

資料3

「糖尿病標準診療マニュアル」の

有効性検証のパイロット研究

プロトコール第 2.2.2 版

「糖尿病標準診療マニュアル」の有効性検証のパイロット研究
“Study for the Efficacy Assessment of the Standard Diabetes Manual”
〈SEAS-DM〉

試験実施計画書

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

第 2.2.2 版 2012 年 10 月 23 日

目次

1. 概要	4
2. 背景	5
3. 目的	5
4. 研究デザイン	6
5. 評価項目	6
6. エリア・かかりつけ医, 被験者の選択	7
6.1 エリア選択基準	7
6.2 かかりつけ医の選択基準	7
6.3 被験者の選択基準	7
7. エリア・かかりつけ医の募集と割り付け	7
7.1 エリアの選択方法	7
7.2 かかりつけ医の選択方法	8
7.3 クラスターの構成と割付	8
8. 被験者の選択と登録	8
9. 研究方法とデータ収集	8
10. 介入内容	9
11. 統計解析	9
12. 被験者およびかかりつけ医の同意	10
12.1 被験者の同意	10
12.2 かかりつけ医の同意と登録	10
13. 研究実施体制	11
13.1 主任研究者	11
13.2 エリア	11
13.3 モニタリング委員会	11
13.4 データセンター	11
14. 安全性評価	11
14.1 イベント発生への対応	11
14.2 収集するイベント	12
15. 被験者およびかかりつけ医の管理および中止・終了(完了)基準および処置	12

15.1	かかりつけ医の脱落に関する定義	12
15.2	被験者の脱落	12
16.	試験全体および各医療施設における試験の中止または中断および終了	12
16.1	試験の中止または中断	12
16.2	試験全体の中止	13
16.3	各かかりつけ医における中止	13
16.4	各医師会およびかかりつけ医における試験終了手続き	13
17.	試験実施計画書の承認・遵守・逸脱・変更・改訂	13
17.1	試験実施計画書の承認・遵守	13
17.2	試験実施計画書の逸脱・変更	13
17.3	試験実施計画書の改訂	14
18.	介入の品質管理および品質保証	14
19.	症例報告書	14
19.1	症例報告書の内容の主任研究者への確認及び作成上の注意	14
19.2	記録の保存	14
20.	金銭の支払い	14
21.	機密保持および公表に関する取り決め	14
22.	試験実施期間	15
23.	研究期間	15
24.	研究組織	15
24.1	主任研究者	15
24.2	分担研究者	15

1. 概要

【研究目的】

本研究では、地域のかかりつけ医を対象に「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)」(第5版)を配布し、当該診療マニュアルが、かかりつけ医に通院する2型糖尿病患者の診療達成目標遵守割合を指標とした糖尿病診療ケアの質を改善する効果を検証することを主目的とする。また、各種パラメータの推移や目標達成率を副次的な目的とする。

【研究デザイン】

本研究は、「日本糖尿病学会 糖尿病治療ガイド2012-2013」に加えて「標準診療マニュアル」を配布する群(マニュアル群)と「日本糖尿病学会 糖尿病治療ガイド2012-2013」(文光堂2012年)のみを配布する群(ガイド群)の2群を比較するクラスター・ランダム化比較試験である。本研究では、かかりつけ医の所属支部・地域などを考慮して1つのエリア(医師会等)を2つのクラスターに分割し、一方をマニュアル群に、他方をガイド群にランダムに割り付けるものとする。

【介入内容】

マニュアル群には「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)」(第5版)の印刷冊子(以下「マニュアル」という。)を無償配布する。また、マニュアルを用いた研修会を行うものとする。両資料とも、改訂版が発行された時点で最新版を該当群に無償配布する。なお、各群とも他資料の利用(インターネット・講演会を含む)は制限されない。

なお、観察期間終了時に、ガイド群に「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)」(第5版)の印刷冊子を無償配布する。

【評価項目】

本研究の主要評価項目は

診療達成目標(糖尿病網膜症評価(眼科受診)[1回/年]・尿中微量アルブミン測定[1回/6カ月]・クレアチニン測定[1回/6カ月])の遵守割合である。

副次評価項目は診療達成目標(HbA1c測定[1回/3か月]・血圧測定[1回/3か月]・総コレステロール(またはLDLコレステロール)測定[1回/3カ月])の遵守割合と、かかりつけ医の満足度等である。

【対象】

8エリア. かかりつけ医は1エリアにつき4名以上, 全体で40名, 被験者は1エリアにつき50名, かかりつけ医1名につき10名前後の2型糖尿病患者(20歳以上75歳未満の男女)を登録し, 全体で各群200名ずつ, 合計400名.

