

- Nephrol 19: 225-230, 2015.
- 11) Kitamura K, Watanabe Y, Nakamura K, Sanpei K, Wakasugi M, Yokoseki A, Onodera O, Ikeuchi T, Kuwano R, Momotsu T, Narita I and Endo N: Modifiable Factors Associated with Cognitive Impairment in 1,143 Japanese Outpatients: The Project in Sado for Total Health (PROST). *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 6: 341-349, 2016.
- 12) Nozaki H, Kato T, Nihonmatsu M, Saito Y, Mizuta I, Noda T, Koike R, Miyazaki K, Kaito M, Ito S, Makino M, Koyama A, Shiga A, Uemura M, Sekine Y, Murakami A, Moritani S, Hara K, Yokoseki A, Kuwano R, Endo N, Momotsu T, Yoshida M, Nishizawa M, Mizuno T and Onodera O: Distinct molecular mechanisms of HTRA1 mutants in manifesting heterozygotes with CARASIL. *Neurology* 86: 1964-1974, 2016.
- 13) Watanabe Y, Kitamura K, Nakamura K, Sanpei K, Wakasugi M, Yokoseki A, Kabasawa K, Onodera O, Ikeuchi T, Kuwano R, Momotsu T, Narita I and Endo N: Association between dialysis treatment and cognitive decline: A study from the Project in Sado for Total Health (PROST), Japan. *Geriatr Gerontol Int* 2016.
- 14) Watanabe Y, Kitamura K, Nakamura K, Sanpei K, Wakasugi M, Yokoseki A, Onodera O, Ikeuchi T, Kuwano R, Momotsu T, Narita I and Endo N: Elevated C-Reactive Protein Is Associated with Cognitive Decline in Outpatients of a General Hospital: The Project in Sado for Total Health (PROST). *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 6: 10-19, 2016.
- 15) Yagihara N, Watanabe H, Barnett P, Duboscq-Bidot L, Thomas A C, Yang P, Ohno S, Hasegawa K, Kuwano R, Chatel S, Redon R, Schott J J, Probst V, Koopmann T T, Bezzina C R, Wilde A A, Nakano Y, Aiba T, Miyamoto Y, Kamakura S, Darbar D, Donahue B S, Shigemizu D, Tanaka T, Tsunoda T, Suda M, Sato A, Minamino T, Endo N, Shimizu W, Horie M, Roden D M and Makita N: Variants in the SCN5A Promoter Associated With Various Arrhythmia Phenotypes. *J Am Heart Assoc* 5: 2016.

3 医療ビッグデータを活用した新潟発の臨床疫学研究

藤原 和哉¹・曾根 博仁²

¹ 新潟大学医学部 健康寿命延伸・生活習慣病予防治療医学講座

² 新潟大学医学部 血液・内分泌・代謝内科学講座

Big Data Applications for Our Epidemiological Study

Kazuya FUJIHARA¹ and Hirohito SONE²

¹ Department of Health Sciences for Prevention and Management of Non-communicable Diseases

² Department of Hematology, Endocrinology and Metabolism

はじめに

一般的に大規模臨床研究では、1. 膨大なコスト、2. 多くの労力、3. 被験者の協力、が不可欠であることがしばしば問題となっており、今後は従来

のような大規模臨床試験を含めた臨床研究を実施するのが非常に難しい時代となってきている。それらの課題を克服するため、すでに医療ビッグデータを使用した研究がわが国を含め、数多く実施されている。つまり、1. 既存のデータが使用可

能になり、2. 大規模臨床研究で必要なコストや労力を必要とせず、3. 長期間に渡り蓄積された膨大な量のデータが瞬時に解析可能になり、4. 経時的なイベント増加を想定したエンドポイントの設定が可能となる、といった従来の大規模臨床試験で限界を迎えつつあった多くの課題を克服することが可能である。そこで当教室が関連する医療ビッグデータの成果を報告する。

糖尿病発症への影響

HbA1cは日本糖尿病学会により2010年から糖尿病型の判定基準に使用され、HbA1c 6.5%以上であれば糖尿病型と判定される。同様に米国でも、血糖値が正常値よりは高いが糖尿病の診断には至らない状態を前糖尿病状態とし、空腹時血糖値100-125 mg/dL、糖負荷試験2時間後血糖値140-199 mg/dL、HbA1c 5.7-6.4%と定義されている。われわれの前糖尿病状態の患者を対象とし、その後の糖尿病発症を検討した報告では、空腹時血糖値が100-125 mg/dLのみで前糖尿病状態と判定された対象におけるその後約5年間の糖尿病発症率は9%、HbA1c 5.7-6.4%のみで判定された対象の糖尿病発症率は7%であり両者に統計学的有意差はなかったが、空腹時血糖値が100-125 mg/dLとHbA1c 5.7-6.4%の両方に該当する対象では糖尿病発症率は38%と上昇した。空腹時血糖値100 mg/dL未満、かつHbA1c 5.7%未満の対象と比較して、空腹時血糖値が100-125 mg/dLのみを満たした対象では、糖尿病発症リスクが6.2倍、HbA1c 5.7-6.4%のみでは6.0倍であった。さらに空腹時血糖値が100-125 mg/dLとHbA1c 5.7-6.4%の両基準を満たす対象では、糖尿病発症リスクは31.9倍と大きく上昇した¹⁾。つまり、日本人においても境界型は糖尿病発症の予備群であり、糖負荷試験で糖尿病型の確認を行うとともに、血糖値とHbA1cを併用し、境界型の患者の中でより糖尿病発症の危険が高い対象を把握することが重要であることが示された。

体重増加の糖尿病発症への影響

肥満は糖尿病発症と強く関連し、本邦においても肥満度(BMI)は、男性および中年以降の女性において増加している。本邦の肥満の定義は欧米と異なるが、実際に日本人は欧米と比較し、より低いBMIで糖尿病を発症するので注意が必要である。最近米国糖尿病学会は、アジア系アメリカ人では糖尿病スクリーニング実施におけるBMIの基準を引き下げることを提唱した。われわれの健診結果を長期間観察した日本人男性の検討では、糖尿病発症者と非発症者の11年前のBMIは23.0 kg/m²と同等であった²⁾。糖尿病非発症はその後、BMI 23 kg/m²を維持していたのに対し、糖尿病発症者では、その後6年でBMIは1 kg/m²程度緩やか理上昇し、その後5年ほどは維持していた²⁾。すなわち、糖尿病患者の病歴聴取においては、詳細な体重変化を聞き出す必要性があること、またわずかな体重増加が、その後の糖尿病発症に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

健診受診後の医療機関受診と 血糖指標の推移の検討

健診を受診し、糖尿病と診断された者は大きく分けて2つに分かれる。通院を継続する者と放置する者である。われわれの検討は、HbA1c \geq 6.5%の状態を放置することで、HbA1cが1%以上、もしくは20%以上上昇するリスクが1.6-1.7倍上昇していた³⁾。また、毎月の受診を開始すると、HbA1cが1%以上改善する可能性が10-14倍増加した³⁾。

勤労世代男性の冠動脈疾患発症における 糖尿病の影響

勤労世代における冠動脈疾患は、若くして命を落とす、いわゆる「働き盛りの突然死」として重要なだけでなく、社会に与える損失が非常に大きいことから、早急に検討を要する深刻な問題で

