

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

標準的糖尿病診療体制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。あわせて期間延長した追跡研究を2026年6月まで継続している。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。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74施設115,000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】

山内 敏正： 東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科 教授

笹子 敬洋： 東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科 届出研究員

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

野田 光彦： 国際医療福祉大学市川病院 糖尿病・代謝・内分泌内科 病院教授

後藤 温： 横浜市立大学医学部 学術院医学群 教授

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

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 医療情報研究室長

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 医療政策研究室長

三宅 加奈： 東京大学医学部附属病院 企画情報運営部 特任助教

(所属・肩書は令和7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 74 の糖尿病専門施設において、2024 年度末時点で約 115,000 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。さらに本研究は、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、さら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】

データ入力の日数と労力を減らし、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。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・2022 年度】

【1. J-DOIT3 介入研究のサブ解析】

1 年目に予定していた、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、現在論文投稿の準備中である。〔研究成果申告書から〕

(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)に着目して解析してきたが、加えて今年度は大きく 2 つの解析を行なった。

1 つは心筋梗塞に関するもので、HbA1c、及び HDL-コレステロールと有意に相関することが明らかになった。特に HbA1c についてカテゴリー化して解析を行なうと、心筋梗塞のリスクは 6.5%未満に比して 6.5-7.5%で約 4 倍、7.5-8.5%で約 8 倍に上昇し、8.5%以上で 18 倍以上に有意に上昇した。

加えて HDL-コレステロールについては性差が知られることから、男女別での解析を新たに行なったところ、主要評価項目のリスクは女性において、60mg/dL 以

上に比して、50-60mg/dL で 2 倍以上、40-50mg/dL で 3 倍以上、40mg/dL 未満で 6 倍近くに、それぞれ有意に上昇した。男性における相関は女性ほど明らかなでなかったが、それでも 60mg/dL 以上に比して 40mg/dL 未満で、主要評価項目のリスクは 2 倍以上に有意に上昇していた。その内訳を見ると、男性では心筋梗塞と、女性では全死亡と脳卒中と、それぞれ有意な相関が認められる、という結果であった。

以上の内容について、現在論文準備中である。またこのようなそれぞれの危険因子とそれぞれの合併症の関連に関する解析の重要性については、後述のレビューの中でも述べている。〔研究成果申告書から〕

（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。

今年度は加えて、網膜症の発症と進展に分けた解析を行なった。まず強化療法によるイベント発症率を解析したところ、網膜症の発症（網膜症なし→網膜症あり）については強化療法群で 17%有意に抑制されていた一方、網膜症の進展（非増殖性網膜症→増殖性網膜症）についてはほぼ差が見られなかった。また低血糖との関連についても解析を加えたが、同様に網膜症の発症との有意な相関が見られた一方、網膜症の進展との関連は認めなかった。

更に血糖コントロールとの関連を具体的に検討するため、介入 1 年時点での HbA1c と網膜症発症との関連について、スプライン曲線による解析を行なった。その結果、HbA1c 6.9%を基準とした網膜症の相対リスクは、基本的に HbA1c と正に相関し、血糖コントロールが増悪するほどリスクが高まることが確認された。一方で HbA1c が低下し、6%を切っても、網膜症リスクは全体としては低下したが、信頼区間の上限は僅かに 1 を切

らないという結果であった。このデータを含め、論文投稿の準備がほぼ整ったものと考えている。〔研究成果申告書から〕

（3）QOL に影響を及ぼす治療の同定

強化療法群において、DTSQ で評価した治療満足度は有意に上昇し、PAID で評価した糖尿病による負担感についても低下がないこと、また DTSQ は血糖コントロールと相関する一方、血圧・脂質・体重のコントロールとは相関しないことを、既に明らかにしていた。

今年度は PAID と各危険因子の関連について解析を加えたところ、DTSQ の治療満足度と同様に、血糖コントロールと相関する一方、血圧・脂質・体重のコントロールとは相関していなかった。

加えてこのような QOL の評価においては、試験治療の中止が影響する可能性が考えられるため、DTSQ と PAID を評価した 8 年目の結果と、中止時の結果との比較を行なった。その結果、DTSQ の治療満足度は両群共に中止時の方が有意に低く、PAID による負担感については強化療法群で中止時の方が有意に高いとの結果であった。以上の結果をまとめて、現在論文投稿の準備中である。〔研究成果申告書から〕

【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 期のデータが固定でき次第、データセンターに出力を依頼し、引き続いて主解析を行なう予定である。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、2022 年度末時点で 6 年が経過している。

(1) J-DOIT3 追跡研究 1 期のデータ固定

特に今年度は追跡 1 期のデータ固定に向けて、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てきた。データの最終的な固定は、令和 5(2023)年 5 月頃となる見込みである。

(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 期のデータが固定でき次第、データセンターに出力を依頼し、引き続き介入研究と同様の主解析を行なう予定である。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を検討する。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。

これまで 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としては、J-DOIT3 の他に Steno-2、ADDITION-Europe、NID-2、DNETT-Japan が代表的なものとして挙げられる。厳格な多因子介入による長期的な効果の現れ方は試験ごとに異なるため、本研究においても追跡を継続することで、より詳細な評価が可能になるものと期待される。また GLP-1 受容体作動薬や SGLT2 阻害薬のように、イベント抑制作用が期待される糖尿病治療薬も登場しているが、本研究において両剤の処方を受けている割合は上昇しているものと考えられ、その効果を検証できる可能性がある。加えて欧米における 2 型糖尿病の死因として多い心血管死は、本邦においては減少しているが、その中で多因子介入が総死亡にどのような影響を長期的に及ぼすかも、大変重要な点と考えられる。以上のように、

2 型糖尿病に対する多因子介入を検証した臨床試験の結果、並びに今後の課題と見通しについて概説したレビューを、論文として発表した。

(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 が含まれており、当初は紙媒体でのデータ収集を予定していたが、EDC 上での収集の方が好ましいものと考えられたため、これに対応すべくシステム改修を行なった。6 年目調査が実施された症例のうち 9 割近くで、DASC-8 の結果の EDC 入力が完了している。

また心筋梗塞、脳卒中、腎症、網膜症といったイベント報告については、イベント判定委員会における審議に足る水準が求められるため、追跡 1 期に引き続き、クリーニングが必要であり、今年度後半よりこれに着手した。2 期のイベントはこれまでに 242 件が報告されており、令和 4(2022)年度末までに 8 割強にあたる 202 件のクリーニングを完了し、その内訳は死亡 7 件、大血管症イベント 19 件、腎症イベント 138 件、網膜症イベント 38 件であった。

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 4(2022)年度末までに 14 施設のモニタリングを完了したが、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。コロナ禍の影響で訪問が当初想定していたよりも遅れているが、加えて令和5(2023)年度に5施設程度を対象とする予定で、適宜参加施設へのフィードバックも行なう方針である。〔研究成果申告書から〕

【J-DOIT3・2023年度】

【1. J-DOIT3 介入研究のサブ解析】

2年目までに予定していた、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。

(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)年度はその臨床的意義についても慎重に検討を重ねてきた。

一連の結果から得られる結論の1つとして、HbA1cにいわゆるJカーブ効果、すなわちHbA1cが低下するにつれて合併症の発症が増加するような現象は認められなかったことが挙げられる。具体的にはHbA1c 6.5%未満を目指す治療が、特に心筋梗塞や死亡の抑制につながる可能性が示された。またLDL-コレステロールは、特に脳卒中の予防の観点から重要であり、その目標値は対照群である従来治療群における120mg/dLより厳しい、80mg/dLとする治療が有効であることが示唆されたものと推測された。

以上のような議論を念頭に置いた形で、論文執筆もほぼ完了しており、令和6(2024)年度早々に論文投稿の予定である。

(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。

今年度は加えて、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。低血糖を起こした症例と起こさなかった症例に分けて、登録時、並びに介入1年時点のHbA1cを解析したところ、いずれも差が見られない(登録時:低血糖なし8.0%, 同あり8.1%;1年時点:同なし7.1%, 同あり7.1%)という結果であった。ただ登録時から1年時点までの間にHbA1cが1%以上低下した症例では、そうでなかった症例に比べて、低血糖を起こした割合が僅かながら、しかし有意に高いことが明らかとなった(低下幅1%以上37%, 同1%未満31%)。

以上のデータまでを含める形で、論文執筆もほぼ完了しており、令和6(2024)年度早々に論文投稿の予定である。

(3) QOLに影響を及ぼす治療の同定

これまでの解析から、強化療法群において、DTSQで評価した治療満足度は有意に上昇し、PAIDで評価した糖尿病による負担感についても低下がないこと、またDTSQは血糖コントロールと相関する一方、血圧・脂質・体重のコントロールとは相関しないことを、既に明らかにしていた。

