

分担研究報告書

大規模レジストリ・大規模臨床試験の分析による

標準的糖尿病診療体制の構築のための研究

1. J-DOIT3

研究代表者	植木 浩二郎	国立国際医療研究センター研究所 糖尿病研究センター
研究分担者	野田 光彦	国際医療福祉大学 市川病院
	山内 敏正	東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科
	岡崎 由希子	東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科
	笹子 敬洋	東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科
	三宅 加奈	東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科

研究要旨

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

本分担研究では介入期間中のサブ解析として、主要心血管イベントは強化療法でより発症が抑制されること、血中アディポネクチン濃度は強化療法群でより上昇する傾向にあったこと、血中グリコアルブミンは強化療法群でより低く保たれていたことが示された。

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、その解析に向けたデータ固定を慎重に進め、主解析を開始した。本試験のような厳格な多因子介入の効果を、生命予後も含めて長期的に明らかにすることはますます重要となっており、引き続きデータの解析と収集を、質を保ったまま継続していきたい。

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

A. 研究目的

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

糖尿病専門施設における臨床試験においては、糖尿病の各種血管合併症の発現頻度や、その危険因

子の治療状況、或いは薬剤の処方状況について、長年に亘るデータの集積がなされており、その詳細を解析することで、新たなエビデンスや、検証すべき仮説を得ることを目指す。

B. 研究方法

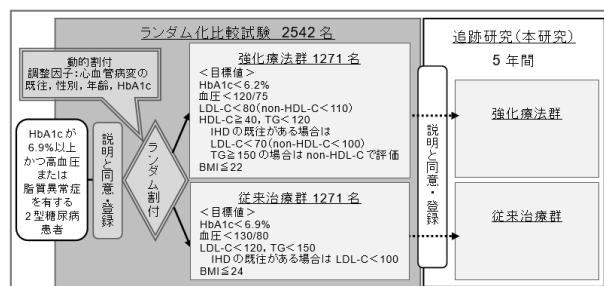
我々はこれまで、厚生労働省の戦略研究の一環として開始となった臨床試験J-DOIT3 (Japan Diabetes Optimal Treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular diseases)を進めてきた。この臨床試

験では、全国 81 の糖尿病専門施設で 2540 例を 8.5 年間追跡し、ガイドラインより厳格な治療を行なうことにより、心血管イベントを 19%、うち脳血管イベントを 58%、また腎症イベントを 32%抑制したことを報告した (Lancet Diabetes Endocrinol 5: 951–964, 2017)。すなわち、J-DOIT3 における強化療法は、日常臨床下で実現し得る現在最も合併症抑制に有効な治療法と考えられる。

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

並行して、介入終了後の追跡研究として、当初予定した5年間(追跡1期)が2021年6月に終了した。加えてより長期的なデータを得るために、研究期間を更に2026年6月まで5年間延長し(追跡2期)、計10年間追跡する方針としている。2016年4月の開始以降、1年ごとに調査期間を設けており、本事業期間中の2022年4–6月に6年目調査、2023年1–6月に7年目調査、2024年1–6月に8年目調査、2025年1–3月に9年目調査を行なう。これらのデータ収集

が円滑になされるよう進捗管理、並びに参加施設の環境整備とモニタリングを進める。



(倫理的配慮)

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

C. 研究結果

【1. J-DOIT3 介入研究のサブ解析】

予定していた、各危険因子と各種イベント発症率の関連、網膜症の危険因子、QOL に影響を及ぼす因子について、解析自体はほぼ完了し、現在論文投稿直前、ないしその準備がほぼ整った段階にある。また、主要心血管イベントの発症率についての解析、血中バイオマーカー(アディポネクチン濃度、インスリン濃度、グリコアルブミンなど)の解析を行った。

(1) 各危険因子の治療状況と各種イベントの発症率との関連に関する解析

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

令和 4(2022)年度のうちに主な解析は終了しているが、得られた結果を論文として正確に発信するため、令和 5(2023)年度にその臨床的意義についても慎重に検討を重ねた。令和 6(2024)年度に論文投稿中である。

(2) 網膜症の発症に影響を及ぼす治療・危険因子の同定

介入試験において、強化療法が網膜症イベント(網

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

令和5(2023)年度に、厳格な血糖コントロールと低血糖の回避が両立できるか否かについて、更なる検討を行なったのち、令和6(2024)年度に論文投稿中である。

(3) QOLに影響を及ぼす治療の同定

これまでの解析結果から、令和6(2024)年度は論文投稿の準備を進めている。負担感の指標であるPAIDと、治療満足度の指標であるDTSQについて、それぞれ別の論文とすることも、選択肢の1つとして検討中である。

(4) 低血糖に影響を及ぼす治療の同定

これまでの解析結果から、令和6(2024)年度は論文投稿の準備を進めている。

(5) 血中バイオマーカーに影響を及ぼす治療の同定とイベントとの関連

介入研究のサブ解析として、バイオマーカーのうちインスリン値について解析を加えたところ、両群共に登録時点から概ね横ばい、ないしやや低下傾向で、また明らかな群間差も見られなかった。すなわち特に強化療法群においても、血中インスリン濃度を上げることなく、血糖を改善させる治療がなされていたものと考えられた。加えて分泌能の指標であるHOMA- β は、特に強化療法群において、介入1年時点から上昇し、以降ほぼ横ばいであった。

一方、アディポネクチンは脂肪組織由来のいわゆる善玉アディポカインであるが、本介入試験で積極的になされたような生活習慣改善、或いは糖尿病の治療

薬として多く用いられたピオグリタゾンの投与によって、上昇することが知られている。本試験ではトータル・高分子量アディポネクチンのそれぞれを、登録時、2012年度末、介入終了時の3回にわたり測定していたが、その解析を令和6(2024)年度に行なった。

その結果、いずれも登録時点で従来療法群と強化療法群の間に差を認めなかったが、介入期間の中ごろにあたる2012年度末の時点で両群共に上昇し、かつ強化療法群においてより高値であった。更に介入終了時点では、両群共に更なる上昇が見られたが、引き続き強化療法群においてより高値であった。

また、HbA1cとあわせて血糖管理の指標として重要なグリコアルブミンについても介入研究期間中に年1回の測定を行っていた。グリコアルブミンは介入研究登録時点(ベースライン)では両群間に明らかな差はなかったが、登録から1年後以降は両群ともにベースラインより低下し、強化療法群でより低値で経過した。

(6) 主要心血管イベント(Major adverse cardiovascular events; MACE)の発症に影響を及ぼす治療・危険因子の同定

本介入試験における主要評価項目は、心筋梗塞、脳卒中、血行再建術、死亡の複合エンドポイントであった。一方で大血管症の発症率や、死因において占める割合の高い欧米においては、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、心血管死からなる主要心血管イベント(MACE; Major Adverse Cardiovascular Events)を、糖尿病に対する介入試験における主要評価項目とすることが多く、本追跡研究においては、これを副次評価項目の1つに加えている。

そこで令和6(2024)年度は、事後解析ではあるが、介入試験においてもMACEのサブ解析を行なった。その結果、従来治療群における発症率は、1000人年あたり5.6件であり、海外を中心とした多くの臨床試験における、1000人年あたり数十、或いはそれ以上という発症率と比較して、非常に低率であることが明らかとなった。加えて強化療法群においては、1000人年あたり2.4件と更に低い値であり、従来治療群と比べて58%、

有意に抑制していた。

介入試験の主解析と同様、登録時の背景因子で調整を行なったところ、強化療法是引き続き有意な抑制効果を示し、それ以外の危険因子として、大血管症の既往あり(いわゆる二次予防)、拡張期血圧高値、HDL コレステロール低値が同定された。

