIT3 (Japan Diabetes Optimal Treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular diseases) を進めてきた。この臨床試験では、全国 81 の糖尿病専門施設で 2540 例を 8.5 年間追跡し、ガイドラインより厳格な治療を行なうことによって、心血管イベントを 19%、うち脳血管イベントを 58%、また腎症イベントを 32% 抑制したことを報告した (Lancet Diabetes Endocrinol 5: 951-964, 2017)。すなわち、J-DOIT3 における強化療法は、日常臨床下で実現し得る現在最も合併症抑制に有効な治療法と考えられる。

本研究班においては、追跡 1 期 (2016 年 4 月から 2021 年 6 月まで) の主解析、すなわち強化療法による糖尿病の様々な合併症に対する抑効果の解析を、研究協力者である生物統計家 (京都大学・石塚直樹) と共に進める。並行して追跡 2 期 (2021 年 7 月から 2026 年 6 月まで) のデータ収集を継続し、これにより合併症の発症に加え、HbA1c や 血圧、脂質といった危険因子の管理状況や使用薬剤について、より長期の変遷も明らかとなることが期待される。5 年目調査においては認知機能や QOL の評価を行なったが、6 年目調査では ADL の評価も行なう。また介入期間中、及び追跡 1 期のデータを用いたサブ解析として各イベントや有害事象・探索的評価項目の危険因子や治療との関連を、より長期的な観点から解析する。前者は死亡、心筋梗塞、脳卒中、腎症、網膜症、下肢切断などを含む一方、後者としては従来からの骨折・低血糖に加え、悪性新生物などを想定しており、また COVID-19 を含む肺炎を収集データに加えている。並行して認知機能・QOL・ADL の観点から、2 型糖尿病に対する厳格な多因子介入が健康寿命に及ぼす影響を明らかにする。〔研究成果申告書から〕

並行して、介入終了後の追跡研究として、当初予

定した 5 年間 (追跡 1 期) が 2021 年 6 月に終了した。加えてより長期的なデータを得るために、研究期間を更に 2026 年 6 月まで 5 年間延長し (追跡 2 期)、計 10 年間追跡する方針としている。2016 年 4 月の開始以降、1 年ごとに調査期間を設けており、本事業期間中の 2022 年 4-6 月に 6 年目調査、2023 年 1-6 月に 7 年目調査、2024 年 1-6 月に 8 年目調査、2025 年 1-3 月に 9 年目調査を行なう。これらのデータ収集が円滑になされるよう進捗管理、並びに参加施設の環境整備とモニタリングを進める。



(倫理的配慮)

本 J-DOIT3 研究については、財団法人日本糖尿病財団が設置する中央倫理委員会にて承認を受けている。

C. 研究結果

【1. J-DOIT3 介入研究のサブ解析】

2 年目までに予定していた、各危険因子と各種イベント発症率の関連、網膜症の危険因子、QOL に影響を及ぼす因子について、解析自体はほぼ完了し、現在論文投稿直前、ないしその準備がほぼ整った段階にある。

(1) 各危険因子の治療状況と各種イベントの発症率との関連に関する解析

介入試験における統合的な治療のうち、どの危険因子の治療が、どの血管合併症に、どのような影響を及ぼしたかを明らかにするため、各危険因子の updated mean (介入開始からその時点までの平均値) に着目して解析を進めてきた。

令和 4(2022)年度のうち主な解析は終了しているが、得られた結果を論文として正確に発信するため、令和 5(2023)年度はその臨床的意義についても慎重

に検討を重ねてきた。

一連の結果から得られる結論の1つとして、HbA1cにいわゆるJカーブ効果、すなわちHbA1cが低下するにつれて合併症の発症が増加するような現象は認められなかったことが挙げられる。具体的にはHbA1c 6.5%未満を目指す治療が、特に心筋梗塞や死亡の抑制につながる可能性が示された。またLDL-コレステロールは、特に脳卒中の予防の観点から重要であり、その目標値は対照群である従来治療群における120mg/dLより厳しい、80mg/dLとする治療が有効であることが示唆されたものと推測された。

以上のような議論を念頭に置いた形で、論文執筆もほぼ完了しており、令和6(2024)年度早々に論文投稿の予定である。

(2) 網膜症の発症に影響を及ぼす治療・危険因子の同定

介入試験において、強化療法の網膜症イベント(網膜症の発症・進展)を14%有意に抑制したこと、また網膜症の発症には血糖コントロールが重要であること、並びに低血糖の報告が一度でもあった症例においては網膜症イベントのリスクが上昇していたことを、これまでに明らかにしてきた。更に糖尿病に対する治療の指標として、介入1年時点でのHbA1cに着目したところ、HbA1cと網膜症の発症は正に相関し、明らかな閾値は認められないことを見出してきた。

今年度は加えて、厳格な血糖コントロールと低血糖の回避が両立できるか否かについて、更なる検討を行った。低血糖を起こした症例と起こさなかった症例に分けて、登録時、並びに介入1年時点のHbA1cを解析したところ、いずれも差が見られない(登録時:低血糖なし8.0%,同あり8.1%;1年時点:同なし7.1%,同あり7.1%)という結果であった。ただ登録時から1年時点までの間にHbA1cが1%以上低下した症例では、そうでなかった症例に比べて、低血糖を起こした割合が僅かながら、しかし有意に高いことが明らかとなった(低下幅1%以上37%,同1%未満31%)。

以上のデータまでを含める形で、論文執筆もほぼ完

了しており、令和6(2024)年度早々に論文投稿の予定である。

(3) QOLに影響を及ぼす治療の同定

これまでの解析から、強化療法群において、DTSQで評価した治療満足度は有意に上昇し、PAIDで評価した糖尿病による負担感についても低下がないこと、またDTSQは血糖コントロールと相関する一方、血圧・脂質・体重のコントロールとは相関しないことを、既に明らかにしていた。

これまで得られているデータを踏まえて論文化を進めてきたが、血糖コントロールが主に食事・運動療法といった生活習慣改善によってなされた場合と、内服薬および注射薬の追加・増量によってなされた場合で、治療満足度や負担感に及ぼす影響が同様ではない可能性がある可能性について、付加的な検討を行なった。その結果、少なくとも一部の患者においては、注射薬を使用することが満足度を低下させ、糖尿病に対する負担感情を増加させることが分かった。

以上の内容までを含める形で、論文投稿の準備を進めている。執筆も概ね完了しているが、負担感の指標であるPAIDと、治療満足度の指標であるDTSQについて、それぞれ別の論文とすることも、選択肢の1つとして検討中である。

(4) 低血糖に影響を及ぼす治療の同定

これまでの解析により、強化療法群で低血糖が多かったことや、薬剤のうちインスリンとSU剤が低血糖のリスクを上昇させたこと、上記の網膜症を除けば大血管症や腎症との関連は認められなかったことなどを既に明らかにしてきた。

今年度は(2)に記載した通り、血糖コントロールやその改善と低血糖のリスクとの関連についても解析を進めてきた。加えて、介入1年時点までにインスリンなしSU剤による治療を受けた症例とそうでない症例で低血糖を起こした割合を比較したところ、前者で大幅に高いことが明らかとなった(治療あり44%,治療なし20%)。

更に、インスリンと SU 剤による低血糖リスクの上昇が、グリニド薬にも当てはめられるかの解析を加えた。グリニド薬は SU 薬と同様、血糖非依存性のインスリン分泌促進系であるが、その投与によっても低血糖のリスクはやはり上昇することが明らかとなった。

以上の内容で、論文投稿に必要なデータが整ったものと考えている。

【2. J-DOIT3 追跡研究の解析と進捗管理】

J-DOIT3 追跡研究は 2016 年 4 月から開始となり、全国 75 の糖尿病専門施設で、介入期間中の死亡・脱落などを除き、同意の得られた 1730 例が登録された。

令和 3(2021)年 1 月から 6 月の間が 5 年目調査期間であり、この時点までの追跡研究 1 期のデータが固定でき次第、データセンターに出力を依頼し、引き続いて主解析を行なう予定である。このような介入終了後の追跡研究を行なう意義と期待される成果について、これまで報告された複数の臨床試験の結果も踏まえて考察し、論文発表を行なった。また追跡研究 2 期も継続しており、2023 年度末時点で 7 年が経過している。

