

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)
総合研究報告書

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所糖尿病研究センター

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。

最終的には主に以下の成果が得られた。

【J-DOIT3】

介入期間中のサブ解析を進め、①腎症の発症には厳格な多因子介入、中でも血糖コントロールが重要である一方、その進展には血圧コントロールが重要であること、②骨折のリスクは女性において、FRAX スコアによって予測される一方、ピオグリタゾンの投与によって上昇すること、③網膜症の発症を抑制するには血糖コントロール、並びに低血糖の回避が重要であること、④QOL を考える上で糖尿病の治療満足度は、厳格な多因子介入により上昇し、中でも血糖コントロールが重要であることが示された。⑤脳血管イベントは厳格な多因子介入で抑制され、なかでも HDL コレステロール値が重要であることが明らかとなった。さらに⑥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、⑦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、⑧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、⑨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 83,000 名以上の登録が有る。糖尿病腎症・DKD、併存疾患に関する横断観察研究、ならびに 2016 年から 2020 年までの繰り返し横断観察研究の解析結果を行った。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。

【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

岡崎 由希子: 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

【研究協力者】

門脇 孝: 東京大学医学部附属病院・糖尿病・生活習慣病予防講座・客員研究員

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 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。

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

【J-DOIT3】

【1. J-DOIT3 介入研究のサブ解析・2019 年度】

2019 年度に予定した腎症・骨折・網膜症・QOL の解析はほぼ完了しており、以下のような知見を得るとともに、最終的に論文発表した。

(1) 腎症の発症に影響を及ぼす治療・危険因子の同定

副次評価項目に含まれる腎症イベントが、強化療法によって 32%有意に抑制されたことは、既に主解析論文において報告済みであるが、腎症の発症や進展を防ぐことは、透析導入を減らすという観点からも重要であり、その詳細について解析を加えた。まず登録時の背景について、推算糸球体濾過量 (eGFR) は両群共に平均 82 mL/min/1.73m² と保たれており、腎症 2 期相当以上 (尿中アルブミン 30mg/g・Cr 以上) であったのは 4 分の 1 未満の症例にとどまっていた。初発イベントの内訳は、正常から微量アルブミン尿への移行が従来治療群で 197 例、強化療法群で 139 例、微量から顕性アルブミン尿への移行が従来治療群で 38 例、強化療法群で 31 例、クレアチニンの倍化が従来治療群で 22 例、強化療法群で 11 例であった。すなわち腎症の発症 (微量アルブミン尿への移行) が腎症イベントの多くを占めたが、これは登録時に腎症が進行した症例が少なかったことを反映したものと考えられた。

登録時の背景を説明変数とした Cox 回帰分析を行なうと、群別が有意な変数として残り、腎症イベントは引き続き強化療法群によって有意に抑制された。それとは独立に年齢 (60 歳以上)、HbA1c (8.9%以上)、喫煙歴 (あり)、中性脂肪 (150mg/dL 以上)、eGFR (60mL/min/1.73m² 未満) も、腎症イベントの有意な危険因子であった。加えて治療内容を反映するため

介入 1 年時点での説明変数を用いた Cox 回帰分析を行なったところ、引き続き群別は有意であったが、それとは独立に 1 年時点での HbA1c が有意な変数として残り、HbA1c が上昇するほど腎症イベント(主に腎症の発症)が増加するという結果であった。

一方 eGFR の変化率については両群共に概ね 1.5mL/min/1.73m²/年程度と緩徐な低下であった。登録時に腎症が進展していた症例、すなわち eGFR 60mL/min/1.73m² 未満であった症例に絞って、介入 1 年時点での説明変数を用いた Cox 回帰分析を行なったところ、群別は有意な変数とはならなかったが、血圧が有意なものとして残り、収縮期血圧が上昇するほど eGFR の低下が早まるという結果であった。

加えて最近では、その後の腎機能の低下を予測する指標として eGFR slope、すなわち eGFR の初期変化が注目されており、本研究においてもその解析を行なった。主解析における観察期間は中央値 8.5 年と長期に及んでおり、eGFR slope の評価は介入開始後 3 年までで行なった。登録時の背景因子を含む混合モデル解析を行なったところ、eGFR slope は従来治療群において-1.84mL/min/1.73m²/年と有意に低下した一方、強化療法群においても-1.98mL/min/1.73m²/年と有意に低下し、明らかな群間差は認めなかった。登録時に腎症が進展していた症例、すなわち eGFR 60mL/min/1.73m² 未満であった症例に絞ると、eGFR slope は従来治療群において-1.11mL/min/1.73m²/年と有意に低下した一方、強化療法群においても 0.02mL/min/1.73m²/年と明らかな低下を認めず、群間差も有意であった。

(2) 骨折の発症に影響を及ぼす治療・危険因子の同定

介入研究の強化療法群では、有害事象のうち骨折の発症が、統計学的に有意ではないもののやや多く(強化療法群 143 例、従来治療群 125 例)、その詳細について解析を加えた。

まず両群の累積発症率を解析したが、有意な差が見られなかった。女性の発症率は男性と比較して約 2 倍であったが、やはり男女いずれにおいても群間差は

見られなかった。登録時背景や介入期間中の治療内容を加味して Cox 回帰分析を行なったところ、男性の骨折リスクは強化療法群で上昇しなかったものの、喫煙歴により有意に上昇した。一方女性におけるリスクも強化療法で上昇しなかったが、登録時の FRAX スコア [%/10 年]と正に相関し、これとは独立に介入 1 年時点のピオグリタゾン投与によっても上昇した。

このことから J-DOIT3 の強化療法は、有害事象として骨折の増加を伴わなかった。2 型糖尿病における骨折リスクは、男性では喫煙歴が予測因子となった一方、女性においては FRAX スコアによって予測され、それとは独立にピオグリタゾン投与によっても上昇した。

加えて女性における FRAX スコアに閾値が存在するかを検討を行なった。FRAX スコアは本来は主な骨粗鬆症性骨折(上腕、前腕、脊椎圧迫、大腿骨近位部)の発症頻度を予測するスコアであるが、本研究においても FRAX スコアが上昇するほど主な骨粗鬆症性骨折のリスクも、概ね直線状に上昇した。一方でその他の骨折のリスクは FRAX スコアが 20%/10 年まではほぼ横ばいで、それを超えると上昇することが明らかとなった。

(3) 網膜症の発症に影響を及ぼす治療・危険因子の同定

副次評価項目に含まれる網膜症イベントが、強化療法によって 14%有意に抑制されたことは、既に主解析論文において報告済みであるが、その詳細について解析を加えた。

登録時の背景に加え、介入 1 年時点での治療状況を加味した Cox 回帰分析を行なった。その結果登録時の背景因子として有意となった説明変数は、BMI、罹病期間、収縮期血圧、マイクロないしマクロアルブミン尿であった。罹病期間が長い(10 年以上)、収縮期血圧が高い(130mmHg 以上)、マイクロないしマクロアルブミン尿あり(30mg/g Cr 以上)すなわち腎症合併例で、いずれも網膜症のリスクは上昇した。一方で BMI については、寧ろ 25 未満でリスクが上昇していた。これらの登録時の背景とは独立に、介入 1 年時点での HbA1c が 1%上昇するほど、網膜症の発症は 31%増加した。

網膜症については低血糖との関連も考えられているが、有害事象として報告された低血糖の有無別で解析を行なうと、中央値 8.5 年の介入期間中に低血糖の報告がなかった症例に比べて、1 度でも低血糖を起こした症例では、網膜症イベントのリスクが 33%上昇していた。

(4) QOL に影響を及ぼす治療の同定

介入研究の強化療法群においては、血糖・血圧・脂質・体重に対し従来治療群よりも厳格な目標値を目指した生活習慣、薬物療法の強化が行われた。治療の強化により、強化療法群での治療全般に対する不満、糖尿病治療に対する負担感等が増す懸念があったため、我々は複数の Quality of Life(QOL)調査を行った。

DTSQ(Diabetes treatment satisfaction questionnaire)は、糖尿病治療満足度を測定する質問票であり、試験終了時に施行された。治療満足度に関する 6 項目中 5 項目において、強化療法で有意に満足度が高かった。また、DTSQ の点数に影響する因子をしたところ、強化療法群でも従来治療群でも、HbA1c の改善が満足度の上昇に影響することが分かった。一方血圧の低下、脂質値の低下、BMI の低下と満足度には相関は認めなかった。PAID(Problem Area in Diabetes Survey)は糖尿病による負担感を測定する質問票であり、試験開始時、1 年後、3 年後、終了時に施行された。強化療法群は従来治療群と比べて悪化していなかった。また、PAID の点数と有意に相関する因子として、性、登録時のスコア、年齢、HbA1c の低下、が挙げられた。

【1. J-DOIT3 介入研究のサブ解析・2020 年度】

2020 年度に予定した解析のうち、低血糖に関する解析は順調に進行し、脳卒中に関する解析も進めたが、関連して各危険因子がイベントに及ぼす影響についての解析を、前倒しで行なうこととした。一方で認知症に関する解析については、その手法を慎重に検討した。

(1) 腎症の発症に影響を及ぼす治療・危険因子の

同定

副次評価項目に含まれる腎症イベントが、強化療法によって 32%有意に抑制されたことは、既に主論文において報告済みであるが、腎症の発症や進展を防ぐことは、透析導入を減らすという観点からも重要であり、その詳細について解析を加えた。その結果、腎症イベント(主に腎症の発症)の抑制には強化療法が有効であり、また主に血糖コントロールも重要であることを明らかにした一方、腎症の進展の抑制には血圧コントロールが重要であることを示した。更にその後の腎機能の低下を予測する指標として最近注目されている eGFR slope(eGFR の初期変化)についても解析を加え、登録時に腎症が進展していた症例、すなわち eGFR 60mL/min/1.73m² 未満であった症例に絞ると、eGFR slope は従来治療群において有意に低下した一方、強化療法群においては明らかな低下を認めないこと、すなわち強化療法の腎機能保護効果も明らかとした。

昨年度のうちに以上の解析結果を得た上で、論文投稿作業を進め、2020 年度に Kidney International 誌に論文として発表した(Kidney Int Kidney Int 99(1): 256-266, 2021)。

(2) 骨折の発症に影響を及ぼす治療・危険因子の同定

介入研究の強化療法群では、有害事象のうち骨折の発症が、統計学的に有意ではないもののやや多く(強化療法群 143 例、従来治療群 125 例)、その詳細について解析を加えた。

まず両群の累積発症率を解析したが、有意な差が見られなかった。女性の発症率は男性と比較して約 2 倍であったが、やはり男女いずれにおいても群間差は見られなかった。登録時背景や介入期間中の治療内容を加味して Cox 回帰分析を行なったところ、男性の骨折リスクは強化療法群で上昇しなかったものの、喫煙歴により有意に上昇した。一方女性におけるリスクも強化療法で上昇しなかったが、登録時の FRAX スコア [%/10 年]と正に相関し、これとは独立に介入 1 年時点のピオグリタゾン投与によっても上昇した。

このことから J-DOIT3 の強化療法は、有害事象とし

て骨折の増加を伴わなかった。2 型糖尿病における骨折リスクは、男性では喫煙歴が予測因子となった一方、女性においては FRAX スコアによって予測され、それとは独立にピオグリタゾン投与によっても上昇した。

加えて女性における FRAX スコアに閾値が存在するかを検討を行なった。FRAX スコアは本来は主な骨粗鬆症性骨折(上腕、前腕、脊椎圧迫、大腿骨近位部)の発症頻度を予測するスコアであるが、本研究においても FRAX スコアが上昇するほど主な骨粗鬆症性骨折のリスクも、概ね直線状に上昇した。一方でその他の骨折のリスクは FRAX スコアが 20%/10 年まではほぼ横ばいで、それを超えると上昇することが明らかとなった。

昨年度のうちに以上の解析結果を得た上で、論文投稿作業を進め、2020 年度に J Clin Endocrinol Metab 誌に論文として発表した(J Clin Endocrinol Metab 106(5): e2116–e2128, 2021)。

(3) 網膜症の発症に影響を及ぼす治療・危険因子の同定

副次評価項目に含まれる網膜症イベントが、強化療法によって 14%有意に抑制されたことは、既に主解析論文において報告済みであるが、その詳細について昨年度のうちに解析は終了しており、現在論文の投稿準備中である。

主な結果としては、登録時の背景で調整しても、強化療法は網膜症イベントを抑制したこと、登録時の背景とは独立に介入 1 年時点での HbA1c が 1%上昇するほど、網膜症の発症は 31%増加したこと、並びに介入期間中に低血糖の報告がなかった症例に比べて、1 度でも低血糖を起こした症例では、網膜症イベントのリスクが 33%上昇したことが挙げられる。

(4) QOL に影響を及ぼす治療の同定

介入研究の強化療法群においては、血糖・血圧・脂質・体重に対し従来治療群よりも厳格な目標値を目指した生活習慣、薬物療法の強化が行われた。治療の強化により、強化療法群での治療全般に対する不満、糖尿病治療に対する負担感等が増す懸念があったため、我々は複数の Quality of Life(QOL)調査を行

った。2019 年度のうちに解析は終了しており、現在論文の投稿準備中である。

主な結果としては、介入終了時の治療満足度は強化療法群で高く、また HbA1c の改善の影響を受けること、及び糖尿病による負担感は強化療法群で悪化しておらず、やはり HbA1c などの影響を受けることが挙げられる。

(5) 脳卒中の発症に影響を及ぼした治療・危険因子の同定

脳卒中は主要評価項目に含まれるが、事後解析において脳血管再建術も含めた脳血管イベントに着目すると、強化療法によって 58%有意に抑制されたことは、既に主解析論文において報告済みである。脳卒中の発症や進展を防ぐことは、健康寿命確保の観点からも重要であり、その詳細について解析を加えた。