同様に、年齢、性別、登録時の HbA1c、大血管症の既往の有無、及び糖尿病罹病期間などによる層別解析を行なったが、強化療法による効果は概ね同等であった。

さらに心血管死イベントに絞っての解析を行なった。イベント数としては強化群で明らかに少なかったが(2 vs 7)、両群合わせても 10 例に満たず、発症率に有意な群間差は認めなかった。そのため各危険因子の寄与など、更なる解析も難しいと考えられた。

【2. J-DOIT3 追跡研究の解析と進捗管理】

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

令和 3(2021)年 1 月から 6 月の間が 5 年目調査期間であり、この時点までの追跡研究 1 期のデータについて慎重に固定を行いデータセンターからのデータ出力を行い、主解析を行なった。このような介入終了後の追跡研究を行なう意義と期待される成果について、これまで報告された複数の臨床試験の結果も踏まえて考察し、論文発表を行なった。また追跡研究 2 期も継続しており、2024 年度末時点で 8 年が経過している。引き続き各参加施設への調査継続依頼およびデータ入力促進を行っている。

(1) J-DOIT3 追跡研究 1 期のデータ固定

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

一方で後述のモニタリングなどで、一部症例について

データの不備などが見つかり、施設側への修正の依頼などを慎重に進めた。必要な事例においては、研究事務局が中央倫理委員会に対して報告を行ない、見解を得ると共に、参加施設の研究責任医師に依頼して、同様に施設内倫理委員会への報告や見解の確認を進めた。その結果データの最終的な固定は、令和 6(2024)年 9 月末とし、主解析を開始した。

最終的な追跡 1 期への同意取得率は、介入研究の終了時点まで参加継続した研究参加者のうち約 80%程度となった。

(2) J-DOIT3 追跡研究 1 期の主解析

上述の通り、令和 3(2021)年 6 月までの追跡研究 1 期のデータを固定し、介入研究と同様の主解析を開始した。具体的には、強化療法群と従来治療群の間で、HbA1c、血圧、脂質などの危険因子や、主要評価項目などの発症に差があるかが今後の検討課題である。2016 年までの介入期間中は強化療法群において、危険因子の治療状況は有意に良好で、また血管合併症の発症についても一定の抑制効果が見られたが、これが介入終了後の 5 年間でも保たれているのか、或いは差が縮小・消失しているのかを明らかにする方針である。

(3) J-DOIT3 追跡研究の進捗管理

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

一方、6 年目調査項目には、ADL も含めた評価のために DASC-8 が含まれている。本事業開始後に、

EDC 上での収集が可能となるようシステム改修を完了したが、6 年目調査が実施された症例のうち 9 割以上で、DASC-8 の結果の EDC 入力完了している。

令和 5(2023)年度に大血管、網膜症、腎症に関してイベント判定委員会を開催したが、この委員会において保留となったものや、委員会以降にイベント報告がなされたものについては、次回の判定委員会(開催時期未定)に諮る予定である。これに向けて、定期調査の検査値などからイベント基準に該当するものと考えられる一方、実際にはイベント報告がなされていない事例を抽出し、参加施設ごとに現状をまとめて、報告促進の周知を進めた。

並行して日本糖尿病財団と連携しながら、一部の参加施設を抽出して、実地でのモニタリングを実施した。具体的には、施設内倫理委員会による追跡研究の承認通知書や同意書の確認、並びに EDC への入力内容とカルテ記載の照合などを行なった。令和 6(2024)年度は 5 施設のモニタリングを行ない、令和 5(2023)年度末までに完了したものと合わせ、22 施設のモニタリングを完了した。一部施設において EDC での入力内容の修正を要するなどの事例も認められた。このような指摘事項のうち、研究全体の質の向上につながるものが期待されるものについて、参加施設全体へのフィードバックを、令和 6(2024)年度に行った。

D. 考察

【1. J-DOIT3 介入研究のサブ解析】

J-DOIT3 における強化療法が、糖尿病の様々な合併症を抑制することは既に示されてきており、加えてその後のサブ解析により、血糖、血圧、脂質による治療効果は、どの合併症に着目するかによって異なることが明らかとなってきた。

血中インスリン濃度に関しては、本介入試験において強化療法群においても血中インスリン濃度を上げることなく治療が行えていたと考えられ、また従来治療群においても血中インスリン濃度は経年的に比較的保たれていたと考えられた。

先行研究の UKPDS などの結果から、2 型糖尿病に

おける分泌能は経時的に低下するものとされてきたが、今回の結果は、分泌能を 10 年近くにわたって保つような治療も可能であることを示唆しており、2 型糖尿病の病態を理解する上でも重要な知見と解釈できた。

血中アディポネクチン濃度に関しては、本試験で対象となったような大血管症のリスクの高い 2 型糖尿病においても、適切な治療を行なうことによって、アディポネクチンを上昇させるのみならず、それを長期的に維持できることを、示唆しているものと考えられた。加えてその上昇幅が強化療法群で大きかったことから、これが大血管症や細小血管症の発症抑制につながった可能性も想定される。

血中グリオアルブミンの解析から、本研究の多因子介入により血糖管理を長期にわたり改善できていたこと、従来治療群においてもベースラインよりも改善できていたと考えられることが改めて確認できた。

また、主要心血管イベント(MACE)の解析では、本試験における MACE の発症率が海外の試験結果と比較して非常に低率であることが改めて確認された。また強化療法群においてさらに発症率が抑制されていた。

このような臨床試験においては、高リスク群において介入の効果がはっきり見られることが多いとされているが、以前報告したように、本試験の主要評価項目においてはそのような傾向は見られず、今回解析した MACE においても同様であった。すなわち、例えば若年で罹病期間が短く、大血管症の既往もないような、比較的低リスクと考えられる場合でも、2 型糖尿病に対する多因子介入が、MACE の予防の観点からも有効である可能性が、示唆される結果であった。

心血管死イベントについては、各危険因子の updated mean(介入開始からその時点までの平均値)に着目した解析を行ない、どの危険因子の数値が MACE の発症と関連していたかを明らかにすることが課題である。

【2. J-DOIT3 追跡研究の解析と進捗管理】

J-DOIT3 の追跡研究 1 期の主解析については、研究の長期化に伴い、一部の施設・症例でデータの不

備などが判明したため慎重にデータの修正・固定を進めた。

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

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

E. 結論

介入期間中のサブ解析から、主要心血管イベントは強化療法でより発症が抑制されること、血中アディポネクチン濃度は強化療法群でより上昇する傾向にあったこと、血中グリコアルブミンは強化療法群でより低く保たれていたことが示された。

主要心血管イベント(MACE)の解析では、本試験における MACE の発症率が海外の試験結果と比較して非常に低率であることが改めて確認された。また強化療法群においてさらに発症率が抑制されていた。

加えて追跡研究では、当初予定した 5 年間の研究期間が終了し、その解析に向けたデータ固定を慎重に進めた上でデータ解析を行なった。本試験のような厳格な多因子介入の効果を、生命予後も含めて長期