(1) J-DOIT3 追跡研究 1 期のデータ固定

特に今年度は追跡 1 期のデータ固定に向けて、各参加施設に対して EDC 上での定期調査の入力とクエリへの対応を定期的に依頼した。その結果令和 4 年 8 月頃までにほぼ全ての症例において必要な入力が完了した。

一方で後述のモニタリングなどで、一部症例についてデータの不備などが見付き、施設側への修正の依頼などを慎重に進めてきた。必要な事例においては、研究事務局が中央倫理委員会に対して報告を行ない、見解を得ると共に、参加施設の研究責任医師に依頼して、同様に施設内倫理委員会への報告や見解の確認を進めた。データの最終的な固定は、令和 6(2024)年 9 月頃となる見込みである。

(2) J-DOIT3 追跡研究 1 期の主解析

上述の通り、令和 3(2021)年 6 月までの追跡研究 1 期のデータが固定でき次第、データセンターに出力を依頼し、引き続き介入研究と同様の主解析を行なう予定である。具体的には、強化療法群と従来治療群の間で、HbA1c、血圧、脂質などの危険因子や、主要評価項目などの発症に差があるかを検討する。2016 年までの介入期間中は強化療法群において、危険因子の治療状況は有意に良好で、また血管合併症の発症についても一定の抑制効果が見られたが、これが介入終了後の 5 年間でも保たれているのか、或いは差が縮小・消失しているのかを明らかにする方針である。

(3) J-DOIT3 追跡研究の進捗管理

本事業開始時は 6 年目の調査期間(令和 4 年 1 月 1 日から令和 4 年 6 月 30 日までの半年間)に入っており、引き続き 6 年目の定期調査を継続し、危険因子の治療状況や投薬内容、及び各評価項目に該当するイベントの有無などについて、EDC 上で各参加施設から情報を収集した。令和 4(2022)年度末時点で、定期調査の EDC 入力は 85%以上の症例で完了している。また各症例における調査実施の有無の確認、調査項目の入力の促進、並びに入力されたイベントデータのクリーニングを進めた。

一方、6 年目調査項目には、ADL も含めた評価のために DASC-8 が含まれている。本事業開始後に、EDC 上での収集が可能となるようシステム改修を完了したが、6 年目調査が実施された症例のうち 9 割近くで、DASC-8 の結果の EDC 入力が完了している。

また心筋梗塞、脳卒中、腎症、網膜症といったイベント報告については、追跡 2 期に入ってから、2023 年 12 月 1 日までに、延べで以下件数のデータが送信された。(大血管:231 件、腎症:923 件、網膜症:519 件)

令和 6 (2024)年 2 月から 3 月にかけて、それぞれのエンドポイント判定委員会に諮る方針とした。個々のイベント報告については、この委員会における審議に足

る水準が求められるため、追跡 1 期に引き続き、クリーニングが必要であり、令和 4(2022)年度後半から令和 5(2023)年度にかけてこれを行なった。

死亡のイベント報告についてはエンドポイント判定委員会の審議対象ではないが、参加施設からの報告についてクリーニングを行い、67 件が 2023 年 12 月 1 日時点でクリーニングが完了し固定された。

クリーニングの対象外となる報告、及び参加施設からの返答が得られなかったもの等を除き、クリーニングを完了した 259 件(大血管症イベント 50 件、腎症イベント 168 件(160 例)、網膜症イベント 41 件(33 例))について、予定通り開催されたエンドポイント判定委員会において、1 例ずつ判定を受けた。一方でこの委員会において保留となったものや、委員会以降にイベント報告がなされたものについては、次回の判定委員会(開催時期未定)に諮る予定である。これに向けて、定期調査の検査値などからイベント基準に該当するものと考えられる一方、実際にはイベント報告がなされていない事例を抽出し、参加施設ごとに現状をまとめて、報告促進の周知を進めている。

並行して日本糖尿病財団と連携しながら、一部の参加施設を抽出して、実地でのモニタリングを実施した。具体的には、施設内倫理委員会による追跡研究の承認通知書や同意書の確認、並びに EDC への入力内容とカルテ記載の照合などを行なった。令和 5(2023)年度は 3 施設のモニタリングを行ない、令和 4(2022)年度末までに完了したものと合わせ、17 施設のモニタリングを完了した。引き続き一部施設において EDC での入力内容の修正を要するなどの事例も認められた。このような指摘事項のうち、研究全体の質の向上につながるものが期待されるものについて、参加施設全体へのフィードバックを、令和 6(2024)年度に行なう方針である。

D. 考察

【1. J-DOIT3 介入研究のサブ解析】

J-DOIT3 における強化療法が、糖尿病の様々な合併症を抑制することは既に示されてきており、加えてそ

の後のサブ解析により、血糖、血圧、脂質による治療効果は、どの合併症に着目するかによって異なることが明らかとなってきた。

これまでに明らかになってきた知見の中で重要なものとして、HbA1c にいわゆる J カーブ効果、すなわち HbA1c が生理的に近い範囲まで低下するにつれて、合併症の発症が寧ろ増加するような現象は、認められなかったことが挙げられる。これまでも細小血管症について、Jカーブ効果が見られないことが報告されてきており、本試験の網膜症においても、同様に Jカーブ効果は認められなかった。これと同様に、大血管症や死亡においても、HbA1c には明らかな閾値が認められないことが明らかとなった。

このような結果が得られた理由として、本介入試験においては、大血管症や死亡のリスクを上昇せざる重篤な低血糖、すなわちブドウ糖の投与など第三者の介助や入院を要するような低血糖の発生が、非常に低率であったことが挙げられる。これにより、血糖コントロールの効果を、より純粋に観察することができた可能性が想定される。

網膜症においても同様に、厳格な血糖コントロールと低血糖の回避を両立させることの重要性を、本試験のサブ解析は示してきた。それが実現可能かどうかを検証する目的で、登録時と介入 1 年時点での HbA1c について、低血糖の有無による層別化を行なったが、明らかな差は見られない、という結果であった。このことは登録時の HbA1c が高い、ないし低いからといって、或いは治療開始後の HbA1c が高い、ないし低いからといって、低血糖のリスクが上昇する訳ではないことを意味している。ただ登録時から 1 年時点までの HbA1c の低下に注目した結果からは、1 年間に 1%以上の割合で血糖コントロールが改善するような場合には、低血糖のリスクが上昇しうることを示唆している。このことから、治療への反応性による層別化が有効である可能性が考えられた。

関連して、網膜症発症の累積発症率は、全体しては上に凸の曲線であり、介入開始 1 年以内の発症率が比較的高く、以降の伸びは鈍化する形であった。こ

れまでも治療の強化と血糖コントロールの改善が、おそらく低血糖を介して、網膜症が既にある場合にその進展を促すこと(early worsening)がよく知られてきたが、我々の結果を総合すると、網膜症がない場合であっても治療の強化と血糖コントロールの改善により、網膜症の発症を促されることを示唆している可能性が考えられた。インスリンには血管新生作用が知られていて、また低血糖はインスリン作用が過剰となった状態であり、それが関連していることも想定される。

QOL に関しては、血糖コントロールの改善が治療満足度の向上や負担感の軽減につながることを示してきたが、一方で本介入試験においては薬物療法のみならず、生活習慣改善にも注力しており、両者が相まって良好な血糖コントロールを実現できたものと考えている。実際、治療内容を踏まえた付加的解析から、薬物療法の強化は QOL の改善に必ずしもつながることが明らかとなり、これは改めて生活習慣改善の重要性を示す結果であるものと解釈できた。

更に低血糖に関しては、グリニド薬によるリスク上昇が明らかとなった。日本老年医学会と日本糖尿病学会による高齢者糖尿病診療ガイドライン 2023 では、グリニド薬を重症低血糖が危惧される薬剤として位置づけている一方、日本糖尿病学会の糖尿病治療に関連した重症低血糖の調査委員会報告によれば、グリニド薬に伴う 2 型糖尿病の重症低血糖は 1.5%と、インスリンや SU 薬よりもかなり少なかったことが報告されている。本研究における結果は、改めてグリニド薬による低血糖のリスクについても注意を喚起するものと考えられた。

【2. J-DOIT3 追跡研究の解析と進捗管理】

J-DOIT3 の追跡研究 1 期の主解析については、研究の長期化に伴い、一部の施設・症例でデータの不備などが判明したため、引き続き慎重にデータの修正・固定を進めている。

