

〈特集〉

医療ビッグデータとしての臨床検査データの利活用 —糖尿病を中心とした生活習慣病分野を例に—

曾根 博仁

The Utility of Clinical Laboratory Test Results as Clinical Big Data. Examples from Prediction and Risk Assessment of Non-Communicable Diseases Including Diabetes Mellitus and Its Complications.

Hirohito Sone

Summary Recent progress in big data analysis enables us to utilize results of clinical laboratory test accompanied with other clinical data for various research purposes including prediction and management of non-communicable diseases such as diabetes mellitus and their complications. In addition, since incident type 2 diabetes is affected by multifactorial inheritance in addition to lifestyle and the local environment, ethnic-group specific clinical evidence based on ethnic-group specific laboratory data is required. We used database of medical check-up in Japan and clarified that a combination of levels of fasting plasma glucose and HbA1c is useful to categorize individuals with various risk of development of type 2 diabetes. We also developed risk engine for diabetic complications by analyzing pooled data from two Japanese clinical trials on Japanese patients with type 2 diabetes. Researches like these have clinical relevance to ethnic group-specific risk evaluations and care of these diseases.

Key words: Clinical Laboratory Test, Big Data, Diabetes Mellitus, Complications, Prediction

I. はじめに

医療現場において、大規模臨床研究結果によるエビデンスに基づく医療、すなわちEvidence-based medicine (EBM) の重要性が叫ばれるようになって久しい。近年のコンピューター・情報技術のすさまじい発達により、従来のオーソ

ドックスな患者登録研究に加え、診療報酬請求や電子カルテ、健診・人間ドック、膨大な先行研究論文データベースなどに蓄積されたデータ、いわゆる医療ビッグデータベースが利用可能となり、それを解析することにより診療、保健指導現場や政策立案に使えるエビデンスが生み出せる状況が整ってきた。

新潟大学大学院医歯学総合研究科 血液・内分泌代謝内科
新潟市中央区旭町通1-757
sone@med.niigata-u.ac.jp

Department of Hematology, Endocrinology and Metabolism Niigata University Faculty of Medicine, Niigata, Japan
1-757 Asahimachi-dori, Chuoh-ku, Niigata, Japan (951-8510)

II. 生活習慣病診療における臨床検査の意義

臨床検査値はそのうちでも、最も利用しやすく、そして実際に活用されているデータである。特に糖尿病を中心とした高血圧や脂質異常症などの生活習慣病診療では、患者が症状や転帰の改善を短期間で、症状として実感できないことがほとんどである。そのため、HbA1c値などのさまざまなサロゲート（代替）エンドポイントの改善をもって、遠い将来の健康寿命延伸や生活の質向上を、予測・期待することにより診療が成立している。したがって、医療サービスの受け手である患者や保険者側が、その予測に科学的裏付けを求めるのは当然である。

また生活習慣病診療には、その名の通り生活習慣に対する指導介入が不可欠であるが、患者にとって生活習慣を変えることは相応の努力や犠牲を伴う。そのため医療者としては、その努力効果比をできるだけ具体的に説明する必要もある。さらに生活習慣病の発症と進行には多因子遺伝と生活習慣/環境の両方が深く関与するため、人種や民族、地域の影響を強く受ける。このため日本人を含む東アジア人に、欧米の人のデータをそのまま流用、外挿することは難しく、わが国独自の日本人データベースの作成と解析によるエビデンス構築が必要となる。

III. 医療ビッグデータによる臨床エビデンス構築の意義

標準化（ガイドライン化）と個別化が同時に求められる現代の診療において、専門医の「流儀」や「コツ」の有効性を証明できるかは、専門医自身の存在意義に関わる死活問題である。したがって現場臨床医自らが、治療成績を含む患者データを集め、説得力をもった解析結果を示していくことが求められる。

たとえば、臨床検査値から生活環境に至る様々な糖尿病発症リスク因子を統合的に解析することにより、日本人における糖尿病とその合併症の予測などは、すでに可能になっており、大規模臨床データ研究が、糖尿病診療の標準化と同時に、個別化にも貢献できるようになりつ

つある。このような観点から、医療ビッグデータとしての臨床検査値が、診療現場にどのように貢献しうるかいくつか例をあげて概説したい。

IV. 臨床検査指標による糖尿病の発症予測と予防

臨床現場が忘れがちな視点であるが、糖尿病合併症を防ぐ最良かつ最も確実な方法は糖尿病そのものの予防である。初期には無症状の糖尿病を早期診断するためには、健診やスクリーニングのシステムを充実させ、さらに発症リスクの高い者を選別して、早期に生活習慣介入を開始することが重要である。

