

201120041A

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

糖尿病診療均てん化のための標準的診療マニュアル作成と
その有効性の検証
ーガイドラインを実用化するためのシステム・体制整備の視点から
(H22-循環器等(生習)-指定-019)

平成 23 年度 総括研究報告書

研究代表者

野田 光彦 国立国際医療研究センター病院 糖尿病・代謝症候群診療部長

研究分担者

稲垣 暢也 京都大学医学研究科 糖尿病・栄養内科学 教授
谷澤 幸生 山口大学大学院医学部附属病院第3内科 病態制御内科学 教授
相澤 徹 慈泉会相澤病院 糖尿病センター 顧問
吉岡 成人 NTT 東日本札幌病院 糖尿病内分泌内科 部長
寺内 康夫 横浜市立大学大学院医学研究科 分子内分泌・糖尿病内科 教授
曾根 博仁 筑波大学大学院 内分泌代謝・糖尿病学 教授
新保 卓郎 国立国際医療研究センター 医療情報解析研究部 部長
倉林 正彦 群馬大学大学院医学研究科 臓器病態内科学 教授
森田 明夫 NTT 東日本関東病院 脳神経外科 部長・脳卒中センター長
山縣 邦弘 筑波大学大学院 腎臓病態医学分野 教授
船津 英陽 東京女子医科大学 八千代医療センター眼科 教授
半田 宣弘 国立病院機構長良医療センター 心臓血管外科 医長
高橋 義彦 国立国際医療研究センター病院 糖尿病・代謝症候群診療部 医長
能登 洋 国立国際医療研究センター病院 糖尿病・代謝症候群診療部 医長

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

糖尿病診療均てん化のための標準的診療マニュアル作成と
その有効性の検証
ーガイドラインを実用化するためのシステム・体制整備の視点から
(H22-循環器等(生習)-指定-019)

平成 23 年度 総括研究報告書

研究代表者

野田 光彦 国立国際医療研究センター病院 糖尿病・代謝症候群診療部長

研究分担者

稲垣 暢也 京都大学医学研究科 糖尿病・栄養内科学 教授
谷澤 幸生 山口大学大学院医学部附属病院第3内科 病態制御内科学 教授
相澤 徹 慈泉会相澤病院 糖尿病センター 顧問
吉岡 成人 NTT 東日本札幌病院 糖尿病内分泌内科 部長
寺内 康夫 横浜市立大学大学院医学研究科 分子内分泌・糖尿病内科 教授
曾根 博仁 筑波大学大学院 内分泌代謝・糖尿病学 教授
新保 卓郎 国立国際医療研究センター 医療情報解析研究部 部長
倉林 正彦 群馬大学大学院医学研究科 臓器病態内科学 教授
森田 明夫 NTT 東日本関東病院 脳神経外科 部長・脳卒中センター長
山縣 邦弘 筑波大学大学院 腎臓病態医学分野 教授
船津 英陽 東京女子医科大学 八千代医療センター眼科 教授
半田 宣弘 国立病院機構長良医療センター 心臓血管外科 医長
高橋 義彦 国立国際医療研究センター病院 糖尿病・代謝症候群診療部 医長
能登 洋 国立国際医療研究センター病院 糖尿病・代謝症候群診療部 医長

内容

I. 総括研究報告 研究代表者 野田 光彦

糖尿病診療均てん化のための標準的診療マニュアル作成とその有効性の検証

— ガイドラインを実用化するためのシステム・体制整備の視点から

I-a. 糖尿病診療マニュアルの作成 — 研究分担者 能登 洋

I-b. 多様な診療施設グループによる糖尿病患者データベースの構築

— 研究協力者 本田律子、研究分担者 高橋義彦

I-c. システマティックレビューとメタアナリシス — 研究分担者 能登 洋

II. 分担研究報告

総括研究報告に一括している

III. 資料

IV. 発表論文

厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
総括研究報告書

糖尿病診療均てん化のための標準的診療マニュアル作成とその有効性の検証
ーガイドラインを実用化するためのシステム・体制整備の視点から

研究代表者 野田 光彦

国立国際医療研究センター病院 糖尿病・代謝症候群診療部長

研究要旨

本研究では実践的診療マニュアルと連携パスをこれまでのエビデンスにより作成するとともに、現状ではわが国においてエビデンスの不足する部分の存在に鑑み、恒常的にエビデンスを循環的に創出しうるデータ収集・蓄積システムを構築し、わが国において常に有用なエビデンスを提供しうるようにすることを目指すものである。

