
ポスター発表

[PO-13~16] ポスター発表

2019年6月8日(土) 13:00 ~ 13:48 第3会場 (熊本市民会館 2F 第5・6会議室)

[PO-13] Real World Dataを用いた経口血糖降下薬併用パターンと HbA1cコントロール効果の探索

菅田 夏央 (高知大学医学部医学科先端医療学コース)

Real World Data を用いた経口血糖降下薬併用パターンと HbA1c コントロール効果の探索

菅田夏央^{*1}、兵頭勇己^{*2}、永田桂太郎^{*2}、畠山豊^{*2}、藤本新平^{*3}、奥原義保^{*2}

^{*1} 高知大学医学部医学科先端医療学コース、^{*2} 高知大学医学部附属医学情報センター、

^{*3} 高知大学医学部 内分泌代謝・腎臓内科、糖尿病センター

An Exploration of Oral Hypoglycemic Drug Combination and HbA1c Control using Real World Data

Kao Sugata^{*1}, Yuki Hyohdoh^{*2}, Keitaro Nagata^{*2}, Yutaka Hatakeyama^{*2}, Shimpei Fujimoto^{*3}, Yoshiyasu Okuhara^{*2}

^{*1} Center for Innovative and Translational Medicine, Kochi Medical School, Kochi University, ^{*2} Center of Medical Information Science, Kochi Medical School, Kochi University, ^{*3} Department of Endocrinology, Metabolism, and Nephrology, Kochi Medical School, Kochi University

抄録:2型糖尿病の治療法は生活習慣の改善がベースとなるが、血糖コントロールが不十分である場合経口血糖降下薬(OHA)が処方される。その組み合わせは膨大であるため明確なエビデンスはない。そこで本研究では、Real World Data を用いて OHA の併用パターンと治療効果の関係を、探索的な手法と統計学的な手法を使い分け検討した。高知大学医学部附属病院の病院情報システムのデータから、OHA が処方され最初の処方前の HbA1c 値および最終処方前3ヶ月以内の HbA1c 値が存在する 1981 年から 2016 年の 3762 人のデータを抽出し解析した。その結果、初期 HbA1c 値が7以上である場合に治療効果が減弱することがわかった。また、処方前後関係が治療効果に影響を及ぼした。DPP-4I 開始以降に SU 薬が処方されていれば、効果が有意に減弱し、逆に、SU 薬開始以降に DPP-4I が処方されていれば、効果は有意に増強した。

キーワード : Real World Data、経口血糖降下薬、2型糖尿病、データマイニング、欠測値

1. はじめに

2型糖尿病の治療法は生活習慣の改善から行われ、血糖コントロールが不十分である場合に経口血糖降下薬(OHA: Oral Hypoglycemic Agents)が使用される。単剤で血糖コントロールが困難な場合に併用療法が試みられるが、どの薬剤の組み合わせが良いかという明確なエビデンスはない^[1]。患者の状態が様々であるのに加え、作用機序の異なる薬剤は7種類あるため、組み合わせが膨大になり、RCT(Randomized Controlled Trial)等の前向き研究によるエビデンスの確認を困難にしている。このような場合は、Real World Data (RWD)すなわち、“実診療において様々な状態の患者に、医師が最善の効果を求めて治療した結果の集積”の解析が有効と考えられる。ただし、RWD においても考慮すべき因子は多数で、実診療データである故に検査等の欠測もあり、そうしたデータの特性に対応した解析が必要となる。本研究では、RWD の典型である HIS (Hospital

Information System)データを用い、探索的な手法と統計学的な手法によって、併用パターンと治療効果の関係を検討した。

2. 方法^[2]

高知大学医学部附属病院の HIS における 1981 年から 2016 年の匿名化されたデータのうち OHA 処方患者の処方前の HbA1c 値および最終処方前三ヶ月以内の HbA1c 値が存在する 3762 人を対象とした(二次性糖尿病患者、インスリン療法を併用している患者、合剤を使用している患者は除外)。処方前直近の ChE, Cr, Alb, TG の値を抽出した。最終処方以前二ヶ月の HbA1c 平均値が、糖尿病患者の血糖コントロールの目標値である 7.0%未満の場合を薬剤の効果ありとした。対象とした OHA は、DPP-4 阻害薬(DPP-4I)、グリニド系薬剤(GInd)、チアゾリジン剤(TZD)、SU 薬(SU)、ビッグアナイド薬(Bgnd)、アルファグルコシターゼ阻害剤(aGI)、SGLT2 阻害薬(SGLT2)である。各症例につき、いずれかの薬剤の最初の処

