

一般口演

一般口演6

医療データ分析2（DWH,DPC,診断）

2018年11月23日(金) 14:20 ～ 15:50 F会場 (5F 502+503)

[2-F-2-2] 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

○菅田 夏央¹, 久留宮 千賀¹, 兵頭 勇己², 永田 桂太郎², 畠山 豊², 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)

背景：Ⅱ型糖尿病の治療はまず生活習慣の改善から行われ、不十分である場合に経口血糖降下薬(OHA)が処方される。この段階では、インスリン抵抗性やインスリン分泌能が異なる様々な病態の患者が存在すると考えられる。現在7種類に分類されるOHAは、それぞれインスリン抵抗性やインスリン分泌能に対して異なる作用機序を有し、併用療法が考慮されることも多い。しかし、併用療法の効果に対する明確なエビデンスは存在せず、併用療法のガイドラインも確立されていない。目的：投薬前の検査値などに反映される様々な病態に考慮しながら、実際に処方されているOHAの併用パターンと、治療成績との関係を網羅的に探索する。方法：高知大学医学部附属病院の病院情報システムにおける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3ヶ月以内のHbA1c値が存在する4664人を対象とし、最終処方以前2ヶ月のHbA1c平均値が7.0%未満である場合を薬剤の効果ありとした。さらに、患者の病態に関係し、実施頻度の高い検査項目として、初回処方前直近のHbA1c, ChE, SCr, Alb, TGを抽出した。実際の併用パターン102通りを含むこれら多数の項目を検討するため、決定木による解析を行った。結果：処方開始直前のHbA1c値が最初の分岐として現れ、年齢による分岐が次の属性条件として確認された。それ以降は、OHAの併用パターンによる分岐にTG, ChEなどの検査項目による分岐が続き、同じ併用パターンでも検査値によって治療成績が異なることが確認された。考察：決定木の結果から、特に初期HbA1c値および年齢が治療成績に強く関係し、さらに検査値によって同じ併用パターンでも治療成績が異なることが示された。このことから糖尿病治療において患者背景を考慮したOHAを選択することが重要であることが示唆された。

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

菅田夏央^{*1}、久留宮千賀^{*1}、
兵頭勇己^{*2}、永田桂太郎^{*2}、畠山豊^{*2}、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

A Comprehensive Exploration of the Relationship between Treatment Outcomes and Coadministration of Oral Hypoglycemic Agents Using data from Hospital Information System

Kao Sugata^{*1}, Chika Kurumiya^{*1},
Yuki Hyohdoh^{*2}, Keitaro Nagata^{*2}, Yutaka Hatakeyama^{*2}, 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

Abstract

Due to the countless possible combinations of Oral Hypoglycemic Agents (OHA) to patients of different backgrounds, there is no evidence to which combinations are the most effective for lowering blood sugar level. Hence, we studied the relationship between treatment outcomes and prescription patterns of OHA, considering the patients' background and blood test results prior to prescription. The study was conducted using 3762 anonymized patient data of Kochi University Hospital from years 1981 to 2016, who had been prescribed of OHA for at least once, and who had been tested of hemoglobin A1c level three months prior to prescription. The averages of the patients' choline esterase level, albumin level, triglyceride level and/or their creatinine level were also taken into consideration if they had been tested prior to or the day of their prescription. As for OHA, sulfonylurea, biguanide, alpha-glucosidase inhibitor, thiazolidine, glinide, DPP4 inhibitor and SGLT2 inhibitor were examined. We defined that if the average level of HbA1c from two months prior to the last prescription was less than 7.0, the prescription was effective in reducing blood sugar level. Decision tree, association analysis, and logistic regression analysis were used. The decision tree showed a branch of IDPP4, followed by smaller branches of GlnD, TZDN, SU, Bgnd, aGI and blood tests to HbA1c ≥ 7.0 patients. Association analysis showed two or more OHA in one component when we looked at the top 100 confidence of the data of HbA1c ≥ 7.0 . The logistic regression analysis illustrated that DPP4 inhibitor showed reasonable effect with almost all the OHA when combined, and albumin test result had some impact to the effect of OHA. Our study suggested that a single prescription of any type of OHA to patients whose HbA1c level is less than 7.0 influence their blood sugar level. On the other hand, it is necessary to consider patient background when prescribing OHA to those with a HbA1c level of 7.0 or more, as well as the combination of OHA. For instance, the effect of SU added to DPP4 inhibitor is less effective than the addition of any other OHA. In addition, albumin level is an important factor to consider when prescribing.

