

令和 5 年 6 月 27 日現在

機関番号：82610

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K19451

研究課題名(和文) 2型糖尿病発症から診断までの期間の推定と、期間の短縮に向けた医療政策的検討

研究課題名(英文) Estimation of the duration between the onset and the diagnosis of type 2 diabetes; health policy consideration aiming for shortening the duration

研究代表者

杉山 雄大 (Sugiyama, Takehiro)

国立研究開発法人国立国際医療研究センター・その他部局等・室長

研究者番号：20725668

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：2型糖尿病は発症から診断に至るまで時間がかかるが、その期間(診断前の有病期間)に関連する因子は何か明らかではなかった。本研究は、診断前の有病期間の長短によって、その後の細小血管合併症発生率が異なることに注目し、関連する因子を調べることを目的とした。レセプト情報・健診情報のデータを用いた本研究の中で、健診で糖尿病が診断された場合と糖尿病の診断とほぼ同時に処方開始された場合では、後者のほうが網膜症発症をより多く認め、診断に至った経緯の違いによって診断前の有病期間に差があることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果より、同じ糖尿病診断からの期間であっても、糖尿病の診断の経緯が異なる場合には糖尿病網膜症の発症率が大きく異なり、糖尿病診断の経緯の違いによって「2型糖尿病発症から診断までの期間」が異なることが示唆された。糖尿病の診断後すぐに処方を行った患者に関しては、糖尿病の真の有病期間はすでに長いことが考えられるため、診断後速やかに眼科受診を行うことが重要であるという、臨床的、政策的な意義のある示唆を得た。

研究成果の概要(英文)：Type 2 diabetes takes time from onset to diagnosis, but it was not clear what factors were associated with the duration of the disease before the diagnosis (the length of the pre-diagnostic prevalence period). This study focused on the assumption that the incidence of subsequent microvascular complications should differ depending on the length of the pre-diagnostic prevalence period, and aimed to investigate the factors associated with this period. In the course of this study using data from receipt information and health checkup information, the incidence of retinopathy was higher when the prescription was started almost simultaneously with the diagnosis of diabetes than when diabetes was diagnosed at the health checkup, suggesting that the length of the pre-diagnostic prevalence period differed depending on the situation how diabetes was diagnosed.

研究分野：ヘルスサービスリサーチ

キーワード：糖尿病 疫学 医療政策

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

糖尿病は透析導入の主要原因であり、失明原因の第3位でもある。糖尿病合併症の減少は国民の健康のためにも医療経済上でも重要な課題である。9割以上を占める2型糖尿病は遺伝的な素因に生活習慣の要素が加わって発症し、発症からの経過時間が合併症の発症と強く関連するため、特に政策的介入によって改善が見込まれる疾患と考えられる。

糖尿病の合併症を予防するためには、糖尿病発症予防(一次予防)はもとより、早期診断が重要である。早期診断により食事指導や運動指導などの早期介入、定期検査して適切な時期に薬物療法を開始すること、また合併症を定期的に検査することができ、透析導入や硝子体出血などの重症合併症の発症を減少させることが可能となる(二次予防)。

しかし実際には、何年も健診を受けておらず、体重減少や口渇などの症状があって初めて受診する患者や、他の病気で受診した際に糖尿病が初めて診断される患者なども存在する。その場合は「2型糖尿病診断からその時点までの期間」は短くても、「発症から診断までの期間」は長く、合併症の発症リスクは非常に高いと考えられる。「診断からの期間」が合併症発症のリスク因子であることは示されているが、病態生理を考えるに「発症から診断までの期間」も含めた「真の罹病期間」の方が合併症発症と強く関連していると考えられる。

海外では、糖尿病網膜症の発症率の推移から平均的な2型糖尿病診断前の罹病期間を推定する研究が少数ながら示されているが、本邦では同様の関心を持った研究は殆ど行わず、エビデンスに乏しい。

### 2. 研究の目的

本邦の疾患レジストリと、レセプト情報・健診情報等のデータを解析して、近年の「2型糖尿病診断時点における網膜症の有病率」や「2型糖尿病診断からの期間」ごとの網膜症の累積罹患率を推定し、それらの値を用いて「2型糖尿病発症から診断までの期間」を予測する因子について検討する。本研究では、「2型糖尿病発症から診断までの期間」が異なると類推される糖尿病の診断の経緯によって、診断後の糖尿病網膜症の発症率が異なるかを調べた。

