

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K18957

研究課題名（和文）糖尿病受診中断の予測因子探索と政策提言

研究課題名（英文）Identification of predictors for discontinuation in patients with diabetes mellitus for policy proposal

研究代表者

岡田 啓 (Okada, Akira)

東京大学・医学部附属病院・特任講師

研究者番号：70847574

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：糖尿病の早期治療介入・治療継続に関する医療政策立案に役立つ研究を行った。糖尿病の診断基準を初めて健診で満たした人が、受診勧奨後に受診するかどうかを予測するモデル構築を施行した。13因子を用いた既存予測モデルよりも、機械学習で作成した4つの変数で予測したモデルの方が予測性能が高かった（Diabetes Care. 2022 Jun 2;45(6):1346-1354.）。初回受診後に、ガイドライン推奨治療を受けた群の方が、受けない群に比べて、交絡因子などを調整してもその後の受診中断が少なかった（J Diabetes Investig. 2021 Sep;12(9):1619-1631.）。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでは、受診しない人はそもそも解析対象にならないことが多かったが、保険者ベースのレセプトデータベースを用いることにより、研究可能となりかつ機械学習を用いることで効率的な介入の可能性を示すことが出来た。以上のことから、より受診中断に重要な方法を模索した研究は存在したが、どうしても積極的に研究に参加するという選択バイアスが強かったが、レセプトデータベースを用い、疫学的手法を駆使して有効である可能性が高い介入方法を見いだした。シンプルな結果であり、政策立案に取り込まれる可能性もあり、社会的な意義は大きい。

研究成果の概要（英文）：We conducted studies to help develop health care policy regarding early intervention and continuation of treatment for diabetes mellitus.

We conducted a model building study to predict whether people who met the diagnostic criteria for diabetes at their first medical checkup would receive medical care after a recommendation to see a doctor. A model created by machine learning with four variables had better predictive performance than an existing predictive model using 13 factors (Diabetes Care. 2022 Jun 2;45(6):1346-1354.) The group that received guideline-recommended treatment after the first visit was less likely to discontinue subsequent visits than the group that did not, even after adjusting for confounders and other factors (J Diabetes Investig. 2021 Sep;12(9):1619-1631.)

研究分野：臨床疫学

キーワード：糖尿病 重症化予防 臨床疫学 受診中断

1. 研究開始当初の背景

糖尿病の経済的・肉体的負担の有無を決める大きな要素として、合併症の発症抑制がある。糖尿病は、耐糖能異常を主病態とする代謝疾患であるが、単に代謝異常の慢性疾患というだけに留まらない。合併症管理がより重要で、糖尿病合併症としての眼病変・腎病変・血管病変を、いかに発症予防出来るかが、社会的・経済的・肉体的負担を考慮した上で重要な要素である。合併症が重症になると、失明を来し社会参加に支障を来したり、腎代替療法など多額の医療費がかかる手技が必要になったり、脳卒中などでADLに支障を来したりするからである。このように、糖尿病合併症は、肉体的な負担だけではなく、社会的・医療的な負担を社会・個人に強いる。

合併症の発症抑制のためには、糖尿病の治療継続が重要である。治療中断を防ぐ具体的な要因や治療中断を改善させる方策の検討は、小規模なものは多数行われてきた。また、日本での既存の大きなコホート研究としては、日本糖尿病学会を中心とした J-DOIT2 という研究が行われた。非介入群では年単位で8%が受診中断した一方、受診中断抑制のプログラムを施行した介入群では、受診中断を4%にまで低減することに成功した。課題として、プライマリケアを中心としたリアルワールドでの糖尿病受診中断率と受診中断に関連する因子が明らかになっていない点が挙げられた。また、異なる病院や診療所に転医した場合も継続して追跡した研究は少なかった。糖尿病受診中断・継続を研究する上で、選択バイアスや追跡可能性を解決する研究が必要であった。

治療中断を防ぐ具体的な要因や治療中断を改善させる方策の検討は、小規模なものは多数行われてきた。日本の過去のコホート研究で、受診中断しないように医療従事者が積極的に介入した場合、受診中断や治療中断が減るといった報告があった。諸外国に比べると、受診中断に対する取組は相対的に小規模であり、具体的な受診中断に対する解決法は明らかになっていなかった。

2. 研究の目的

プライマリケアでの診療実態を反映した、医療従事者因子・患者因子を捉えることが出来る、追跡可能性が担保されたレセプトデータベースで、受診継続に関連する背景・介入因子を同定することによって、糖尿病の受診中断予防策を模索する。

