

平成30年6月5日現在

機関番号：13101

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2016～2017

課題番号：16H06808

研究課題名（和文）巨大レセプトデータベースを使用した健康寿命延伸支援ツールの開発

研究課題名（英文）Big data applications for the prevention of non-communicable diseases

研究代表者

藤原 和哉（Fujihara, Kazuya）

新潟大学・医歯学総合研究科・特任准教授

研究者番号：10779341

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,300,000円

研究成果の概要（和文）：健診結果と診療報酬明細書（レセプト）の結果を組み合わせ、約20万人からなる医療ビッグデータを構築した。そのデータベースを詳細に検討することで、働き盛り世代男性において耐糖能障害、糖尿病が冠動脈疾患に大きな影響を及ぼすこと、また、耐糖能に関わらず、代謝異常（高血圧・脂質異常）が肥満とは独立して冠動脈疾患へ大きな影響を及ぼすことを明らかとした。

研究成果の概要（英文）：We analyzed data using a nationwide claim-based database in Japan consisting of approximately 3,000,000 people who belong to a health insurance provider. We evaluated the impact of prediabetes and diabetes on the development to CAD in Japanese men. Although diabetes was found to be associated with a 2-4 fold increased risk of CAD, our findings indicate that this consensus among diabetes specialists was limited to patients over 40 years of age. This study showed that diabetes confers about a 20-fold excess risk for CAD, independently from other conventional risk factors in men aged 31-40 years. Also, we showed that a metabolically unhealthy state can associate with CAD independently of obesity across all glucose tolerance stages.

研究分野：生活習慣病 医療ビッグデータ レセプト

キーワード：医療ビッグデータ データサイエンス レセプト 糖尿病 代謝異常 冠動脈疾患

1. 研究開始当初の背景

糖尿病・非糖尿患者に関わらず、心筋梗塞、脳卒中、血液透析、骨折、認知症により患者の生活の質は著しく低下する。さらに糖尿病患者ではそれらに加え、糖尿病網膜症による視力低下や失明、糖尿病腎症による透析、下肢切断の糖尿病特有の疾患もまた患者の生活の質の低下にとって重要な問題となる。現在の医療現場では、上記の重症イベントの発症後に包括的な介入を行うことが主流であるが、それらはいくまで対症療法に過ぎず、事前に重大なイベントを発症する可能性が高い対象を特定することができれば、早期介入と健康寿命の延伸につながることは明白である。そこで、上述の重症合併症の進展に寄与する因子を明らかとすることができれば、健康寿命の延伸の妨げとなる重症疾患発症の抑制に重点的に管理が必要な対象が明らかとすることができる。

2. 研究の目的

本研究では、セレプト(診療報酬明細書)から得られる情報を活用し、独自システムを用いた診療内容の医学的評価を通じて明らかにすることで、日本人における冠動脈疾患のリスクを同定する。

3. 研究の方法

(1) 勤労世代男性における耐糖能の冠動脈疾患発症への影響の検討

対象は2008年4月から2012年3月に診療報酬明細書(レセプト)データベースに登録され、3年以上追跡可能であった心血管疾患の既往のない31-60歳の男性111621名。健診結果とレセプトデータから耐糖能を分類し、ICDコード、診療内容から冠動脈疾患を特定した。耐糖能(正常耐糖能、前糖尿病、糖尿病)が冠動脈疾患発症に与える影響を既存のリスク因子を調整したCox比例ハザードモデルで、31-40歳、41-50歳、51-60歳の年齢群別に解析した。

(2) 耐糖能及び肥満の有無別にみた代謝異常が冠動脈疾患発症に及ぼす影響の検討

同コホートを用い、心血管疾患の既往のない18-72歳の男性123746名(正常耐糖能72047人、耐糖能障害39633人、糖尿病12066人)を対象とした。特定健診の結果とレセプトデータから、耐糖能を、正常耐糖能、耐糖能障害、糖尿病の3つに分類し、ICD-10コード、診療内容の詳細な検討から、冠動脈疾患の発症を同定した。正常耐糖能、耐糖能障害、糖尿病の各耐糖能において、それぞれ肥満(BMI 25 kg/m²)と代謝異常(高血圧、脂質異常症の1つ以上を有する)の組み合わせから対象を4群に分類し、各群における冠動脈疾患発症のリスクを既存のリスク因子を調整したCox比例ハザードモデルで解析した。