### 3. 研究の方法

後ろ向きコホート研究で、健康保険組合から収集したレセプト情報・健診情報のデータベースであるJMDC Claims Databaseを用いて、雇用者健康保険に加入している大企業の従業員とその家族を対象とした。本研究では、糖尿病と診断された患者を対象にし、観察期間中の医療機関で初めて糖尿病と診断された患者を抽出した。これらの患者を、診断前の健診参加状況、検診結果、診断直後に糖尿病薬が処方されたか否かでグループ分けをした(図1)。

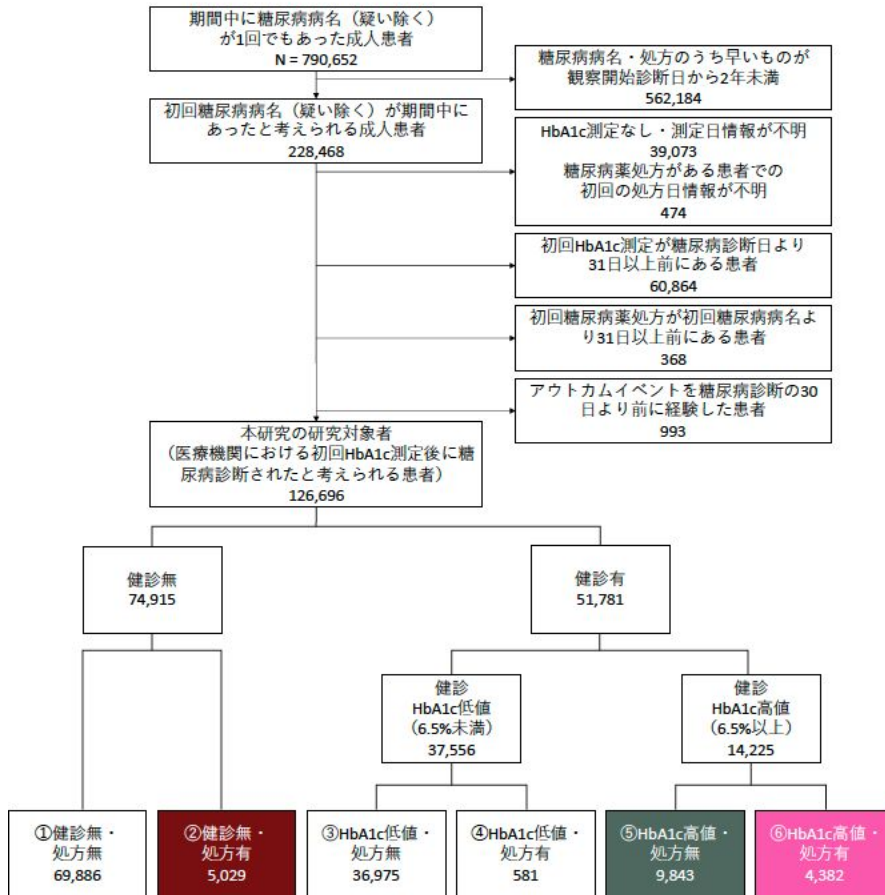
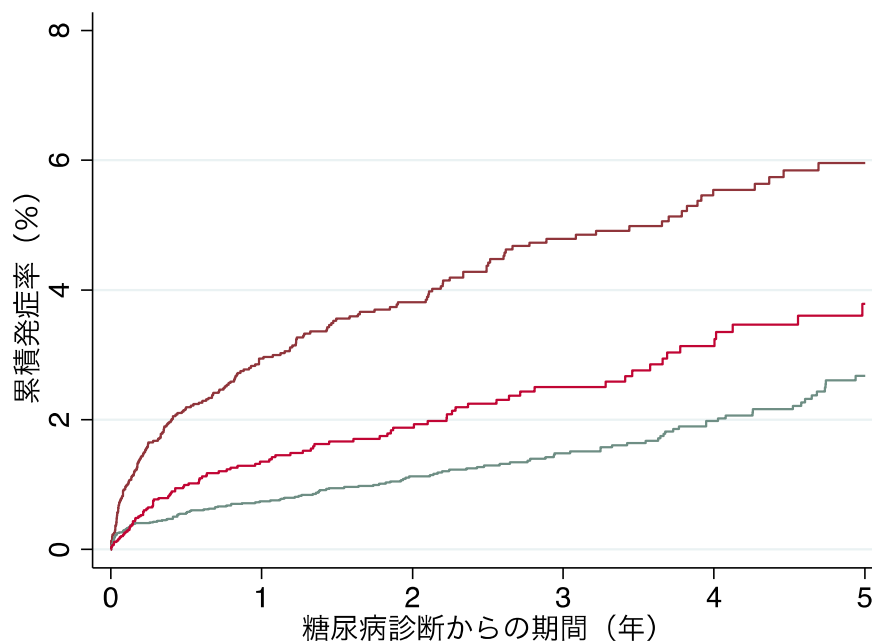


