

令和元年5月31日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K08710

研究課題名(和文)大規模医療データベースを用いた2型糖尿病における急性膵炎の合併リスクの評価

研究課題名(英文) Risk assessment of acute pancreatic complication with type II diabetes mellitus by using big medical database.

研究代表者

小出 大介 (Koide, Daisuke)

東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・特任教授

研究者番号：50313143

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、年々増加する糖尿病患者において、DPP4阻害薬など主な薬剤において急性膵炎のリスクがあり、添付文書が改訂されている現状において、そもそも日本人の2型糖尿病患者の背景情報としてどれほど急性膵炎になるリスクがあるか十分な情報がないことから研究した。解析するデータとしては国(厚生労働省保険局)が管理するナショナルレセプトデータベース(NDB)など大規模データベースから、糖尿病患者を病名や使用薬剤等から抽出してきて、急性膵炎の合併症がどれくらい発症しやすいかを評価した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2型糖尿病は代表的な生活習慣病であり、近年患者数もかなり増えてきており、その中で次々と新薬も開発されてきているが、それら新規の薬剤について急性膵炎のリスクが疑われて添付文書も改訂されている。しかし元々これら2型糖尿病については、病態的に膵臓がダメージを受けることから急性膵炎が起こりやすいのではないかと懸念されており、しかし十分なデータがなかったことから、それらの情報を与える意味で本研究には意義があるものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this study, there seems to be a risk of acute pancreatitis in major drugs such as DPP4 inhibitor in diabetes patients who are increasing year by year, and in the current situation where such package inserts have been revised, I studied how much risk of acute pancreatitis it is as background information of Japanese type 2 diabetes patients because there is not enough information about it. I planned to use large-scale databases such as the National Receipt Database (NDB) managed by our government (Insurance Bureau in the Ministry of Health, Labor and Welfare). Diabetes patients are extracted from disease names and drugs used in such large-scale medical database. By analyzing such database, I assessed the risk of complication of acute pancreatitis with type II diabetes mellitus.

研究分野：薬剤疫学

キーワード：疫学 糖尿病 急性膵炎 合併症 データベース リスク

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

糖尿病患者数は年々増加しており、我が国では糖尿病患者は 890 万人、糖尿病予備軍 1,320 万人で合計 2,210 万人と推定され、そのうち 90~95% は 2 型糖尿病といわれている。そこで従来の糖尿病治療薬に加えて、近年インクレチン関連薬や SGLT 2 阻害薬等が開発され上市されてきた。中でも DPP 4 阻害剤は低血糖の心配が少なく、経口で使いやすいことから国内でも使用が急激に増えているが、急性膵炎のリスクを高める懸念が広がり、厚生労働省からの指示により添付文書が改訂されている。ただし 2 型糖尿病であること自体、急性膵炎のリスクを約 2.8 倍上昇させる恐れがあるという海外の報告もあることから、薬剤の影響による急性膵炎を評価する前に、背景情報として 2 型糖尿病自体がどれだけ急性膵炎のリスクを上昇させる可能性があるのか日本人の 2 型糖尿病患者で把握しておくことが重要である。しかし日本人の 2 型糖尿病患者を対象とした急性膵炎発症のリスクについては約 1.9 倍上昇させるとの報告があるが、二次救急医療を担う比較的大規模の病院を対象としたケース・コントロール研究であり、一般化には限界がある。

2. 研究の目的

糖尿病患者数は年々増加し、様々な糖尿病治療薬が近年次々と登場してきており、その中でも DPP 4 阻害薬などはその使用割合が急激に増えているが、急性膵炎のリスクについて懸念があり添付文書も改訂されている。ただし日本人の 2 型糖尿病患者における背景情報として、そもそも急性膵炎になるリスクについて十分な情報がない。そこで本研究の目的は、厚生労働省保険局が管理する全国規模のレセプトデータベースを用いて、2 型糖尿病患者における急性膵炎のリスクについて評価することである。

3. 研究の方法

研究計画について倫理審査の承認を得て、解析のためのデータは厚生労働省保険局に申請して抽出データを承認のもと受け取る。抽出データは平成 22 年 4 月~平成 27 年 3 月までの 5 年間で、2 型糖尿病患者については ICD-10 の E11-14 を有するものとし、それら糖尿病患者以外から性別と年齢 (± 5 歳可) をマッチングしてコントロールを得る。なお急性膵炎については ICD-10 の K85 とし、画像検査等も考慮する。解析としては、ケース・コントロール研究のデザインであり、胆石や肝炎など可能な限りの交絡因子で調整して、リスクはオッズ比にて算出して結果をまとめる。まとめた結果は学会や研究者の所属するホームページにて公開する。