また、本年度は、診療マニュアルの検証研究に関する準備を開始した。

研究分担者

稲垣 暢也 京都大学医学研究科 糖尿病・栄養内科学 教授
谷澤 幸生 山口大学大学院医学部附属病院第3内科 病態制御内科学 教授
相澤 徹 慈泉会相澤病院 糖尿病センター 顧問
吉岡 成人 NTT 東日本札幌病院 糖尿病内分泌内科 部長
寺内 康夫 横浜市立大学大学院医学研究科 分子内分泌・糖尿病内科 教授
曾根 博仁 筑波大学大学院 内分泌代謝・糖尿病学 教授
新保 卓郎 国立国際医療研究センター 医療情報解析研究部 部長
倉林 正彦 群馬大学大学院医学研究科 臓器病態内科学 教授
森田 明夫 NTT 東日本関東病院 脳神経外科 部長・脳卒中センター長
山縣 邦弘 筑波大学大学院 腎臓病態医学分野 教授
船津 英陽 東京女子医科大学 八千代医療センター眼科 教授
半田 宣弘 国立病院機構長良医療センター 心臓血管外科 医長
高橋 義彦 国立国際医療研究センター病院 糖尿病・代謝症候群診療部 医長
能登 洋 国立国際医療研究センター病院 糖尿病・代謝症候群診療部 医長

A. 研究目的

本研究では、糖尿病診療の標準化のための包括的診療マニュアルの作成とその均てん化のために、

- (1)現時点でのエビデンスを収集して病期・病態別の糖尿病診療マニュアルを作成し、これを更新・維持し、また、その有効性の検証を行い、かつ
- (2)現時点ではエビデンスが不足する部分についてこれを補完・構築するための(2-a)標準化された診療データ収集・蓄積システムを永続的に構築し、かつ、(2-b)これを用いて臨床研究を遂行するための体制作りを進めることを目的とする。

(1)においては糖尿病診療マニュアルの作成を、臨床エビデンスをシステムティックにレビューすることにより行っていくことが重要である。

B. 研究方法

- (1)マニュアルの作成と維持:糖尿病診療に関するエビデンスを一義的に重視してそれに立脚して検査の頻度や選択薬剤の優先度を明記し、診療効果の確実性と安全性を評価した。
- (2)エビデンスの収集とレビュー:MEDLINE、EMBASE とコクランライブラリーの検索を行い、日本および全世界で行われた観察コホート研究、症例－対照研究、介入研究の原著についてシステムティックレビューとメタアナリシスを行った。
- (3)診療データの収集・蓄積:国立国際医療研究センター病院において、糖尿病情報センター事業として進行中である糖尿病情報データベースに患者情報を登録し、その現状に関して予備的集計・解析を行った。

(倫理面への配慮)

研究は疫学研究に関する倫理指針に基づいて行う。個人情報を扱う場合は個人情報の管理を厳重に行い、個人同定可能な情報(名前、生年月日、住所等)は解析ファイル等では除外する。

C. 研究結果

臨床研究基盤整備のための糖尿病患者登録システムを構築し、平成23年9月末の時点で10,352人を登録ないし登録準備中である。また、論文情報のシステムティックレビュー等に基づき「糖尿病標準診療マニュアル(一般診療所・クリニック向け)」(第3、4、5版)を作成した(約6ヶ月ごとに改訂・公表している)。専門外来・拠点病院(入院)向けのものも作成し、順次増補している。さらに、これに関連して、システムティックレビュー・メタアナリシスに関する英文論文2編を発表した。

1) 臨床エビデンスのシステムティックレビューによる糖尿病診療マニュアル作成

糖尿病情報センターでは、糖尿病戦略等研究事業の一環として糖尿病診療に関するエビデンスを一義的に重視してそれに立脚した一般診療所・クリニック向けの糖尿病診療マニュアルを作成し、インターネットにて一般公開中である(下記URLにて)。

http://www.ncgm-dmic.jp/doc/diabetes_treatment_manual.pdf

また、「応用編」も作成し、いずれも順次改訂を行っている。

2) 多様な診療施設グループによる糖尿病患者データベースの構築

国立国際医療研究センター病院を中心とする複数の病院およびクリニック(計8施設)において、既存の糖尿病患者診療情報を網羅的に登録したデータベースを構築し、10,000名超

の患者を同センターの糖尿病情報データベースに登録ないし登録準備中であり、現在もデータ登録が進行中である。そのうちの、同センターの糖尿病情報データベースに収集した 6560 名分の登録データ(診療情報)を仮集計した。後ろ向きコホート研究としてのデータ登録における限界点もあり、患者登録の促進と合わせて今後の検討が必要である。

3) システマティックレビューとメタアナリシス

エビデンスのシステマティックレビューとメタアナリシスにより、糖尿病およびその治療による癌のリスクを分析評価した。これによる論文 2 報を発表した。

4) 診療マニュアルの有効性を検証するためパイロット研究

診療マニュアルの検証研究に関する準備を開始した。これは、各地の医師会や地域医療の現場をフィールドとするため、昨年度末の東日本大震災により、約半年強進捗を延期している。