登録時の背景を説明変数とした Cox 回帰分析を行なうと、群別が有意な変数として残り、脳血管イベントは引き続き強化療法群によって有意に抑制された。それとは独立に年齢(60 歳以上)、大血管症の既往(あり:いわゆる二次予防)、喫煙歴(あり)、血圧(拡張期 80mmHg 以上)、HDL コレステロール(40mg/dL 以上)も、脳血管イベントの有意な危険因子であった。加えて治療内容を反映するため介入 1 年時点での説明変数を用いた Cox 回帰分析を行なったところ、引き続き群別と年齢は有意であったが、それとは独立に 1 年時点での HDL コレステロールが有意な変数として残り、これが高値(40mg/dL 以上)であれば脳血管イベント(主に脳卒中の発症)のリスクが低下するという結果であった。なおチアゾリジン誘導体には、脳血管イベントの抑制効果のあることが期待されているが、この解析においては 1 年時点で同剤の処方の有無は、有意な説明変数とはならなかった。

以上から、脳血管イベントの抑制には強化療法が有効であり、また主に HDL コレステロール高値も重要であることが明らかとなった。

解析としては概ね終了しているが、以下の(6)における解析との整合性をどのようにとりながら公表するかを検討中である。

(6) 介入期間中の強化療法の追跡期間中の各種イベントの発症率に及ぼす影響の解析

(5)の解析を進める過程で、各種イベントの発症に関わる因子を同定するには、治療期間中の HbA1c、血圧、脂質のコントロール状況を正確に把握し、それを反映させることの必要性が示唆された。そのため的手法として updated mean、すなわち介入期間中のその時点までの各危険因子の平均値を説明変数に組み込んだ Cox 回帰分析が、手のかかる統計学的手法を要するものの、治療介入の効果をより反映できる可能性が考えられた。そのためこれに関する解析を、予定を前倒しにして 2020 年度に行なう方針とした。

まず初めに、強化療法が各イベントに及ぼす影響について、各危険因子による調整を行なった場合と行なわなかった場合での比較を行なった。危険因子としては、HbA1c、収縮期血圧、LDL コレステロール、HDL コレステロールの四者を用いた。その結果、主要評価項目(心筋梗塞・脳卒中・血行再建術・死亡)、筆頭副次評価項目(心筋梗塞・脳卒中・死亡)、腎症、網膜症については、各危険因子による調整を行なうことで、強化療法による有意な抑制効果、ないし抑制傾向がほぼ消失した。すなわちこれらのイベントに関しては、強化療法が各危険因子の改善を介して、抑制効果を示したものと考えられた。一方脳卒中については、各危険因子で調整を行なっても、引き続き統計学的に有意ではないながら、強化療法による抑制効果が残存する結果であった。

それぞれの危険因子の寄与を解析すると、HbA1c は主要評価項目、筆頭副次評価項目、腎症、網膜症において、いずれも有意な説明変数となった。血圧は腎症、LDL コレステロールは主要評価項目と脳卒中において有意となった。HDL コレステロールは主要評価項目、筆頭副次評価項目、脳卒中、腎症において有意、という結果であった。

更に治療ガイドラインなどに反映することを考え、各危険因子を連続量でなくカテゴリー化し、同様の解析を加えた。HbA1c については、6.5%未満を基準に 1%刻みとしたが、6.5-7.5%に上昇すると主要評価項目と網

膜症が、7.5-8.5%に上昇すると筆頭副次評価項目、腎症に加えて死亡についても、有意にリスクが上昇した。

収縮期血圧については、120mmHg 未満を基準に 15mmHg 刻みとしたが、120-135mmHg 以上で腎症のリスクが上昇するのみで、他のイベントについては有意な相関が見られなかった。

LDL コレステロールについては、80mg/dL 未満を基準に 20mg/dL 刻みとしたが、80mg/dL 未満と 120mg/dL 以上を比較すると、後者で脳卒中のリスクが有意に上昇するのみで、他のイベントについては有意な相関が見られなかった。

最後に HDL コレステロールについては、60mg/dL 以上を基準に 10mg/dL 刻みとしたが、60mg/dL 未満では腎症が、50mg/dL 未満では主要評価項目と筆頭副次評価項目が、40mg/dL 未満では脳卒中と死亡が、それぞれ有意となった。

以上の updated mean よりも、イベント発症直前のコントロール状況に着目した解析にも着手した。すなわち、イベント発症者において、その前 3 年間の平均 HbA1c を求め、非イベント発症者における最終受診時点から遡って 3 年間の平均 HbA1c との比較を行なった。イベントとしては、全てのイベント、大血管症イベント、腎症イベント、網膜症イベントの四者を対象とした。

その結果、どのイベントにおいても、イベント発症者の HbA1c は 7%前半であったのに対して、非発症者の HbA1c は 7%を下回っていた。その差は 0.2%から 0.4%程度と比較的小さかったものの、特に腎症イベントにおいては発症者・非発症者間ではっきりした差が認められた。

先述の通り、腎症イベントの多くは腎症の発症であり、それに HbA1c、すなわち血糖コントロールが重要であるという点は、(1)の解析、及び上述の updated mean を用いた解析と一貫した結果であった。加えて僅かな HbA1c の差も腎症の発症につながりうる事が示されたことから、いわゆる clinical inertia、すなわち治療の強化が十分なされないことを解消する重要性を示唆しているものと考えられた。

(7) 低血糖の発症に影響を及ぼした治療・危険因

子の同定

低血糖はアクティブサーベイランスの対象として、介入期間中は受診ごとに主治医が、低血糖の有無について能動的に確認をし、あれば有害事象として報告すること、と定められていた。重篤な低血糖は両群共にごく低率であったが、全ての低血糖は強化療法群において有意に多く、その実態を明らかにする必要があるものと考えられた。

登録時の背景を説明変数(群別は除く)とした Cox 回帰分析を行なうと、性別(女性)と罹病期間(10年以上)が有意な危険因子であった。また BMI(25未満)もその傾向があり、インスリン分泌が低下しているやせ型の 2 型糖尿病における低血糖のリスクが高いことが推測された。

更に治療内容も加味した混合効果ポアソン回帰分析を行なったところ、群別、罹病期間、HbA1c が有意な説明変数となり、強化療法群、罹病期間 10 年以上、並びに登録時の HbA1c が低いほど、低血糖のリスクは上昇した。これらとは独立に、SU 剤とインスリンが、用量依存的に低血糖のリスクと相関した。具体的には、グリベンクラミド 1.25mg、グリクラジド 40mg、グリメピリド 1mg と、インスリン 5 単位が、概ね同等のリスクと考えられた。一方で、メトホルミン、ピオグリタゾン、並びに DPP-4 阻害薬の投与は、低血糖のリスクに影響を及ぼさなかった。

以上より、低血糖の高リスク者の特徴と、薬剤による影響の詳細が明らかとなった。

(8) 認知機能に影響を及ぼした治療・危険因子の同定

介入期間中に強化療法群では低血糖が多かったが、低血糖は認知機能の低下させることが知られている。また認知機能は健康寿命にも直結するため、重要な評価項目と考えている。そこでその解析に着手しているが、介入研究終了時に、全体の約 7 割の症例で MMSE による認知機能評価が行なわれ、両群間に明らかな差はないことが示されている。ただ認知機能が低下した症例は、脱落・試験中止や転院のためにそもそも MMSE による評価を受けられないことも想定され、こ

のようなバイアスをどのように除くのかなど、慎重な検討を加えながら解析を進めている。

【1. J-DOIT3 介入研究のサブ解析・2021年度】

(1) 介入期間中の強化療法が追跡期間中の各種イベントの発症率に及ぼす影響の解析

これまでの腎症・網膜症・脳卒中に関するサブ解析を進める過程で、各種イベントの発症に関わる因子を同定するには、治療期間中の HbA1c、血圧、脂質のコントロール状況を正確に把握し、それを反映させることの必要性が示唆された。そのための手法として updated mean、すなわち介入期間中のその時点までの各危険因子の平均値を説明変数に組み込んだ Cox 回帰分析が、手のかかる統計学的手法を要するものの、治療介入の効果をより反映できる可能性が考えられた。

血糖、血圧、LDL-コレステロール、HDL-コレステロールがそれぞれのイベントにどの程度の影響を及ぼすかについては、各危険因子を連続量、並びにカテゴリー化して扱った解析を、2 年目までに概ね完了した。

3 年目は各危険因子の目標達成状況に注目した解析を加えて行なった。まず 4 つの危険因子全ての updated mean が従来治療群の目標値を達成した症例の割合を算出した。主解析における観察期間は中央値 8.5 年であったが、これに対応する 8-9 年目の時点において 4 つとも目標を達成した割合は、強化療法群で 44.3%、従来治療群で 13.3%であった。全ての目標を達成することが各イベントに及ぼす影響について Cox 回帰分析を行なったところ、主要評価項目のリスクは 51%、死亡のリスクは 50%、冠動脈イベントのリスクは 64%、それぞれ大幅かつ有意に抑制された。一方でこのような目標達成状況を説明変数に加えることで、強化療法によるイベントの有意な抑制効果は消失した。

なお、4 つの危険因子全ての updated mean が強化療法群の目標値を達成した症例は、8-9 年目の時点において強化療法群で 3.0%、従来治療群で 0.2%と非常に少なかった。症例数が少なく信頼区間が広いため、

各イベントに対する有意な抑制効果は認められなかったが、厳格な目標達成症例においては、冠動脈イベントの発症が1例も見られなかった。

これらの解析に加えて、本研究では生活習慣介入にも注力したことを踏まえ、介入開始後の体重減少が血管合併症の発症に影響を及ぼしたことも考えられた。介入開始6,12,18,24ヶ月後までに3%ないし5%の体重減少が得られた症例と、そうでなかった症例を、年齢、性別、登録時BMI、登録時HbA1cがマッチするように抽出し、その後の合併症の発症割合を解析した。

その結果、12ヶ月後までに5%の体重減少を認めた群では、そうでない群に比べ、腎症を発症した症例の割合が34%、網膜症を発症した症例の割合が25%、それぞれ有意に低下していた。大血管症を発症した症例の割合も23%低下していたが、これは統計学的に有意ではなかった。有害事象についても同様の解析を加えたが、低血糖、浮腫、骨折などにいずれも差は認めなかった。

(2) 低血糖の発症に影響を及ぼした治療・危険因子の同定

低血糖はアクティブサーベイランスの対象として、介入期間中は受診ごとに主治医が、低血糖の有無について能動的に確認をし、あれば有害事象として報告すること、と定められていた。重篤な低血糖は両群共にごく低率であったが、全ての低血糖は強化療法群において有意に多く、その実態を明らかにする必要があるものと考えられた。

当初予定していた低血糖の高リスク者の特徴と、薬剤による影響については、既に2年目までの解析で明らかにした。すなわち強化療法群、罹病期間10年以上、並びに登録時のHbA1cが低いほど、低血糖のリスクは上昇した。これらとは独立に、SU剤とインスリンが、用量依存的に低血糖のリスクと相関した一方、メトホルミン、ピオグリタゾン、並びにDPP-4阻害薬の投与は、低血糖のリスクに影響を及ぼさなかった、という結果であった。

このうちSU剤は2006年から2009年の介入研究へ

の登録時点から幅広く使われていた一方で、メトホルミン・ピオグリタゾンといったインスリン抵抗性改善薬の処方介入開始後に増加し、DPP-4阻害薬が用いられたのは2011年以降である。すなわち介入期間の中でも時期によって糖尿病治療に主に使われる薬剤が異なっていたことから、低血糖の発現頻度も時期によって異なる可能性が考えられ、そこで2006年以降3ヶ月ごとに区切って経時的な解析を行なった。

その結果、低血糖は特に強化療法群において、研究開始後2-3年間に多かったものの、それ以降は減少傾向となった。なお従来治療群における低血糖の発現頻度は、全般に強化療法群より低く抑えられていた。

加えて、日本人における季節変動として、HbA1cの季節変動が報告されているため、低血糖においても季節変動を解析した。その結果、3ヶ月ごとに区切って求めた低血糖の頻度は、夏場(6-8月)に多く、冬場(12-2月)に少ない、という季節変動を示すことが観察され、これは特に強化療法群で顕著であった。日本人においてHbA1cの季節変動も報告されているため、これを解析したところ、本研究においてもHbA1cは夏場に低下する一方、冬場に上昇する傾向が認められた。

更に低血糖は一部の心血管イベントを増加させるものと考えられているため、低血糖とイベント発症の関連についても解析を加えた。介入期間中に1回でも低血糖を起こした症例と、1回も起こさなかった症例に分けて、各イベントの累積発症率を求めたところ、主要評価項目、死亡、冠動脈イベント、脳血管イベント、並びに腎症イベントについては、低血糖によるリスクの上昇は明らかでなかった。しかしながら網膜症イベントに関しては、低血糖を起こした症例でリスクが33%有意に上昇することが示された。これを群別に層別化した解析を加えたところ、従来治療群においては、低血糖を起こした症例でのリスク上昇は25%で有意ではなかったが、強化療法群においては54%の有意なリスク上昇が認められる、という結果であった。

【2. J-DOIT3 追跡研究の進捗管理・2019年度】

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。2019 年度末時点でちょうど 3 年が経過したが、予定通り進捗管理などを進め、現時点ではつつがなくデータ収集がなされている。

本研究助成開始時は 3 年目の調査期間(平成 31 年 1 月 1 日から令和元年 6 月 30 日までの半年間)に入っており、引き続き 3 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。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、並びに入力されたデータのクリーニングを進めた。

並行して収集済みのデータについて、クリーニングを進めた上で解析を行なった。追跡研究における治療目標は患者と主治医の間で、研究登録時に加え、主解析結果発表時に再度決めることとなっている。今回主解析結果発表時の目標設定状況を解析したが、平均目標 HbA1c は従来治療群と強化療法群で各々 6.9%、6.5%、平均目標 血 圧 は 130/80mmHg、122/76mmHg、平均目標 LDL-コレステロールは 118mg/dL、84mg/dL であり、研究登録時から殆ど変化が見られなかった。

