

201222026B

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)-指定型-019)

平成 22 年度～24年度 総合研究報告書

研究代表者

野田 光彦 国立国際医療研究センター病院 糖尿病研究連携部長

研究分担者

稲垣 暢也 京都大学大学院医学研究科 糖尿病・栄養内科学 教授

谷澤 幸生 山口大学大学院医学系研究科 応用医工学系学域
病態制御内科学 教授

相澤 徹 社会医療法人慈泉会相澤病院 糖尿病センター 顧問

吉岡 成人 北海道大学医学研究科 免疫代謝内科学 客員臨床教授

寺内 康夫 横浜市立大学大学院医学研究科 分子内分泌・糖尿病内科学
教授

曾根 博仁 新潟大学大学院医歯学総合研究科
血液・内分泌・代謝内科学分野 教授

新保 卓郎 国立国際医療研究センター 臨床研究センター
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 日本医科大学大学院 脳神経外科学教室 教授

山縣 邦弘 筑波大学大学院医学医療系臨床医学域 腎臓内科学 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

本田 律子 国立国際医療研究センター病院 糖尿病研究連携部 医長

能登 洋 国立国際医療研究センター病院 糖尿病研究連携部 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

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)-指定型-019)

平成 22 年度～24年度 総合研究報告書

研究代表者

野田 光彦 国立国際医療研究センター病院 糖尿病研究連携部長

研究分担者

稲垣 暢也 京都大学大学院医学研究科 糖尿病・栄養内科学 教授

谷澤 幸生 山口大学大学院医学系研究科 応用医工学系学域
病態制御内科学 教授

相澤 徹 社会医療法人慈泉会相澤病院 糖尿病センター 顧問

吉岡 成人 北海道大学医学研究科 免疫代謝内科学 客員臨床教授

寺内 康夫 横浜市立大学大学院医学研究科 分子内分泌・糖尿病内科学
教授

曾根 博仁 新潟大学大学院医歯学総合研究科
血液・内分泌・代謝内科学分野 教授

新保 卓郎 国立国際医療研究センター 臨床研究センター
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 日本医科大学大学院 脳神経外科学教室 教授

山縣 邦弘 筑波大学大学院医学医療系臨床医学域 腎臓内科学 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

本田 律子 国立国際医療研究センター病院 糖尿病研究連携部 医長

能登 洋 国立国際医療研究センター病院 糖尿病研究連携部 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

内容

I. 総合研究報告(平成22年度～24年度) 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

— 研究分担者 本田律子

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

I-d. 診療マニュアルの有効性を検証するためのパイロット研究

— 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

V. 主なマスコミ報道

VI. 貢献したガイドライン等

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)
総合研究報告書(平成 22～24 年度)

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 糖尿病研究連携部長

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を施行した。

研究分担者

稲垣 暢也 京都大学大学院医学研究科 糖尿病・栄養内科学 教授
谷澤 幸生 山口大学大学院医学系研究科 応用医工学系学域 病態制御内科学 教授
相澤 徹 社会医療法人慈泉会相澤病院 糖尿病センター 顧問
吉岡 成人 北海道大学医学研究科 免疫代謝内科学 客員臨床教授
寺内 康夫 横浜市立大学大学院医学研究科 分子内分泌・糖尿病内科学 教授
曾根 博仁 新潟大学大学院医歯学総合研究科 血液・内分泌・代謝内科学分野 教授
新保 卓郎 国立国際医療研究センター 臨床研究センター
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 日本医科大学大学院 脳神経外科学教室 教授
山縣 邦弘 筑波大学大学院医学医療系臨床医学域 腎臓内科学 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
本田 律子 国立国際医療研究センター病院 糖尿病研究連携部 医長 (平成 24 年度)
能登 洋 国立国際医療研究センター病院 糖尿病研究連携部 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 (平成 22-23 年度)

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

平成 25 年 3 月の時点で登録され解析可能な 6,605 人の糖尿病患者データについて解析を行った。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)」を作成し、各年度に二度の改訂を行っている(平成 24 年度は第 6、7 版;約 6 ヶ月ごとに改訂・公表している)。また、専門外来・拠点病院(入院)向けのを完成し、随時拡充した。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を、全体で 6 編(平成 24 年度は 2 編(うち、総説 1 編))発表している。

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、循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合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用いて、解析可能な