方日からいずれかの薬剤の最後の処方日までを解析対象期間とし、その間の各薬剤の処方有無を説明変数とした。この他、性別、年齢、合併症の有無、処方期間も説明変数として用いた。

まず決定木を用いて、治療効果に影響の大きい因子を見出し、全体像を把握した。続いて、決定木の上位階層に含まれる薬剤の組み合わせを主な要因として層別化、効果の有無を目的変数、検査値や層別化対象以外の薬剤の処方有無や上で言及した因子を説明変数としたロジスティック回帰分析を行った。さらに、決定木では捉えられない微細な構造を把握するため、アソシエーション分析を実施した。全ての解析で、連続値の検査値は順序尺度としてカテゴリー変数化した。また、欠測値については、「異常を疑う臨床所見がなかったため検査しなかった」という仮定を置き、基準値内のカテゴリーとして扱い、サンプルサイズを維持した。

3. 結果

決定木では、処方開始前直近の HbA1c<7.0 と 7.0 以上を境に最初の分岐が見られた。7.0 以上では、DPP-4I の処方有無が次の分岐になった。

ロジスティック回帰分析における OHA の組み合わせによる層別化は、決定木の結果に基づく複数薬剤の組み合わせを検討したが、サンプルサイズが著しく小さくなるので、単剤による層別化を行った。また、層別化対象の薬剤とそれ以外の薬剤の処方前後関係を考慮した。DPP-4I 開始以降に SU 薬が処方されていれば、効果のオッズ比は 0.54(p=0.023)、逆に、SU 薬開始以降に DPP-4I が処方されていれば、効果のオッズ比は 2.46(p=0.008)であった。

アソシエーション分析では、確信度は1でも支持度が小さいパターンが多数みられた。確信度上位では、処方開始前の HbA1c<7.0 という条件が含まれ、ほとんど単剤であった。HbA1c<7.0 の場合はどのような条件でも確信度 0.7 以上になる場合が多かった。一方で、HbA1c>=7.0 では、確信度 0.7 未満が多く、併用が多く含まれ、DPP-4I の処方が目立った。

欠測値のある検査について、異常を疑う臨床

所見がなかったため検査しなかったという仮定に基づいて、「基準値内のカテゴリー」として扱った。この仮定の評価のため「欠測値は全て最大値のカテゴリー」、「欠測値は全て最小値のカテゴリー」という場合と比較した感度分析を実施したが、これらの間に結果を覆すような違いは無かった。

4. 考察

処方開始前の HbA1c 値が 7.0 未満の場合は、単剤でどの薬剤でも高い効果が見られたが、HbA1c 値が 7.0 以上の場合は有効割合も低く、薬剤の併用が多く見られた。このことは、処方開始前の HbA1c 値が 7.0 未満か 7.0 以上かの違いは、治療方針を大きく左右することを示している。

ロジスティック回帰分析で見られた、DPP-4I 開始以降に SU 薬が処方されている場合の効果と、SU 薬開始以降に DPP-4I が処方されている場合の効果の違いは、SU 薬の効果は β 細胞内 Ca 濃度上昇によるインスリン分泌惹起であり、DPP-4I は Ca 濃度上昇に加えて cAMP が介在する分泌顆粒放出促進^[3]による惹起経路増強に寄与することを考慮すると解釈可能である。

5. 結語

考慮すべき因子が多く欠測値も存在する RWD に対して、探索的な手法と統計学的な手法を使い分けることにより、また、検査の欠測を「異常を疑う臨床所見がなかったため検査しなかった」という仮定に基づき、基準値内のカテゴリーとして扱い、サンプルサイズを確保することにより、治療方法の評価や処方パターンによる効果の違いを見出すことが可能であることを示せた。

参考文献

- [1] 日本糖尿病学会編. 糖尿病診療ガイドライン. 2016. 南江堂
- [2] 菅田夏央 他: 病院情報システムのデータを用いた経口血糖降下薬併用パターンと治療成績の関係の網羅的探索 医療情報学 38(Suppl.), 2018 398-403
- [3] Tengholm A, Gylfe E. cAMP signalling in insulin and glucagon secretion. Diabetes Obes Metab. 2017;19(Suppl. 1):42- 53