D 考察

登録された患者データをデータベースとして活用していくこと、また、上述した糖尿病診療マニュアル等として提供し、その広報、流布、検証につとめる。

E 結論

上記のように臨床研究基盤整備のための糖尿病患者登録システムを構築し、10,000 名超の患者を本システムに登録ないし登録準備中であり、現在もデータ登録が進行中である。システマティックレビューにより、「かかりつけ医」を対象とした「一般診療所・クリニック向けの糖尿病診療マニュアル」および「応用編」も作成し、いずれも逐次改訂している。

F 健康危険情報

なし

研究成果

末尾に資料として添付した。

附. 研究組織

野田光彦	研究総括・臨床研究体制の構築	国立国際医療研究センター病院 糖尿病・代謝症候群診療部	部長
稲垣暢也	臨床指標の開発	京都大学医学研究科 糖尿病・栄養内科学	教授
谷澤幸生	臨床研究支援体制の整備	山口大学大学院医学部附属病院 第3内科 糖尿病・代謝・内分泌内科学	教授
相澤 徹	臨床研修システムの整備	慈泉会 相澤病院 糖尿病センター	糖尿病センター顧問
吉岡成人	エビデンスの収集・システマティックレビュー	NTT 東日本札幌病院 糖尿病内分泌内科 北海道大学病院 第二内科	部長 客員臨床教授 ・非常勤講師
寺内康夫	モデル地域での均てん化支援	横浜市立大学大学院医学研究科 内分泌・代謝学	教授
曾根博仁	データ収集システムの構築	筑波大学大学院 人間総合科学研究科 内分泌代謝・糖尿病学	教授
新保卓郎	臨床疫学	国立国際医療研究センター 国際臨床研究センター 医療情報解析研究部	部長
倉林正彦	心疾患に関するイベント評価	群馬大学大学院医学研究科 臓器病態内科学	教授
森田明夫	脳血管障害に関するイベント評価	NTT 東日本関東病院 脳神経外科 脳卒中センター	部長・脳卒中センター長
山縣邦弘	腎症に関するイベント評価	筑波大学大学院 人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻 腎臓病態医学分野	教授
船津英陽	眼科疾患に関するイベント評価	東京女子医科大学 八千代医療センター眼科	教授・副院長
半田宣弘	末梢血管障害に関するイベント評価	国立病院機構 長良医療センター 心臓血管外科	医長
高橋義彦	患者登録	国立国際医療研究センター病院 糖尿病・代謝症候群診療部	医長
能登 洋	エビデンスの収集・システマティックレビュー	国立国際医療研究センター病院 糖尿病・代謝症候群診療部	医長

主な研究協力者

本田律子

国立国際医療研究センター病院 糖尿病・代謝症候群診療部 医長

I-a. 糖尿病診療マニュアルの作成

研究分担者 能登 洋

(国立国際医療研究センター病院 糖尿病・代謝症候群診療部)

研究要旨

糖尿病情報センターでは、糖尿病戦略等研究事業の一環として糖尿病診療に関するエビデンスを一義的に重視してそれに立脚した一般診療所・クリニック向けの糖尿病診療マニュアルを作成し、インターネットにて一般公開中である。

A. 研究目的

現在、日本で中心となる糖尿病診療ガイドラインとして日本糖尿病学会による「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン」がある。その内容は包括的であるが実用性に乏しいなどの問題点があるため、一般診療所・クリニック向けの糖尿病診療マニュアルを作成し、糖尿病学会による診療ガイドラインを実用化することを目的とした。

B. 研究方法

糖尿病診療に関するエビデンスを一義的に重視してそれに立脚して検査の頻度や選択薬剤の優先度を明記し、診療効果の確実性と安全性を評価した。

さらに、当科ホームページにて医療従事者向けに論文の読み方についての解説や論文の批評を掲載した。また、研修会にて紹介・解説も行った。

C. 研究結果

一般診療所・クリニック向けの糖尿病診療マニュアルを作成し、約6ヶ月ごとに改訂・公表している。その特長は次の通りである。

- ・ 検査の頻度や選択薬剤の優先度を明記
- ・ 専門医・拠点病院への紹介の適応とタイミングを記載（循環型地域パス推進）
- ・ 診療効果の確実性と安全性を重視
- ・ 140件超のエビデンスの批評・査定による推奨（2012年4月1日発行の第5版では147件）
- ・ インターネットにて一般公開中
(http://www.ncgm-dmic.jp/doc/diabetes_treatment_manual.pdf)
- ・ 応用編も作成し公開、随時増補している

