課題番号 : 24指104

研究課題名 :多様な診療施設グループによる糖尿病患者登録— データベースの構築から臨床情報に基づく心 血管イベントのリスク予測等に関する研究—

主任研究者名 : 本田律子

キーワード : 糖尿病 後ろ向きコホート研究 データベース

研究成果 : 以下のとおり

1. 目的

- 1) 前糖尿病診療データ収集・蓄積システムに多施設多人数の糖尿病患者の経年データを入力する。
- 2) 1) による臨床研究の遂行。
- 3)糖尿病患者の現状を分析、心血管疾患等健康寿命の短縮につながる併発症のリスク因子を探索する。

2. 方法

1)糖尿病診療データ登録

先行研究(21 指定 119 主任研究者:高橋義彦医長(現 岩手医科大学))により作成された糖尿病診療データ収集・登録システムを用いた。5 病院(国立国際医療研究センター病院・虎の門病院・JR東京総合病院・国立国際医療研究センター国府台病院・国立病院機構長良医療センター)3診療所(朝日生命成人病研究所附属医院、金町よしだクリニック、ゆうてんじ内科)に通院中の糖尿病患者の診療情報(平成25年まで)を倫理委員会の承認のもとデータ収集・登録を行った。

2) 登録症例の人口学的集計、一般集団との比較

取得された情報をもとに、登録症例の性・年齢、糖尿病の病型、糖尿病発見の端緒、糖尿病罹病期間、 体格の履歴、喫煙・飲酒状況等を調査した。体格、喫煙状況については、平成 17 年国民栄養調査の結果との比較を行った。

3) 心血管リスク因子の経時変化の調査

取得された情報をもとに、登録症例の平成 17 年から平成 25 年までの心血管リスク因子(血圧、脂質、HbA1c値) および降圧剤、脂質異常症、血糖降下薬の使用状況についての集計を行った。

4) 平成21年登録者の追跡調査

登録施設のうち、2 病院(国立国際医療研究センター病院・国立国際医療研究センター国府台病院) 1 診療所(朝日生命成人病研究所附属医院)における平成 21 年度登録者のデータを平成 25 年まで追跡調査し、その転帰についての集計を行った。

3. 結果および考察

1)糖尿病診療データ収集

平成27年3月末までに、2重登録、誤入力等のチェックの完了した9,097名分の糖尿病患者の診療情報をデータベースに登録した。

2) 登録症例の人口学的集計、一般集団との比較

平成 25 年 8 月末までに取得された情報をもとに、平成 17 年から平成 22 年までの登録者の人口学的特性を取り纏めて、論文として発表した。

- ・過去の調査に比して糖尿病患者集団、特に女性の糖尿病集団が高齢化していた。これに対して男性では 65 歳以降は患者数が減少に転じており、勤務地の変更による転医など男性特有の事情の他に、通院継続不能な病状発現、死亡等の増加が示唆された。
- ・登録症例のうち37.0%の男性が糖尿病を検診で指摘されたと病歴に記載されていた。一方女性ではその割合が22.7%にとどまっており、女性の検診受診率が低いことが、この差となっていることが推測さ

れた。男性の12.4%、女性の13.9%は著しい高血糖や合併症による症状出現に至ってやっと糖尿病を指摘されたものであった。糖尿病の早期発見早期治療にとって、検診は極めて重要なものであり、検診受診率、特に女性の受診率を高めるための方策が検討されることが望まれる。

・2型糖尿病患者が自己申告している 20 歳時の体重をもとに Body Mass Index (BMI) を算出し、年齢・性別に過去の国民健康栄養調査に報告されている同年代の一般集団の 20 歳時の BMI との比較を行った。 男女とも、登録時に 50 歳未満の集団では、20 歳時の BMI が一般集団に比べて大きく、20 歳時に BMI 25 以上の者が高率に認められた(表 1 表 2)。 若年での 2 型糖尿病の発症を予防するために、成人以前の肥満対策の充実が望まれる。

表 1 20 歳時の Body Mass Index (男性) (平成 26 年 5 月日本糖尿病学会年次学術集会にて発表)