6605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。

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。また、低炭水化物食による死亡・心血管疾患リスクの系統的検証を行った。これらによる論文計6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を、6地域42名の医師(かかりつけ医)の協力により施行した。本プロトコールは、各地の医師会や地域医療の現場をフィールドとするものである。

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、解析可能な6,605人の患者を本システムに登録し、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た。

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 糖尿病研究連携部長	部長
稲垣暢也	臨床指標の開発	京都大学大学院医学研究科 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系研究科 応用医工学系学域 病態制御内科学	教授
相澤 徹	臨床研修システムの整備	社会医療法人慈泉会相澤病院 糖尿病センター	糖尿病センター 一顧問
吉岡成人	エビデンスの収集・システマティックレビュー	北海道大学医学研究科 免疫代謝内科学	客員臨床教授
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 分子内分泌・糖尿病内科学	教授
曾根博仁	データ収集システムの構築	新潟大学大学院医歯学総合研究科 血液・内分泌・代謝内科学分野	教授
新保卓郎	臨床疫学	国立国際医療研究センター 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	日本医科大学大学院 脳神経外科学教室	教授
山縣邦弘	腎症に関するイベント評価	筑波大学大学院医学医療系臨床医学域 腎臓内科学	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
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
本田律子 (平成 24 年度)	患者登録	国立国際医療研究センター病院 糖尿病研究連携部	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 糖尿病研究連携部	医長
高橋義彦 (平成 22- 23 年度)	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

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 糖尿病研究連携部)

研究要旨

糖尿病情報センターでは、循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合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。(初版2010年3月11日公開、最新版は2013年4月1日公開の第7版) 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
- ・ 150件超のエビデンスの批評・査定による推奨
- ・ インターネットにて一般公開中：毎月平均ダウンロード数約5000回

(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 (最新版は2013年4月1日公開の第5版)。

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。さらに、その有効性の検証研究を進行し、解析する。この研究はすでに目標登録数を達成しており、2014年に解析予定である。

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> 2013年 第7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> 2013年 第5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.
 - 18 能登洋 . 糖尿病薬を極める : 2 型糖尿病に対する薬物療法アルゴリズムの現在と近未来. *DM Ensemble* 1 : 9-13, 2013
 - 19 日本糖尿病学会 (能登洋・野田光彦 他. 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013. 南江堂 2013

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

研究分担者 高橋義彦（平成 22 年～23 年度） 本田律子（平成 24 年度）
（国立国際医療研究センター病院 糖尿病研究連携部）

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、6605 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。6605 名分の登録データの 2005 年から 2009 年までの各種検査値、処方の方の動向を仮集計した。

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。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当初 2009 年 12 月までであったが、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

2013 年 3 月末時点での患者登録状況は、患者数 6605 名であった。6605 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通院歴のある患者の情報取得の一部が未了なためである。）

性別は男性 4763 名（72.1%）、女性 1842 名（27.9%）と JDOIT2 コホートの男女比 62.5:37.5、JDOIT3 コホートの男女比 62:38、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 2.8% 女性 5.2% 2型糖尿病：男性 95.6% 女性 91.9% であった（診断基準はその時点での学会診断基準による）。

2005年から2009年までのHbA1c（NGSP値）の平均値は表1のとおりであった。

年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年
症例数	1,994	3,202	3,582	4,183	5,180
HbA1c(NGSP値)	7.5%	7.3%	7.1%	7.1%	6.9%

この期間における血糖コントロールのための治療法は表2のとおりであった。

年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年
症例数	1,519	2,945	3,314	3,929	4,905
経口糖尿病薬*	69.5%	72.3%	69.8%	68.9%	72.8%
インスリン*	26.8%	23.0%	24.2%	25.6%	26.0%
薬物治療なし	13.8%	14.0%	14.7%	14.8%	12.8%

*経口糖尿病薬とインスリンを併用している例を含む

さらにこの期間における経口糖尿病薬の併用状況は表3のとおりであった。

年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年
症例数	1,056	2,118	2,314	2,708	3,574
1剤	52.5%	45.8%	42.9%	39.6%	38.6%
2剤	32.4%	33.6%	34.2%	34.1%	33.0%
3剤	13.3%	17.2%	17.2%	20.4%	21.1%
4剤	1.9%	3.4%	5.2%	5.9%	7.2%

D. 考察

今回の研究では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ものの、大勢のデータを取得することにより、年次集計など充分価値のある情報を発信できることが、明らかになった。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。

E. 結論

研究期間中に多施設での診療情報体制を確立し、6605名の診療情報を登録、登録情報の分析を開始した。今後も症例登録を継続し、より詳細な分析を加えていく予定である。

研究分担者 能登 洋

(国立国際医療研究センター病院 糖尿病研究連携部)

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、(1) 糖尿病およびその治療薬による癌のリスク、(2) 低炭水化物食による死亡・心血管疾患リスクの系統的検証を行った。

A. 研究目的

(1) メタアナリシスにより、糖尿病でリスクが増加する臓器別癌があることが報告されている。しかし、全癌のリスク・人種による差異・メトホルミンと癌リスクについては不明点が残されていたためメタアナリシスによる解析を行った。

(2) さらに、減量だけでなく糖尿病治療や予防としても注目されている低炭水化物食（糖質制限食）の健康に与える影響に関する分析を行った。低炭水化物食は短期的な体重減量や動脈硬化リスクファクター改善に有効であることが示唆されているが、長期的なアウトカムや安全性は不明である。我々は低炭水化物食による死亡・心血管疾患リスクの系統的検証を行った。

B. 研究方法

Medline・EMBASE・ISI Web of Science・Cochrane Library・ClinicalTrials.govによる検索とその該当文献中の引用文献から適切な研究を選択しメタアナリシスを行った。

C. 研究結果

(1) 【日本】コホート研究4件および症例-対照研究1件が該当した（総計250,479人、癌患者22,485人）。男女併合のメタアナリシスにより糖尿病では癌のリスクが著明に増加することが判明した（オッズ比1.70、95% CI 1.38-2.10）。男女別のリスク比増加は男性で有意、女性でボーダーラインであった（男性調整リスク比1.25、95% CI 1.06-1.46；女性調整リスク比1.23、95% CI 0.97-1.56）。臓器別癌の分析では、肝臓癌のリスク（オッズ比3.64、95% CI 2.61-5.07）と子宮癌のリスク（オッズ比3.43、95% CI 1.53-7.72）の有意な増加を認めた。

【全世界】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）。

【メトホルミンと癌のリスク】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、RCT2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。

(2)全 9 件の論文がメタアナリシスに選択された。総 272,216 人（女性 66%、総死亡 15,981 人）の全死亡リスクは低炭水化物食遵守者で有意に高かった（調整リスク比 1.31、95%信頼区間 1.07-1.59、 $p=0.007$ ）。総 249,272 人（女性 67%、心血管疾患死亡 3,214 人）の心血管疾患死亡リスク（調整リスク比 1.10、95%信頼区間 0.98-1.24、 $p=0.12$ ）および総 220,691 人（女性 100%、心血管疾患罹患 5,081 人）の心血管疾患罹患リスク（調整リスク比 0.98、95%信頼区間 0.78-1.24、 $p=0.87$ ）には低炭水化物食による有意なリスクを認めなかった。また、低糖質・高蛋白質スコアを指標として分析した結果もほぼ同様であった。

D. 考察

(1) 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。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。

(2) 低炭水化物食による長期的な効用は認めず、死亡リスクが有意に増加することが示された。

E. 結論

(1) 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。

(2) 今回の結果は観察研究のメタ解析に基づいており、今後は glyceic index などを考慮し、さらに日本人や糖尿病患者も対象にした長期介入研究を行い、低炭水化物食の効果を実証する重要性が改めて浮き彫りにされた。

F. 研究発表

- 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
- Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Osame K, Noda M. Latest insights into the risk of cancer in diabetes. J Diabetes Invest. 2013;4:225-232.
- 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)
- 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.

- Noto H, Tsujimoto T, Sasazuki T, Noda M: Significantly Increased Risk of Cancer in Patients with Diabetes Mellitus. *Endocr Pract.* 2011;17:616-612.
- 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.
- 能登洋, 後藤温, 辻本哲郎, 野田光彦. がん. 糖尿病と関連する内科疾患: 診断と治療の進歩. *日本内科学会雑誌.* 102 ; 869-874, 956, 959-960, 2012.
- 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.
- 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.
- 能登洋, 後藤温, 辻本哲郎, 野田光彦. 低炭水化物食による死亡および心血管疾患リスクの検証: メタアナリシス. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2013 年
- 能登洋, 後藤温, 辻本哲郎, 野田光彦. 糖質制限食による死亡および心血管疾患リスクの検証: メタアナリシス. 第 86 回日本内分泌学会学術総会. 2013 年
- 能登洋, 後藤温, 辻本哲郎, 野田光彦. カルシウム拮抗薬による糖尿病発症予防効果: メタアナリシス . 第 110 回日本内科学会講演会. 2013 年
- 能登洋, 後藤温, 辻本哲郎, 野田光彦. 糖質制限食による死亡・心血管疾患リスクの検証: メタアナリシス. 第 47 回日本成人病 (生活習慣病) 学会学術集会. 2013 年 [優秀演題賞受賞]
- 能登洋, 後藤温, 辻本哲郎, 野田光彦. メトホルミンによる糖尿病患者の癌リスク. *日本癌学会日本糖尿病学会合同シンポジウム.* 第 71 回日本癌学会学術総会. 2012 年
- 能登洋, 後藤温, 辻本哲郎, 野田光彦. メトホルミンと癌リスク: メタアナリシスによる検証 . 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2012 年
- 能登洋, 後藤温, 辻本哲郎, 野田光彦. メトホルミンによる癌リスク低下: メタアナリシスによる検証. 第 109 回日本内科学会講演会. 2012 年
- 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 [優秀演題賞受賞]
- 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 [優秀演題賞受賞]
- 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. [研究奨励賞審査講演]
- 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. [優秀演題賞受賞]

I-d. 診療マニュアルの有効性を検証するためのパイロット研究

研究分担者 能登 洋

(国立国際医療研究センター病院 糖尿病研究連携部)

研究要旨

糖尿病情報センターでは循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業の一環として一般診療所・クリニック向けの「糖尿病標準診療マニュアル」を作成しインターネットにて一般公開しているが、その有効性の検証を究明する研究も現在施行中である。

A. 研究目的

糖尿病情報センターでは、循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合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。本研究ではその有効性の検証を究明することが目的である。

B. 研究方法

2012年度より、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）」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研究を開始した。

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「糖尿病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。全国8エリアに対し、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名を目標とした。

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ヵ月]

診療達成目標③ 血中クレアチニン[1回/6ヵ月]

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ヵ月]

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。

C. 研究結果

2012年末までに全国6地域(3医師会と3地域)の42名の医師に通院する416人(マニュアル群234人・ガイド群182人)の患者登録が終了し、研究が開始・進行している。

D. 考察

診療ガイドラインやマニュアルは、その妥当性が実地で検証されることが重要とされる。本研究は本邦では他に類を見ない斬新かつプラクティカルな研究であることが特長である。

E. 結論

2014年3月まで研究を継続し、データの解析を行う。さらにこのパイロット研究結果に基づいて、より規模の大きい研究を施行したり、「糖尿病標準診療マニュアル」の改訂へ反映させたりする。

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> 2013年 第7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> 2013年 第5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 クロスデスカッション【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.
- 18 能登洋. 糖尿病薬を極める: 2型糖尿病に対する薬物療法アルゴリズムの現在と未来. DM Ensemble1:9-13, 2013
- 19 日本糖尿病学会(能登洋・野田光彦 他). 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013. 南江堂 2013

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7版
資料2 糖尿病標準診療マニュアル (応用編) ver.5
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

IV 発表論文

- 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: a systematic review and meta-analysis.
Endocrine Practice 17: 616–628, 2011.
- 3) 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.
- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Osame K, Noda M:
Latest insights into the risk of cancer in diabetes.
J Diabetes Invest 4: 225–232, 2013.

V 主なマスコミ報道

- 1) 朝日新聞(2013年1月27日)
- 2) 読売新聞(2013年1月28日)

VI 貢献したガイドライン等 (1)、2)につき該当部分を後掲する)

- 1) 日本糖尿病学会と日本癌学会の合同委員会による「糖尿病と癌に関する委員会報告」の129文献中に、糖尿病、糖尿病治療と癌に関する当班研究の成果である4文献が取り上げられ、同報告の成立に大きく貢献した。
- 2) 日本糖尿病学会の「日本人の糖尿病の食事療法に関する日本糖尿病学会の提言」(平成25年3月)の18文献中の1つとして取り上げられ、糖質制限の問題点を提起した。
- 3) 日本糖尿病学会「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2013」第3章 食事療法