これまで得られているデータを踏まえて論文化を進めてきたが、血糖コントロールが主に食事・運動療法といった生活習慣改善によってなされた場合と、内服薬および注射薬の追加・増量によってなされた場合で、治療満足度や負担感に及ぼす影響が同様ではない可

能性がある可能性について、付加的な検討を行なった。その結果、少なくとも一部の患者においては、注射薬を使用することが満足度を低下させ、糖尿病に対する負担感情を増加させることが分かった。

以上の内容までを含める形で、論文投稿の準備を進めている。執筆も概ね完了しているが、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

これまでの解析により、強化療法群で低血糖が多かったことや、薬剤のうちインスリンと SU 剤が低血糖のリスクを上昇させたこと、上記の網膜症を除けば大血管症や腎症との関連は認められなかったことなどを既に明らかにしてきた。

今年度は(2)に記載した通り、血糖コントロールやその改善と低血糖のリスクとの関連についても解析を進めてきた。加えて、介入 1 年時点までにインスリンなし SU 剤による治療を受けた症例とそうでない症例で低血糖を起こした割合を比較したところ、前者で大幅に高いことが明らかとなった(治療あり 44%、治療なし 20%)。

更に、インスリンと SU 剤による低血糖リスクの上昇が、グリニド薬にも当てはめられるかの解析を加えた。グリニド薬は SU 薬と同様、血糖非依存性のインスリン分泌促進系であるが、その投与によっても低血糖のリスクはやはり上昇することが明らかとなった。

以上の内容で、論文投稿に必要なデータが整ったものと考えている。

【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 期のデータが固

定でき次第、データセンターに出力を依頼し、引き続いて主解析を行なう予定である。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、2023 年度末時点で 7 年が経過している。

(1) J-DOIT3 追跡研究 1 期のデータ固定

特に今年度は追跡 1 期のデータ固定に向けて、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付き、施設側への修正の依頼などを慎重に進めてきた。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。データの最終的な固定は、令和 6(2024)年 9 月頃となる見込みである。

(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 期のデータが固定でき次第、データセンターに出力を依頼し、引き続き介入研究と同様の主解析を行なう予定である。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を検討する。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 割近くで、DASC-8 の結果の EDC 入力が完了している。

また心筋梗塞、脳卒中、腎症、網膜症といったイベント報告については、追跡 2 期に入ってから、2023 年 12 月 1 日までに、延べで以下件数のデータが送信された。(大血管:231 件、腎症:923 件、網膜症:519 件)

令和 6 (2024)年 2 月から 3 月にかけて、それぞれのエンドポイント判定委員会に諮る方針とした。個々のイベント報告については、この委員会における審議に足る水準が求められるため、追跡 1 期に引き続き、クリーニングが必要であり、令和 4(2022)年度後半から令和 5(2023)年度にかけてこれを行なった。

死亡のイベント報告についてはエンドポイント判定委員会の審議対象ではないが、参加施設からの報告についてクリーニングを行い、67 件が 2023 年 12 月 1 日時点でクリーニングが完了し固定された。

クリーニングの対象外となる報告、及び参加施設からの返答が得られなかったもの等を除き、クリーニングを完了した 259 件(大血管症イベント 50 件、腎症イベント 168 件(160 例)、網膜症イベント 41 件(33 例))について、予定通り開催されたエンドポイント判定委員会において、1 例ずつ判定を受けた。一方で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ている。

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 5(2023)年度は 3 施設のモニタリングを行ない、令和 4(2022)年度末までに完了したものと合わせ、17 施設のモニタリングを完了した。引き続き一部施設において 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)年度に行なう方針である。

【J-DOIT3・2024 年度】

【1. J-DOIT3 介入研究のサブ解析】

2 年目までに予定していた、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)年度はその臨床的意義についても慎重に検討を重ねてきた。

一連の結果から得られる結論の1つとして、HbA1cにいわゆるJカーブ効果、すなわちHbA1cが低下するにつれて合併症の発症が増加するような現象は認められなかったことが挙げられる。具体的にはHbA1c 6.5%未満を目指す治療が、特に心筋梗塞や死亡の抑制につながる可能性が示された。またLDL-コレステロールは、特に脳卒中の予防の観点から重要であり、その目標値は対照群である従来治療群における120mg/dLより厳しい、80mg/dLとする治療が有効であることが示唆されたものと推測された。

以上のような議論を念頭に置いた形で、論文執筆もほぼ完了しており、令和6(2024)年度早々に論文投稿の予定である。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)年度に今年度は加えて、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、低血糖を起こした症例と起こさなかった症例に分けて、登録時、並びに介入1年時点のHbA1cを解析したところ、いずれも差が見られない(登録時:低血糖なし8.0%,同あり8.1%;1年時点:同なし7.1%,同あり7.1%)という結果であった。ただ登録時から1年時点までの間にHbA1cが1%以上低下した症例では、そうでなかった症例に比べて、低血糖を起こした割合が僅かながら、しかし有意に高いことが明らかとなった(低下幅1%以上37%,同1%未満31%)。

以上のデータまでを含める形で、論文執筆もほぼ完了しており、令和6(2024)年度早々に論文投稿の予定である令和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

これまでの解析から、強化療法群において、DTSQで評価した治療満足度は有意に上昇し、PAIDで評価した糖尿病による負担感についても低下がないこと、またDTSQは血糖コントロールと相関する一方、血圧・脂質・体重のコントロールとは相関しないことを、既に明らかにしていた。結果から、令和6(2024)年度はこれまで得られているデータを踏まえて論文化を進めてきたが、血糖コントロールが主に食事・運動療法といった生活習慣改善によってなされた場合と、内服薬および注射薬の追加・増量によってなされた場合で、治療満足度や負担感に及ぼす影響が同様ではない可能性がある可能性について、付加的な検討を行なった。その結果、少なくとも一部の患者においては、注射薬を使用することが満足度を低下させ、糖尿病に対する負担感情を増加させることが分かった。

以上の内容までを含める形で、論文投稿の準備を進めている。執筆も概ね完了しているが、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。これまでの解析により、強化療法群で低血糖が多かったことや、薬剤のうちインスリンとSU剤が低血糖のリスクを上昇させたこと、上記の網膜症を除けば大血管症や腎症との関連は認められなかったことなどを既に明らかにしてきた。

今年度は(2)に記載した通り、血糖コントロールやその改善と低血糖のリスクとの関連についても解析を進めてきた。加えて、介入1年時点までにインスリンなしSU剤による治療を受けた症例とそうでない症例で低血糖を起こした割合を比較したところ、前者で大幅に

高いことが明らかとなった(治療あり 44%, 治療なし 20%)。

更に、インスリンと SU 剤による低血糖リスクの上昇が、グリニド薬にも当てはめられるかの解析を加えた。グリニド薬は SU 薬と同様、血糖非依存性のインスリン分泌促進系であるが、その投与によっても低血糖のリスクはやはり上昇することが明らかとなった。

以上の内容で、論文投稿に必要なデータが整ったものと考えている。

(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、強化療法は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 月頃までには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分かり、施設側への修正の依頼などを慎重に進めてきた。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。

(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 入力が完了している。

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。引き続き一部施設において 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。

【J-DREAMS・2022 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、①合併症に関する横断調査、特に本年度は代表的な合併症である糖尿病網膜症と糖尿病性腎症の危険因子の解析、ならびに②糖尿病性腎症・Diabetic Kidney Disease の実態解析を行った。

1) 糖尿病網膜症と糖尿病性腎症の危険因子の同異(横断観察研究)

J-DREAMS データを用い、2015 年 12 月 1日から 2021 年 3 月 31 日までのデータ登録があった 64,497 人のうち、図1の抽出フローにしたがった解析対象患者 27,335 人を確定した。症例のうち、腎症やその他の合併症、さらには血液検査のうち貧血の有無が糖尿病患者にみられる合併症と相関するかの仮説を検証するために、血清クレアチンとヘモグロビン(Hb)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。さらには、末期腎不全、腎代替療法を受けている者、Hb 値に影響を及ぼす肝疾患や自己免疫性疾患、腎性貧血以外の貧血罹患者を除外した(図1)。