4. 研究成果

(1) 勤労世代男性における耐糖能の冠動脈疾患発症への影響の検討

約11万のデータ解析を通じて、30代の糖尿病男性では、同年代の血糖正常男性の約20倍虚血性心疾患を発症しやすく、そのリスクは血糖正常の50歳代男性に匹敵し、加齢換算で20年分に相当することを明らかとした(表1, 図1)。また30代男性では、糖尿病のみならず、耐糖能障害者においても、同年代の血糖正常者と比較すると2.9倍冠動脈疾患を発症しやすく、40代・50代と比べて耐糖能障害であることの悪影響が強いことを明らかとした(表1)。

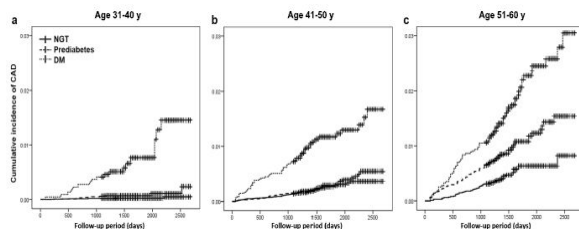
表1

Cox regression analysis of variables for the incidence of coronary artery disease (CAD) according to age category in Japanese men.

	All age groups		Age 31-40 years		Age 41-50 years		Age 51-60 years	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
BMI, 5 kg/m ² increase	0.91 (0.80-1.05)	0.20	0.87 (0.57-1.33)	0.52	1.06 (0.85-1.32)	0.62	1.10 (0.89-1.36)	0.37
SBP, 10 mmHg increase	1.27 (1.20-1.34)	<0.01	1.41 (1.15-1.73)	<0.01	1.13 (1.02-1.25)	0.02	1.23 (1.14-1.33)	<0.01
LDL-C, 1 mmol/L increase	1.69 (1.52-1.88)	<0.01	1.94 (1.38-2.72)	<0.01	1.90 (1.61-2.25)	<0.01	1.47 (1.26-1.71)	<0.01
HDL-C, 1 mmol/L increase	0.34 (0.24-0.47)	<0.01	0.39 (0.11-1.42)	0.16	0.26 (0.15-0.46)	<0.01	0.37 (0.24-0.57)	<0.01
Current smoker	1.58 (1.30-1.91)	<0.01	2.89 (1.04-8.89)	0.03	2.20 (1.60-3.03)	<0.01	1.36 (1.05-1.77)	0.02
Glucose tolerance category								
Normal glucose tolerance	Reference		Reference		Reference		Reference	
Prediabetes	1.74 (1.38-2.23)	<0.01	2.89 (1.02-8.19)	0.046	0.88 (0.61-1.28)	0.52	1.62 (1.16-2.32)	<0.01
Diabetes	4.37 (3.39-5.65)	<0.01	17.3 (6.36-47.0)	<0.01	2.74 (1.85-4.05)	<0.01	2.47 (1.69-3.59)	<0.01
Glucose tolerance category (Age 31-40 years)								
Normal glucose tolerance	Reference		Reference		Reference		Reference	
Prediabetes	3.03 (1.08-8.53)	0.04	8.26 (3.54-19.3)	<0.01	30.8 (13.5-70.4)	<0.01	46.7 (20.3-107.3)	<0.01
Diabetes	18.2 (7.15-46.4)	<0.01	25.4 (10.9-59.2)	<0.01	46.7 (20.3-107.3)	<0.01	46.7 (20.3-107.3)	<0.01

All CAD variables adjusted for BMI, SBP, LDL-C, HDL-C, smoking status and glucose tolerance category.
HR: hazard ratio; BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; LDL-C, HDL-C: low-density lipoprotein/high-density lipoprotein cholesterol.