本研究には、下記の学術的独自性があると考えられた。特定健診での食事習慣や飲酒状況に関するアンケート部分や、他疾患診療・医療コストなど糖尿病診療以外の部分も活用した背景因子も利用出来ることである。今までは、糖尿病受診中断は、患者側だけの問題と考えられがちであったが、診療の細かさや合併症精査の有無など、医療従事者側の要素も診療報酬請求情報から捉え、変数として受診中断に関わるかどうかを検討する。

本研究は、同様に、下記の独創性がある。既存の保険者ベースのレセプトデータを用いるということが挙げられる。レセプトデータベースでは、同一の保険に加入している限りは患者の追跡が可能である。このため本研究では、転医などによる選択バイアスを除去し、糖尿病の受診中断を分析することが可能である。

また糖尿病の診療は、糖尿病の治療単体で完結するものではない。糖尿病領域のみならず、眼科領域・癌・腎疾患・循環器などの他科診療と綿密に関わっているため、他科の情報も同時に取得する必要があるが、これは研究計画しているレセプトデータベースでは容易に取得可能な情報である。

3. 研究の方法

市販の保険者由来のJMDCデータベースを購入した。これは、健保組合の数十以上の保険者から得られたデータで、1000万人以上の医療情報を追跡することが出来る。保険者ベースのデータであるため、個人が保険から離脱しない(=退職などしない)限り、追跡することが出来る。更に、特定健診や被雇用者健診の結果も含むので、糖尿病のスクリーニング結果なども参照することが出来る。スタンドアロンのパソコンでデータベースを入れた。また、テキストデータではあるが、ファイルサイズが非常に大きいものであるため、SQLにて該当者を抽出した。抽出した後、データクリーニングと解析をStataとRで行った。

疫学的手法で、最大限の交絡因子を調整し、受診中断または糖尿病指摘後未受診を防ぐ手段を検討した。下記、研究、に最適な方法を疫学的、臨床的、統計学的な背景から選択した。

研究 JMDC Claims Database を用いた、糖尿病受診中断予測因子同定

JMDC レセプトデータベースを用いて、健診で空腹時血糖値または HbA1c 値が高値を指摘され受診した集団で、受診間隔が空いてしまうことを受診中断と定義して、受診を中断した集団としなかった集団の背景因子などを比較した。検討する背景因子としては、過去 1 年の受診頻度、最初に受診した月の医療経済的な負担、他疾患での受診の有無、健診データでの重症度 (HbA1c や空腹時血糖値、血圧などで分類) などを用いた。さらに、医療従事者側の細やかさや診療の適切度を判断するために、受診初月に尿検査、眼科受診や栄養指導が行われたかどうかとも考慮した。この 2 つのどちらかが行われているかどうかを介入とした。

受診中断の策を模索する研究で用いた統計手法としては、交絡調整のため、曝露因子に関する傾向スコアを算出し、安定化逆確率重み付け法を用いた。脱落に対しても、重み付けを施行し、可能な限りのバイアス除去を目指した。調整した交絡因子としては、患者の背景情報と共に、医療従事者が施行した検査なども含めて調整した。

研究 JMDC Claims Database を用いた、糖尿病指摘後に受診しない予測モデル作成

また、糖尿病指摘後未受診を防ぐための予測モデル構築には、シンプルでわかりやすいモデル作成のため、ラッソ回帰モデルを用いた。ラッソ回帰モデルの中でも、更に変数を絞る 1 標準誤差ルールを適用した。このラッソ回帰とは、正則化を目的とする機械学習であり、より少ない変数で因果推論により寄せた変数選択を目指すものであり、社会実装を目指す研究に適した統計手法と考えられた。この研究で用いた 1 標準誤差ルールとは、より「わかりやすく」「少ない因子で」を目指すラッソ回帰を更に儉約的に応用したモデルを作成する方法である。1 標準誤差ルールとは、モデルの誤差関数曲線で、最小の誤差を示すハイパーパラメータより 1 標準誤差分だけ誤差が大きいくことを許容する最大の を選ぶことで、最適のハイパーパラメータを設定するものである。これにより、誤差を大きくしない一方で、変数をなるべく少なくする、ということが可能になる。