図1. 患者選択のフローチャート。特に Group 2（直前の健診なし、診断直後の処方あり群） Group 5（直近の健診にて HbA1c 6.5%以上、診断直後の処方なし群） Group 6（直近の健診にて HbA1c 6.5%以上、診断直後の処方あり群）の3群に注目した。文献1より引用。

統計解析では、グループごとに治療が必要な糖尿病網膜症（網膜光凝固術、硝子体手術、眼内注射）の発生率を Kaplan-Meier 法を用いて算出し、グループ間の比較を行った。さらに、Cox 比例ハザードモデルを使用して共変量の調整を行った。

#### 4. 研究成果

126,696 人の患者のうち、糖尿病診断後、最近の健診を受けずに診断直後に糖尿病薬を開始した Group 2 は、治療を必要とする糖尿病網膜症のリスクが最も高かった（1 年累積発生率/5 年累積発生率:3.1%/6.0%）、1 つ前の健診で HbA1c が 6.5%未満であり、最近の健康診断で HbA1c が 6.5%以上だった患者のうち、糖尿病薬を速やかに開始した Group 6 は、そうでない Group 5（0.7% / 2.7%）に比べてリスクが高かった（1.4% / 3.8%）。（図 2）



リスク人数						
Group 2	5029	3475	2438	1605	1119	681
Group 5	9843	7327	5149	3373	2300	1400
Group 6	4382	3124	2040	1314	894	515

図 2. 糖尿病診断の経緯別の、糖尿病診断後の治療が必要な糖尿病網膜症の累積発生率。特に注目した 3 群 (Group 2、Group 5、Group 6) のみを示した。ログランク検定にて  $P < 0.001$ 。文献 1 より。

これらのリスクの違いは、Cox 比例ハザードモデル、眼科受診者に限定した感度分析、硝子体手術をアウトカムとした感度分析など、さまざまな分析で一貫して観察された。

本研究結果より、同じ糖尿病診断からの期間であっても、糖尿病の診断の経緯が異なる場合には糖尿病網膜症の発症率が大きく異なり、糖尿病診断の経緯の違いによって「2 型糖尿病発症から診断までの期間」が異なることが示唆された。「糖尿病診断後、最近の健診を受けずに診断直後に糖尿病薬を開始したグループ」は、受診時の血糖が著しく高かったものと推定され、糖尿病の多くの場合の発症後の血糖の推移から類推するに、真の発症から診断までの期間が長いグループと考えられる。一方、「最近の健康診断で HbA1c が 6.5%以上だった患者のうち、糖尿病薬を開始しなかったグループ」は、前の健診で HbA1c が 6.5%未満であった患者のみに絞っているため、糖尿病の真の発症から診断までの期間は 1 年未満と考えられた。

Kaplan-Meier 法を並べて比較した際に、「糖尿病診断後、最近の健診を受けずに診断直後に糖尿病薬を開始した Group 2」と「最近の健康診断で HbA1c が 6.5%以上だった患者のうち、糖尿病薬を開始しなかった Group 5」で比較すると、数年の差があると考えられ、これが 2 型糖尿病発症から診断までの期間の差に相当すると考えられるが、この期間を検討する上では、糖尿病の治療を受けていない期間の血糖が、治療を受けている期間の血糖と比べておそらく悪いこと、それによって網膜症の進行もおそらく早いことの影響を勘案する必要があると考えられた。政策的示唆としては、すぐに処方を行った患者に関しては、糖尿病の真の有病期間はすでに長いことが考えられるため、診断後速やかに眼科受診を行うことが重要と考えられた。本研究は第 32 回日本疫学会総会で発表し、Scientific Reports にアクセプトされた。（文献 1）

本研究のほかに、本研究課題に関連した以下の 3 つの研究を発表した。  
 新規処方患者、既存処方患者に分けて、処方のフォロー開始日から網膜症、足切断の罹患率を算出した研究については、Diabetology International に出版された。（文献 2）  
 糖尿病に関する診断と同時に処方が開始された患者において、糖尿病受診中断が血糖悪化に及ぼす影響についての論文は、Journal of Diabetes Investigation に出版された。（文献 3）  
 健診受診で糖尿病発症を指摘された後の受診行動に関連する因子についても、Journal of