Keywords: Oral Hypoglycemic Agents, Data Mining, Logistic Regression, Hospital Information System

1. 結論

糖尿病は1型糖尿病、2型糖尿病、その他に分類され、インスリン分泌不全および標的組織でのインスリン抵抗性によるグルコース取り込み低下に基づく高血糖を主たる徴候とする病態である。その中でも2型糖尿病は糖尿病全体の95%を占め、40歳以上の肥満既往者に多いと言われる。成因として生活習慣や遺伝的因子がある。

国際糖尿病連合(IDF)の発表によると、世界の糖尿病人口は爆発的に増え続けており、2017年現在で糖尿病有病者数は4億2,500万人に上り、有効な対策を施さないと、2040年までに6億4,200万人に増加すると予測している。特に、2型糖尿病は40~59歳の働き盛りの世代で爆発的に増加しており、医療費の増加をはじめ社会に及ぼす影響も大きい。「糖尿病はコントロールできる病気であり、適切な治療を続けていれば合併症を予防できる」とも言われている¹⁾²⁾。このように、糖尿病に対しては、予防はもちろん、適切な治療を継続することが重要である。

糖尿病の治療法は生活習慣の改善から行われるが、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のかという明確なエビデンスはない³⁾。患者の状態がさまざまであるのに加えて、これまでに使用されている作用機序の異なる薬剤は7種類あり、それら全ての組み合わせについて調べようとする組み合わせ数が膨大になり解釈が困難である。こうした事情が、エビデンスの確認を困難にしている。特にRCT(Randomized Controlled Trial)を実施するためには、膨大な数になる薬剤の組み合わせを群毎に割り当てるために、同じ特定の条件を満たす患者のコホートに対して多数の無作為の群分けをしなくてはならず、システムティックで網羅的な解析は著しく困難である。このため、実診療において様々な状態の患者に対して、医師が最善の効果を求めて治療した結果を解析する観察研究が有効な手段であると考えられる。そうした情報の集積であるHIS(Hospital Information System)のデータを用い、どのような状態の患者に対してどのような内服薬の組み合わせが効果的であるのかを検討する。

解析にあたっては、考慮すべき因子、とりわけ可能な薬剤の組み合わせが多数であることから、オーソドックスな統計的手法における仮説の設定やモデル化が困難である。例えば、薬剤の組み合わせで層別化するにしても、候補が多数あり、何について層別化してよいかわからない。ロジスティック回帰などによる多変量解析をするにしても、薬剤の組み合わせパターンを説明変数とすれば、説明変数が多数なのでモデルが複雑になりすぎ、回帰係数が有意になり難くなる、また、多重共線性が起こりやすく、結果の解釈も困難になる。ステップワイズ法で説明変数を絞りこんでも、組み合わせパターン毎に含まれる症例数が少なくなるため、検出力の低下は避けられない。

このため、まず探索的な手法により、因子の候補を絞り込むことを行う。そのうえで、それらの因子について統計学的な手法により検証する。

2. 目的

実際に処方されている OHA の併用パターンを投薬前の検査値などに基づくさまざまな病態の違いに考慮しながら、治療成績との関係を網羅的に探索し検討する。

3. 方法

高知大学医学部附属病院の病病情報システムにおける 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)。処方前直近のコリンエステラーゼ(Che)、クレアチニン(Scr)、血清アルブミン(Alb)、トリグリセリド(TG)(初回処方日が検査日かそれ以前)の平均値を抽出した。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、DPP4 阻害薬(IDPP4)、グリニド系薬剤(Glnd)、チアゾリジン剤(TZDN)、SU 剤(SU)、ビグアナイド薬(Bgnd)、アルファグルコシターゼ阻害薬(aGI)、SGLT2 阻害薬(SGLT2)の 7 種類である。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の有無を解析のための情報として用いた。これらの項目の他、性別、年齢も患者属性として用いた。

データは匿名化 DWH から SQL により抽出し、解析は全て R(3.0.0)⁴⁾で実施した。統計的有意水準は 0.05 とした。

3.1 決定木

方法としては、まず機械学習の一種である決定木(R パッケージ: rpart, rpart.plot)を用いて、どの薬剤やその組み合わせ、もしくは患者の状態を表すどの検査値が治療効果に大きな影響を与えるか、その全体像を把握した。連続値である検査値等は表1のように順序尺度としてカテゴリ変数化した。

また、欠損値のある検査については、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に基づいて、基準値内のカテゴリであったとして扱った。

表 1 カテゴリ変数

変数	変数名	カテゴリ分け
年齢(歳)	AGE1	40未満
	AGE2	40以上50未満
	AGE3	50以上60未満
	AGE4	60以上70未満
	AGE5	70以上80未満
	AGE6	80以上
性別	SEX1	女性
	SEX2	男性
処方前の HbA1c(%)	HbA1c1	7.0未満
	HbA1c2	7.0以上
中性脂肪(mg/dl)	TG1	30未満
	TG2	30以上150未満
	TG3	150以上300未満
	TG4	300以上
コリンエステラーゼ(U/L)	CHE1	200未満
	CHE2	200以上500未満
	CHE3	500以上
アルブミン(g/dl)	ALB1	3.8未満
	ALB2	3.8以上5.3未満
	ALB3	5.3以上
血清クレアチニン(mg/dl)	SCR1	1.2未満
	SCR2	1.2以上