4. 研究成果

研究 JMDC Claims Database を用いた、糖尿病受診中断予測因子同定

また、受診を開始した人に対して、受診中断を予防するための介入法を模索した。対象者は、初回に糖尿病の診断基準を健診で満たし、3 ヶ月以内に初回受診をした人を対象とした。その初回受診と同じ月に、ガイドラインでの推奨治療 (栄養食事指導または眼科受診) を受けることを曝露とした。ガイドラインでの推奨治療とは、栄養食事療法または、眼科受診と設定した。健診結果の欠測などは、多重代入法を用いて保管して Rubin's rules で結果を統合した。

初回受診後にガイドライン推奨治療を受けた群の方が、受けない群に比べて、交絡因子などを調整してもその後の受診中断が少ないという結果だった。特に、栄養食事指導は、受診中断減少と関連していた。この研究成果はアジア糖尿病学会誌に掲載された (J Diabetes Investig. 2021 Sep;12(9):1619-1631)。

研究 JMDC Claims Database を用いた、糖尿病指摘後に受診しない予測モデル作成

糖尿病の診断基準を初めて健診で満たした人が、受診勧奨後に受診するかどうかを予測するモデル構築を施行した。13 個の因子を含む既存の予測モデルを対照として用いた。機械学習からのモデル構築では、40 以上の候補変数を作成し用いた。

今回作成した、Lasso の 1 標準誤差ルールで予測した 4 因子を含むモデルの方が、既存の 13 因子を含む対照モデルの予測性能よりも、有意に高い予測能を示した (c 統計量: Lasso モデル 0.71 (95%信頼区間 0.69-0.73)、対照モデル 0.67 (95%信頼区間 0.65-0.69)、DeLong 検定の P 値 < 0.001)。具体的には、Lasso 回帰で選ばれた予測因子は、(1) 過去 12 ヶ月の受診頻度、(2) HbA1c 値、(3) 脂質異常症薬処方、(4) 降圧薬処方だった。

なお、HbA1c 値で層別化解析を行ったが同様だった。ほかの非伝染性疾患 (脂質異常症・高血圧・高尿酸血症) に対する処方歴の有無で層別解析も行ったが、この場合の差は小さくなった。この結果は、重要な因子だった「過去 12 ヶ月の受診頻度」と非伝染性疾患の処方歴が似ているものをみていることによるものと考えられた。

結論として、この 4 つで予測したモデルの方が既存の 13 因子を用いたモデルより予測性能が高く、健診での糖尿病指摘後未受診を効率的に予測すると考えられ、医療政策立案に役立つと考えられた。本研究結果は、アメリカ糖尿病学会誌に掲載された (Diabetes Care. 2022 Jun 2;45(6):1346-1354)。

これまでは、今回の研究対象になったように受診しない人は、そもそも追跡が難しく解析対象にならないことが多かったが、保険者ベースのレセプトデータベースを用いることにより、研究可能となりかつ機械学習を用いることで効率的な介入の可能性を示すことが出来た。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Akira Okada, Yohei Hashimoto, Tadahiro Goto, Satoko Yamaguchi, Sachiko Ono, Kayo Ikeda Kurakawa, Masaomi Nangaku, Toshimasa Yamauchi, Hideo Yasunaga, Takashi Kadowaki	4. 巻 -
2. 論文標題 A Machine Learning-Based Predictive Model to Identify Patients Who Failed to Attend a Follow-up Visit for Diabetes Care After Recommendations From a National Screening Program	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Diabetes Care	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） 10.2337/dc21-1841	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okada Akira, Ono Sachiko, Yamaguchi Satoko, Yamana Hayato, Ikeda Kurakawa Kayo, Michihata Nobuaki, Matsui Hiroki, Nangaku Masaomi, Yamauchi Toshimasa, Yasunaga Hideo, Kadowaki Takashi	4. 巻 N/A
2. 論文標題 Association between nutritional guidance or ophthalmological examination and discontinuation of physician visits in patients with newly diagnosed diabetes: A retrospective cohort study using a nationwide database	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 N/A
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jdi.13510	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 0件）

1. 発表者名 岡田啓、橋本洋平、後藤匡啓、山口聡子、大野幸子、倉川佳世、南学正臣、山内敏正、康永秀生、門脇孝
2. 発表標題 JMDCデータベースを用いた新規スクリーニング糖尿病患者の受診勧奨後未受診の予測モデル構築
3. 学会等名 日本臨床疫学会第4回学術大会(2021年10月31日)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡田 啓, 大野 幸子, 山名 隼人, 山口 聡子, 倉川 佳世, 南学 正臣, 山内 敏正, 康永 秀生, 門脇 孝
2. 発表標題 健診で発見された新規受診糖尿病患者における受診初期の受診中断予測因子の同定
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020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
---------	---------