的に明らかにすることはますます重要となっており、引き続きデータの解析と収集を、質を保ったまま継続することが今後の課題である。

F. 研究発表

1. 論文発表

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

2. 学会発表

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

- た研究」, 第 66 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2023/5/13, 国内(鹿児島), 口頭
5. 笹子 敬洋. 研究奨励賞受賞講演「インスリン作用の解明と糖尿病治療の確立に向けた研究」, 第 96 回日本内分泌学会学術総会, 2023/6/3, 国内(名古屋), 口頭
 6. 笹子 敬洋. クリニカルアワー「高齢社会における糖尿病の合併症と併存症を念頭に置いた治療」, 第 96 回日本内分泌学会学術総会, 2023/6/3, 国内(名古屋), 口頭
 7. 野田 光彦, 植木 浩二郎, 門脇 孝. シンポジウム「糖尿病の合併症抑止のために至適な血糖・血圧・脂質のレベルとは—J-DOIT3 の解析結果から」, 第 38 回日本糖尿病合併症学会, 2023/10/20, 国内(岡山), 口頭
 8. 岡崎 由希子, 植木 浩二郎, 笹子 敬洋, 神坂 遼, 三宅 加奈, 三好 建吾, 石塚 直樹, 大橋 靖雄, 石井均, 山内敏正, 野田 光彦, 門脇 孝. 「2 型糖尿病患者の QOL と HbA1c 目標値達成の相関について: J-DOIT3 試験のデータから」, 第 38 回日本糖尿病合併症学会, 2023/10/21, 国内(岡山), 口頭
 9. 岡崎 由希子, 植木 浩二郎, 笹子 敬洋, 三宅 加奈, 三好 建吾, 石塚 直樹, 大橋 靖雄, 石井 均, 山内 敏正, 野田 光彦, 門脇 孝. 「2 型糖尿病患者の糖尿病治療満足度・糖尿病関連 distress と HbA1c 目標値達成の相関について: J-DOIT3 試験のデータから」, 第 67 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2024/5/19, 国内(東京), 口頭
 10. 岡崎由希子. 教育講演(専門医更新のための指定講演)「糖尿病と QOL/PRO」, 第 67 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2024/5/17-19, 国内(東京), 口頭
 11. 野田光彦、植木浩二郎、門脇 孝. シンポジウム 4 糖尿病合併症の予防・治療戦略 : 「糖尿病合併症の治療戦略—包括的管理」, 第 39 回日本糖尿病合併症学会, 2024/10/4, 国内(つくば), 口頭

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 参考文献

- 1) J-DOIT3 介入研究のデザインペーパー: Ueki K, Sasako T, Kato M, Okazaki Y, Okahata S, Katsuyama H, Haraguchi M, Morita A, Ohashi K, Hara K, Morise A, Izumi K, Ohashi Y, Noda M, Kadowaki T, the J-DOIT3 Study Group. Design of and rationale for the Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular diseases (J-DOIT3): a multicenter, open-label, randomized, parallel-group trial. *BMJ Open Diabetes Res Care* 4(1), e000123, 2016.
- 2) J-DOIT3 介入研究の主解析結果: Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Kato M, Okahata S, Katsuyama H, Haraguchi M, Morita A, Ohashi K, Hara K, Morise A, Izumi K, Ishizuka N, Ohashi Y, Noda M, Kadowaki T, the J-DOIT3 Study Group. Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5(12): 951-964, 2017.
- 3) J-DOIT3 介入研究の腎症のサブ解析結果: Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Miyake K, Nangaku M, Ohashi Y, Noda M, Kadowaki T, the J-DOIT3 Study Group. Multifactorial intervention has a significant effect on diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 99(1): 256-266, 2021.
- 4) J-DOIT3 介入研究の骨折のサブ解析結果: Sasako T, Ueki K, Miyake K, Okazaki Y, Takeuchi Y, Ohashi Y, Noda M, Kadowaki T. Effect of a Multifactorial Intervention on Fracture in Patients With Type 2 Diabetes: Subanalysis of the J-DOIT3 Study. *J Clin Endocrinol Metab* 106(5): e2116-e2128, 2021.

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

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

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

分担研究報告書

大規模レジストリ・大規模臨床試験の分析による

標準的糖尿病診療体制の構築のための研究

2. J-DREAMS

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

研究要旨

2014年から準備・開始された診療録直結型全国糖尿病データベース・J-DREAMS (Japan Diabetes Real World Data Management Study)は2025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74施設、114,000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。

本研究では、J-DREAMS データベースを用いて、2015年12月1日から2023年3月31日までに登録された糖尿病患者 87,781人のうち、特定の基準を満たした 24,868人を解析対象とし、糖尿病治療薬の使用実態と腎機能との関連を検討した。対象患者は、血清クレアチニンと HbA1c を同時に測定しており、細小血管合併症の情報が欠落していない 18歳以上の症例である。解析対象患者の平均年齢は 66.0歳、女性は 38.3%、平均 BMI は 25.5、平均 HbA1c は 7.30%、平均 eGFR は 71.5であった。高血圧症と脂質異常症の有病率はそれぞれ約 41%、細小血管合併症として網膜症 18.3%、神経障害 14.3%が認められた。

糖尿病治療薬未使用で登録された 2,653人のうち、915人が観察期間中に治療薬を開始した。初回治療薬としては、DPP-4 阻害薬が最も多く(37.2%)、次いでピグアナイド薬(28.6%)、SGLT2 阻害薬(14.6%)、インスリン(10.9%)が選択されていた。腎機能別にみると、腎機能低下群では DPP-4 阻害薬とインスリンの使用割合が高く、ピグアナイド薬の使用は著しく低下していた。

さらに、1 剤目および 2 剤目の薬剤選択を腎機能別に比較した結果、腎機能低下群ではピグアナイド薬や SGLT2 阻害薬の使用が抑制され、DPP-4 阻害薬やインスリン、GLP-1 受容体作動薬の使用が増加していた。これは、腎機能低下患者に対する薬剤選択の慎重さを反映していると考えられる。

また、腎機能正常群と低下群の患者背景には年齢、性別、BMI、HbA1c などに差があったため、傾向スコアマッチングを用いて背景を調整した解析を実施した。その結果、腎機能による薬剤選択の差異の一部は患者背景の違いに起因していたことが示唆されたが、ピグアナイド薬やスルホニルウレア薬の使用は腎機能低下群で依然として少なく、DPP-4 阻害薬やインスリンの使用は多い傾向が続いていた。

本研究は、実臨床における糖尿病治療薬の選択が腎機能により大きく影響を受けていることを明らかにし、今後の治療方針の策定やガイドラインの見直しに資する知見を提供するものである。

A. 研究目的

糖尿病の治療実態や合併症の状況を定期的に把

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

B. 研究方法

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

(倫理的配慮)

J-DREAMS 研究に関しては、国立国際医療研究センターで倫理承認を受けている。

C. 研究結果

1) 参加施設、症例登録状況

2025 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 74 施設の参加があり、2016 年初頭のデータ入力開始から 114,000 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 (<https://www.j-dreams.ncgm.go.jp/organization/institutions.html>)。

2) 薬剤選択・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、薬剤選択の実態調査を行った。

2-1) 糖尿病治療薬の実態調査①

J-DREAMS データを用い、2015 年 12 月 1 日から 2023 年 3 月 31 日までのデータ登録があった 87,781 人のうち、図1の抽出フローにしたがった解析対象患者 24,868 人を確定した。症例のうち、腎機能低下が薬剤選択に影響を及ぼしているかの仮説を検証するために、血清クレアチニンと HbA1c を同時に測定している患者を対象とし、18 歳以上を組み入れ基準とした。細小血管合併症(網膜症、腎症、神経障害)が欠落している患者は対象外とした。(図1)。

図1. 解析対象集団確定の抽出フロー

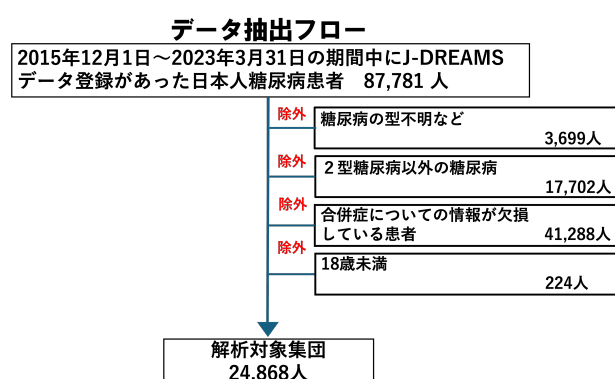


表 1 に患者背景情報、表2に合併症の情報を示す。解析対象患者 24,868 人のうち、女性が 38.3%、平均年齢は 66.0 歳、平均 BMI 25.5 kg/m²、HbA1c の平均値は 7.30%、平均 eGFR は 71.5 ml/min/1.73m² であった。過去に報告している J-DREAMS の患者集団