図1. 解析対象集団確定の抽出フロー

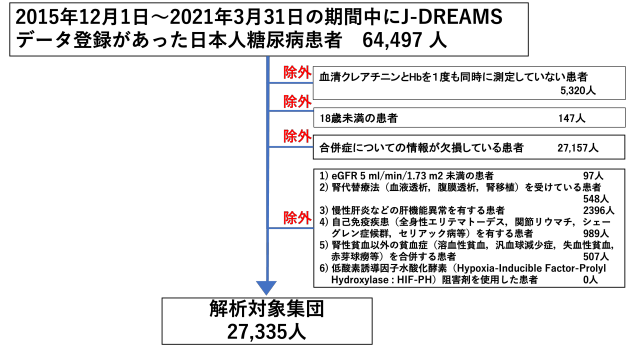


表 1 に患者背景情報、表2に合併症の情報を示す。解析対象患者 27,335 人のうち、女性が 40.6%、平均年齢は 64.1 歳、平均 BMI 25.1 kg/m²、HbA1c の平均値は 7.57%、平均 eGFR は 71.5 ml/min/1.73m² であり、平均 Hb は 13.7g/dL であった。その他の検査所見の平均値は表1に示す。

表1. 患者背景情報

	観察数	平均値 (SD or %)
年齢(歳)	27,335	64.1 (14.5)
性別(女性) n, (%)	27,335	11,102 (40.6%)
BMI (kg/m ²)	19,531	25.1 (5.0)
喫煙(非喫煙者) n, %	18,446	8,903 (48.3%)
罹病期間(年)	20,505	12.1 (10.6)
HbA1c (%)	26,698	7.57 (1.60)
収縮期血圧(mmHg)	15,083	129.4 (17.1)
拡張期血圧(mmHg)	15,044	74.1 (12.1)
総コレステロール(mg/dL)	23,053	188.4 (40.4)
LDL-C(mg/dL)	20,558	104.7 (32.4)
LDL-C(計算値)(mg/dL)	25,438	104.6 (32.3)
HDL-C(mg/dL)	25,200	56.1 (17.3)
TG(mg/dL)	25,789	147.8 (101.2)
血清Alb(mg/dL)	21,518	4.1 (0.5)
Hb(g/dL)	27,335	13.7 (1.9)
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 54.0%、55.4%であった。細小血管合併症のうち、網膜症は対象者のうち 22.7%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1期 61.9%、2期 23.2%、3期 10.3%、4期 4.8%であった(表に含まれず)。なお腎症5期の対象者は除外基準に該当するため算出されていない。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 31.3%を占め、A2・A3 に該当する者も 33.7%であった。神経障害は 21.3%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、13.6%、4.8%、8.6%、3.6%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	11,322	41.4	糖尿病網膜症	5,102	22.7
慢性腎臓病 (eGFR)			糖尿病性神経障害	4,503	21.3
G1 (≥90)	5,540	20.3	冠動脈疾患	3,476	13.6
G2 (60-89)	13,227	48.4	脳血管疾患	2,226	8.6
G3a (45-59)	5,105	18.7	末梢動脈疾患	905	3.6
G3b (30-44)	2,351	8.6	うっ血性心不全	1,230	4.8
G4 (15-30)	892	3.3	貧血	2,899	10.6
G5 (<15)	220	0.8	高血圧症	13,830	54.0
A1	15,288	66.3	脂質異常症	13,990	55.4
A2	2,899	12.6			
A3	4,871	21.1			

	貧血の診断基準		
	60歳未満	60歳以上70歳未満	70歳以上
男性	13.5g/dL未満	12.0g/dL未満	11.0g/dL未満
女性	11.5g/dL未満	10.5g/dL未満	10.0g/dL未満

eGFR (mL/min/1.73m²)

以下に多重ロジスティック解析を用いて、合併症の危険因子を検討した結果を示す。

糖尿病網膜症(図2に患者背景因子・検査値、図3に合併症を危険因子として検討した結果を示す)に関しては、年齢上昇(5歳ごと)、糖尿病罹病期間(5年毎)、男性、貧血の存在(日本透析医学会の定めるJSDT1基準を代表例として記載しているが、他の基準を用いても同様)、BMI低値、高血圧症、血清アルブミン低値、TG低値、HDLコレステロール低下、HbA1c上昇が糖尿病性網膜症の危険因子であった。年齢と罹病期間に関しては、独立してモデルに投入すると年齢が上昇することでむしろ網膜症のリスクが低下する結果になるため、交絡していると考え、2つの交差項(年齢×罹病期間)も投入して調整した。

併存疾患に関しては、高血圧症、神経障害、CKD A2ステージ以上、冠動脈疾患、脳血管障害、心不全が糖尿病網膜症の危険因子であることが判明した(図3)

図2. 網膜症を併存する危険因子(患者背景・検査値、オッズ比ならびにその95%信頼区間)

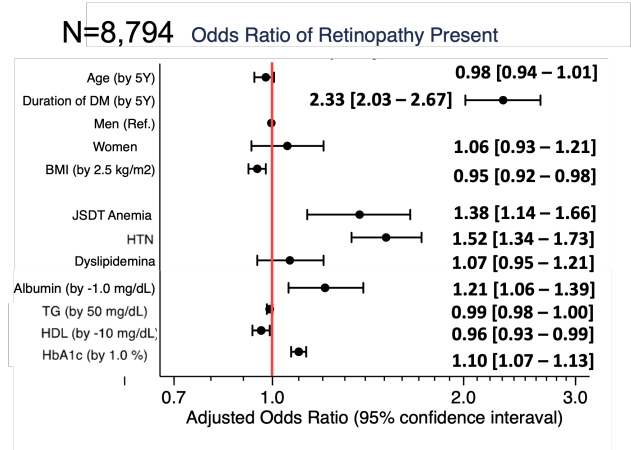
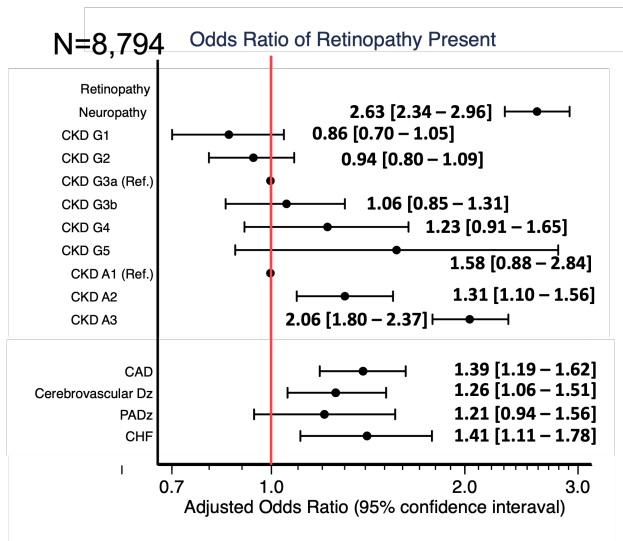


図 3. 網膜症を併存する危険因子(併存疾患、オッズ比ならびにその 95%信頼区間)



糖尿病性腎症(図 4 に患者背景因子・検査値、図 5 に合併症を危険因子として検討した結果を示す)に関しては、年齢上昇(5 歳ごと)、男性、貧血の存在(JSDT1 を代表例として記載しているが、他の基準を用いても同様)、高血圧症、BMI 高値、血清アルブミン低値、TG 高値、HDL コレステロール低下、HbA1c 上昇が糖尿病性腎症の危険因子であった。

併存疾患に関しては、網膜症有り、脳血管障害有り、末梢動脈疾患あり、心不全有り、が糖尿病性腎症の危険因子と同定された。

図 4. 糖尿病性腎症(2期以上)を併存する危険因子(患者背景・検査値、オッズ比ならびにその 95%信頼区間)

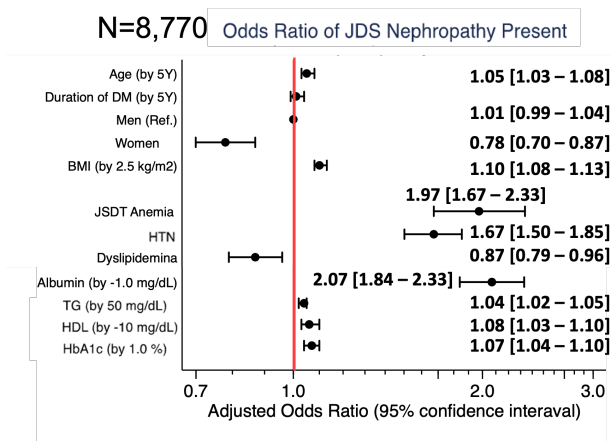
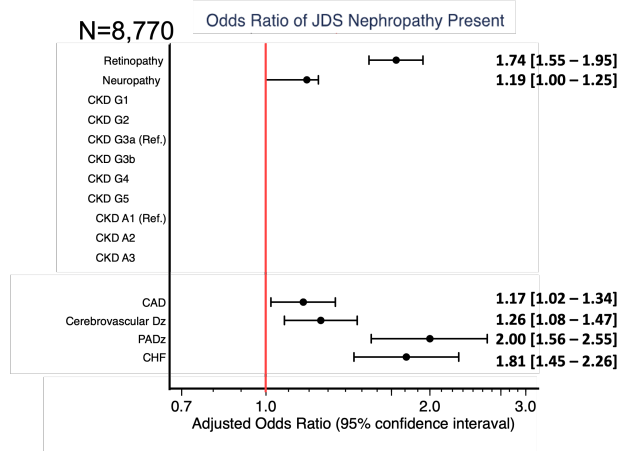