D. 考察

糖尿病に関する知識を深めることに役立つよう、当科ホームページにて医療従事者向けに論文の読み方についての解説や論文の批評を掲載しており、マニュアルの理解・活用

の補助となる工夫をしている。EBM を実践するには臨床経験・コミュニケーション技能に加え、統計学的基本知識も必要である。自分の目でエビデンスの質を批評できないと統計学の畏にはまりエビデンスに振り回されてしまう。論文の読み方コーナーではEBMの総論と診断・治療・ガイドラインに関するエビデンスの批評（批判的吟味）の仕方についての解説を掲載している。また、論文の紹介コーナーでは、日常診療の改善や糖尿病診療マニュアルのアップデートに役立つように最近の主要なエビデンスを切り裁いて紹介している。単なる論文紹介とそれに対するコメントではなく、「論文の読み方」に則って研究の妥当性・信頼性についての鑑定を交えていることが特長である。

E. 結論

エビデンスの増加と診療環境の変遷に対応するために、約6ヶ月ごとに改訂・発表していく。（最新版は下記参照）

F. 研究発表

- 1 糖尿病標準診療マニュアル（一般診療所・クリニック向け）.
<http://www.ncgm-dmic.jp/html/KatsuyouEtc.html> 2012年 第5版.
- 2 糖尿病標準診療マニュアル（応用編）.
<http://www.ncgm-dmic.jp/html/KatsuyouEtc.html> 2011年 第2版.
- 3 国立国際医療研究センター 糖尿病情報センター 糖尿病情報サービス EBM 論文情報/論文の紹介. 2010年以降毎月追加更新中.
<http://www.ncgm-dmic.jp/public/articleInfoSearch.do>
- 4 能登洋、本田律子、野田光彦. 国立国際医療研究センターによる「糖尿病情報サービスの展開」. 治療. 92:2025-2029, 2010.
- 5 能登洋. 糖尿病治療薬と動脈硬化性疾患のエビデンスを斬る-「エビデンス」に使われないために-. 第1回 血糖管理目標値. PRACTICE. 27:367-370, 2010.
- 6 能登洋. 糖尿病治療薬と動脈硬化性疾患のエビデンスを斬る-「エビデンス」に使われないために-. 第2回 糖尿病治療薬の臨床的効用. PRACTICE. 27:481-486, 2010.
- 7 能登洋. 糖尿病治療薬と動脈硬化性疾患のエビデンスを斬る-「エビデンス」に使われないために-. 第3回 血糖以外のリスクファクター. PRACTICE. 27:615-618, 2010.
- 8 能登洋. かかりつけ医のための血糖コントロール基本戦略. Medico. 42:38-41, 2011.
- 9 能登洋. 糖尿病診療マニュアル. Medico. 42:53-56, 2011.
- 10 能登洋、野田光彦. 糖尿病診療ガイドライン・レビュー. MindsPLUS/医療提供者向け/CPG レビュー.
http://ncgm-dm.jp/renkeibu/hashin_3.html 2012年.
- 11 Noto H, Osame K, Sasazuki T, Noda M: Substantially increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of

- epidemiologic evidence in Japan. *J Diabetes Complications* 24:345-353, 2010
- 12 Noto H, Tsujimoto T, Sasazuki T, Noda M. Significantly Increased Risk of Cancer in Patients with Diabetes Mellitus. *Endocr Pract.* 2011;17:616-612.
- 13 能登洋, 野田光彦. EBM による合併症予防のガイドライン クロスデスクッション【血糖降下薬療法】. *糖尿病合併症* 26 : 204-208, 2012
- 14 能登洋. 糖尿病と癌のリスク. *糖尿病学の進歩* 第46集 日本糖尿病学会編 2012. pp143-147.
- 15 能登洋, 後藤温, 辻本哲郎, 野田光彦. メトホルミンと癌. *糖尿病*. 55 : 591-593, 2012.
- 16 Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Cancer Risk in Diabetic Patients Treated with Metformin: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS ONE* 7(3): e33411. doi:10.1371/journal.pone.0033411 (2012).
- 17 Noto H, Tsujimoto T, Noda M. Significantly Increased Risk of Cancer in Diabetes Mellitus Patients: A meta-analysis of epidemiologic evidence in Asians and non-Asians. *J Diabetes Invest.* 2012;3:24-33.