わが国では健康診断や人間ドックが発達し、血糖値やHbA1c値も広く測定されている。また観察疫学研究により2型糖尿病発症のリスク因子もかなり明らかになってきた。人間ドック受診者データベースの検査指標や背景因子を用いた我々の検討でも、日本人の糖尿病発症予測やスクリーニングに活用できる様々なエビデンスが得られている。

V. 血糖値とHbA1c値による2型糖尿病の発症予測

例えば健診で広く測定されている空腹時血糖値とHbA1c値の両方を組み合わせるだけで、2型糖尿病の発症予測能は飛躍的に向上する¹⁾。わが国の境界型に相当する米国の「前糖尿病状態（Pre-diabetes）」の基準範囲として用いられるHbA1c軽度高値（5.7～6.4%）と空腹時血糖値異常（100–125 mg/dL）について、その片方または両方を満たす者の、その後5年間の糖尿病発症率を検討した。その結果、いずれの基準も満たさなかった者と比較して、どちらか片方のみ満たした者は約6倍、両方を満たした者は約32倍も発症率が高かった¹⁾ (Fig. 1)。これらのデータに基づき、空腹時血糖値とHbA1c値の両方を含む日本人に最適化された、将来の発症予測スコアも作成した²⁾。

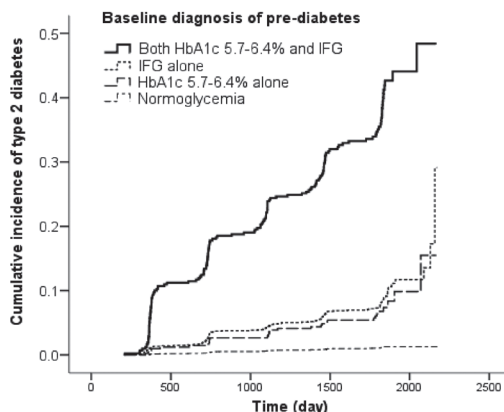


Fig. 1 日本人人間ドック受診者を空腹時血糖値とHbA1c値の組合せにより分類した際の5年間の糖尿病累積発症率 (IFG; impaired fasting glucose, 空腹時血糖値100-125 mg/dL) (文献1より引用)

Ⅵ. 臨床検査と問診を組み合わせた2型糖尿病の発症予測

また糖尿病未診断者において、問診のみ (①年齢 ②性別 ③家族歴の有無 ④喫煙の有無 ⑤BMI ⑥高血圧の有無) により、糖尿病あるいは前糖尿病状態である確率を示す判別スコアも完成している³⁾ (Fig. 2)。採血検査の頻度が低い眼科など内科以外の初診患者において、血糖値やHbA1c検査を行うべきかどうかの判断に役立つ簡易スクリーニング法として用いることもできる。

Ⅶ. 通院による臨床検査値の改善を予測する

健診で発見した糖尿病患者に通院を勧める場合にも、どの程度の効果が期待できるかを示す必要がある。健診で初めて糖尿病を指摘された者のうち、月一回の通院を開始した者は、放置した者と比較して、翌年健診時にHbA1cが1%以上改善する可能性が10-14倍も高まること、レセプトデータの活用により明らかになった⁴⁾。健診の意義や費用便益分析の上でも参考になる結果と思われる。

Ⅷ. 糖尿病合併症のリスク評価指標としての臨床検査

糖尿病合併症は、健康寿命と国民医療費に莫大な悪影響を及ぼしている。糖尿病診療の最終目標は、合併症予防を通じて非糖尿病患者と同じ健康寿命を達成することである。そのためにはどのような背景を有する糖尿病患者が、合併症を起こしやすいかを明らかにする必要がある。

糖尿病患者は非糖尿病患者の2-4倍も動脈硬化疾患が発症しやすく、糖尿病大血管症と言われる。日本人2型糖尿病患者における脳卒中と冠動脈疾患の上位リスク因子をTable 1に示す⁵⁾。脳卒中については収縮期血圧が唯一の有意なリスク因子であり、欧米人患者と同様、わが国の患者においても血圧コントロールは極めて重要であった。一方、冠動脈疾患については、血清トリグリセリド (TG) 値とLDLコレステロール (LDL-C) 値が最も強いリスク因子で、両者は同等の影響力を有していた。さらにTG値とLDL-C値が両方高い2型糖尿病患者では、冠動脈疾患リスクは著明に上昇しており、このような患者には特に重点的に介入する必要があることも示された⁵⁾ (Fig. 3)。