図 5. 糖尿病性腎症(2期以上)を併存する危険因子(併存疾患、オッズ比ならびにその 95%信頼区間)

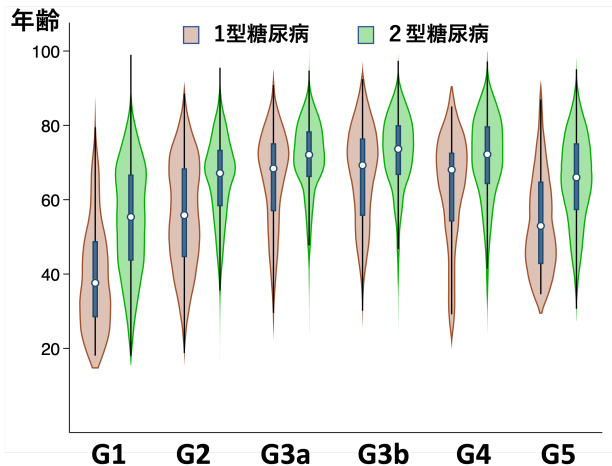


糖尿病網膜症と糖尿病性腎症の危険因子を比較すると、次の点が明らかになった。1) 網膜症と腎症に共通する危険因子としては、貧血、高血圧症、血清アルブミン低値、HbA1c 高値、糖尿病性神経障害、冠動脈疾患、脳血管障害、心不全であり、2) BMI、HDL コレステロールに関しては網膜症と腎症に関しては寄与が異なる、3) 網膜症独自(糖尿病罹病期間、アルブミン尿・タンパク尿)、腎症独自(年齢、男性、糖尿病網膜症、末梢動脈疾患)があり、古典的細小血管合併症である網膜症と腎症であっても、冠動脈疾患や脳血管障害などの大血管障害が危険因子であることが判明した。

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

1型糖尿病と2型糖尿病に区分し、eGFR で規定される腎障害のステージ(CKD・G ステージ)別に患者年齢をプロットしたものが図 6 である。G3b までは両タイプの糖尿病で患者年齢は上昇するが、より進んだ腎障害のステージである G4、G5 では患者年齢は低下しており、特に 1 型糖尿病で顕著である。

図 6. 1型糖尿病、2型糖尿病別、CKD・G ステージ別の患者年齢分布



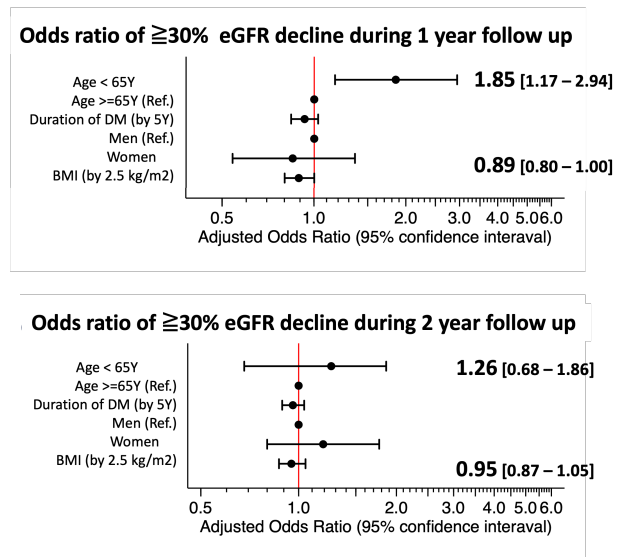
CKD・G ステージ別の糖尿病罹病期間はステージが進むごとに延長していることから(データ示さず)、比較的若くかつ罹病期間が長い症例に、腎機能の低下が見られることが考えられた。

そこで、進行期 CKD のサロゲートエンドポイントとして2年間での eGFR30%以上の低下(解析集団 4,335 人、イベント発生 547 人)、さらに短期間の1年間での eGFR30%以下の低下(解析集団 5,294 人、イベント発生 353 人)に着目して、観察開始時点(ベースライン)の患者背景、検査結果、併存疾患などが eGFR 低下の危険因子となるかを検討した。

以下に多重ロジスティック解析を用いて、1年間ないし2年間での eGFR 低下の危険因子を検討した結果を示す。

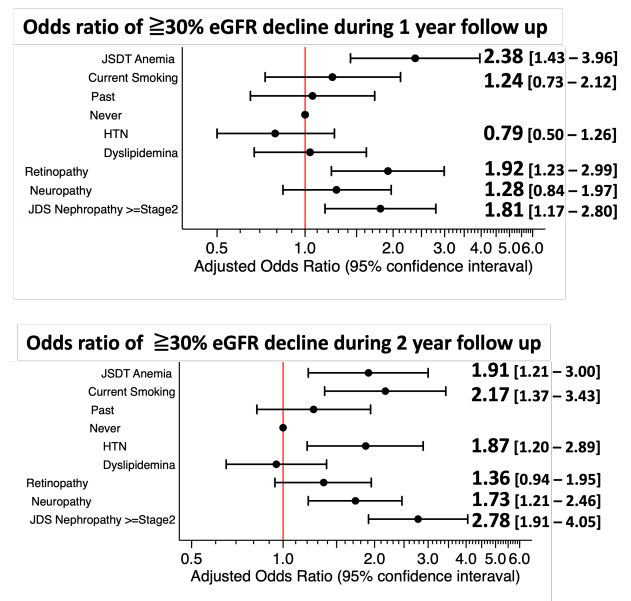
1年間で 30%以上 eGFR 低下を来す症例では、むしろ 65 歳未満が危険因子として認められた。その他の因子は統計的有意な危険因子としては同定されなかった(図 7)。

図 7. 1年間(図上)、2年間(図下)で eGFR30%以上低下を呈する患者背景因子(オッズ比、および 95%信頼区間)



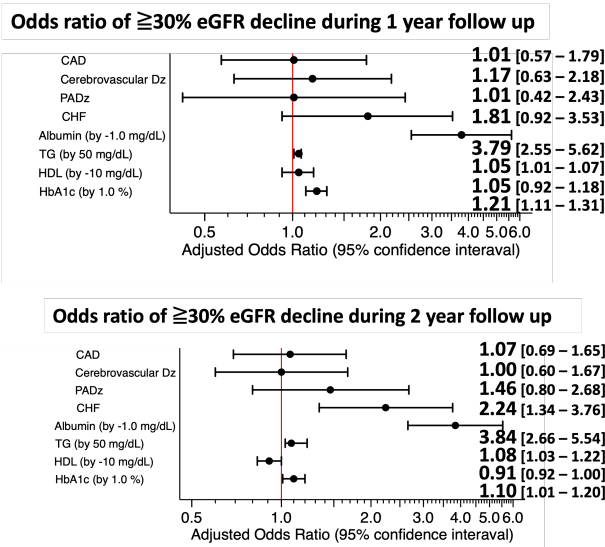
つぎにその他の患者背景因子の解析では、1年後、2年後の eGFR 低下に共通して、貧血、2期以上の糖尿病性腎症が有意な危険因子であった。1年後に関しては糖尿病網膜症が危険因子であり、2年後に関しては現在の喫煙が危険因子であることが判明した(図 8)。

図 8. 1年間(図上)、2年間(図下)で eGFR30%以上低下を呈する患者背景因子(オッズ比、および 95%信頼区間)



さらに併存疾患や検査結果に関しては、1年間、2年間共通して血清アルブミン低値、HbA1c 高値が危険因子であった。なお、心不全に関しては冠動脈疾患との強い共線性が認められ、それを補正すると1年間、2年間ともに eGFR 低下の危険因子として認められた(図 9)。

図 9. 1年間(図上)、2年間(図下)でeGFR30%以上低下を呈する患者背景因子(オッズ比、および 95%信頼区間)

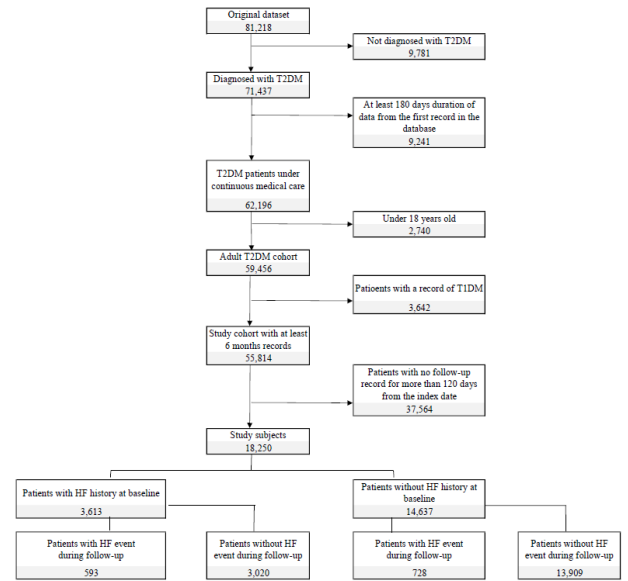


【J-DREAMS・2023 年度】

心不全に関する解析

J-DREAMS データを用い、2015 年 12 月 1 日から 2021 年 1 月 31 日までのデータ登録があった 81,218 人のうち、図 10 の抽出フローにしたがった解析対象患者 18,250 人を確定した。2 型糖尿病患者に限定し、対象患者のうち、心不全の既往を持つ者が 3,613 人、心不全の既往のない者が 14,637 人であった。後に示すが、既往ありの者のうち観察期間内に、593 人(16.4%)に心不全の再発を認め、既往なしの者には、728 人(5.0%)に心不全の新規発症を認めた。

図 10. 心不全に関する解析・症例抽出フロー



患者背景情報を以下に示す(表 3, 4, 5)。心不全既往ありの者は、既往なしの者に比べて、年齢が高く、男性が多く、BMI は数字上は小さいが有意に低く、喫煙歴が多く、罹病期間が長く、最小血管合併症、大血管を含める様々な合併症が多いなど、患者背景情報の多くの項目で差が認められた(表 3)。

表 3: 患者背景 1. 患者基本情報

	全体 (N = 18,250)	心不全既往		p値
		有 (N = 3,613)	無 (N = 14,637)	
年齢、平均(SD)	65.00 (13.10)	68.46 (11.85)	64.14 (13.26)	<0.001
性別、n (%)				< 0.001
男性	11,295 (61.9)	2,398 (66.4)	8,897 (60.8)	
女性	6,955 (38.1)	1,215 (33.6)	5,740 (39.2)	
BMI、kg/m ² 、平均(SD)	25.43 (4.83)	25.26 (4.74)	25.46 (4.85)	0.100
喫煙習慣、n (%)				< 0.001
無し	3,532 (45.1)	602 (42.0)	2,930 (45.8)	
以前喫煙していた	2,714 (34.7)	595 (41.5)	2,119 (33.1)	
現在喫煙している	1,582 (20.2)	237 (16.5)	1,345 (21.0)	
SBP、mmHg、平均(SD)	129.67 (15.99)	128.71 (16.23)	129.85 (15.94)	0.003
DBP、mmHg、平均(SD)	74.08 (11.71)	71.88 (11.59)	74.51 (11.69)	<0.001
T2DM罹病歴、年、平均(SD)	10.80 (9.58)	13.32 (9.88)	10.30 (9.44)	< 0.001
糖尿病合併症、n (%)				< 0.001
糖尿病網膜症	2,295 (12.6)	604 (16.7)	1,691 (11.6)	
糖尿病性腎症	6,124 (33.6)	1,850 (51.2)	4,274 (29.2)	< 0.001
糖尿病性神経障害	3,040 (16.7)	977 (27.0)	2,063 (14.1)	< 0.001
その他の合併症、n (%)				< 0.001
脳卒中	2,742 (15.0)	1,242 (34.4)	1,500 (10.2)	
末梢動脈疾患	2,131 (11.7)	1,087 (30.1)	1,044 (7.1)	< 0.001
虚性腫瘍	4,129 (22.6)	1,304 (36.1)	2,825 (19.3)	< 0.001
肝障害	3,867 (21.2)	1,313 (36.3)	2,554 (17.4)	< 0.001
認知症	300 (1.6)	128 (3.5)	172 (1.2)	< 0.001
冠動脈疾患	3,277 (18.0)	2,010 (55.6)	1,267 (8.7)	< 0.001

検査値では心不全既往ありの者で既往なしに比べ、ヘモグロビン低値、BNP 高値であるが、総コレステロールなど脂質は全般に低値であった(表 3)。

表4: 患者背景2. 検査値1

	全体 (N = 18,250)	心不全既往		p値	
		有 (N = 3,613)	無 (N = 14,637)		
ヘモグロビン, g/L	13.65 (1.86)	13.28 (1.94)	13.74 (1.83)	<0.001	
血糖, mg/dL	145.69 (48.39)	145.80 (50.26)	145.66 (47.85)	0.890	
HbA1c, %	7.22 (1.10)	7.21 (1.05)	7.23 (1.11)	0.322	
BNP, pg/mL	n	1,500	1,801		
	平均 (SD)	85.98 (156.76)	106.79 (188.26)	68.64 (121.96)	<0.001
	中央値	36.3	47.3	28.7	
	最小値、最大値	0.0, 2,769.4	4.0, 2,769.4	0.0, 1,551.3	
BNP group, n (%)	100 pg/mL超	750 (22.7)	446 (29.7)	304 (16.9)	<0.001
	100 pg/mL以下	2,551 (77.3)	1,054 (70.3)	1,497 (83.1)	
総コレステロール, mg/dL	185.63 (39.00)	178.87 (39.90)	187.25 (38.60)	<0.001	
トリグリセリド, mg/dL	154.96 (141.75)	151.11 (113.80)	155.88 (147.69)	0.081	
HDLコレステロール, mg/dL	55.69 (15.91)	54.66 (15.76)	55.94 (15.93)	<0.001	
LDLコレステロール, mg/dL	103.27 (29.09)	97.06 (28.75)	104.99 (28.95)	<0.001	
血清カリウム, mEq/L	4.34 (0.41)	4.40 (0.45)	4.33 (0.41)	<0.001	
尿酸, mg/dL	5.48 (1.42)	5.66 (1.44)	5.44 (1.41)	<0.001	

検査結果で腎機能に関するものを表5に示す。心不全既往者では、既往なしの者に比べて平均 eGFR が低く、eGFR カテゴリーでも進んだ腎障害を呈するものが多く、クレアチニン補正した尿中アルブミンの平均値も高く、それにより三段階に分類した尿中アルブミンのカテゴリーでも心不全の既往者でよりすすんだ腎症が認められた。

表5: 患者背景3. 腎機能に関する検査結果

	全体 (N = 18,250)	心不全既往		p値	
		有 (N = 3,613)	無 (N = 14,637)		
BUN, mg/dL	17.69 (8.73)	20.56 (10.99)	17.02 (7.99)	<0.001	
血清クレアチニン, μmol/L	0.96 (0.81)	1.18 (1.17)	0.90 (0.89)	<0.001	
尿蛋白, g/gCre	n	632	1,229		
	平均 (SD)	1.14 (2.90)	1.25 (2.45)	1.08 (3.10)	0.229
アルブミン/クレアチニン比, mg/gCre	n	8,637	1,613	6,924	
	平均 (SD)	145.56 (504.81)	191.94 (700.39)	139.69 (446.62)	<0.001
eGFR, mL/min/1.73 m ²	89.13 (25.04)	80.00 (25.23)	71.45 (25.73)	<0.001	
eGFR カテゴリー, n (%)	G1	2,559 (16.6)	308 (9.9)	2,251 (18.3)	<0.001
	G2	7,604 (49.3)	1,262 (40.4)	6,342 (51.5)	
	G3a	2,934 (19.0)	722 (23.1)	2,212 (18.0)	
	G3b	1,499 (9.7)	492 (15.9)	1,007 (8.2)	
	G4	569 (3.7)	217 (6.9)	352 (2.9)	
	G5	272 (1.8)	122 (3.9)	150 (1.2)	
ACR カテゴリー, n (%)	A1	4,309 (50.5)	525 (32.5)	3,784 (54.7)	<0.001
	A2	3,496 (41.0)	935 (58.0)	2,561 (37.0)	
	A3	732 (8.6)	153 (9.5)	579 (8.4)	

