

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2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。加えて追跡研究のデータ収集と解析を進め、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を明らかにした。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。

【J-DREAMS】

新規参加施設も含めて全国 63 施設 70,000 名以上の登録が有る。本研究でのデータベース突合に備え、糖尿病腎症・DKD の解析に加え、併存疾患に関する横断観察研究を行った。J-DREAMS は参加施設・登録症例も増加しており、1型糖尿病患者も多く含む糖尿病症例データベースである。検査結果だけでなく、症例の背景情報が豊富に収集されていることから横断解析、縦断解析のいずれにも用いることが出来ることが示された。

**【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、ならびに厚労科研・山内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。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】

門脇 孝： 東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科 客員研究員

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3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典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 における強化療法の、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)が先行して行っていたものであり、当該研究班と連絡を緊密に取った。

(倫理面への配慮)

J-DOIT3 は日本糖尿病財団で、J-DREAMS はそ

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。

加えて追跡研究においては、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を明らかにした。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改めて示唆された。

#### 【J-DREAMS】

2020 年 3 月末で、大学医学部附属病院や地域中核病院を中心に 63 施設、70,000 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。

併存疾患の有病割合に関する横断観察研究を行った。男女別、年齢別、糖尿病罹病期間別の層別解析を行った。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、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】

腎症における解析からは、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、また腎症が進展した症例の進展抑制を考える上では、血圧を良好にコントロールすることの重要性が示された。

骨折の解析からは、女性において2型糖尿病における骨折リスクが、FRAXスコアによって予測されること、またそれとは独立にピオグリタゾンの投与によって上昇することが示された。

網膜症の解析からは、その発症予防には血糖コントロールと共に低血糖の回避が重要であり、厳格かつ安全が血糖コントロールの重要性が示唆された。

QOLの解析からは、厳格な多因子介入が糖尿病治療の満足度を改善させ、特に血糖コントロールが重要であることが明らかとなった。

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。

追跡研究の解析からは、両群共に治療目標には大きな変化がない一方、実際の治療状況としては群間差が縮小しているものの、引き続き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示された。

更に先行研究との比較・考察から、より長期に亘って治療状況やイベント発症率を追跡することの重要性が、改めて示された。

#### 【J-DREAMS】

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。

#### 【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】

2型糖尿病に合併した腎症・網膜症といった細小血管症や、有害事象である骨折、並びにQOLについて、どの因子が重要であるかをそれぞれ同定した。また介入終了後4年が経過したが、引き続き各危険因子は良好にコントロールされており、そのイベント発症率を含めて長期的に追跡することの重要性も、改めて示唆された。

#### 【J-DREAMS】

糖尿病の併存疾患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。

#### 【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. 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.
2. 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. 学会発表

1. 門脇孝 ゲノムビッグデータ研究と精密医療の展望—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
2. 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)
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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

7. 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
8. Takashi Kadowaki. Molecular mechanism of Type 2 Diabetes and Insulin Resistance. 2021年1月22日 TORONTO VIRTUAL PRESENTATION AT CITY-WIDE ENDOCRINE ROUNDS ウェブ開催
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 門脇 J-DOIT3 から学ぶ 2型糖尿病の治療戦略—週1回投与の GLP-1 受容体作動薬を含め— 2019年4月 第30回日本医学会総会 2019 中部 名古屋
16. 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
17. 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

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

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

## 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