I-b. 多様な診療施設グループによる糖尿病患者データベースの構築

研究協力者 本田律子

研究分担者 高橋義彦

(国立国際医療研究センター病院 糖尿病・代謝症候群診療部)

研究要旨

国立国際医療研究センター病院を中心とする複数の病院およびクリニック（計 8 施設）において、既存の糖尿病患者診療情報を網羅的に登録したデータベースを構築し、6560 名の診療情報を同センターの糖尿病情報データベースのために収集した。現在もデータ登録が進行中である。6560 名分の登録データを仮集計した。後ろ向きコホート研究としてのデータ登録には問題点もあり、患者登録の量と質と向上させるためには今後の検討が必要である。

A. 研究目的

平成 20 年度より開始された厚生労働科学研究「糖尿病診療均てん化のための標準的診療マニュアル作成とその有効性の検証」において、「標準化された診療データの収集・蓄積システムの提起、それによる臨床研究遂行体制の構築」という目標が盛り込まれた。この目標を具現化するため、複数の施設において糖尿病患者の既存の診療情報を初診時から網羅的にデータベース化し、臨床研究体制を構築することが目的である。

B. 研究方法

国立国際医療研究センター病院において、糖尿病情報センター事業として進行中である糖尿病情報データベースに患者情報を登録し、その現状に関して予備的集計・解析を行った。参加施設は計 8 施設、うちクリニックが 2 施設であった。本年度は、昨年度に引き続き登録患者の初診時以降、年に 1 回以上の糖尿病治療情報入力（投薬、検査、イベント発生の有無など）を目標に入力を実施した。データ登録の範囲は 2012 年 3 月に倫理委員会の承認を得て、2011 年 12 月までに変更した。

（倫理面への配慮）研究は疫学研究に関する倫理指針に基づいて行った。患者診療情報すなわち既存資料に相当するもののみを用い、個人情報の登録は国際医療研究センターに対しては行わず、連結可能匿名化されたデータを各病院から提供していただいた。匿名化されたデータは国立国際医療研究センターにおいて厳重に管理した。

C. 研究結果

2012年3月末時点での患者登録状況は、患者数 6560 名、患者指導情報のべ 6873 件、糖尿病治療情報のべ 35988 件であった。6560 名分の登録データを仮集計し、その属性を既存の糖尿病患者コホートと比較した。(仮集計としたのは、国立国際医療研究センター病院にて入院歴のある患者の情報取得がおおむね完了しているのに対し、今後取得予定の患者の大半が外来のみで経過していること、他施設での情報収集対象は 2009 年に通院歴のあるもの、国立国際医療センター病院の登録は 2004 年に通院歴のあるもの、と登録対象が異なるためである。)

性別は男性 4715 名 (71.8%)、女性 1845 名 (28.2%) と J-DOIT2 コホートの男女比 62.5:37.5 (野田光彦:厚生労働科学研究費補助金 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業 糖尿病予防のための戦略研究 分担研究報告書 in press)、J-DOIT3 コホートの男女比 62:38 (野田光彦、他:糖尿病予防のための戦略研究 J-DOIT1, 2, 3; 第 53 回日本糖尿病学会シンポジウム, 平成 22 年 5 月)、に比べて男性患者が多かった。

病型別では、1 型糖尿病:男性 3% 女性 5% 2 型糖尿病:男性 96% 女性 92% であった(診断基準はその時点での学会診断基準による)。

20 歳時の BMI について記載のあったものは 3380 件(全体の 51.2%)、平均±標準偏差は男性(2614 件) 22.5±3.8、女性(766 件) 21.7±4.3 と 20 歳以前から肥満を有するものは少なかった。既往最大 BMI について記載のあったものは 3880 件(全体の 59.1%)、平均±標準偏差は男性(2997 件) 27.6±4.4、女性(883 件) 27.7±4.9 であり、糖尿病発症前に BMI25 以上となるものが男女とも多かった。なお平成 22 年国民健康・栄養調査によると 20~60 歳代男性の肥満者の割合が 31.2%、40~60 歳代女性の肥満者の割合は 22.2%と報告されている。

飲酒習慣については、4579 件(全体の 69.8%) の記載があり、男性(3539 件)ではほとんど毎日飲酒するものが 38%、全く飲酒しないものが 22%、女性(1040 件)ではほとんど毎日飲酒するものが 9%、全く飲酒しないものが 61%であった。地域住民を対象にした JPHC study 5 年後調査 (<http://epi.ncc.go.jp/jphc/13/98.html>) では、ほとんど毎日飲酒する人の割合は、男性で 39.8%、女性で 3.7%とされており、男性の飲酒に関しては、一般の集団と差がないが、女性の飲酒の頻度は一般に比べて高い可能性があった。

喫煙習慣については、5210 件(全体の 79.4%) の記載があり、男性(3829 件)ではすっている 42%、やめた 30%、すったことがない 28%、女性(1381 件)ではすっている 14%、やめた 9%、すったことがない 77%であった。地域住民を対象にした JPHC study 5 年後調査(同)では、すっている 48.2%、やめた 17.1%、すったことがない 34.6%、女性ではすっている 6.3%、やめた 1.2%、すったことがない 92.5%と報告されており、男女とも、糖尿病患者の方が喫煙をしたことがあるものが多く、糖尿病があることで禁煙をすすめられても、実行にいたっていない場合が多いことを伺わせた。

D. 考察

今年度はこれまで収集した情報の仮集計を試みた。アンケート調査と比べて必ずしも必要なデータが診療録に存在しない点はこの調査法の最大の弱点であるが、それ以外に例えば喫煙をしているという情報に比べて禁煙をしたという情報が診療録から正しく取得できていない可能性が考えられる。なお診療録をくまなく読み取ると、身長が取得できてBMIが計算できた例等もあった。

E. 結論

今回の研究では大勢のデータを取得するという量的な難しさに加え、後ろ向きコホート研究には欠測データが多いという質的な問題点がある。今後診療録を精査し見逃しているデータの取得に務めて少しでもデータの精度を上げる努力をするとともに、倫理的に十分な配慮をしつつ、生活習慣に関する欠損データを今後取得してデータの質を向上させることが可能かどうかを検討していきたい。

I-c. システマティックレビューとメタアナリシス

研究分担者 能登 洋

(国立国際医療研究センター病院 糖尿病・代謝症候群診療部)

研究要旨

エビデンスのシステマティックレビューとメタアナリシスにより、糖尿病およびその治療による癌のリスクを分析評価した。

A. 研究目的

我々はメタアナリシスにより、糖尿病で全癌のリスク（発症・癌死）が増加する臓器別癌があることを既に報告した。しかし、(1)人種間の差異や(2)糖尿病治療薬の影響は不明であった。

B. 研究方法

MEDLINE とコクランライブラリーの検索を行い（引用論文も含む）、日本および全世界で行われた観察コホート研究および症例-対照研究の原著についてシステマティックレビューとメタアナリシスを行った。

C. 研究結果

(1) 33 のコホート研究のなかで糖尿病患者 (total n = 993, 884) に約 8% の癌発症が認められ、糖尿病患者 (total n = 156, 132) の 3% が癌のため死亡した。メタアナリシスの結果、糖尿病患者の癌死亡率は非患者より有意に高かった：リスク比、全世界 1.21 (CI 1.08-1.34)；アジア人 1.32 (CI 1.20-1.45)；非アジア人 1.16 (CI 1.01-1.34)。また、癌発症率も高値であった：リスク比、全世界 1.17 (CI 0.99-1.38)；アジア人 1.23 (CI 1.09-1.39)；非アジア人 1.15 (CI 0.94-1.43)。アジア人男性でのリスク比は非アジア人男性より有意に高値であった (P=0.021)。

(2) コホート研究 4 件と無作為化比較試験 (RCT) 2 件のなかで糖尿病患者 (total n = 21, 195) の 4.5% が癌で死亡し、コホート研究 6 件、RCT 2 件、症例-対照研究 2 件のなかで糖尿病患者 (total n = 210, 892) の 5.3% が癌を発症した。メタアナリシスの結果、メトホルミン服用糖尿病患者の癌全般のリスクは非服用患者と比較して有意に低かった：リスク比、癌死 0.66 (CI 0.49-0.88)；発癌 0.67 (CI 0.53-0.85)。臓器別癌では、結腸直腸癌（報告 6 件、リスク比 0.68 [CI 0.53-0.88]）、肝臓癌（報告 4 件、リスク比 0.20 [0.07-0.59]）、肺癌（報告 3 件、リスク比 0.67 [0.45-0.99]）のリスクが有意に低値であった。

D. 考察

世界的に糖尿病により発癌・癌死のリスクが増加することが示された。また、メトホルンは癌抑制作用を有することが示唆された。

E. 結論

糖尿病患者の急増加と癌の致死性を鑑み、機序の解明と癌の予防・早期発見法の確立が今後の課題である。また、食事を含む生活習慣や他の薬物の影響について糖尿病病態・癌疫学の両面からの研究が必要とされる。

F. 研究発表

- 1 Noto H, Osame K, Sasazuki T, Noda M: Substantially increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic evidence in Japan. *J Diabetes Complications* 24:345-353, 2010
- 2 Noto H, Tsujimoto T, Sasazuki T, Noda M: Significantly Increased Risk of Cancer in Patients with Diabetes Mellitus. *Endocr Pract.* 2011;17:616-612.
- 3 Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Cancer Risk in Diabetic Patients Treated with Metformin: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS ONE* 7(3): e33411. doi:10.1371/journal.pone.0033411 (2012)
- 4 Noto H, Tsujimoto T, Noda M. Significantly Increased Risk of Cancer in Diabetes Mellitus Patients: A meta-analysis of epidemiologic evidence in Asians and non-Asians. *J Diabetes Invest.* 2012;3:24-33.
- 5 能登洋、納啓一郎、六川由果、辻本哲郎、岡本将英、杉山雄大、高市麻貴、財部大輔、本田律子、岸本美也子、高橋義彦、梶尾裕、野田光彦. 糖尿病による発癌のリスクに関する日本人データのメタアナリシス. 第44回日本成人病(生活習慣病)学会. 2010年1月. [優秀演題賞受賞]
- 6 能登洋、辻本哲郎、笹月健彦、野田光彦. 糖尿病による発癌・癌死のリスクの増加: 【全世界および東アジアのデータのメタアナリシス】. 第60回日本体質医学会総会. 2010年10月. [研究奨励賞審査講演]
- 7 能登洋、辻本哲郎、笹月健彦、野田光彦. 糖尿病による発癌・癌死のリスク: 全世界のデータのメタアナリシスと人種間の比較検討. 第45回日本成人病(生活習慣病)学会学術集会. 2011年1月. [優秀演題賞受賞]

- 8 能登洋. 糖尿病と癌のリスク. 糖尿病学の進歩 第46集 日本糖尿病学会編 2012. pp143-147.
- 9 能登洋, 後藤温, 辻本哲郎, 野田光彦. メトホルミンと癌. 糖尿病. 55: 591-593, 2012.
- 10 能登洋, 後藤温, 辻本哲郎, 野田光彦. メトホルミンによる癌の予防効果-メタアナリシスによる検証-. 第46回日本成人病(生活習慣病)学会学術集会. 2012年1月. [優秀演題賞受賞]

Ⅲ 資料

資料1 糖尿病標準診療マニュアル
(一般診療所・クリニック向け)第5版

資料2 糖尿病標準診療マニュアル (応用編) ver.2

Ⅳ 発表論文

- 1) Noto H, Tsujimoto T, Sasazuki T, Noda M:
Significantly increased risk of cancer in patients with
diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis.
Endocrine Practice 17: 616-628, 2011.
- 2) Noto H, Tsujimoto T, Noda M:
Significantly increased risk of cancer in diabetes mellitus
patients: A meta-analysis of epidemiologic evidence in Asians
and non-Asians.
J Diabetes Invest 3: 24-33, 2012.
- 3) Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M:
Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a
systematic review and meta-analysis.
PLoS ONE 7(3): e33411; 2012.
(doi:10.1371/journal.pone.0033411)

資料1

糖尿病標準診療マニュアル
(一般診療所・クリニック向け)第5版

国立国際医療研究センター病院

糖尿病標準診療マニュアル（一般診療所・クリニック向け）

無断転載禁止

目次：本文…………… p1-15
研究者一覧・利益相反… p16
付録…………… p17-18

作成：厚生労働科学研究 糖尿病戦略等研究事業

「糖尿病診療均てん化のための標準的診療マニュアル作成とその有効性の検証
—ガイドラインを実用化するためのシステム・体制整備の視点から」班

作成日：2012年4月1日（第5版） <http://ncgm-dm.jp/naibunpitu/index.html>

次回改訂予定：2012年10月

I. 診療マニュアルの目的・背景

(1) Evidence-Based Medicine (EBM) とは

臨床問題を解決する際に臨床研究による実証(エビデンス)を判断基準として重視する医療様式で、理論と経験則を主体とする従来の医療への補充的意義をもつ。質の高いエビデンスを取捨選択し、患者の意向と状況を加味して、医師と患者の双方によって個別化した協働判断をする。

(2) EBM による診療均てん化・疾病管理¹⁻³

EBM 手法による実践的なマニュアルは学会ガイドラインを実地に導入する際の診療実用書としてケアの標準化・診療の均てん化に役立つ^{4,7}。特に糖尿病による合併症の予防には、生涯を通じての適切な管理・治療および自己管理の教育・支援が重要である⁸⁻¹⁰。そのためには、かかりつけ医と糖尿病専門医の連携とともに看護師・管理栄養士などとの多角的チームによる継続的医療が必要とされる¹¹⁻¹⁶。実践的なマニュアルの利用は一般医-専門医の連携と同様な意味をもち、得られた方針を個別化しチーム医療・地域連携パスの下で各患者のニーズに合わせていくことの有効性が実証されている¹⁷⁻¹⁹。

II. 本マニュアルの作成手順

(1) 一般クリニック・診療所での包括的2型糖尿病管理を対象とし、循環型地域連携パスの推進も目指した。

(2) 参考図書^{A-F}を基本に、さらに臨床アウトカムを評価したエビデンス^{20,21}に立脚して作成した。多数エビデンスが存在する場合やエビデンス不要の項目は引用を省略した。

(3) エビデンスがない分野の推奨は専門領域でのコンセンサスに基づいた。

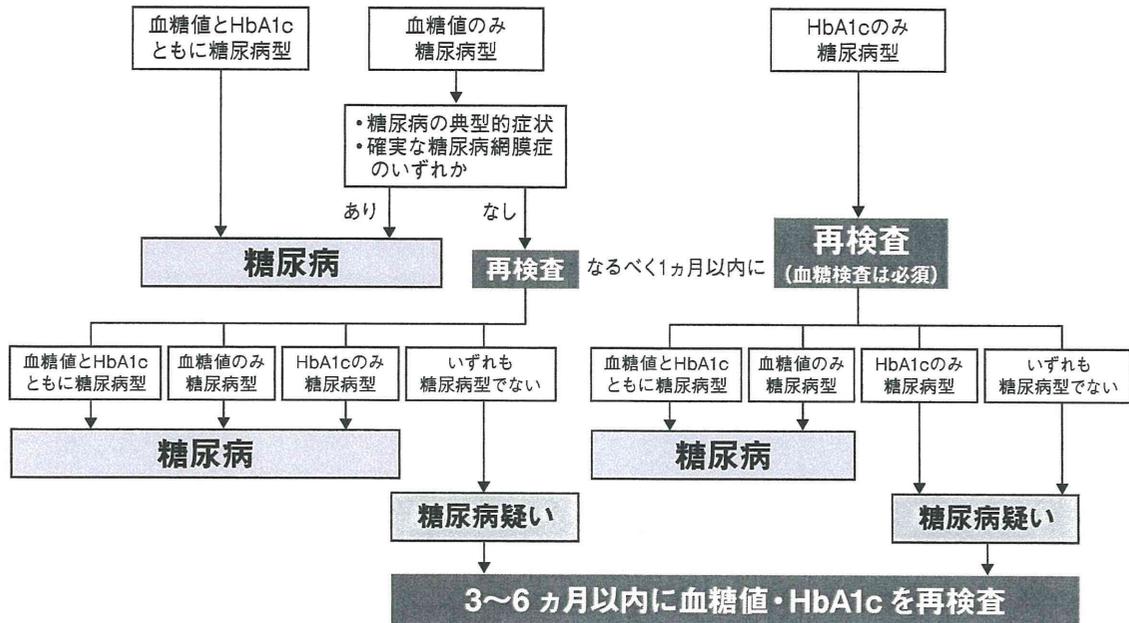
薬剤に関しては、現時点でのエビデンスの量・質や保険適用を考慮し最優先となるものを選択した。商品名は参考図書^{A-F}に記載されているものを優先し、それ以外は先発薬剤を記載した。同レベルの薬剤の記載は五十音順とした。なお、記載した薬剤で目標値に達しない場合は、薬効の強い同種の別薬剤を適宜考慮することを前提としている。

1. 糖尿病とは

(1) 病態

インスリン作用不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝症候群である。2型糖尿病はインスリン分泌低下やインスリン抵抗性をきたす素因を含む複数の遺伝因子に、過食・運動不足・肥満などの環境因子や加齢が加わり発症する。

(2) 糖尿病診断基準



- ①早朝空腹時血糖値 126 mg/dl 以上, ②随時血糖値 200 mg/dl 以上, ③75g 経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT) 2時間値 200 mg/dl 以上, ④ HbA1c (NGSP) 6.5% [HbA1c (JDS) 6.1%] 以上のいずれかであれば「糖尿病型」と診断する[註: HbA1c (NGSP) 値は国際標準値, HbA1c (JDS) 値は日本糖尿病学会の標準化による値を示す。2012年4月1日より日本でも HbA1c (NGSP) 値が使用されることとなった^{22,23}。従来使用されてきた HbA1c (JDS) 値のほうが HbA1c (NGSP) 値より約 0.4% 低く表示されることに注意する]。
- 初回検査で、「糖尿病型」と判定された場合、別の日に再検査を行い再び「糖尿病型」が確認されれば糖尿病と診断する。ただし、HbA1c のみの反復検査による診断は不可とする。また、血糖値と HbA1c が同一採血で「糖尿病型」を示すこと(①~③のいずれかと④)が確認されれば、初回検査だけでも糖尿病と診断する。HbA1c を利用する場合には、血糖値が「糖尿病型」を示すこと(①~③のいずれか)が糖尿病の診断に必須である。糖尿病が疑われる場合には、血糖値による検査と同時に HbA1c を測定することを原則とする。
- 血糖値が「糖尿病型」(①~③のいずれか)を示し、かつ次のいずれかの条件が満たされた場合は初回検査だけでも糖尿病と診断できる。
 - ・糖尿病の典型的症状(口渴, 多飲, 多尿, 体重減少)の存在
 - ・確実な糖尿病網膜症の存在
- 過去において上記 2. ないし 3. の条件が満たされていたことが確認できる場合は、現在の検査結果にかかわらず、糖尿病と診断するか、糖尿病の疑いをもって対応する。