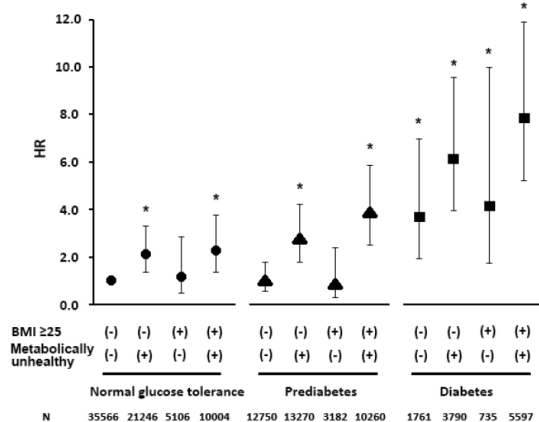
図1



(2) 耐糖能及び肥満の有無別にみた代謝異常が冠動脈疾患発症に及ぼす影響の検討

(1)と同じデータベースを用い、耐糖能毎に肥満と代謝異常が冠動脈疾患発症へ及ぼす影響を検討した。その結果、いずれの耐糖能においても、肥満単独では冠動脈疾患のリスクを上昇させないことが明らかとなった(図1)。一方で、肥満の有無に関わらず、代謝異常(高血圧や脂質異常症のうち1つ以上のリスクを有する)を伴う者は、そうでない者と比較して、いずれの耐糖能においても冠動脈疾患リスクが約2-3倍上昇することが明らかとなった(図1)。また、代謝異常をもつ肥満耐糖能障害者の冠動脈疾患発症のリスクは、代謝異常をもたない非肥満正常血糖者の4倍であり、それは、代謝異常をもたない非糖尿病患者と同等であった(図1)。本結果から、耐糖能障害では冠動脈疾患リスクの上昇が示されているが、代謝異常が大きな影響を及ぼしている可能性があると考えられた。

図 1



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 8 件)

全て査読有

Fujihara K, Sone H. Cardiovascular Disease in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Vasc Dis* 2018; 11: 2-14.

Fujihara K, Matsubayashi Y, Yamamoto M, Osawa T, Ishizawa M, Kaneko M, Matsunaga S, Kato K, Seida Y, Yamanaka N, Kodama S, Sone H. Impact of Body Mass Index and Metabolic Phenotypes on Coronary Artery Disease According to Glucose Tolerance Status. *Diabetes Metab* 2017; 43: 543-6.

Fujihara K, Igarashi R, Yamamoto M, Ishizawa M, Matsubayashi Y, Matsunaga S, Kato K, Ito C, Koishi M, Yamanaka N, Kodama S, Sone H. Impact of glucose tolerance status on development of coronary artery disease among working-age men. *Diabetes Metab* 2017; 43: 261-4.

Fujihara K, Igarashi R, Matsunaga S, Matsubayashi Y, Yamada T, Yokoyama H, Tanaka S, Shimano H, Maegawa H, Yamazaki K, Kawai K, Sone H. Comparison of baseline characteristics and clinical course in Japanese patients with type 2 diabetes among whom different types of oral hypoglycemic agents were chosen by diabetes. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e6122.

Morikawa SY, Fujihara K, Hatta M, Osawa T, Ishizawa M, Yamamoto M, Furukawa K, Ishiguro H, Matsunaga S, Ogawa Y, Shimano H, Sone H. Relationships among cardiorespiratory fitness, muscular fitness, and cardiometabolic risk factors in Japanese adolescents: Niigata screening for and

preventing the development of non-communicable disease study-Agano (NICE EVIDENCE Study-Agano) 2. *Pediatr Diabetes*. 2017 In press. doi: 10.1111/vedi.12623.

Fujihara K, Hanyu O, Heianza Y, Suzuki A, Yamada T, Yokoyama H, Tanaka S, Yagyu H, Shimano H, Kashiwagi A, Yamazaki K, Kawai K, Sone H. 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* 2016; 7: 260-9.

Igarashi R, Fujihara K, Heianza Y, Ishizawa M, Kodama S, Saito K, Hara S, Hanyu O, Honda R, Tsuji H, Arase Y, Sone H. Impact of individual components and their combinations within a family history of hypertension on the incidence of hypertension: Toranomon hospital health management center study 22. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4564.

Kodama S, Fujihara K, et al. Quantitative assessment of genetic testing for type 2 diabetes mellitus based on findings of genome-wide association studies. *Ann Epidemiol* 2016; 26: 816-8. e6.

[学会発表](計 23 件)

藤原和哉、羽入修、松永佐澄志、松林泰弘、鈴木亜希子、山田貴穂、横山宏樹、島野仁、前川聡、山崎勝也、川井紘一、曾根博仁、JDDM データマネジメント研究会. わが国の糖尿病専門医の薬物療法における処方と患者背景の解析(第 2 報). 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2016.5.19 (京都)

Yoshizawa S, Fujihara K, Heianza Y, Tsuruta M, Kato K, Matsunaga S, Kodama S, Hanyu O, Kawai K, Kurihara K, Maekawa S, Sone H. Association of Physical Activity and Neighborhood Environment in Japanese Patients with Type 2 Diabetes: An Observational Study in Multiple Institutes across Japan (JDDM). 76th American Diabetes Association Scientific Sessions (ADA). 2016.6.10 (New Orleans, USA)

Igarashi R, Fujihara K, Heianza Y, Ishizawa M, Tsuruta M, Hatta M, Yoshizawa S, Horikawa C, Matsunaga S, Hanyu O, Kodama S, Sato K, Kato K, Sone H. Body Mass Index (BMI), Waist Circumference (WC) and Waist Height Ratio (WHtR) Cutoff Values, and the Impact of Their Combinations on Future Diabetes among Japanese Individuals. 76th American Diabetes Association Scientific Sessions (ADA). 2016.6.10 (New

