

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 26 日現在

機関番号：32633

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26860429

研究課題名(和文) 糖尿病スクリーニングの最適な測定間隔に関する研究

研究課題名(英文) Diabetes screening intervals based on risk stratification

研究代表者

大出 幸子(OHDE, Sachiko)

聖路加国際大学・臨床疫学センター・准教授

研究者番号：80505074

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,300,000円

研究成果の概要(和文)：初年度、健診患者における糖尿病のリスク分類ごとHbA1cの経時的な傾きを把握し、健診における測定間隔を検討した。糖尿病リスクが高い集団ほど、HbA1c検査の最適な測定間隔は短くなり、健常者ほど長くなることがわかり、日本で現在行われているような毎年の健診は必要がないことが示唆された。2年目は、血糖状態が安定している糖尿病患者の最適なHbA1c検査の測定間隔を検討した。日本では2ヶ月程度に1度検査が行われているが、年1度で十分であることが示唆された。最終年はリスク分類ごとに測定間隔を変えるスクリーニングが毎年の健診よりも費用効果がよいことを証明する分析を行った。

研究成果の概要(英文)：In the first year of this project, we have examined the Diabetes screening intervals based on risk stratification among health checkup patients. It is suggested that the higher the risk of diabetes, the shorter the optimal measurement interval for HbA1c test, the longer it becomes for healthy subjects. Annual health examination as is currently done in Japan is not likely to be necessary. In the second year, we have examined the optimal measurement interval of HbA1c test for patients with diabetes whose blood glucose condition is stable. Currently in Japan, many those patients measure HbA1c every two-three month, however it was suggested that it is enough once a year. In the final year, cost effectiveness analysis was performed to prove that screening to change the measurement interval for each risk category is more cost effective than annual health checkup. We have created tree model and we are working on writing submit paper to the clinical journal.

研究分野：臨床疫学

キーワード：健診 検査特性 糖尿病 健常者

## 1. 研究開始当初の背景

糖尿病は、平成 23 年厚生労働省実施の患者調査概況によると、全国に 270 万人患者がおり、年々増加傾向にある。糖尿病患者は長期にわたってフォローアップ外来で HbA1c などの血液検査が継続的に行われ、薬剤の変更を含む治療方針の決定や変更が行われるが、どのくらいの頻度で患者に検査を行うことが適切なのかは、あまりまだ研究されていない。間隔が長すぎると正確な臨床経過を把握できず糖尿病の進行や合併症の見逃しにつながる危険があり、間隔が短すぎると、過剰診断、過剰治療、医療費の増大を招く可能性がある。本研究では、臨床的な意義および医療費や費用効果を含めた適切な HbA1c 検査のスクリーニング間隔について検討する。

本研究は、臨床的な意義および医療費や費用効果を含めた適切な HbA1c 検査を用いた糖尿病スクリーニング間隔について検討する目的を達成するために、(1)健康診断受診者データを用いた健常者スクリーニング、(2)一般病院外来フォロー糖尿病患者分析、(3)糖尿病スクリーニング費用効果分析、の 3 つを柱に研究を行う。

## 2. 研究の目的

本研究は、臨床的な意義および医療費や費用効果を含めた HbA1c 検査による適切な糖尿病スクリーニング間隔について検討する。まず、(1) 健診患者における糖尿病のリスク分類ごと HbA1c の経時的な傾きを把握し、健診における測定間隔を検討し、(2) II 型糖尿病治療を開始している患者にとって重大な合併症である、糖尿病性腎症や透析導入、心血管イベントを避けるためにどのくらいの測定間隔が妥当であるかを検討し、最後に、(3) 糖尿病歴のない成人男女にはどのくらいの測定間隔で糖尿病スクリーニングを実施することが最も費用効果が高いかを検査料、薬価、日本人におけ