実際の治療状況についても解析を加えたところ、2 年目の定期調査においては、平均 HbA1c は従来治療群と強化療法群で各々 7.4%、7.1%、平均血圧 132/74mmHg、129/72mmHg、平均 LDL-コレステロール 98mg/dL、84mg/dL であった。加えて 3 年目の定期調査についても解析を行ない、平均 HbA1c は従来治療群と強化療法群で各々 7.4%、7.2%、平均血圧 133/74mmHg、131/72mmHg、平均 LDL-コレステロール 98mg/dL、85mg/dL であった。

このような進捗管理は、各参加施設と緊密に連携をとりながら進めている。施設からの問い合わせにも適宜回答しており、特に大きな問題となる事象は生じていない。

J-DOIT3 のような 2 型糖尿病に対する多因子介

入の効果を検証する臨床試験は殆ど行なわれてこなかったが、数少ない先行研究として、2 型糖尿病と新規に診断された症例に対する多因子介入の効果を検証する臨床試験 ADDITION-Europe が挙げられる。その介入終了後追跡研究の結果発表を受け、先行研究との比較、並びに J-DOIT3 追跡研究の意義について考察を加え、論文として発表した(Lancet Diabetes Endocrinol 7(12): 891-893, December 2019)。ADDITION-Europe における 5 年間の多因子介入は、有意ではないながら血管合併症を 17%抑制し、介入終了後更に 5 年間追跡した時点でも、やはり有意ではないながら 13%の血管合併症抑制効果が引き続き認められた。また 2000 年代に入って開始となった ADDITION-Europe では、主に 1980 年代に開始となった UKPDS や 1990 年代に開始となった Steno-2 研究よりも、各危険因子の治療状況が改善し、血管合併症の発症率が低下していることが示唆された。

【2. J-DOIT3 追跡研究の進捗管理・2020 年度】

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。2020 年度末時点でちょうど 4 年が経過したが、予定通り進捗管理などを進め、現時点ではつつがなくデータ収集がなされている。

本研究 2 年目開始時は 4 年目の調査期間(令和 2 年 1 月 1 日から令和 2 年 6 月 30 日までの半年間)に入っており、引き続き 4 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。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、並びに入力されたデータのクリーニングを進めた。

並行して収集済みのデータについて、クリーニングを進めた上で解析を行なった。実際の治療状況として、4 年目調査における平均 HbA1c は従来治療群と強化療法群で各々 7.4%、7.3%、平均血圧は 133/74mmHg、131/73mmHg、平均 LDL-コレステロールは 101mg/dL、

90mg/dLであった。いずれの項目も、介入期間中と比べて徐々に群間差は縮小しているものの、引き続き強化群の方が良好であった。

このような進捗管理は、各参加施設と緊密に連携をとりながら進めている。施設からの問い合わせにも適宜回答しており、特に大きな問題となる事象は生じていない。

2020年12月9日にはJ-DOIT3全体ウェブミーティングを開催した。これは2021年1月から5年目の調査期間に入るのに伴い、研究の進捗状況と調査実施の際の注意点について、事務局と参加施設とで共有することを目的としたものである。また併せて、介入研究の各種サブ解析の現状についても報告がなされた。当日は厚生労働省、本研究班、並びに60参加施設の代表が参加し、活発な討議が行われた。

このミーティングにおいては、昨今の2型糖尿病の臨床試験を取り巻く状況を踏まえ、追跡期間の延長についても討議がなされた。この中で2型糖尿病に対する治療効果は、患者背景や治療内容によって大きく影響を受けることがますます明らかとなってきたのに加え、20年を超えるような長期の観察を継続する研究の成果も報告されるようになるなど、個々の臨床試験の長期予後を正確に把握することの重要性が一層増していることが報告された。これを踏まえて、J-DOIT3の介入試験においては中央値8.5年の観察期間であったが、それと同等の観察期間を追跡研究においても確保することが求められているのではないか、との意見などが出された。

事務局内での検討を経て、研究実施計画書の改訂を財団法人日本糖尿病財団が設置する中央倫理委員会諮り、追跡期間を2021年6月まで、5年間延長することについて、承認を受けた。

【2. J-DOIT3 追跡研究の進捗管理・2021年度】

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。2021年度末時点でちょうど5年が経過したが、予

定通り進捗管理などを進め、現時点ではつつがなくデータ収集がなされている。

本研究助成3年目開始時は5年目の調査期間(令和3年1月1日から令和3年6月30日までの半年間)に入っており、引き続き5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。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、並びに入力されたデータのクリーニングを進めた。

加えて当初の方針通り、この5年目の定期調査までのデータを用いて解析を行なうために、データの固定を進めた。具体的には各施設に対して、できる限りの臨床情報を収集するように依頼をすると共に、未入力・入力中の項目について、それを完了するように働きかけを行なった。

介入研究においても、死亡は主要評価項目(心筋梗塞・脳卒中・血行再建術・死亡)に含められていたが、追跡研究においてはこれに加えて、副次評価項目の1つとして全死亡を独立して扱っており、参加症例の生死を正確に把握することは非常に重要である。一方で追跡研究の中止には至っていないものの、転院や通院中断などに伴い連絡がとれず、生死不明の状態となる症例も一定数存在するため、改めて受診履歴の確認や電話連絡などによる生死の確認を、事務局より各施設に対して依頼した。

具体的には、5年間の追跡期間が終了した令和3年6月末から遡って直近1年間の生死が不明な症例は79例であったが、うち30例については、各施設からの電話連絡や診療録の再確認、或いは転院先からの情報提供により、生死を確認することができた。

それ以外の症例について、予め研究実施計画書に定められている通り、各施設に対して個別に住民票照会を依頼した。この際、必要な書類のリストアップと作成は主に事務局側で行なった一方、自治体への提出と結果の確認は施設側で行なった。その結果、37例において生死の確認をとることができた。このように1例

1 例の丹念な追跡により、中止以外での脱落を大幅に減らせたものと考えている。

加えて入力データに対しては種々の確認を行なう必要があり、そのためのクエリをデータセンターより発行するが、一部の施設においてはそれに対する回答が滞っていることが課題であった。そこで事務局ではクエリの残存状況を全施設に対して周知し、個別に回答の依頼を行なった。特に主要・副次評価項目のイベント関連では、冠動脈イベント 156 件、脳血管イベント 49 件、下肢血管イベント 30 件、腎症イベント 1277 件、網膜症イベント 380 件が報告されており、こちらについて重点的にクエリの解消とデータの固定を進め、令和 4 年 3 月開催のエンドポイント判定委員会(大血管、腎症、網膜症)において判定を受けた。これ以外に死亡については 79 件が報告されている。

この他、1 年ごとの定期調査についても、1-4 年目については 99%以上の症例でデータが固定できており、5 年目の定期調査についても 98%以上まで固定が進んでいる。ただ引き続き回答が得られていないクエリが一定数存在しており、できるだけこれを解消し、全データの固定を目指す方針である。更に 6 年目以降(追跡 2 期)のデータを収集するため、症例報告書(CRF)を修正すると共に、それに沿った EDC(Electronic Data Capture)システムの改修を進めている。追跡 2 期では、施設側のデータ入力の負担も考慮し、より重要なものに焦点を絞って臨床情報を収集する方針である。HbA1c、血圧、脂質といった危険因子、或いは各種イベントについては、追跡 1 期と同様の扱いを継続する。一方薬剤についてはこれまで成分名や投与量についての情報まで詳細に収集していたが、追跡 2 期では分類(クラス)のみを報告する形に変更する。その他、身長や腹囲の測定頻度を減らすのに加え、生活歴のうち喫煙状況は引き続き確認するものの、飲酒については収集項目から外すこととした。

加えて、6 年目以降(追跡 2 期)のデータを収集するため、症例報告書(CRF)を修正すると共に、それに沿った EDC(Electronic Data Capture)システムの改修を行ない、リリースした。追跡 2 期では、施設側のデー

タ入力の負担も考慮し、より重要なものに焦点を絞って臨床情報を収集する方針とし、HbA1c、血圧、脂質といった危険因子、或いは各種イベントについては、追跡 1 期と同様の扱いを継続した。一方薬剤については、これまで成分名や投与量についての情報まで詳細に収集していたが、追跡 2 期では分類(クラス)のみを報告する形に変更した。その他、身長や腹囲の測定頻度を減らすのに加え、生活歴のうち喫煙状況は引き続き確認するものの、飲酒については収集項目から外すこととした。

【J-DREAMS・2019 年度】

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。

1) 腎症に関する横断解析研究 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)		p値*
	観察時eGFR60以上	観察時eGFR60未満	
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

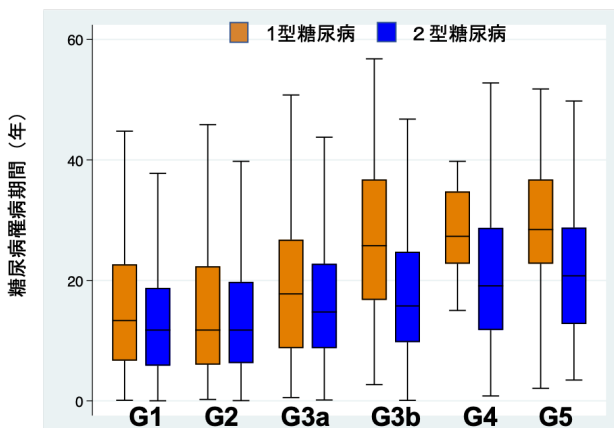


図1から明らかのように、2型糖尿病では糖尿病罹
 病期間が eGFR カテゴリーが進むと単調に罹病期間が
 増加してゆくのにに対し、1型糖尿病ではG2、G3a、G3b
 と急峻に罹病期間が延長するが、それ以降のカテゴリ
 ーで罹病期間の延長はない。2型糖尿病患者の年齢
 が高いことから、年齢の寄与も大きいと考えられるが、2
 型糖尿病では1型糖尿病に比して罹病期間が短くも
 腎機能低下例が見られることが推測される。

図2 eGFR 区分別・糖尿病型別の年齢

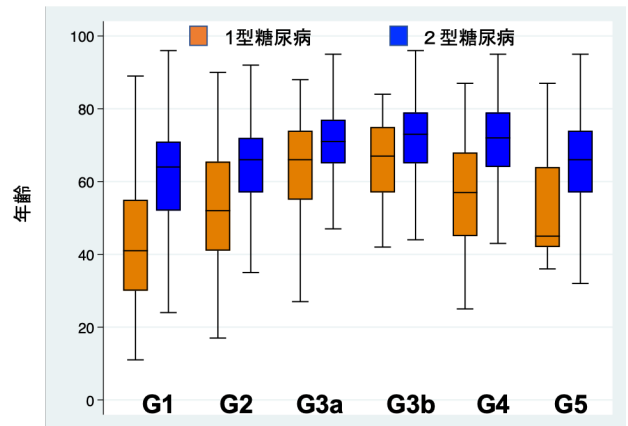


図2で分かることは、まず全ての eGFR 区分で1型糖
 尿病患者の年齢が若いことである。そして、G3a とカテ
 ゴリーが進むまで、1型でも2型糖尿病患者でも年齢
 は高くなるが、G3b以降は eGFR 区分が進むと、両病
 型でむしろ年齢は若くなり、その低下は1型糖尿病で
 顕著である。この現症の原因を探るべく、横断のみなら
 ず縦断解析を試みているが、腎機能が高度に障害され
 る患者は、年齢が若い症例に見られる可能性が高いと
 言える。これは糖尿病性腎症以外の糸球体腎炎
 などを合併する率が高いのか、年齢が若い患者で腎
 機能低下が急速に進む一群が存在するのかわらかに
 するのが重要な課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

2) 腎症に関する横断解析研究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			
G3b	1270	2671	
G4	10.6%	22.4%	
G5			

腎症で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

	観察時 eGFR60以上 UACR 30以上	観察時 eGFR60未満 UACR 30未満	平均 ± SD	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 (6.7%)		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	オッズ比	95%信頼区間	p値
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

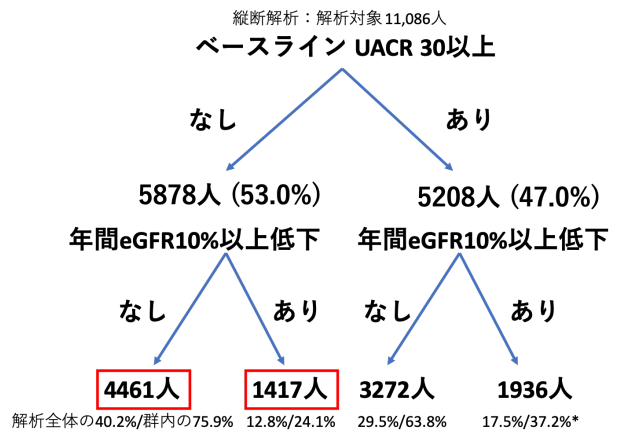
年齢、糖尿病罹病期間は尿蛋白正常・GFR 低下の群の有意な説明因子であるが、HbA1c、糖尿病網膜

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。

3) 腎症に関する縦断解析研究

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未満か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。

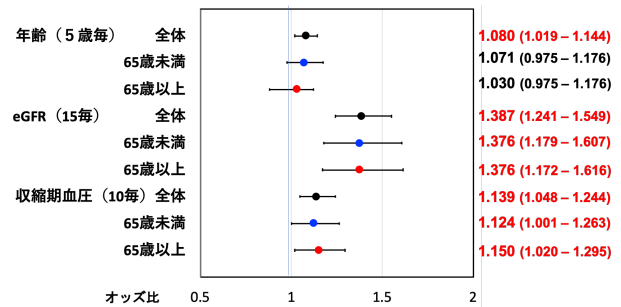
表7: eGFR 低下の危険因子・オッズ比

多重ロジスティック解析	モデル全体の p=<0.0001 pseudo R ² = 0.0305		
	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