文献

1. Sugiyama T, Yanagisawa-Sugita A, Tanaka H, Ihana-Sugiyama N, Imai K, Ohsugi M, Ueki K, Tamiya N, Kobayashi Y. Different incidences of diabetic retinopathy requiring treatment since diagnosis according to the course of diabetes diagnosis: a retrospective cohort study. *Scientific Reports*. In Press.
2. Yanagisawa-Sugita A, Sugiyama T, Ihana-Sugiyama N, Tanaka H, Imai K, Ueki K, Ohsugi M, Tamiya N, Kobayashi Y. Incidence of interventions for diabetic retinopathy and serious lower-limb complications and its related factors in patients with type 2 diabetes using a real-world large claims database. *Diabetol Int*. Vol 13, 548-560, 2022.
3. Ihana-Sugiyama N, Sugiyama T, Imai K, Yanagisawa-Sugita A, Tanaka H, Ohsugi M, Ueki K, Tamiya N, Kobayashi Y. Factors associated with the degree of glycemic deterioration among patients with type 2 diabetes who dropped out of diabetes care: a longitudinal analysis using medical claims and health checkup data in Japan. *J Diabetes Investig*. Vol 13, 571-579, 2022.
4. Matsumura H, Sugiyama T, Sakata N, Ihana-Sugiyama N, Imai K, Ohsugi M, Ueki K, Tamiya N, Iso H. Proportion of subsequent clinic visits among persons without regular clinic visits who were screened as having hyperglycemia: A retrospective cohort study. *J Diabetes Investig*. Vol 14, 695-706, 2023.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Yanagisawa-Sugita Ayako, Sugiyama Takehiro, Ihana-Sugiyama Noriko, Tanaka Hirokazu, Imai Kenjiro, Ueki Kohjiro, Ohsugi Mitsuru, Tamiya Nanako, Kobayashi Yasuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Incidence of interventions for diabetic retinopathy and serious lower-limb complications and its related factors in patients with type 2 diabetes using a real-world large claims database	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Diabetology International	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s13340-021-00566-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Ihana Sugiyama Noriko, Sugiyama Takehiro, Imai Kenjiro, Yanagisawa Sugita Ayako, Tanaka Hirokazu, Ohsugi Mitsuru, Ueki Kohjiro, Tamiya Nanako, Kobayashi Yasuki	4. 巻 13
2. 論文標題 Factors associated with the degree of glycemic deterioration among patients with type 2 diabetes who dropped out of diabetes care: A longitudinal analysis using medical claims and health checkup data in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 571 ~ 579
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jdi.13681	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Matsumura Hiroshi, Sugiyama Takahiro, Sakata Nobuo, Ihana Sugiyama Noriko, Imai Kenjiro, Ohsugi Mitsuru, Ueki Kohjiro, Tamiya Nanako, Iso Hiroyasu	4. 巻 14
2. 論文標題 Proportion of subsequent clinic visits among persons without regular clinic visits who were screened as having hyperglycemia: A retrospective cohort study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 695 ~ 706
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jdi.13993	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Sugiyama Takehiro, Yanagisawa-Sugita Ayako, Tanaka Hirokazu, Ihana-Sugiyama Noriko, Imai Kenjiro, Ohsugi Mitsuru, Ueki Kohjiro, Tamiya Nanako, Kobayashi Yasuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Different incidences of diabetic retinopathy requiring treatment since diagnosis according to the course of diabetes diagnosis: a retrospective cohort study.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-37551-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 杉山雄大、柳澤綾子、田中宏和、井花庸子、今井健二郎、大杉満、植木浩二郎、田宮菜奈子、小林廉毅
2. 発表標題 糖尿病診断時の状況による糖尿病網膜症発症リスクの違い：レセプト・健診データを用いた解析
3. 学会等名 第32回日本疫学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takehiro Sugiyama, Ayako Sugita-Yanagisawa, Hirokazu Tanaka, Noriko Ihana-Sugiyama, Kenjiro Imai, Mitsuru Ohsugi, Kohjiro Ueki, Nanako Tamiya, Yasuki Kobayashi
2. 発表標題 Cumulative incidence of treatment-requiring diabetic eye disease by situations where diabetes was diagnosed
3. 学会等名 IDF Congress 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------