る合併症の発生頻度を推定して検討する。

## 3. 研究の方法

本研究の計画は、次の(1)~(3)である。(1) 健診患者を対象とした HbA1c の測定間隔は、糖尿病治療を開始していない患者のリスク分類別の測定間隔を、年間約 5 万人受診患者がいる聖路加国際病院予防医療センターのデータを用いて、混合効果モデルで予測モデルを構築し検討する。研究デザインは、後ろ向きオープンコホート研究で行った。(2)治療中の糖尿病患者の糖尿病性腎症、および心血管イベントを考慮した HbA1c の測定間隔を次回診察時の HbA1c 値を過去に測定した HbA1c 値の傾きから予測するモデルを開発して検討した。研究デザインは、後ろ向きオープンコホート研究で行った。(3)費用効果分析は、(1)と(2)の結果を踏まえて、日本における検査費用、薬価、糖尿病性合併症の頻度を考慮に入れて、どのくらいの測定間隔で糖尿病スクリーニングを実施することが最も費用効果が高いかをマルコフモデルを用いて検討する。

## 4. 研究成果

研究の計画通り、分析が行えた。データは、一般化をより高めるために、都市部コホート：2005 年～2014 年の聖路加国際病院予防医療センターおよび地方部コホート：1999 年～2009 年の山梨厚生連の 2 つのコホートを用いた。初年度、健診患者における糖尿病のリスク分類ごと HbA1c の経時的な傾きを把握し、健診における測定間隔を検討した。当初、初回 HbA1c を 6.0 未満の低リスク群、6.0～6.5 の中リスク群、6.5～7.0 以上の高リスク群（投薬治療前）に分類し各グループの経年の傾きについて線形混合効果モデルを用いて経時的に分析することを目的としていたが、初回 HbA1c を用いてリスク分類するよりは、検査の値のみではなく、患者背景を総合的に考慮したリスク分類を応用すべきというディスカ

ッションになったことから、BMI と心血管イベントリスクであるフラミンガムリスク分類を用いることにした。各リスク分類は、BMI は、やせすぎ (BMI<18.5)、正常 (18.5<=BMI<25)、肥満気味 (25<=BMI<30)、肥満 (30<=BMI) の 4 グループ、フラミンガムリスクスコア分類は、

低リスク群 (0-10%)、中等リスク群 (10-20%)、高リスク群 (20%<=) の 3 グループに層別化してさらに年齢も 30-44 歳、45-59 歳、60-74 歳と分類して、それぞれのグループについて、ランダムスロープ、ランダムインターセプトを考慮した混合効果モデルを用いて、経時分析のモデルを作成した。混合効果モデルの結果を用いて、シグナル (1 年あたりの HbA1c 上昇値) がノイズ (混合効果モデルによって生成された HbA1c の予測値と実測値の差の全分散値) を超えるまでにかかった時間を最適な測定間隔と定義した。研究の対象者数は、96456 名であった。この集団を年齢、リスク分類ごとに層別して分析を行った。分析の結果、どちらのリスク分類を用いても、糖尿病リスクが高いと思われる集団ほど、HbA1c 検査の最適な測定間隔は短くなり、健常者ほど長くなることがわかった。それぞれの最適な測定間隔は以下の通りの次に示すとおり。BMI をリスク分類としたとき：

30-44 歳 (N=41400) :

やせすぎ (BMI<18.5) : 10.5 年 (N=4853)、  
正常 (18.5<=BMI<25) : 6.7 年 (N=29382)、  
肥満気味 (25<=BMI<30) : 4.5 年 (N=6199)、  
肥満 (30<=BMI) : 2.4 年 (N=966)

45-59 歳 (N=38609) :

やせすぎ (BMI<18.5) : 10.4 年 (N=2437)、  
正常 (18.5<=BMI<25) : 6.3 年 (N=27960)、  
肥満気味 (25<=BMI<30) : 4.5 年 (N=7440)、  
肥満 (30<=BMI) : 4.1 年 (N=772)