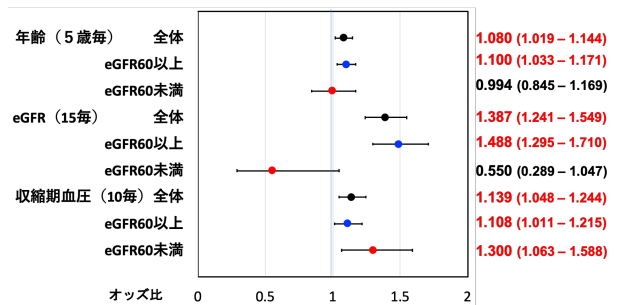
を 60 未満と以上に層別化し、それぞれの影響を判定した。図4に示すように、年齢で層別しても、ベースラインの eGFR が高いこと、収縮期血圧が高いことは、eGFR 低下の有意な危険因子であった。

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。

4) 糖尿病に併存する合併症に関する解析

2020 年度の J-DREAMS 分担では、①合併症に関

する横断調査、ならびに②糖尿病性腎症・Diabetic Kidney Disease の実態解析を行った。

J-DREAMS の全国データ(2017年4月1日～2019年3月31日登録分)を用い、日本人2型糖尿病患者の調査を行った。調査項目は以下の通り。

- ・患者背景情報：年齢、性別、喫煙歴、罹病期間、血圧(拡張期、収縮期)、体重/BMI
- ・検査値：HbA1c、脂質(総コレステロール、LDL-C、HDL-C、及びトリグリセリド)、eGFR
- ・使用中糖尿病治療薬の数(なし、1剤、2剤、3剤、及び4剤以上)
- ・使用中糖尿病薬のクラス別患者割合 (biguanides, DPP4i, SU, SGLT2i, α GI, glinides, TZD, insulin, GLP-1 受容体作動薬, 配合剤も含む)
- ・併存疾患の有病数毎の患者割合 (併存疾患無し、1疾患併存、2疾患併存、3疾患併存、及び4疾患以上併存)、各疾患の有病割合、2疾患の共併存割合

規定した期間中に登録のあった 22,741 人のうち、主要項目に欠損値がなく、最終的な解析集団として 10,151 人を同定した。

患者背景を表 8 に示す。解析患者 10,151 人の平均年齢は 66.0 歳、約 40%が女性、記載のある中で喫煙率は 48%であった。糖尿病の罹病期間は 16 年、平均 HbA1c は 7.2%、血圧、脂質のデータは 2-1)表 1 に示すとおり。平均 BMI は 25.5kg/m² と、25 を超えており、推定 GFR の平均は約 68mL/min/1.73m² の集団であった。

表 8 患者背景

	観察数	平均 or n	SD or %
年齢 (歳)	10,151	66.0	13.0
性別 (女性) n, (%)	10,151	3,978	39.2%
人種 (日本人), %	10,151	10,151	100%
喫煙(非喫煙者) n, %	7,694	3,722	48.38%
罹病期間 (年)	8,073	16.1	11.3
HbA1c (%)	10,151	7.23	1.09
収縮期血圧 (mmHg)	7,580	130.5	15.8
拡張期血圧 (mmHg)	7,551	73.9	11.6
総コレステロール (mg/dL)	8,398	184.8	36.3
LDL-C (mg/dL)	6,915	101.2	28.2
LDL-C (計算値) (mg/dL)	7,908	100.0	29.2
HDL-C (mg/dL)	9,546	56.3	16.1
TG (mg/dL)	9,679	150.5	138.1
体重 (kg)	8,507	67.5	15.6
BMI (kg/m ²)	7,504	25.5	4.9
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	10,151	67.9	23.3

個別の併存疾患を表 9 に示す。慢性腎臓病(CKD)は 35.4%と、およそ3人に1人が併存疾患として有する。糖尿病網膜症は 23%、糖尿病神経障害は 19%の患者に認められる。冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢動脈疾患のいずれかを有する(心血管疾患あり)者は全体の 22%。冠動脈疾患を有するものが全体の 14%だが、無症候性の冠動脈疾患もその他・不明として集計されていることが、その一因でないかと推測される。高血圧症の併存は 75%と4人に3人にのぼり、脂質異常症改善薬の使用か、LDL コレステロール 100mg/dL 以上で定義される脂質異常症はおよそ 85%と高い割合で認められた。過体重・肥満も 36%と3人に1人以上が該当し、BMI30kg/m² 以上の割合も 11%と、肥満者が多く含まれる。年齢構成を反映してか、悪性新生物の罹患・既往も 18%と、6人に1人認めた。更に特徴的なこととして単独の心血管疾患としては、閉塞性脳血管障害(脳梗塞)が心筋梗塞よりも多く見られた(7.6% vs. 2.8%)

表 9 併存疾患の割合

併存疾患項目	有病者(n)	有病率(%)	併存疾患項目	有病者(n)	有病率(%)
慢性腎臓病(CKD)	3,592	35.4%	肝疾患	632	6.3%
G3a (45 - 59)	2,190	21.6%	高血圧症	7,627	75.1%
G3b (30 - 44)	934	9.2%	脂質異常症	8,599	84.7%
G4 (15 - 29)	315	3.1%	過体重・肥満	3,656	36.0%
G5 (GFR <15)	153	1.5%	BMI \geq 25-30	2,528	24.9%
糖尿病網膜症	2,340	23.1%	BMI \geq 30	797	7.9%
糖尿病神経障害	1,944	19.2%	BMI \geq 35	331	3.3%
うっ血性心不全	485	4.8%	下肢切断	52	0.5%
心血管疾患 (total)	2,248	22.2%	骨折	728	7.2%
- 冠動脈疾患 (total)	1,457	14.4%	歯周病	997	9.8%
・狭心症	633	6.2%	悪性新生物	1,886	18.6%
・心筋梗塞	289	2.8%			
・狭心症+心筋梗塞	31	0.3%			
・その他・不明	504	5.0%			
- 脳血管疾患 (total)	891	8.8%			
・閉塞性	768	7.6%			
・出血性	92	0.9%			
・混合・不明	31	0.3%			
- 末梢動脈疾患	356	3.5%			

男女別、年齢層別、罹病期間層別の患者背景を 2 表 10 に示す。

男女別では、女性は年齢が高く、喫煙率が低く、総コレステロールが高く、eGFR が高いことが認められた。

年齢別では、年齢が上昇するとともに、拡張期血圧、総コレステロール、中性脂肪、体重、BMI、eGFR などが低下していた。

罹病期間が長くなると、HbA1c が上昇し、拡張期血圧、総コレステロール、中性脂肪、体重、BMI、eGFR などが低下していた。

表 10 層別解析・患者背景

観察数	全体		年齢別				罹病期間別			
	平均 or %	男女別		65歳未満	65-74歳	75歳以上	10年未満	10-20年未満	20年以上	
		女性	男性							
年齢 (歳)	10,151	66.0	66.4	65.8	62.7	69.5	80.3	66.0	65.5	71.0
性別 (女性, %)	10,151	39.2%	-	-	37.8%	37.2%	43.8%	41.6%	39.4%	39.4%
入院日 (本人, %)	10,151	100.0%	-	-	-	-	-	-	-	-
喫煙歴 (宇野煙者, %)	7,694	48.4%	75.6%	31.2%	47.1%	44.8%	54.8%	48.6%	50.4%	46.1%
罹病期間 (年)	8,073	16.1	15.6	16.5	11.9	16.9	21.8	5.2	14.5	29.8
HbA1c (%)	10,151	7.2	7.3	7.2	7.3	7.2	7.3	7.0	7.3	7.4
収縮期血圧 (mmHg)	7,580	130.5	130.5	130.5	129.9	130.4	131.5	131.1	129.7	130.8
拡張期血圧 (mmHg)	7,551	73.9	72.5	74.8	78.3	72.9	68.8	77.1	73.9	71.2
総コレステロール (mg/dL)	8,398	184.8	192.0	180.1	190.2	191.9	180.7	190.0	183.9	180.0
LDL-C (mg/dL)	6,915	101.2	104.3	99.1	106.2	98.3	97.4	105.9	100.5	97.2
LDL-C (計算値) (mg/dL)	7,908	100.0	104.4	97.2	103.4	97.9	98.9	104.4	99.5	96.9
HDL-C (mg/dL)	9,546	56.3	60.0	53.9	54.4	57.2	57.8	54.8	55.9	57.1
TG (mg/dL)	9,679	150.5	143.5	155.0	179.2	137.8	125.8	167.0	150.9	134.8
体重 (kg)	8,507	67.5	61.2	71.5	75.6	64.6	59.1	70.4	68.3	63.9
BMI (kg/m ²)	7,504	25.5	28.8	25.4	27.6	24.6	23.7	26.4	25.8	24.4
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	10,151	67.9	70.1	66.5	77.9	65.1	57.6	74.2	68.9	62.4

*: 女性 vs. 男性で有意差あり
#: 65歳未満群 vs. 65-74歳群で有意差あり
#: 65-74歳群 vs. 75歳以上群で有意差あり
#: 10年未満群 vs. 10年以上20年未満群で有意差あり
#: 10年以上20年未満群 vs. 20年以上群で有意差あり

男女別に解析を行った結果を表 11 で示す。併存疾患の有病数は男女別に差を認めなかった。併存疾患細目に関しては、慢性腎臓病、うっ血性心不全、冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢動脈疾患は有意差をもって男性に多く認められた。同様に高血圧症は男性に多く認められるが、脂質異常症は女性に多く認められた。過体重・肥満、および下肢切断も男性に多く認められたが、骨折は女性に多く認められた。悪性新生物の既往は、男女差を認めなかった。

表 11 併存疾患の割合・男女別

併存疾患の有病数	全体 (n=10,151)		女性 (n=3,978)		男性 (n=6,173)	
	%	%	%	%	%	%
0	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%
1	6.6%	7.0%	7.0%	6.4%	6.4%	6.4%
2	22.5%	23.3%	23.3%	21.9%	21.9%	21.9%
3	27.4%	27.3%	27.3%	27.5%	27.5%	27.5%
4 以上	43.0%	41.9%	41.9%	44.0%	44.0%	44.0%

併存疾患細目	全体 (n=10,151)		女性 (n=3,978)		男性 (n=6,173)	
	%	%	%	%	%	%
慢性腎臓病 (CKD)	35.4%	32.6%	32.6%	37.2% *	37.2% *	37.2% *
糖尿病網膜症	23.1%	23.1%	23.1%	23.0%	23.0%	23.0%
糖尿病神経障害	19.2%	19.1%	19.1%	19.2%	19.2%	19.2%
うっ血性心不全	4.8%	4.0%	4.0%	5.3% *	5.3% *	5.3% *
心血管疾患全数	22.2%	17.3%	17.3%	25.3% *	25.3% *	25.3% *
うち冠動脈疾患	14.4%	10.3%	10.3%	17.0% *	17.0% *	17.0% *
うち脳血管疾患	8.8%	7.4%	7.4%	9.6% *	9.6% *	9.6% *
うち末梢動脈疾患	3.5%	2.3%	2.3%	4.3% *	4.3% *	4.3% *
高血圧症	75.1%	73.5%	73.5%	76.2% *	76.2% *	76.2% *
脂質異常症	84.7%	87.0%	87.0%	83.2% *	83.2% *	83.2% *
過体重・肥満	36.0%	28.1%	28.1%	34.7% *	34.7% *	34.7% *
下肢切断	0.5%	0.2%	0.2%	0.7% *	0.7% *	0.7% *
骨折	7.2%	8.9%	8.9%	6.1% *	6.1% *	6.1% *
悪性新生物	18.6%	19.3%	19.3%	18.1%	18.1%	18.1%

次に 65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上の 3 群にわけて年齢層別解析を行った。年齢が高い層になると併存疾患の有病数が増える。また概して年齢が上昇するにつれ、個別の併存疾患を有する割合が高くなることも明らかである。

糖尿病網膜症は 65 歳未満と 65 歳以上では 65 歳以上の群で併存割合が高いが、75 歳以上でさらに併

存割合が高くなることは認められなかった。脂質異常症の併存割合に年齢層別での差を認めなかった。過体重・肥満は 3 群で併存率に有意差があるが、65 歳未満群で最も割合が高い。CKD は 65 歳未満で約 2 割に対し、75 歳以上では 5 割を超えていた。心血管疾患と悪性新生物の有病率は 65 歳未満に比べて 75 歳以上で 2 倍以上に増加していた。

表 12 併存疾患の割合・年齢層別

併存疾患の有病数	全体 (n=10,151)		65歳未満 (n=3,873)		65-74歳 (n=3,530)		75歳以上 (n=2,748)	
	%	%	%	%	%	%	%	
0	0.5%	0.5%	0.75%	0.42%	0.42%	0.15%	0.15%	
1	6.6%	8.4%	8.4%	6.0%	6.0%	4.9%	4.9%	
2	22.5%	27.6%	27.6%	21.6%	21.6%	16.2%	16.2%	
3	27.4%	28.6%	28.6%	27.9%	27.9%	25.3%	25.3%	
4 以上	43.0%	34.7%	34.7%	44.0%	44.0%	53.5%	53.5%	

併存疾患細目	全体 (n=10,151)		65歳未満 (n=3,873)		65-74歳 (n=3,530)		75歳以上 (n=2,748)	
	%	%	%	%	%	%	%	
慢性腎臓病 (CKD)	35.4%	19.3%	19.3%	37.2% *	37.2% *	55.8% #, ##	55.8% #, ##	
糖尿病網膜症	23.1%	21.1%	21.1%	24.5% *	24.5% *	23.9% #, ##	23.9% #, ##	
糖尿病神経障害	19.2%	16.1%	16.1%	20.3% *	20.3% *	21.9% #, ##	21.9% #, ##	
うっ血性心不全	4.8%	3.7%	3.7%	4.5% *	4.5% *	6.7% #, ##	6.7% #, ##	
心血管疾患全数	22.2%	12.8%	12.8%	24.1% *	24.1% *	32.8% #, ##	32.8% #, ##	
うち冠動脈疾患	14.4%	8.4%	8.4%	15.3% *	15.3% *	21.5% #, ##	21.5% #, ##	
うち脳血管疾患	8.8%	4.9%	4.9%	9.6% *	9.6% *	13.3% #, ##	13.3% #, ##	
うち末梢動脈疾患	3.5%	1.4%	1.4%	3.9% *	3.9% *	6.0% #, ##	6.0% #, ##	
高血圧症	75.1%	72.2%	72.2%	75.2% *	75.2% *	78.6% #, ##	78.6% #, ##	
脂質異常症	84.7%	86.2%	86.2%	83.4% *	83.4% *	84.3% #, ##	84.3% #, ##	
過体重・肥満	36.0%	49.5%	49.5%	30.8% *	30.8% *	23.7% #, ##	23.7% #, ##	
下肢切断	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	
骨折	7.2%	5.9%	5.9%	7.1%	7.1%	9.1% #, ##	9.1% #, ##	
悪性新生物	18.6%	11.6%	11.6%	21.4% *	21.4% *	24.8% #, ##	24.8% #, ##	