以下、ロジスティック回帰分析を用いて、心不全の危険因子を分析した結果を示す。多変量解析において、それぞれの説明因子を調整した結果、心不全の危険因子として有意なものは、心不全の既往、冠動脈疾患の既往、eGFR の低下で規定される腎機能障害(進んだ eGFR カテゴリー)であった。

表6: 心不全の危険因子解析1

		単変量解析		多変量解析	
		OR	95% CI	OR	95% CI
N = 19,379					
年齢カテゴリー, vs 65歳未満	65歳以上	1.81	1.60 - 2.05	1.14	0.82 - 1.60
性別, vs 男性	女性	0.97	0.86 - 1.09	0.95	0.68 - 1.32
BMI カテゴリー	< 22 kg/m ²	1.20	0.96 - 1.50	0.95	0.65 - 1.40
	22 - 25 kg/m ²		(Ref.)		(Ref.)
	>= 25 kg/m ²	0.96	0.79 - 1.17	0.94	0.66 - 1.32
喫煙習慣	無し		(Ref.)		(Ref.)
	以前喫煙していた	1.18	0.97 - 1.45	0.94	0.66 - 1.32
I2D2種病歴カテゴリー	現在喫煙している	0.98	0.76 - 1.25	0.91	0.60 - 1.38
	10年未満		(Ref.)		(Ref.)
10 - 20年	1.36	1.10 - 1.70	0.86	0.62 - 1.20	
	1.42	1.11 - 1.80	0.70	0.47 - 1.04	
20年以上	1.42	1.11 - 1.80	0.84	0.64 - 1.11	
HbA1c, vs 7.0%未満	High (≥ 7.0%)	0.90	0.80 - 1.01	0.84	0.64 - 1.11
糖尿病合併症	糖尿病網膜症	1.39	1.19 - 1.61	1.08	0.77 - 1.52
	糖尿病性神経障害	1.71	1.50 - 1.95	0.92	0.67 - 1.27
	糖尿病性腎症	1.78	1.59 - 1.99		

表7: 心不全の危険因子解析2

		単変量解析		多変量解析	
		OR	95% CI	OR	95% CI
N = 19,379					
心不全の既往, vs 無し	有り	3.75	3.34 - 4.21	4.05	2.92 - 5.63
	脳卒中	2.26	1.98 - 2.57	1.25	0.91 - 1.72
	末梢動脈疾患	3.00	2.62 - 3.42	1.31	0.93 - 1.84
	悪性腫瘍	1.90	1.69 - 2.14	1.26	0.93 - 1.71
	肝障害	1.69	1.50 - 1.91	1.29	0.95 - 1.75
	認知症	1.77	1.22 - 2.48	0.84	0.34 - 2.09
eGFR カテゴリー	冠動脈疾患	3.34	2.97 - 3.75	1.63	1.17 - 2.29
	G1		(Ref.)		(Ref.)
	G2	1.33	1.08 - 1.65	1.10	0.71 - 1.71
	G3a	1.96	1.57 - 2.47	1.38	0.83 - 2.29
	G3b	3.04	2.39 - 3.88	1.93	1.12 - 3.34
	G4	4.46	3.34 - 5.95	3.42	1.81 - 6.47
G5	5.07	3.53 - 7.20	1.67	0.57 - 4.91	

進んだ腎機能障害と心不全の関連性を明らかにするために、腎障害のステージ分類である、KDIGO 分類と心不全発症のオッズ比を関連付けた。KDIGO 分類は eGFR と、尿中アルブミン・尿中たんぱく尿量の二軸で腎機能障害を規定し、将来の末期腎不全や冠動脈疾患を含めた心血管イベントの発症リスク予測につながる分類であり、緑、黄、橙、赤と色が濃くなるに連れそれらイベントのリスクが上昇することが示されている。図6に示すように、KDIGO リスク分類とはほぼ一致する形で、緑、黄、橙、赤と進むに連れ、心不全発症のオッズ比が上昇することが示された。

図6: KDIGO 腎機能障害分類ごとの心不全の発症オッズ比

蛋白尿区分		A1	A2	A3	
原アルブミン定量 (mg/日)		<30	30-299	≥300	
尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)		<0.15	0.15-0.49	≥0.50	
原蛋白定量 (g/日)		<0.15	0.15-0.49	≥0.50	
原蛋白/Cr比 (g/gCr)		<0.15	0.15-0.49	≥0.50	
GFR区分 (mL分/1.73m ²)	G1	≥90	Ref.	2.78 (1.60-4.97)	1.94 (0.55-5.32)
	G2	60-89	1.39 (0.86-2.33)	2.51 (1.58-4.20)	2.87 (1.46-5.59)
	G3a	45-59	2.07 (1.21-3.66)	3.29 (2.00-5.63)	2.45 (1.04-5.37)
	G3b	30-44	2.59 (1.30-5.08)	4.64 (2.73-8.14)	5.58 (2.98-10.55)
	G4	15-29	3.33 (0.75-10.45)	6.87 (3.64-13.05)	4.34 (2.04-8.94)
	G5	<15			

【J-DREAMS・2024 年度】

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

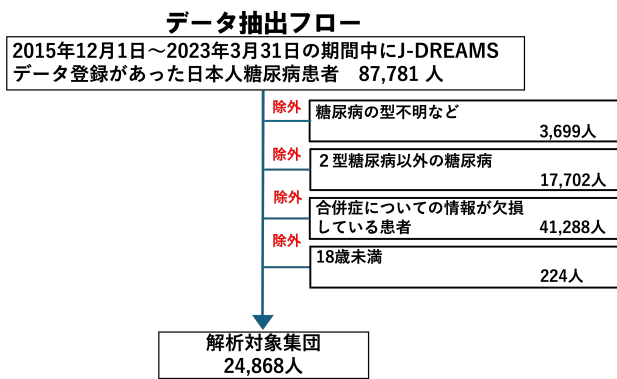


表 1 に患者背景情報、表2に合併症の情報を示す。解析対象患者 24,868 人のうち、女性が 38.3%、平均年齢は 66.0 歳、平均 BMI 25.5 kg/m²、HbA1c の平均値は 7.30%、平均 eGFR は 71.5 ml/min/1.73m² であった。過去に報告している J-DREAMS の患者集団と重なる部分があるが、2016 年から 2022 年に登録されている J-DREAMS の患者集団の平均的な患者背景を反映していると考えられる。

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明日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

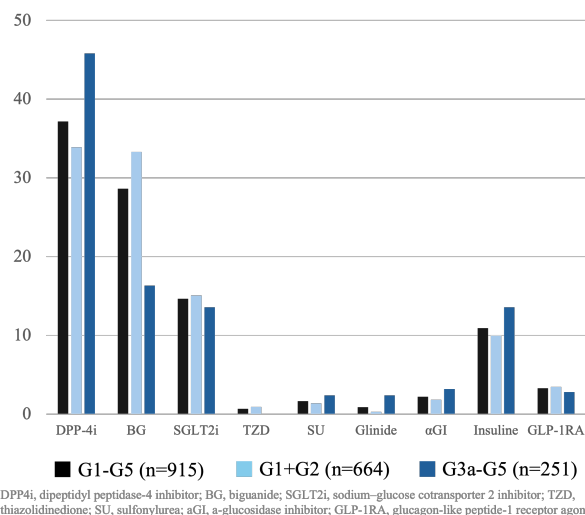
		ドラッグタイプ (登録時)	1剤目 開始時
Age (Year)	n	915	915
	Mean (SD)	62.7 (13.6)	63.7 (13.7)
	Median (25-75%)	65 (53-73)	67 (54-74)
Sex	n	915	915
	Man (%)	557 (60.9)	
	Woman (%)	358 (39.1)	
1剤目開始までの日数 (day)	n	915	915
	Mean (SD)	359 (419)	
	Median (25-75%)	187 (56-512)	
Duration of DM (Year)	n	652	652
	Mean (SD)	8.0 (9.0)	8.9 (9.0)
	Median (25-75%)	5.2 (1.4-11.6)	6.3 (2.4-12.7)
Duration of DM	n	652	652
	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 (%)	n	915	915
	Mean (SD)	7.08 (1.1)	7.53 (1.2)
	Median (25-75%)	6.9 (6.5-7.3)	7.4 (6.8-7.9)
eGFR (mL/min/1.73m ²)	n	915	915
	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)	n	812	812
	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)

p<0.0001 *paired t-test

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 阻害薬とピ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%、ピグアナイド薬 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、対照的にピグアナイド薬の選択が減少していた。従前よりピ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。

