

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)
総括研究報告書

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

研究代表者 植木 浩二郎

国立国際医療研究センター

研究要旨

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、合併症予防による医療コスト削減と薬剤費などの医療費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。上記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し、現在のガイドラインに沿った治療や糖尿病非専門医も含めた一般に普及している治療と比較して、合併症の発症率も含めた様々な臨床情報・医療コスト情報を前向きに追跡できることが望ましい。本研究では過去10年以上に及ぶ最適治療の効果を前向きに評価できるJ-DOIT3のデータを解析し、得られた仮説をより多くの症例の最新の状況を横断的・縦断的に評価できるJ-DREAMSで検証し、更に非専門施設も含めた全国規模の実態を俯瞰できるNDBのデータへと外挿することで、各々の強みを活かしながらより正確な評価ができるものと期待される。

本研究では3年間の間に、J-DREAMS・J-DOIT3に関するデータ収集を継続しつつNDBの解析を進め、糖尿病治療や合併症の実態、並びにその費用対効果を明らかにすることを目指す。

以下に令和3年度の研究で得られた成果を概説する。

【J-DOIT3】

介入期間中のサブ解析として、①血糖、血圧、LDL-コレステロール、HDL-コレステロールの全てにおいて、介入期間中の平均として従来治療群の目標値を達成することで、主要評価項目などの発症が抑制されること、②介入開始後12ヶ月のうちに5%の体重減少を認めた群では、腎症・網膜症の発症が少なかった一方、低血糖や骨折などの増加は見られなかったこと、③強化療法群における低血糖は夏場に多く、夏場に改善するHbA1cと鏡面的であること、④介入期間中に低血糖を起こした症例では網膜症の発症が多かったことが示された。

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たが、適宜住民票照会も行ないながら生死確認を徹底させ、脱落症例を大きく減らすことができた。また入力データに対するクエリも、参加施設に働きかけて多くを解消させたほか、参加施設から報告されたイベントについて、エンドポイント判定委員会による判定をほぼ完了させ、5年目までのデータを用いた統計解析の準備がほぼ整った。

【J-DREAMS】

新規参加施設も含めて全国69施設83000名以上の登録が有る。糖尿病に併存する疾患の横断観察研究を2016年から各年2020年まで行った。特定の薬剤(GLP-1受容体作動薬)の使用を標識として、細小血管障害だけでなく大血管障害のリスクを多く有する患者を同定することが可能であることが示された。また、24,000人をこす症例から、eGFRの低下と尿アルブミン・尿タンパクの多寡を指標にして、リスク分類することで、血糖コントロールや脂質、血圧などの既存のリスク因子に加えて、慢性腎臓病が大血管障害を併存する危険因子で有ることが示され

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。

【NDB特別抽出データの整備】

今後の解析に備え厚労科研・門脇班「今後の糖尿病対策と医療提供体制の整備のための研究」などとデータ・進捗状況につき共有した。さらに厚労科研、ならびに厚労科研・山内班「糖尿病の実態把握と環境整備のための研究」と緊密に連絡を取り、取得済みの 2014 年度度、2015 年度分に加えて令和元年度に、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。さらなるデータの取得の準備を進めている。

【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 センター長

【研究分担者】

野田 光彦： 埼玉医科大学 内分泌・糖尿病内科 客員教授

岩本 安彦： 日本糖尿病財団 J-DOIT3 事務局 理事長

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 センター長

岡崎 由紀子： 東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科 客員研究員

笹子 敬洋： 東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科 助教

(所属・肩書は令和4年3月31日時点)

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 の維持につながる事が期待されるが、合併症予防による医療コスト削減と薬剤費などの医療費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。上記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し、現在のガイドラインに沿った治療や糖尿病非専門医も含めた一般に普及している治療と比較して、合併症の発症率も含めた様々な臨床情報・医療コスト情報を前向きに追跡できることが望ましいが、そのようなデータベースは海外を含めても存在せず、正確な評価は困難であった。