と重なる部分があるが、2016年から2022年に登録されているJ-DREAMSの患者集団の平均的な患者背景を反映していると考えられる。

表1. 患者背景情報

	観察数	n (%)	平均値 (SD)
年齢 (歳)	24,868		66.0 (12.0)
性別 (女性) n, (%)	24,868	9,513 (38.3)	
人種 (日本人), %	24,868	24,868 (100)	
BMI (kg/m ²)	22,765		25.5 (5.0)
喫煙 (非喫煙者) n, %	15,144	6,679 (44.1)	
罹病期間 (年)	16,620		13.7 (10.8)
HbA1c (%)	24,868		7.30 (1.20)
収縮期血圧 (mmHg)	21,699		129.7 (15.8)
拡張期血圧 (mmHg)	21,643		73.2 (11.6)
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	27,247		71.5 (25.2)

表2に合併症の罹患状況を示す。高血圧症と脂質異常症の有病割合はそれぞれ41.3%、40.9%であった。細小血管合併症のうち、網膜症は対象者のうち18.3%に認められた。日本糖尿病学会の定める糖尿病性腎症の定義では正常アルブミン尿期(第1期)67.9%、微量アルブミン尿期(第2期)14.2%、顕性アルブミン尿期(第3期)11.7%、GFR 高度低下・末期腎不全期(第4期)5.1%、腎代替療法期(第5期)1.1%であった(表に含まれず)。CKD Gステージ、Aステージで分類したのも表1に示しているが、G3a以上に該当するものが36.3%を占め、A2・A3に該当する者も30.4%であった。糖尿病性網膜症は18.3%、神経障害は14.3%の対象者に認められた。大血管合併症である、冠動脈疾患、心不全、脳血管障害、末梢動脈疾患はそれぞれ、9.1%、3.1%、5.2%、2.2%の対象者に認められた。

表2. 対象患者の合併症罹患状況

併存疾患項目	有病者 (n)	有病割合 (%)	併存疾患項目	有病者 (n)	有病割合 (%)
糖尿病性腎症 2期以上	7,450	32.1	糖尿病性網膜症	4,547	18.3
慢性腎臓病 (eGFR)			糖尿病性神経障害	3,544	14.3
G1 (≥90)	3,634	14.6	冠動脈疾患	2,257	9.1
G2 (60-89)	12,195	49.1	脳血管疾患	1,280	5.2
G3a (45-59)	5,255	21.1	末梢動脈疾患	558	2.2
G3b (30-44)	2,442	9.8	うっ血性心不全	766	3.1
G4 (15-30)	847	3.8	悪性腫瘍	3,228	13.0
G5 (<15)	395	1.6	高血圧症	10,257	41.3
A1	16,052	69.6	脂質異常症	10,159	40.9
A2	3,495	15.2			
A3	3,511	15.2			

eGFR (mL/min/1.73m²)

2-2) 1剤目の薬剤の選択状況

解析用に同定した患者群のうち、登録時に糖尿病治療薬を使用していないと判断された2,653人のうち、観察を続けると915人が糖尿病治療薬を開始された。ただし、2剤以上の糖尿病治療薬が同時に開始された例は除外し、腎機能が薬剤選択に及ぼす影響を解析するために、登録時ならびに初回糖尿病治療薬開始時にHbA1cならびにeGFRが観察されている例のみを対象とした。

表3に登録時と糖尿病治療薬開始時の患者背景を示す。登録時に7.08%だったHbA1cは薬剤開始時に7.53%まで有意に上昇していた(対応のあるt検定)。

表3. 糖尿病治療薬0剤→1剤使用群の登録時と糖尿病治療薬開始時の患者背景

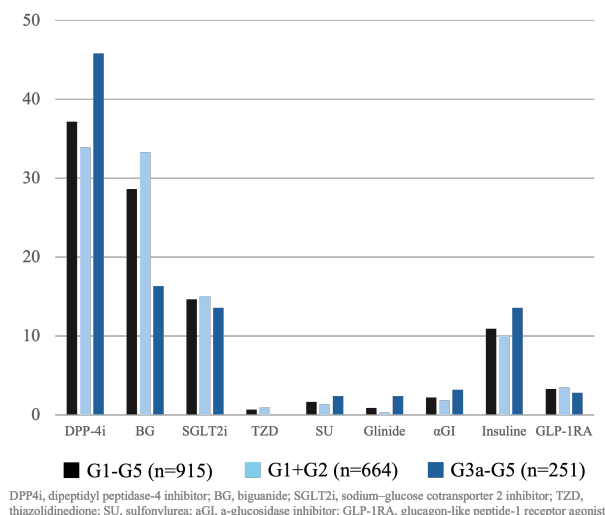
		ドラッグタイプ (登録時)		1剤目開始時
		n	915	915
Age (Year)	Mean (SD)	62.7 (13.6)	63.7 (13.7)	
	Median (25-75%)	65 (53-73)	67 (54-74)	
Sex	Man (%)	557 (60.9)		
	Woman (%)	358 (39.1)		
1剤目開始までの日数 (day)	Mean (SD)	359 (419)		
	Median (25-75%)	187 (56-512)		
Duration of DM (Year)	Mean (SD)	8.0 (9.0)	8.9 (9.0)	
	Median (25-75%)	5.2 (1.4-11.6)	6.3 (2.4-12.7)	
Duration of DM	less than 10 year (%)	459 (70.4)	429 (65.8)	
	10-19 year (%)	126 (19.3)	149 (22.9)	
	>= 20 year (%)	67 (10.3)	74 (11.3)	
HbA1c (%)	Mean (SD)	7.08 (1.1)	7.53 (1.2)	p<0.0001
	Median (25-75%)	6.9 (6.5-7.3)	7.4 (6.8-7.9)	*paired t-test
eGFR (mL/min/1.73m ²)	Mean (SD)	73.0 (22.3)	71.6 (22.0)	
	Median (25-75%)	72.2 (60.2-84.9)	70.5 (58.8-84.1)	
BMI (kg/m ²)	Mean (SD)	25.9 (5.4)	26.0 (5.5)	
	Median (25-75%)	25.0 (22.4-28.4)	25.2 (22.4-28.4)	

図2に1剤目の薬剤選択を、全体、腎機能正常(eGFR 60 mL/min/1.73m²以上)、腎機能低下(eGFR 60 mL/min/1.73m²未満)に分けて示す。全体としては、初回の糖尿治療薬として、DPP-4阻害薬37.2%、ピグアナイド薬28.6%、SGLT2阻害薬14.6%、インスリン10.9%(以下略)が選択されていた。腎機能正常群に限ると、DPP4阻害薬33.9%、ピグアナイド薬33.3%、SGLT2阻害薬15.1%、インスリン9.9%(以下略)が糖尿病治療薬として選択され、DPP-4

阻害薬とビグアナイド薬がほぼ同割合で選択されていた。腎機能低下群では、DPP4 阻害薬 45.82%、ビグアナイド薬 16.3%、SGLT2 阻害薬 13.6%、インスリン 13.6%(以下略)となり、DPP 阻害薬がさらに多く選択され、インスリンの使用割合が増し、対照的にビグアナイド薬の選択が減少していた。従前よりビグアナイド薬に対しては、腎機能低下症例に対する慎重投与が呼びかけられており、その注意喚起が徹底されているものと考えられた。