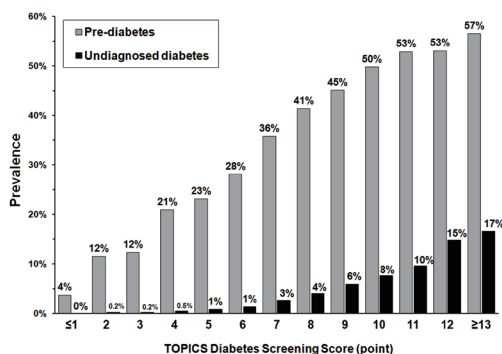


Fig. 2 TOPICS糖尿病スクリーニングスコア*の点数と未診断糖尿病または前糖尿病状態 (米国の境界型糖尿病に相当: HbA1c 5.7-6.4% と空腹時血糖値100-125 mg/dLのいずれか、または両方) を有する可能性 (文献3より引用)

生物試料分析

Table 1 日本人2型糖尿病患者における脂質指標（総コレステロール（TC）、HDLコレステロール（HDL-C）、TG（空腹時）の3種類とこれらから算出された、Friedewald式によるLDL-C、Non-HDLコレステロール（Non-HDL-C）、LDL-C/HDL-C比、TC / HDL-C比、TG/HDL-Cの5つの計8種）の各1標準偏差上昇（HDL-Cについてのみ減少）あたりの冠動脈疾患ハザード比（文献6より引用）

	Men	Women
	Multivariate-adjusted HR (95% CI)	Multivariate-adjusted HR (95% CI)
Total cholesterol	1.57 (1.25, 1.99)	1.58 (1.20, 2.06)
LDL cholesterol	1.59 (1.28, 1.98)	1.41 (1.06, 1.86)
HDL cholesterol	1.47 (1.09, 1.98)	1.03 (0.72, 1.48)
Triglycerides (log transformed)	1.42 (1.08, 1.85)	1.72 (1.21, 2.43)
Non-HDL-C	1.78 (1.43, 2.21)	1.60 (1.21, 2.12)
TC/HDL-C ratio	1.63 (1.36, 1.95)	1.48 (1.11, 1.95)
LDL-C/HDL-C ratio	1.52 (1.29, 1.79)	1.44 (1.09, 1.91)
TG/HDL-C ratio	1.49 (1.20, 1.85)	1.36 (1.01, 1.85)

*TOPICS Diabetes Screening Score: 年齢 40–49 歳 (3 点) or 50–59 歳 (4 点) or ≥60 歳 (5 点) + 男性 (2 点) + 糖尿病家族歴 (2 点) + 現在の喫煙習慣 (1 点) + BMI 23–24 kg/m² (1 点) , 25–29 kg/m² (2 点) or ≥30 kg/m² (4 点) + 高血圧 (収縮期血圧 ≥140 mm Hg and/ or 拡張期血圧 ≥90 mm Hg または治療歴あり) (2 点)

IX. 臨床検査指標の合併症予測能の比較

LDL-C値は喫煙や高血圧と並び、最も強い冠動脈疾患のリスク因子である。それは欧米並びにわが国の糖尿病患者においても変わらないが、欧米においては前述の日本人糖尿病患者の場合と異なり、TG値が有意なリスク因子になることは少ない。そこで日本人2型糖尿病患者の冠動脈リスク評価に適した脂質指標を探ることを目的に、現在頻用される各種脂質指標の冠動脈疾患予測能を男女別に比較検討した⁶⁾ (Table 1)。

その結果、TGは女性において特に鋭敏な予測指標であったことが判明し、さらに女性においては、Non-HDLコレステロール（Non-HDL-C）や総コレステロールも有用な指標であった。一方、男性においてもNon-HDL-Cは最も鋭敏な指標の一つであり、男女同一の指標を用いようとするればNon-HDL-Cが最も適当と思われ、Non-

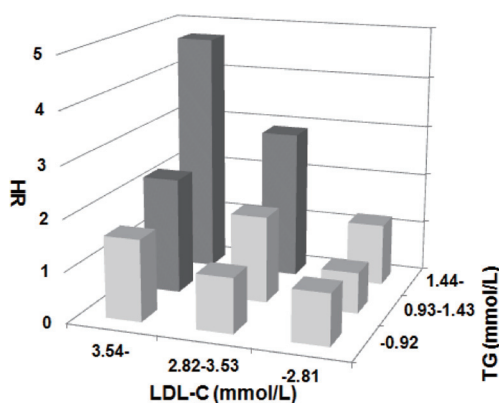


Fig. 3 JDCSの日本人2型糖尿病患者における血清トリグリセリド値と血清LDL値との組合せが、冠動脈疾患の発症リスク（HR）に与える影響（TGの3分位点1.44 mmol/L=129 mg/dL、0.92 mmol/L=83 mg/dL、LDL-Cの3分位点3.54 mmol/L=137 mg/dL、2.81 mmol/L=109 mg/dL）。両者ともかなり低値からリスク上昇と関連していることがわかる。（文献6より引用）

HDL-Cは男女いずれにおいても、LDL-Cよりむしろ良好な予測能を有していた⁶⁾。

これはNon-HDL-Cが、TG画分などLDL-C以外の動脈硬化惹起性のリポタンパクも含有しているためと推測された。ただし、スプライン解析で求めたNon-HDL-C値とリスクとの関係は、観察範囲で連続的かつ直線的であり、目標値となる閾値は見いだせなかった。2型糖尿病患者の冠動脈疾患を抑制するためにはかなり厳格なコントロールが必要と考えられる⁶⁾ (Fig. 4)。

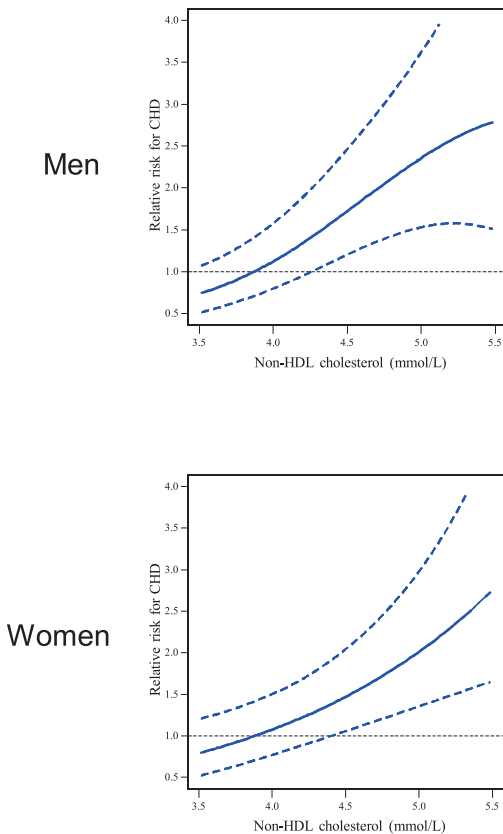


Fig. 4 JDCSの日本人2型糖尿病患者における男女別の血清Non-HDLコレステロール値（横軸）と冠動脈疾患リスク（縦軸）との関係のスプライン曲線（点曲線は95%信頼区間を示す）（文献6より引用）

X. 個別症例ごとの糖尿病合併症の発症予測ツール

糖尿病には多彩な合併症がみられるが、それぞれリスク因子が異なるため、個々の患者において各合併症の発症リスクを予測するのは容易ではない。そこで、大規模臨床データ研究で解明された各合併症のリスク因子を統合し、各患者個人の状態や条件による将来の合併症発症確率を計算することを試みた。

日本人2型糖尿病患者の大規模臨床研究JDCSとJ-EDITの統合データベースから開発された糖尿病合併症リスクエンジンは、パソコン上で患者の条件や検査値を入力すれば、その後5-10年の各合併症別の発症確率が即座に表示されるようになっている⁷⁾ (Fig. 5)。このリスクエンジンは、ホームページ上で公開しており (<http://www.med.niigata-u.ac.jp/emh/jjre.html>)、日本人2型糖尿病患者の診療個別化に役立つことが期待される。

JJリスクエンジン

糖尿病合併症リスクを評価するツールです。数値を入力して下さい。

性別 <input checked="" type="radio"/> 男性 <input type="radio"/> 女性	罹病期間(年) <input type="text" value="15"/>
年齢(歳) <input type="text" value="65"/>	HbA1c(NGSP値, %) <input type="text" value="9"/>
身長(cm) <input type="text" value="165"/>	収縮期血圧(mmHg) <input type="text" value="150"/>
体重(kg) <input type="text" value="75"/>	総コレステロール(mg/dL) <input type="text" value="270"/>
糖尿病網膜症 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり	HDLコレステロール(mg/dL) <input type="text" value="35"/>
心臓病 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり	尿アルブミン(mg/gCre) <input type="text" value="100"/>
運動習慣 <input checked="" type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり	<input type="button" value="予測"/> <input type="button" value="リセット"/>
現在喫煙 <input type="radio"/> なし <input checked="" type="radio"/> あり	

糖尿病合併症リスク 予測する時点(初期値5年後)

*JDCS/J-EDITデータよりモデル構築(Tanaka et al. Diabetes Care 2013)

Fig. 5 大規模臨床研究JDCSとJ-EDITのデータに基づいて開発された日本人2型糖尿病患者のための5-10年後の合併症発症リスク計算器（JJリスクエンジン）のインターフェイス（実物は<http://www.med.niigata-u.ac.jp/emh/jjre.html>より利用可能）（文献7より引用）

**XI. 糖尿病診療における
大規模臨床エビデンスの意義**

今回は、人間ドック、大規模臨床研究に登録された臨床検査データを中心に、生活習慣病の代表格とも言える糖尿病とその合併症のリスク因子についての研究結果の一部を紹介したが、医療ビッグデータとしての臨床検査はこれらに限らない。今後は電子カルテなどのデータも広く使われるようになり、それらの解析結果は、様々な実用上の可能性を有し応用範囲は極めて広い。臨床検査技師として勤務しつつ、これらの研究に携わることも十分可能であり、臨床検査と臨床現場を結ぶ研究として発展が期待される。

参考文献

- 1) Heianza Y, Hara S, Arase Y, Saito K, Fujiwara K, Tsuji H, Kodama S, Hsieh SD, Mori Y, Shimano H, Yamada N, Kosaka K, Sone H: HbA1c 5.7-6.4% and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of pre-diabetes and risk of progression to diabetes in Japan (TOPICS 3): a longitudinal cohort study. *Lancet*, 378: 147-55, 2011.
- 2) Heianza Y, Arase Y, Hsieh SD, Saito K, Tsuji H, Kodama S, Tanaka S, Ohashi Y, Shimano H, Yamada N, Hara S, Sone H: Development of a new scoring system for predicting the 5 year incidence of type 2 diabetes in Japan: the Toranomon Hospital Health Management Center Study 6 (TOPICS 6). *Diabetologia*, 55: 3213-23, 2012.
- 3) Heianza Y, Arase Y, Saito K, Hsieh SD, Tsuji H, Kodama S, Tanaka S, Ohashi Y, Shimano H, Yamada N, Hara S, Sone H: Development of a screening score for undiagnosed diabetes and its application in estimating absolute risk of future type 2 diabetes in Japan: Toranomon Hospital Health Management Center Study 10 (TOPICS 10). *J Clin Endocrinol Metab*, 98: 1051-60, 2013.
- 4) Heianza Y, Suzuki A, Fujihara K, Tanaka S, Kodama S, Hanyu O, Sone H: Impact on short-term glycaemic control of initiating diabetes care versus leaving diabetes untreated among individuals with newly screening-detected diabetes in Japan. *J Epidemiol Community Health*, 68: 1189-95, 2014.
- 5) Sone H, Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Oida K, Yamasaki Y, Oikawa S, Ishibashi S, Katayama S, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, The JDCS group: Serum Level of Triglycerides is a Potent Risk Factor Comparable to LDL Cholesterol for Coronary Heart Disease in Japanese Patients with Type 2 Diabetes. Subanalysis of the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *J Clin Endocrinol Metab*, 96: 3448-56, 2011.
- 6) Sone H, Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Ishibashi S, Oikawa S, Shimano H, Katayama S, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N: Comparison of various lipid variables as predictors of coronary heart disease in Japanese men and women with type 2 diabetes: sub-analysis of the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care*, 35: 1150-7, 2012.
- 7) Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Yamashita H, Katayama S, Akanuma Y, Yamada N, Araki A, Ito H, Sone H, Ohashi Y: Predicting macro- and microvascular complications in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complications Study/the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial risk engine. *Diabetes Care*, 36: 1193-9, 2013.