網掛け部分は基準値の範囲

3.2 ロジスティック回帰分析

この解析の結果に基づき、治療効果に大きな影響を与える薬剤やその組み合わせによってデータを層別化し、各層の中における複数の因子の影響について統計的手法によってその影響の大きさと有意性を確認した。統計的手法としては、ロジスティック回帰分析を用いた。決定木で導き出されたルールに含まれる薬剤の組み合わせを主要要因として層別化し、ルールには含まれなかった薬剤や検査値(ルールに含まれるもの)を説明変数とし、効果の有無を目的変数とした。これにより、主要要因となる薬剤の組み合わせが処方されているとき、さらにどのような薬剤を追加すればより効果が得られるのかあるいは逆なのか、またどのような状態の患者に効果があるのかを解析した。

3.3 アソシエーション分析

さらに、決定木ではとらえられない微細な構造を把握するため、やはり機械学習の一種であるアソシエーション分析を実施した(R パッケージ: arule)。この分析で、治療結果が良いのはどの薬剤か、患者の状態を表すどの検査値の組み合わせであるかを見た。検査値については3.1と同様、連続値をカテゴリ変数化した。結論部が「効果有」であるパターンのみを計算し、微細な構造を把握するため、支持度(support)が小さくても確信度(confidence)が大きいパターンも把握した。

4. 結果

4.1 決定木

処方開始前直近の HbA1c 値が 7 未満と 7 以上で最初の分岐が見られた。7 以上に注目すると、IDPP4 の処方有無が次の分岐になった。さらに、Glnd, TZDN, SU, Bgnd, aGI が分岐として現れた。それ以降は各種検査値が分岐の要素で現れた。分岐の上位階層についてまとめると表2のようになった。

表2 決定木の上位階層

条件1	条件2	条件3	条件4	条件5	人数	有効	無効
全体					3381	52%	48%
処方開始前の HbA1c値>=7%					1952	24%	76%
処方開始前の HbA1c値>=7%	IDPP4無				1301	20%	80%
処方開始前の HbA1c値>=7%	IDPP4有				651	32%	68%
処方開始前の HbA1c値>=7%	IDPP4有	GlnD無			562	29%	71%
処方開始前の HbA1c値>=7%	IDPP4有	GlnD無	TZDN無		445	26%	74%
処方開始前の HbA1c値>=7%	IDPP4有	GlnD無	TZDN有		117	40%	60%
処方開始前の HbA1c値>=7%	IDPP4有	GlnD無	TZDN有	SU有	87	34%	66%
処方開始前の HbA1c値>=7%	IDPP4有	GlnD無	TZDN有	SU無	30	57%	43%
処方開始前の HbA1c値>=7%	IDPP4有	GlnD有			89	47%	53%
処方開始前の HbA1c値<7%					1429	90%	10%

処方開始前の HbA1c 値が 7% 以上の分岐では、IDPP4 有が無より効果が高く、IDPP4 有、GlnD 無、TZDN 有は IDPP4 有、GlnD 無、TZDN 無より効果が高く、IDPP4 有、GlnD 有が IDPP4 有、GlnD 無より効果が高いこと、IDPP4 有、GlnD 無、TZDN 有、SU 有は IDPP4 有、GlnD 無、TZDN 有、SU 無より効果が低いことなどが見て取れる。

処方開始前の HbA1c 値が 7% 未満の分岐では樹の複雑度を指定する rpart のパラメータ cp(complexity parameter)=0.0012 の条件では、それ以上の分岐構造が見られなかった。

4.2 ロジスティック回帰分析

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、決定木の結果である表2に基づく組み合わせを検討したが、2 剤以上の組み合わせによる層別化では、サンプルサイズが著しく小さくなるので、IDPP4 をはじめ単剤による層別化を行った。表3の結果は、各層の薬剤処方歴がある場合、説明変数の薬剤処方歴の有無、年齢、性別、検査値などがどのように治療効果に影響しているかをオッズ比で表しており、効果有はオッズ比が1より大きくなる。

表3 ロジスティック回帰分析の主要な結果

層別	主な説明変数	オッズ比	p値
IDPP4	年齢(50歳以上60歳未満)	2.92	0.009
	年齢(60歳以上70歳未満)	3.89	<0.001
	年齢(70歳以上80歳未満)	3.29	0.003
	SU	0.725	0.042
SU	IDPP4	1.62	<0.001
	aGI	1.33	0.02
	年齢(60歳以上70歳未満)	2.21	0.026
GlnD	なし		
TZDN	SU	0.489	0.002
	IDPP4	2.12	0.002
	アルブミン値>=5.3	5.88	0.014
aGI	年齢(60歳以上70歳未満)	2.56	0.021
	アルブミン値>=5.3	3.19	0.003
	SU	0.738	0.028
	Bgnd	0.678	0.047
	IDPP4	1.63	0.003
Bgnd	SGLT2	0.274	0.0357
SGLT2	なし		

