

# 学位論文内容要旨

薬学研究科 薬学専攻 薬物治療学Ⅲ

山下 康也

## 【題目】

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

## 【背景】

糖尿病合併症の発症率を予測するリスクエンジンがいくつか開発されている。国内では、2012 年に開発された Japan Diabetes Complications Study(JDCS) / The Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial (J-EDIT) リスクエンジン (JJ リスクエンジン) がある。これは、各患者の病態等に応じた、将来 (1~10 年後) の合併症発症率を計算するアルゴリズムであり、診療の個別化に役立つことが期待されている。日本で行われた大規模臨床研究である JDCS と J-EDIT に参加した日本糖尿病学会認定教育施設の糖尿病合併症のない患者データを用いて開発され、日本人では、海外のリスクエンジンよりも JJ リスクエンジンの方がマクロおよびミクロ血管の合併症を正確に予測し、リスク分類や健康経済シミュレーションに役立つ情報を提供できると期待されているが、外部検証が実施されていない問題が残されていた。

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、国内では KUMAMOTO Study により検証が行われ、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。

## ＜研究 1＞ JJ リスクエンジンの外部検証

### 【目的】

日本糖尿病学会認定教育施設である北里大学北里研究所病院 (以下、当院) で、低血糖予防を重視する方針の下で治療を受けている 2 型糖尿病患者データを用いて、JJ リスクエンジンの外部検証を行う。

### 【方法】

**選択基準：**2013 年 1 月～12 月に当院を受診し、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、5 年間の診療録から合併症発症の有無を後方視的に抽出した。

**統計解析：**本研究の統計解析は、EZR ver. 1.42\*を用い、有意水準 5%とした。

\*:EZR on R commander (programmed by Y.Kanda) version 1.42

**判別と較正：**判別は、ROC 曲線をもとに算出した C 統計量を予測能の判断基準とした。較正は、ホスマーレメシヨウ検定によって算出した有意確率を、予測能の判断基準とした。また、有意水準を 5%未満に設定した。

**外部検証：**それぞれの患者の合併症発症率は、JJ リスクエンジンのウェブアプリケーションに患者データを入力・算出し、外部検証を行った。

### 【結果】

対象者は、484 名であった。

今回主眼を置いた CHD と、その他の合併症発症についても実測値と予測値に有意差が認められた。

他の合併症についても実測値と予測値に有意差が認められた。

Table 1 患者背景

全数 (n=484)			
性別(男/女) (人)	329/155	喫煙(有/無) (人)	71/413
2013年時点の年齢	64±11	糖尿病罹病期間(年)	11.8±8.3
身長 (cm)	164.2±8.6	HbA1c (NGSP, %)	7.2±3.0
体重 (kg)	67.1±13.7	収縮期血圧(mmHg)	125.2±13.3
単純糖尿病網膜症の有無(有/無) (人)	30/454	総コレステロール(mg/dL)	188.8±30.4
心房細動(有/無) (人)	7/477	HDLコレステロール(mg/dL)	63.4±17.4
運動習慣(有/無) (人)	67/417	尿アルブミン(mg/gCr)	22.2±27.8
平均値±標準偏差			

Table 2 CHD発症の実測値とJJリスクエンジンによる予測値

		n	実測値 (O) (人) (%; 95% CI)	予測値 (P) (人)	O/P比	判別; C統計量 (95% CI)	校正
CHD	全数	484	15 (3.1; 1.7-5.1)	6.99	2.14	0.588 (0.453-0.724)	p < 0.05

## 【考察】

Table2の結果より、JJリスクエンジンは糖尿病合併症発症率を正しく予測出来ていないことが判明した。特に、JJリスクエンジンがCHD発症リスクを正しく予測出来なかったことは、糖尿病治療薬による低血糖頻度が少なくなったことが要因の一つとして推察される。

## ＜研究2＞『K - medicine の式』の開発

### 【目的】

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合った、より正確な新しい予測式を開発するとともに、当院と同様に日本糖尿病学会認定教育施設である北里大学病院（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う。

### 【方法】

**選択基準：**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CHD発症の有無を後方視的に抽出した。また、予測式開発には当院、外部検証には大学病院の患者データを用いた。

**統計解析：**本研究の統計解析はEZR ver. 1.42を用い、有意水準5%とした。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、予測式を開発した。続いて、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。

**CHD発症率予測式の変数の設定と検討方法：**今回抽出した患者データから、全ての変数を二値データで表したCHD発症率予測式の開発を行った。

外部検証：開発した『K - medicine の式』を、大学病院の患者データを用いて、外部検証を行った。

## 【結果】

Table 3 患者背景

	北里大学北里研究所病院 全数 (n=572)	北里大学病院 全数 (n=285)
性別(男/女)(人)	384/188	169/116
2013年時点の年齢	64.5±10.5	62.3±12.4
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.0±4.3	25.9±4.8
単純糖尿病網膜症の有無(有/無)(人)	46/526	81/204
心房細動(有/無)(人)	10/562	9/276
運動習慣(有/無)(人)	91/481	17/268
喫煙(有/無)(人)	84/488	41/244
糖尿病罹病期間(年)	12.0±8.3	13.1±10.9
HbA1c (NGSP, %)	7.3±2.8	8.1±1.8
収縮期血圧(mmHg)	126±14	132±15
総コレステロール(mg/dL)	189±31	198±37
HDLコレステロール(mg/dL)	63±17	58±16
LDL コレステロール(mg/dL)	107.4±26	—
尿アルブミン(mg/gCr)	66±245	186±593
SU薬・インスリン製剤使用の有無(有/無)(人)	338/234	195/90
SU薬使用の有無(有/無)(人)	252/320	67/218
インスリン製剤使用の有無(有/無)(人)	104/468	131/154

平均値±標準偏差

対象者は、当院は 572 名、大学病院は 285 名であった。

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は medicine 使用者とした。Table 3 の変数のうち、medicine のみを変数として採択し、下記予測式を作成した。

『K - medicine の式』

$$\lambda_t = \lambda_{0(t)} \times \exp \{ \beta \times \text{medicine} (0, 1) \}$$

$\lambda_t$  : 時間 t までの発症率,  $\lambda_{0(t)}$  : 時間 t に対するベースラインハザード,  $\beta$  : 偏回帰係数,  
 $\text{medicine} (0, 1)$  : 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は 1、どちらも使用していない患者は 0

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

$\lambda_5$  : 5 年後の発症率,  $\lambda_{0,5}$  : 5 年後のベースラインハザード,  $\text{medicine} (0, 1)$  : 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は 1、どちらも使用していない患者は 0

当院の患者のデータで予測式を作成した結果、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。

Table 4 予測式開発と予測式の外部検証

	n	$\beta$	ハザードリスク	判別 ; C統計量 (95% CI)	校正
当院	572	1.39	4.0 (1.2 - 13.7)	0.734 (0.630-0.839)	0.29
大学病院	285	-	-	0.809 (0.721-0.897)	0.01

**【考察】**

当院の5年後のCHD発症率を予測する『K - medicineの式 Ver.1』を開発した。しかし、大学病院の患者データを用いて外部検証したところ、CHD発症率が正しく予測されていないことが判明した。この原因として、先行研究で報告されている通り、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る。

**＜研究3＞『K - medicineの式の改良』****【目的】**

外れ値除外後の当院および大学病院の2型糖尿病患者データを用いて、研究2で開発した『K - medicineの式 Ver.1』の改良を行う。

**【方法】**

**箱ひげ図による外れ値検定：**各リスクファクターの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った。年齢、BMI、総コレステロール、HDL コレステロール、尿アルブミン値の箱ひげ図を作成し、上側四分位点(Q3)と下側四分位点(Q1)を求め、 $Q1-(Q3-Q1) \sim Q3+(Q3-Q1)$ の範囲より逸脱した値を外れ値とした。外れ値を除外したデータを用いて全ての変数を二値データで表し、CHD発症率予測式の開発を試みた。

**外部検証：**外れ値除外後の当院の患者データを用いて改良した式を、外れ値除外後の大学病院の患者データを用いて、外部検証を行った。

**【結果】**

当院の患者データに外れ値検定を行った結果、外れ値除外後の当院の解析対象患者は452名となった。本研究は当院の患者データを用いたCHD発症率予測式を開発することが目的であるため、大学病院の外れ値の除外は、当院の外れ値の結果を適用した。大学病院の外れ値除外後の解析対象患者は201名となった。

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。改良した予測式は以下の通りである。

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

当院の外れ値除外済データ452人で予測式を改良し、予測精度を検証した結果、C統計量は0.644、校正は $p > 0.05$ となり、実測値と予測値に有意差は認められなかった。大学病院の外れ値除外済データ201人で外部検証を行った結果、C統計量は0.750、校正は $p > 0.05$ となり、実測値と予測値に有意差は認められなかった。

Table 5 外れ値検定後のデータを用いた、予測式改良と検証

	n	$\beta$	ハザードリスク	判別 ; C統計量 (95% CI)	校正
当院	452	1.73	5.6 (1.3 - 24.8)	0.644 (0.523-0.758)	0.97
大学病院	201	-	-	0.750 (0.651-0.849)	0.32

### 【考察】

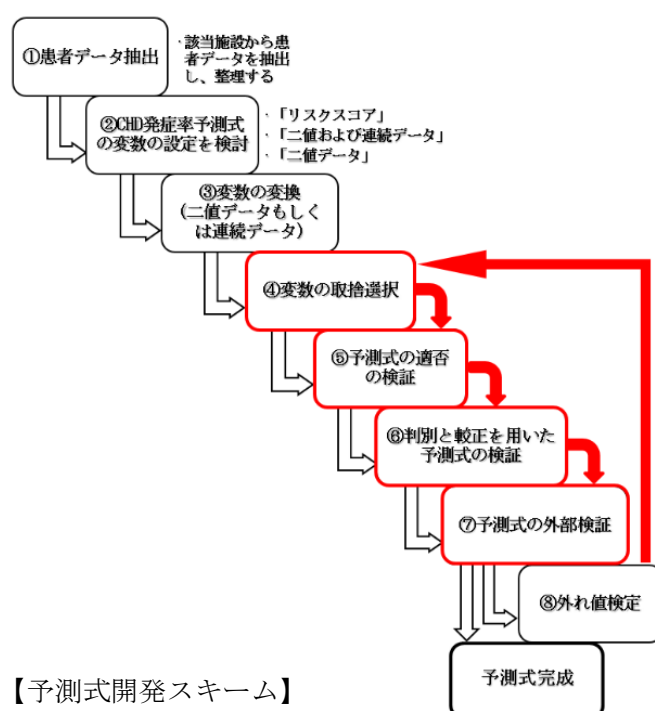
外れ値除外後の当院の患者データを用いて、SU薬もしくはインスリン製剤使用の有無である medicine を変数とした『K - medicine の式 Ver.2』を開発し、外部検証により予測精度の確認ができた。ただし、本予測式適応は年齢やBMI等の外れ値データの除外を条件とした。

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発症予防に、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、日本糖尿病学会認定教育施設以外の施設ごとの患者層に合った予測式が作成可能である。

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。



以上