

分担研究報告書

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

の構築のための研究

2. J-DREAMS

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

研究要旨

2014年から準備・開始された診療録直結型全国糖尿病データベース・J-DREAMSは2021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63施設、63,000人以上の登録がある糖尿病データベースである。

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

糖尿病に併存する疾患の横断観察研究を行い、男女別、年齢別、糖尿病罹病期間別の層別解析をおこなった。J-DREAMS は参加施設・登録症例も増加しており、1型糖尿病患者も多く含む糖尿病症例データベースである。検査結果だけでなく、症例の背景情報が豊富に収集されていることから横断解析、縦断解析のいずれにも用いることが出来ることが示された。

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

A. 研究目的

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

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

B. 研究方法

データ入力の時間と労力を減らし、投薬や検査結

(倫理的配慮)

J-DREAMS 研究に関しては、国立国際医療研

究センターで倫理承認を受けている。

C. 研究結果

1) 参加施設、症例登録状況

2020年3月末時点で大学医学部附属病院や地域中核病院を中心63施設の参加があり、2016年初頭のデータ入力開始から70,000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。

2-1) 合併症に関する横断観察研究

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疾患の合併割合

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2-1)表1に示す。解析患者10,151人の平均年齢は66.0歳、約40%が女性、記載のある中での喫煙率は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。

2-1) 表1 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2-1)表2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%)

2-1) 表 2 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 ≥25-30	2,528	24.9%
糖尿病網膜症	2,340	23.1%	BMI ≥30	797	7.9%
糖尿病神経障害	1,944	19.2%	BMI ≥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 2-1)表 3 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。

2-1) 表 3 層別解析・患者背景

観察値	全体		男女別		年齢別						罹病期間別				
	観察値	平均 or %	女性	男性	65歳未満	65-74歳	75歳以上	10年未満	10-20年未満	20年以上	平均 or %	平均 or %	平均 or %	n	p
年齢 (歳)	10,151	68.0	68.4	65.8	62.7	69.5	69.3	68.0	65.5	71.0	68.0	65.5	71.0	68.0	##
性別(女性, %)	10,151	39.2%	-	-	37.8%	37.2%	42.8%	41.6%	39.4%	39.4%	41.6%	39.4%	39.4%	39.4%	#
人種(日本人, %)	10,151	100.0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
喫煙歴(非喫煙者, %)	7,694	48.4%	75.6%	31.2%	47.1%	44.8%	54.8%	48.6%	50.4%	46.1%	46.1%	46.1%	46.1%	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	29.6	16.1	16.1	16.1	16.1	##
HbA1c (%)	10,151	7.2	7.3	7.2	7.3	7.2	7.3	7.0	7.3	7.4	7.2	7.3	7.4	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	130.5	130.5	130.8	130.8	##
拡張期血圧 (mmHg)	7,551	73.9	72.5	74.8	78.3	72.9	63.8	77.1	73.9	71.2	73.9	73.9	71.2	71.2	##
総コレステロール (mg/dL)	8,398	184.8	182.0	180.1	190.2	181.9	180.7	190.0	183.0	180.0	184.8	184.8	180.0	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	101.2	101.2	97.2	97.2	##
LDL-C (計算値) (mg/dL)	7,968	100.0	104.4	97.2	103.4	97.9	98.0	104.4	99.6	96.9	100.0	100.0	96.9	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	56.3	56.3	57.1	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	150.5	150.5	134.8	134.8	##
体重 (kg)	8,507	67.5	61.2	71.5	75.8	64.6	59.1	70.4	68.3	63.9	67.5	67.5	63.9	63.9	##
BMI (kg/m ²)	7,594	25.5	25.8	25.4	27.6	24.6	23.7	26.4	25.8	24.4	25.5	25.5	24.4	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	52.4	67.9	67.9	52.4	52.4	##

*: 女性 vs. 男性で有意差あり
#: 65歳未満群 vs. 75歳以上群で有意差あり
#: 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 2-1)表 3 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。

2-1) 表 3 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%
1	6.6%	7.0%	6.4%
2	22.5%	23.3%	21.9%
3	27.4%	27.3%	27.5%
4 以上	43.0%	41.9%	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%	37.2% *
糖尿病網膜症	23.1%	23.1%	23.0%
糖尿病神経障害	19.2%	19.1%	19.2%
うっ血性心不全	4.8%	4.0%	5.3% *
心血管疾患全数	22.2%	17.3%	25.3% *
うち冠動脈疾患	14.4%	10.3%	17.0% *
うち脳血管疾患	8.8%	7.4%	9.6% *
うち末梢動脈疾患	3.5%	2.3%	4.3% *
高血圧症	75.1%	73.5%	76.2% *
脂質異常症	84.7%	87.0%	83.2% *
過体重・肥満	36.0%	28.1%	34.7% *
下肢切断	0.5%	0.2%	0.7% *
骨折	7.2%	8.9%	6.1% *
悪性新生物	18.6%	19.3%	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。

2-1) 表 4 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%	0.75%	0.42%	0.15%
1	6.6%	8.4%	6.0%	4.9%
2	22.5%	27.6%	21.6%	16.2%
3	27.4%	28.6%	27.9%	25.3%
4 以上	43.0%	34.7%	44.0%	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%	37.2% *	55.8% ###
糖尿病網膜症	23.1%	21.1%	24.5% *	23.9% #
糖尿病神経障害	19.2%	16.1%	20.3% *	21.9% #
うっ血性心不全	4.8%	3.7%	4.5% *	6.7% ###
心血管疾患全数	22.2%	12.8%	24.1% *	32.8% ###
うち冠動脈疾患	14.4%	8.4%	15.3% *	21.5% ###
うち脳血管疾患	8.8%	4.9%	9.6% *	13.3% ###
うち末梢動脈疾患	3.5%	1.4%	3.9% *	6.0% ###
高血圧症	75.1%	72.2%	75.2% *	78.6% ###
脂質異常症	84.7%	86.2%	83.4%	84.3%
過体重・肥満	36.0%	49.5%	30.8% *	23.7% ###
下肢切断	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%
骨折	7.2%	5.9%	7.1%	9.1% ###
悪性新生物	18.6%	11.6%	21.4% *	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2-1)表5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。

2-1) 表5 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%

併存疾患項目	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% ###
下肢切断	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、査読の指摘事項に答え2021年3月末に再投稿した。

D. 考察

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

合併症に関する横断観察研究で(2-1)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。

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。

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。

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

F. 研究発表

1. 論文発表

(2020年度)

なし

(2019年度)

2. 学会発表

(2020 年度)

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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

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 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.