- IDPP4 使用群の解析:SU との併用だと有意に効果が減弱する結果となった。IDPP4 は 50 歳以上から 80 歳未満までの患者に有意に効果があることがわかった。このモデルの c 統計量は 0.835 だった。
- SU 使用群の解析:SU を服用しているところに IDPP4 を併用すると有意に効果が増強した。同様の効果があるとみられるのは aGI であった。SU は 60 歳以上 70 歳未満の患者に対しては効果が有意にあるという結果となった。このモデルの c 統計量は 0.830 だった。
- GlnD 使用群の解析:使用群の解析: この解析は全てが not significant という結果となった。
- TZDN 使用群の解析:SU を併用すると効果が有意に減弱する。一方、IDPP4 の併用は効果が有意に増強する結果となった。ほかに、アルブミン値が 5.3 以上の患者に対しては効果があるという結果となった。このモデルの c 統計量は 0.838 だった。
- aGI 使用群の解析:SU または Bgnd との併用は効果が有意に減弱する結果となった。一方、IDPP4 との併用では効果があるという結果だった。そのほかにアルブミン値が 5.3 以上、60 歳以上 70 歳未満の患者に対しては効果があるという結果になった。このモデルの c 統計量は 0.836 だった。
- Bgnd 使用群の解析:SGLT2 との併用は効果が減弱する。このモデルの c 統計量は 0.787 だった。
- SGLT2 使用群の解析: この解析は全てが not significant という結果となった。

なお、処方開始前の HbA1c 値が 7 以上である場合は、すべての層別において有意であり、オッズ比は 1 未満、すなわち効果を減弱させるという結果であった。

4.3 アソシエーション分析

決定木では、HbA1c<7 の分岐に構造がみられなかった。これは、HbA1c<7 では薬剤のパターンや検査の条件が多様であり、特定のパターンへの偏りが少ないことを示している。このことはアソシエーション分析でも確認できた。HbA1c<7 に層別化したグループの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1のものを上位 100 件集めると、すべてに処方開始前直近の HbA1c 値が 7.0 未満、という項目がでてきた。HbA1c 値が 7.0 未満の要素が含まれているとき、経口血糖降下薬の要素がある場合はほとんど一種類しか出現していなかった。年齢は 60 歳以上 70 歳未満の群と 80 歳以上の群が項目の中にでてきた。ほかの年齢群はなかった。上位 100 件以下を見ても、HbA1c 値が 7.0 未満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。(表4)

一方で、処方開始前直近の HbA1c>=7 のデータにつき、確信度上位 100 件を集めると、抽出される要素には二種類以上の薬剤が含まれていた。そのうち、DPP4 阻害薬や GlnD の出現が目立った。年齢は 60 歳代から 80 歳代が一番よく出ていた。決定木の主要な分岐に出てきた薬剤と同様のもの(たとえば IDPP4、GlnD)が要素として出てきていた。Bgnd が入っているものは一つもなかった。(表5)

表4 アソシエーション分析結果の一部

条件部	結論部	支持度	確信度
{AGE6,HbA1c1,TG4,ALB2}	{効果有}	0.018	1
{AGE6,HbA1c1,ALB2,SU}	{効果有}	0.0157	1
{AGE6,HbA1c1,TG4,ALB2,SCR1}	{効果有}	0.0148	1
{AGE6,HbA1c1,TG4,CHE2,ALB2}	{効果有}	0.0145	1
{AGE6,HbA1c1,CHE2,ALB2,SU}	{効果有}	0.0127	1
{AGE6,HbA1c1,ALB2,SCR1,SU}	{効果有}	0.0124	1
{AGE4,HbA1c1,TG4,CHE1}	{効果有}	0.0121	1
{AGE6,HbA1c1,TG4,CHE2,ALB2,SCR1}	{効果有}	0.0121	1
{AGE4,HbA1c1,CHE1,aGI}	{効果有}	0.0118	1
{AGE4,HbA1c1,TG2,ALB1}	{効果有}	0.0115	1
{AGE6,HbA1c1,CHE2,ALB2,aGI}	{効果有}	0.0109	1
{AGE4,HbA1c1,CHE1,SCR1,aGI}	{効果有}	0.0104	1
{AGE5,HbA1c1,TG4,CHE2,ALB1}	{効果有}	0.0104	1
{AGE4,HbA1c1,TG2,CHE1}	{効果有}	0.0101	1
{AGE4,HbA1c1,TG4,CHE1,SCR1}	{効果有}	0.0101	1
{AGE6,HbA1c1,CHE2,ALB2,SCR1,SU}	{効果有}	0.0101	1
{AGE4,PT_SEX2,HbA1c1,TG4,CHE1}	{効果有}	0.0095	1
{AGE6,PT_SEX1,HbA1c1,TG4,ALB2}	{効果有}	0.0092	1
{AGE6,HbA1c1,TG4,ALB2,SU}	{効果有}	0.0092	1
{AGE6,PT_SEX2,HbA1c1,ALB2,SU}	{効果有}	0.0092	1