さらに、罹病期間を 10 年未満、10 年以上 20 年未満、20 年以上わけて層別解析した結果を表 13 に示す。罹病期間が長い症例では年齢も高いことが多く、年齢の影響を大きく受けるため、年齢の層別解析と同様の結果になる。

年齢層別とは異なる結果を示す併存疾患について述べると、うっ血性心不全は罹病期間 10 年未満とそれ以上の群で差を認めるものの、20 年以上の群で併存割合がさらに上昇することは認めなかった。脳血管疾患でも同様の結果で罹病期間 20 年の群でさらに罹患割合が上昇することを認めなかった。

脂質異常症の併存割合に罹病期間層別での差は認めなかった。過体重・肥満は 3 群で併存割合に有意差がありますが、罹病期間 10 年未満群で最も割合が高いことが分かる。悪性新生物の併存割合に 3 群間の差を認めなかった。

表 13 併存疾患の割合・罹病期間層別

併存疾患の有病数	全体 (n=10,151)	10年未満 (n=2,769)	10-20年未満 (n=2,730)	20年以上 (n=2,574)
	%	%	%	%
0	0.5%	0.6%	0.5%	0.4%
1	6.6%	7.7%	6.7%	4.4%
2	22.5%	25.8%	18.8%	15.4%
3	27.4%	31.9%	26.7%	22.3%
4以上	43.0%	34.1%	47.4%	57.5%

併存疾患細目	全体 (n=10,151)	10年未満 (n=2,769)	10-20年未満 (n=2,730)	20年以上 (n=2,574)
	%	%	%	%
慢性腎臓病 (CKD)	35.4%	24.3%	34.0% *	45.5% #, ##
糖尿病網膜症	23.1%	12.9%	22.8% *	39.4% #, ##
糖尿病神経障害	19.2%	13.0%	20.6% *	30.3% #, ##
うっ血性心不全	4.8%	3.8%	5.9% *	6.0% #
心血管疾患全数	22.2%	16.5%	24.0% *	30.8% #, ##
うち冠動脈疾患	14.4%	9.9%	14.7% *	21.4% #, ##
うち脳血管疾患	8.8%	7.0%	10.4% *	10.8% #
うち末梢動脈疾患	3.5%	2.4%	3.5% *	5.7% #, ##
高血圧	75.1%	70.1%	71.9% *	75.8% #, ##
脂質異常症	84.7%	85.4%	85.0%	85.9%
過体重・肥満	36.0%	45.1%	41.5% *	29.8% #, ##
下腿切断	0.5%	0.2%	0.4%	1.1% #, ##
骨折	7.2%	5.4%	8.1% *	11.2% #, ##
悪性新生物	18.6%	19.3%	20.6%	20.3%

以上、併存疾患に関する横断調査の結果を論文投稿し最終的に受理された (Diabetes Research and Clinical Practice 2021 Aug;178:108845.)。

5) 合併症に関する繰り返し横断観察研究

2021 年度の本研究の J-DREAMS 分担では、①合併症に関する横断調査、ならびに②糖尿病性腎症・Diabetic Kidney Disease の実態解析を行った。

J-DREAMS の全国データ(2016 年 1 月 1 日～2021 年 6 月 31 日登録分)を用い、日本人 2 型糖尿病患者の調査を行った。

調査項目は以下の通り。

- ・患者背景情報：年齢、性別、喫煙歴、罹病期間、血圧(拡張期、収縮期)、体重/BMI
- ・検査値：HbA1c、脂質(総コレステロール、LDL-C、HDL-C、及びトリグリセリド)、eGFR
- ・併存疾患の有病数毎の患者割合、各疾患の有病割合、2 疾患の共併存割合

規定した期間中に登録のあった 68,285 人のうち、年次推移などを観察できる患者を解析した。

患者数・HbA1c の推移を表 14 に示す。5 年間を通じて、平均年齢は約 65 歳、約 40%が女性、記載のある中での喫煙率は 48%であった。糖尿病の罹病期間は 13 年、平均 HbA1c は 7.3%、収縮期血圧 128mmHg、拡張期血圧 73mmHg、脂質のデータ平均 BMI は約 25.0kg/m²と、25 を超えており、推定 GFR の平均は約 70mL/min/1.73m² の集団であった。(データ詳細は略する)

表 14 2 型糖尿病 患者数・HbA1c 推移

	2016	2017	2018	2019	2020
患者数	24172	22571	27505	29075	27014
HbA1c	7.280	7.269	7.260	7.328	7.398
SD	1.220	1.185	1.160	1.184	1.242

このうち、合併症、なかでも動脈硬化性疾患による大血管合併症をより高率に合併している集団を同定するために GLP-1 受容体作動薬(以下 GLP-1RA)を使用している患者を同定し、その患者背景を年次ごとに記載した。GLP-1 受容体作動薬は日本では 2011 年より使用されているが、海外の臨床試験で、心血管イベントならびにそれに起因する死亡を抑制する結果が発表され、海外の糖尿病治療ガイドラインでも該当症例への使用推奨が上がり、日本でも使用頻度が増えている薬剤である。

表 15 に年齢、女性の割合、BMI、糖尿病罹病期間、HbA1c、血圧のデータを示す。背景となる全体集団と比較して、年齢は 2016 年には約 5 歳 GLP-1RA 使用集団で若い、年次が進無に連れその差は消失する。BMIは一貫して GLP-1RA 使用群で高いが、徐々に低下している。

表 15 GLP-1 受容体作動薬使用患者の背景 1(年齢、BMI、罹病期間、血圧)

	2016		2017		2018		2019		2020		2021*	
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
年齢 (歳)	865	60.2 (13.6)	1,340	62.9 (14.0)	2,100	63.9 (13.8)	2,424	64.8 (13.6)	2,606	65.0 (13.7)	1,621	65.2 (13.8)
女性 n (%)	865	430 (49.7)	1,340	616 (46.0)	2,100	971 (46.2)	2,424	1,094 (45.1)	2,606	1,107 (42.5)	1,621	656 (40.5)
体重 (kg)	680	75.6 (20.0)	957	74.9 (20.4)	1,838	73.6 (18.8)	2,174	72.7 (18.7)	2,429	72.9 (17.8)	1,523	73.2 (18.4)
BMI (kg/m ²)	650	28.8 (6.3)	930	28.3 (6.3)	1,714	27.9 (6.1)	2,084	27.5 (6.0)	2,297	27.5 (5.7)	1,422	27.4 (5.8)
糖尿病罹病期間 (年)	398	14.8 (9.0)	724	16.6 (9.6)	1,144	16.4 (9.8)	1,213	17.1 (9.9)	1,639	17.4 (9.9)	1,101	18.0 (10.2)
HbA1c (%)	831	7.93 (1.4)	1,313	7.74 (1.3)	1,843	7.74 (1.2)	2,030	7.84 (1.3)	2,293	7.84 (1.2)	1,407	7.77 (1.3)
収縮期血圧 (mmHg)	586	127.3 (14.8)	913	128.6 (15.1)	1,696	128.8 (14.8)	2,017	129.1 (15.2)	2,250	129.5 (14.5)	1,346	130.5 (16.3)
拡張期血圧 (mmHg)	586	72.9 (11.4)	909	73.3 (11.4)	1,693	74.0 (11.2)	2,014	73.4 (11.3)	2,248	73.7 (11.1)	1,343	74.1 (11.8)

*2021年6月まで

高血圧症、脂質異常症、喫煙・飲酒状況を表 16 に示す。高血圧症や脂質異常症の合併は 70%を超えているが、本研究費でも報告した全体的な傾向と比べて高いわけではない(Ohsugi et al. DRCP 2021)。過去の喫煙を合わせると約 50%となるのも既報と同様である。

表 16 GLP-1 受容体作動薬使用患者の背景 2 (高血圧症・脂質異常症、飲酒・喫煙状況)

	2016		2017		2018		2019		2020		2021*	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
高血圧	413	297 (71.9)	843	610 (72.4)	1,225	899 (73.4)	1,357	984 (72.5)	1,493	1,075 (72.0)	964	717 (74.4)
脂質異常症	357	273 (76.5)	779	614 (78.8)	1,172	896 (76.5)	1,313	1,018 (77.5)	1,463	1,116 (76.3)	947	725 (76.6)
喫煙												
あり		74 (20.7)		150 (19.8)		222 (20.0)		252 (20.7)		301 (22.1)		194 (22.0)
過去にあり		116 (32.5)		245 (32.3)		315 (28.4)		383 (31.4)		415 (30.5)		270 (30.7)
なし		167 (46.8)		364 (48.0)		574 (51.7)		585 (48.0)		647 (47.5)		417 (47.3)
飲酒頻度	375		734		1,097		1,198		1,276		856	
毎日		23 (6.6)		56 (7.6)		79 (7.2)		102 (8.5)		103 (8.1)		66 (7.7)
週に4-6日		12 (3.4)		30 (4.1)		42 (3.8)		48 (4.0)		46 (3.6)		33 (3.9)
週に1-3日		40 (11.4)		99 (13.5)		125 (11.4)		121 (10.1)		135 (10.6)		100 (11.7)
月に1-3日		33 (9.4)		67 (9.1)		109 (9.9)		123 (10.3)		143 (11.2)		85 (9.9)
数か月に1日/数まない		242 (69.1)		482 (65.7)		742 (67.6)		804 (67.1)		849 (66.5)		572 (66.8)

*2021年6月まで

合併症の併存状況を表 17 に示す。糖尿病網膜症の有病割合は 35%以上であり漸増している。eGFR 60 ml/min/1.73m² 未満で定義される慢性腎臓病の有病割合も 2016 年には 31%であったのが、年々増加し、2020 年には 43%に認められている。糖尿病性神経障害も 35%以上の者に認めている。これらの有病割合は、J-DREAMS の2型糖尿病患者における有病割合より高い値であった(糖尿病網膜症 23%、慢性腎臓病 35%、糖尿病性神経障害 19%)。

表 17 GLP-1 受容体作動薬使用患者の背景 3(細小血管障害合併状況)

	2016		2017		2018		2019		2020		2021*	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
糖尿病網膜症	366	126 (34.4)	835	302 (36.2)	1,248	457 (36.6)	1,380	527 (38.2)	1,536	591 (38.5)	1,001	393 (39.3)
糖尿病性腎症	381		828		1,193		1,360		1,498		954	
1期		153 (40.2)		409 (49.4)		566 (47.4)		625 (46.0)		697 (46.5)		421 (44.1)
2期		74 (19.4)		176 (21.3)		305 (25.6)		355 (26.1)		383 (25.3)		251 (26.3)
3期		48 (12.6)		104 (12.6)		157 (13.2)		186 (13.7)		216 (14.4)		144 (15.1)
4期		23 (6.0)		45 (5.4)		76 (6.4)		102 (7.5)		118 (7.9)		77 (8.1)
5期		3 (0.8)		8 (1.0)		13 (1.1)		18 (1.3)		23 (1.5)		15 (1.6)
不明		80 (20.2)		86 (10.4)		76 (6.4)		74 (5.4)		61 (4.1)		46 (4.8)
CKD G3a以上 (eGFR<60)	865	269 (31.1%)	1340	500 (37.3%)	2100	799 (38.0)	2424	957 (39.5%)	2606	1122 (43.1%)		1122 (43.1%)
糖尿病性神経障害	359	155 (43.2)	765	305 (39.9)	1,111	405 (36.5)	1,250	488 (39.0)	1,328	459 (34.6)	829	274 (33.1)

*2021年6月まで

次に冠動脈疾患などの大血管障害、悪性腫瘍、認知症の併存割合を表 18 に示す。冠動脈疾患もほとんどの観察年次で 20%を超えており、心不全も約 9%に認められる。脳卒中も概して約 10%の患者に見られた。悪性腫瘍は約 15%から 20%で推移しており、認知症は約 4%とまとめることができる。悪性腫瘍と認知症を除いては、既報より高い値であり(冠動脈疾患 14%、心不全 5%、脳血管障害 9%)、この薬剤が使用される患者背景に大血管障害を含めての併存疾患が多い、より合併症の既往ないしは将来の発症が懸念される群を同定できていることを示していると考えられる。

表 18 併 GLP-1 受容体作動薬使用患者の背景 3(大血管障害・悪性腫瘍・認知症合併状況)

	2016		2017		2018		2019		2020		2021*	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
冠動脈疾患*	313	58 (18.5)	732	165 (22.5)	985	200 (20.3)	1,141	252 (22.1)	1,205	258 (21.4)	777	159 (20.5)
心不全	325	29 (8.9)	743	63 (8.5)	991	77 (7.8)	1,155	102 (8.8)	1,215	112 (9.2)	775	66 (8.5)
脳卒中	323	32 (9.9)	741	78 (10.5)	999	122 (12.2)	1,162	140 (12.1)	1,207	123 (10.2)	780	69 (8.9)
末梢動脈疾患	325	27 (8.3)	740	45 (6.1)	988	54 (5.5)	1,146	69 (6.0)	1,196	78 (6.5)	772	50 (6.5)
悪性腫瘍	328	49 (14.9)	745	141 (18.9)	1,002	189 (18.9)	1,166	211 (18.1)	1,231	249 (20.2)	794	154 (19.4)
認知症	323	6 (1.9)	743	29 (3.9)	1,075	43 (4.0)	1,143	61 (5.3)	1,192	49 (4.1)	770	30 (3.9)

*冠動脈疾患(無虚血性心筋虚血や冠動脈狭窄も含む)