糖尿病治療薬未使用で登録された症例に対し、初回の糖尿病治療薬が開始されるまでの日数は、中央値 187 日(平均値 359 日、標準偏差 419 日)であった。

図2 全体、腎機能正常、腎機能低下症例における1剤目の糖尿病治療薬の選択。

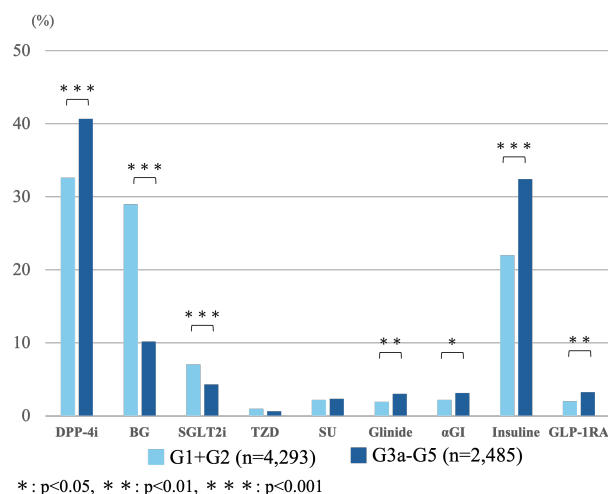


解析集団全体の薬剤選択を観察するために、1剤目の使用薬剤、2剤目に追加された糖尿病治療薬を整理した。1剤目の定義としては、先に述べた登録時と糖尿病治療薬未使用からの初回治療薬と、登録時に使用されたいた1剤の糖尿病治療薬を集約した。2剤目の定義は、登録時未使用のうち1剤目糖尿病治療薬開始後の2剤目と、登録時1剤使用群の2剤目とした。

一剤目の糖尿病治療薬選択の実態を計 6,779 の症例に関し、腎機能正常群と腎機能低下群に区分

して示したのが図3である。腎機能正常群では DPP-4 阻害薬 32.6%、ビグアナイド薬 29.0%、インスリン 22.0%、SGLT2 阻害薬 7.1%(以下略)が選択されていた。腎機能低下群では、DPP-4 阻害 40.7%、ビグアナイド薬 10.2%、インスリン 32.4%、SGLT2 阻害薬 4.3%(以下略)が選択されており、腎機能低下群では正常群に比して DPP-4 阻害薬とインスリンの選択割合が増加し、ビグアナイド薬と SGLT2 阻害薬の選択割合が低下していた。

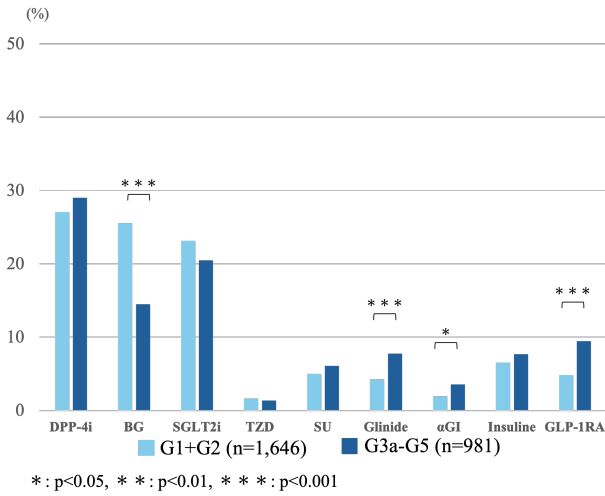
図3 腎機能正常、腎機能低下症例における1剤目の糖尿病治療薬の選択(n=6,799)。



つぎに、同様に2剤目の糖尿病治療薬を図に示す。計 2,597 人に2剤目の糖尿病治療薬が追加され、腎機能正常群では、DPP-4 阻害薬 27.1%、ビグアナイド薬 25.6%、SGLT2 阻害薬 23.2%、インスリン 6.5%(以下略)が選択されており、腎機能低下群では、DPP-4 阻害薬 29.1%、ビグアナイド薬 14.5%、SGLT2 阻害薬 20.4%、インスリン 7.7%(以下略)と選択されていた。

二剤目の糖尿病治療薬としては、腎機能正常群では、一剤目の選択と同様の傾向が認められ、DPP-4 阻害薬とビグアナイド薬が多く選択されているが、SGLT2 阻害薬も多く選択されていることが判明した。腎機能低下群では、ビグアナイド薬の選択割合が低下し、GLP-1 受容体作動薬の選択割合が増加していた(正常群 4.9%、低下群 9.5%)。

図4 腎機能正常、腎機能低下症例における2剤目の糖尿病治療薬の選択 (n=6,799)。



2-1) 糖尿病治療薬の実態調査②

以上の解析により、糖尿病治療薬としてDPP-4阻害薬、ピグアナイド薬、インスリンが選択されていることが判明した。その一方、臨床試験で腎機能保護、腎予後改善が報告されているSGLT2阻害薬の使用は多くはなく、観察時期を区分して、観察時期後半であっても大きな変化は見られなかった(データ示さず)。さらに腎機能低下群ではむしろSGLT2阻害薬の使用割合は低いという結果が見られた。

そこで、観察対象全体の患者背景を腎機能正常と低下群に区分すると、正常群に比して低下群は年齢が高く、男性が多く、BMIが小さく、HbA1cは低く、糖尿病罹病期間も長いことが判明した(表4)。そのため、患者背景を揃えて薬剤選択を解析するために、年齢、性別、BMI、HbA1cを用いて、1:1傾向スコアマッチングを行った。マッチング後では二群間に、年齢、性別割合、BMI、HbA1cの差は認められなくなり、罹病期間の差も縮まっていることが認められた。

表4 腎機能正常、腎機能低下群の患者背景、
(A) 傾向スコアマッチング前

		G1+G2	G3+G4+G5	
Age (Year)	n	15,789	9,039	
	Mean (SD)	63.0 (13.0)	71.5 (10.5)	p<0.0001
	Median (25-75%)	65 (54-72)	73 (66-79)	
Sex	n	15,789	9,039	
	Man (%)	6,336 (40.1)	3,158 (34.9)	p<0.001
	Woman (%)	9,453 (59.9)	5,881 (65.1)	
BMI (kg/m ²)	n	14,472	8,255	
	Mean (SD)	25.7 (5.2)	25.2 (4.4)	p<0.0001
	Median (25-75%)	24.9 (22.2-28.2)	24.7 (22.3-27.5)	
HbA1c (%)	n	15,789	9,039	
	Mean (SD)	7.35 (1.3)	7.22 (1.1)	p<0.0001
	Median (25-75%)	7.1 (6.6-7.8)	7.0 (6.5-7.7)	
HbA1c < 7.0% (%)	n	15,789	9,039	
	Mean (SD)	6936 (43.9)	4234 (46.8)	p<0.001
	Median (25-75%)	8853 (56.1)	4805 (53.2)	
Duration of DM (Year)	n	10,868	5,772	
	Mean (SD)	12.1 (10.0)	16.7 (11.5)	p<0.0001
	Median (25-75%)	10.2 (4.3-17.8)	14.8 (8.1-23.4)	
eGFR (mL/min/1.73m ²)	n	15,789	9,039	
	Mean (SD)	80.5 (16.7)	44.3 (13.0)	p<0.0001
	Median (25-75%)	76.7 (67.9-88.6)	47.8 (37.5-54.6)	
CKD Stage	n	15,789	9,039	
	G1	3,594 22.76%	0 0.00%	
	G2	12,195 77.24%	0 0.00%	
	G3a	0 0.00%	5255 58.14%	p<0.001
	G3b	0 0.00%	2442 27.02%	
	G4	0 0.00%	947 10.48%	
	G5	0 0.00%	395 4.37%	