Orleans, USA)

Fujihara K, Yamanaka N, Nishikino R, Yamamoto M, Matsubayashi Y, Matsunaga S, Yamada T, Ishiguro H, Horikawa C, Ishizawa M, Ohara N, Kato K, Sone H. Impact of glucose tolerance status on development of coronary artery disease among working aged men in Japan. European Association for the Study of Diabetes(EASD). 2016.9.13(Munich, Germany)

山本正彦、藤原和哉、五十嵐理沙、石澤正博、松林泰弘、松永佐澄志、伊藤知恵、錦野理絵、山中菜詩、児玉暁、曾根博仁。糖尿病重症視力障害発症とHbA1cの関連性についての検討。第22回日本糖尿病眼学会総会。2016.10.7(仙台)

藤原和哉、五十嵐理沙、山本正彦、石澤正博、松林泰弘、松永佐澄志、加藤公則、伊藤知恵、小石美恵子、山中菜詩、児玉暁、曾根博仁。働き盛り世代男性における耐糖能の冠動脈疾患発症への影響の検討。第51回日本成人病(生活習慣病)学会。2017.1.14(東京)

藤原和哉、山本正彦、石澤正博、松林泰弘、松永佐澄志、山田貴穂、加藤公則、伊藤知恵、小石美恵子、山中菜詩、曾根博仁。勤労世代男性における耐糖能の冠動脈疾患発症への影響の検討。第90回日本内分泌学会学術総会。2017.4.20(京都)

藤原和哉、五十嵐理沙、松永佐澄志、松林泰弘、山田貴穂、横山宏樹、田中司朗、島野仁、前川聡、山崎勝也、川井紘一、曾根博仁。糖尿病データマネジメント研究会。わが国の糖尿病専門医の薬物療法における処方と患者背景の解析(第3報)。第60回日本糖尿病学会年次学術集会。2017.5.18(名古屋)

山本正彦、藤原和哉、伊藤知恵、錦野理絵、山中菜詩、児玉暁、長谷部日、田中司朗、曾根博仁。糖尿病に起因する重症視力障害発症のリスク検討およびHbA1cの閾値に関する検討。第60回日本糖尿病学会年次学術集会。2017.5.18(名古屋)

古谷篤、藤原和哉、五十嵐理沙、山本正彦、石澤正博、松林泰弘、松永佐澄志、加藤公則、伊藤知恵、小石美恵子、山中菜詩、児玉暁、曾根博仁。耐糖能別にみた収縮期血圧が透析導入に及ぼす影響の検討。第60回日本糖尿病学会年次学術集会。2017.5.18(名古屋)

大澤妙子、山本正彦、石澤正博、松林泰弘、松永佐澄志、藤原和哉、山田貴穂、小石美恵子、伊藤知恵、山中菜詩、児玉暁、加藤公則、曾根博仁。糖尿病患者における透析導入のリスク因子の検討。第60回日本糖尿病学会年次学術集会。2017.5.18(名古屋)

五十嵐理沙、藤原和哉、治田麻理子、押鐘芳恵、松林泰弘、齋藤和美、児玉暁、本田律子、荒瀬康司、曾根博仁。糖尿病の詳細な家族歴が2型糖尿病発症リスクに与える影響の

定量的検討。第60回日本糖尿病学会年次学術集会。2017.5.18(名古屋)

武田安永、堀川千嘉、鶴田恵、藤原和哉、由澤咲子、五十嵐理沙、治田麻理子、石井大、加藤光敏、横山宏樹、栗原義夫、宮澤一裕、岩崎皓一、川井紘一、朝長修、屋宜宣治、前川聡、曾根博仁。糖尿病専門医の治療を受ける2型糖尿病患者の食事摂取状態の実態と時代的変遷~JDDMによる報告~(第二報)。第60回日本糖尿病学会年次学術集会。2017.5.18(名古屋)

松林泰弘、吉田明弘、田中司朗、菅波秀規、阿部孝洋、山本正彦、大澤妙子、松永佐澄志、藤原和哉、加来浩平、曾根博仁。トホグリフロジン(TOFO)長期投与が遊離脂肪酸及び脂肪細胞インスリン抵抗性に与える影響の検討。第60回日本糖尿病学会年次学術集会。2017.5.18(名古屋)