本試験のような 2 型糖尿病における多因子介入の効果を検証した臨床試験は、主に欧州と本邦で複数

なされてきたが、先行研究の結果からも、その治療効果をより長期に追跡する重要性はますます高まっているものと考えられる。また欧米における 2 型糖尿病の死因として多い心血管死が、本試験では大きく減少していることをレビューとして発表した。加えて日本糖尿病学会が主導して行なっている糖尿病の死因調査の最新の結果から、日常臨床においてもその傾向は引き続き認められている。このような非心血管死が増えた状況においても、多因子介入を継続すれば生命予後を改善することができるか否かは、非常に重要なクリニカルクエスションと考えられる。この観点からも追跡 1 期の主解析に早期に着手すると共に、追跡 2 期においても質の高いデータを収集していくことが重要である。

糖尿病治療の目標としては、糖尿病のない人と変わらない生命予後と QOL の維持が挙げられるが、後者の観点からは認知機能や ADL の評価も欠かすことができない。本研究の追跡 2 期においては、DASC-8 を評価項目に加えており、厳格な多因子介入の効果を、より多面的に明らかにすることができるものと期待される。

E. 結論

介入期間中のサブ解析から、①心筋梗塞や死亡の抑制の観点からは、HbA1c 6.5%未満を目指す治療が、また脳卒中の予防の観点からは、LDL-コレステロール 80mg/dL 未満を目指す治療が推奨されうること、②網膜症予防の観点からも、血糖コントロールの改善と低血糖の予防が重要であるが、治療開始後早期に 1%を超えるような HbA1c の低下は、逆に網膜症の発症につながりうること、③インスリンや SU 薬のみならず、グリニド薬によっても低血糖のリスクが上昇することが示された。また、④血糖コントロールに加えて、糖尿病に対する注射薬による治療が QOL に影響を及ぼすことも示唆された。

加えて追跡研究では、当初予定した 5 年間の研究期間が終了し、その解析に向けたデータ固定を慎重に進めてきたが、ようやくその準備が整いつつある。本試験のような厳格な多因子介入の効果を、生命予後も含めて長期的に明らかにすることはますます重要となっ

ており、引き続きデータの解析と収集を、質を保ったまま継続していきたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 笹子 敬洋、山内 敏正. 本邦における 2 型糖尿病を対象とした大規模臨床試験. 糖尿病 65(10): 518-521, 2022.10.
2. Sasako T, Yamauchi T, Ueki K. Intensified Multifactorial Intervention in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes Metab J 47(2): 185-197, March 2023.
3. 笹子 敬洋. 3. 2 型糖尿病と骨粗鬆症の接点. 糖尿病・内分泌プラクティス Web No: a0019, 2023.3.

2. 学会発表

1. 岡崎 由希子、植木 浩二郎、笹子 敬洋、神坂遼、三宅 加奈、三好建吾、石塚直樹、大橋靖雄、石井均、山内敏正、野田 光彦、門脇 孝. ワークショップ「2 型糖尿病患者の合併症発症と QOL に関する検討: J-DOIT3 試験のデータから」, 第 37 回日本糖尿病合併症学会・第 28 回日本糖尿病眼学会総会, 2022/10/21-22, 国内(京都), 口頭
2. 笹子 敬洋, 植木 浩二郎, 三好 建吾, 三宅 加奈, 岡崎 由希子, 山内 敏正, 石塚 直樹, 野田 光彦, 門脇 孝, シンポジウム「J-DOIT3 試験から考える 2 型糖尿病の合併症予防」, 第 37 回日本糖尿病合併症学会・第 28 回日本糖尿病眼学会総会, 2022/10/21-22, 国内(京都), 口頭
3. 笹子 敬洋. イブニングセミナー「最近の臨床試験から考える 2 型糖尿病の合併症予防と薬剤選択」, 第 57 回糖尿病学の進歩, 2023/2/17-18, 国内(東京), 口頭
4. 笹子 敬洋. 受賞講演(リリー賞)「糖尿病の併存症の病態解明と合併症の治療法確立に向け

- た研究」, 第 66 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2023/5/13, 国内(鹿児島), 口頭
5. 笹子 敬洋. 研究奨励賞受賞講演「インスリン作用の解明と糖尿病治療の確立に向けた研究」, 第 96 回日本内分泌学会学術総会. 2023/6/3, 国内(名古屋), 口頭
6. 笹子 敬洋. クリニカルアワー「高齢社会における糖尿病の合併症と併存症を念頭に置いた治療」, 第 96 回日本内分泌学会学術総会. 2023/6/3, 国内(名古屋), 口頭
7. 野田 光彦, 植木 浩二郎, 門脇 孝. シンポジウム「糖尿病の合併症抑止のために至適な血糖・血圧・脂質のレベルとは—J-DOIT3 の解析結果から」, 第 38 回日本糖尿病合併症学会. 2023/10/20, 国内(岡山), 口頭
8. 岡崎 由希子, 植木 浩二郎, 笹子 敬洋, 神坂遼, 三宅 加奈, 三好 建吾, 石塚 直樹, 大橋 靖雄, 石井均, 山内敏正, 野田 光彦, 門脇 孝. 「2 型糖尿病患者の QOL と HbA1c 目標値達成の相関について: J-DOIT3 試験のデータから」. 第 38 回日本糖尿病合併症学会. 2023/10/21, 国内(岡山), 口頭

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 参考文献

- 1) J-DOIT3 介入研究のデザインペーパー: Ueki K, Sasako T, Kato M, Okazaki Y, Okahata S, Katsuyama H, Haraguchi M, Morita A, Ohashi K, Hara K, Morise A, Izumi K, Ohashi Y, Noda M, Kadowaki T, the J-DOIT3 Study Group. Design of and rationale for the Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular diseases (J-DOIT3): a multicenter, open-label, randomized, parallel-group trial. BMJ Open Diabetes Res Care 4(1), e000123, 2016.
- 2) J-DOIT3 介入研究の主解析結果: Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Kato M, Okahata S,

Katsuyama H, Haraguchi M, Morita A, Ohashi K, Hara K, Morise A, Izumi K, Ishizuka N, Ohashi Y, Noda M, Kadowaki T, the J-DOIT3 Study Group. Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5(12): 951-964, 2017.

3) J-DOIT3 介入研究の腎症のサブ解析結果: Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Miyake K, Nangaku M, Ohashi Y, Noda M, Kadowaki T, the J-DOIT3 Study Group. Multifactorial intervention has a significant effect on diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 99(1): 256-266, 2021.

4) J-DOIT3 介入研究の骨折のサブ解析結果: Sasako T, Ueki K, Miyake K, Okazaki Y, Takeuchi Y, Ohashi Y, Noda M, Kadowaki T. Effect of a Multifactorial Intervention on Fracture in Patients With Type 2 Diabetes: Subanalysis of the

J-DOIT3 Study. *J Clin Endocrinol Metab* 106(5): e2116-e2128, 2021.

5) 糖尿病学会の死因調査: 委員会報告—糖尿病の死因に関する委員会報告—アンケート調査による日本人糖尿病の死因—2001～2010年の10年間, 45,708名での検討—中村 二郎, 神谷 英紀, 羽田 勝計, 稲垣 暢也, 谷澤 幸生, 荒木 栄一, 植木 浩二郎, 中山 健夫 *糖尿病*, 2016年 59巻 9号 p. 667-684

6) 高齢者糖尿病診療ガイドライン 2023: 編・著: 日本老年医学会・日本糖尿病学会. 2023年5月発行, 南江堂.