(B) 年齢、性別、BMI、HbA1cによる傾向スコアマッチング後の患者背景

		G1+G2	G3+G4+G5	
Age (Year)	n	7,158	7,158	
	Mean (SD)	69.6 (10.2)	69.4 (9.9)	p=0.990
	Median (25-75%)	71 (64-77)	68 (56-75)	
Sex	n	7,158	7,158	
	Man (%)	2,497 (34.9)	2,564 (35.8)	p=0.241
	Woman (%)	4,661 (65.1)	4,594 (64.2)	
BMI (kg/m ²)	n	7,158	7,158	
	Mean (SD)	25.1 (5.9)	25.2 (4.5)	p=0.4006
	Median (25-75%)	24.4 (22.0-27.4)	24.6 (22.2-27.4)	
HbA1c (%)	n	7,158	7,158	
	Mean (SD)	7.240 (1.0)	7.239 (1.1)	p=0.9903
	Median (25-75%)	7.0 (6.6-7.7)	7.0 (6.9-8.3)	
HbA1c < 7.0% (%)	n	7,158	7,158	
	Mean (SD)	3256 (45.50)	3270 (45.7)	p=0.814
	Median (25-75%)	3902 (54.5)	3888 (54.3)	
Duration of DM (Year)	n	4,983	4,784	
	Mean (SD)	14.3 (10.8)	16.1 (11.0)	p<0.0001
	Median (25-75%)	12.3 (6.0-20.3)	14.3 (7.8-22.5)	
eGFR (mL/min/1.73m ²)	n	7,158	7,158	
	Mean (SD)	77.0 (14.1)	44.6 (13.1)	p<0.0001
	Median (25-75%)	73.6 (66.3-84.0)	48.3 (37.9-54.8)	
CKD Stage	n	7,158	7,158	
	G1	1,133 15.83%	0 0.00%	
	G2	6,025 84.17%	0 0.00%	
	G3a	0 0.00%	4276 59.74%	p<0.001
	G3b	0 0.00%	1831 25.58%	
	G4	0 0.00%	730 10.20%	
	G5	0 0.00%	321 4.48%	

傾向スコアマッチング前・後の糖尿病治療薬使用割合を図5に示す。

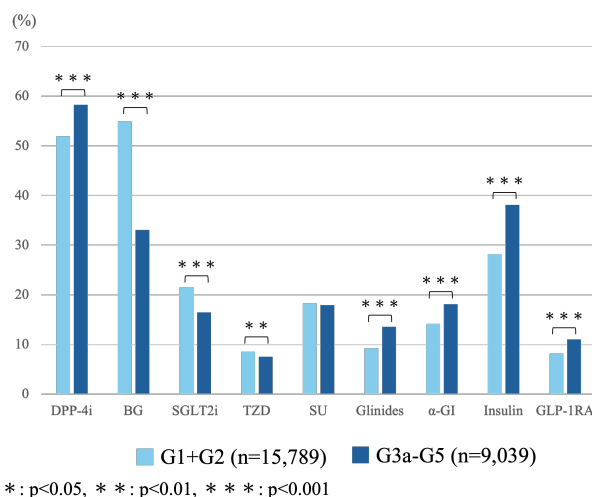
傾向スコアマッチング前では、腎機能正常群で、DPP-4阻害薬 52.0%、ピグアナイド薬 54.9%、インスリン 28.2%、SGLT2阻害薬 21.5%(以下略)と使用されており、腎機能低下群では、DPP-4阻害薬 58.5%、ピグアナイド薬 33.1%、インスリン 38.1%、SGLT2阻害薬

16.5%(以下略)であり、腎機能低下群で使用割合が低下している薬剤はビグアナイド薬、SGLT2 阻害薬、チアゾリジン薬、であり、その一方で DPP-4 阻害薬、グリニド薬、 α グルコシダーゼ阻害薬、インスリン、GLP-1 受容体作動薬は、腎機能低下群で使用割合が高かった。

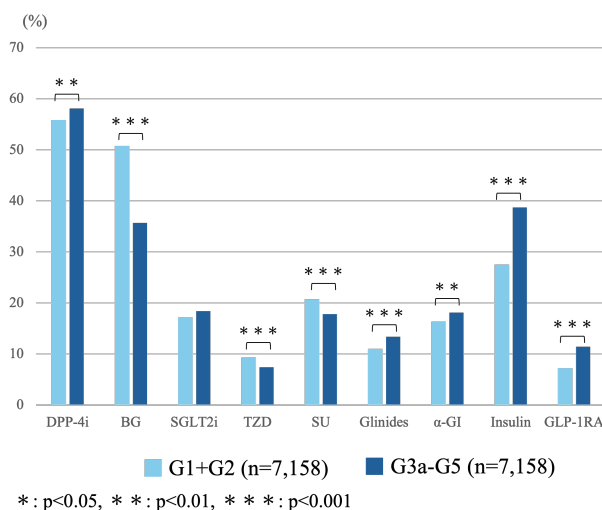
傾向スコアマッチング後で、薬剤使用を観察すると、腎機能正常群で DPP-4 阻害薬 55.8%、ビグアナイド薬 50.8%、インスリン 27.5%、SGLT2 阻害薬 17.3%(以下略)であり、腎機能低下群では DPP-4 阻害薬 58.1%、ビグアナイド薬 35.7%、インスリン 38.7%、SGLT2 阻害薬 18.4%(以下略)であった。傾向スコアマッチング後では、腎機能低下群でビグアナイド薬、チアゾリジン薬、スルホニルウレア薬の使用割合が低下しており、腎機能低下群で DPP-4 阻害薬、グリニド薬、 α グルコシダーゼ阻害薬、インスリン、GLP-1 受容体作動薬の使用が増えていた。傾向スコアマッチングを行うことにより、腎機能低下群で使用割合が減っていたように観察された SGLT2 阻害薬の使用割合は腎機能によらず変わらず、スルホニルウレア薬は腎機能低下群で使用割合が低下していることが認められた。さらには、腎機能による二群間で認められた、DPP-4 阻害薬、ビグアナイド薬、グリニド薬、 α グルコシダーゼ阻害薬の使用割合の違いも傾向スコアマッチング後で差が小さくなっていた。

図 5. 傾向スコアマッチング前(A)、後(B)の糖尿病治療薬の使用割合

(A) 年齢、性別、BMI、HbA1cでの傾向スコアマッチング前の薬剤使用割合



(A) 年齢、性別、BMI、HbA1cでの傾向スコアマッチング後の薬剤使用割合



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。

本研究では、J-DREAMSデータを用いて、糖尿病治療薬の選択における腎機能の影響を詳細に検討した。解析対象となった24,868人のうち、腎機能低下群ではDPP-4阻害薬およびインスリンの使用割合が高く、ピグアナイド薬およびSGLT2阻害薬の使用割合が低い傾向が一貫して認められた。これは、従来より腎機能低下例におけるピグアナイド薬の乳酸アシドーシスリスクや、SGLT2阻害薬の使用制限に関する注意喚起が臨床現場で浸透していることを反映していると考えられる。

一方で、SGLT2阻害薬は近年、腎保護作用や心血管イベント抑制効果が報告されており、特に腎機能が低下した糖尿病患者においても有用性が示されている。しかしながら、本研究では観察期間の後半においてもSGLT2阻害薬の使用割合に大きな変化は見られず、腎機能低下群ではむしろ使用が抑制されていた。この乖離は、ガイドラインの更新やエビデンスの臨床応用に時間を要する現状を示唆しており、今後の教育的介入や処方支援ツールの導入が求められる。