【試験実施期間】

2012年9月～2014年3月(登録期間2ヵ月、経過観察(介入)期間1年とする)

2. 背景

- ・ 厚生労働省科学研究によるガイドライン作成のための研究事業などにより, 我が国でも多くの診療ガイドラインが作成され診療レベルの向上に相当程度役立っている.
- ・ しかし, 慢性疾患, とくに糖尿病をはじめとする生活習慣病を扱う場合, ガイドラインそのものに具体的な記載は乏しく, 多くは医療者サイドの経験に委ねられているのが現状である. これは専門医には可能であっても, 経験に乏しい他分野の医師や一般臨床医には困難な場合が多い.
- ・ そこで, 厚生労働省科学研究 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」班では糖尿病診療均てん化のために, 糖尿病診療に関するエビデンスを整理してそれらを一義的に重視し, エビデンスに確実に立脚した, 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2010年4月1日よりインターネット(<http://www.ncgm-dmic.jp/html/KatsuyouEtc.html>)にて一般公開開始し, 改訂を重ねてきている. この診療マニュアルは地域連携パスの要素も加味した点でも斬新である. 糖尿病の診療における地域連携パスの導入は現状では, 糖尿病患者数の増加に鑑み, 必須のことと考えられる.
- ・ 作成・公開した診療マニュアルは多施設において有効性を検証する必要性があり, さらに一定規模を持つ地域においてその地域連携パスとしての有効性も検証することが意図される. 特に全国への均てん化, 各地域の地域性を考えると, 全国の多施設で行うことが重要と考える.

3. 目的

- ・ 本研究では, 地域のかかりつけ医を対象に「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)」(第5版)を配布し, 当該診療マニュアル

が、かかりつけ医に通院する2型糖尿病患者の診療達成目標遵守割合を指標とした糖尿病診療ケアの質を改善する効果を検証することを主目的とする。

- また、各種パラメータの推移や目標達成率を副次的な目的とする。

4. 研究デザイン

- 本研究は、「日本糖尿病学会 糖尿病治療ガイド 2012-2013」に加えて「標準診療マニュアル」を配布する群（マニュアル群）と「日本糖尿病学会 糖尿病治療ガイド 2012-2013」（文光堂 2012 年）のみを配布する群（ガイド群）の2群を比較するクラスター・ランダム化比較試験である。
- クラスター・ランダム化比較試験としたのは、各群のかかりつけ医が接触することによって比較的容易にコンタミネーションが起こり、介入の効果が減少してしまうことが起こりうるためである。
- 本研究では、かかりつけ医の所属支部・地域などを考慮して1つのエリア（医師会等）を2つのクラスターに分割し、一方をマニュアル群に、他方をガイド群にランダムに割り付けるものとする。目標エリア数は8とする。
- 1クラスターのかかりつけ医数は2以上、被験者数は25名、クラスター数は各群それぞれ8、合計16とし、目標被験者数は400とする。

5. 評価項目

- 主要評価項目は以下の診療達成目標の遵守割合である。この項目と目標内容は日本糖尿病対策推進会議編「糖尿病治療のエッセンス 2010-2011」（文光堂 2010 年）に基づいて日本医師会が推奨しているものである。

診療達成目標① 糖尿病網膜症評価（眼科受診）[1回/年]

診療達成目標② 尿中微量アルブミン測定[1回/6カ月]

診療達成目標③ 血中クレアチニン[1回/6カ月]

- 副次評価項目は以下の診療達成目標の遵守割合と、かかりつけ医の満足度である。

診療達成目標④ HbA1c測定[1回/3か月]

診療達成目標⑤ 血圧測定[1回/3か月]

診療達成目標⑥ 総コレステロール（または LDL コレステロール）測定[1回/3か月]

- かかりつけ医の満足度については、介入終了時にかかりつけ医にアンケートを行い、データの取得を行うものとする。

6. エリア・かかりつけ医、被験者の選択

6.1 エリア選択基準

- 以下の条件を全て満たすエリアを対象とする。
 - 1) 4名以上のかかりつけ医の研究への参加が可能であること(人数は偶数でも奇数でもよい)
 - 2) 地域などを考慮してかかりつけ医を2つのグループに構成する事ができ、それぞれのグループにおいて25名以上の2型糖尿病患者の登録が可能であると見込めること

6.2 かかりつけ医の選択基準

- 以下の条件を全て満たすかかりつけ医を対象とする。
 - 1) 対象エリアにてかかりつけ医として活動する医師であること
 - 2) 日本糖尿病学会の糖尿病専門医ではないこと
 - 3) 登録期間中少なくとも10名程度の2型糖尿病患者の同意を得られる見込みのあること

6.3 被験者の選択基準

- 以下の条件を全て満たす被験者を対象とする。なお、本研究では被験者の除外基準を設けない。
 - 1) 2型糖尿病患者であること
 - 2) 同意取得時に20歳以上75歳未満であること
 - 3) かかりつけ医に1年以上通院していること

7. エリア・かかりつけ医の募集と割り付け

7.1 エリアの選択方法

- 主任研究者は、参加エリアを公募し、選考のための委員会を設けて、選択基準を満たす医師会を公募する。エリアとは医師会などの地域ごとのまとまりをさす。
- この際、地域性、人口規模、都市などに偏りが無い割付ができるように配慮することとする。
- 人口規模を調整する等の理由により、隣接する複数の医師会を合わせて、1つのエリアとして参加することも可能である。
- 登録されたエリアは研究責任者(以下「エリアリーダー」という)を1名選任する。

7.2 かかりつけ医の選択方法

- ・ 2名の内科医のかかりつけ医を中心として、外科のかかりつけ医等、内科を標榜しないかかりつけ医を募集する。
- ・ エリアリーダーは「かかりつけ医の選択基準」を満たすかかりつけ医を選定し、かかりつけ医への研究の目的、内容についての説明を行った後に同意を取得し、データセンターへの登録を行う。
- ・ データセンターは「かかりつけ医登録確認票」を各エリアに送付する。
- ・ かかりつけ医の登録期間は1か月程度とする。

7.3 クラスターの構成と割付

- ・ エリアとかかりつけ医の登録終了後、かかりつけ医の登録支部、地域、かかりつけ医から申告された糖尿病患者数等を考慮して、かかりつけ医を同数程度の2グループに分ける。
- ・ 1つのグループに所属するかかりつけ医と、そのかかりつけ医らが登録する被験者で1つのクラスターを構成するものとする。
- ・ 各クラスターを、マニュアル群とガイド群に無作為に割り付ける。1つのエリアにマニュアル群とガイド群が1つずつになるものとする。
- ・ 研究期間中、参加エリア及び参加かかりつけ医はいかなる事情があっても割り付けられた介入を変更してはならない。

8. 被験者の選択と登録

- ・ 参加エリアのかかりつけ医は地域の患者に対し、ポスターやウェブサイトを用いて本研究について十分な周知を行う。
- ・ かかりつけ医は、登録期間の開始後に、当該診療所/医院に受診した患者のうち、選択基準を満たす全ての患者を仮登録する。
- ・ 被験者の仮登録の期間は2か月とする。
- ・ 一部の施設の達成率の影響を与えすぎること避けるため、登録数の最大数はかかりつけ医一人当たり30名とする。各かかりつけ医は自身の仮登録患者が上限に達するか、または仮登録患者数が目標に達した時点で、この研究のための仮登録を終了する。但し、仮登録後に逸脱が判明した場合には追加での仮登録を可能とする。
- ・ かかりつけ医は被験者(候補)が選択基準に合致することを確認した後、登録用紙に記載の上、データセンターにFAXをする。

9. 研究方法とデータ収集

- ・ 介入後1年のデータを介入直前1年間と比較をする。

- ・ 3か月に一回程度の頻度でCRCが両群のかかりつけ医を訪問し、カルテから診療達成目標に関わるデータの収集を行う。
- ・ 研究終了時にかかりつけ医へアンケート調査を行う。CRCが訪問時に回収を行う。

10. 介入内容

- ・ マニュアル群には「日本糖尿病学会 糖尿病治療ガイド 2012-2013」(文光堂 2012年)に加えて、「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)」(第5版)の印刷冊子が無償配布する。改訂版が発行された時点で最新版を無償配布する。
- ・ ガイド群には「日本糖尿病学会 糖尿病治療ガイド 2012-2013」(文光堂 2012年)のみを無償配布する。改訂版が発行された時点で最新版を無償配布する。
- ・ 両群とも事前の介入についての説明会を行う。なお、説明会は群別に行う(介入群はマニュアルを用いて行う。対照群はマニュアルなしで行う。)
- ・ 各群とも他資料の利用(インターネット・講演会を含む)は制限されない。
- ・ 説明会に参加できないかかりつけ医に対しては、別途DVD等の媒体を通して説明を行うものとする。

11. 統計解析

- ・ 介入前後での各評価項目を比較検定する。
- ・ かかりつけ医レベルにおける個々の8項目の診療達成目標のkヶ月目における遵守割合 Y_{jklm} (%-ポイント)を以下のように定義し、集計する

$$Y_{jklm} = \left(\frac{\sum_{i=1}^{n_{klm}} X_{dijk}}{\sum_{i=1}^{n_{klm}} X_{nijk}} \right) \times 100$$

- ・ i: 被験者, $i = 1, 2, \dots, n_{klm}$
- ・ j: 診療達成目標項目番号, $j = 1, 2, \dots, 8$
- ・ k: 月, $k = 0, 1, 2, \dots, 12$ (0はベースライン)
- ・ l: l番目のかかりつけ医
- ・ m: m番目の医師会
- ・ X_{dijk} : kヶ月目における被験者iのj番目の診療達成目標の遵守あり($X_{dijk} = 1$)、kヶ月目における被験者iのj番目の診療達成目標の遵守無し($X_{dijk} = 0$)
- ・ X_{nijk} : kヶ月目における被験者iのj番目の診療達成目標の分母に該当あり($X_{nijk} = 1$)、kヶ月目における被験者iのj番目の診療達成目標の分母に該当無し($X_{nijk} = 0$)

- ・ 統計解析には STATA(version 11, Stata Corp, Texas, USA)を使用し, 主要評価項目・副次評価項目それぞれに対し χ^2 検定を行う。なお, 本研究はパイロット研究のためかかりつけ医必要数は算定しない。

12. 被験者およびかかりつけ医の同意

12.1 被験者の同意

- ・ 本研究は「臨床研究に関する倫理指針」(厚生労働省 平成 15 年 7 月 30 日施行、平成 20 年 7 月 31 日全部改定)に準拠して実行される。
- ・ かかりつけ医は被験者に対し、以下の内容についてポスターやウェブサイトを用いて周知を行い、被験者が研究参加について拒否できる機会を十分に設ける。
- ・ 研究の紹介には以下の事項を含むこととする。
 - 1) 本研究は糖尿病マニュアルの有効性を検証する目的であること
 - 2) 本研究により集められたデータは上記の研究目的以外には使用しないこと
 - 3) 患者の個人情報匿名化されプライバシーは保護されること
 - 4) 本研究において集められるデータは匿名化の後、データセンターに送られ解析されること
 - 5) 本研究のために収集された資料は研究終了後破棄されること
 - 6) 本研究は倫理委員会により、審査承認されているものであること
 - 7) 本研究は 2013 年 3 月まで継続される予定であること
 - 8) 本研究は、「臨床研究に関する倫理指針」(厚生労働省 平成 15 年 7 月 30 日施行、平成 20 年 7 月 31 日全部改定)を遵守して実施されること
 - 9) 本研究への参加は任意であること
 - 10) 本研究への参加に同意しない場合でも、いかなる不利益も受けないこと
 - 11) 被験者はいつでも同意を撤回でき、同意の撤回によっていかなる不利益も受けないこと

12.2 かかりつけ医の同意と登録

- ・ 各エリアの責任者はかかりつけ医に対して以下の内容についての説明を行い、内容を理解した上で研究への参加に同意したかかりつけ医を登録するものとする。
 - 1) 本研究は糖尿病マニュアルの有効性を検証する目的であること
 - 2) 本研究により集められたデータは上記の研究目的以外には使用しないこと
 - 3) 患者の個人情報は匿名化されプライバシーは保護されること
 - 4) 本研究において集められるデータは匿名化の後、データセンターに送られ解析されること

- 5) 本研究のために収集された資料は研究終了後破棄されること
- 6) 本研究は倫理委員会により、審査承認されているものであること
- 7) 本研究は2013年3月まで継続される予定であること
- 8) 本研究は、「臨床研究に関する倫理指針」(厚生労働省 平成15年7月30日施行、平成20年7月31日全部改定)を遵守して実施されること
- 9) 本研究への参加は任意であること
- 10) 本研究への参加は自由意思によるものであり、参加しなくてもいかなる不利益も受けないこと
- 11) 本研究参加の同意後に協力を断っても、なんら不利益も生じないこと

13. 研究実施体制

13.1 主任研究者

- ・ 主任研究者は本実施計画書に従って研究を実施する。また、本実施計画書に関する問い合わせ、データ漏洩および参加者の研究参加継続に影響を及ぼす事象への対応、本実施計画書の改定等に対応できるように事務局を置く。

13.2 エリア

- ・ 選定された各エリアは1名のエリアリーダーを選定し、かかりつけ医を統合してエリア研究グループを組織させ、本研究計画書に従って研究を実施させる。

13.3 モニタリング委員会

- ・ モニタリング委員会は、主任研究者からの依頼を受けて、本研究の効果及び安全性についての評価を行う。

13.4 データセンター

- ・ 委託先:株式会社 フレキシブル
- ・ データセンターは各施設からのデータを集積する。
- ・ データセンターは集積されたデータの内容を定期的に確認し、明らかに不備がある場合に各研究参加医師に内容を確認する。

14. 安全性評価

14.1 イベント発生への対応

- ・ 被験者の研究継続に影響を及ぼすイベントが発生した場合、発見者は直ちに主任研究者に報告を行う。主任研究者は直ちに対応及び再発防止策を協議し、研究参加医師に周知する。

- ・ 協議の結果、報告された事象が研究全体の中止および中断に及ぶ可能性がある判断された場合、モニタリング委員会に審議を求める。

14.2 収集するイベント

- ・ 本研究では診療ガイド並びに診療マニュアルに沿った介入であり、重篤な有害事象が発生するとは考えにくい。特に重篤なもの、発生の可能性が高いと想定されるものについてのみ、イベントの収集をする。具体的には死亡、先天異常を来たすもの、その他の重大な医学的事象とする。

15. 被験者およびかかりつけ医の管理および中止・終了（完了）基準および処置

15.1 かかりつけ医の脱落に関する定義

- ・ 以下の事由を持って脱落と定義する。
 - 1) 試験実施計画及び試験の契約に対して重大または継続的な不遵守が改善されない場合
 - 2) 試験への参加の中止を申し出た場合

15.2 被験者の脱落

- ・ 以下の事象が確認された被験者に対しては試験の継続を中止する。なお、中止してもデータの収集のフォローを行う場合と行わない場合がある
 - 1) 対象外症例と判明した場合（可能であれば継続フォロー）
 - 2) 被験者が研究参加についての同意を撤回した場合（継続フォローを行わない）
 - 3) 6か月を超えて入院した場合（可能であれば継続フォロー）
 - 4) 転居または転院の場合（継続フォローを行わない）
 - 5) その他、重篤な有害事象が発生した場合、試験実施計画書の遵守が不可能になった場合、かかりつけ医または主任研究者が中止を妥当と認めた場合（可能であれば継続フォロー）

【被験者の試験継続の中止基準設定理由】

- 1)、3)、4)、5) 対象として不適格な被験者は、早期に中止すべきであることから設定した
- 2) 被験者の自由意思を尊重するため設定した

16. 試験全体および各医療施設における試験の中止または中断および終了

16.1 試験の中止または中断

- ・ 「16.2 試験全体の中止」「16.3 各かかりつけ医における中止」に該当する事態が発生した場合には、本研究を中止あるいは中断することができる。なお、試験を中止または中断す

る場合、かかりつけ医は試験実施中の被験者にその旨を説明し、適切に診療内容を変更する。

16.2 試験全体の中止

- ・ 本研究組織におけるモニタリング委員会が試験計画の中止または変更を求める勧告を行った場合、主任研究者は試験運営に関する決定を行い、関係する全てのものに周知しなければならない。

16.3 各かかりつけ医における中止

- ・ 試験実施計画及び試験の契約に対して重大または継続的な不遵守が改善されない場合、主任研究者はエリアリーダーを通じてかかりつけ医に対して試験の中止を求めることが出来る。

16.4 各医師会およびかかりつけ医における試験終了手続き

- ・ 主任研究者は試験終了後、かかりつけ医に試験が終了した旨、及び試験結果の概要を書面で報告する。

17. 試験実施計画書の承認・遵守・逸脱・変更・改訂

17.1 試験実施計画書の承認・遵守

- ・ 主任研究者、かかりつけ医及び本研究の実施にかかわる全てのものは、当実施計画書を遵守して、本研究を実施する。

17.2 試験実施計画書の逸脱・変更

- ・ かかりつけ医は、主任研究者との事前の文書の合意なく、試験実施計画書から逸脱・変更できない。
- ・ 主任研究者は、試験実施計画書から逸脱した行為を全て記録し、その理由を説明した記録を保存する。
- ・ ただし、かかりつけ医は被験者の緊急の危険を回避する等、医療上やむを得ない事情の為に、主任研究者との事前の文書の合意なく、試験実施計画書から逸脱・変更できる。また、その場合にはかかりつけ医は逸脱・変更内容及びその理由を、可能な限り速やかに主任研究者に提出し、承認を得る。

17.3 試験実施計画書の改訂

- ・ 試験実施中に試験実施計画書を変更する必要がある場合、試験実施計画書の改訂を行うことができる。
- ・ 主任研究者は、試験実施計画書を変更する場合、関係する全ての者に周知しなければならない。

18. 介入の品質管理および品質保証

- ・ 主任研究者は、研究の実施並びにデータの作成、記録および報告が本実施計画書を遵守して行われることを保証するために、モニタリング・データマネジメント、資料保管等の規則定め、必要な業務を行う。

19. 症例報告書

19.1 症例報告書の内容の主任研究者への確認及び作成上の注意

- ・ かかりつけ医は、症例報告書を作成し、研究リーダーに提出する。研究リーダーに提出する症例報告書が正確かつ完全であることを保証しなければならない。CRCはこの業務を支援することができる。
- ・ かかりつけ医は、被験者の識別に被験者識別コードを用いることにより、匿名化したデータを入力する。

19.2 記録の保存

- ・ 主任研究者及びかかりつけ医は、主任研究者が保存すべきと規定した文書を、それぞれ資料保管責任者を定めて適切に保存する。
- ・ 主任研究者、かかりつけ医が保存すべき資料の保存期間は、本研究終了後3年までとする。ただし、主任研究者との合意により保存期間を延長する場合もある。

20. 金銭の支払い

- ・ 参加かかりつけ医に対して、研修会の出席謝礼として4万円程度の謝礼を手渡す。

21. 機密保持および公表に関する取り決め

- ・ 主任研究者は、研究等の実施に係る重要な文書(各種申請書・報告書の控え、同意書、その他のデータの信頼性を保証するのに必要な書類、または記録)を、研究の中止または終了後5年が経過した日までの間保存し、その後は個人情報に注意して廃棄する。
- ・ 主任研究者は、本研究の成果を関連学会等において発表することにより公表する。

22. 試験実施期間

2012年9月～2013年6月(登録期間2ヵ月、経過観察(介入)期間1年とする)

23. 研究期間

2012年9月～2014年3月

24. 研究組織

24.1 主任研究者

国立国際医療研究センター病院 糖尿病研究連携部長

野田 光彦

24.2 分担研究者

慈泉会相澤病院 糖尿病センター 顧問

相澤 徹

京都大学医学研究科 糖尿病・栄養内科学 教授

稲垣 暢也

新潟大学大学院医歯学総合研究科 血液・内分泌・代謝内科学講座 教授

曾根 博仁

山口大学大学院医学系研究科 病態制御内科学 教授

谷澤 幸生

横浜市立大学大学院医学研究科 分子内分泌・糖尿病内科学 教授

寺内 康夫

NTT 東日本札幌病院 糖尿病内分泌内科 部長

吉岡 成人

付録:「糖尿病治療のエッセンス」に基づいた日本医師会による糖尿病治療のチェックシート

<http://www.med.or.jp/tounyoubyou/index.html>

項 目	年 月 日	年 月 日	年 月 日	年 月 日
診断				
空腹時血糖値				
OGTT				
随時血糖値				
自覚症状				
糖尿病の罹病期間(年)				
肥満度 BMI				
糖尿病専門医との連携				
コントロール指標				
1.空腹時血糖値				
2.食後2時間血糖値				
3.HbA1c 値				
4.血圧値				
5.総コレステロール値 (1回 /3ヵ月)				
6.LDL-コレステロール値 (1回 /3ヵ月)				
7.中性脂肪(空腹時)値 (1回 /3ヵ月)				
8.HDL-コレステロール値 (1回 /3ヵ月)				
食事療法の指導				
運動療法 1日の歩数				
治療 経口血糖降下薬				
合併症				
糖尿病網膜症 (眼科受診 (1回 /年))				
糖尿病腎症				
尿中微量アルブミン (1回 /6ヵ月~1年)				
蛋白尿 (1回 /1~3ヵ月)				
尿素窒素(mg/dl) (1回 /1~3ヵ月)				
クレアチン(mg/dl) (1回 /1~3ヵ月)				
腎症の食事療法				
腎症の食事療法の指導				
蛋白指示量(g)				
食塩指示量(g)				
糖尿病神経障害 (1回 /年)				
糖尿病足病変 (1回 /年)				
動脈硬化性疾患				
心電図 (1回 /年)				
冠動脈疾患				
脳血管障害				
下肢閉塞性動脈硬化症				
血圧値(mmHg) (1回 /月)				
降圧剤の使用				
高脂血症薬使用				

発表論文

- 1) **Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M:**
**Low-carbohydrate diets and all-cause mortality: a
systematic review and meta-analysis of
observational studies.**
PLoS ONE 8(1): e55030; 2013.
(doi:10.1371/journal.pone.0055030)

Low-Carbohydrate Diets and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies

Hiroshi Noto^{1,2*}, Atsushi Goto^{1,2}, Tetsuro Tsujimoto^{1,2}, Mitsuhiro Noda^{1,2}

1 Department of Diabetes and Metabolic Medicine, Center Hospital, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan, **2** Department of Diabetes Research, Diabetes Research Center, Research Institute, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan

Abstract

Objective: Low-carbohydrate diets and their combination with high-protein diets have been gaining widespread popularity to control weight. In addition to weight loss, they may have favorable short-term effects on the risk factors of cardiovascular disease (CVD). Our objective was to elucidate their long-term effects on mortality and CVD incidence.

Data sources: MEDLINE, EMBASE, ISI Web of Science, Cochrane Library, and ClinicalTrials.gov for relevant articles published as of September 2012. Cohort studies of at least one year's follow-up period were included.

Review methods: Identified articles were systematically reviewed and those with pertinent data were selected for meta-analysis. Pooled risk ratios (RRs) with 95% confidence intervals (CIs) for all-cause mortality, CVD mortality and CVD incidence were calculated using the random-effects model with inverse-variance weighting.

Results: We included 17 studies for a systematic review, followed by a meta-analysis using pertinent data. Of the 272,216 people in 4 cohort studies using the low-carbohydrate score, 15,981 (5.9%) cases of death from all-cause were reported. The risk of all-cause mortality among those with high low-carbohydrate score was significantly elevated: the pooled RR (95% CI) was 1.31 (1.07–1.59). A total of 3,214 (1.3%) cases of CVD death among 249,272 subjects in 3 cohort studies and 5,081 (2.3%) incident CVD cases among 220,691 people in different 4 cohort studies were reported. The risks of CVD mortality and incidence were not statistically increased: the pooled RRs (95% CIs) were 1.10 (0.98–1.24) and 0.98 (0.78–1.24), respectively. Analyses using low-carbohydrate/high-protein score yielded similar results.

Conclusion: Low-carbohydrate diets were associated with a significantly higher risk of all-cause mortality and they were not significantly associated with a risk of CVD mortality and incidence. However, this analysis is based on limited observational studies and large-scale trials on the complex interactions between low-carbohydrate diets and long-term outcomes are needed.

Citation: Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M (2013) Low-Carbohydrate Diets and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. PLoS ONE 8(1): e55030. doi:10.1371/journal.pone.0055030

Editor: Lamberto Manzoli, University of Chieti, Italy

Received: November 7, 2012; **Accepted:** December 18, 2012; **Published:** January 25, 2013

Copyright: © 2013 Noto et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This study was supported by a Health Sciences Research Grant (Comprehensive Research on Diabetes/Cardiovascular and Life-Style Related Diseases H22-019) from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: noto-tyk@umin.net

Introduction

A growing body of evidence has suggested that low-carbohydrate diets and their combination with high-protein diets are effective in weight loss. [1–3] In addition, they reportedly ameliorate the risk factors of cardiovascular disease (CVD) in the short term, [4–6] which would decrease incident CVD and mortality. However, recent cohort studies did not support this hypothesis [7–12] and their long-term health benefit and risk remain controversial. In fact, low-carbohydrate diets tend to result in reduced intake of fiber and fruits, and increased intake of protein from animal sources, cholesterol and saturated fat, all of which are risk factors for mortality and CVD. [13,14].

In light of the worldwide obesity epidemic and the widespread popularity of low-carbohydrate diets, explorations of their long-term health outcome are of clinical importance for the control of weight. Moreover, they are crucial in the areas of public health, since a modest increase in the risk of morbidity and mortality [15] translates into a substantial social burden. These circumstances prompted us to investigate, with greater precision, the effects of low-carbohydrate diets on mortality and CVD incidence by scrutinizing pertinent original reports and combining their data in an attempt to obtain meaningful clues for the evaluation of benefit and harm associated with dietary modification.

Methods

Search

Searches of MEDLINE, EMBASE, ISI Web of Science, Cochrane Library, and ClinicalTrials.gov from their inception until September 12, 2012, were performed. Studies evaluating the risks of mortality or CVD incidence among subjects with low-carbohydrate intake, compared with those with high-carbohydrate intake, were identified using a combination of the following keywords: 'low-carbohydrate diet' or 'carbohydrate-restricted diet', and 'mortality' or 'survival', and 'cardiovascular disease'. The reference lists of the pertinent articles were also inspected.

Selection

We assessed all the identified studies on the effects of low-carbohydrate diets on mortality and CVD risk based on original data analyses to determine their eligibility for inclusion in a qualitative analysis. The inclusion criteria in the meta-analysis were as follows: a published full-text report, randomized controlled trials (RCTs) or observational studies of at least one year's follow-up period, reporting relative risks, i.e. hazard ratios (HRs), risk ratios (RRs), or odds ratios with confidence intervals (CIs), adjusted for at least three of the following possible major confounders for CVD and death: age, gender, obesity, smoking status, diabetes, hypertension, hypercholesterolemia, prior history of CVD, and family history of CVD. Studies in which the low-carbohydrate/high-protein (LC/HP) score was utilized to evaluate the carbohydrate intake were also included.

Validity and Quality Assessment

To ascertain the validity of the eligible studies, the quality of each report was appraised in reference to the CONSORT statement [16] and the STROBE statement [17] as appropriate. The quality of the studies that were included in the meta-analysis were further evaluated using Newcastle-Ottawa Scale [18] with a score of 5 or less (out of 8) indicating a high risk of bias.

Data Abstraction

We reviewed each full-text report to determine its eligibility and extracted and tabulated all the relevant data independently. The extracted data included the characteristics of the subjects (including age, gender, and region), study design, published year, follow-up period, outcomes and the methods used for risk estimation. Any disagreement was resolved by a consensus among the investigators.

Quantitative Data Synthesis

If more than one study was published for the same cohort with identical endpoints, the report containing the most comprehensive information on the population was included to avoid overlapping populations. The reports were summarized both qualitatively and quantitatively.

In the computation of the low-carbohydrate diet score, percentages of energy from protein and carbohydrate were divided into deciles. [7] For carbohydrate, the lowest decile received 10 points and the highest received 0 points, inversely. We pooled the relative risk in the highest score (lowest-carbohydrate intake) group with the lowest score (highest-carbohydrate intake) group as a referent. If an original article classified diets by the carbohydrate intake amount rather than the proportion to the total energy intake, the inverse relative risk for the lowest intake group was calculated with the highest intake group as a referent. If a relative risk was given per score in the original study, the relative risk in the highest score (lowest-carbohydrate intake) group was

estimated by calculating the relative risk per score to the ninth power with the lowest score (highest-carbohydrate intake) group as a referent. Sensitive analysis was done using a composite LC/HP score. For protein, participants in the highest decile received 10 points, participants in the ninth decile received 9 points, and so forth. The protein and carbohydrate scores were then summed to create the composite LC/HP score (ranging from 2 to 20), which simultaneously assessed the position of each participant in terms of protein and carbohydrate intake. [9] Thus, a participant with a score of 2 was one with very high consumption of carbohydrates and very low consumption of proteins, whereas a participant with a score of 20 was one with very low consumption of carbohydrates and very high consumption of proteins. We pooled the relative risks similarly.

In the meta-analysis, each adjusted relative risk with low-carbohydrate intake was combined and the pooled RR with a 95% CI was calculated using the random-effects model with inverse-variance weighting. If a study separately reported relative risks for men and women, an overall estimate for the study was calculated from the two relative risks using the fixed-effects model with inverse-variance weighting and these single estimates were used in the subgroup analysis evaluating the individual contribution of the gender. [19] The results based on the LC/HP score were pooled separately. Heterogeneity among the studies was evaluated using I^2 statistics. RevMan (version 5.1) was used for these calculations. All the procedures were in accordance with the guidelines for the meta-analysis of observational studies in epidemiology [20] and the PRISMA statement [21].

Results

Search Results

A total of 492 articles were identified during our search; of these, 18 were assessed with respect to their eligibility for inclusion in our review, which was aimed at determining the influence of low-carbohydrate diets on mortality and CVD incidence (**Fig. 1**). No RCTs were identified. One article [22] was excluded from the systematic review because of population overlapping. Out of these 18 articles, a total of 17 cohort studies [7–12,14,23–32] were included in the systematic review and meta-analysis.

Table 1 shows the characteristics of each included study according to the published year. The 17 selected articles included in the systematic review were moderately heterogeneous in terms of population demographics, carbohydrate intake parameter, and the assessment of confounding factors. The population sample size in these studies ranged from 647 to 129,716. The majority of the articles were published from Sweden and the United States (US).

The adjustment factors and the risk of bias among the studies are summarized in **Table 2** and **Table S1**, respectively. Major confounding factors such as total energy intake were not stated in two studies. [23,32] Few inspected any updates of the carbohydrate intake over the follow-up period. Protein source was added to analysis in 3 studies. [7,9,30] The risk of bias among the researches involved in the meta-analysis was low.

Qualitative Summary

The all of the studies included in our analysis were methodologically good in quality. Regression coefficients of the multiple logistic model were provided in two articles [23,24] and CI was not estimable in another report. [32] Five articles analyzed the risk by diet quality without quantifying carbohydrate intake. [14,25–28] These 8 articles were not included in the subsequent meta-analysis. Most of the studies included in the systematic review were conducted in the US and European countries and their follow-up