平成 27 年度

- (1) NDB のデータ抽出を厚生労働省保険局に依頼するための申請書を作成する。この書類には単に研究内容を説明する文書のみならず、厳格なセキュリティ対策に関する書類も必要となり、準備に約半年かかると考えている。
- (2) 厚生労働省保険局に提出する申請書をもとに、所属機関の倫理審査委員会へ審査依頼書を提出する。なお収集するデータは平成 22 年 4 月~平成 27 年 3 月までの 5 年間で、2 型糖尿病患者については先行研究 (Urushihara H, et al. PLOS ONE. 7:e53224, 2012) と同様に ICD-10 の E11-14 を有するものとし、それら糖尿病患者以外 (ICD-10 で E10 コードの 1 型糖尿病も除く) から性別と年齢 (± 5 歳可) をマッチングしてコントロールを得る。なお急性膵炎については ICD-10 の K85 とし、画像検査等も考慮する。
- (3) 倫理審査委員会からの承認を得る。
- (4) 厚生労働省保険局へ NDB データ抽出依頼書を提出する。厚生労働省保険局が有識者会議からの承認を得て実際のデータ提供を行うまでに半年から 1 年を要すると考えられるため、それ以降の作業は平成 28 年以降となる。

平成 28 年度

- (5) 学内の倫理委員会に申請をして承認を得る。
- (6) 厚生労働省保険局から承認を得る。

平成 29 年度

- (7) 厚生労働省保険局か NDB 抽出データを受け取る。
- (8) NDB 抽出データをもとにデータの解析を行う。解析としては、ケース・コントロール研究のデザインであり、胆石や肝炎など可能な限りの交絡因子で調整してリスクはオッズ比にて算出する。
- (9) データの解析から結果のまとめまでに 1 年を予定している。
- (10) 結果について学会誌へ発表し、さらにアクセプトの後は申請者のホームページにも公開する。

平成 30 年度

- (11) 平成 29 年度に施行された改正個人情報保護法や倫理指針の改訂への対応に時間を要した

ことから1年間研究を延期するが承認された。その後、まだNDBのデータは入手できていないが、解析ソフトとしてユーザーフレンドリーなSpotfireを導入するなど準備を進め、データを入手後にはすぐ解析に移れる態勢を構築した。

4. 研究成果

初年度としては、ナショナルレセプトデータベース(NDB)を利用するためには強固なセキュリティ確保が求められることから、その体制とマニュアル作成、そして研究のための詳細なプロトコルを作成した。体制としては、入退室管理簿を整備し、マニュアルとしては「個人情報保護方針」、「情報セキュリティ基本方針」、「情報システム運用管理規定」、「情報システム文書管理規定」、「リスク分析規定」、「システム障害対応規定」、「システム障害時対応マニュアル」、「監査規定」、「情報システム運用体制図」、「リスク対応表」など40種類と膨大な数となり時間を要した。またNDBについてはかつて年2回程度の利用申請しか受け付けていなかったが、現在は常時受け付けていることから、その点では急ぐ必要はなくなった。プロトコルについては、ICD-10のE11-14を有するものとし、それら糖尿病患者以外(ICD-10でE10コードの1型糖尿病も除く)から性別と年齢(±5歳可)をマッチングしてコントロールを得る。なお急性膵炎についてはICD-10のK85とし、画像検査等も考慮する比較的シンプルなものとした。

2年目の平成28年度は、NDBへ実際に利用申請を出して、承認を得ることができた。しかし所属機関である大学に7月に出した研究倫理申請について承認まで時間を要し、結局平成29年3月末に承認を得ることになった。平成29年度はその承認書をNDBを管理する厚生労働省へ提出することでようやくデータを取得して解析を進める。

ところが平成29年度に改正個人情報保護法や倫理指針の改訂があったことから、その対応に時間を要することとなり、研究を1年延期することとなった。

そして平成30年度においては解析用にユーザーフレンドリーなSpotfireを導入するなど準備を進め、データ入手後にはすぐに解析に移れる態勢を構築した。またレセプトなどのデータをもとに疾患などのバリデーションについては薬剤疫学会のタスクフォースに加わり活動を進め報告書を発行した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3件)

(1)平松達雄、小出大介、宇山佳明、中島直樹、日本でのEHR-Phenotypingとアウトカム指標のバリデーション、医療情報学(査読無)38(Suppl.)、2018、254-257.

(2) 小出大介、木村通男、浅井 聡、竹内正人、川上浩司、松下泰之、医療データベース研究の活性化に向けて、医療情報学(査読無)37(Suppl.)、2017、117-119.

(3) 小出大介、石川 ベンジャミン光一、宮田裕章、岡田美保子、医療ビッグデータを読む、医療情報学(査読無)36(Suppl.)、2016、26-28.

〔学会発表〕(計 5件)

(1) 小出大介、日本における傷病名を中心とするレセプト情報から得られる指標のバリデーションに関するタスクフォース」による報告書について、第38回医療情報学連合大会、2018.

(2) 小出大介、MID-NETによる医薬品等の安全対策の向上、第12回医療の質・安全学会学術集会、2017.

(3) 小出大介、薬剤疫学 過去・現在・未来 From Big Data to Knowledge、第23回日本薬剤疫学会学術総会、2017.

(4) 小出大介、医療情報データを用いた医薬品副作用対策、日本臨床疫学会 第1回年次学術大会、2017.

(5) 小出大介、レセプト情報・特定健診等情報データベース：National Database(NDB)について、第37回医療情報学連合大会、2016.

〔図書〕(計 1件)

山崎力、小出大介、ライフサイエンス出版、臨床研究いろはにほ、2015、112.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ等

小出大介の研究サイト「大規模医療データベースを用いた2型糖尿病における急性膵炎の合併リスクの評価」

<http://plaza.umin.ac.jp/~koide/H27web/index.htm>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。