*2021年6月まで

つぎの表 19 に、GLP-1RA と併用されている薬剤、もしくは GLP-1RA 使用開始前に使用されていた薬剤を示す。約 50%の症例でインスリンを使用されていること、ビッグアナイド薬を使用している者が4分の3を超えること、SGLT2 阻害薬の使用割合は、2016 年の 27%から急激に上昇し、2020 年には 50%を超えている。

表 19 GLP-1 受容体作動薬使用患者の背景 3(併用薬もしくは GLP-1RA 開始前の糖尿病治療薬)

	2016		2017		2018		2019		2020		2021*	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
未使用	865	44 (5.1)	1,340	76 (5.7)	2,100	103 (4.9)	2,424	135 (5.6)	2,606	136 (5.2)	1,621	105 (6.5)
インスリン	865	441 (51.0)	1,340	701 (52.3)	2,100	1,125 (53.6)	2,424	1,294 (53.4)	2,606	1,401 (53.8)	1,621	799 (49.3)
SU薬	865	201 (23.2)	1,340	283 (21.1)	2,100	416 (19.8)	2,424	468 (19.3)	2,606	517 (19.8)	1,621	279 (17.2)
グリニド薬	865	91 (10.5)	1,340	190 (14.1)	2,100	329 (15.7)	2,424	389 (16.1)	2,606	357 (13.7)	1,621	206 (12.7)
DPP-4阻害薬	865	506 (58.5)	1,340	766 (57.2)	2,100	1,292 (61.5)	2,424	1,627 (67.1)	2,606	1,880 (72.1)	1,621	1,091 (67.3)
ビッグアナイド	865	657 (76.0)	1,340	989 (73.8)	2,100	1,577 (75.1)	2,424	1,874 (77.3)	2,606	2,061 (79.1)	1,621	1,253 (77.3)
TZD薬	865	122 (14.1)	1,340	166 (12.4)	2,100	223 (10.6)	2,424	258 (10.6)	2,606	238 (9.1)	1,621	151 (9.3)
αグルコシダーゼ阻害薬	865	151 (17.5)	1,340	288 (21.5)	2,100	407 (19.4)	2,424	442 (18.2)	2,606	401 (15.4)	1,621	231 (14.3)
SGLT2阻害薬	865	233 (26.9)	1,340	439 (32.8)	2,100	908 (43.2)	2,424	1,189 (49.1)	2,606	1,321 (50.7)	1,621	842 (51.9)

*2021年6月まで

以上、本報告では特定の薬剤(GLP-1RA)を使用する症例に焦点を当てて患者背景などを報告した。この他の全体の解析結果については論文報告準備中である。

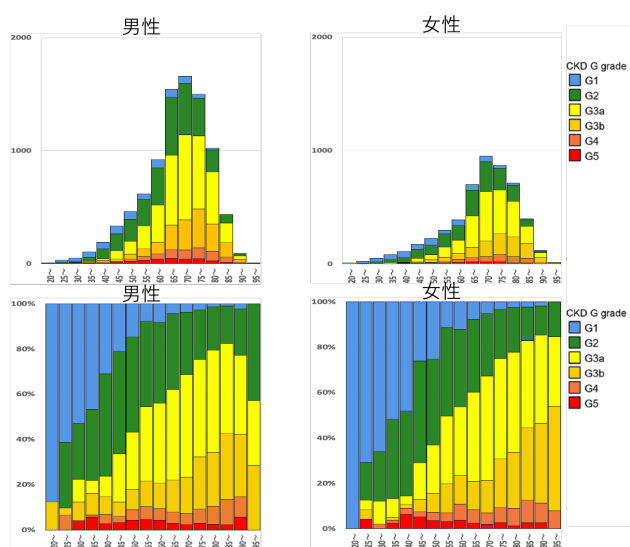
6) 糖尿病性腎症・Diabetic Kidney Disease の実態解析

J-DREAMS の全国データ(2017 年 4 月 1 日～2019 年 3 月 31 日登録分)を用い、患者背景などを解析できる約 24,000 人の糖尿病患者を解析対象とした。

解析結果の要点を示してゆく。図 6 に性別・年齢区分別の CKD 分類を示す eGFR 60 ml/min/1.73m² 未満で定義される CKD・G 分類の G3a 以上の慢性腎不全の割合が、男女ともに 55 歳以上の群では 50%

を超え、年齢層が上昇するとともにその割合が増加してくことが観察される。

図 6: 慢性腎臓病 CKD・G 区分



次に、男女別にアルブミン・タンパク尿の多寡から決定されるもうひとつの CKD 病期 A 分類を示す。糖尿病腎症の分類では、eGFR を勘案しなければ、2期(アルブミン尿 30mg/g Cr 以上 300mg/g Cr 未満)が A2、3期(アルブミン尿 300mg/g Cr 以上もしくはタンパク尿 0.5g/g Cr 以上)が A3 に相当する。尿定性検査・尿アルブミン定量検査・尿タンパク定量検査の欠損があるために若年層で CKD・A 区分の割合が高く算出されていることに結果の解釈に注意を要すると考えられる。

図 7: 慢性腎臓病 CKD・A 区分

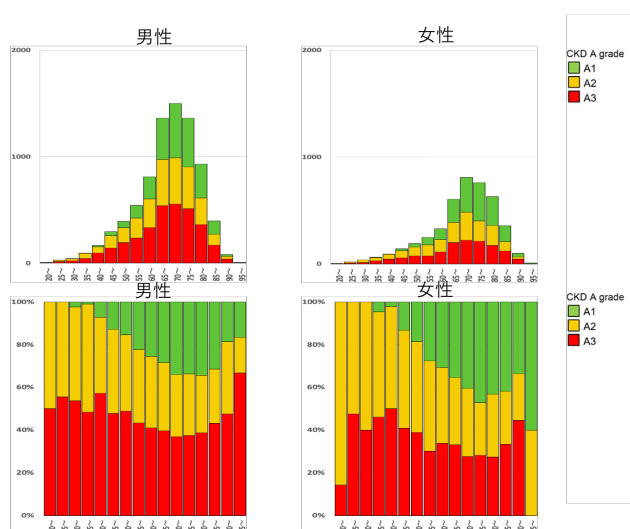


図 6 と図 7 のそれぞれ G 分類および、A 分類を組み合わせたものが図 8 の KDIGO リスク分類である。これは色分類が緑、黄色、橙、赤と進むと、将来の慢性腎臓病の進展を予測するだけでなく、心筋梗塞や脳血管障害などの大血管障害の発症頻度を予測するリスク分類としても知られているものである。緑が 41%、黄色 28%、橙 16%、赤 15%であり、男性がより進んだリスク分類の範疇に該当者が増えることがわかる。

図 8 KDIGO リスク分類

Satge	A1	A2	A3	Subtotal	eGFR X 尿定性で分類、 UACR・UPCRで再分類・補充
G1	1991 8.83%	819 3.63%	278 1.23%	3088 13.70%	
G2	7327 32.50%	2,870 12.73%	1,037 4.60%	11,234 49.83%	
G3a	4594 11.51%	1,897 6.64%	684 4.05%	7,175 22.24%	
G3b	718 5.18%	713 5.02%	785 4.86%	2,216 9.22%	
G4	104 0.46%	167 0.74%	470 2.08%	741 3.29%	
G5	19 0.02%	185 0.83%	274 1.11%	478 2.02%	
Subtotal	12,738 56.50%	6,093 27.03%	3,713 16.47%	22,544 100%	
	9318 41.89%	6,283 27.87%	3,530 15.65%	3,413 15.19%	

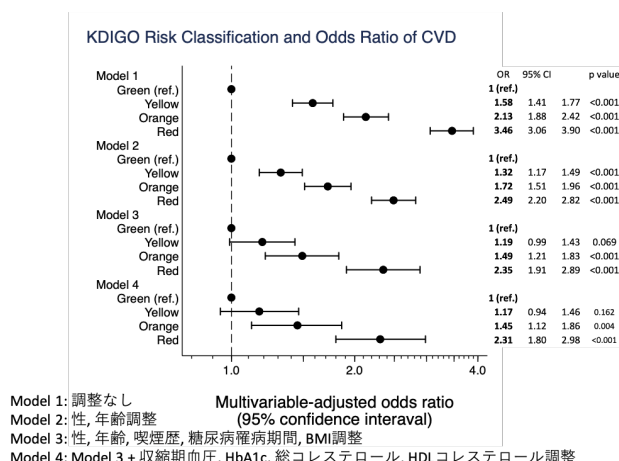
Satge	A1	A2	A3	Subtotal
G1	—	289 3.6%	221 2.8%	510 6.4%
G2	—	1,254 15.6%	986 12.3%	2,240 27.9%
G3a	1,759 21.9%	608 7.6%	470 5.9%	3,237 40.4%
G3b	452 5.6%	783 9.8%	646 8.1%	1,881 23.5%
G4	48 0.6%	58 0.7%	350 4.4%	456 5.7%
G5	1 0.0%	4 0.1%	185 2.3%	192 2.4%
Subtotal	2,262 28.2%	2,496 31.1%	3,258 40.6%	8,016 100.0%

Satge	A1	A2	A3	Subtotal
G1	—	235 5.3%	155 3.5%	390 8.8%
G2	—	655 14.8%	416 9.4%	1,071 24.3%
G3a	1,149 26.0%	318 7.2%	390 8.9%	1,776 40.2%
G3b	378 8.6%	194 4.4%	763 17.2%	1,335 30.2%
G4	68 1.5%	42 1.0%	175 4.0%	285 6.5%
G5	1 0.0%	4 0.1%	186 4.2%	192 4.3%
Subtotal	1,596 36.1%	1,425 32.3%	1,396 31.6%	4,417 100.0%

次に、心血管疾患(冠動脈疾患、脳血管障害、虚性動脈疾患のいずれかを有する)を目的変数とし、図 3 で示した KDIGO リスク分類、さらには既知のリスク因子を説明変数として逐次投入して多重ロジスティック解析を行い、KDIGO リスク分類が心血管疾患の併存のリスク因子となるかを検討した。

緑の群を対照として心血管疾患併存のオッズ比を計算すると、橙(Orange)、赤(Red)の群は、調整なしのモデル1から、既存のリスク因子である、性、年齢、喫煙歴、糖尿病罹病期間、BMI、収縮期血圧、HbA1c、総コレステロール、HDLコレステロールを含めて調整したモデル4でも併存オッズが2倍以上で有ることが認められた。心血管疾患の併存、あるいは将来の発症予測として既存のリスク因子に加えて、eGFR と尿アルブミン・尿タンパクの組み合わせである KDIGO リスク分類も有意な危険因子で有ることが確認された。

図 9 心血管疾患の併存リスク因子としての
KDIGO リスク分類



【NDB】

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、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。

令和二、三年度も更に特別抽出 NDB データを取得する準備を進めた。

D. 考察

【1. J-DOIT3 介入研究のサブ解析・2019 年度】

2 型糖尿病において、腎症の発症や進展を防ぐことは、透析導入を減らすという観点からも極めて重要である。今回我々が行なった J-DOIT3 介入試験のサブ解析の結果から、主に腎症の発症から成る腎症イベントの抑制には、血糖・血圧・脂質を中心とした強化療法が有効であることが示され、また主に血糖コントロールも重要であることが明らかとなった。

心筋梗塞・脳卒中などの大血管症の発症には、糖尿病のみならず、高血圧症や脂質異常症など様々な要因が考えられる一方、腎症を含む微小血管症は、糖尿病以外の影響は少ないものとされてきた。我々の今回の結果から、2 型糖尿病における腎症の発症予防には血糖を良好にコントロールすることの重要性が、改めて示されたものと考えられる。

一方で腎機能の指標である eGFR については、全体としては概ね 1.5mL/min/1.73m²/年程度と緩徐な低下を示し、従来治療群と強化療法群との間で明らかな差を認めなかった。登録時に eGFR が 60 mL/min/1.73m² を切ったような症例に限ると、強化療法の方が eGFR の低下幅はやや小さかったものの、やはり有意な差は見られず、また収縮期血圧が低いほど、eGFR の低下幅は小さいことが示された。すなわち腎症が進展した症例においては、血圧を良好にコントロールすることが、進展抑制を考える上で重要であることが示された。

これらは Cox 回帰分析による解析結果であるが、説明変数として登録時背景のみならず、介入 1 年時点での危険因子のコントロール状況を含めており、試験治療の効果をより反映した結果が得られているものと考えている。

加えて介入開始後 3 年間の eGFR の変化、すなわち eGFR slope について解析を行なったところ、全体としては群間差は見られなかったものの、登録時に eGFR 60mL/min/1.73m² 未満であった症例においては、従来治療群で eGFR が年 1mL/min/1.73m²/年程度低下した一方、強化療法群では殆ど低下しないという結果であった。このことから多因子介入による腎症の進展抑制効果が比較的短期的には認められることが明らかとなった。これらは混合モデルを用いた、個人差も考慮した解析結果である。

今後の課題としては、腎症の発症・進展予防を考える上で、血糖や血圧をはじめとする危険因子を、どこまで改善させることで、どの程度の効果が得られるかを明らかにする必要があるものと考えられる。そのような解析を行なうことで、HbA1c や血圧などの目標値を、腎症予防の観点から設定することが可能となるものと期待される。

次に骨折に関しては、強化療法群における有意な発症率の上昇は見られなかった。本研究においては、より厳格な目標値に向けた多因子介入が、重症低血糖を増加させないことは示してきたが、加えて骨折の観点からも安全性が確かめられたものと考えられる。

骨折は2型糖尿病における合併症であると考えられている一方、その高リスク者をどのように同定するかは依然として課題であった。またFRAXスコアは一般住民における骨粗鬆症性骨折のリスクを予測するツールとして開発されたが、2型糖尿病症例における有用性は必ずしも確立されていなかった。

今回の我々の解析により、女性では2型糖尿病を合併していても、FRAXスコアが骨折の発症率を予測できることが明らかとなり、それとは独立にピオグリタゾンの投与がリスクを上昇させることも明らかとなった。糖尿病の治療薬を選択する上で、血糖コントロール改善に伴う利益と、有害事象による不利益のバランスをよく検討する必要があるが、2型糖尿病の女性に対してピオグリタゾンを投与する上で、FRAXスコアによる骨折リスクの予測が有用なツールとなることが期待される。

これまでにも複数の臨床試験において、骨折に関するサブ解析がなされてきたが、登録時点での骨折リスクを定量し、かつ介入期間中の試験治療の影響を検討した研究は、検索しえた範囲では本研究が初めてである。

一方で男性においては、喫煙歴のみが危険因子として同定された一方、FRAXスコアは有意な説明変数とはならず、その後の骨折発症リスクをいかに定量するかが、今後の課題と考えられた。

続いて網膜症についても解析を行なった。網膜症イベントの発症は、罹病期間が長い症例、収縮期血圧が高い症例、腎症合併例、並びにBMIが高くない症例で、リスクが上昇していた。このうちBMIについて、インスリン分泌低下例では摂取した栄養素の同化が進まず、肥満になりづらいことが考えられるが、そのような症例ではインスリン作用が不足しやすく、結果として網膜症の発症・増悪に至る機序が想定された。これらの背景因子とは独立に、介入1年時点でのHbA1cが1%上昇するごとに、網膜症の発症が31%増加し、腎症と同様に細小血管症である網膜症の発症には、血糖コントロールが重要であることが改めて示された。一方で網膜症のリスクは、低血糖ありの症例で33%上昇したことから、網膜症予防の観点からも、安全かつ良好

な血糖コントロールの重要性が示唆される結果であった。

今後の課題として、HbA1cが低いほど網膜症のリスクが下がるのか、或いは一定の閾値があるのかは、重要な点と考えられる。これにより網膜症予防の観点から、HbA1cの目標値を設定することにつながるものと期待される。またそもそも低血糖を起こしやすい症例の特徴や、治療内容と低血糖のリスクの関連を明らかにすることも重要である。これにより、より安全に良好な血糖コントロールを実現しやすくなることが期待される。

最後にQOLの解析では、DTSQとPAIDのサブ解析により、HbA1cの改善は患者の良好なQOLに重要であることが示唆された。血糖の良好なコントロールは、時に頻回の注射や低血糖などにより、QOLを損ねる可能性が指摘されてきたが、本研究においては、QOLを保ったまま厳格な目標に向けた多因子介入を行なうことが可能であることが示されたものと考えられる。今後の課題として、QOLの改善が合併症の抑制に因るものなのか、そうでないかを、更に明らかにしたい。

【1. J-DOIT3 介入研究のサブ解析・2020年度】

2型糖尿病の治療により合併症を抑制すること、及びその治療を安全に進めることは極めて重要である。今回我々が行なったJ-DOIT3介入試験のサブ解析の結果から、主に腎症の発症から成る腎症イベントの抑制には、血糖・血圧・脂質を中心とした強化療法が有効であることが示され、また主に血糖コントロールも重要であることが明らかとなった。一方腎症が進展した症例においては、血圧を良好にコントロールすることが、進展抑制を考える上で重要であることが示された。

加えてそのような強化療法が有害事象としての骨折を増やすことなく実施することも示された。また2型糖尿病における骨折の予測因子としては十分明らかになっていなかったが、男性においては喫煙歴が重要で、女性においてはFRAXスコアに予測されると共に、その後のピオグリタゾン投与によってリスクが上昇することを見出した。

以上の2つの解析について論文化を完了したことで、新たな知見が日常臨床においても広く活かされると共

に、国内外の今後の糖尿病をはじめ、骨粗鬆症なども含めた種々のガイドラインに反映されることが期待される。

2020 年度進めた解析の中で、updated mean を用いた解析は、他にあまり類を見ない解析である。従来は登録時の背景因子、或いは 1 年目時点での治療状況などを用いた解析を行ってきたが、これに対して updated mean は、介入期間中のその時点までの各危険因子の平均値である。これを説明変数に組み込んで Cox 回帰分析を行なうのは、手の込んだ統計学的手法を要するが、これを求めることで治療の累積の効果を反映させることが可能となり、介入の効果をより反映できるものと考えられた。

まず初めに、強化療法による効果を、各危険因子（HbA1c、収縮期血圧、LDL コレステロール、HDL コレステロール）のコントロールで説明できるかを解析したが、主要評価項目（心筋梗塞・脳卒中・血行再建術・死亡）、筆頭副次評価項目（心筋梗塞・脳卒中・死亡）、腎症、網膜症については、強化療法が各危険因子の改善を介して、抑制効果を示したとの結果であった。一方脳卒中については、強化療法による危険因子の改善以外の要素が効いていた可能性が示された。本邦における先行研究、JDCS 研究においても同様に、危険因子のコントロールとは独立に、強化療法によって脳卒中の発症が抑制されたことが報告されている。日本人の 2 型糖尿病において、危険因子のコントロール以外の要素が想定されることは興味深い結果であり、その詳細な解析の必要性が示唆された。

それぞれの危険因子の寄与を解析すると、HbA1c は主要評価項目、筆頭副次評価項目、腎症、網膜症において、いずれも有意な説明変数となった。血圧は腎症、LDL コレステロールは主要評価項目と脳卒中において有意となった。HDL コレステロールは主要評価項目、筆頭副次評価項目、脳卒中、腎症において有意、という結果であった。このように糖尿病の合併症・危険因子といっても、両者の関係は非常に多様であることが明らかとなった。すなわちどの合併症を念頭に置かによって、危険因子の治療においても優先順位が変

わってくる可能性があり、その意味でも 1 人 1 人の患者に合わせた治療の個別化の重要性を示す結果と考えられる。

加えて HbA1c の目標値は、一般的には 7%とされているが、6.5%未満に対して 6.5%を超えるだけでも主要評価項目と網膜症のリスクは有意に上昇することが示された。このことは症例によっては、或いは合併症によっては、6.5%、ないしそれ未満の HbA1c を目指すことの有効性を示すことが唆された。加えて 2 型糖尿病においては、血糖コントロールが生命予後にも直結しうることが示されたのも、大変興味深い。

HDL コレステロールについても、60mg/dL 以上に比べ、60mg/dL 未満では腎症が、50mg/dL 未満では主要評価項目と筆頭副次評価項目が、40mg/dL 未満では脳卒中と死亡が、それぞれ有意なリスク上昇を見せた。すなわち日本人の 2 型糖尿病において、各種イベントを考える上で HDL コレステロールの寄与は大きく、場合によっては現在のガイドラインにある 40mg/dL 以上という目標値より、高い値を目指すことが有益であることも示された。

一方で血圧と LDL-コレステロールの目標値については、概ね現在のガイドラインにおける目標値を支持するという結果であった。

以上の解析も、今後の国内外の糖尿病の診療ガイドラインに大きな影響を与えうる結果であり、その詳細を詰めると共に、早期の論文化を目指していきたい。

その他低血糖についても、背景の危険因子や薬剤の影響について、詳細なデータを得ることができた。この解析に用いた混合効果ポアソン回帰分析も、先行研究ではあまり用いられていない手法であり、本研究の独自性は高いものと考えられる。

また近年では、患者の視点から治療の効果を評価することの重要性も叫ばれている。その観点からも、強化療法を受けた患者において、負担感の増加を伴わずに満足度を上昇させるおとができたことは、本研究の強化療法を実際の日常臨床に応用していく上でも、大変重要な結果と考えられた。

【1. J-DOIT3 介入研究のサブ解析・2021 年度】

J-DOIT3 における強化療法の、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。

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。本邦における先行研究である JDCS 研究においても、強化療法は危険因子のコントロールとは独立に脳卒中のリスクを低減させることが報告されており、本研究の強化療法群においても、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。

なお強化療法群におけるより厳格な目標値を全て達成することで、各イベントは更に抑制されることも期待されるが、実際に達成した参加者はごく少数であり、今後の課題と考えられた。

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。大血管症についても一定の抑制が見られたが、本試験では元々イベント数が少なく、更に症例を抽出して行なう本解析では、検出力が不十分なものと考えられた。海外を中心とした先行研究では、大幅な体重減少が骨密度の低下につながる事が報告されているが、本試験においては骨折の増加は見られなかった。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。その解析を行なったところ、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、低血糖の頻度が多かった時期は、介入開始後に治療目標の達成のため、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。一方でその後低血糖は減少傾向となったが、この理由としては、海外を中心とした先行研究における結果を念頭に、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 DPP-4 阻害薬を含むインクレチン関連薬の登場により、SU 剤やインスリンの投与量も減らすことが可能となったことが寄与した可能性が考えられた。

加えて低血糖の季節変動を解析したところ、夏場に多く冬場に少ないことが分かったが、そのような変化は強化療法群においてよりはっきりしていた。このような低血糖の季節変動は、HbA1c の季節変動とちょうど逆であり、両者は鏡面的に増減するものと考えられた。従来治療群では低血糖の季節変動はそこまで明らかでなかったことから、このような変動は強化療法群のように、より厳格な血糖コントロールを目指した場合に顕在化しやすい可能性も想定された。

更に先述の通り、研究事務局では介入期間中より、低血糖の回避についても繰り返し呼び掛けを行ってきた。低血糖の有無とイベント発症の関連を解析したところ、主要評価項目など多くのものについては有意な関連がなかったものの、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。低血糖により網膜症の増加については、本邦における先行研究からも報告されている。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。

【2. J-DOIT3 追跡研究の進捗管理・2019 年度】

本研究においては、2016 年 3 月の介入期間終了後

は、被験者と主治医の間で個別に治療目標を設定することとし、2017年9月の主解析結果発表後に、改めてその再設定を行なうことと定めていた。介入期間終了時点で、従来治療群での平均目標値は、HbA1c 6.9%、血圧 130/80mmHg、LDL-コレステロール 119mg/dL と、介入期間中とほぼ同様であった。一方強化療法群での平均目標値は、HbA1c 6.4%（介入期間中 6.2%）、血圧 122/76mmHg（同 120/75mmHg）、LDL-コレステロール 86mg/dL（同 80mg/dL）と、介入期間中より上昇していた。目標を緩めたのは、血圧については 18.4%、LDL-コレステロールについては 16.9%であったのに対し、HbA1c については 31.5%であり、HbA1c 6.2%未満という厳格な目標に向けた糖尿病治療を継続することの難しさを示唆している可能性が考えられた。

主解析結果の公表後に、その内容を説明した上で目標値の再設定を行なったが、その平均値や緩めた割合は、従来治療群・強化療法群共にほぼ介入期間終了時点と同様であった。結果的に両群の目標値には一定の差が保たれる形となり、これに沿った治療が実際に今後も継続されるかどうかは、追跡研究を進める上で重要なポイントと考えられる。

実際に今回、追跡2年目、及び3年目の治療状況を解析し、徐々に群間差は縮まりつつあるが、依然強化療法群において、より良好なコントロールが継続されていることが明らかとなった。

2019年に介入終了後追跡研究の結果が発表された ADDITION-Europe においては、各危険因子の群間差が小さく、特に HbA1c においては 0.1%の差しかなかった。にも拘らず強化療法は、主要評価項目を有意でないながら 17%抑制し、その後追跡期間に入ると各危険因子の群間差はほぼ消失したが、それでも強化療法は主要評価項目を引き続き 13%抑制した。本研究においては、介入期間中の HbA1c の群間差は ADDITION-Europe よりも大きく、これがこのまま持続するようであれば、介入期間中の強化療法による治療効果がより長期的に持続する、ないし介入期間中に見られなかった効果が顕在化することも期待される。

加えて過去の臨床試験間の比較から、おそらく糖尿病診療の進歩により、2型糖尿病における血管合併症の発症率が、かなり低下してきたことが示唆されている。2000年代半ばから開始となった本研究においては、介入期間中の血管合併症の発症や死亡が先行研究よりも低率であったが、より長期的にどの程度低く抑えられるかは大変興味深い点であり、これを是非明らかにしていきたい。

【2. J-DOIT3 追跡研究の進捗管理・2020年度】

本研究においては、2016年3月の介入期間終了後は、被験者と主治医の間で個別に治療目標を設定することとし、2017年9月の主解析結果発表後に、改めてその再設定を行なうことと定めていた。介入期間終了時点で、従来治療群での平均目標値は、HbA1c 6.9%と、介入期間中とほぼ同様であった。一方強化療法群での平均目標値は、HbA1c 6.4%（介入期間中 6.2%）と介入期間中より上昇していた。目標を緩めたのは 31.5%であり、HbA1c 6.2%未満という厳格な目標に向けた糖尿病治療を継続することの難しさを示唆され、また主解析結果の公表後でも同様の結果であった。

実際に今回、追跡4年目までの治療状況を解析し、徐々に群間差は縮まりつつあるが、依然強化療法群において、より良好なコントロールが継続されていることが明らかとなった。但し4年目調査については未入力の症例も残っており、5年目調査に向けてこれを促していくことが課題と考えられた。

参加施設を交えて行なった J-DOIT3 全体ウェブミーティングにおいては、5年目調査でできる限りのデータを収集することが確認されたのに加え、研究期間の延長についても議論がなされ、それを踏まえて事務局内で検討を加え、更に財団法人日本糖尿病財団が設置する中央倫理委員会での承認を経て、2021年6月まで5年間の延長を行なう方針とした。これにより介入終了後10年目まで、調査を継続することとなった。

本研究班の1年目では、欧州において主に1980年代に始まった UKPDS と、2000年代前半に始まった ADDITION-Europe の比較を通して、2000年代半ば

から開始となった本研究における血管合併症の発症や死亡が、より長期的にどの程度低く抑えられるかも、大変興味深い課題である、との考察を加えた。10年目までの長期フォローにより、強化療法の効果に加えて、このような疫学的な解析も可能になるものと期待される。