60-74 歳 (N=16447) :

やせすぎ (BMI<18.5) : 6.5 年 (N=933)、  
正常 (18.5<=BMI<25) : 7.2 年 (N=12164)、  
肥満気味 (25<=BMI<30) : 5.0 年 (N=3164)、  
肥満 (30<=BMI) : 3.9 年 (N=186)。

フラミンガムリスクスコアをリスク分類としたとき：

30-44 歳 (N=41400) :

低リスク群 (0-10%) : 6.5 年 (N=40434)、  
中等リスク群 (10-20%) : 2.1 年 (N=859)、  
高リスク群 (20%<=) : 2.0 年 (N=107)

45-59 歳 (N=38609) :

低リスク群 (0-10%) : 6.0 年 (N=28298)、  
中等リスク群 (10-20%) : 5.5 (N=8293)、高  
リスク群 (20%<=) : 4.1 年 (N=2018)

60-74 歳 (N=16447) :

低リスク群 (0-10%) : 8.0 年 (N=6041)、  
中等リスク群 (10-20%) : 6.7 年 (N=6276)、  
高リスク群 (20%<=) : 5.3 年 (N=4130)。

日本で現在行われている毎年の健診は必要がないことが示唆された。本研究は、Ohde S. et al. Diabetes screening intervals based on risk stratification. BMC Endocrine Disorders.2016;16(1), 65. として論文発表した。2 年目は、血糖状態が安定している糖尿病患者の最適な HbA1c 検査の測定間隔を検討した。最適な測定間隔を求める方法論は 1 年目の方法と同じく、混合効果モデルを用いた。血糖の安定の定義には、糖尿病が診断されてから、3 度の外来受診で HbA1c 検査の値が 7.0 を下回っている者を対象とした。研究の対象者は、2005 年～2014 年の 10 年で 1066 名の糖尿病患者のうち、639 名が 3 度目の外来分析時の HbA1c 検査の結果が 7.0% を下回り、今回の分析の対象者となった。分析結果、HbA1c 検査は、血糖が安定している糖尿病患者の 1 年あたりの HbA1c 値は平均で 0.14% 上昇するのに対し (シグナル)、測定誤差 (ノイズ) は 0.32% であり、シグナルがノイズを超えるまでにかかる時間を

最適な測定間隔としたとき、年1度の検査の測定間隔で十分に血糖モニタリングが可能であることが示唆された。現在、日本では2ヶ月程度に1度検査が行われているが、年に1度でもモニタリングが可能であることが示唆された。本研究は、2017年1月の日本疫学会で発表した。また現在、論文を *Diabetes Research and Clinical Practice* に投稿し、結果を待っている。最終年はリスク分類ごとに測定間隔を変えるスクリーニングが毎年の健診よりも費用効果がよいことを証明する分析を行った。分析の結果、リスク分類をあらかじめ行った上で測定間隔を決める方略のほうが、毎年健診を行うよりも費用効果が高いことが示唆された。

#### 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 1 件)

Ohde S. et al. "Diabetes screening intervals based on risk stratification." *BMC Endocrine Disorders*.2016:16(1), 65.

[学会発表](計 2 件)

Ohde S. et al. "The optimal screening interval for detecting type2 diabetes among Japanese healthy population." Preventing Overdiagnosis Conference. Washington DC, USA. 2015/9/1-3

Ohde S. et al. "HbA1c monitoring interval for stable Diabetes patients on medication treatment." Japan Epidemiological Association Conference. 山梨県甲府市.2017/1/25-27

[図書](計 0 件)

[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 0 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

#### 6. 研究組織

(1)研究代表者

大出 幸子 (OHDE, Sachiko)

聖路加国際大学・臨床疫学センター・准教授

研究者番号：80505074

(2)研究分担者：該当なし  
( )

研究者番号：該当なし

(3)連携研究者：該当なし  
( )

研究者番号：該当なし