表5 アソシエーション分析結果の一部:HbA1c>=7.0%

条件部	結論部	支持度	確信度
{ALB1,SCR1,GlnD,IDPP4,aGI}	{効果有}	0.005123	0.769231
{AGE4,PT_SEX2,TG2,IDPP4,aGI}	{効果有}	0.006148	0.705882
{AGE4,PT_SEX2,TG2,SCR1,IDPP4,aGI}	{効果有}	0.006148	0.705882
{TG2,CHE2,GlnD,IDPP4,aGI}	{効果有}	0.008197	0.666667
{ALB1,GlnD,IDPP4,aGI}	{効果有}	0.005123	0.666667
{PT_SEX2,TG2,CHE2,GlnD,IDPP4}	{効果有}	0.005123	0.666667
{AGE4,PT_SEX2,TG2,CHE2,IDPP4,aGI}	{効果有}	0.005123	0.666667
{AGE4,PT_SEX2,TG2,CHE2,SCR1,IDPP4,aGI}	{効果有}	0.005123	0.666667
{TG2,CHE2,SCR1,GlnD,IDPP4,aGI}	{効果有}	0.00666	0.65
{AGE4,PT_SEX2,TG2,SCR1,aGI,TZDN}	{効果有}	0.005635	0.647059
{AGE4,PT_SEX2,TG2,CHE2,SCR1,aGI,TZDN}	{効果有}	0.005635	0.647059
{AGE3,PT_SEX1,SU,GlnD}	{効果有}	0.005123	0.625
{AGE4,ALB1,SCR1,GlnD}	{効果有}	0.005123	0.625
{AGE4,PT_SEX2,TG2,ALB2,SCR1,aGI,TZDN}	{効果有}	0.005123	0.625
{AGE4,PT_SEX2,TG2,CHE2,ALB2,SCR1,aGI,TZDN}	{効果有}	0.005123	0.625
{AGE3,PT_SEX1,CHE2,GlnD}	{効果有}	0.00666	0.619048
{PT_SEX1,ALB1,SCR1,GlnD}	{効果有}	0.00666	0.619048
{TG2,GlnD,IDPP4,aGI}	{効果有}	0.008197	0.615385
{AGE3,PT_SEX1,ALB2,GlnD}	{効果有}	0.005635	0.611111
{PT_SEX2,TG2,GlnD,IDPP4}	{効果有}	0.005635	0.611111

5. 考察

5.1 処方前の HbA1c 値

決定木では、まず、処方開始前の HbA1c 値 7.0 を境に結果が大きく別れた。これは、7.0 以上になると細小血管障害の頻度が増加したり、糖尿病患者の血糖コントロールの目標値だったりすることからも、基準値として非常に重要であることを示唆している。この閾値は、HbA1c 値をカテゴリ変数化せず連続値として回帰木の分析をした場合も最初の分岐として現れた (result not shown here)。このことから、7.0 を閾値としたことが妥当であると考えられる。

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、全体の有効割合も 90%と血糖値コントロールが容易であることが伺える。一方で、HbA1c 値が 7.0 以上の場合には全体の有効割合も 24%と低くなり、処方された薬剤の組み合わせも多様であった。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。

5.2 IDPP4

処方開始前の HbA1c 値が 7.0 未満では、DPP4 阻害薬が血糖コントロールにおいて重要な役割を果たしていることがうかがえた。DPP4 阻害薬は、膵β細胞からのインスリン分泌を促進するインクレチンを分解する酵素(DPP4)の働きを抑制することでインクレチンの作用を延長し、インスリンの分泌を促進することができる。

5.2.1 DPP4 阻害薬と SU 剤

ロジスティック回帰分析の結果、SU 剤の処方歴がある患者に IDPP4 を処方すると血糖コントロールに効果が見られるが、IDPP4 の処方歴がある患者に SU 剤を処方した場合は、処方していない場合に比べて効果が見られないことがわかった。今回のロジスティック回帰分析では、各薬剤の処方の前後関係の情報を含まないが、SU 剤の処方歴がある場合の 86%は SU 剤より遅れて IDPP4 を、IDPP4 の処方歴のある場合の 67%が IDPP4 より遅れて SU 剤を処方していることも考え合わせると、このことには、膵β細胞内でおこるグルコース応答性インスリン分泌の二つの経路が関係していると考えられる⁹⁾。

膵β細胞では血中グルコースが分泌を引き起こす経路(惹起経路)とインクレチンがインスリン分泌を増幅する経路(増幅経路)が存在する。惹起経路は、血中から取り込んだグルコースを代謝して ATP 産生し、ATP 依存性 K チャネル K_{ATP} が閉鎖して細胞膜を脱分極させ、それにより活性化する電位依存性 Ca チャネル(VDCC)の影響により細胞内 Ca 濃度が上昇してインスリン分泌を惹起する経路である。一方、増幅経路は、インクレチンが ATP を cAMP に変え、cAMP の細胞内濃度上昇により活性化されるプロテインキナーゼ A(PKA)が細胞内 Ca イオンによるインスリン分泌顆粒の開孔放出を促進する作用や Ca イオンの易動性促進による細胞内 Ca イオン濃度の上昇、 K_{ATP} および VDCC への作用を介して Ca イオン流入を促進すること、PKA とは独立に cAMP により活性化される Epac2(cAMP-GEF II)が、Ca イオンによるインスリン分泌顆粒の開孔放出を促進することなどによる経路である^{5),6)}。

SU 薬は惹起経路を誘導し、IDPP4 は増幅経路を誘導する薬である。つまり、SU 薬は K_{ATP} を閉鎖することで細胞膜の脱分極を促し、インスリン分泌を促進するが、インクレチンは SU 薬によって開始されたインスリン分泌を、cAMP 濃度の上昇を介してグルコース濃度依存的に増強する。したがって、SU 薬により細胞内 Ca イオン濃度が上昇していると考えられるにもかかわらず効果が得られない場合は、インスリン分泌顆粒放出の仕組みに問題があると考えられるが、IDPP4 を服用すると、Ca イオンによるインスリン分泌顆粒の開孔放出を促進する効果によりインスリン分泌が増強し、血糖コントロールに有効に働くと考えられる。

しかし、 K_{ATP} および VDCC への作用を介した Ca イオン流入促進効果や Ca イオンの易動性促進による細胞内 Ca イオン濃度の上昇効果も有する DPP4 阻害薬でも効果が見られないところに SU 薬を投与しても、細胞内 Ca 濃度のさらなる上昇やその効果は限定的と考えられ、惹起経路の cAMP による増強も働かないため効果は期待できない。

最近では SU 薬も Epac2 を活性化していると言われているが⁷⁾、ヒト膵島細胞では、Epac2 が効果を表すためには PKA の存在が必須と言われており⁸⁾、cAMP⇒PKA の経路が無い SU 剤単独の場合は IDPP4 より効果は少なく、IDPP4 による Epac2 活性化でも効果が見られない場合には、SU 薬による活性化も効果を表さないと考えられる。これらのことがロジスティック回帰分析の結果として現れたと考えられる。

IDPP4 についてのロジスティック回帰分析の結果は、IDPP4 の処方歴がある患者について、SU 薬の処方有無の効果を、その他の共変量が同じであるとして比較したものである。したがって、IDPP4 に加えて、その他の経口血糖降下薬が処方されている場合も含む。このため、この結果は、IDPP4 単剤の場合または IDPP4 と SU 剤以外の経口血糖降下薬を併用した場合は、IDPP4 と SU 剤の併用または IDPP4 と SU 剤およびその他の経口血糖降下薬を併用した場合より治療効果があると解釈すべきである。このことは決定木の分析結果である表 2 の「IDPP4 有、GlnD 無、TZDN 有、SU 有は IDPP4 有、GlnD 無、TZDN 有、SU 無より効果が低いこと」などにも表れている。

5.2.2 IDPP4 と aGI

IDPP4 は aGI の処方歴がある患者への併用でも効果があることがわかった。aGI は腸管における糖の吸収を抑制する働きがある。ゆえに食直後の血糖上昇制御は強いが平均血糖値を低下させる作用はあまり無い⁹⁾。一方で、IDPP4 は平均血糖値を低下させる作用は強いが、食後高血糖改善作用はインクレチンを介したインスリン分泌促進によるものであるため、効果のピークは食後 60 分くらいと言われており¹⁰⁾、腸管の糖の吸収速度に間に合わず食直後からの血糖上昇を制御する能力は低い。したがって、この二つを併用することは互いの弱点を補うといった視点から有用であり、それが結果として現れたと考察できる⁹⁾。

5.2.3 IDPP4 と TZDN

さらに、IDPP4 は TZDN の処方歴がある患者への併用でも効果があるという結果が出た。その理由として TZDN はインスリン抵抗性改善薬で、脂肪細胞を小型化させることにより血清 DPP4 活性化を低下させ、IDPP4 を効きやすくする環境を作ることが考えられる。