【2. J-DOIT3 追跡研究の進捗管理・2021年度】

J-DOIT3の介入研究においては、介入期間が終了してからイベント判定が完了するまで約半年、生死も含めたデータ固定が完了するまで約9ヶ月を要した。その後追跡研究に入り、研究期間が長期化し、また受診間隔が伸びたことで、これらの作業により時間がかかることも懸念されていた。しかしながら実際には、令和3年6月に5年間の追跡期間が終了した後、ちょうど半年間でイベント判定の大部分を完了されることができた。進捗としては順調であり、引き続き全データの固定を目指すと共に、統計解析を進める方針である。各危険因子の治療状況は、介入期間中と比較してどのように推移したか、強化療法群と従来治療群との群間差は保たれているのか、或いは各イベントや有害事象の発現頻度は変化したのか、そして強化療法による合併症抑制効果は維持されたのか、介入期間中には見られなかった効果が顕在化するようなことはなかったのか、といった点について、詳細が明らかになるものと期待しており、加えて論文化へと進めていきたい。

なお先述の通り、死亡については79件が報告されているが、介入期間中は97件の死亡が報告されていた。介入期間の中央値が8.5年間であったことを考えると、死亡の1年あたりの件数としては増加しているように見えるが、これは当初予想した通りであり、参加者の高齢化に伴う結果と解釈している。

また探索的評価項目のうち、心不全による入院については36件の入力があった。介入期間中に有害事象として報告された心不全は16件であり、心不全についても高齢化に伴い、より高頻度に発症するようになっていくものと考えられた。追跡2期では更に増加することが想定されるため、研究計画書に定められた範囲で、薬剤については心不全治療薬の観点からも情報を収

集することが肝要と考えられた。

【J-DREAMS】

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。

1)腎症に関する横断解析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2)腎症に関する横断解析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3)腎症に関する縦断解析研究では、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が低下するか否かに着目し、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。

4)糖尿病に併存する合併症に関する解析では、男女別解析では女性で心血管疾患や慢性腎臓病が少なかったが、骨折は多く認められた。年齢層別解析では年齢が上昇するとともに、拡張期血圧、総コレステロール、中性脂肪、体重、BMI、eGFRなどが低下していた。併存疾患では、年齢が上昇するとともに慢性腎臓病、心血管疾患、骨折、悪性新生物が増加した。過体重・肥満は逆に低下した。罹病期間の層別解析では(年齢層別解析と同様の傾向であるが)罹病期間が長くなると、HbA1cが上昇し、拡張期血圧、総コレステロール、中性脂肪、体重、BMI、eGFRなどが低下していたほとんどの併存疾患が、罹病期間が長くなるとともに多く認められた。悪性新生物は罹病期間群間の差を認めなかった。

5) 合併症に関する繰り返し横断観察研究では、横断観察研究を2016年から実質5回繰り返し実施した事と同意である。本研究報告では全体の報告から抜粋し、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。

6) 糖尿病性腎症・Diabetic Kidney Disease の実態解析では、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。

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

【J-DOIT3】

介入期間中のサブ解析から、①腎症の発症には厳格な多因子介入、中でも血糖コントロールが重要である一方、その進展には血圧コントロールが重要であること、②骨折のリスクは女性において、FRAXスコアによって予測される一方、ピオグリタゾンの投与によって上昇すること、③網膜症の発症を抑制するには血糖コントロール、並びに低血糖の回避が重要であること、④QOLを考える上で糖尿病の治療満足度は、厳格な多因子介入により上昇し、中でも血糖コントロールが重要であることが示された。

加えて追跡研究の解析から、介入研究の主解析結果発表後も、両群の治療目標の設定は殆ど変化していないこと、並びに各危険因子の治療状況として、追跡3年目では群間差は縮まりつつあるものの、依然として強化療法群において良好なコントロールがなされていることが明らかとなった。更に先行研究の報告を踏まえつつ、より長期の追跡を行なうことの重要性が示唆された。

介入期間中のサブ解析から、腎症の発症には厳格な多因子介入、中でも血糖コントロールが重要である一方、その進展には血圧コントロールが重要であること、並びに骨折のリスクは女性において、FRAXスコアによって予測される一方、ピオグリタゾンの投与によって上昇することを明らかにし、論文化を完了した。

加えて各危険因子の治療状況と各イベントとの関連を明らかにし、特にHbA1cとHDL-コレステロールについて、現行のガイドラインにおける目標値よりも厳しい値を目指す治療が有効である可能性が示された。

加えて追跡研究の解析から、介入研究の主解析結果発表後も、両群の治療目標の設定は殆ど変化していないこと、並びに各危険因子の治療状況として、追跡4年目では群間差は縮まりつつあるものの、依然として強化療法群において良好なコントロールがなされていることが明らかとなった。更に先行研究にて、個々の試験でより長期の追跡を行なうことの重要性が示されており、本研究においても5年間の期間延長を決定し

た。

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、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。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】

特別抽出データは門脇班と共同して国立国際医療研究センターで解析可能な状態にある。ただし、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)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。

F. 健康危険情報

なし

G. 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. Nakashima N, Noda M, Ueki K, et al. Recommended configuration for personal health records by standardized data item sets for diabetes mellitus and associated chronic diseases: A report from Collaborative Initiative by six Japanese Associations. *J Diabetes Investig.* 2019;10(3):868-875.
3. Sasako T, Kadowaki T, Ueki K. ADDITION-Europe: the first decade and beyond. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2019;7(12):891-893.
4. 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.
5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. 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.

9. 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 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-DOIT3 介入研究の成果と課題 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会 シンポジウム 2019 年 5 月 24 日 仙台市

3. 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

4. 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

5. 植木浩二郎 統合的介入による糖尿病大血管症の抑制効果 第 51 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 シンポジウム 2019 年 7 月 12 日 東京都

6. 植木浩二郎 肥満とがん 第 40 回日本肥満学会 学会主導企画 2019 年 11 月 2 日 東京都

7. 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 回日本医療情報学会学術大会 学会共同企画 2019 年 11 月 22 日 千葉市

8. 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

9. 門脇孝 J-DOIT3-Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular and renal outcomes and mortality in type 2 diabetes International Diabetes Federation 2019 年 12 月 Busan, Korea

10. 門脇孝 Elucidation of roles of insulin resistance and decreased adiponectin action in type 2 diabetes and diabetes complications and development of their therapeutic strategy International Diabetes Federation 2019 年 12 月 Busan, Korea

11. 門脇孝 患者さんの最善の予後を目指すイ

- ンクレチンを基礎とした糖尿病治療のあり方 2020年1月 第57回日本糖尿病学会関東甲信越地方会 横浜市
12. 門脇孝 2型糖尿病治療の進歩と近未来への展望 第56回日本糖尿病学会近畿地方会 2019年11月 大阪
13. 門脇孝 健康寿命を目指す糖尿病治療戦略 第19回日本内分泌学会九州支部学術集会 2019年9月 宮崎
14. 門脇孝 日本人2型糖尿病の体質、薬剤反応性の体質、合併症の体質 2019年9月 第69回日本体質医学会総会 下関
15. 門脇孝 ゲノム・臨床情報ビッグデータを活用した日本発精密医療の実現に向けて 2019年8月 第36回和漢医薬学会学術大会 富山
16. 門脇孝 型糖尿病の病態と予防・治療の最新知見 第60回日本人間ドック学会学術大会 2019年7月 岡山
17. 門脇 2型糖尿病治療に新たな歴史を刻む～腎・心血管からみた最新知見のレビューと解釈～第62回日本腎臓学会学術総会 2019年6月 名古屋
18. 門脇孝 2型糖尿病治療に新たな歴史を刻む～健康寿命からみた最新知見のレビューと解釈～ 第19回日本抗加齢医学会総会 2019年6月 横浜
19. 門脇孝 2型糖尿病治療の現状と将来展望 2019年5月 第62回日本糖尿病学会年次学術集会 仙台
20. 門脇孝 欧米との対比と今後の糖尿病診療 2019年5月 第62回日本糖尿病学会年次学術集会 仙台
21. 門脇 J-DOIT3 から学ぶ2型糖尿病の治療戦略一週1回投与のGLP-1受容体作動薬を含めー 2019年4月 第30回日本医学会総会 2019中部 名古屋
22. 岡崎由希子, 他 J-DOIT3 の成果を実臨床に活かす 細小血管合併症 2019年5月 第62回日本糖尿病学会年次学術集会 仙台
23. 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の検討: J-DOIT3 試験の有害事象データから 2019年5月 第92回日本内分泌学会学術総会 仙台
24. 笹子敬洋, 他 2型糖尿病に対する厳格な多因子介入と心血管イベント 2019年9月 第34回日本糖尿病合併症学会 大阪
25. 笹子敬洋 現場に近い立場からみた臨床試験 J-DOIT3 2019年11月 第40回日本肥満学会・第37回日本肥満症治療学会 東京
26. 笹子敬洋 2型糖尿病に対する厳格な多因子介入の重要性 2019年12月 第4回日本糖尿病・生活習慣病ヒューマンデータ学会 新潟
27. 笹子敬洋, 他 2型糖尿病における生活習慣改善の重要性: J-DOIT3 試験の結果から 2020年1月 第23回日本病態栄養学会年次学術集会 京都
28. 門脇孝 ゲノムビッグデータ研究と精密医療の展望ー糖尿病を例として 2020年7月21日 医療ビッグデータシンポジウム ウェブ開催
29. Takashi Kadowaki. Molecular mechanism of obesity-linked comorbidities 2020年9月5日 International Congress on Obesity and Metabolic Syndrome ウェブ開催 (Vienna Hall (Online), 2020.9.22)
30. Takashi Kadowaki. What is type 2 diabetes? A long journey to seek the truth. 2020年9月20日 56th European Association for the Study of Diabetes (EASD) Annual Meeting, 52nd Claude Bernard Lecture. オーストリア・ウィーン
31. 門脇孝 糖尿病医療の科学的・人間的側面 2020年10月 第63回日本糖尿病学会年次学術集会 会長特別企画 ウェブ開催
32. 門脇孝 J-DOIT3 2020年10月 第63回日本糖尿病学会年次学術集会 シンポジウム ウェブ開催
33. 門脇孝 糖尿病学会への提言 2020年

- 10月11日 第63回 日本糖尿病学会年次学術集会 滋賀・大津
34. 門脇孝 糖尿病・代謝学の展望 2020年11月13日 第30回臨床内分泌代謝 Update 会長企画 東京
35. Takashi Kadowaki. Molecular mechanism of Thyoe 2 Diabetes and Insulin Resistance. 2021年1月22日 TORONTO VIRTUAL PRESENTATION AT CITY-WIDE ENDOCRINE ROUNDS ウェブ開催
36. 門脇孝 理事長提言 2021年3月20日 第41回日本肥満学会 ウェブ開催
37. 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の検討: J-DOIT3 試験の有害事象データから 2020年7月 第93回日本内分泌学会学術総会 ウェブ開催
38. 門脇 2型糖尿病治療に新たな歴史を刻む ~腎・心血管からみた最新知見のレビューと解釈~ 第62回日本腎臓学会学術総会 2019年6月 名古屋
39. 門脇孝 2型糖尿病治療に新たな歴史を刻む~健康寿命からみた最新知見のレビューと解釈~ 第19回日本抗加齢医学会総会 2019年6月 横浜
40. 門脇孝 2型糖尿病治療の現状と将来展望 2019年5月 第62回日本糖尿病学会年次学術集会 仙台
41. 門脇孝 欧米との対比と今後の糖尿病診療 2019年5月 第62回日本糖尿病学会年次学術集会 仙台
42. 門脇 J-DOIT3 から学ぶ2型糖尿病の治療戦略一週1回投与の GLP-1 受容体作動薬を含めー 2019年4月 第30回日本医学会総会 2019中部 名古屋
43. 岡崎由希子, 他 J-DOIT3 の成果を実臨床に活かす 細小血管合併症 2019年5月 第62回日本糖尿病学会年次学術集会 仙台市
44. 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の検討: J-DOIT3 試験の有害事象データから 2019年5月 第92回日本内分泌学会学術総会 仙台市
45. 笹子敬洋, 他 2型糖尿病に対する厳格な多因子介入と心血管イベント 2019年9月 第34回日本糖尿病合併症学会 大阪
46. 笹子敬洋 現場に近い立場からみた臨床試験 J-DOIT3 2019年11月 第40回日本肥満学会・第37回日本肥満症治療学会 東京
47. 笹子敬洋 2型糖尿病に対する厳格な多因子介入の重要性 2019年12月 第4回日本糖尿病・生活習慣病ヒューマンデータ学会 新潟
48. 笹子敬洋, 他 2型糖尿病における生活習慣改善の重要性: J-DOIT3 試験の結果から 2020年1月 第23回日本病態栄養学会年次学術集会 京都
49. 大杉満 J-DREAMS の現状と可能性、第63回日本糖尿病学会年次学術集会(シンポジウム 27 糖尿病診療現場に活かせる日本人大規模医療データ解析)、2020/10/5~16、国内、Web 開催
50. 大杉満 診療録直結型全国糖尿病データベース・J-DREAMS の取り組みと課題、第35回日本糖尿病合併症学会・第26回日本糖尿病眼学会総会(合同シンポジウム 1「リアルワールドデータを糖尿病および合併症の臨床に生かす」)、2020/12/7~21、国内、Web 開催
51. 大杉満 診療録直結型糖尿病データベース(J-DREAMS)を用いた臨床研究、第24回日本医療情報学会春季学術大会 大会企画セッション4 筑波、2020/6/5~6、国内、Web 開催
52. 植木浩二郎 集学的治療による合併症予防効果、第54回糖尿病学の進歩、シンポジウム、2020/9/2、国内、Web 開催
53. 植木浩二郎 臨床検査に何を求めるかー糖尿病診療の立場からー、シンポジウム、第67回日本臨床検査医学会学術集会、2020/11/21、国内(盛岡)、口頭
54. J-DOIT3 の成果をDKD 重症化予防に活か

- す、植木浩二郎、第 64 回日本腎臓学会総会、2021/6/20、国内、口頭
55. 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
56. 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
57. 植木浩二、Effect of multifactorial intervention on diabetic complications、The 19th International Symposium on Atherosclerosis、2021/10/26、国内、口頭
58. 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
59. 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
60. 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
61. 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
62. 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
63. 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
64. 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
65. 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
66. 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
67. 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
68. 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