我々は、厚生労働省の戦略研究の一環として開始となった J-DOIT3 試験において、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 (Lancet Diabetes Endocrinol 5: 951-964, 2017)、また介入終了後の追跡研究を継続中である。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。一方で、日本糖尿病学会と共に診療録直結型全国糖尿病データベース事業 J-DREAMS を立ち上げ、全国 46 の糖尿病専門施設において、2018 年末時点で約 45,000 例の糖尿病患者の臨床情報をカバーするデータベース

を構築しており (Diabetol Int 8: 375-382, 2017)、これは様々な病態の患者に対して専門医が行ういくつかの類型的治療の合併症抑制に関する効果を評価しうる大規模レジストリである。更に本研究は、現在厚労科研によって実施されている「今後の糖尿病対策と医療提供体制の整備のための研究」と研究者を共通することで緊密な連携を取る体制ができており、同研究では NDB (レセプト情報・特定健診等情報データベース) のデータを用いた全国の糖尿病の診療実態に関する解析に着手している。

過去 10 年以上に及ぶ最適治療の効果を前向きに評価できる J-DOIT3 のデータを解析し、得られた仮説をより多くの症例の最新の状況を横断的・縦断的に評価できる J-DREAMS で検証し、更に非専門施設も含めた全国規模の実態を俯瞰できる NDB のデータへと外挿することで、各々の強みを活かしながらより正確な評価ができるものと期待される。

本研究では 3 年間の間に、J-DREAMS・J-DOIT3 に関するデータ収集を継続しつつ NDB の解析を進め、糖尿病治療や合併症の実態、並びにその費用対効果を明らかにすることを目指す。

B. 研究方法

【J-DOIT3】

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 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。すなわち、J-DOIT3 における強化療方は、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、また介入終了後の追跡研究を継続中である。

本研究班においては、介入期間中のデータを用いたサブ解析として、腎症・網膜症の発症抑制に寄与する危険因子や薬剤の同定、厳格な多因子介入が QOL、骨折に与える影響などを明らかにする。

並行して、介入終了後の追跡研究として、2016 年 4 月の開始以降、1 年ごとに調査期間を設けており、そ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。

【J-DREAMS】

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 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。

【NDB の整備状況】

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した。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「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)が先行して行ったものであり、当該研究班と連絡を緊密に取った。継続して厚生労働省科学研究費補助金研究「糖尿病の実態把握と環境整備のための研究」(研究代表・山内敏正・2020～2022 年度)とも緊密な連絡体制を構築した。

(倫理面への配慮)

J-DOIT3 は日本糖尿病財団で、J-DREAMS は国立国際医療研究センターで、それぞれ研究倫理審査に付され、承認されている。

C. 研究結果

【J-DOIT3】

介入期間中のサブ解析として、①血糖、血圧、LDL-コレステロール、HDL-コレステロールの全てにおいて、介入期間中の平均として従来治療群の目標値を達成することで、主要評価項目などの発症が抑制されること、②介入開始後 12 ヶ月のうちに 5%の体重減少を認めた群では、腎症・網膜症の発症が少なかった一方、低血糖や骨折などの増加は見られなかったこと、③強化療法群における低血糖は夏場に多く、夏場に改善する HbA1c と鏡面的であること、④介入期間中に低血糖を起こした症例では網膜症の発症が多かったことが示された。

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たが、適宜住民票照会も行ないながら生死確認を徹底させ、脱落症例を大きく減らすことができた。また入力データに対するクエリも、参加施設に働きかけて多くを解消させたほか、参加施設から報告されたイベントについて、エンドポイント判定委員会による判定をほぼ完了させ、5 年目までのデータを用いた統計解析の準備がほぼ整った。

【J-DREAMS】

2022 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 69 施設、83,000 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。

糖尿病に併存する疾患の横断観察研究を 2016 年から各年 2020 年まで行った。特定の薬剤(GLP-1 受容体作動薬)の使用を標識として、細小血管障害だけでなく大血管障害のリスクを多く有する患者を同定することが