5.2.4 TZDN, aGI と SU 剤等

Logistic 回帰分析の結果からは、TZDN, aGI に対する SU 剤の効果減弱、Bgnd に対する SGLT2 の効果減弱が見られた。

aGI は、単独投与での HbA1c や空腹時血糖の改善効果が他の薬物に比べて小さいので、食後高血糖がみられる軽症の 2 型糖尿病で、空腹時血糖値がそれほど高くない場合に使用されるが、血糖値のコントロールが改善せず、インスリン分泌不全の状態まで進行すれば SU 剤などインスリン分泌不全改善薬が処方されることが考えられる。一方で、SU 剤が処方されなかった症例は、インスリン分泌不全の状態まで進行していない状態が多いと考えられ、純粋な薬剤の効果の違いと言うよりは、SU 剤を併用した場合とそうでない場合の病態の違いが反映した可能性がある。

同様の事は TZDN にも言える。TZDN はインスリン抵抗性改善薬であり、患者の病態が主としてインスリン抵抗性を示す場合に使われると考えられるが、血糖値のコントロールが改善せず、インスリン分泌不全の状態まで進行すれば SU 剤などインスリン分泌不全改善薬が処方されることが考えられる。この場合も、SU 剤を併用した場合とそうでない場合の病態の違いが反映した可能性がある。

aGI 処方患者に関する Bgnd の効果減弱や、Bgnd 処方患者に関する SGLT2 の効果減弱に対する理由は不明である。

5.3 血清アルブミン値

血清アルブミン値は肝機能の指標となる。正常値は 3.8~5.3g/dL であり、アルブミン値の低下は肝機能障害、ネフローゼ症候群や栄養失調の診断に使われる。本研究では TZDN または aGI の処方歴がある患者のうちアルブミン値が 5.3g/dL 以上の人でより効果があるという結果になった。アルブミン値が上昇する原因として脱水、栄養過多が考えられる。血清アルブミン高値に有意差が見られたことの原因として二つ考えられる。一つ目は、糖尿病患者の血液検査値であるためタンパク質を過剰摂取している患者が多く有意差が出たということである。もう一つの仮説は、OADs を服用する患者のほとんどは高齢者であり、高齢者は生理的に肝機能が徐々に低下してしまうため、それを補うために積極的にタンパク質を摂取した結果アルブミン値が高い人が多く存在したことである。TZDN は脂肪細胞を小型化することでインスリン抵抗性を減少する薬剤であるため、TZDN を使用する患者群はアルブミン値が高くなるような食生活を送っていると考えられる。また、aGI は消化管での糖の吸収を抑制して食直後血糖値の上昇を制御する薬剤であり、こちらも同様にそれを必要とする患者が偏って存在すると考えられる。

また、アルブミン値はインスリン抵抗性(HOMA-IR)と関係しているとの報告があり、アルブミン値が高い患者はインスリン抵抗性も高くなる¹¹⁾。すなわち、インスリン抵抗性の減少に効果があるとされる TZDN がインスリン抵抗性の高いと考えられる患者に多く使われ、血糖コントロールに効果もあると考察できる。同様に考えると、aGI を使用する患者も肥満傾向などでインスリン抵抗性がみられ、それによりアルブミン値が高い患者が多くなり、また効果もあると言える。

5.4 年齢

IDPP4、SU 薬、aGI では比較的高齢患者への投与が血糖コントロールに効果的であるという結果が出たが、これは高齢糖尿病患者に対する薬物治療が主に SU 薬、aGI であること、IDPP4 が 2010 年に販売が開始されて以来比較的效果があり副作用が少ない薬として使われていたことが背景にあると考えられる。

糖尿病患者、特に高齢者は糖尿病のみならず腎臓、肝臓、心臓などといったさまざまな疾患を併発していることがあるため血液検査値も参考にして薬剤の組み合わせを考える必要があること、たとえば、チアゾリジン剤は高齢者に対しては使用されにくい心疾患の既往歴がなくアルブミン高値なら使用を考慮する必要があることを示唆している。

5.5 この研究の限界と今後の課題

この研究の限界は、

- 1 処方の組み合わせについて、各薬剤の処方期間やその前後関係の情報を考慮していないこと
- 2 処方開始前の合併症の有無やその種類についての情報を考慮していないこと
- 3 欠損値のある検査については、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に基づいて、基準値内のカテゴリであったとして扱ったが、その正当性の評価が必要であること
- 4 日常診療の結果の集積である HIS データを用いたため、すべての薬剤についての網羅的な組み合わせではなく、薬剤の選択にあたって医師の判断が反映されており、臨床で良く使われる組み合わせに限定されていること
- 5 複数の処方の組み合わせの条件で層別化したロジステ

ック回帰分析は、サンプルサイズの減少により実現出来ず、単剤で層別化した分析にとどまったこと

- 6 特定機能病院である大学病院のデータを使っているため、一般化するには注意が必要であること
 - 7 単独施設で処方された経口血糖降下薬のみを考慮したため、患者が他医療機関ですでに薬を服用していた場合を把握できず、処方の開始や組み合わせの情報が厳密ではないこと
 - 8 今回考慮した説明変数以外に薬剤の効果へ影響すると考えられる説明変数(血圧、身長、体重、糖尿病の重症度)は、HISからの構造化されたデータ抽出が困難なため、これらの影響による薬剤の効果の違いを図りきれっていないこと
- などである。

これらのうち、1,2 については、この抄録作成時点では完了していないが、考慮していなかった情報を取り入れた解析を継続中である。3 については、sensitivity analysis による評価を実施中である。4 については、診療データを用いた研究では避けられないが、実際の臨床現場で行われている診療方法の評価は可能であり、こうした方法に意味はあると考える。5, 6 については、多施設のデータを集約した大規模データによる解析が解決手段の一つであると考えられ、国立研究開発法人国立国際医療研究センターと日本糖尿病学会が共同で進めている「診療録直結型全国糖尿病データベース事業 (Japan Diabetes comprehensive database project based on an Advanced electronic Medical record System: J-DREAMS)¹²⁾」など National Clinical Database のデータ活用が期待される。7 については、地域連携電子カルテシステムの発展と普及が待たれる。8 については、現行の電子カルテシステムに共通の課題であり、これらの情報の構造化入力とデータ項目の一元管理を実現する電子カルテシステムの実用化が望まれるが、当面はテキストマイニング等の手法により、電子カルテの非構造化データより抽出せざるを得ない。筆者等も、そうした方法の適用を検討中である。

6. 結論

最初から網羅的に検討すると膨大な組み合わせについての解析になる経口血糖降下薬の組み合わせの効果について、機械学習の手法である決定木を用いて検討すべき変数を絞り込み、ロジスティック回帰分析による統計的解析を可能にした。また、決定木では捉えられきれないルールをアソシエーション分析によって補足し、新たなルールを見出した。

これらの方法により、HbA1c 値が 7.0 未満の患者は、単剤でどの薬を使っても、血糖値のコントロールという点では高い効果が見られるが、7.0 以上の患者に対しては患者の背景や特徴を考慮して処方する必要があり、薬剤の選択や組み合わせも考慮する必要があること、例えば、IDPP4 はどの経口血糖降下薬と併用しても比較的效果があるが、SU 剤との組み合わせでは効果を減弱する可能性があり、IDPP4 と併用する薬剤の作用機序を考慮することが重要であること、アルブミンなどの血液検査値も参考にして薬剤の組み合わせを考える必要があることなどの知見を得ることができた。

参考文献

- 1) 糖尿病ネットワーク, 2015.
[<http://www.dm-net.co.jp/calendar/2015/024448.php> (cited 2018-Aug-25)]

- 2) IDF Diabetes ATLAS 2017 8th Edition:
[<http://www.diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html> (cited 2018-Aug-26)]
- 3) 日本糖尿病学会編. 糖尿病診療ガイドライン. 2016. 南江堂
- 4) R: R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2014.[<http://www.R-project.org/> (cited 2018-Aug-25)]
- 5) 西勇一、藤本新平. 血糖改善作用のメカニズム. 糖尿病 2013; 56(10):727-729.
- 6) Tengholm A, Gylfe E. cAMP signalling in insulin and glucagon secretion. Diabetes Obes Metab. 2017; 19(Suppl. 1):42-53.
- 7) Takahashi H, Shibasaki T, Jae-Hyung Park et al. Role of Epac2A/Rap1 Signaling in Interplay Between Incretin and Sulfonylurea in Insulin Secretion. Diabetes. 2015; 64: 1262-1272.
- 8) Chepurny OG, Kelley GG, Dzhura I, et al. PKA-dependent potentiation of glucose-stimulated insulin secretion by Epac activator 8-pCPT-20-O-Me-cAMP-AM in human islets of Langerhans. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2010;298:E622-E633.
- 9) 森豊. DPP-4 阻害薬、最近の話題. 多剤との併用効果. 糖尿病 2013; 56(10): 733-736.
- 10) Nauck M, Stoeckmann F, et al. Reduced incretin effect in type2 (non-insulin-dependent) diabetes. Diabetologia. 1986; 29:46-52.
- 11) Bae JC, et al. Association between Serum Albumin, Insulin Resistance, and Incident Diabetes in Nondiabetic Subjects. Endocrinol Metab 2013; 28: 26-32.
- 12) 診療録直結型全国糖尿病データベース事業ホームページ.
[<http://jdreams.jp/> (cited 2018-Aug-25)]