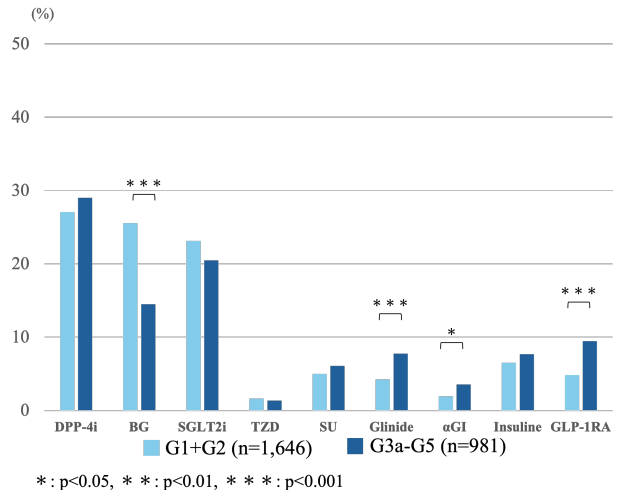
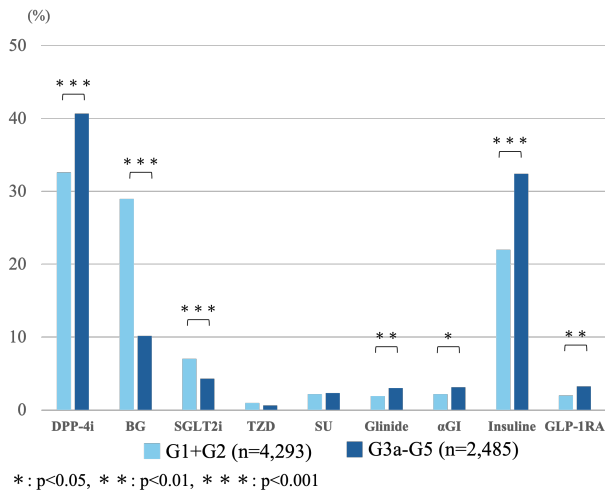
図2 全体、腎機能正常、腎機能低下症例における1剤目の糖尿病治療薬の選択。



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、登録時未使用ののち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%、ピグアナイド薬 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%、ピグアナイド薬 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、ピグアナイド薬と 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%、ピグアナイド薬 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%、ピグアナイド薬 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 阻害薬とピ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、ピ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	p<0.0001
	Mean (SD)	63.0 (13.0)	71.5 (10.5)	
	Median (25-75%)	65 (54-72)	73 (66-79)	
Sex	n	15,789	9,039	p<0.001
	Man (%)	6,336 (40.1)	3,158 (34.9)	
	Woman (%)	9,453 (59.9)	5,881 (65.1)	
BMI (kg/m ²)	n	14,472	8,255	p<0.0001
	Mean (SD)	25.7 (5.2)	25.2 (4.4)	
	Median (25-75%)	24.9 (22.2-28.2)	24.7 (22.3-27.5)	
HbA1c (%)	n	15,789	9,039	p<0.0001
	Mean (SD)	7.35 (1.3)	7.22 (1.1)	
	Median (25-75%)	7.1 (6.6-7.8)	7.0 (6.5-7.7)	
HbA1c	n	15,789	9,039	p<0.001
	< 7.0% (%)	6,936 (43.9)	4,234 (46.8)	
	≥ 7.0% (%)	8,853 (56.1)	4,805 (53.2)	
Duration of DM (Year)	n	10,868	5,772	p<0.0001
	Mean (SD)	12.1 (10.0)	16.7 (11.5)	
	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	p<0.0001
	Mean (SD)	80.5 (16.7)	44.3 (13.0)	
	Median (25-75%)	76.7 (67.9-88.6)	47.8 (37.5-54.6)	
CKD Stage	n	15,789	9,039	p<0.001
	G1	3,594 22.76%	0 0.00%	
	G2	12,195 77.24%	0 0.00%	
	G3a	0 0.00%	5,255 58.14%	
	G3b	0 0.00%	2,442 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	p=0.990
	Mean (SD)	69.6 (10.2)	69.4 (9.9)	
	Median (25-75%)	71 (64-77)	68 (56-75)	
Sex	n	7,158	7,158	p=0.241
	Man (%)	2,497 (34.9)	2,564 (35.8)	
	Woman (%)	4,661 (65.1)	4,594 (64.2)	
BMI (kg/m ²)	n	7,158	7,158	p=0.4006
	Mean (SD)	25.1 (5.9)	25.2 (4.5)	
	Median (25-75%)	24.4 (22.0-27.4)	24.6 (22.2-27.4)	
HbA1c (%)	n	7,158	7,158	p=0.9903
	Mean (SD)	7.240 (1.0)	7.239 (1.1)	
	Median (25-75%)	7.0 (6.6-7.7)	7.0 (6.9-8.3)	
HbA1c	n	7,158	7,158	p=0.814
	< 7.0% (%)	3,256 (45.5)	3,270 (45.7)	
	≥ 7.0% (%)	3,902 (54.5)	3,888 (54.3)	
Duration of DM (Year)	n	4,983	4,784	p<0.0001
	Mean (SD)	14.3 (10.8)	16.1 (11.0)	
	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	p<0.0001
	Mean (SD)	77.0 (14.1)	44.6 (13.1)	
	Median (25-75%)	73.6 (66.3-84.0)	48.3 (37.9-54.8)	
CKD Stage	n	7,158	7,158	p<0.001
	G1	1,133 15.83%	0 0.00%	
	G2	6,025 84.17%	0 0.00%	
	G3a	0 0.00%	4,276 59.74%	
	G3b	0 0.00%	1,831 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。

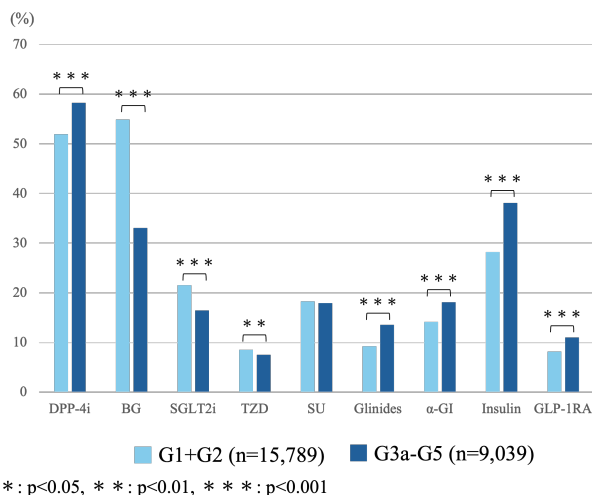
傾向スコアマッチング前では、腎機能正常群で、DPP-4 阻害薬 52.0%、ピグアナイド薬 54.9%、インスリン 28.2%、SGLT2 阻害薬 21.5% (以下略) と使用されており、腎機能低下群では、DPP-4 阻害薬 58.5%、ピグアナイド薬 33.1%、インスリン 38.1%、SGLT2 阻害

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ピグアナイド薬、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。

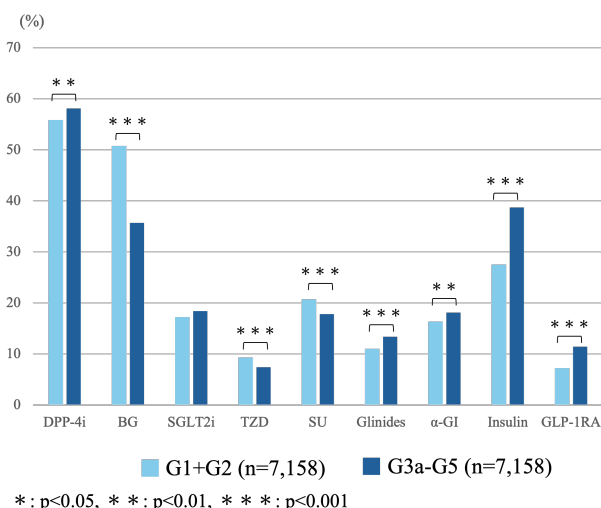
傾向スコアマッチング後で、薬剤使用を観察すると、腎機能正常群で DPP-4 阻害薬 55.8%、ピグアナイド薬 50.8%、インスリン 27.5%、SGLT2 阻害薬 17.3% (以下略) であり、腎機能低下群では DPP-4 阻害薬 58.1%、ピグアナイド薬 35.7%、インスリン 38.7%、SGLT2 阻害薬 18.4% (以下略) であった。傾向スコアマッチング後では、腎機能低下群でピグアナイド薬、チアゾリジン薬、スルホニルウレア薬の使用割合が低下しており、腎機能低下群で DPP-4 阻害薬、グリニド薬、α グルコシダーゼ阻害薬、インスリン、GLP-1 受容体作動薬の使用が増えていた。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、腎機能による二郡間で認められた、DPP-4 阻害薬、ピグアナイド薬、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った。