また、傾向スコアマッチングを用いて年齢、性別、BMI、HbA1cを調整した解析では、腎機能による薬剤選択の差異の一部が縮小した。特に、SGLT2阻害薬の使用割合はマッチング後では腎機能による差が小さくなり、腎機能そのものよりも患者背景の違いが薬剤選択に影響していた可能性が示唆された。一方で、ピグアナイド薬やスルホニルウレア薬の使用は腎機能低下群で依然として低く、これらの薬剤に対する腎機能を考慮した慎重な処方判断が継続されていることが確認された。

本研究の意義は、実臨床における糖尿病治療薬の選択が、ガイドラインやエビデンスに基づきつつも、患者背景や腎機能といった個別要因に強く影響されている

ことを明らかにした点にある。今後は、腎機能低下患者に対するSGLT2阻害薬の適切な使用促進や、個別化医療の実現に向けた処方支援体制の整備が重要である。

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

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

E. 結論

合併症に関する横断観察研究の解析結果を提示した。J-DREAMSは参加施設・登録症例も増加しており、1型糖尿病患者も多く含む糖尿病症例データベースである。検査結果だけでなく、症例の背景情報が豊富に収集されていることから横断解析、縦断解析のいずれにも用いることが出来ることが示された。

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

F. 研究発表

1. 論文発表

(2022年度)

1. 石井 雅通, 美代 賢吾, 波多野賢二. FHIRを用いた診療テンプレート情報標準化への取り組み. 新医療 2022年6月号 49(6) 82-85. 2022年6月1日
2. Masamichi Ishii. Clinical knowledge extraction utilizing real-world data derived from electronic medical records. Nagasaki

University's Academic Output SITE

(NAOSITE). 2022 年 9 月 16 日

(2023 年度)

3. Sugawara Y, Kanda E, **Ohsugi M**, Ueki K, Kashihara N, Nangaku M. eGFR slope as a surrogate endpoint for end-stage kidney disease in patients with diabetes and eGFR > 30 mL/min/1.73 m² in the J-DREAMS cohort. *Clin Exp Nephrol*. 2024 Feb;28(2):144–152. doi: 10.1007/s10157-023-02408-z. Epub 2023 Oct 9. PMID: 37806976; PMCID: PMC10808312
4. **Ohsugi M**, Eguchi K, Thietje Mortensen J, Yamamoto Y, Ueki K. Real-world use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in Japanese patients with type 2 diabetes: a retrospective database study (DEFINE-G). *Diabetes Res Clin Pract*. 2023 Jul 20:110841. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110841. Epub ahead of print. PMID: 37481115.

(2024 年度)

5. Ohsugi M, Nitta D, Naito Y, Ueki K. Epidemiological characteristics and risk factors for heart failure in Japanese patients with type 2 diabetes: A retrospective analysis of the J-DREAMS database. *J Diabetes Investig*. 2025 Mar;16(3):414–425. doi: 10.1111/jdi.14378. Epub 2025 Jan 24. PMID: 39853963; PMCID: PMC11871386
6. Yamada K, Ohsugi M, Ito Y, Uchida H, Lee T, Ueki K. Retrospective database study on risk factors for diabetic retinopathy and diabetic kidney disease in Japanese patients with diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2025 Jan;16(1):120–128. doi: 10.1111/jdi.14341. Epub 2024 Oct 30. PMID: 39474900; PMCID: PMC11693563.
7. Yagome S, Ohsugi M, Sugiyama T, Bouchi R, Goto A, Ueki K, Trends in prescription days and intervals between physician visits and their impact on glycemic control before and during the COVID-19 pandemic in Japan, *GHM Open*, 2024, Volume 4, Issue 1, Pages 18–22,

8. Sugawara Y, Kanda E, Hamano T, Itano S, Okada H, Tomori K, Watanabe Y, Asakura W, Isaka Y, Iseki K, Usui T, Suzuki Y, Tanaka M, Nishimura R, Fukami K, Matsushita K, Wada J, Watada H, Ueki K, Kashihara N, Nangaku M; Research Working Group for Establishing Guidelines for Clinical Evaluation of Chronic Kidney Disease. Guidelines for clinical evaluation of chronic kidney disease in early stages : AMED research on regulatory science of pharmaceuticals and medical devices. *Clin Exp Nephrol*. 2024 Sep;28(9):847–865. doi: 10.1007/s10157-024-02514-6. Epub 2024 Jul 6. PMID: 38970650; PMCID: PMC11341658.
9. Nishikage S, Hirota Y, Nakagawa Y, Ishii M, Ohsugi M, Maeda E, Yoshimura K, Yamamoto A, Takayoshi T, Kato T, Yabe D, Matsuhisa M, Eguchi J, Wada J, Fujita Y, Kume S, Maegawa H, Miyake K, Shojima N, Yamauchi T, Yokote K, Ueki K, Miyo K, Ogawa W. Relation between obesity and health disorders as revealed by the J-ORBIT clinical information collection system directly linked to electronic medical records (J-ORBIT 1). *J Diabetes Investig*. 2025 Mar 27. doi: 10.1111/jdi.70021. Epub ahead of print. PMID: 40143709.

2. 学会発表

(2022 年度)

1. 大杉満. シンポジウム「J-DREAMS で探る糖尿病合併症」, 第 57 回糖尿病学の進歩, 2023/2/17–18, 国内(東京), 口頭
2. 大杉満. シンポジウム「J-DREAMS による糖尿病合併症の評価」, 第 37 回日本糖尿病合併症学会・第 28 回日本糖尿病眼学会総会, 2022/10/21–22, 国内(京都), 口頭
3. 大杉満. シンポジウム「糖尿病診療録直結型大規模レジストリ J-DREAMS を用いた糖尿病合併症抑制エビデンス創出」, 第 65 回日本糖尿

病学会年次学術集会, 2022/5/12-14, 国内(神戸), 口頭

4. 大杉満. シンポジウム「J-DREAMS の現状と展望」, 第 65 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2022/5/12-14, 国内(神戸), 口頭
5. 植木浩二郎. シンポジウム「コロナ禍から考えるこれからの糖尿病診療」, 第 95 回日本内分泌学会学術総会, 2022 年 6 月 3 日, 国内(別府), 口頭
6. 植木浩二郎. 基調講演「「糖尿病」のない世界が来るその日まで」, 第 22 回日本糖尿病インフォマティクス学会年次学術集会, 2022 年 8 月 27 日, 国内(徳島), 口頭
7. 植木浩二郎. シンポジウム「AI・IoT を活用した糖尿病治療」, 第 37 回日本糖尿病合併症学会・第 28 回日本糖尿病眼学会総会, 2022 年 10 月 22 日, 国内(京都), 口頭
8. 植木浩二郎. シンポジウム「脳心血管疾患予防を目指した糖尿病診療」, 日本内科学会学術集会「第 50 回内科学の展望」, 2022 年 11 月 20 日, 国内(長崎), 口頭
9. 植木浩二郎. 教育講演「新型コロナウイルス感染症と肥満症」, 第 43 回日本肥満学会・第 40 回日本肥満症治療学会学術集会, 2022 年 12 月 3 日, 国内(那覇), 口頭
10. 植木浩二郎. シンポジウム「Improvement of Diabetes Care by Big Data Analysis」, International Diabetes Federation Congress 2022, 2022 年 12 月 6 日, 国外(リスボン), 口頭
11. 美代賢吾, 教育講演「医療ビッグデータ構築の今」, 第 65 回日本糖尿病学会年次集会, 2022/5/12-14, 国内(神戸), 口頭

(2023 年度)

12. 大杉満. 技・知【特別企画 3】糖尿病のテーラードメイド医療の確立を目指して「診療録データベースとデジタルヘルス技術を用いた糖尿病の個別化診療」, 第 58 回糖尿病学の進歩, 2024/2/16, -17, 国内(京都), 口頭
13. 大杉満. シンポジウム2 デジタル技術を駆使した糖尿病・生活習慣病研究「診療情報を活用

する糖尿病データプラットフォーム・J-DREAM」, 第 8 回日本糖尿病・生活習慣病ヒューマンデータ学会年次学術集会, 2023/12/1-2, 国内(富山), 口頭

14. 大杉満. 共同企画 13 デジタルヘルスの治療への展開「糖尿病レジストリーの構築・J-DREAMS の経験」, 第 43 回医療情報学連合大会・第 24 回日本医療情報学会学術大会, 2023/11/22-25, 国内(神戸), 口頭
15. 大杉満. 会長企画シンポジウム『健康・医療データを駆使する糖尿病の発症・重症化予防の未来』「J-DREAMS からみる糖尿病診療の現状と課題」, 第 23 回日本糖尿病インフォマティクス学会年次学術集会, 2023/8/19-20, 国内(岐阜), 口頭
16. 大杉満. シンポジウム3 Big data, Real World 研究が変える糖尿病臨床「J-DREAMS の展望と課題」, 第 66 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2023/5/11-13, 国内(鹿児島), 口頭
17. 大杉満. シンポジウム2 低血糖の重症化リスクと治療オプションを考える「J-DREAMS データから考える低血糖の実態」, 第 66 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2023/5/11-13, 国内(鹿児島), 口頭
18. 大杉満、新田 大介、内藤 祐介、植木 浩二郎. ワークショップ 14 心血管疾患「日本人 2 型糖尿病患者における心不全に関する J-DREAMS を用いた実態調査」, 第 38 回日本糖尿病合併症学会, 2023/10/20-21, 国内(岡山), 口頭
19. 大杉満、山田康太、伊藤勇一郎、内田寛樹、李拓海、植木浩二郎. 一般演題・口頭、DKD (臨床)1「J-DREAMS を用いた日本人糖尿病患者における、経時的 eGFR 低下の危険因子の探索」, 第 66 回日本腎臓学会学術総会, 2023/6/9-11, 国内(横浜), 口頭

(2024 年度)

20. 大杉満 : 出発点は初心のありか 会長講演 第 24 回日本糖尿病インフォマティクス学会年次学術集会 2024 年 8 月 17, 18 日(東京都文京区)
21. 大杉満 : 糖尿病データプラットフォーム・J-DREAMS 第 67 回日本糖尿病学会年次学術集会(シンポジウム 46 ビッグデータを用いた糖尿病診療と医療政策の進化) 2024 年 5 月 17~19 日(東京都千代田区)

22. 植木浩二郎 : 「糖尿病」のない世界を目指して～糖尿病学の挑戦～ 第 67 回日本糖尿病学会年次学術集会 2024 年 5 月 17 日～19 日(東京都千代田区)
 23. 植木浩二郎 : 糖尿病の新しい治療 第 97 回日本内分泌学会学術総会 2024 年 6 月 6 日～8 日(神奈川県横浜市)
 24. 植木浩二郎 : 糖尿病診療の現況 第 35 回日本医学会公開フォーラム 2024 年 6 月 8 日(東京都文京区)
 25. 植木浩二郎 : 大規模臨床研究と大規模レジストリからみる糖尿病性網膜症の現状と対策 第 30 回日本糖尿病眼学会総会 2024 年 6 月 14 日～15 日(東京都港区)
 26. 植木浩二郎 : 糖尿病関連腎臓病の克服 第 67 回日本腎臓学会学術総会 2024 年 6 月 28 日～30 日(神奈川県横浜市)
 27. 植木浩二郎 : インスリン作用と体質制御 第 74 回日本体質医学会総会 2024 年 7 月 12 日～14 日(東京都千代田区)
 28. 植木浩二郎 : 個別化医療の確立に向けて 第 39 回日本糖尿病合併症学会 2024 年 8 月 23 日～25 日(茨城県水戸市)
 29. 植木浩二郎 : Towards the establishment of 10 million personalized diabetes treatments International Conference on Diabetes Mellitus 2024 年 9 月 5 日～7 日(韓国ソウル)
 30. 植木浩二郎 : 「糖尿病」のない世界を目指して 第 59 回糖尿病学の進歩 2025 年 1 月 17 日～19 日(沖縄県那覇市)
 31. 植木浩二郎 : 2 型糖尿病の病態と個別化医療 第 59 回糖尿病学の進歩 2025 年 1 月 17 日～19 日(沖縄県那覇市)
- 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.
- Ohsugi M, Eiki J, Iglay K, Tetsuka J, Tokita S, Ueki K. Comorbidities and Complications in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Retrospective Analyses of J-DREAMS, an Advanced Electronic Medical Records Database. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2021 Aug;178:108845. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108845.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 参考文献

1. J-DREAMS のデザイン等に関する論文

Sugiyama, T., Miyo, K., Tsujimoto, T. *et al.* Design of and rationale for the Japan Diabetes compREhensive database project based on an Advanced electronic Medical record System (J-

厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
分担研究報告書

大規模レジストリ・大規模臨床試験の分析による
標準的糖尿病診療体制の構築のための研究

3. NDBの準備状況

研究代表者	植木 浩二郎	国立国際医療研究センター研究所	糖尿病研究センター
研究分担者	大杉 満	国立国際医療研究センター研究所	糖尿病情報センター
	後藤 温	横浜市立大学医学部・学術院医学群	
	杉山 雄大	国立国際医療研究センター研究所	糖尿病情報センター

研究要旨

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

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

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

A. 研究目的

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

その一環として、NDB データの活用がある。J-DOIT3

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

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

B. 研究方法

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

C. 研究結果

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

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

令和4年度、5年度、6年度も更に特別抽出 NDB データを取得する準備を進めた。上記特別抽出データを 2022年度分まで取得した。

D. 考察

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

を受けて使用する必要がある。

E. 結論

本研究で NDB 特別抽出データを利用する準備を整えている。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Bouchi R, Kondo T, Ohta Y, Goto A, Tanaka D, Satoh H, Yabe D, Nishimura R, Harada N, Kamiya H, Suzuki R, Yamauchi T. A consensus statement from the Japan Diabetes Society (JDS): a proposed algorithm for pharmacotherapy in people with type 2 diabetes. *Diabetol Int.* 2022 Dec 23;14(1):1–14. doi: 10.1007/s13340-022-00605-x. PMID: 36636161; PMCID: PMC9829926.
2. Sugiyama T, Furuno T, Ichinose Y, Iwagami M, Ihana-Sugiyama N, Imai K, Kakuwa T, Rikitake R, Ohsugi M, Higashi T, Iso H, Ueki K. Assessment of cancer risk associated with 7-nitroso-3-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4] triazolo-[4,3-a]pyrazine-contaminated sitagliptin use: A retrospective cohort study. *J Diabetes Investig.* 2024 Nov;15(11):1556–1565. doi: 10.1111/jdi.14281. Epub 2024 Aug 12. PMID: 39133197; PMCID: PMC11527840.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H 参考文献

1. Sugiyama T, Imai K, Ihana-Sugiyama N, et al. Variation in process quality measures of diabetes care by region and institution in Japan during 2015–2016: An observational

study of nationwide claims data. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;107750.

2. Bouchi R, Sugiyama T, Goto A, Imai K, Ihana-Sugiyama N, Ohsugi M, Yamauchi T, Kadowaki T, Ueki K. Retrospective nationwide study on the trends in first-line antidiabetic medication for patients with type 2 diabetes in Japan. *J Diabetes Investig.* 2022 Feb;13(2):280–291. doi: 10.1111/jdi.13636. Epub 2021 Aug 17. PMID: 34309213; PMCID: PMC8847136.