Fujihara K, Kodama S, Yamamoto M, Matsunaga S, Matsubayashi Y, Ishizawa M, Koishi M, Ito C, Yamanaka N, Kato K, Sone H. Impact of Obesity and Metabolic Phenotypes on Coronary Artery Disease (CAD) According to Glucose. 77th American Diabetes Association Scientific Sessions (ADA). 2017.6.10(San Diego, USA)

Matsubayashi Y, Yoshida A, Suganami H, Fujihara K, Kaku K, Sone H. Effects on Fasting Free Fatty Acid (F-FFA) and Adipose-Tissue Insulin Resistance (Adipo-IR) after Long-Term Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) with the SGLT2 inhibitor (SGLT2i) Tofogliflozin (TOFO). 77th American Diabetes Association Scientific Sessions (ADA). 2017.6.10(San Diego, USA)

Yamamoto M, Fujihara K, Igarashi R, Yoshizawa S, Matsubayashi Y, Yamada T, Matsunaga S, Ito C, Yamanaka N, Hasebe H, Fukuchi T, Tanaka S, Kato K, Kodama S, Sone H. Pulse Pressure and HbA1c Levels Are Significant Predictors of Vision-Threatening Eye Diseases in Japanese Patients with Diabetes Mellitus. 77th American Diabetes Association Scientific Sessions (ADA). 2017.6.10(San Diego, USA)

Furuya A, Fujihara K, Ishizawa M, Yamamoto M, Matsubayashi Y, Matsunaga S, Ito C, Koishi M, Yamanaka N, Kato K, Kodama S, Sone H. Associations between Hypertension and End-Stage Renal Disease (ESRD) in People With and Without Diabetes. 77th American Diabetes Association Scientific Sessions (ADA). 2017.6.10(San Diego, USA)

Igarashi R, Ishii D, Takeda Y, Fujihara K, Hatta M, oshikane Y, Matsubayashi Y, Saito K, Kodama S, Honda R, Arase Y,

Sone H. Impact of Individual Components and Their Combinations within a Family History (FH) of Diabetes on the Development of Diabetes. 77th American Diabetes Association Scientific Sessions (ADA). 2017.6.10(San Diego, USA)

Takeda Y, Horikawa C, Tsuruta M, Fujihara K, Yoshizawa S, Igarashi R, Hatta M, Ishii D, Kato M, Yokoyama H, Kurihara Y, Miyazawa K, Iwasaki K, Kawai K, Tomonaga O, Yagi N, Maegawa H, Sone H, Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group. Trends In Dietary Intake by Patients with Type 2 Diabetes (T2DM) in Japan, 1996-2016. 77th American Diabetes Association Scientific Sessions (ADA). 2017.6.10(San Diego, USA)

②藤原和哉,松林 泰弘,山本 正彦,大澤 妙子,長谷部 日,清田 浩康,山中 菜詩,田中 司朗,児玉 暁,曾根 博仁. 医療ビッグデータを活用した耐糖能と冠動脈疾患および糖尿病重症合併症に関連するリスク因子の検討. 日本臨床疫学会 第 1 回年次学術大会. 2017.10.1 (東京)

②藤原和哉,松林 泰弘,山本 正彦,石澤 正博,松永 佐澄志,山田 貴穂,清田 浩康,山中 菜詩,児玉 暁,曾根 博仁. 糖尿病が冠動脈疾患発症へ与える影響は若年者と中年では大きく異なる. 第 32 回日本糖尿病合併症学会. 2017.10.27(東京)

③藤原和哉,松林 泰弘,山本 正彦,石澤 正博,松永 佐澄志,山田 貴穂,山中 菜詩,清田 浩康,児玉 暁,曾根 博仁. 勤労世代男性における各耐糖能が冠動脈疾患発症に及ぼす影響の検討. 第 28 回日本疫学会学術総会 2018.2.3(福島)

〔図書〕(計 1 件)

藤原和哉,曾根博仁,檜垣實男,綿田裕孝,大石充 他. 糖尿病と循環器病 一歩進んだ糖尿病循環器学 -Diabetic Cardiology-. 1 章 2. 糖尿病分野の立場から. (医薬ジャーナル社) pp31-42, 2017

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

○取得状況 (計 件)

名称 :
発明者 :

権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

〔その他〕
ホームページ等
<http://www.med.niigata-u.ac.jp/emh/outline.html>

6 . 研究組織

(1)研究代表者
藤原 和哉 (FUJIHARA, KAZUYA)
新潟大学・医歯学総合研究科・特任准教授
研究者番号 : 10779341

(2)研究分担者 ()

研究者番号 :

(3)連携研究者 ()

研究者番号 :

(4)研究協力者 ()