7) 糖尿病治療に関連した重症低血糖の調査委員会報告: 難波 光義, 岩倉 敏夫, 西村 理明, 赤澤 宏平, 松久 宗英, 渥美 義仁, 佐藤 譲, 山内 敏正, 日本糖尿病学会—糖尿病治療に関連した重症低血糖の調査委員会— *糖尿病*, 2017年 60巻 12号 p. 826-842

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

標準的糖尿病診療体制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
	坊内 良太郎	国立国際医療研究センター研究所	糖尿病情報センター
	杉山 雄大	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2023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73施設、102,000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。

糖尿病性腎症に関する危険因子の同定(2-1)では、腎症に関する解析を引き続き行い、1年間、2年間でCKD のサロゲートエンドポイントとして用いられる eGFR30%以上の低下の危険因子を解析し、貧血、血清アルブミン低値、心不全が危険因子として同定された。従来はあまり着目されてこなかったと考えられる、血清アルブミン低値や、貧血の存在、心不全が腎機能低下の危険因子となることを同定した。血清アルブミン値や Hb 値の検査は日常簡便におこなうことができるものであるが、これらが合併症の危険因子となることが広く知られている状況ではないと考えられる。またこれらが合併症の危険因子である理由は複合的で、全身状態の低下、栄養摂取量の低下、身体活動量の低下、慢性炎症・消耗性疾患の存在が考えられる。

心不全に関する解析(2-2)では、2型糖尿病患者における心不全の危険因子の同定を試みた。多変量解析において、それぞれの説明因子を調整した結果、心不全の危険因子として有意なものは、心不全の既往、冠動脈疾患の既往、eGFR の低下で規定される腎機能障害(進んだ eGFR カテゴリー)であった。さらには、eGFR の低下と尿中アルブミン・尿中タンパクで規定される KDIGO 腎機能障害の重症度があがるにつれ、心不全の発症危険度も上昇することが見出された。(2-1)(2-2)を合わせて、心不全と腎機能障害がお互いの危険因子であることが見出された。

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。

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 Diabete compREhensive dabase project based on an Advaced 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。

(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

2024 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 73 施設の参加があり、2016 年初頭のデータ入力開始から 102,000 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、①糖尿病性腎

症・Diabetic Kidney Disease の実態解析、および②糖尿病患者における心不全の実態調査を行った。

2-1) 糖尿病性腎症の危険因子の同定

J-DREAMS データを用い、2015 年 12 月 1 日から 2021 年 3 月 31 日までのデータ登録があった 64,497 人のうち、図1の抽出フローにしたがった解析対象患者 27,335 人を確定した。症例のうち、腎症やその他の合併症、さらには血液検査のうち貧血の有無が糖尿病患者にみられる合併症と相関するかの仮説を検証するために、血清クレアチニンとヘモグロビン(Hb)を同時に測定している患者を対象とし、18 歳以上を組み入れ基準とした。細小血管合併症(網膜症、腎症、神経障害)が欠落している患者は対象外とした。さらには、末期腎不全、腎代替療法を受けている者、Hb 値に影響を及ぼす肝疾患や自己免疫性疾患、腎性貧血以外の貧血罹患患者を除外した(図1)。

図1. 解析対象集団確定の抽出フロー

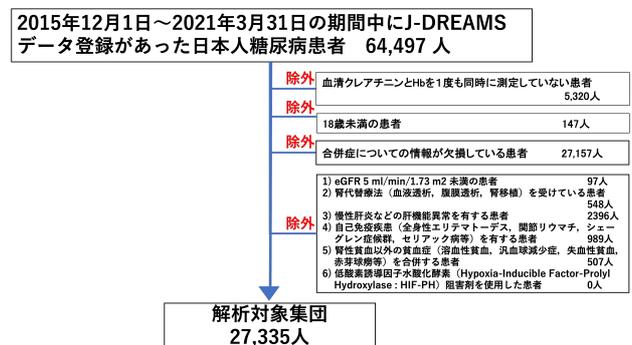


表1に患者背景情報、表2に合併症の情報を示す。解析対象患者 27,335 人のうち、女性が 40.6%、平均年齢は 64.1 歳、平均 BMI 25.1 kg/m²、HbA1c の平均値は 7.57%、平均 eGFR は 71.5 ml/min/1.73m² であり、平均 Hb は 13.7g/dL であった。その他の検査所見の平均値は表1に示す。

表1. 患者背景情報

	観察数	平均値 (SD or %)
年齢 (歳)	27,335	64.1 (14.5)
性別 (女性) n, (%)	27,335	11,102 (40.6%)
BMI (kg/m ²)	19,531	25.1 (5.0)
喫煙 (非喫煙者) n, %	18,446	8,903 (48.3%)
罹病期間 (年)	20,505	12.1 (10.6)
HbA1c (%)	26,698	7.57 (1.60)
収縮期血圧 (mmHg)	15,083	129.4 (17.1)
拡張期血圧 (mmHg)	15,044	74.1 (12.1)
総コレステロール (mg/dL)	23,053	188.4 (40.4)
LDL-C (mg/dL)	20,558	104.7 (32.4)
LDL-C (計算値) (mg/dL)	25,438	104.6 (32.3)
HDL-C (mg/dL)	25,200	56.1 (17.3)
TG (mg/dL)	25,789	147.8 (101.2)
血清Alb (mg/dL)	21,518	4.1 (0.5)
Hb (g/dL)	27,335	13.7 (1.9)
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	27,247	71.5 (25.2)

表2に合併症の罹患状況を示す。高血圧症と脂質異常症の有病割合はそれぞれ 54.0%、55.4%であった。細小血管合併症のうち、網膜症は対象者のうち 22.7%に認められた。日本糖尿病学会の定める糖尿病性腎症の定義では1期 61.9%、2期 23.2%、3期 10.3%、4期 4.8%であった(表に含まれず)。なお腎症5期の対象者は除外基準に該当するため算出されていない。CKD G ステージ、A ステージで分類したのも表 1 に示しているが、G3a 以上に該当するものが 31.3%を占め、A2・A3 に該当する者も 33.7%であった。神経障害は 21.3%の対象者に認められた。大血管合併症である、冠動脈疾患、心不全、脳血管障害、末梢動脈疾患はそれぞれ、13.6%、4.8%、8.6%、3.6%の対象者に認められた。

表2. 対象患者の合併症罹患状況

併存疾患項目	有病者 (n)	有病割合 (%)	併存疾患項目	有病者 (n)	有病割合 (%)
糖尿病性腎症2期以上	11,322	41.4	糖尿病網膜症	5,102	22.7
慢性腎臓病 (eGFR)			糖尿病性神経障害	4,503	21.3
G1 (≥90)	5,540	20.3	冠動脈疾患	3,476	13.6
G2 (60-89)	13,227	48.4	脳血管疾患	2,226	8.6
G3a (45-59)	5,105	18.7	末梢動脈疾患	905	3.6
G3b (30-44)	2,351	8.6	うっ血性心不全	1,230	4.8
G4 (15-30)	892	3.3	貧血	2,899	10.6
G5 (<15)	220	0.8	高血圧症	13,830	54.0
A1	15,288	66.3	脂質異常症	13,990	55.4
A2	2,899	12.6			
A3	4,871	21.1			

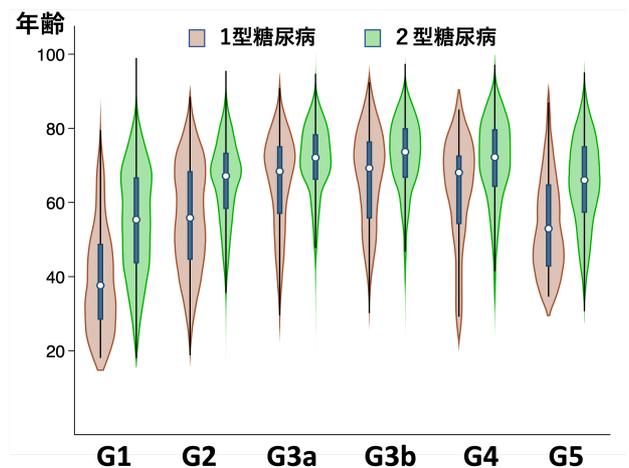
	腎臓の診断基準		
	60歳未満	60歳以上74歳未満	75歳以上
男性	13.5g/dL未満	12.0g/dL未満	11.0g/dL未満
女性	11.5g/dL未満	10.5g/dL未満	10.0g/dL未満

日本糖尿病学会 2017年版 糖尿病診療ガイドライン
糖尿病性腎症の診断基準 (2017年 2019年 2020年)

2-2) 糖尿病性腎症・Diabetic Kidney Disease の実態解析

1型糖尿病と2型糖尿病に区分し、eGFR で規定される腎障害のステージ(CKD・G ステージ)別に患者年齢をプロットしたものが図 2 である。G3b までは両タイプの糖尿病で患者年齢は上昇するが、より進んだ腎障害のステージである G4、G5 では患者年齢は低下しており、特に 1 型糖尿病で顕著である。

図 2. 1型糖尿病、2型糖尿病別、CKD・G ステージ別の患者年齢分布



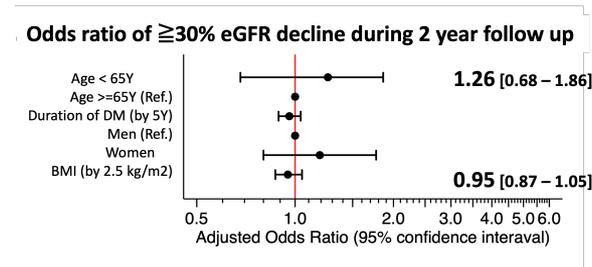
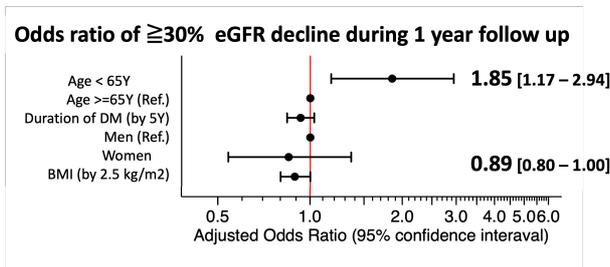
CKD・G ステージ別の糖尿病罹病期間はステージが進むごとに延長していることから(データ示さず)、比較的若くかつ罹病期間が長い症例に、腎機能の低下が見られることが考えられた。

そこで、進行期 CKD のサロゲートエンドポイントとして 2年間での eGFR30%以上の低下(解析集団 4,335 人、イベント発生 547 人)、さらに短期間の1年間での eGFR30%以下の低下(解析集団 5,294 人、イベント発生 353 人)に着目して、観察開始時点(ベースライン)の患者背景、検査結果、併存疾患などが eGFR 低下の危険因子となるかを検討した。

以下に多重ロジスティック解析を用いて、1年間ないし2年間での eGFR 低下の危険因子を検討した結果を示す。

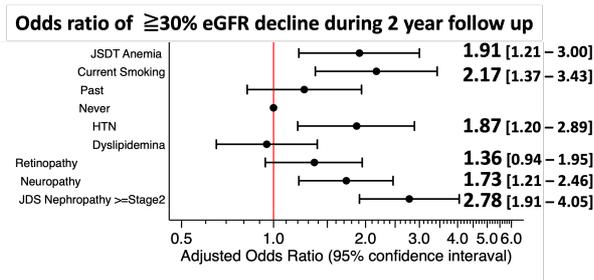
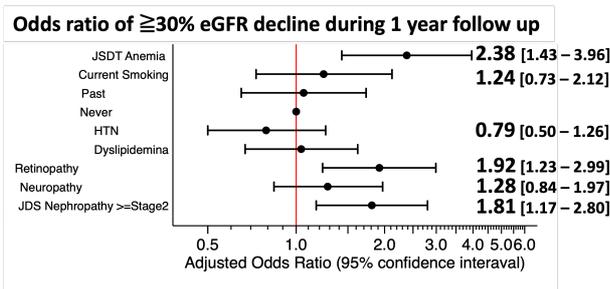
1年間で 30%以上 eGFR 低下を来す症例では、むしろ 65 歳未満が危険因子として認められた。その他の因子は統計的有意な危険因子としては同定されなかった(図 3)。

図 3. 1年間(図上)、2年間(図下)で eGFR30%以上低下を呈する患者背景因子(オッズ比、および 95%信頼区間)



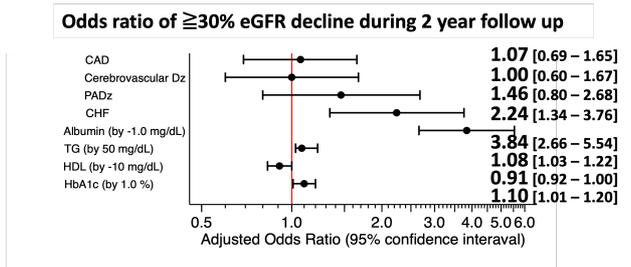
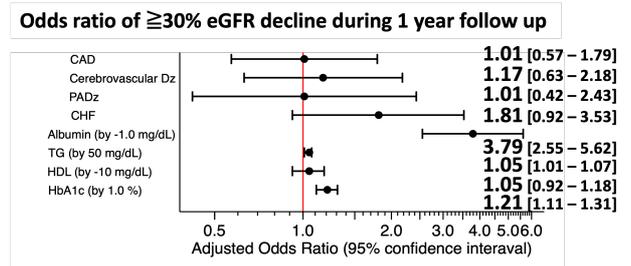
つぎにその他の患者背景因子の解析では、1年後、2年後の eGFR 低下に共通して、貧血、2期以上の糖尿病性腎症が有意な危険因子であった。1年後に関しては糖尿病網膜症が危険因子であり、2年後に関しては現在の喫煙が危険因子であることが判明した(図 3)。

図 3. 1年間(図上)、2年間(図下)で eGFR30%以上低下を呈する患者背景因子(オッズ比、および 95%信頼区間)



さらに併存疾患や検査結果に関しては、1年間、2年間共通して血清アルブミン低値、HbA1c 高値が危険因子であった。なお、心不全に関しては冠動脈疾患との強い共線性が認められ、それを補正すると1年間、2年間ともに eGFR 低下の危険因子として認められた(図 4)。

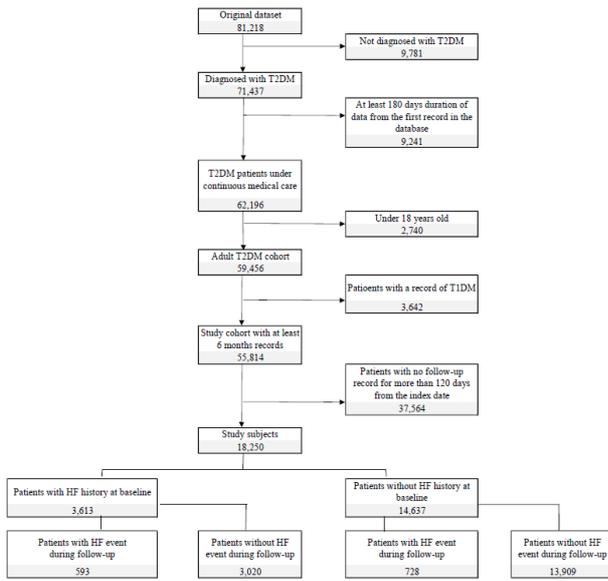
図 4. 1年間(図上)、2年間(図下)で eGFR30%以上低下を呈する患者背景因子(オッズ比、および 95%信頼区間)



2-2) 心不全に関する解析

J-DREAMS データを用い、2015 年 12 月 1 日から 2021 年 1 月 31 日までのデータ登録があった 81,218 人のうち、図 5 の抽出フローにしたがった解析対象患者 18,250 人を確定した。2 型糖尿病患者に限定し、対象患者のうち、心不全の既往を持つ者が 3,613 人、心不全の既往のない者が 14,637 人であった。後に示すが、既往ありの者のうち観察期間内に、593 人(16.4%)に心不全の再発を認め、既往なしの者には、728 人(5.0%)に心不全の新規発症を認めた。

図 5. 心不全に関する解析・症例抽出フロー



患者背景情報を以下に示す(表3, 4, 5)。心不全既往ありの者は、既往なしの者に比べて、年齢が高く、男性が多く、BMI は数字上は小さいが有意に低く、喫煙歴が多く、罹病期間が長く、最小血管合併症、大血管を含める様々な合併症が多いなど、患者背景情報の多くの項目で差が認められた(表3)。

表3: 患者背景1. 患者基本情報

	全体 (N = 18,250)		心不全既往		p値
	有 (N = 3,613)	無 (N = 14,637)	有 (N = 3,613)	無 (N = 14,637)	
年齢, 平均(SD)	65.00 (13.10)	68.46 (11.85)	64.14 (13.26)	<0.001	
性別, n(%)					
男性	11,295 (61.9)	2,398 (66.4)	8,897 (60.8)	<0.001	
女性	6,955 (38.1)	1,215 (33.6)	5,740 (39.2)		
BMI, kg/m ² , 平均(SD)	25.43 (4.83)	25.26 (4.74)	25.46 (4.85)	0.100	
喫煙習慣, n(%)					
無し	3,532 (45.1)	602 (42.0)	2,930 (45.8)	<0.001	
以前喫煙していた	2,714 (34.7)	595 (41.5)	2,119 (33.1)		
現在喫煙している	1,592 (20.2)	237 (16.5)	1,355 (21.0)		
SBP, mmHg, 平均(SD)	129.67 (15.99)	128.71 (16.23)	129.85 (15.94)	0.003	
DBP, mmHg, 平均(SD)	74.08 (11.71)	71.88 (11.59)	74.51 (11.69)	<0.001	
T2DM罹病歴, 年, 平均(SD)	10.80 (9.58)	13.32 (9.88)	10.30 (9.44)	<0.001	
糖尿病合併症, n(%)					
糖尿病網膜症	2,295 (12.6)	604 (16.7)	1,691 (11.6)	<0.001	
糖尿病性腎症	6,124 (33.6)	1,850 (51.2)	4,274 (29.2)	<0.001	
糖尿病性神経障害	3,040 (16.7)	977 (27.0)	2,063 (14.1)	<0.001	
脳卒中	2,742 (15.0)	1,242 (34.4)	1,500 (10.2)	<0.001	
末梢動脈疾患	2,131 (11.7)	1,087 (30.1)	1,044 (7.1)	<0.001	
癌性腫瘍	4,129 (22.6)	1,304 (36.1)	2,825 (19.3)	<0.001	
肝障害	3,867 (21.2)	1,313 (36.3)	2,554 (17.4)	<0.001	
認知症	300 (1.6)	128 (3.5)	172 (1.2)	<0.001	
冠動脈疾患	3,277 (18.0)	2,010 (55.6)	1,267 (8.7)	<0.001	

検査値では心不全既往ありの者で既往なしに比べ、ヘモグロビン低値、BNP 高値であるが、総コレステロールなど脂質は全般に低値であった(表3)。

表4: 患者背景2. 検査値1

	全体 (N = 18,250)		心不全既往		p値
	有 (N = 3,613)	無 (N = 14,637)	有 (N = 3,613)	無 (N = 14,637)	
ヘモグロビン, g/L	13.65 (1.86)	13.28 (1.94)	13.74 (1.83)	<0.001	
血糖, mg/dL	145.69 (48.39)	145.80 (50.26)	145.66 (47.85)	0.890	
HbA1c, %	7.22 (1.10)	7.21 (1.05)	7.23 (1.11)	0.322	
BNP, pg/mL					
n	3,301	1,500	1,801		
平均(SD)	85.98 (156.76)	106.79 (188.26)	68.64 (121.96)	<0.001	
中央値	36.3	47.3	28.7		
最小値, 最大値	0.0, 2,769.4	4.0, 2,769.4	0.0, 1,551.3		
BNP group, n (%)					
100 pg/mL 超	750 (22.7)	446 (29.7)	304 (16.9)	<0.001	
100 pg/mL 以下	2,551 (77.3)	1,054 (70.3)	1,497 (83.1)		
総コレステロール, mg/dL	185.63 (39.00)	178.87 (39.90)	187.25 (38.60)	<0.001	
トリグリセリド, mg/dL	154.96 (141.75)	151.11 (113.80)	155.88 (147.69)	0.081	
HDLコレステロール, mg/dL	55.89 (15.91)	54.66 (15.76)	55.94 (15.93)	<0.001	
LDLコレステロール, mg/dL	103.27 (29.09)	97.06 (28.75)	104.99 (28.95)	<0.001	
血清カリウム, mEq/L	4.34 (0.41)	4.40 (0.45)	4.33 (0.41)	<0.001	
尿酸, mg/dL	5.48 (1.42)	5.66 (1.44)	5.44 (1.41)	<0.001	

検査結果で腎機能に関するものを表5に示す。心不全既往者では、既往なしの者に比べて平均 eGFR が低く、eGFR カテゴリーでも進んだ腎障害を呈するものが多く、クレアチニン補正した尿中アルブミンの平均値も高く、それにより三段階に分類した尿中アルブミンのカテゴリーでも心不全の既往者でよりすすんだ腎症が認められた。

表5: 患者背景3. 腎機能に関する検査結果

	全体 (N = 18,250)	心不全既往		p値
		有 (N = 3,613)	無 (N = 14,637)	
BUN, mg/dL	17.69 (8.73)	20.56 (10.89)	17.02 (7.99)	<0.001
血清クレアチニン, μmol/L	0.96 (0.81)	1.10 (1.17)	0.90 (0.89)	<0.001
尿蛋白, g/Cr				
n	1,861	632	1,229	
平均(SD)	1.14 (2.90)	1.25 (2.45)	1.08 (3.10)	0.229
アルブミン/クレアチニン比				
n	8,537	1,613	6,924	
平均(SD)	149.56 (504.81)	191.94 (700.39)	139.69 (446.62)	<0.001
eGFR, mL/min/1.73 m ²	89.13 (26.04)	60.00 (25.23)	71.45 (25.73)	<0.001
eGFR カテゴリー, n(%)				
G1	2,569 (16.6)	308 (9.9)	2,251 (18.3)	<0.001
G2	7,804 (49.3)	1,262 (40.4)	6,542 (51.5)	
G3a	2,934 (19.0)	722 (23.1)	2,212 (18.0)	
G3b	1,499 (9.7)	492 (15.6)	1,007 (8.2)	
G4	569 (3.7)	217 (6.9)	352 (2.9)	
G5	272 (1.6)	122 (3.9)	150 (1.2)	
ACR カテゴリー, n(%)				
A1	4,309 (50.5)	525 (32.5)	3,784 (54.7)	<0.001
A2	3,496 (41.0)	935 (58.0)	2,561 (37.0)	
A3	732 (8.6)	153 (9.5)	579 (8.4)	

以下、ロジスティック回帰分析を用いて、心不全の危険因子を分析した結果を示す。多変量解析において、それぞれの説明因子を調整した結果、心不全の危険因子として有意なものは、心不全の既往、冠動脈疾患の既往、eGFR の低下で規定される腎機能障害(進んだ eGFR カテゴリー)であった。

表6: 心不全の危険因子解析1

	単変量解析				多変量解析			
	OR		95% CI		OR		95% CI	
	N = 19,379							
年齢カテゴリー, vs 65歳未満	65歳以上	1.81	1.60 - 2.05	1.14	0.82 - 1.60			
性別, vs 男性	女性	0.97	0.86 - 1.09	0.95	0.68 - 1.32			
BMI カテゴリー	< 22 kg/m ²	1.20	0.96 - 1.50	0.95	0.65 - 1.40			
	22 - 25 kg/m ²		(Ref.)		(Ref.)			
	>= 25 kg/m ²	0.96	0.79 - 1.17	0.94	0.66 - 1.32			
喫煙習慣	無し		(Ref.)		(Ref.)			
	以前喫煙していた	1.18	0.97 - 1.45	0.94	0.66 - 1.32			
	現在喫煙している	0.98	0.76 - 1.25	0.91	0.60 - 1.38			
T2DM罹病歴カテゴリー	10年未満		(Ref.)		(Ref.)			
	10 - 20年	1.36	1.10 - 1.70	0.86	0.62 - 1.20			
	20年以上	1.42	1.11 - 1.80	0.70	0.47 - 1.04			
HbA1c, vs 7.0%未満	High (≥ 7.0%)	0.90	0.80 - 1.01	0.84	0.64 - 1.11			
糖尿病合併症	糖尿病網膜症	1.39	1.19 - 1.61	1.08	0.77 - 1.52			
	糖尿病性神経障害	1.71	1.50 - 1.95	0.92	0.67 - 1.27			
	糖尿病性腎症	1.78	1.59 - 1.99					

表7: 心不全の危険因子解析2

	単変量解析				多変量解析			
	OR		95% CI		OR		95% CI	
	N = 19,379							
心不全の既往, vs 無し	有り	3.75	3.34 - 4.21	4.05	2.92 - 5.63			
その他の合併症	脳卒中	2.26	1.98 - 2.57	1.25	0.91 - 1.72			
	末梢動脈疾患	3.00	2.62 - 3.42	1.31	0.93 - 1.84			
	悪性腫瘍	1.90	1.69 - 2.14	1.26	0.93 - 1.71			
	肝障害	1.69	1.50 - 1.91	1.29	0.95 - 1.75			
	認知症	1.77	1.22 - 2.48	0.84	0.34 - 2.09			
	冠動脈疾患	3.34	2.97 - 3.75	1.63	1.17 - 2.29			
eGFR カテゴリー	G1		(Ref.)		(Ref.)			
	G2	1.33	1.08 - 1.65	1.10	0.71 - 1.71			
	G3a	1.96	1.67 - 2.47	1.38	0.83 - 2.29			
	G3b	3.04	2.39 - 3.88	1.93	1.12 - 3.34			
	G4	4.46	3.34 - 5.95	3.42	1.81 - 6.47			
	G5	5.07	3.53 - 7.20	1.67	0.57 - 4.91			

進んだ腎機能障害と心不全の関連性を明らかにするために、腎障害のステージ分類である、KDIGO 分類と心不全発症のオッズ比を関連付けた。KDIGO 分類は eGFR と、尿中アルブミン・尿中たんぱく尿量の二軸で

腎機能障害を規定し、将来の末期腎不全や冠動脈疾患を含めた心血管イベントの発症リスク予測につながる分類であり、緑、黄、橙、赤と色が濃くなるに連れそれらイベントのリスクが上昇することが示されている。図6に示すように、KDIGO リスク分類とほぼ一致する形で、緑、黄、橙、赤と進むに連れ、心不全発症のオッズ比が上昇することが示された。

図6:KDIGO 腎機能障害分類ごとの心不全の発症オッズ比

		蛋白尿区分	A1	A2	A3
		尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)	<30	30-299	≥300
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr比 (g/gCr)	<0.15	0.15-0.49	≥0.50
GFR区分 (mL/分 /1.73m ²)	G1	≥90	Ref.	2.78 (1.60-4.97)	1.94 (0.55-5.32)
	G2	60-89	1.39 (0.86-2.33)	2.51 (1.58-4.20)	2.87 (1.46-5.59)
	G3a	45-59	2.07 (1.21-3.66)	3.29 (2.00-5.63)	2.45 (1.04-5.37)
	G3b	30-44	2.59 (1.30-5.08)	4.64 (2.73-8.14)	5.58 (2.98-10.55)
	G4	15-29	3.33 (0.75-10.45)	6.87 (3.64-13.05)	4.34 (2.04-8.94)
	G5	<15			

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。

糖尿病性腎症に関する危険因子の同定(2-1)では、腎症に関する解析を引き続き行い、1年間、2年間で CKD のサロゲートエンドポイントとして用いられる eGFR30%以上の低下の危険因子を解析し、貧血、血清アルブミン低値、心不全が危険因子として同定された。従来はあまり着目されてこなかったと考えられる、血清アルブミン低値や、貧血の存在、心不全が腎機能低下の危険因子となることを同定した。血清アルブミン値や Hb 値の検査は日常簡便におこなうことができるものであるが、これらが合併症の危険因子となることが広く知られている状況ではないと考えられる。またこれらが合併症の危険因子である理由は複合的で、全身状態の低下、栄養摂取量の低下、身体活動量の低下、慢性炎症・消耗性疾患の存在が考えられる。

心不全に関する解析(2-2)では、2型糖尿病患者における心不全の危険因子の同定を試みた。多変量解析において、それぞれの説明因子を調整した結果、心不全の危険因子として有意なものは、心不全の既往、冠動脈疾患の既往、eGFR の低下で規定される腎機

能障害(進んだ eGFR カテゴリー)であった。さらには、eGFR の低下と尿中アルブミン・尿中タンパクで規定される KDIGO 腎機能障害の重症度があがるにつれ、心不全の発症危険度も上昇することが見出された。(2-1)(2-2)を合わせて、心不全と腎機能障害が互いの危険因子であることが見出された。

研究の限界としては、J-DREAMS は大学病院、地域中核病院など規模が大きい病院で診療される糖尿病患者のデータベースである。併存疾患などが多い、重症度の高い患者に偏っている可能性がある。そのため、診療所などで診療されている糖尿病患者に、今回の解析結果が当てはまるわけではない。また J-DREAMS のデータベースに登録され、電子カルテを通じて収集されるデータには限りがある。収集項目以外のデータは解析不可能である。

現在、これら J-DREAMS のデータを機械学習に供するために構造化を進め、合併症の発症の予測モデル、使用薬剤による血糖コントロールの予測モデルを構築中である。

E. 結論

合併症に関する横断観察研究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。

今後も J-DREAMS のデータ、さらに J-DOIT3 のデータを機械学習に供し、合併症の予測モデルの構築をすすめる。

F. 研究発表

1. 論文発表

(2022年度)

- 石井 雅通, 美代 賢吾, 波多野賢二. FHIR を用いた診療テンプレート情報標準化への取り組み. 新医療 2022年6月号 49(6) 82-85. 2022年6月1日

2. Masamichi Ishii. Clinical knowledge extraction utilizing real-world data derived from electronic medical records. Nagasaki University's Academic Output SITE (NAOSITE). 2022 年 9 月 16 日 (2023 年度)
 1. Sugawara Y, Kanda E, **Ohsugi M**, Ueki K, Kashihara N, Nangaku M. eGFR slope as a surrogate endpoint for end-stage kidney disease in patients with diabetes and eGFR > 30 mL/min/1.73 m² in the J-DREAMS cohort. *Clin Exp Nephrol*. 2024 Feb;28(2):144-152. doi: 10.1007/s10157-023-02408-z. Epub 2023 Oct 9. PMID: 37806976; PMCID: PMC10808312
 2. **Ohsugi M**, Eguchi K, Thietje Mortensen J, Yamamoto Y, Ueki K. Real-world use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in Japanese patients with type 2 diabetes: a retrospective database study (DEFINE-G). *Diabetes Res Clin Pract*. 2023 Jul 20:110841. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110841. Epub ahead of print. PMID: 37481115.
2. 学会発表 (2022 年度)
 1. 大杉満. シンポジウム「J-DREAMS で探る糖尿病合併症」, 第 57 回糖尿病学の進歩, 2023/2/17-18, 国内(東京), 口頭
 2. 大杉満. シンポジウム「J-DREAMS による糖尿病合併症の評価」, 第 37 回日本糖尿病合併症学会・第 28 回日本糖尿病眼学会総会, 2022/10/21-22, 国内(京都), 口頭
 3. 大杉満. シンポジウム「糖尿病診療録直結型大規模レジストリ J-DREAMS を用いた糖尿病合併症抑制エビデンス創出」, 第 65 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2022/5/12-14, 国内(神戸), 口頭
 4. 大杉満. シンポジウム「J-DREAMS の現状と展望」, 第 65 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2022/5/12-14, 国内(神戸), 口頭
 5. 植木浩二郎. シンポジウム「コロナ禍から考えるこれからの糖尿病診療」, 第 95 回日本内分泌学会学術総会, 2022 年 6 月 3 日, 国内(別府), 口頭
 6. 植木浩二郎. 基調講演「「糖尿病」のない世界が来るその日まで」, 第 22 回日本糖尿病インフォマティクス学会年次学術集会, 2022 年 8 月 27 日, 国内(徳島), 口頭
 7. 植木浩二郎. シンポジウム「AI・IoT を活用した糖尿病治療」, 第 37 回日本糖尿病合併症学会・第 28 回日本糖尿病眼学会総会, 2022 年 10 月 22 日, 国内(京都), 口頭
 8. 植木浩二郎. シンポジウム「脳心血管疾患予防を目指した糖尿病診療」, 日本内科学会学術集会「第 50 回内科学の展望」, 2022 年 11 月 20 日, 国内(長崎), 口頭
 9. 植木浩二郎. 教育講演「新型コロナウイルス感染症と肥満症」, 第 43 回日本肥満学会・第 40 回日本肥満症治療学会学術集会, 2022 年 12 月 3 日, 国内(那覇), 口頭
 10. 植木浩二郎. シンポジウム「Improvement of Diabetes Care by Big Data Analysis」, International Diabetes Federation Congress 2022, 2022 年 12 月 6 日, 国外(リスボン), 口頭
 11. 美代賢吾, 教育講演「医療ビッグデータ構築の今」, 第 65 回日本糖尿病学会年次集会, 2022/5/12-14, 国内(神戸), 口頭
- (2023 年度)
 12. 大杉満. 技・知【特別企画 3】糖尿病のテーラードメイド医療の確立を目指して「診療録データベースとデジタルヘルス技術を用いた糖尿病の個別化診療」, 第 58 回糖尿病学の進歩, 2024/2/16, -17, 国内(京都), 口頭
 13. 大杉満. シンポジウム2 デジタル技術を駆使した糖尿病・生活習慣病研究「診療情報を活用する糖尿病データプラットフォーム・J-DREAM」, 第 8 回日本糖尿病・生活習慣病ヒューマンデータ学会年次学術集会, 2023/12/1-2, 国内(富山), 口頭
 14. 大杉満. 共同企画 13 デジタルヘルスの治療への展開「糖尿病レジストリーの構築・J-DREAMS の経験」, 第 43 回医療情報学連合大会・第 24 回日本医療情報学会学術大会, 2023/11/22-

25. 国内(神戸), 口頭
15. 大杉満. 会長企画シンポジウム『健康・医療データを駆使する糖尿病の発症・重症化予防の未来』「J-DREAMS からみる糖尿病診療の現状と課題」, 第 23 回日本糖尿病インフォマティクス学会年次学術集会, 2023/8/19-20, 国内(岐阜), 口頭
 16. 大杉満. シンポジウム3 Big data, Real World 研究が変える糖尿病臨床「J-DREAMS の展望と課題」, 第 66 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2023/5/11-13, 国内(鹿児島), 口頭
 17. 大杉満. シンポジウム2 低血糖の重症化リスクと治療オプションを考える「J-DREAMS データから考える低血糖の実態」, 第 66 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2023/5/11-13, 国内(鹿児島), 口頭
 18. 大杉満、新田 大介、内藤 祐介、植木 浩二郎. ワークショップ 14 心血管疾患「日本人 2 型糖尿病患者における心不全に関する J-DREAMS を用いた実態調査」, 第 38 回日本糖尿病合併症学会, 2023/10/20-21, 国内(岡山), 口頭
 19. 大杉満、山田康太、伊藤勇一郎、内田寛樹、李拓海、植木浩二郎. 一般演題・口頭、DKD (臨床) 1「J-DREAMS を用いた日本人糖尿病患者における、経時的 eGFR 低下の危険因子の探索」, 第 66 回日本腎臓学会学術総会, 2023/6/9-11, 国内(横浜), 口頭
- Inform. 2019;264:1492-1493.
3. 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.
 - Ohsugi M, Eiki J, Iglay K, Tetsuka J, Tokita S, Ueki K. Comorbidities and Complications in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Retrospective Analyses of J-DREAMS, an Advanced Electronic Medical Records Database. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2021 Aug;178:108845. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108845.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 参考文献

1. 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)

2. Ishii M, Miyo K, Sugiyama T, Ohsugi M, Ueki K. Development of Patient State Model to Overview Clinical Registry Database. *Stud Health Technol*

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
標準的糖尿病診療体制の構築のための研究

3. NDBの準備状況

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
	後藤 温	横浜市立大学医学部・公衆衛生学教室
	杉山 雄大	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

本研究では、J-DOIT3 本研究と追跡調査、さらには J-DREAMS で得られる、治療状況と合併症の発症状況を多角的に他の糖尿病データベース(本邦における先行研究である JDCS 研究、JDDM 研究、JDCP 研究)と突合させる予定である。

その一環として、NDB データの活用がある。J-DOIT3 研究や J-DREAMS 研究は、ともに大学医学部付属病院や地域中核病院を中心に行われたものであり、これら研究結果を元に、適切な治療目標や治療内容を導き出すことが植木班の一つの目的であるが、その結果が一般化出来るかを検証・担保する必要がある。NDB は、レセプト情報を元に行っているために、医療提供のプロセス指標(検査の実施率、特定の処方や処置の実施率など)を補足するのに特に秀でている。これを用いて J-DOIT3・J-DREAMS から導き出される研究結果がそのまま一般化出来るのか、糖尿病の専門医療機関(教育認定施設)とそれ以外の施設とでのプロセス指標の乖離を改善した上で、敷衍する必要があるのかを検証することを最終目的とする。

NDB の特別抽出データの取得、解析環境の整備は、厚生労働省科学研究費補助金研究「今後の糖尿病対策と医療提供体制の整備のための研究」(研究代表・門脇孝・2017～2019 年度)と協調しておこなった。今後は厚労科研「糖尿病の実態把握と環境整備のための研究」(研究代表者・山内敏正・2020 年～2022 年度予定)「糖尿病の実態把握と発症予防・重症化予防のための研究」(研究代表者・山内敏正・2023 年～2025 年度)と緊密に連絡を取り、かつ NDB の利用申請などを適切に修正・許諾を受けて使用する予定である。

A. 研究目的

本厚生労働省科学研究費補助金研究(植木班)では、J-DOIT3 本研究と追跡調査、さらには J-DREAMS で得られる、治療状況と合併症の発症状況を多角的に他の糖尿病データベース(本邦における先行研究である JDCS 研究、JDDM 研究、JDCP 研究)と突合させる予定である。

その一環として、NDB データの活用がある。J-DOIT3

研究や J-DREAMS 研究は、ともに大学医学部付属病院や地域中核病院を中心に行われたものであり、これら研究結果を元に、適切な治療目標や治療内容を導き出すことが植木班の一つの目的であるが、その結果が一般化出来るかを検証・担保する必要がある。NDB は、レセプト情報を元に行っているために、医療提供のプロセス指標(検査の実施率、特定の処方や処置の実施率など)を補足するのに特に秀でている。これ

を用いて J-DOIT3・J-DREAMS から導き出される研究結果がそのまま一般化出来るのか、糖尿病の専門医療機関(教育認定施設)とそれ以外の施設とでのプロセス指標の乖離を改善した上で、敷衍する必要があるのかを検証することを最終目的とする。

B. 研究方法

NDB の特別抽出データを解析できるように国立国際医療研究センターに解析環境を整備する。なお NDB の特別抽出データの取得、解析環境の整備は、厚生労働省科学研究費補助金研究「糖尿病及び合併症の実態把握に関する研究」(研究代表・大杉満・2020～2022 年度)および「糖尿病の実態把握と発症予防・重症化予防のための研究」(研究代表者・山内敏正・2023 年～2025 年度)が先行して行っていたものであり、当該研究班と当研究班が分担研究者・研究協力者を兼務することにより連絡を緊密に取った。引き続き NDB データを取り扱う環境を国立国際医療研究センター、東京大学医学部附属病院にて継続的に整備しており、当該研究班と連絡を緊密にとっている。

C. 研究結果

国立国際医療研究センターに、セキュリティ要件を満たしたデータ解析室が設置されており、すでに 2014 年度度、2015 年度の特別抽出 NDB データを取得済みであった。

令和元年度に、糖尿病に関する特別抽出 NDB データを 2016 年度、2017 年度分を取得した。

令和4年度、5年度も更に特別抽出 NDB データを取得する準備を進めた。上記特別抽出データを 2020 年度分まで取得した。

D. 考察

特別抽出データは植木班として上記研究計画に使用するためには、厚労科研「糖尿病の実態把握と環境整備のための研究」(研究代表者・山内敏正・2020 年～2022 年度予定)、および「糖尿病の実態把握と発症予防・重症化予防のための研究」(研究代表者・山内敏正・2023 年～2025 年度)と緊密に連絡を取り、かつ NDB の利用申請などを適切に修正・許

諾を受けて使用する必要がある。

E. 結論

本研究で NDB 特別抽出データを利用する準備を整えている。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Bouchi R, Kondo T, Ohta Y, Goto A, Tanaka D, Satoh H, Yabe D, Nishimura R, Harada N, Kamiya H, Suzuki R, Yamauchi T. A consensus statement from the Japan Diabetes Society (JDS): a proposed algorithm for pharmacotherapy in people with type 2 diabetes. *Diabetol Int.* 2022 Dec 23;14(1):1–14. doi: 10.1007/s13340-022-00605-x. PMID: 36636161; PMCID: PMC9829926.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H 参考文献

1. Sugiyama T, Imai K, Ihana-Sugiyama N, et al. Variation in process quality measures of diabetes care by region and institution in Japan during 2015–2016: An observational study of nationwide claims data. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;107750.
2. Bouchi R, Sugiyama T, Goto A, Imai K, Ihana-Sugiyama N, Ohsugi M, Yamauchi T, Kadowaki T, Ueki K. Retrospective nationwide study on the trends in first-line antidiabetic medication for patients with type 2 diabetes in Japan. *J Diabetes Investig.* 2022 Feb;13(2):280–291. doi: 10.1111/jdi.13636. Epub 2021 Aug 17. PMID: 34309213; PMCID: PMC8847136.