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



【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】

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。

これまでに明らかになってきた知見の中で重要なものとして、HbA1c にいわゆる J カーブ効果、すなわち HbA1c が生理的に近い範囲まで低下するにつれて、合併症の発症が寧ろ増加するような現象は、認められなかったことが挙げられる。これまでも細小血管症について、Jカーブ効果が見られないことが報告されてきており、本試験の網膜症においても、同様に J カーブ効果は認められなかった。これと同様に、大血管症や死亡においても、HbA1c には明らかな閾値が認められないことが明らかとなった。

このような結果が得られた理由として、本介入試験においては、大血管症や死亡のリスクを上昇させる重篤な低血糖、すなわちブドウ糖の投与など第三者の介助や入院を要するような低血糖の発生が、非常に低率であったことが挙げられる。これにより、血糖コントロールの効果を、より純粋に観察することができた可能性が想定される。

網膜症においても同様に、厳格な血糖コントロールと低血糖の回避を両立させることの重要性を、本試験のサブ解析は示してきた。それが実現可能かどうかを検証する目的で、登録時と介入 1 年時点での HbA1c について、低血糖の有無による層別化を行なったが、明らかな差は見られない、という結果であった。このことは登録時の HbA1c が高い、ないし低いからといって、或いは治療開始後の HbA1c が高い、ないし低いからといって、低血糖のリスクが上昇する訳ではないことを意味している。ただ登録時から 1 年時点までの HbA1c の低下に注目した結果からは、1 年間に 1%以上の割合で血糖コントロールが改善するような場合には、低血糖のリスクが上昇しうることを示唆している。このことから、治療への反応性による層別化が有効である可能性が考えられた。

関連して、網膜症発症の累積発症率は、全体しては上に凸の曲線であり、介入開始 1 年以内の発症率

が比較的高く、以降の伸びは鈍化する形であった。これまでも治療の強化と血糖コントロールの改善が、おそらく低血糖を介して、網膜症が既にある場合にその進展を促すこと(early worsening)がよく知られてきたが、我々の結果を総合すると、網膜症がない場合であっても治療の強化と血糖コントロールの改善により、網膜症の発症を促されることを示唆している可能性が考えられた。インスリンには血管新生作用が知られていて、また低血糖はインスリン作用が過剰となった状態であり、それが関連していることも想定される。

QOL に関しては、血糖コントロールの改善が治療満足度の向上や負担感の軽減につながることを示してきたが、一方で本介入試験においては薬物療法のみならず、生活習慣改善にも注力しており、両者が相まって良好な血糖コントロールを実現できたものと考えている。実際、治療内容を踏まえた付加的解析から、薬物療法の強化は QOL の改善に必ずしもつながらないことが明らかとなり、これは改めて生活習慣改善の重要性を示す結果であるものと解釈できた。

更に低血糖に関しては、グリニド薬によるリスク上昇が明らかとなった。日本老年医学会と日本糖尿病学会による高齢者糖尿病診療ガイドライン 2023 では、グリニド薬を重症低血糖が危惧される薬剤として位置づけている一方、日本糖尿病学会の糖尿病治療に関連した重症低血糖の調査委員会報告によれば、グリニド薬に伴う 2 型糖尿病の重症低血糖は 1.5%と、インスリンや SU 薬よりもかなり少なかったことが報告されている。本研究における結果は、改めてグリニド薬による低血糖のリスクについても注意を喚起するものと考えられた。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。

血中グリコ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 low risk 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。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。

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が、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。

【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) 合併症に関する横断観察研究(2022 年度)では、糖尿病網膜症と糖尿病性腎症の危険因子を解析し、両者の危険因子を比較すると、次の点が明らかになった。1) 網膜症と腎症に共通する危険因子としては、貧血、高血圧症、血清アルブミン低値、HbA1c 高値、糖尿病性神経障害、冠動脈疾患、脳血管障害、心不全であり、2) BMI、HDL コレステロールに関しては網膜症と腎症に関しては寄与が異なる、3) 網膜症独自(糖尿病罹病期間、アルブミン尿・タンパク尿)、腎症独自(年齢、男性、糖尿病網膜症、末梢動脈疾患)があり、古典的細小血管合併症である網膜症と

腎症であっても、冠動脈疾患や脳血管障害などの大血管障害が危険因子であることが判明した。さらには従来はあまり着目されてこなかったと考えられる、血清アルブミン低値や、貧血の存在、心不全が両合併症の危険因子となることを同定した。血清アルブミン値や Hb 値の検査は日常簡便におこなうことができるものであるが、これらが合併症の危険因子となることが広く知られている状況ではないと考えられる。またこれらが合併症の危険因子である理由は複合的で、全身状態の低下、栄養摂取量の低下、身体活動量の低下、慢性炎症・消耗性疾患の存在が考えられる。

合併症に関する横断観察研究(2022 年度 2))では、腎症に関する解析を引き続き行い、1年間、2年間で CKD のサロゲートエンドポイントとして用いられる eGFR30%以上の低下の危険因子を解析し、貧血、血清アルブミン低値、心不全が危険因子として同定され、1)で示した、網膜症、腎症の危険因子と共通することが見出された。

心不全に関する解析(2023 年度)では、2 型糖尿病患者における心不全の危険因子の同定を試みた。多変量解析において、それぞれの説明因子を調整した結果、心不全の危険因子として有意なものは、心不全の既往、冠動脈疾患の既往、eGFR の低下で規定される腎機能障害(進んだ eGFR カテゴリー)であった。さらには、eGFR の低下と尿中アルブミン・尿中タンパクで規定される KDIGO 腎機能障害の重症度があがるにつれ、心不全の発症危険度も上昇することが見出された。(2-1)(2-2)を合わせて、心不全と腎機能障害がお互いの危険因子であることが見出された。

薬剤選択に関する研究(2024 年度)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、ビ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

【J-DOIT3】

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%の体重減少を認められた群では、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考える。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. 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.
4. 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
5. 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
6. 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
7. **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.
 8. 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
 9. 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.
 10. 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,
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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
(2022年度)
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. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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)
15. 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, 2023/5/11-13, 国内(鹿児島), 口頭
16. 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
17. 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
18. 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
19. 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

20. 植木浩二郎. シンポジウム「糖尿病学と医療学がともに目指す道」, 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
 21. 植木浩二郎. 特別講演「病態に基づく新しい糖尿病治療」, 日本臨床一般検査学会第 3 回臨床一般セミナー, 2023/5/27 オンライン
 22. 植木浩二郎. 特別講演「糖尿病」のない世界を目指して」, 第 23 回日本糖尿病インフォマティクス学会年次学術集, 2023/8/19-20, 国内(岐阜), 口頭
 23. 植木浩二郎. シンポジウム「J-DOIT3」, KDIGO Implementation Summit on Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: From Primary to Collaborative Care, 2023/7/15, 国外(香港), 口頭
 24. 植木浩二郎. 会長企画「日本糖尿病学会が日本糖尿病協会に期待する連携」, 第 10 回日本糖尿病協会年次学術集会, 2023/7/22-23, 国内(京都), 口頭
 25. 植木浩二郎. 特別講演「健康寿命の最大化を目指した 2 型糖尿病薬物療法の考え方」, 第 23 回日本内分泌学会四国支部学術集会, 2023/9/2, 国内(高知), 口頭
 26. 植木浩二郎. 特別講演「2 型糖尿病治療の新展開」, 第 24 回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会, 2023/9/9, 国内(東京), 口頭
 27. 植木浩二郎. 特別講演「「糖尿病」のない世界を目指して」, 第 10 回日本糖尿病医療学学会 2023/11/3-4, 国内(京都), 口頭
 28. 植木浩二郎. Meet the Expert 「Impact of comprehensive management of type 2 diabetes on the prevention of diabetic complications」, IDF Virtual Congress 2023, 2023/12/4-7, 国外(オンライン), 口頭
 29. 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
 30. 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
 31. 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
 32. 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
 33. 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
 34. 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
 35. 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
 36. 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)
37. 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)
 38. 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)
39. 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)
40. 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)
41. 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)
42. 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)
43. 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)
44. 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)
45. 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)
46. 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)
47. 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)
48. 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)
49. 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
50. 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

51. 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

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・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

J-DREAMS のデザイン等に関する論文

8) 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)

9) 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.

10) 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.

11) 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.