ある。われわれは医療保険の診療報酬明細書（レセプト）データベースを用い、男性約11万人において、31-40歳、41-50歳、51-60歳の年齢群別に耐糖能異常が冠動脈疾患発症に与える影響を評価した⁴⁾。追跡期間（中央値）は4.1年で、経過中に436人が冠動脈疾患を発症した（図1）。糖尿病は、正常血糖群と比較し、31-40歳：17.3倍（6.36-47.0）、41-50歳：2.74倍（1.85-4.05）、51-60歳：2.47倍（1.69-3.59）と、いずれの年代においても、冠動脈疾患発症の独立したリスク因子であった。また、31-40歳では、前糖尿病においても、同年代の正常耐糖能と比較し、既存のリスク因子を調整後も心血管疾患の発症リスクを、約3倍有意に上昇させた。そして、41-50歳、51-60歳の糖尿病群は、31-40歳の正常耐糖能群と比較し、冠動脈疾患発症リスクがそれぞれ25.4（10.9-59.2）倍、46.7（20.3-107.3）倍有意に高値であった（図1）。つまり、糖尿病は、高血圧、脂質異常症、喫煙と並び、冠動脈疾患の発症に強く影響することが改めて示されただけでなく、その影響は、年齢によって大きく異なり、勤労世代の男性において、31-40歳では、41-60歳に比べ、その影響が極めて強く、そのリスクは加齢換算で20歳分に相当することが明らかとなった。本研究から、特に前糖尿病や糖尿病をもつ人は、若いうちから、早めに生活習慣の改善など治療に取り組むことが重要であることが示唆された。

糖尿病専門医の処方パターン

糖尿病専門医の集団からなるビッグデータ解析において、第一剤目に選択される3つの薬剤と関連する患者の臨床指標の検討では、年齢、糖尿病罹患期間、肥満、血糖コントロールの4つの指標が、第一剤目の薬剤選択に影響を与えていることが明らかとなった⁵⁾。さらに、ビグアナイド系薬剤の選択はスルホニルウレア剤・DPP4阻害薬の選択と、年齢、肥満の影響が大きく異なることが示され、その背景には専門医がインスリン抵抗性、インスリン分泌能、副作用を考慮し第一剤目の薬剤を選択している可能性があることが明らかとなった⁵⁾。また、DPP4阻害薬では、ベースラインのHbA1cが高値であることに加え、若年、肥満であることが他の薬剤の追加（＝治療の強化）に影響を与えることが明らかとなった⁵⁾。

リスクエンジン

疫学は集団全体の平均や傾向を示すものであるが、心血管疾患の各合併症のリスクファクターを統合することで各糖尿病患者の個々の状態や条件に応じた、将来の合併症発症確率を予測することが可能となる。JDCSとThe Japanese Elderly Intervention Trial (J-EDIT)のデータベースから開発された糖尿病合併症リスクエンジンでは、

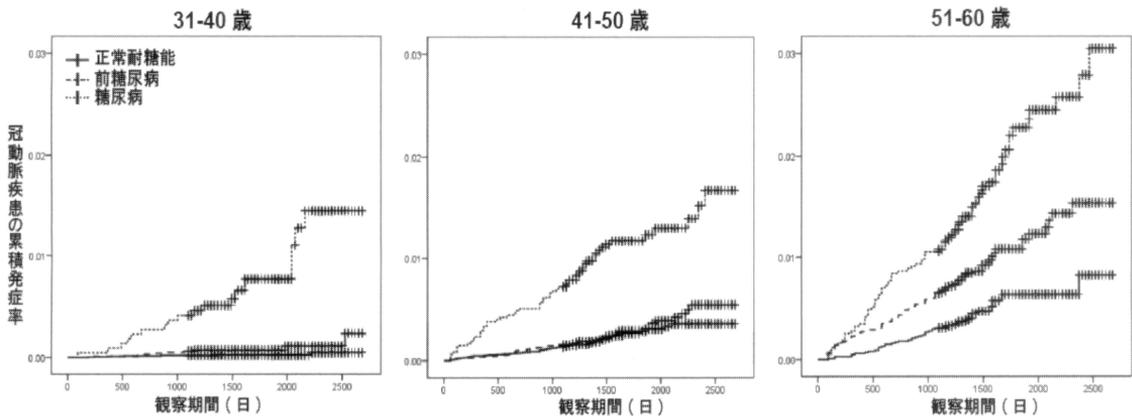


図1 勤労男性の年齢別における各耐糖能の冠動脈疾患累積発症率（文献4より）

パソコン上で患者の条件や検査値を入力することで、今後5-10年以内の各合併症別の発症確率を即時に算出することが可能である(図2)⁶⁾。大血管症だけではなく、細小血管症のリスク評価が可能であり、喫煙・運動といった生活習慣を含むといった特徴を持つ。このリスクエンジンは、ホームページ上で公開しており(<http://www.med.niigata-u.ac.jp/emh/jjre.html>)、日本人2型糖尿病患者の日常診療の個別化に役立つことが期待される。

参考文献

- 1) Heianza Y, Hara S, Arase Y, et al: HbA1c 5.7-6.4% and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of prediabetes and risk of progression to diabetes in Japan (TOPICS 3): a longitudinal cohort study. *Lancet*. Jul 9 2011; 378 (9786) : 147-155.
- 2) Heianza Y, Arase Y, Kodama S, et al: Trajectory of body mass index before the development of type 2 diabetes in Japanese men: Toranomon Hospital Health Management Center Study 15. *J Diabetes Investig*. May 2015; 6 (3) : 289-294.
- 3) Heianza Y, Suzuki A, Fujihara K, et al: Impact on short-term glycaemic control of initiating diabetes care versus leaving diabetes untreated among individuals with newly screening-detected diabetes in Japan. *J Epidemiol Community Health*. Dec 2014; 68 (12) : 1189-1195.
- 4) Fujihara K, Igarashi R, Yamamoto M, et al: Impact of glucose tolerance status on the development of coronary artery disease among working-age men. *Diabetes Metab*. Jun 2017; 43 (3) : 261-264.
- 5) Fujihara K, Hanyu O, Heianza Y, et al: Comparison of clinical characteristics in patients with type 2 diabetes among whom different antihyperglycemic agents were prescribed as monotherapy or combination therapy by diabetes specialists. *J Diabetes Investig*. Mar 2016; 7 (2) : 260-269.
- 6) Tanaka S, Tanaka S, Imuro S, et al: Predicting macro- and microvascular complications in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complications Study/the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial risk engine. *Diabetes Care*. May 2013; 36 (5) : 1193-1199.

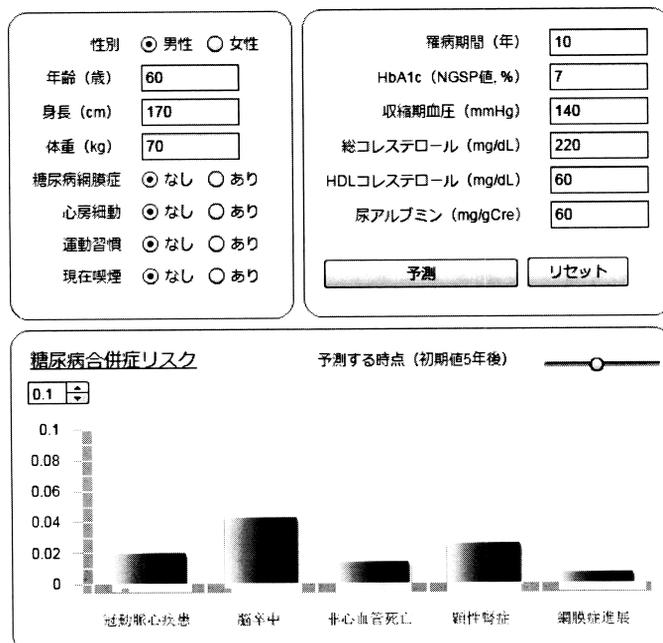


図2 JJ エンジン (文献6より)