登録時年齢	症例数	20 歳時 BMI	20 歳時 BMI	BMI25 以上の割合
		(国民健康栄養調査)	(本調査)	(本調査)
20-2	9 10	22. 4	30.2 ± 7.7	70.0%
30-3	9 81	22. 4	26.5 ± 5.1	43.2%
40-4	9 283	22. 3	24.5 ± 4.7	35. 4%
50-5	9 780	21.7	22.6 ± 3.9	17.4%
60-6	9 1011	21.5	22. 1 ± 6.5	9.6%
70-7	9 506	21.2	21.8 ± 3.0	11.5%
80-	134	21. 1	22.0 ± 3.3	13.4%

表 2 20歳時のBody Mass Index(女性) (平成 26年5月日本糖尿病学会年
--

登録時年齢	症例数	20 歳時 BMI	20 歳時 BMI	BMI25 以上の割合
		(国民健康栄養調査)	(本調査)	(本調査)
20-2	9 3	20.4	25.7 \pm 10.0	33. 3%
30-3	9 22	20.5	25.7 ± 6.5	45. 5%
40-4	9 49	20.6	24.7 ± 5.9	36. 7%
50-5	9 142	21.0	21.7 ± 3.8	10.6%
60-6	9 297	21.3	20.7 \pm 2.8	6. 7%
70-7	9 271	21.4	20.9 ± 2.8	7. 7%
80-	101	22.0	21.7 ± 3.0	12. 2%

3) 心血管リスク因子値等の経年変化

平成17年から平成25年までの登録者の心血管リスク因子(血圧、脂質、HbA1cの値)および降圧剤、 脂質異常症治療薬、血糖降下薬の使用状況について集計をおこなった。

また平成 21 年時点で通院していた 2 型糖尿病患者のなかで、血糖コントロールが不良な者 (HbA1c 8.0%以上) とそうではない者を比較し、前者の方が後者に比して、年齢、発症年齢が若く、糖尿病家 族歴のある者、女性、現喫煙者、肥満者の比率が高いことを報告した (表 3)。

表3 血糖コントロールが不良な2型糖尿病例の特徴

(平成21年のデータより 平成26年5月日本糖尿病学会年次学術集会にて発表)

	HbA1c 8%未満	HbA1c 8%以上
男女比	1:0.40	1:0.50
年齢	男 63.0±11.0 女 68.3±11.1	男 60.9±11.8 女 65.7±12.6
BMI	男 24.4±3.9 女 24.5±4.7	男 25.6±4.5 女 26.6±12.6

糖尿病家族歴あり	男 40.0%	女 39.4%	男 41.5%	女 47.7%
現喫煙者	男 33.7%	女 9.3%	男 38.0%	女 10.3%
糖尿病発見時の年齢	男 53.3±11.	6 女 57.6±12.1	男 49.2±12.	4 女 52.8±12.8

4) 平成21年登録者の追跡調査

登録施設のうち、2病院(国立国際医療研究センター病院・国立国際医療研究センター国府台病院) 1 診療所(朝日生命成人病研究所附属医院)における平成21年度登録者4,042名(男性2,671名女性1,371名 平均年齢65歳)を平成25年まで追跡調査し、その転帰についての集計を行った。追跡完遂は2,781名(70.7%)うち244名が観察期間中に死亡した。診療からの脱落は1,017名で転院・施設入所・他院入院等が597名(17.3%)、脱落原因不明が420名(12.0%)であった。治療中断の可能性が大きい脱落原因不明は若年層に、転院・施設入所・他院入院等は80歳以上に高率に認められた。

死因として最多なのは、がんの 89 名で心疾患 21 名、突然死 21 名、感染症 21 名がこれに次いだ。脳血管障害による死亡は 10 名であった。本研究では、糖尿病外来を受診中の糖尿病患者を癌および心血管疾患既往の有無に関わらず高齢者まで網羅的に登録しているため、ほぼ同時期に行われた JDCP 研究(Japan Diabetes Complication and its Prevention Prospective study、登録対象者)における登録後 3 年間の死因(がん 28.6%、虚血性心疾患 16.1%、突然死 12.5% 平成 26 年 5 月日本糖尿病学会年次学術集会発表データ)に比してがん死が多数となった。がん死の原因となるがん種は、肺癌の17 名が最多で膵臓癌 14 名、肝臓癌 13 名、大腸癌 5 名がこれに次いだ。

この期間に新たに起こった心血管疾患は以下の通りであった。

表 4 観察期間中の心血管イベント

	虚血性心疾患+入院を要した	症候性脳梗塞	症候性脳出血
	心不全(200名)	(132名)	(25名)
男女比	149:51	96:36	19:6
既往あり(584名)	78名(44/1000人年)	42名(24/1000人年)	6名(3.3/1000人年)
既往なし(3458名)	122名(11.7/1000人年)	90名(8.7/1000人)	19名(2/1000人年)

心血管疾患既往の既往がない 3458 名の心血管疾患発症率は JDCS 研究(Japan Diabetes Cimplications Study)のそれ (虚血性心疾患 9.59/1000 人年、脳血管障害 7.45/1000 人年、Sone H et al. Diabetes Care 96(11),3448-56,2011) を上回った。JDCS 研究では、糖尿病合併症の進行した症例が組み入れ対象外、加えて本研究の方が高齢(JDCS 58.2 歳)かつ女性の比率が少ない(JDCS の男女比 940:831)ためと考えられる。今後年齢、血糖コントロールおよび合併症の程度などで層別した発症率を検討する予定である。

この期間に eGFR が半減した者を 164 名(全体の 3.8%)に、透析導入を 76 名(全体の 1.7%)に 認めた。eGFR の半減、透析導入とも男性により多く認められた。eGFR 半減者の 48%、透析導入者の 20%では、追跡調査開始年には糖尿病網膜症が認められなかった。腎機能低下に高血糖以外の要因が主として関与している場合もあることを窺わせる。以上の結果を平成 27 年 5 月日本糖尿病学会年次 学術集会にて発表した。

4. 結論

おおむね目標数の糖尿病患者の診療情報の登録を完了し、入力されたデータを集計、学会・論文にて報告した。研究期間終了後もデータを解析し、糖尿病患者の現状の把握、心血管疾患等健康寿命の短縮につながる併発症のリスク因子探索を継続し、論文等で報告する予定である。

Subject No. : 24-104

Title : Towards the development of a diabetes database from medical records: A tool to

decrease cardiovascular events

Researchers: Ritsuko Yamamoto-Honda

Key word : Diabetes, Database, Retrospective cohort study

Abstract :

Aim: Our objective was to create a practical standardized database of clinically relevant variables in the care of patients with diabetes. By analyzing the collected data, we aimed to find out risk factors for cardiovascular events in diabetic patients.

Methods: In a preceding study, Dr. Yoshihiko Takahashi developed a new database application system using Microsoft Excel macro programming. The diabetes database incorporated the following tables:

1) Demographics and medical history of the subjects (representative data items)

Data Item	Description
Linked anonymous CODE	The unique identifier allocated to a subject by this project
Year of birth	The year and month on which the subject was born
Sex	Classification of the sex of the subject
Date of Diagnosis of	The date on which the diagnosis of diabetes was made.
Diabetes	Diabetes was defined according to the criteria of the Japan
	Diabetic Society.
Type of Diabetes	Records the type of diabetes of the patient
Comorbidity	Comorbidity of the patients at enrollment
Change in body weight	Body weight at age 20 years and subsequent weight change
Drinking habits	Frequency of drinking (including past drinking habits)
Smoking habits	Calculation of the total number of cigarettes smoked
Family history of diabetes	To describe family history of diabetes up to third-degree
	relatives
History about pregnancy	Number of pregnancies, and delivery of babies large for
	their gestational age
2) Information on patient educ	ation, smoking cessation, hypoglycemia
Data Item	Description
Education by dietitians	Dietary energy consumption, protein consumption, salt
	intake recommended by dietitians
Smoking status	The date of smoking cessation
Hypoglycemia	Episodes of hypoglycemia and severe hypoglycemia

requiring medical support				
3) Patient review data, laboratory data, and death record (representative data items)				
Patient review data Body mass index, systolic blood pressure, diastolic blood				
	pressure, eye examination, signs and symptoms of diabetic			
	neuropathy, medication for hyperglycemia, hypertension,			
hyperlipidemia, and anticoagulants.				
Cardiovascular events, psychiatric comorbidities				
Laboratory data	Blood chemistry test, urinalysis, electrocardiography,			
Death and lost to follow-up				
	follow-up			

Results:

Until March 2015, records of 9.097 patients from 5 hospitals and 3 medical clinics were obtained.

Medical records of patients diagnosed as having diabetes and who were visiting either of the three clinics or five hospitals in Japan were registered. Eight thousand, one hundred and thirty records (5,738 men and 2,392 women) obtained between 2005 and 2010 until August 2013, were analyzed [1]. The demographics of this registry clarified that (1) the population of diabetic patients is becoming older (the average age of diabetic men, $62.1 \pm$ 11.9 years old; that of women, 66.7 ± 12.6 years old) (2) fewer women patients are diagnosed through health checkups (22.7%) as having diabetes than men patients (37.0%); (3) ever-smokers are more frequently observed in diabetic patients than in the general population in men aged over 60 and in women aged over 40; (4) 72 % of type 2 diabetic patients become overweight at least once in their life. We next compared the lifestyle characteristics of type 2 diabetic patients who had never been obese (MAXBMI less than 25) and those of type 2 diabetic patients who had been obese at least once [1]. Men who smoked cigarettes were more frequently observed than those who had never been obese (77.0% versus 72.6%, p = 0.017). In contrast, women who smoked cigarettes were more frequently observed than those who had been obese at least once, (17.9% versus 25.6%, p = 0.013) suggesting the likelihood that smoking-associated harm had different effects between men and women patients. Men who drank alcohol more than 4 days per week were more frequently observed in those who had never been obese. As for women, such a relationship was not observed.

2) The records of type 2 diabetic patients in the year of 2009 were examined. Younger age, younger age of onset of diabetes, positive family history of diabetes, female sex, current smokers and obesity were related with poor glycemic control (HbA1c 8.0% or more).

3) The records of 4,042 patients (2,671 men and 1,371 women) visiting either of the two hospitals or one medical clinic in the year of 2009 were followed up until the year of 2013. Among 4,042 patients, 244 patients died, 597 patients moved to other medical institutions, and 416 patients were lost to follow-up. Younger patients were more frequently lost to follow-up than older patients. Patients over 80 years old were most often moved to other medical institutions. During the period, 89 patients died of cancer, 21 of ischemic heart disease, 21 of sudden death, 21 of infectious disease, and 10 of cerebrovascular disease. Among 89 patients who died of cancer, 17 patients had lung cancer, 14 patients had cancer of pancreas, 13 patients had liver cancer, and 5 patients had colorectal cancer.

During the period, 357 cardiovascular events occurred.

	Ischemic heart disease +	Cerebral infarction	Cerebral	
	congestive heart failure		hemorrhage	
Number of cases	200	132	25	
Men:Women	149:51	96:36	19:6	
Number of cases			_	
with histories of	78 (44 cases per 1000	42 (24 cases per	6 (3.3 cases per	
cardiovascular person-years)		1000 person-years)	1000	
disease ($n = 584$)			person-years)	
Number of cases				
without histories of	122 (11.7 cases per 1000	90 (8.7 cases per	19 (2 cases per	
cardiovascular person-years)		1000 person-years)	1000	
disease $(n = 3458)$	3458)		person-years)	

During the period, 164 patients exhibited 50% relative decline in estimated GFR and 76 patients started hemodialysis.

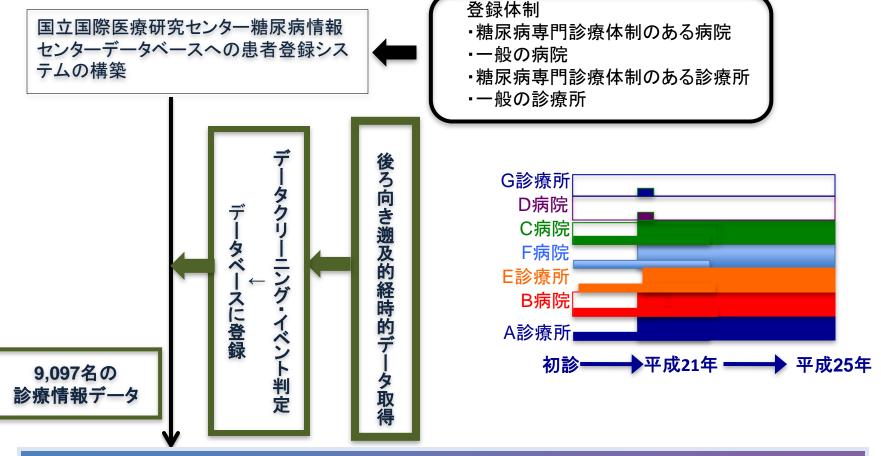
Conclusions:

The data obtained from a large number of patients registered at a combination of hospitals and clinics reflected the present status as well as problems to face with diabetes in Japan.

Reference

1. Yamamoto-Honda R, Takahashi Y, Yamashita S, Mori Y, Yanai H, Mishima S, Kajio H, Handa N, Shimokawa K, Yoshida A, Kitazato H, Shimbo T, Kawazu S, Noda M. Constructing the National Center Diabetes Database. Diabetol Int (2014) 5:234-243 DOI 10.1007/s13340-014-0162

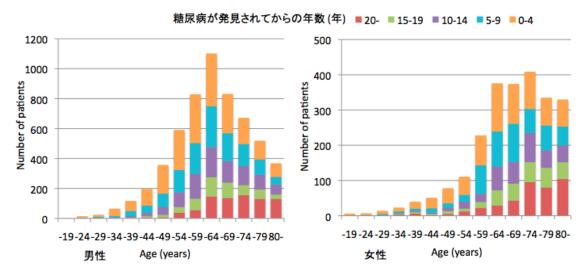
24指104 多様な診療施設グループによる糖尿病患者登録 ーデータベースの構築から臨床情報に基づくイベントリスク予測まで 最終報告

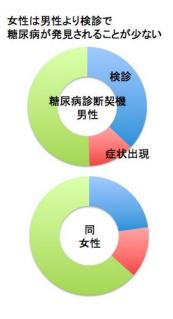


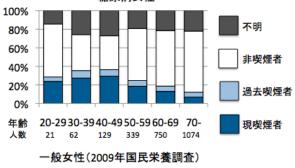
- •平成17年から平成22年までの登録者の人口学的特性等を取り纏めた。
- •心血管リスク因子値、処方薬等の経年変化を調査した。
- ・平成21年登録者を平成25年末まで追跡し、死亡および死因、心血管疾患の発症、eGFRの半減、透析導入についての集計を行った。

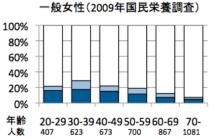
平成17年から平成22年までの登録者の人口学的特性等



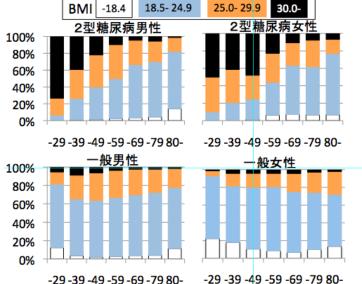




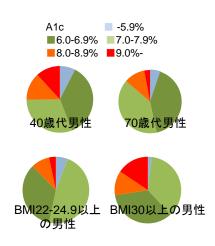




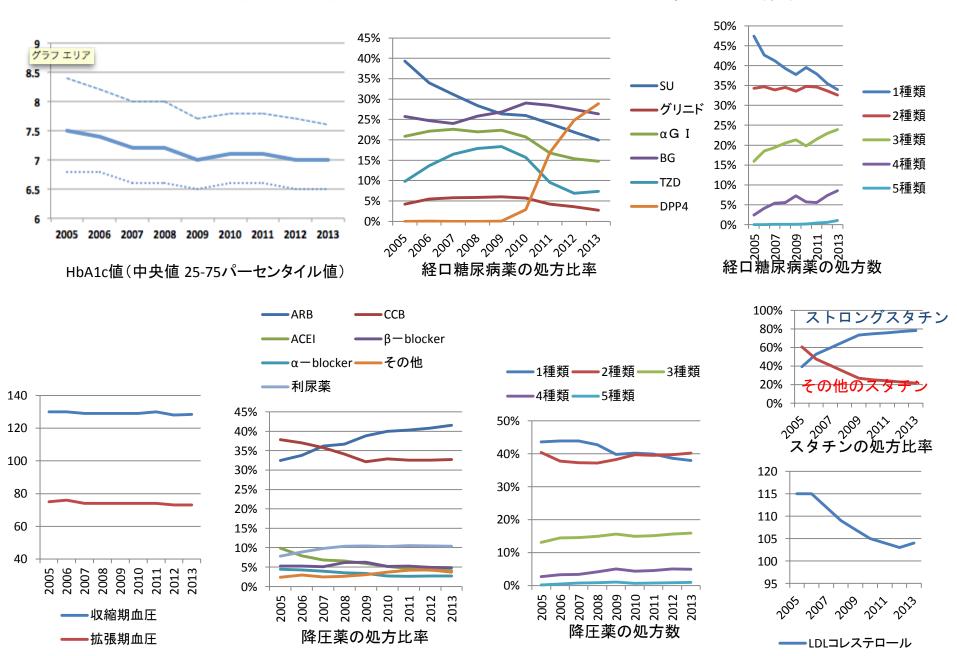
2型糖尿病患者、特に若年患者で高率に肥満を認める



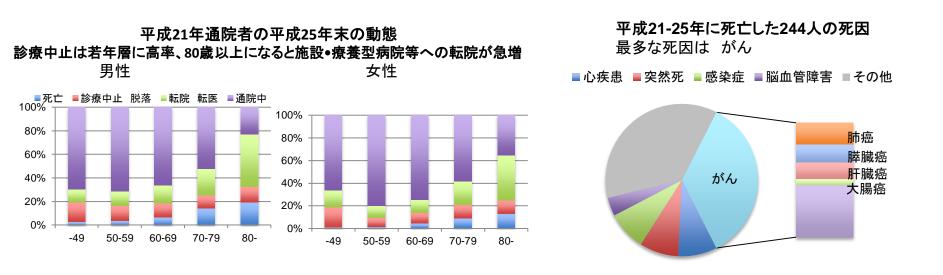
若年者、肥満者に 血糖コントロール不良者が多い

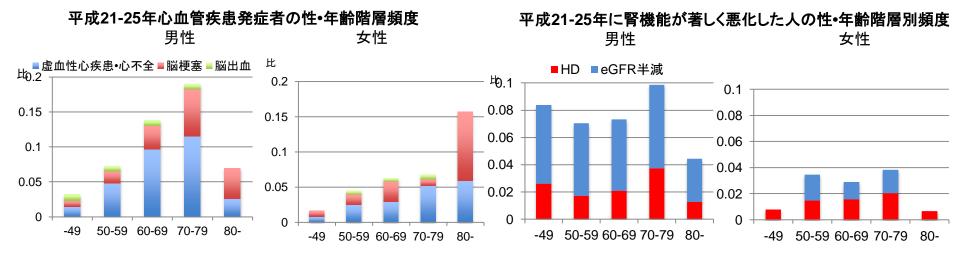


HbA1c値、血圧値、LDLコレステロール値および処方薬の年次推移



平成21年登録者4,042名の追跡調査





研究発表及び特許取得報告について

課題番号: 24否104

主任研究者名: 本田 律子

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
Constructing the National Center Diabetes Da	本田律子 高橋義彦 梶尾裕 野田光彦 他	Diabetol Int	5	2014
The long-term coronary heart disease risk of previously obese patients with type 2 diabetes mellitus.	本田律子 高橋義彦 野田光彦 他	BMC Endocr Disord.	13(1)	2013
Correlations of non-exercise activity thermogenesis to metabolic parameters in Japanese patients with type 2 diabetes.	濱崎秀崇 柳井秀勝 三島智佳 峯山律子 野田光彦 他	Diabetol Metab Syndr	5(1)	2013
Vital Signs, QT Prolongation, and Newly Diagnosed Cardiovascular Disease during Severe Hypoglycemia in Type 1 and Type 2 Diabetic Patients.	辻本哲郎 本田律子 木村昭夫 野田光彦 他	Diabetes Care	37(1)	2014
Seasonal Variations of Severe Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus, Type 2 Diabetes Mellitus, and Non-diabetes Mellitus: Clinical Analysis of 578 Hypoglycemia Cases.	辻本哲郎 本田律子 木村昭夫 野田光彦 他	Medicine (Baltimore).	93(23)	2014
Prediction of response to GLP-1 receptor agonist therapy in Japanese patients with type 2 diabetes.	今井健二郎 辻本哲郎 後藤温 本田律子 野田光彦 他	Diabetol Metab Syndr	6(1)	2014
Improvement of both fasting and postprandial glycemic control by the two-step addition of miglitol and mitiglinide to basal insulin therapy: a pilot study.	井花庸子 辻本哲郎 本田律子 野田光彦 他	Diabetol Metab Syndr	6(1)	2014
A newer conversion equation for the correlation between HbA1c and glycated albumin.	井上かをり 辻本哲郎 本田律子 野田光彦 他	Endocr J	61(6)	2014
Clinical conditions during severe hypoglycemia in patients with diabetes.	辻本哲郎 本田律子	Diabetol Int	5(2)	2014

研究発表及び特許取得報告について

Comparison of characteristics and healing course of diabetic foot ulcers by etiological classification: neuropathic, ischemic, and neuro-ischemic type.	四津里英 原久 男 福田尚司 藤谷順子 本田律子 本田経裕 軽尾光光 野田光毅 他	J Diabetes Complic	28(4)	2014
Prediction of 90-day mortality in patients without diabetes by severe hypoglycemia: blood glucose level as a novel marker of severity of underlying disease.	辻本哲郎 本田律子 木村昭夫 野田光彦 他	Acta Diabetol.	52(2)	2015
High risk of abnormal QT prolongation in the early morning in diabetic and non-diabetic patients with severe hypoglycemia.	辻本哲郎 本田律子 木村昭夫 野田光彦 他	Ann Med	47(3)	2015

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
糖尿病患者のデータ収集と分析	本田律子 高橋義彦 梶尾裕 野田光彦 他	第56回日本糖尿病 学会年次学術集会	熊本市	2013年5月
80歳以上の高齢糖尿病患者における当院の糖 尿病治療薬の処方実態とHbA1c, 2009年と2011 年の比較		第56回日本糖尿病 学会年次学術集会	熊本市	2013年5月
グリコアルブミンとHbA1cの関係に影響を与 える因子についての探索的検討	井上かをり 辻本哲郎 本田律子 野田光彦 他	第56回日本糖尿病 学会年次学術集会	熊本市	2013年5月
重症低血糖時の危機的状況と臨床経過	辻本哲郎 本田律子 野田光彦 他	第56回日本糖尿病 学会年次学術集会	熊本市	2013年5月
糖尿病患者のデータ収集と分析	本田律子 高橋義彦 梶尾裕 野田光彦 他	第56回日本糖尿病 学会年次学術集会	熊本市	2013年5月
糖尿病患者のデータ収集と分析(第2報)	本田律子 高橋義彦 梶尾裕 野田光彦 他	第57回日本糖尿病 学会年次学術集会	大阪市	2014年5月
糖尿病患者のデータ収集と分析(第3報)	本田律子 高橋義彦 梶尾裕 野田光彦 他	第58回日本糖尿病 学会年次学術集会	下関市	2015年5月

研究発表及び特許取得報告について

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
第20回糖尿病診療最新の動向 糖尿病診療の 検査と機器	本田律子	トラストシティ カンファレンス・ 仙台	仙台市	2012年7月8日
第26回糖尿病診療最新の動向 糖尿病診療の 検査と機器	本田律子	JA長野県ビルアク ティホール	長野市	2013年7月7日
生活習慣病をめぐる最近の話題と課題	本田律子	日本女子大学成瀬 記念講堂	東京都文京区	2014年6月14日
第31回糖尿病診療最新の動向 糖尿病診療の検査と機器	本田律子	高崎市総合保健センター	高崎市	2014年7月27日
糖尿病学の進歩一低血糖をめぐる最近の話題	本田律子 辻本哲郎 後藤温	岡山コンベンショ ンホール	岡山市	2015年2月20日

特許取得状況について ※出願申請中のものは()記載のこと

発明名称	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
該当なし			

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。 ※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと。