





学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 甲 第1385号	氏 名	山 下 康 也
論文審査担当者	(主査) 北里大学教授 成川 衛 (副査) 北里大学教授 厚田 幸一郎 (副査) 北里大学教授 尾鳥 勝也 (副査) 北里大学教授 松原 肇	   	
<p>〔論文題目〕</p> <p>2 型糖尿病患者の冠動脈性心疾患発症率予測式の開発と検証</p> <p>〔論文審査結果の要旨〕</p> <p>糖尿病合併症の発症率を予測するリスクエンジンとして、国内では、2012 年に開発された JJ リスクエンジンがある。これは、糖尿病合併症のない患者データを用いて開発され、日本人の糖尿病合併症を、海外のリスクエンジンよりも正確に予測する。しかし、内部検証のみ実施されており、外部検証が実施されていないという課題が残されていた。</p> <p>一方、2010 年以降、低血糖が冠動脈性心疾患（CHD）発症のリスク因子であることが報告され、低血糖の危険性が認知されてきた。これに伴い、2013 年に『熊本宣言 2013』が発表されて以降、糖尿病治療方針は低血糖予防を重視する方針へと変化した。しかし、JJ リスクエンジンは、この治療方針が考慮されていないため予測精度の低下が考えられる。そこで山下氏は、JJ リスクエンジンの外部検証を実施し、糖尿病合併症のうち CHD 発症率の予測精度向上を目指して、新たな予測式開発を行った。</p> <p>まず、2013 年 1 月～12 月に北里大学北里研究所病院（以下、当院）を受診し、その後 2018 年までの 5 年間、継続的に治療が行われていた 2 型糖尿病患者を対象とし、JJ リスクエンジンの外部検証を行った。その結果、全ての合併症発症について実測値と予測値に有意差が認められ、合併症発症率を正しく予測出来なかったことが明らかとなった。</p> <p>そこで、低血糖予防を重視する方針の下で治療を受けている当院の患者層に適した、より正確な新しい予測式を開発するとともに、北里大学病院（以下、大学病院）の患者データを用いて、開発した予測式の外部検証を行った。</p> <p>2013 年 1 月～12 月に当院あるいは大学病院を受診し、その後 2018 年までの 5 年間、継続</p>			

的に治療が行われていた2型糖尿病患者を対象とし、5年間の診療録から各種検査値、薬歴、CHD発症の有無などを後方視的に抽出した。本研究は、5年間のCHD発症の有無を調査しているため、Cox比例ハザードモデルを使用し、当院の患者データを用いて予測式を開発し、大学病院の患者データを用いて開発した予測式の外部検証を行った。

変数として、今回抽出した患者データから、スルホニル尿素薬（SU薬）とインスリン製剤のどちらか一方でも使用した患者を medicine 使用者（『1』）とし、CHD発症率予測式

$$\lambda_5 = 0.01 \times \exp \{ 1.39 \times \text{medicine} (0, 1) \} \quad \dots \quad \text{K - medicine の式 Ver.1}$$

を開発し、大学病院の患者データを用いて外部検証を行った。

当院の患者データで予測式を開発した結果、C統計量は0.734、較正は $p > 0.05$ となり、実測値と予測値に有意差は認められなかった。一方、大学病院の患者のデータを使用した外部検証では、C統計量は0.809、較正は $p < 0.05$ となり、実測値と予測値に有意差が認められた。この原因として、先行研究より、リスクファクターの外れ値が予測精度に影響を及ぼすことが考えられた。そこで、外れ値による予測精度への影響を少なくするために、箱ひげ図による外れ値検定を行い、当院および大学病院の外れ値を除外したデータを用いて、『K - medicine の式 Ver.1』の改良・外部検証を試みた。外れ値除外後の変数の解析においても medicine が変数として採択されたため、

$$\lambda_5 = 0.01 \times \exp \{ 1.73 \times \text{medicine} (0, 1) \} \quad \dots \quad \text{K - medicine の式 Ver.2}$$

を開発した。

当院の外れ値除外済データで予測式を改良し、予測精度を検証した結果、C統計量は0.644、較正は $p > 0.05$ となり、実測値と予測値に有意差は認められなかった。さらに、大学病院の外れ値除外済データで外部検証を行った結果、C統計量は0.750、較正は $p > 0.05$ となり、実測値と予測値に有意差は認められなかった。

本予測式開発の過程から、低血糖リスクの高い糖尿病治療薬（SU薬、インスリン製剤）使用の有無が、2型糖尿病合併症としてのCHD発症に影響を及ぼすことが明らかとなった。

今回開発した『K - medicine の式 Ver.2』は糖尿病治療薬を変数とした、日本のみならず世界初の予測式であり、本予測式は、2型糖尿病患者のCHD発症予測に有用であると考えられる。さらに、本研究の過程で組み立てたスキーム、そして、Cox比例ハザードモデルを使用することで、理論的にはCHD以外の2型糖尿病合併症の予測式も開発可能である。

本研究は北里大学北里研究所病院研究倫理委員会の承認を得て実施している。

山下氏の研究成果は、糖尿病治療薬を変数とした、日本のみならず世界初の予測式であり、英文雑誌（BMC Research Notes）に原著論文として投稿・受理されている（2報）。

以上の研究成果は、今後のより安全な糖尿病の薬物療法に貢献することが期待され、博士（薬学）の学位授与に値すると判断し、学位審査を合格と判定した。

以上