可能であることが示された。また、24,000 人をこす症例から、eGFR の低下と尿アルブミン・尿タンパクの多寡を指標にして、リスク分類することで、血糖コントロールや脂質、血圧などの既存のリスク因子に加えて、慢性腎臓病が大血管障害を併存する危険因子で有ることが示された。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。

【NDB の整備状況】

厚労科研・門脇班と緊密に連絡を取り、取得済みの 2014 年度度、2015 年度分に加えて令和元年度に、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。

D. 考察

【J-DOIT3】

今回これに加え、HbA1c、血圧、LDL-コレステロール、HDL-コレステロールの 4 つの危険因子について、平均として従来治療群の目標を達成することで、死亡も含めた各イベントが大幅に抑制された一方、強化療法による抑制効果は消失することが明らかとなった。このことから強化療法によるイベント抑制効果は、複数の危険因子を良好にコントロールすることによって、主に説明できるものと考えられた。

一方で脳血管イベントのリスクは、全ての目標達成によって 19%低下したものの有意ではなかったが、強化療法によって引き続き 56%、有意に低下することが示された。先行研究の結果に加え、上記 4 つの危険因子のコントロール以外に、脳卒中の発症に影響を及ぼす要素の存在が想定された。

介入開始後の体重減少については、1 年間に 5%の体重減少を来した群において、その後の腎症、並びに網膜症の発症が抑制されることが示された。一方低血糖については、10 年間に亘る介入期間中に、新たな糖尿病治療薬が複数登場したことも踏まえ、発現頻度が介入開始当初と介入終了時点では異なることが考えられた。低血糖は研究開始 2-3 年後に多いこ

とが明らかとなったが、治療のステップアップによって SU 剤やインスリンの追加・増量がなされた時期に重なるものと考えられた。その後低血糖は減少傾向となったが、事務局から各参加施設へは血糖コントロールと低血糖の回避の両立を図るよう呼び掛けを行なったこと、また低血糖を来しにくい薬剤が使用可能になったことも一因であろう。

さらに、網膜症については低血糖を 1 回でも起こした群でリスクが高い、という結果であった。本邦の先行研究結果とも合致する。今回の結果は、2 型糖尿病に対する厳格な多因子介入、特に厳格な血糖コントロールを進める際に、低血糖の回避にも十分な注意を払うことの重要性が、改めて示されたものと考えられた。

【J-DREAMS】

合併症に関する横断観察研究を 2016 年から実質 5 回繰り替えし実施した。特定の薬剤 (GLP-1RA) の使用を指標に症例を集積すると、細小血管障害、大血管障害ともに併存割合が高く、合併症の再発が懸念される集団を集めることができた。これは、大血管障害の発症・再発の抑制が期待される薬剤が、適切な対象症例に使用されていることを示すとともに、J-DOIT3 及びその延長観察試験の対象者とも近い患者群を同定することが可能であることを示しており、今後さらにデータの比較、さらには実施時期の違いによる使用薬剤の変化や増加、たとえば GLP-1RA だけでなく、SGLT2 阻害薬の使用割合が増えてきていることから、J-DOIT3 試験の結果を外挿する際にも貴重な解析の原資となることが期待される。

腎症に関する解析を引き続き行い、約 24,000 人の症例をもとに、eGFR と尿アルブミン・尿蛋白を用いて分類する CKD の GA 分類で有病者割合が高いことを示した。またこの 2 つの分類軸を用いた KDIGO リスク分類は、簡便でありながらも、大血管障害の併存疾患のオッズを上げ、危険因子で有ることを明らかにした。

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。

【NDB の整備状況】

本研究として NDB 特別抽出データを使用するためには、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)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

【J-DOIT3】

介入期間中のサブ解析から、①血糖、血圧、LDL-コレステロール、HDL-コレステロールの全てにおいて、介入期間中の平均として従来治療群の目標値を達成することで、主要評価項目などの発症が抑制されること、②介入開始後 12 ヶ月のうちに 5%の体重減少を認めた群では、腎症・網膜症の発症が少なかった一方、低血糖や骨折などの増加は見られなかったこと、③強化療法群における低血糖は夏場に多く、夏場に改善する HbA1c と鏡面的であること、④介入期間中に低血糖を起こした症例では網膜症の発症が多かったことが示された。

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たが、適宜住民票照会も行ないながら生死確認を徹底させ、脱落症例を大きく減らすことができた。また入力データに対するクエリも、参加施設に働きかけて多くを解消させたほか、参加施設から報告されたイベントについて、エンドポイント判定委員会による判定をほぼ完了させ、5 年目までのデータを用いた統計解析の準備がほぼ整った。

【J-DREAMS】

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。

【NDB の整備状況】

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. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.
2. 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.
3. 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.

2. 学会発表

1. 植木浩二郎、J-DOIT3 の成果を DKD 重症化予防に活かす、第 64 回日本腎臓学会総会、2021/6/20、国内、口頭
2. 植木浩二郎、糖尿病領域における健診・予防医療の重要性、第 62 回日本人間ドック学会学術

大会、2021/9/10、国内、口頭

3. 植木浩二郎、これからの糖尿病診療-インスリン発見から100年から考える-、日本糖尿病学会中国四国地方会第59回総会、2021/10/22、国内、口頭

4. 植木浩二郎、Effect of multifactorial intervention on diabetic complications、The 19th International Symposium on Atherosclerosis、2021/10/26、国内、口頭

5. Mitsuhiro Noda Trends of Diabetes in Japan — a Precious Experience 2021年5月第64回日本糖尿病学会年次学術集会、国内(富山)、口頭

6. 岡崎 由希子, 他 臨床研究からみる糖尿病・糖尿病合併症のリスクとその管理 ~本邦における最新の知見~J-DOIT3 の成果を実臨床に活かす 2021年5月第64回日本糖尿病学会年次学術集会、国内(富山)、口頭

7. 笹子敬洋, 他 2型糖尿病における厳格な多因子介入と大血管障害(J-DOIT3) 2021年5月第64回日本糖尿病学会年次学術集会、国内(富山)、口頭

8. 笹子敬洋, 他 J-DOIT3 試験から考える2型糖尿病の合併症予防 2021年10月第36回日本糖尿病合併症学会・第27回日本糖尿病眼学会総会、国内(大津)、口頭

9. 笹子敬洋, 他 2型糖尿病に合併した骨折リスクの予測因子と治療による影響: J-DOIT3 試験の有害事象データから 2021年10月第23回日本骨粗鬆症学会、国内(神戸)、口頭

10. 大杉満: J-DREAMS からの知見 第56回糖尿病学の進歩(【シンポジウム4】大規模臨床研究からのエビデンス)2022/2/25, 26日、国内(愛媛)、口頭

11. 大杉満: J-DREAMS によるデータ解析 第6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(シンポジウム「データがひもとく我が国の糖尿病の実態」)2021/12/3, 4、国内(徳島)、口頭

12. 大杉満: PHR アプリ開発の課題・J-DREAMS の経験から 第41回医療情報学連合大会・第22回日本医療情報学会学術大会(共同企画3生活習慣病 PHR アプリや治療アプリへの期待と相互運用性等の課題)2021/11/18~21、国内(名古屋)、口頭

13. 大杉満: 糖尿病レジストリーJ-DREAMS を用いた糖尿病腎症・糖尿病性腎臓病の検討 第51回日本腎臓学会西部学術大会(シンポジウム5「糖尿病腎臓病の臨床 Up date」)2021/10/15, 16日、国内(福井)、口頭

14. 大杉満: J-DREAMS の現状と展望 第21回日本糖尿病インフォマティクス学会年次学術集会(スポンサーシンポジウム 1.PHR から Big Data まで)2021/8/28、国内(東京)、口頭

15. 大杉満: 診療録直結型全国糖尿病データベース事業(J-DREAMS)の現状と展望 第64回日本糖尿病学会年次学術集会(シンポジウム12 ビッグデータで切り開く糖尿病診療)、2021/5/20~22、国内(富山)、口頭

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし