

Ⅱ. 分担研究報告書

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）

分担研究報告書

保健指導等を活用した総合的な糖尿病治療の年代別要因を踏まえた研究

分担研究者 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 部長)

分担研究者 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：一前向き保健指導介入研究一

「標準化された診療データの収集・蓄積システムの提起と確立、それによる臨床研究遂行体制の構築」という目標を具現化し、その活用の一環として、糖尿病患者に対する糖尿病合併症のリスク因子等を同定や最適な診療法の開発を行い、専門病院から一般病院、診療所に敷衍できる糖尿病診療における対策を提示する。

A. 研究目的

平成 19 年の「糖尿病等の生活習慣病対策の推進に関する検討会」において、拠点機関が臨床データを収集・分析することの重要性が指摘され、これに基づいて、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」（研究代表者 笹月健彦国立国際医療センター前 総長）では、「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ている。当センターではこの目標を具現化し、その活用の一環として専門病院から一般病院、診療所に敷衍できる糖尿病合併症のリスク因子の情報や最適な診療法を提示することが目的である。さらに、その提示内容の有効性を検証する研究を行う。

B. 研究方法

1. 糖尿病、循環器専門部門を有する複数の診療施設（病院）を中心に、糖尿病患者の診療情報を網羅的に収集し、それを国立

国際医療研究センター糖尿病情報データベースに登録する。

2. 広範な登録体制の確立とその試行

このデータベースへの、一般診療所・糖尿病を専門とする診療所における登録システム、また病院グループ単位での登録体制を開発し、かつそれらにより登録をも行う。

3. 心血管イベント等に関するリスク因子解析

登録データ活用の一環として、心血管イベント（虚血性心疾患、脳血管障害、末梢血管障害）のリスク因子に関する解析を、エンドポイントに達した患者とエンドポイント非（未）発症患者との対比の上で行う。

4. すでに作成・公開している糖尿病標準診療マニュアル（一般診療所・クリニック向けおよび応用編）を約半年ごとに更新を重ねていく。さらに、その有効性についての検証研究を推進する。

また、国立国際医療研究センター病院糖尿病研究連携部の外来および入院診療で実施されている多角的療養指導およびその効果を体系的に評価・情報発信することにより、

最適な指導体制・内容を探求する。さらに、専門病院から一般病院、診療所に敷衍できる糖尿病診療における保健指導介入法を提示する方策も考案する。

C. 研究結果

平成 25 年 1 月時点での患者登録状況は、登録対象患者数 12042 名である。

糖尿病教室や教育入院による血糖コントロールや QOL の改善効果を体系的に分析し、国内外の学会で発表をしてきた。また、地域病診連携の稼働の現状やその臨床的効果についても分析・発表してきた。さらに、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すでに作成・公開し、約半年ごとに更新している。現在、このマニュアルの有効性についての検証研究を施行中である。

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、さらに標準診療マニュアルの有効性を検証して今後の糖尿病診療のエビデンス創出の基盤としたい。

F. 健康危険情報

なし

E. 結論

登録症例数は、当初の目標である目標 10,000 例を越え、今後の解析に耐えうる症例数を確保しつつある。標準診療マニュアルや保健指導等を活用した総合的な糖尿病治療の効果のデータ集積とその分析を進行している。

G. 研究発表

1. 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）。2012 年第 6 版（2013 年 4 月に第 7 版公開予定）。

<http://ncgm-dm.jp/naibunpitu/index.html>

2. 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（応用編）第 4 版。

<http://ncgm-dm.jp/renkeibu/index.html>

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. Hayashi T, Araki A, Kawashima S, Sone H, Watanabe H, Ohru T, Yokote K, Takemoto M, Kubota K, Noda M, Noto H, Ina K, Nomura H: Metabolic predictors of ischemic heart disease and cerebrovascular attack in elderly diabetic individuals: difference in risk by age. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:10.

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* 2013;8-1:e55030.

6. 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)

7. Noto H, Tsujimoto T, Noda M: Significantly increased risk of cancer in diabetes mellitus patients: A meta-analysis of epidemiological evidence in Asians

and non-Asians. J Diabetes Invest 3:24-33, 2012

8 . Noto H: Impaired functionality of HDL in diabetes. Diabetol Int 3:5-7,2012

9 . Noda M, Noto H. Standard Diabetes Manual for General Physicians - Proposal from the National Center for Global Health and Medicine, Japan. 9th IDF-WPR Congress and 4th AASD Scientific Meeting. 11/26/2012

1 0 . 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. 9/21/2012.

1 1 . 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. 5/19/2012.

1 2 . 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. 4/14/2012.

1 3 . 能登洋 . 糖尿病と癌のリスク.
第 46 回糖尿病学の進歩. 3/3/2012.

1 4 . 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. 1/14/12. @東京

H. 知的所有権の取得状況

なし

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）

分担研究報告書

保健指導等を活用した総合的な糖尿病治療の年代別要因を踏まえた研究

薬物治療及び保健指導効果の疫学的解析に関する研究

分担研究者 久保田 潔（東京大学大学院医学系研究科薬剤疫学講座 教授）

研究協力者 若菜 明（東京大学大学院医学系研究科薬剤疫学講座）

研究要旨：「保健指導等を活用した総合的な糖尿病治療の年代別要因を踏まえた研究」（課題 ID：11103634）は、21-2 年度厚労省研究「糖尿病患者心血管イベントの後ろ向きコホート研究」（課題番号：21180301）におけるケース・コホート研究を踏まえ、保険指導等を活用する新たな研究であるが、21-22 年度厚労省研究「糖尿病患者心血管イベントの後ろ向きコホート研究」自体を継続し、新たなデータを追加収集し、ケース・コホートデータの最終解析を行うことをもその課題としている。また、本研究では新たな課題として保健指導の糖尿病治療における活用がとりあげられた。

本分担研究ではケース・コホートデータの解析に関して、医療機関で対象患者を特定する本研究における医薬品とアウトカムの研究では、最近薬剤疫学研究で標準的デザインとなりつつある new user design の利用が困難であることへの対処方法を研究した。

具体的には、スタチンと虚血性心疾患イベントおよび脳梗塞イベント発生へのハザード比（hazard ratio, HR）を登録時から使用したか、登録後新規に使用したかによらない all users と全く使用しない non-users との比較結果を登録後 6 ヶ月以後にスタチンを開始したことが明確な new users と non-users との比較結果、登録時にすでにスタチンを使用していた prevalent users と non-users との比較結果と照らし合わせて、どの程度異なるかを検討した。

結果として、これら異なるタイミングでのスタチン開始によって、HR はほとんど影響を受けず、本研究で取り扱っている虚血性心疾患イベント、脳梗塞イベントでは、使用開始後に発生が集中する急性イベントと異なり、new user design の重要性はそれほど高くないことが結論された。ただし、new user design が標準的デザインであることに変わりはなく、データを示す際には、new user に限定した解析結果を示すことが重要と考えられた。

保健指導の糖尿病治療における活用に関連しては、主に教育入院に焦点をしばった Web 上の質問票を作成し、糖尿病専門医を対象にアンケート調査を実施した。全国の 4000 人以上の糖尿病専門医から地域と医療機関のタイプの分布が同一となるように工夫した 200 人に対してまずアンケートを実施した。本分担研究所作成時点で回答割合は 3 割程度にとどまっているが、督促により回答率を高めることが明確であり、さらに督促を繰り返し、科回答率を向上させ、調査結果の信頼性向上につとめる必要である。

A. 研究目的

1. ケース・コホートデータの解析

「保健指導等を活用した総合的な糖尿病治療の年代別要因を踏まえた研究」（課題ID：11103634、以下「本研究」）は平成 21、22 年度の厚生労働科学研究「糖尿病患者における心血管イベント発症に関する後ろ向きコホートに関する研究」（課題番号：21180301）を踏まえて実施されている。「糖尿病患者における心血管イベント発症に関する後ろ向きコホートに関する研究」では、ケース・コホートデザインが採用されたが、さらに平成 23 年度以後のデータも追加収集して実施するケース・コホートデータの最終解析も本研究における課題の一つである。本研究に関連して本分担研究者と研究協力者はケース・コホート研究のサンプルサイズについての論文を公表している¹⁾。

本分担研究者は平成 23 年度の本厚生労働科学研究報告書においては、全コホートからランダムに抽出したサブコホートの性・年齢分布がサンプリングエラーのために、全コホートにおける性・年齢分布と相当程度異なり、結果に影響を与えることが予想される場合の Barlow らの重みづけの方法²⁾を利用して、対処方法について報告した。

本報告書では、ケース・コホート研究における薬物治療の解析にあたって問題となる、新規使用者（New Users）と観察開始時点において既に当該医薬品を使用していた者が混在するデータにおける医薬品の効果について論ずる。

近年、観察研究において薬物効果を検討する上で、観察対象を、医薬品を新規に使用した患者に限定する New User Design が

推奨されることが多い³⁾。New User Design が推奨されるのは、多くの医薬品とその有用/有害な作用の関係の研究で、単位時間あたりのイベント発生率が医薬品使用開始後変化することが多いことが認識されてきたからである。例えば多くの急性の副作用は医薬品使用後 3 ヶ月程度以内にはほぼ出尽くし、その後の発生率は低くなる。逆に発がん性などの遅発性効果は開始後相当期間経過しないと医薬品の影響は得られないと考えられる。しかし、発生率の時間的変動がそれほど大きくないイベントについては、観察開始時にすでに薬を使用していた患者（Prevalent Users）と New Users で発生率にそれほど大きな差が見られない可能性も存在する。本研究のように病院単位で患者を特定する研究では、医薬品に関する研究に含まれる New User の割合が低くなることは避けがたく、観察開始時点において既に医薬品を使用していた患者のデータの利用可能性を検討することは重要である。

そこで本分担研究では全患者のデータの解析結果を New Users に限ったデータの解析結果と比較し、最終的なデータ解析の方法の検討につなげる。

2. 「保健指導効果の疫学的解析」

また、「保健指導効果の疫学的解析」に関しては、現在、糖尿病専門医を対象とした Web を活用したアンケート調査が進行しており、本報告書作成時点では結果は得られておらず、本報告書では、調査項目、サンプリング方法とパイロットスタディの途中経過を報告する。

B. 研究方法

1. ケース・コホートデータの解析

薬物治療に関する解析では、3838名の全コホートのうち、404名のサブコホートとサブコホート内外の虚血性心疾患（IIHD）の152ケース（サブコホート内30、サブコホート外122）、脳血管障害（CVA）の104ケース（サブコホート内22、サブコホート外82）のデータを用いた。サブコホートはランダムサンプリングを実施したが、性・年齢の分布が全コホートと異なっており、性別と年齢（65歳未満、65-74歳、75歳以上）に関する6つの層について、全コホートから sampling fraction を求め、平成23年度の本分担研究で検討した Barlow らの方法にしたがって、解析した。

スタチンについては、本研究では、全てのスタチンについてスタチンの有無を検討した。登録時およびその後全くスタチンを使用していないものをスタチン非使用者（non-users）、登録時において既にスタチンを使用していた患者を definite prevalent users、登録時においてはスタチンを使用していないが、登録後6ヵ月以内にスタチンを開始したものは possible new users、登録後6ヵ月以上経過後にスタチンを使用した者を definite new users と定義した。全てのスタチン使用者を all users と定義した。

観察開始日は非使用者と definite prevalent users については登録日、登録日（多くは2004年9月1日）以後にスタチンを開始した者についてはスタチン開始日と定義した。6ヵ月以上の非使用期間後にスタチンが再開されている例（4例）では、スタチン再開後のデータのみを用い、再開

時点を使用開始日と定義した。スタチン観察終了日はイベント発生日、来院を中止した例では最終来院日、または2010年9月30日のうちいずれか早い日までとした。観察終了日の前にスタチンを中止している例では、スタチン中止日で打ち切りとする解析と中止をしても打ち切りと扱わない解析を実施した。スタチン中止日の前後30日でイベントが発生した例については、イベントはスタチン使用中に発生したとみなした。

Barlow らの Cox 回帰分析では、all users と non-users の比較を基本とし、この結果を definite new users と non-users の比較、および definite prevalent users と non-users との比較と対比させた。また possible new users は登録前からの使用者である可能性も、新規使用者である可能性があるとし、感度解析として definite prevalent users or possible new users と non-users の比較、possible new users or definite new users と non-users を比較する解析も行った。

性と年齢で区分した6つの層について、全コホートからのサブコホートの抽出率を求め、その逆数を Barlow らの Cox 回帰の重みとして用いた。回帰モデルでは、スタチンを曝露因子、性、年齢群を共変量とするモデルを用いた。

2. 「保健指導効果の疫学的解析」

保険指導に関する Web 上の質問票を作成し、主任研究者らと質問項目を整理し、回答がしやすいように質問を整理した。Web 上の質問票への誘導は、糖尿病専門医のリストを利用して、糖尿病専門医に対して協力を郵便で要請した。郵送で送付された依頼書にはパスワード（全ての回答者に共通）

が含まれており、このパスワードがなければ Web 上の回答ができない仕様とし、糖尿病専門医以外が誤って回答することがないように配慮した。

Web 上の糖尿病専門医のリスト (<http://www.jds.or.jp/modules/senmoni/>) 上の 2012 年 11 月時点における糖尿病専門医 4521 名の所属する医療機関種別 (大学病院、国公立病院、その他の病院、クリニック、その他) の分布と地域 (北海道医、東北、関東・甲信越、中部、近畿、中国・四国、九州) に関して同一の分をもつ 100 人をランダムに抽出し、2012 年 11 月 14 日に Web 上の質問票への回答を求める依頼状を送付し、非返送者には 2012 年 11 月 30 日 (Day16) に督促状を送付した (パイロットスタディ 1)。同様に抽出した 100 人については 2012 年 12 月 3 日に依頼状を送付し、非返送者には 2012 年 12 月 19 日 (Day16) と 2012 年 12 月 27 日 (Day24) の 2 回督促状を送付した (パイロットスタディ 2)。

(倫理面への配慮)

本分担研究に用いるデータは、ケース・コホートデータに関して現在利用可能なデータを用いており、倫理面への配慮に関しては主任研究者による総括報告書に記載されている。

C. 結果報告

1. ケース・コホートデータの解析

表 1 に示す通り、ランダムに抽出された性・年齢別に 6 つの層で検討すると、サブコホートの抽出率は相当程度に異なっていた。

表1 サブコホートの抽出率

	コホート		サブコホート	
	N		N	%
女性 <65歳	429		55	12.8
女性 65-74歳	913		71	7.8
女性 ≥75歳	529		58	11.0
男性 <65歳	673		95	14.1
男性 65-74歳	869		81	9.3
男性 ≥75歳	425		44	10.4
合計	3838		404	10.5

表 2 に観察開始後の虚血性心疾患 (IHD) イベントの発生数と発生割合を示す。

表2 虚血性心疾患ケースの観察後の新規発生

	Statin(-)	Statin(+)	合計	%
				(コホート内)
サブコホート内ケース	9	21	30	
サブコホート外ケース	35	87	122	
サブコホート	172	232	404	
ケース(合計)	44	108	152	4.0
コホート			3838	100

2004 年 9 月から 2010 年 9 月までの 6 年間における虚血性心疾患ケースの発生は 4% であり、年間 0.7% の発生率であった。表 2 において、スタチン使用の有無は全コホートについては正確なデータは得られておらず、サブコホートについてのみを示した。

表 3 に虚血性心疾患イベントの性別のデータを示す。性別では女性が 3.6% (0.6%/年) 男性 4.3% (0.7%/年) の発生が見られた。

表3 虚血性心疾患ケースの観察後の新規発生(性別)

	Statin(-)	Statin(+)	合計	%
				(コホート内)
女性				
サブコホート内ケース	3	10	13	
サブコホート外ケース	14	41	55	
サブコホート	61	123	184	
ケース(合計)	17	51	68	3.6
コホート			1871	100
男性				
サブコホート内ケース	6	11	17	
サブコホート外ケース	21	46	67	
サブコホート	111	109	220	
ケース(合計)	27	57	84	4.3
コホート			1967	100

表 4 に IHD イベントの年齢層別のデータを示す。年齢により発生割合の差はほとんど見られなかった。

表4 虚血性心疾患ケースの観察後の新規発生(年齢層別)

	Statin(-)	Statin(+)	合計	% (コホート内)
非高齢者 <65歳				
サブコホート内ケース	1	9	10	
サブコホート外ケース	6	27	33	
サブコホート	53	97	150	
ケース(合計)	7	36	43	3.9
コホート			1102	100
前期高齢者 65-74歳				
サブコホート内ケース	6	11	17	
サブコホート外ケース	14	39	53	
サブコホート	61	91	152	
ケース(合計)	20	50	70	3.9
コホート			1782	100
後期高齢者 >=75歳				
サブコホート内ケース	2	1	3	
サブコホート外ケース	15	21	36	
サブコホート	58	44	102	
ケース(合計)	17	22	39	4.1
コホート			954	100

表5に観察開始後の脳梗塞イベントの発生数と発生割合を示す。

表5 脳梗塞ケースの観察後の新規発生

	Statin(-)	Statin(+)	合計	% (コホート内)
サブコホート内ケース	15	7	22	
サブコホート外ケース	48	34	82	
サブコホート	172	232	404	
ケース(合計)	63	41	104	2.7
コホート			3838	100

2004年9月から2010年9月までの6年間における脳梗塞ケースの発生は2.7%であり、年間0.45%の発生率であった。

表6に虚血性心疾患イベントの性別のデータを示す。

表6 脳梗塞ケースの観察後の新規発生(性別)

	Statin(-)	Statin(+)	合計	% (コホート内)
女性				
サブコホート内ケース	2	2	4	
サブコホート外ケース	15	26	41	
サブコホート	61	123	184	
ケース(合計)	17	28	45	2.4
コホート			1871	100
男性				
サブコホート内ケース	13	5	18	
サブコホート外ケース	33	8	41	
サブコホート	111	109	220	
ケース(合計)	46	13	59	3
コホート			1967	100

性別では女性が2.4%(0.4%/年)男性3.0%(0.5%/年)の発生が見られた。

表7に脳梗塞イベントの連例層別データ

を示す。非高齢者では発生は2%であり、高齢者より低かったが、前期高齢者と後期高齢者の発生割合は3%前後で大きな差は見られなかった。

表7 脳梗塞ケースの観察後の新規発生(年齢層別)

	Statin(-)	Statin(+)	合計	% (コホート内)
非高齢者 <65歳				
サブコホート内ケース	1	5	6	
サブコホート外ケース	8	8	16	
サブコホート	53	97	150	
ケース(合計)	9	13	22	2
コホート			1102	100
前期高齢者 65-74歳				
サブコホート内ケース	9	2	11	
サブコホート外ケース	30	11	41	
サブコホート	61	91	152	
ケース(合計)	39	13	52	2.9
コホート			1782	100
後期高齢者 >=75歳				
サブコホート内ケース	5	0	5	
サブコホート外ケース	10	15	25	
サブコホート	58	44	102	
ケース(合計)	15	15	30	3.1
コホート			954	100

表8に虚血性心疾患イベントに関するBarlowのCox回帰分析(使用中止による打ち切りなし)から求められた、スタチン(all users対non-users)、年齢群、性別のハザード比(HR)とその95%信頼区間を示す。

表8 虚血性心疾患イベントall users対non-users

	HR(95%信頼区間)
スタチン	1.333 (0.907-1.960)
前期高齢者	1.096 (0.705-1.704)
後期高齢者	1.077 (0.646-1.797)
男性	1.207 (0.816-1.784)

虚血性心疾患の発生に関するスタチンのHRは1より若干大きく、スタチン使用者においては非使用者に比べ、虚血性イベントの発生が若干高いことが示されている。また表3において男性の発生割合が女性より若干高いことと一致して、男性のHRは1.2であり、表4において年齢によって発生割合がそれほど大きく変わらないことと一致して、年齢のHRは1に近い値であった。

表 9 に虚血性心疾患イベントに関するスタチンの HR をスタチンの使用開始時期で区別した解析結果を示す。

表9 スタチンの虚血性心疾患イベントに対するハザード比

	使用中止で打ち切りとしない	使用中止で打ち切り
All Users vs Non-Users		
イベント数	152	143
HR	1.333 (0.907-1.960)	1.449 (0.974-2.156)
(Definite or Possible New Users) vs Non-Users		
イベント数	98	92
HR	1.232 (0.726-2.091)	1.243 (0.707-2.187)
Definite New Users vs Non-Users		
イベント数	90	87
HR	1.550 (0.853-2.816)	1.782 (0.952-3.337)
Definite Prevalent Users vs Non-Users		
イベント数	123	120
HR	1.390 (0.915-2.112)	1.558 (1.013-2.397)
(Definite Prevalent or Possible New Users) vs Non-Users		
イベント数	131	125
HR	1.275 (0.852-1.909)	1.372 (0.903-2.086)

使用中止で打ち切りとしない解析では、all users と non-users を比較した時の HR (1.333) と比べ、definite new users と non-users を比較した時の HR (1.550)、definite prevalent users と non-users を比較した時の HR(1.390)は大きくは異ならなかった。また、使用中止後のイベント発生例は比較的少なく、使用中止で打ち切りとする解析結果はと使用中止で打ち切りとしない解析結果とほぼ同様であった。

表 10 に脳梗塞イベントに関する Barlow の Cox 回帰分析 (使用中止による打ち切りなし) から求められた、スタチン(all users 対 non-users)、年齢群、性別の HR とその 95%信頼区間を示す。

表10 脳梗塞イベントall users対non-users

	HR(95%信頼区間)
スタチン	0.501 (0.318-0.789)
前期高齢者	1.520 (0.879-2.629)
後期高齢者	1.434 (0.786-2.617)
男性	1.151 (0.750-1.767)

脳梗塞の発生に関するスタチンの HR は 1 より低く、スタチン使用者においては非使用者に比べ、脳梗塞イベントの発生が低いことが示されている。表 6 において男性の発生割合が女性より若干高いことと一致して、男性の HR は 1.15 であり、また表 7 に

おいて前期高齢者と後期高齢者の発生割合が同様に高いことと一致して、これらの年齢群における非高齢者に対する HR は 1.5 前後であった。

表 11 に脳梗塞イベントに関するスタチンの HR をスタチンの使用開始時期で区別した解析結果を示す。

表11 スタチンの脳梗塞イベントに対するハザード比

	使用中止で打ち切りとしない	使用中止で打ち切り
All Users vs Non-Users		
イベント数	104	100
HR	0.501 (0.318-0.789)	0.557 (0.344-0.901)
(Definite or Possible New Users) vs Non-Users		
イベント数	82	80
HR	0.523 (0.308-0.886)	0.595 (0.342-1.035)
Definite New Users vs Non-Users		
イベント数	78	75
HR	0.504 (0.308-0.825)	0.551 (0.327-0.930)
Definite Prevalent Users vs Non-Users		
イベント数	93	87
HR	0.460 (0.234-0.905)	0.485 (0.231-1.019)
(Definite Prevalent or Possible New Users) vs Non-Users		
イベント数	97	88
HR	0.488 (0.211-1.127)	0.578 (0.234-1.428)

使用中止で打ち切りとしない解析では、all users と non-users を比較した時の HR (0.501) と比べ、definite new users と non-users を比較した時の HR (0.504)、definite prevalent users と non-users を比較した時の HR(0.460)は大きくは異ならなかった。また、虚血性心疾患イベントと同様、使用中止後のイベント発生例は比較的少なく、使用中止で打ち切りとする解析結果はと使用中止で打ち切りとしない解析結果とほぼ同様であった。

表 10 に脳梗塞イベントに関する Barlow の Cox 回帰分析 (使用中止による打ち切りなし) から求められた、スタチン(all users 対 non-users)、年齢群、性別の HR とその 95%信頼区間を示す。

2. 「保健指導効果の疫学的解析」

表 12 に二つのパイロットスタディの返送数を示す。パイロットスタディ 1 では、督促を 1 回しか実施しておらず、2013 年 2 月 13 日までの 91 日間の回答率は 21%であ

った。督促を 2 回実施したパイロットスタ
ディ 2 では、2013 年 2 月 13 日までの 48 日
間の回答率は 38%であった。

表12 パイロットスタディにおける返送数

パイロットスタディ1(n=100)	返送数	累積返 送数
督促1(Day16)まで	11	11
督促1以後(Day17-91)	10	21
パイロットスタディ2 (n=100)		
督促1(Day16)まで	9	9
督促2(Day24)まで	10	19
督促2以後(Day25-48)	19	38

D. 考察

1. ケース・コホートデータの解析

近年、薬剤疫学研究では New User Design
を用いることの重要性が指摘されている。
特に欧米や韓国、台湾なおでは、大規模医
療データベースが利用可能であり、そこか
ら、過去 6 ヶ月程度以内に医薬品非使用の
あとに医薬品を使用開始した多数の New
Users を特定することが比較的容易になり
つつある。このため、New User Design は
薬剤疫学研究における標準的な手法として
定着しつつある。研究者が協力して病院単
位のデータをもちよる研究であっても当該
病院の受診開始後に新規に医薬品を開始し
た New Users を特定することは不可能で
はない。しかし、一般に New Users の割合は
相対的に低く、本研究でもサブコホート 404
名のうち、

6 か月以上経過後にスタチンを開始したこ
とが確認できる definite new users は 30
名 (14.6%) にすぎず、登録時にはスタチ
ンを使っていなかったが 6 ヶ月以内に使用
を開始した possible new users まで含めて
も 89 名 (22.0%) にすぎない。

New User Design が特に必要なのは、発

生するとすれば使用直後に集中するよう
なイベントであり、Prevalent Users におけ
る該当イベントの発生率は New Users によ
る発生率よりずっと低いのが通例である。
しかし、本研究の対象となっている虚血性
心疾患イベント、脳梗塞イベントのように、
スタチン使用開始直後にイベント発生が
集中するとは考えられないイベントであ
れば、Prevalent Users のデータも有用と考
えられる。本研究では、虚血性心疾患イ
ベントにおいては、definite prevalent users
も definite prevalent users もほぼ等しく、
脳梗塞イベントについても同様であった。

虚血性心疾患イベントで HR が 1 を超え、
脳梗塞イベントでは HR が 0.5 前後である理
由については今後さらに究明が必要である
が、all users と non-users の比較結果を
definite prevalent users と non-users と
の比較結果も definite prevalent users と
non-users との比較結果と照らしあわせる
ことにより、New User Design をとるとサ
ンプルサイズが小さくなる問題を幾分か
でもやわらげることができると考えられる。

2. 「保健指導効果の疫学的解析」

パイロットアンケートの結果から督促は
最低でも 2 回は実施すべきことは明らか
である。回答の質を上げるために、3 回以
上実施することも試みるべきかも知れない。

E. 結論

1. ケース・コホートデータの解析

スタチンの心虚血性疾患イベントと脳梗
塞イベントに対する HR はスタチン使用
者を new users に限っても全使用者をと
ってもほぼ同一の値を示した。このよう
なデータを明確に示すことにより、new
users が比較的少ない本研究のデータ
を用いた薬と

イベントとの研究に関する信頼性を増すことができると考えられる。

Web 上のアンケートを用いる保健指導効果の研究では今後回答医率を上げる努力が必要である。(アンケートは P. 14-17 記載)

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 参考文献

1. Kubota K, Wanaka A. Sample-size Formula for Case-cohort Studies. *Epidemiology* 2011; 22: 279.
2. Barlow WE, Ichikawa L, Rosner D, Izumi Z. Analysis of case-cohort designs. *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 1165-1172.
3. Ray WA. Evaluating Medication Effects Outside of Clinical Trials: New-User Designs. *Am J Epidemiol* 2003;158:915-920.

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）

分担研究報告書

高齢糖尿病患者のグリコアルブミンとグリコヘモグロビンの解離要因

分担研究者 荒木 厚（東京都健康長寿医療センター・内科総括部長）

千葉 優子（東京都健康長寿医療センター・糖尿病・代謝・内分泌内科医長）

研究要旨：高齢糖尿病患者では、グリコヘモグロビン（HbA1c）が低値となったり、グリコアルブミン(GA 値)が相対的に高値となり、HbA1c と GA が解離する例がある。そこで、入院高齢糖尿病患者 176 例（平均年齢 78 ± 6 歳、男 74 例、女 102 例）高齢糖尿病患者を対象に、GA・HbA1c 比と関連する因子について、断面調査にて検討を加えた。GA・HbA1c 比は 3.30 ± 0.75 であり、32.4%が 3.6 以上であった。糖尿病患者の GA・HbA1c 比は Hb 低値、血清 Alb 低値、BMI 低値が低値であるほど大きくなり、有意の相関関係が見られた。治療法ではインスリン治療者で GA・HbA1c 比が大きくなった。GA・HbA1c 比は空腹時血清 CPR、尿 CPR と関連し、インスリン分泌が低下するほど大きくなった。重回帰分析では、Hb 低値、血清 CPR 低値、シスタチン C 高値が GA・HbA1c 比高値と独立に関連する因子であった。高齢者糖尿病における貧血、インスリン欠乏、腎機能低下は HbA1c と GA が解離し、GA が相対的に高値となる要因となる。

A. 研究目的

グリコヘモグロビン(HbA1c)は血糖コントロールの指標として汎用されている。高齢糖尿病患者では、グリコヘモグロビン(HbA1c)値とグリコアルブミン(GA) 値に解離を認める例をしばしば認めるが、その意義や要因は明らかにされていない。そこで、高齢糖尿病患者を対象に、GA・HbA1c 比と関連する因子について、断面調査にて検討した。

B. 研究の対象と方法

対象は入院高齢糖尿病患者 176 例(平均年齢 78 ± 6 歳、男性 74 例、女性 102 例)である。GA・HbA1c 比は $GA \div HbA1c$ より算出した。GA・HbA1c 比と基本属性、合併症、血清アルブミン(Alb)値・ヘモグロビ

ン(Hb)値との関連について

t 検定、 χ^2 検定、分散分析、相関分析にて解析した。さらに、ステップワイズ法による重回帰分析にて検討を加えた。

C. 研究結果

1. GA・HbA1c 比は 3.15 ± 0.73 （最小値 1.52、最大値 5.99）であり、3.4 以上が 33.0%であった。

2. GA・HbA1c 比は、Hb 低値、血清 Alb 低値であるほど大きくなり、有意の負の相関が見られた(それぞれ $r = -0.294$, $p < 0.001$ と $r = -0.227$, $p = 0.003$) (図 1)。

3. GA・HbA1c 比は、高齢、BMI 低値であるほど大きくなり、有意の相関関係が見られた(それぞれ $r = 0.193$, $p = 0.010$ と $r = -0.361$, $p < 0.001$)。

4. 治療法ではインスリン治療者、とくにインスリンと経口剤併用群で GA・HbA1c 比が大きくなった($p=0.017$) (図 2)。

5. GA・HbA1c 比はインスリン分泌の指標の空腹時血清 CPR と尿 CPR と関連し、インスリン分泌が低下するほど大きくなった(それぞれ $r=-0.300$, $p<0.001$ と $r=-0.385$, $p<0.001$)(図 3)。

6. 24 時間 Ccr が低いほど、GA・HbA1c 比は大きくなった ($r=-0.175$, $p=0.035$)。

7. GA・HbA1c 比を従属変数として、年齢、性、Alb、Hb、血清 CPR、シスタチン C の因子を用いた重回帰分析を行った。Hb 低値($\beta=-0.212$, $p=0.020$)、血清 CPR 低値($\beta=-0.249$, $p=0.008$)、およびシスタチン C 高値($\beta=0.199$, $p=0.042$)が GA・HbA1c 比高値と独立に関連する因子であった。GA・HbA1c 比と年齢・性・血清 Alb)とは明らかな関連を認めなかった。

D. 考察

本研究は、高齢糖尿病患者の断面調査において、Hb 低値、血清 CPR 低値、シスタチン C 高値が GA・HbA1c 比高値と独立に関連する因子であった。

Hb 低値は、赤血球寿命が短くなるために、HbA1c は見かけ上かなり低値となり、GA は変わらないとすると、GA・HbA1c 比は高値となりうる。高齢者の場合、腎性貧血、低栄養、虚弱の場合にこうしたことが起こりうる。

シスタチン C 高値、24 時間 Ccr 低値などで示される腎機能低下の場合には、腎性貧血の他、低栄養を伴うことが多く、GA が変わらないとすると、HbA1c は見かけ上低値となるために、GA・HbA1c 比は高値とな

りうる。しかし、ネフローゼ症候群を伴うと、GA は低値となるために、GA・HbA1c 比の高値の程度は軽減される。

インスリン分泌低下の場合には血糖変動が大きくなるために GA は上昇し、HbA1c は変わらないために、GA・HbA1c 比は高値となることが考えられる。GA・HbA1c 比は最近、血糖変動の指標一つとして注目されてきている。

E. 結論

高齢者糖尿病において、貧血、インスリン分泌低下、腎機能低下が、HbA1c 値と GA 値の解離を来す要因となった。インスリン使用者、貧血や高度の腎障害を呈する高齢糖尿病患者では、GA 値の測定が病態把握に役立つと考えられる。

F. 論文発表

1. Araki A, Iimuro S, Sakurai T, Umegaki H, Iijima K, Nakano H, Oba K, Yokono K, Sone H, Yamada N, Ako J, Kozaki K, Miura H, Kashiwagi A, Kikkawa R, Yoshimura Y, Nakano T, Ohashi Y, Ito H, and the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Study Group. Long-term multiple risk factor interventions in Japanese elderly diabetic patients: The Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial (J-EDIT)-study design, baseline characteristics, and effects of intervention. *Geriatr Gerontol Int* 12:(Suppl. 1):8-17, 2012 .

2. Araki A, Iimuro S, Sakurai T, Umegaki H, Iijima K, Nakano H, Oba K, Yokono K, Sone H, Yamada N, Ako J,

- Kozaki K, Miura H, Kashiwagi A, Kikkawa R, Yoshimura Y, Nakano T, Ohashi Y, Ito H, and the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Study Group. Non-high-density lipoprotein cholesterol: an important predictor of stroke and diabetes-related mortality in Japanese elderly diabetic patients. *Geriatr Gerontol Int* 12: (Suppl. 1):18-28, 2012 .
- 3 . Araki A, Ito H. Psychological risk factors for the development of stroke in the elderly. *Journal of Neurology & Neurophysiology* 2013; (in press).
- 4 . Yoshimura Y, Kamada C, Takahashi K, Kaimoto T, Iimuro S, Ohashi Y, Araki A, Umegaki H, Sakurai T, Ito H. Relations of nutritional intake to age, gender and BMI in Japanese elderly patients with type 2 diabetes - Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial(J-EDIT)-. *Geriatr Gerontol Int* 12 (Suppl. 1):29-40, 2012.
- 5 . Kamada C, Yoshimura H, Okumura R, Takahashi K, Iimuro S, Ohashi Y, Araki A, Umegaki H, Sakurai T, Yoshimura Y, Ito H. Optimal energy distribution of carbohydrate intake for Japanese elderly patients with type 2 diabetes – Japanese Elderly Intervention Trial (J-EDIT). *Geriatr Gerontol Int* 12 (Suppl. 1): 41-49, 2012.
- 6 . Takahashi K, Kamada C, Yoshimura H, Okumura R, Iimuro S, Ohashi Y, Araki A, Umegaki H, Sakurai T, Yoshimura Y, Ito H. Effects of total and green vegetable intakes on HbA1c and triglycerides in elderly patients with type 2 diabetes mellitus – Japanese Elderly Intervention Trial(J-EDIT). *Geriatr Gerontol Int* 12 (Suppl. 1): 50-58, 2012.
- 7 . Iimuro S, Yoshimura Y, Umegaki H, Sakurai T, Araki A, Ohashi Y, Ito H. Dietary pattern and mortality in Japanese elderly patients with type 2 diabetes mellitus - Does vegetable- and fish-rich diet improve mortality ?: An explanatory study. *Geriatr Gerontol Int* 12 (Suppl. 1): 59-67, 2012 .
- 8 . Iijima K, Iimuro S, Ohashi Y, Sakurai T, Umegaki H, Araki A, Yoshimura Y, Ouchi Y, Ito H. Lower Physical Activity, but not Excessive Calorie Intake, is Associated with Metabolic Syndrome in Elderly with Type 2 Diabetes Mellitus: Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial (J-EDIT). *Geriatr Gerontol Int* 12 (Suppl. 1):68-76, 2012.
- 9 . Iijima K, Iimuro S, Shinozaki T, Ohashi Y, Sakurai T, Umegaki H, Araki A, Ouchi Y, Ito H. Lower Physical Activity is a Strong Predictor of Cardiovascular Events in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus beyond Traditional Risk Factors: Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial (J-EDIT). *Geriatr Gerontol Int* 12 (Suppl. 1):77-87, 2012 .
- 10 . Shinozaki T, Matsuyama Y, Iimuro S, Umegaki H, Sakurai T, Araki A, Ohashi Y, Ito H. Effective prevention of cardiovascular disease and diabetes-related events with atorvastatin in

Japanese elderly patients with type 2 diabetes mellitus: adjusting for treatment changes using a marginal structural proportional hazards model and a rank-preserving structural failure time model. *Geriatr Gerontol Int* 12 (Suppl. 1): 88-102, 2012.

1 1 . Umegaki H, Iimuro S, Shinozaki T, Araki A, Sakurai T, Iijima K, Ohashi Y, Ito H. Risk factors associated with cognitive decline in the elderly with type 2 diabetes: Baseline data analysis of Japanese elderly diabetes intervention trial (J-EDIT). *Geriatr Gerontol Int* 12 (Suppl. 1):103-109, 2012 .

1 2 . Umegaki H, Iimuro S, Shinozaki T, Araki A, Sakurai T, Iijima K, Ohashi Y, Ito H. Risk factors associated with cognitive decline in the elderly with type 2 diabetes: Pooled logistic analysis of a 6-year observation in the Japanese elderly diabetes intervention trial (J-EDIT). *Geriatr Gerontol Int* 12 (Suppl. 1): 110-116, 2012.

1 3 . Sakurai T, Iimuro S, Umegaki H, Araki A, Ohashi Y, Ito H. Risk factors for a 6-year decline in physical disability and functional limitations among elderly people with type 2 diabetes (J-EDIT). *Geriatr Gerontol Int* 12 (Suppl.1) : 117-126, 2012.

1 4 . Araki S, Nishio Y, Araki A, Umegaki H, Sakurai T, Iimuro S, Ohashi Y, Uzu T, Maegawa H, Kashiwagi A, Ito H. Factors associated with progression of diabetic nephropathy in Japanese elderly patients

with type 2 diabetes – Sub-analysis of the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial (J-EDIT) –. *Geriatr Gerontol Int* 12 (Suppl. 1):127-133, 2012.

1 5 . Tamura Y, Kimbara Y, Funatsuki S, Mabuchi S, Kodera R, Yoshimoto A, Chiba Y, Mori S, Ito H, Araki A. A case of insulin antibody-induced glucose instability in an elderly woman with type 2 diabetes on hemodialysis, successfully ameliorated with liraglutide. *Diabetol Int* (published on line November 28, 2012) DOI 10. 1007/s13340-012-0100-0

1 6 . Tanaka S, Yoshimura Y, Kawasaki R, Kamada C, Tanaka S, Horikawa C, Ohashi Y, Araki A, Ito H, Akanuma Y, Yamada N, Yamashita H, Sone H; for the Japan Diabetes Complications Study Group. Fruit Intake and Incident Diabetic Retinopathy with Type 2 Diabetes. *Epidemiology* 2013 Jan 23. [Epub ahead of print]

1 7 . Hayashi T, Araki A, Kawashima S, Sone H, Watanabe H, Ohru T, Yokote K, Takemoto M, Kubota K, Noda M, Noto H, Ina K, Nomura H. Metabolic predictors of ischemic heart disease and cerebrovascular attack in elderly diabetic individuals: difference in risk by age. *Cardiovasc Diabetol* 2013 Jan 9;12(1):10. [Epub ahead of print]

1 8 . Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Yamashita H, Katayama S, Akanuma Y, Yamada N, Araki A, Ito H, Sone H, Ohashi Y; for the Japan Diabetes Complications Study Group; the

Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Group. Predicting Macro- and Microvascular Complications in Type 2 Diabetes: The Japan Diabetes Complications Study/the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial risk engine. *Diabetes Care*. 2013 Feb 12. [Epub ahead of print]

19. 荒木 厚、周赫英、森聖二郎：Sarcopenic obesity-代謝から見たサルコペニアの意義. *日本老年医学会雑誌* 49：210-213, 2012.

20. 荒木 厚：高齢者の栄養学視点から見た特徴—消化・吸収・内分泌・代謝の変化と影響. *日本栄養士学会雑誌* 55：8-13, 2012.

21. 荒木 厚，藤原佳典，田村嘉章，前場良太，井藤英喜：糖尿病診療からみた認知症. *Dementia Japan* 26: 266-273, 2012.

22. 荒木 厚：動脈硬化性血管障害のリスクの対応策. *日本老年医学会雑誌* 50:53-55, 2013.

23. 荒木 厚:高齢者糖尿病診療における包括的高齢者機能評価の意義. *最新臨床糖尿病学*. *日本臨床下* 70 増刊号 5：75-79, 2012.

24. 荒木 厚:低血糖による認知機能障害. *最新臨床糖尿病学*. *日本臨床下* 70 増刊号 5：671-675, 2012.

25. 荒木 厚:糖尿病診療と認知症. *月刊糖尿病* 4(8):71-80, 2012.

26. 田村嘉章，荒木 厚：高齢者糖尿病の疫学. *内分泌・糖尿病・代謝内科* 35: 2-8, 2012.

27. 荒木 厚，田村嘉章:高齢者糖尿病の疫学. *Mebio* 29:24-31, 2012.

28. 荒木 厚：高齢者におけるメトホルミ

ンの処方. *Modern Physician* 32:1529-1530, 2012.

29. 荒木 厚:高齢者糖尿病の包括的管理—J-EDIT 研究からの lesson. *日本医事新報* 4624:77-79, 2012.

30. 荒木 厚:低血糖を避けつつ可能な限り治療する - 認知症を合併した高齢者糖尿病の治療をどうするか? *Geriatric Medicine* 50：87-104, 2012.

31. 荒木 厚: 臨床現場における栄養管理. *Heart* 3:16-23, 2013.

32. 荒木 厚，千葉優子：糖尿病. 高齢者の転倒予防ガイドライン. 鳥羽研二監修，メディカルビュー社，東京，pp68-72, 2012.

33. 荒木 厚:肥満(メタボリック症候群). 高齢者の転倒予防ガイドライン. 鳥羽研二監修，メディカルビュー社，東京，pp76-80, 2012.

34. 荒木 厚：4. 内分泌代謝疾患、a)糖尿病. *健康長寿学大辞典-QOL から EBM まで*. 北徹監修，横手正之，荒井秀典編，西村書店，東京，pp494-503, 2012.

35. 荒木 厚：高齢者の糖尿病. *糖尿病の最新の治療 2013 - 2015*. 岩本安彦，羽田勝計，門脇孝編、南江堂，東京，pp80-83, 2012.

36. 荒木 厚：2型糖尿病患者に対する強化血糖コントロールの有用性を検討したメタ解析と逐次解析. *心・腎血管疾患クリニカル・トリアル Annual Overview 2012*. 臨床研究適正評価教育機構(J-CLEAR)編，ライフサイエンス出版，東京，pp22-23, 2012.

37. 荒木 厚：心血管危険因子を有する2型糖尿病患者に対するARBの腎保護効果を検討. *心・腎血管疾患クリニカル・トリアル Annual Overview 2012*. 臨床研究

適正評価教育機構 (J-CLEAR) 編, ライフサイエンス出版, 東京, pp24-25, 2012.

38. 荒木 厚: 糖尿病. 2011 年概説. 心・腎血管疾患クリニカル・トライアル Annual Overview 2012. 臨床研究適正評価教育機構 (J-CLEAR) 編, ライフサイエンス出版, 東京, pp4-6, 2012.

39. 荒木 厚: 血糖コントロールにどの薬を最初に使うべき? DPP-4 阻害薬とその他経口血糖降下薬の使い方. 高齢者の薬よろずお助け Q&A100. 桑島巖編, 羊土社, 東京, pp124-127, 2012.

40. 荒木 厚: 大量の SU 薬使用は重症低血糖を起こす! 高齢者の低血糖予防. 高齢者の薬よろずお助け Q&A100. 桑島巖編, 羊土社, 東京, pp128-130, 2012.

41. 荒木 厚: 糖尿病の治療中に物忘れが出たら? 糖尿病と認知症. 高齢者の薬よろずお助け Q&A100. 桑島巖編, 羊土社, 東京, pp131-133, 2012.

42. 荒木 厚: 肥満型、やせ型で使う薬は違う? 体型と経口血糖降下薬の使い方. 高齢者の薬よろずお助け Q&A100. 桑島巖編, 羊土社, 東京, pp134-135, 2012.

43. 荒木 厚: ピオグリタゾンを使うベネフィットとリスクとは? ピオグリタゾン (アクトス®) の使い方. 高齢者の薬よろずお助け Q&A100. 桑島巖編, 羊土社, 東京, pp136-137, 2012.

44. 荒木 厚: 高齢者でもビグアナイド薬は使える? ビグアナイド薬の使い方. 高齢者の薬よろずお助け Q&A100. 桑島巖編, 羊土社, 東京, pp138-140, 2012.

45. 荒木 厚: Ccr40 以下となったらどの薬を使えばいい? 腎機能障害を合併した糖尿病患者の経口薬の使い方. 高齢者の薬よ

ろずお助け Q&A100. 桑島巖編, 羊土社, 東京, pp141-142, 2012.

46. 荒木 厚: 低血糖はどのように対処したらいい? 軽症低血糖の対処法. 高齢者の薬よろずお助け Q&A100. 桑島巖編, 羊土社, 東京, pp143-145, 2012.

47. 荒木 厚: 低血糖による意識障害の対処法は? 重症低血糖の治療. 高齢者の薬よろずお助け Q&A100. 桑島巖編, 羊土社, 東京, pp146-147, 2012.

48. 荒木 厚: インスリンの安全な使い方を教えてください. 高齢者のインスリン療法. 高齢者の薬よろずお助け Q&A100. 桑島巖編, 羊土社, 東京, pp148-153, 2012.

G. 学会発表

1. 田村嘉章, 金原嘉之, 吉本彩子, 長沼亨, 安永正史, 千葉優子, 森聖二郎, 藤原佳典, 前場良太, 井藤英喜, 荒木 厚: 高齢者糖尿病患者における血中プラスマローゲンと認知機能低下との関連. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会. 横浜, 5 月 17 日, 2012.

2. 吉本彩子, 千葉優子, 金原嘉之, 田村嘉章, 森聖二郎, 井藤英喜, 荒木 厚: 高齢糖尿病患者のシスタチン C 高値は認知機能低下と独立に関連する. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会. 横浜, 5 月 17 日, 2012.

3. 金原嘉之, 荒木 厚, 吉本彩子, 田村嘉章, 千葉優子, 森聖二郎, 井藤英喜: 高齢糖尿病患者におけるシスタチン C と動脈硬化の危険因子, および頸動脈内膜一中膜複合体厚との関連について. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会. 横浜, 5 月 17 日, 2012.

4. 櫻井孝, 飯室聡, 荒木 厚, 梅垣宏行, 大橋靖雄, 井藤英喜: 高齢者糖尿病におけ

る ADL 低下の予測因子 (J-EDIT). 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会. 横浜, 5 月 19 日, 2012.

5. 林登志雄, 川嶋成乃亮, 井藤英喜, 荒木 厚, 曾根博仁, 渡邊裕司, 大類孝, 横手幸太郎, 竹本稔, 服部良之, 伊奈孝太郎, 野村秀樹. 糖尿病罹患者における心血管病発症リスクの年代別、性別検討成績: HDL - C と LDL - C / HDL - C 比の意義について. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会. 横浜, 5 月 19 日, 2012.

6. Araki A, Iijima K, Ito H and the Japanese Elderly Intervention Trial Research Group: Risk factors for macrovascular complications in elderly people with diabetes from the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial (J-EDIT). BIT's 1st Annual World Congress of Diabetes 2012, Beijing, June 16, 2012.

7. 荒木 厚: (シンポジウム)生活自立を指標とした生活習慣病の検査基準値. 糖尿病. 第 54 回日本老年医学会学術集会. 東京, 6 月 29 日, 2012.

8. 荒木 厚: (シンポジウム)高齢者糖尿病の管理-J-EDIT 研究から得られたもの. 6 月 29 日, 2012.

9. 田村嘉章, 千葉優子, 吉本彩子, 金原嘉之, 安永正史, 森聖二郎, 藤原佳典, 井藤英喜, 荒木 厚: 高齢者糖尿病患者の認知機能と血中プラスマローゲンの関連. 第 54 回日本老年医学学術集会. 東京, 6 月 28 日, 2012.

10. 吉本彩子, 千葉優子, 金原嘉之, 田村嘉章, 森聖二郎, 荒木 厚: 高齢糖尿病患者のシスタチン C 高値と認知機能低下との

関連. 第 54 回日本老年医学学術集会. 東京, 6 月 28 日, 2012.

11. 林登志雄, 井藤英喜, 荒木 厚, 大類孝, 横手幸太郎, 竹本稔, 伊奈孝一郎, 梅垣宏行, 野村秀樹: 糖尿病性心血管病危険因子の検討: 5.5 年のコホート研究より. 第 54 回日本老年医学学術集会. 東京, 6 月 30 日, 2012.

12. 野村和至, 江頭正人, 中村哲郎, 小島太郎, 小川純人, 荒木 厚, 秋下雅弘, 大内尉義. 高齢者検診における ALT/AST 比と内臓脂肪・メタボリックシンドローム (MS) との関連. 第 54 回日本老年医学学術集会. 東京, 6 月 29 日, 2012.

13. 千葉優子, 吉本彩子, 金原嘉之, 田村嘉章, 森聖二郎, 井藤英喜, 荒木 厚: 高齢者糖尿病患者のグリコアルブミンとグリコヘモグロビンの解離要因. 第 54 回日本老年医学学術集会. 東京, 6 月 29 日, 2012.

14. 金原嘉之, 荒木 厚, 千葉優子, 吉本彩子, 田村嘉章, 森聖二郎, 井藤英喜: 高齢糖尿病患者のシスタチン C と動脈硬化の危険因子の関連, および頸動脈内膜-中膜複合体厚 (IMT) との関連について. 第 54 回日本老年医学学術集会. 東京, 6 月 29 日, 2012.

15. 森聖二郎, 周赫英, 沢辺元司, 新井富生, 金原嘉之, 田村嘉章, 千葉優子, 荒木 厚, 井藤英喜: 新規骨粗鬆症関連遺伝子 FONG の同定と脊椎骨折生涯罹患率に及ぼす影響. 第 54 回日本老年医学学術集会. 東京, 6 月 29 日, 2012.

16. 周赫英, 森聖二郎, 金原嘉之, 田村嘉章, 千葉優子, 荒木 厚, 井藤英喜: TGF - β 遺伝子コドン 10 の一塩基多型と四肢骨格筋量との関連性について. 第 54 回日本老年医学学術集会. 東京, 6 月 29 日, 2012.

17. 馬淵卓, 田村嘉章, 横山幸太, 小寺玲美, 吉本彩子, 金原嘉之, 千葉優子, 森聖二郎, 井藤英喜, 荒木 厚: 持続血糖測定 (CGM) が診断補助および治療効果判定に有効であった反応性低血糖の一例. 第56回日本老年医学会関東甲信越地方会, 東京, 9月29日, 2012.

18. 小寺玲美, 千葉優子, 馬淵卓, 吉本彩子, 金原嘉之, 田村嘉章, 森聖二郎, 井藤英喜, 荒木 厚: 倦怠感を契機に発見された慢性甲状腺炎を合併した高齢リンパ球性下垂体前葉炎の一例. 第56回日本老年医学会関東甲信越地方会, 東京, 9月29日, 2012.

19. 金原嘉之, 荒木 厚, 小寺玲美, 吉本彩子, 田村嘉章, 千葉優子, 森 聖二郎, 井藤英喜: 中年・高齢の糖尿病患者における血糖変動性および頸動脈内膜-中膜複合体厚に関連する因子について. 第27回日本糖尿病合併症学会. 福岡, 11月3日, 2012.

20. Araki A, Iimuro S, Sakurai T, Umegaki H, Shinozaki T, Iijima K, Ohashi Y, Ito H: Risk factors for macrovascular disease in elderly people with diabetes from the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial (J-EDIT). 9th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress, Kyoto, November 26, 2012.

21. 金原嘉之, 荒木 厚, 小寺玲美, 吉本彩子, 田村嘉章, 千葉優子, 森 聖二郎, 井藤英喜: 抗 GAD 抗体陰性で, 抗 IA-2 抗体陽性の緩徐進行1型糖尿病患者の2症例. 第593回日本内科学会関東地方会. 東京, 12月8日, 2012.

22. 小寺玲美, 千葉優子, 佐々木真理, 吉本彩子, 金原嘉之, 田村嘉章, 森 聖二郎,

井藤英喜, 荒木 厚: ソフトドリンクケトーシス発症を契機に診断された成人発症自己免疫性1型糖尿病の1例. 第50回日本糖尿病学会関東甲信越地方会, 東京, 1月26日, 2013.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし