

201315018A

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

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

平成25年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 林 登志雄

平成26(2014)年3月

目 次

I. 総括研究報告書

- 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 …………… 1
林 登志雄 (名古屋大学医学部附属病院 老年内科 講師)

II. 分担研究報告書

1. 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 …… 15
野田 光彦 能登 洋
2. 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 …… 19
スタチンの脳梗塞予防に対する直接効果と間接効果の推定
久保田 潔
3. 高齢糖尿病患者のうつは脳卒中発症の独立した危険因子である …………… 43
荒木厚
4. 前向き保健指導介入研究 …………… 49
渡邊 裕司 小田切 圭一
5. 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 (一部グラフ未掲載のため再掲) …………… 57
渡邊 裕司 小林 利彦
6. 高齢糖尿病患者におけるメトホルミンの有効性ならびに安全性に関する研究 …… 64
大類 孝
7. 糖尿病患者におけるしびれ症状の発現頻度について …………… 66
—外来患者 122 例を対象としたアンケート調査に基づく解析—
横手 幸太郎 竹本 稔

III. 研究成果の発行に関する一覧表 …………… 75

IV. 研究成果の発行物・別冊 …………… 77

I. 総括研究報告書

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）

総括研究報告書

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

主任研究者 林 登志雄（名古屋大学医学部附属病院 老年内科 講師）

研究要旨: 1) 後期高齢者 1016 名を含む 2 型糖尿病患者 4014 名前向きコホート患者 9.1 年間の観察で IHD、CVA、死亡は各々 218,138,144 例を認め、IHD は後期高齢者で登録時 LDL-C が、CVA は全年代で登録時低 HDL-C が risk で IHD、CVA 各々に一定の legend 効果を認めた。2) 糖尿病専門医 1200 名の実態調査と直近の教育入院 1000 名の 1 年間追跡を施行。691 名(58%,認定教育病院の 78%)が全問回答、罹病期間、対象年齢に制限無く血糖悪化時入院が多数。週末入院 3%、クリニカルパス 40%、病診連携 53%。評価は 3 大合併症 88%、大血管合併症 60%、認知症 34%で個別意見 196 名。外来患者は 65-74 歳 30.1%、75 歳以上 25.2%で退院 1 年後の成績に年代差を認めた。3) 上記 1)、2) より、糖尿病患者の過半数が高齢者で約 3 割が後期高齢者であり、また予後規定危険因子に年代差を認めため、年代別特性に基づいた、教育入院及び外来診療における年代別アプローチの可能性を提唱した。4) 個別研究では上記に加え薬物治療の動脈硬化性疾患予防に対する直接効果と間接効果の推定、等が提唱された。

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
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
荒木 厚 東京都健康長寿医療センター・内科総括部長
渡邊 裕司 浜松医科大学医学部・臨床薬理学 教授
大類 孝 東北大学加齢医学研究所・高齢者薬物治療開発寄附研究部門 教授
横手 幸太郎 千葉大学大学院医学研究院・細胞治療内科学 教授
竹本 稔 千葉大学大学院医学研究院・細胞治療内科学 准教授
能登 洋 国立国際医療研究センター病院 医長

研究協力者

佐藤 貴一郎 国際医療福祉大学・医療経営学部 前教授
小田切 圭一 浜松医科大学医学部・臨床薬理学 助教
野村 秀樹 野並診療所 部長
伊奈 孝一郎 名古屋大学医学部老年内科学 医員

A. 研究目的

罹患人口増加、罹患期間長期化で合併症も増え複雑化する糖尿病治療に、保健指導の有効性を提示し、本邦に適した総合治療を提唱する。前向き研究、専門医対象実態調査、双方を踏まえ年代別治療を提言する。

1. 糖尿病患者の前向き検討：本邦は急速な高齢化、生活の変化等にて壮年期から高齢期の複数の生活習慣病罹患率が増えている。糖尿病は虚血性心疾患（IHD）発症を14年早めるとのカナダの大規模研究もある。我々が2004年度より全国40病院にて施行する2型糖尿病患者4014名対象のコホート研究(JCDM)の登録後9.1年間の動脈硬化性疾患合併、死亡例等を検討し、危険因子を年代別に検討した。更に治療効果の検討を、高脂血症薬にて検討した。

2. 糖尿病専門医対象実態調査：保健指導の糖尿病治療への活用を検討する目的で本邦糖尿病学会認定専門医を対象に保健指導の代表：糖尿病教育入院を中心に糖尿病診療調査を施行し、退院後1年間の成績もフォローした。

3. 上記より糖尿病患者の過半数が高齢者で、危険因子に年代差を認め、教育入院、外来診療の年代別アプローチを提唱する。

B & C 研究方法と結果

方法) 1. ①前向きコホート研究として、2004年2型糖尿病4014名(平均67歳、後期高齢者1016名)を登録、2013年9-11月に9年度調査を施行、心血管及び三大合併症の危険因子を検討した。②ケースコホート研究にてサブコホート患者405名と2010年9月時(5.5年時)のIHD/CVA発症者257名へ高脂血症治療薬の効果を検討した。

9年時の検討も行った。

2. 本邦糖尿病学会認定糖尿病専門医より地域、所属にて1200名を層別無作為抽出し2型糖尿病患者診療及び保健指導実態調査を行った。更に直近の教育入院1000名を1年間追跡した。

3. 上記より、年代特性に基づく保健指導(入院、外来診療)の年代別アプローチを検討した。

4. 各分担研究者の個別研究は各報告書に記載頂いた。

結果) 主なものを記す

1. ①Japan Cholesterol and Diabetes Mellitus Study(JCDM)のプライマリーエンドポイント、IHD、CVA発症は9.1年間の観察で218,138例で死亡は144例を認めた。登録時年代で65歳未満、前期、後期高齢者にわけ検討した。IHDは後期高齢者で登録時LDL-Cが、CVAは全年代で登録時低HDL-CがriskでIHD、CVA共一定のlegend効果を認めた。

②ケースコホート研究では薬剤無しではIHD、CVA共加齢に伴い発症率が上昇した。IHDでは新規、継続共スタチン製剤服薬者の発症率が高く、CVAでは非服薬者の発症率が高かった。スタチン製剤のCVA防効果では直接作用の寄与が大きかった(分担久保田教授報告書参照)。

2. 糖尿病専門医1200名の実態調査：691名(58%,認定教育病院の78%)が全問回答、罹病期間、対象年齢に制限無く血糖悪化時入院が多数。週末入院3%、クリニカルパス40%、病診連携53%。入院期間中の評価は3大合併症に対し88%、大血管合併症に60%、認知症に34%で差が認められた。

実態調査に関連し、糖尿病保健指導のあり方につき個別意見を 196 名より頂いた。外来患者は 65-74 歳 30.1%、75 歳以上 25.2% であった。更に直近の教育入院 1000 名の 1 年間の前向き追跡調査を施行した。退院 1 年後の成績では、血糖コントロール、脂質、血圧コントロールレベル、退院後の増悪状況に年代差を認めた。即ち教育入院患者は平均 62.4±12.8 歳、罹病期間 10.92±9.45 年と幅広く、入院時合併症は神経症、腎症、網膜症、IHD、CVA の順に 55.5、35.1、35.4、18.2、11.7% に生活習慣病は各々約 60% 合併しており平均 6 年で再入院していたが個人差が非常に大きくコントロール良好群と不良群に分けられる可能性が示唆された。教育入院は平均約 13 日間で体重 2 kg 減少、収縮期血圧 11mmHg、FBS48mg/dl、LDL-C18.9mg/dl、TG23 mg/dl の低下を認めたが、1 年後体重、血清脂質は維持されたが、血糖、血圧は悪化していた。投薬内容は各年代とも入院によりインスリン治療が約 20% に新規開始されていたが、1 年間のうちに非高齢者での離脱及び血糖コントロール改善が目立った。食事運動指導内容にもかなりの年代差を認めた。

3. 上記 1、2 より、糖尿病患者の過半数が高齢者で約 3 割が後期高齢者であり、また予後規定危険因子に年代差を認めたため、年代別特性に基づいた、教育入院及び外来診療における年代別アプローチの可能性を提唱した(別表)。即ち非高齢者群においては血糖値把握化しており生活習慣病の合併も多く、BMI もやや高いメタボリック症候群の進展したタイプが多いが、血糖コントロールを主体とした食事運動療法により生活習慣を変更する事で導入したインスリンも

離脱できる可能性が高く、教育効果は極めて高い。一方、後期高齢者は罹患期間は短期のものと長期のものに分かれるが血糖コントロールは DPP4 阻害剤等で低血糖回避も留意する形で良好となり、三大合併症及び動脈硬化性合併症、加えて認知症、骨粗鬆症等の評価及びその対応が重要となってくる。詳細は米国糖尿病学会発表予定で論文投稿中である。更に教育入院の医療経済解析を研究協力者の前国際医療福祉大佐藤教授(現日大講師)に施行して頂いた。合併症予防をみすえた教育入院が費用対効果的には極めて重要である(高齢者糖尿病では血糖のみならず脂質、血圧、ADL 等の管理が重要)事が示唆された。ケトン性昏睡等の高血糖性合併症が減少した現在、後期高齢者のみならず非高齢者の入院から、入院を繰り返す場合等を中心には一定の配慮が必要であるとされた。

(倫理面への配慮)

名古屋大学医学部倫理委員会で試験の妥当性を検討し承認をえた。

D&E. 考察と結論

1. ①JCDM は後期高齢者 1000 名余を含む 4000 名の 2 型糖尿病患者を 04 年度から追跡しており 2013 年末、9.1 年間の観察結果を得て IHD、CVA、死亡を 218,138,144 例認めた。これは従来の本邦のコホート研究のみならず製薬会社主催の数万人規模の研究にも匹敵する症例数で年代別評価にても統計学的に有意な結果が期待される。IHD は後期高齢者で登録時 LDL-C が、CVA は全年代で登録時低 HDL-C が risk であった。後述のように LDL-C はスタチン製剤を始めとする投薬が LDL-C 値に加え直接

IHD 等に影響する可能性もあり更なる解析が必要だが後期高齢者の危険因子は今回 ADL 自立者が対象であり、介護予防の観点からも興味深い。IHD、CVA 各々脂質及び血糖に一定の legend 効果を認め、非高齢者の治療の重要性を示唆する。②ケースコホート研究では高脂質症薬無しでは IHD、CVA 共加齢にて発症率が上昇した。IHD ではスタチン製剤服薬者の発症率が高く、CVA ではスタチン製剤に予防効果を認め、直接作用が大きく寄与した。糖尿病患者は IHD が非罹患より 14 年早いと言うカナダの報告の如く早期に動脈硬化症に罹患しており、冠動脈硬化の方が血糖及び脂質の影響が強く進行しているという一般的事実を踏まえると理解しうる結果である。加えてスタチン服薬者は血糖コントロールも若干改善し healthy user effect の可能性もあり教育効果も期待できうる。

2. 糖尿病専門医実態調査に 691 名(58%, 認定教育病院の 78%)が回答、罹病期間、対象年齢に制限無く血糖悪化時入院が多数であった。糖尿病罹患期間が長期化し入院契機として診断時よりも悪化時が増えたと想定される。入院中の評価は 3 大合併症 88% に比し、大血管合併症 60%、認知症 34%と減っており、糖尿病制御は糖尿病内分泌科医のみならず全科的な対応、少なくとも全身疾患としての主治医の病態把握が重要と考えられ、多くの個別意見もこれを支持する。外来、入院患者とも高齢者が過半数、後期高齢者 1/4 以上を占め、教育入院も年代、罹病期とも幅広く施行されていた。しかし教育入院効果は非高齢者に比較的高く、上記のように高齢者に多い合併症は評価率も低く教育内容を年代別に改変する必要が

示唆される。これは教育入院患者の退院 1 年後の成績からも理解される。入院で体重 2 kg 減少、収縮期血圧 11mmHg、FBS 48mg/dl、LDL-C 18.9mg/dl 等低下したが、1 年後血糖、血圧は悪化した。入院によりインスリン治療が約 20%に開始されたが、1 年間で非高齢者のみは離脱及び血糖コントロール改善が目立った。

記より、現状は糖尿病患者の過半数が高齢者で約 3 割が後期高齢者であり、この三つの年代別に指標を考える事は合理的と思われる。非高齢者は血糖値は悪化し生活習慣病合併も多く、BMI 高いメタボリック症候群の進展型が多いが、血糖コントロールを重視した食事運動療法主体の生活習慣改善にてインスリンも離脱でき、教育効果は高かった。一方、後期高齢者は罹患期間は分かれるが血糖コントロールは DPP4 阻害剤等で低血糖回避も留意する形で目指すのが合理的で、三大合併症及び動脈硬化性合併症、加えて認知症、骨粗鬆症等の評価及びその対応が重要である。教育入院の医療経済解析もこの推察を支持するものとする。

F. 健康危険情報

現在のところ認めていない。

G. 研究発表

(1) 論文発表

1. 論文発表

1. Hayashi T, Kawashima S, Nomura H, Itoh H, Watanabe H, Ohru T, Yokote K, Sone H, Hattori Y, Yoshizumi M, Ina K, Kubota K; Japan Cholesterol and Diabetes Mellitus Investigation Group. Metabolic predictors of ischemic heart

- disease and cerebrovascular attack in elderly diabetic individuals: difference in risk by age. *Cardiovascular Diabetology* 2013;12:10-18.doi:10.1186/1475-2840-12-10.
- 2 . Ina K, Hayashi T, Araki A, Kawashima S, Sone H, Watanabe H, Ohru T, Yokote K, Takemoto M, Kubota K, Noda M, Noto H, Ding QF, Zhang J, Yu ZY, Yoon BK, Nomura H, Kuzuya M; Japan CDM Group. Importance of high-density lipoprotein cholesterol levels in elderly diabetic individuals with type IIb dyslipidemia: A 2-year survey of cardiovascular events. *Geriatr Gerontol Int.*2013;13:108-114,doi:10.1111/ggi.12168.
 - 3 . Umegaki H, Hayashi T, Nomura H, Yanagawa M, Nonogaki Z, Nakshima H, Kuzuya M. Cognitive dysfunction: an emerging concept of a new diabetic complication in the elderly. *Geriatr Gerontol Int.* 2013;13:28-34, doi: 10.1111/j.1447-0594
 - 4 . Hayashi T, Kotania H, Yamaguchi T, Taguchi K, Iida M, Ina K, Maeda M, Kuzuya M, Hattori Y, Ignarro L. J. Endothelial cellular senescence is inhibited by liver X receptor activation with an additional mechanism for its athero-protection in diabetes. *Proc Nat Acad Sci USA*2014;111:1168-1173,doi:10.1073/pnas.1322153111.
 - 5 . Hayashi T, Yamaguchi T, Taguchi K, Ina K, Maeda M, Sakakibara Y, Kuzuya M, Hattori Y. eNOS-Dependent Anti-senescence Effect of the Calcium Channel Blocker Nifedipine in Human Endothelial Cells. *PLOS ONE* 2014;9:e88391-7,doi:10.1371/journal.pone.0088391
 - 6 . Odagiri K, Mizuta I, Yamamoto M, Miyazaki Y, Watanabe H, Uehara A, Waist to Height Ratio is an Independent Predictor for the Incidence of Chronic Kidney Disease, *Plos one* 2014 (in press)
 - 7 . Niu K, Guo H, Guo Y, Ebihara S, Asada M, Ohru T, Furukawa K, Ichinose M, Yanai K, Kudo Y, Arai H, Okazaki T, Nagatomi R. Royal jelly prevents the progression of sarcopenia in aged mice in vivo and in vitro. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013 May 8. [Epub ahead of print].
 - 8 . Guo Y, Niu K, Okazaki T, Wu H, Yoshikawa T, Ohru T, Furukawa K, Ichinose M, Yanai K, Arai H, Huang G, Nagatomi R. Coffee treatment prevents the progression of sarcopenia in aged mice in vivo and in vitro. *Exp Gerontol* 2013.doi:pii:S0531-5565(13)00334-3.10.1016/j.exger2013.11.0005.
 - 9 . Yamamoto-Honda R, Ehara H, Kitazato H, Takahashi Y, Kawazu S, Akanuma Y, Noda M. The long-term coronary heart disease risk of previously obese patients with type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord.* 2013;13:38.
 - 10 . Goto A, Goto M, Noda M, Tsugane S: Incidence of Type 2 Diabetes in Japan: A Systematic Review and Meta- analysis.

PLoS ONE 8: e74699, 2013

1 1 . Tsujimoto T, Yamamoto-Honda R, Kajio H, Kishimoto M, Noto H, Hachiya R, Kimura A, Kakei M, Noda M: Vital Signs, QT Prolongation, and Newly Diagnosed Cardio-vascular Disease during Severe Hypoglycemia in Type 1 and Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 2014;37:217-225.

1 2 . Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M: Severe Hypoglycaemia and Cardiovascular Disease: Systematic Review and Meta-Analysis with Bias Analysis. *BMJ*. 2013; 347:f4533. doi: 10.1136/bmj.f4533

1 3 . Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M: Effect of calcium channel blockers on incidence of diabetes: a meta-analysis *Diabetes Metab Syndr Obes* 6:257–261, 2013

1 4 . Kishimoto M, Noda M: A report on diabetes seminars for medical staff: findings from a questionnaire survey. *Diabetol Int* 4:261-265, 2013

1 5 . Goto M, Goto A, Morita A, Deura K, Sasaki S, Aiba N, Shimbo T, Terauchi Y, Miyachi M, Noda M, Watanabe S; Saku Cohort Study Group. Low-molecular-weight adiponectin and high-molecular-weight adiponectin levels in relation to diabetes. *Obesity* 2013. doi: 10.1002/oby.20553.

1 6 . Goto A, Morita A, Goto M, Sasaki S, Miyachi M, Aiba N, Kato M, Terauchi Y, Noda M, Watanabe S; Saku Cohort Study Group. Validity of diabetes self-reports in the saku diabetes study. *J Epidemiol.*

23:295-300, 2013

1 7 . 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

1 8 . Goto M, Morita A, Goto A, Deura K, Sasaki S, Aiba N, Shimbo T, Terauchi Y, Miyachi M, Noda M, Watanabe S, for the SCOP Study Group: Reduction in Adiposity, β -Cell Function, Insulin Sensitivity, and Cardiovascular Risk Factors: A Prospective Study among Japanese with Obesity *PLoS ONE* 8: e57964, 2013

1 9 . Kishimoto M, Noda M: Diabetes care: After the Great East Japan Earthquake. *J Diabetes Invest* 4: 97-102, 2013

2 0 . 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: e55030, 2013

2 1 . Kasuga M, Ueki K, Tajima N, Noda M, Ohashi K, Noto H, Goto A, Ogawa W, Sakai R, Tsugane S, Hamajima N, Nakagama H, Tajima K, Miyazono K, Imai K. Report of the Japan Diabetes Society/Japanese Cancer Association joint committee on diabetes and cancer. *Cancer Sci*

2 2 . Kishimoto M, Inoue K, Noda M: The effect of alogliptin and metformin combination therapy in type 2 diabetes: A pilot study. *J Endocrinol Metab*

3(4-5):111-118, 2013

2 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: e33411. doi:10.1371/ journal. pone. 0033411 (2012)

2 4 . 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

2 5 . Noto H: Impaired functionality of HDL in diabetes. Diabetol Int 3:5-7,2012

2 6 . Kobayashi K, Yokoh H, Sato Y, Takemoto M, Uchida D, Kanatsuka A, Kuribayashi N, Terano T, Hashimoto N, Sakurai K, Hanaoka H, Ishikawa K, Onishi S, Yokote K. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin compared with alpha-glucosidase inhibitor in Japanese patients with T2DM inadequately controlled on sulfonylurea alone (SUCCESS-2): a multicenter, randomized, open-label, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab. 2014 Epub ahead of print

2 7 . Watanabe K, Shibuya S, Koyama H, Ozawa Y, Toda T, Yokote K, Shimizu T. (2013) Sod1 loss induces intrinsic superoxide accumulation leading to p53-mediated growth arrest and apoptosis. International Journal of Molecular Sciences, 14: 10998–11010.

2 8 . Watanabe K, Kobayashi K,

Takemoto M, Ishibashi R, Yamaga M, Kawamura H, Fujimoto M, Ishikawa T, Ohnishi S, Okabe E, Peng He, Yokote K.

(2013) Sitagliptin Improves Postprandial Hyperglycemia by Inhibiting Glucagon Secretion in Werner Syndrom With Diabetes. Diabetes Care, 36: e119.

2 9 . Kawaguchi T, Ohwada C, Takeuchi M, Shimizu N, Sakaida E, Takeda Y, Sakai S, Tsukamoto S, Yamazaki A, Sugita Y, Jiang M, Higashi M, Yokote K, Tamura J, Bujo H, Nakaseko C.(2013) LR11: a novel biomarker identified in follicular lymphoma. Br J Haematol, Epub ahead of print.

3 0 . Mandai Y, Takahashi D, Hase K, Obata Y, Furusawa Y, Ebisawa M, Nakagawa T, Sato T, Katsuno T, Saito Y, Shimaoka T, Yokosuka O, Yokote K, Ohno H.(2013) Distinct Roles for CXCR6+ and CXCR6- CD4+ T Cells in the Pathogenesis of Chronic Colitis. PloS One. 8:e65488.

3 1 . Higashide T, Funabashi N, Yanaka T, Inoue K, Kazama T, Motoori K, Nagano H, Takaoka H, Uehara M, Nishiyama A, Kato H, Yokote K, Kobayashi Y, Uno T.(2013) Detection of adrenal veins on selective retrograde CT adrenal venography in comparison with digital subtraction angiography in subjects with established diagnosis of one-sided adrenal aldosterone-producing tumor confirmed by adrenal vein sampling, histopathology and clinical course. Int J Cardiol,(in press)

- 3 2 . Higashide T, Funabashi N, Tanaka T, Inoue K, Kazama T, Motoori K, Nagano H, Takaoka H, Uehara M, Nishiyama A, Kato H, Yokote K, Kobayashi Y, Uno T. (2013) Utility of 320 slice mapping CT for adrenal vein sampling in subjects suspected of having primary - aldosteronism compared with digital - subtraction - angiography and selective retrograde CT adrenal venography. *Int J Cardiol*, Epub ahead of print.
- 3 3 . Muto T, Sashida G, Oshima M, Wendt GR, Mochizuki-Kashio M, Miyagi S, Nagae E, Sanada M, Nakaseko C, Yokote K, Shimoda K, Koseki H, Suzuki Y, Sugano S, Aburatani H, Ogawa S, Iwama A. (2013) Concurrent depletion of Ezh2 and Tet2 propagates epigenomic alterations and accelerates development of myelodysplastic disorders in mice. *J Exp Med*, in press.
- 3 4 . Watanabe K, Kobayashi K, Takemoto M, Ishibashi R, Yamaga M, Kawamura H, Fujimoto M, Ishikawa T, Onishi S, Okabe E, He P, Yokote K. (2013) Sitagliptin improves postprandial hyperglycemia by inhibiting glucagon secretion in Werner syndrome with diabetes. *Diabetes Care* 36:e119
- 3 5 . Takemoto M, Ishikawa T, Onishi S, Okabe E, Ishibashi R, He P, Kobayashi K, Fujimoto M, Kawamura H, Yokote K. (2013) Atorvastatin ameliorates podocyte injury in patients with type 2 diabetes complicated with dyslipidemia. *Diabetes Res Clin Pract.* 100:e26-9
- 3 6 . Tokuyama H, Kawamura H, Fujimoto M, Kobayashi K, Nieda M, Okazawa T, Takemoto M, Shimada F. (2013) A low-grade increase of serum pancreatic exocrine enzyme levels by dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 100:e66-9
- 3 7 . Sonesaki K, Maezawa Y, Takemoto M, Kobayashi K, Tokuyama T, Watanabe-Takada A, Simoyama T, Sato S, Saito Y and Yokote K (2013) Alteration of VEGF and Angiopoietins expressions in diabetic glomeruli implicated in the development of diabetic nephropathy *Advanced studies in medical science* 1, 11-28
- 3 8 . Araki A, Ito H. Psychological risk factors for the development of stroke in the elderly. *J Neurol Neurophysiol* 2013; 4: 147. doi: 10.4172/2155-9562.1000147.
- 3 9 . 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; 36:1193-1199.
- 4 0 . Horikawa C, Yoshimura Y, Kamada C, Tanaka S, Tanaka S, Akane Takahashi A, Osamu Hanyu O, Araki A, Ito H,

Tanaka A, Ohashi Y, Akanuma Y, Nobuhiro Yamada N, Sone H. Dietary intake in Japanese patients with type 2 diabetes: Analysis from Japan Diabetes Complications Study. *Journal of Diabetes Investigation* [published online: DEC 1, 2013]

4 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)。2013 年第 8 版(2014 年 4 月 9 版公開) <http://ncgm-dm.jp/naibunpitu/index.html>

4 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版第 6 版 <http://ncgm-dm.jp/renkeibu/index.html>

4 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/論文紹介 2010 年以降毎月更新中 <http://www.ncgm-dmic.jp/public/articleInfoSearch.do>

4 4. 「糖尿病と癌に関する委員会報告」糖尿病と癌に関する委員会; 春日 雅人、植木 浩二郎、田嶋 尚子、野田 光彦、大橋 健、能登 洋、後藤 温、小川 渉、堺 隆一、津 金昌一郎、浜島 信之、中釜 斉、田島 和雄、宮園 浩平、今井 浩三 *糖尿病* 56 : 374-390, 2013

4 5. 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.

4 6. 荒木 厚, 田村嘉章, 井藤英喜: 生活自立からみた生活習慣病の基準値。(3)糖尿病. *日本老年医学会雑誌* 50:176-181, 2013.

4 7. 荒木 厚、江口桂、新井富生、高尾昌樹、神谷久雄、田村嘉章、稲松孝思、井藤英喜、金丸和富: 右下肢の筋力低下で発症、

その後進行性に四肢筋力低下、呼吸不全を来した 1 例. *Geriatric Medicine* 51 : 975-985, 2013.

4 8. 千葉優子、鄭仁熙、金原嘉之、田村嘉章、森 聖二郎、井藤 英喜、荒木 厚: 抗 GAD 抗体陰性かつ抗 IA-2 抗体陽性を呈した高齢発症 1 型糖尿病の 1 例. *日本老年医学会雑誌* 50 : 404-408, 2013.

4 9. 荒木 厚: 高齢糖尿病患者と認知症. *日本臨床内科医会誌* 28:459-466, 2013.

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

5 1. 荒木 厚: 高齢者糖尿病における血糖管理のあり方. *月刊糖尿病* 5:12-19, 2013.

5 2. 荒木 厚: 糖尿病は認知症発症の原因となるのか?—糖尿病と認知症の common soil theory. *J-CLEAR 通信* 31. *日本医事新報* 4645:58-60, 2013.

5 3. 荒木 厚: 糖尿病と認知症. *ホルモンと臨床* 60:37-42, 2013.

5 4. 荒木 厚: 高齢糖尿病患者のインスリン治療の離脱. *Modern Physician* 33:915-916, 2013.

5 5. 荒木 厚, 吉村幸雄, 井藤英喜: 高齢者の栄養が糖尿病の発症や糖・脂質代謝に及ぼす影響. *Geriatric Medicine* 51: 379-384, 2013.

5 6. 小寺玲美、千葉優子、荒木厚: 内分泌代謝疾患による意識障害の特徴と対応. *Geriatric Medicine* 51 : 775-778, 2013.

5 7. 荒木 厚: 認知症と栄養障害. *Geriatric Medicine* 51 : 826-831, 2013.

5 8. 荒木 厚: 高齢者の糖尿病診療における高齢者総合機能評価. 高齢者の糖尿病—病態・管理法の最新知見. *日本臨床* 71:1907-1912, 2013.

59. 荒木 厚: HbA1c の説明. 二人三脚糖尿病診療. 坂根直樹編. 日本医事新報 4666:38-42, 2013.

60. 荒木 厚: 注意が必要なインスリン治療. 超高齢者. 糖尿病診療マスター11: 689-695, 2013.

61. 荒木 厚: 高齢糖尿病患者とうつ. DITN 427: 8, 2013.

62. 河盛隆造、荒木 厚、川村光信、菅原正弘、諸星政治、渡邊祐子: 薬物療法受療中の高齢 2 型糖尿病患者の食習慣と血糖値との関係. Jpn Pharmacol Ther (薬理と臨床) 41:209-213, 2013.

63. 荒木厚: 糖尿病合併症としての認知症 内科 113:73-6, 2014

64. 荒木 厚: 高齢者糖尿病の管理上の注意点. 診断と治療 102: 243-249, 2014.

65. 荒木 厚: 高齢者における低血糖の問題点とその対策. PRACTICE 31: 61-68, 2014.

66. 荒木 厚: サルコペニック・オベシティとその考え方. 代謝・栄養との関連. 栄養・運動で予防するサルコペニア. 葛谷雅文、雨海照祥編, 医歯薬出版, pp80-86, 2013.

67. 荒木 厚: 糖尿病. 2012 年概説. 脳・心・腎血管疾患クリニカル・トライアル Annual Overview 2013. 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, pp12-14, 2013.

68. 竹本 稔、小林 一貴、河村 治清、横手 幸太郎 Therapeutic research 34:531-537, 2013

【書籍】

1. 林 登志雄 疾患からみた薬理学 改訂 3 版 骨粗鬆症 2011 pp.132-141

2. Hayashi T. Interdisciplinary Concepts in Cardiovascular Health Volume 1 Primary Risk Factors: 2 Aging,

3. Gender pp.25-52, Wakabayashi I. and Groschner K. eds. Springer. 2013

【総説】

1. 林 登志雄 高齢者の糖尿病 V.1.大血管合併症 日本臨床 71:1999-2004:2013

2. 林 登志雄「アミノ酸機能のニューパラダイム」L- arginine と L-citrulline 生化学 2014:86 (印刷中)

3. 林 登志雄 エストロゲンと血管機 2014:39(印刷中)

2. 学会発表 (主なもののみ)

<国内>

1. 第 28 回日本老年学会総会 (老年医学会、同歯科医学会, 同社会学会, 同看護学会, 同精神医学会, 基礎老化学会, ケアマネジメント学会合同学会, 隔年開催) 6 月大阪

1. 最優秀演題候補優秀演題 高脂血症薬の 2 型糖尿病 罹患者心血管病合併予防効果について-非高齢者から後期高齢者までの年代別検討. 林登志雄 他,

2. 一般演題 糖尿病性心血管病危険因子の検討:5.5 年 コホート研究より 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, 野村秀樹

3. 閉経後高齢女性の骨粗鬆症におけるホルモン補充療法(HRT)後の選択的エストロゲン受容体調節薬 (SERM) の効果 伊奈孝一郎, 林 登志雄

4. 高齢者におけるアンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)高用量投与効果の検討 伊奈孝一郎, 林 登志雄

5. 脂質制御の糖尿病性心血管病予防効果-

コホート研究 5.5 年の医療経済効果 林 登志雄,伊奈孝一郎,野村秀樹

6. 核内受容体と細胞老化-肝臓 X 受容体の作用を中心に- 林 登志雄, 伊奈孝一郎

7. ランチョンセミナー 29 「高齢高血圧患者における認知機能保護および肺炎予防の新戦略~ACE 阻害薬の多面的作用に着目して」 大類孝

8. 田村嘉章、千葉優子、小寺玲美、吉本彩子、金原嘉之、森聖二郎、田久保海誉、井藤英喜、荒木 厚: 高齢者糖尿病患者剖検例における膵β細胞のテロメア長の検討.

9. 金原嘉之、荒木 厚、小寺玲美、馬淵卓、吉本彩子、田村嘉章、千葉優子、森聖二郎、井藤英喜: 中年~高齢糖尿病患者における頸動脈中膜・内膜複合体厚と血糖変動性の指標との関連性、およびその他の危険因子について.

10. 周赫英、森聖二郎、小寺玲美、吉本彩子、金原嘉之、田村嘉章、千葉優子、荒木 厚、井藤英喜: ウェルナー症候群の病因遺伝子 WRN の遺伝子多型と大腿骨骨折との関連について.

11. 馬淵卓、田村嘉章、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: 高齢糖尿病患者における低血糖の頻度と転倒頻度に関する 2 年間の縦断調査.

＃2. 第 36 回日本基礎老化学会一般演題

12. 後期高齢者テロメア長測定の意義について 飯田万由, 林 登志雄, 前田守彦, 伊奈孝一郎, 山口知恵

13. Liver X 受容体アゴニストにより内皮細胞老化は抑制される. 林 登志雄、山口知恵、前田守彦、伊奈孝一郎、飯田万由

14. 食品成分 (L-シトルリン及び L-アルギニン) 投与が動脈硬化及び血管老化の進展抑制に及ぼす影響に関する研究. 山口知恵、林 登志雄、前田守彦、伊奈孝一郎、飯田万由

15. 高グルコース間歇刺激による血管内皮細胞の老化機序について 前田守彦、林登志雄、山口知恵、伊奈孝一郎、飯田万由

16. 第 45 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 2013 年 7 月 19-20 日東京 優秀演題 血管内皮細胞老化は肝 X 受容体アゴニストにより制御される 林 登志雄

17. Odagiri K, Uehara A, Watanabe H. Waist-to-height Ratio is an Independent Predictor for the Incidence of Chronic Kidney Disease 2013 年 3 月第 77 回日本循環器学会学術集会横浜

＃3. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会, 熊本, 2013.

18. 荒木 厚: (シンポジウム) 高齢糖尿病患者における療養指導の注意点. 超高齢社会における糖尿病診療の問題点.

19. 田村嘉章、泉山七生貴、小寺玲美、吉本彩子、金原嘉之、千葉優子、森聖二郎、田久保海誉、井藤英喜、荒木 厚: 高齢者糖尿病患者の膵β細胞のテロメア長は短縮している.

20. 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: 中年ないし高齢糖尿病患者における頸動脈中膜・内膜複合体厚(IMT)の危険因子、および血糖変動性の指標との関連性について.

21. 馬淵卓、田村嘉章、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：高齢糖尿病患者の転倒は低血糖の頻度と関連する-2年間観察研究.

22. 荒木 厚、田村嘉章、小寺玲美、佐藤謙、坪井由紀、金原嘉之、千葉優子、森聖二郎、井藤英喜、J-EDIT 研究グループ：高齢糖尿病患者のうつ傾向は脳卒中発症の独立した危険因子である-JEDIT 研究. 第 28 回日本糖尿病合併症学会、旭川、9 月 13 日、2013.

23. 佐藤謙、田村嘉章、方波見有貴、小寺 玲美、坪井 由紀、金原嘉之、千葉優子、森聖二郎、井藤英喜、荒木 厚：SU 剤とレボフロキサシン投与にて低血糖を発症し、 α -グルコシダーゼ阻害薬(α -GI)と DPP-4 阻害薬の併用でコントロールされた胃切除高齢糖尿病患者の一例.第 58 回日本老年医学会関東甲信越地方会、東京、9 月 14 日、2013.

24. 荒木 厚：(ランチョンセミナー) 糖尿病合併症としての認知症. 日本糖尿病学会中国四国地方会第 51 回総会. 11 月 16 日、2013.

25. 久保里奈、田村嘉章、方波見有貴、佐野夏帆、小寺玲美、佐藤謙、坪井由紀、金原嘉之、千葉優子、森 聖二郎、井藤英喜、荒木 厚：糖尿病性ケトアシドーシス (DKA) の経過中アミラーゼ上昇を認めた高齢発症 GAD 抗体陰性 IA-2 抗体陽性 1 型糖尿病の一例.第 18 回板橋区医師会医学会、東京、12 月 7 日、2013.

26. 佐藤謙、田村嘉章、小寺玲美、坪井由紀、金原嘉之、千葉優子、森聖二郎、井藤英喜、荒木 厚：グリメピリドとレボフロキサシンの併用にて低血糖を発症した胃切除後高齢糖尿病の一例 第 51 回日本糖尿病学会関東甲信越地方会.横浜.1 月 18 日.2014

<海外>

#1. 20th International Association of Gerontology and Geriatrics:World Congress June 23-27 Seoul Korea Symposium Necessity of specific treatment of life style related disease for elderly.

1. Japan Cholesterol and Diabetes Mellitus Study-New findings in late elderly. Hayashi T.

2. Low HDL-Cholesterol is Associated With Risk of Ischemic heart disease and Stroke in Elderly Diabetic Individuals. Hayashi T. Symposium : Necessity of specific treatment of life style related disease for late elderly.

3. East Asian Research for Health and Longevity supported by JSPS. Hayashi T. Symposium:HEALTH AND LONGEVITY OF EAST ASIAN ELDERLY FEMALE” .

4. Medical economic analysis of elderly diabetic individuals. Hayashi T.

5. Panel symposium: Elder Healthcare burden; Is there best way for medical cost saving? Hayashi T.

6. Serum level of plasmalogen is associated with cognitive impairment and is decreased in elderly diabetic patients. Tamura Y, Fujiwara Y, Maeba R, Ito H, Araki A:

7. Yokote, K. (2013) (シンポジスト)New diagnostic criteria and treatment guideline for werner syndrome.

#2. 2013 49th Annual meeting of the European Association for the Study of

Diabetes (EASD) Sep.20-25 Balcerona.
Spain

8 . The effect of HMG-CoA reductase inhibitor of ischaemic heart disease and cerebrovascular attack in elderly diabetic individuals: difference in risk by age. Hayashi T, et al. (Diabetologia 56 suppl 1 S5)

9 . Yokote, K. (2013) Marked Increase of Plasma Fibroblast Growth Factor 21 in Dyslipidemic Patients and Specific Peroxisome Proliferator Activated Receptor Alpha Agonist. American Heart Association Scientific Sessions 2013, Nov 19, Dallas, USA.

1 0 . Yokote, K. (2013) (招待講演) Achievement of Healthy Aging: from a Japanese Medical Point of View. China Medical University, Nov 5, Shenyang, China.

1 1 . Yokote, K. (2013) (招待講演) Multidisciplinary approach for the treatment of diabetes in the elderly. 4th International Association of Gerontology and Geriatrics Master Class on Ageing-Kyoto, Oct 30, Kyoto.

1 2 . Yokote, K. (2013) Treatment of dyslipidemia in postmenopausal women. The 5th Scientific Meeting of the Asia Pacific Menopause Federation Luncheon Seminar 4(アジア閉経学会)、10月19日、東京。

1 3 . Yokote, K. (2013) APSAVD Statement on the Management of Lipids for Prevention of Cardiovascular Diseases. 第45回日本動脈硬化学会総会・

学術集会 APSAVD-JAS Joint Symposium
7月18日、東京。

1 4 . Yokote, K. (2013)(招待講演) Atherosclerosis as a reluctant failure of the protective vascular response. The 1st Symposium of Leading Graduate School at Chiba University Immune System Regulation and Innovative Therapeutics, June 8, Tokyo.

1 5 . Yokote, K.(2013) Achievement of healthy aging: from a Japanese medical point of view. The 1st meeting for JST-VINNOVA Scoping Group for university-industry collaboration program, May 21-22, Tokyo.

G. 知的所有権の取得状況

1 . 特許取得
該当なし

2 . 実用新案登録
該当なし

3 . その他
該当なし

年代別要因を踏まえた2型糖尿病保健指導について（試案）

| | 非高齢者(65歳未満) | 前期高齢者(65-74歳) | 後期高齢者(75歳以上) |
|------------------|--|--|---|
| 病態特性 (合併症を含む) | 三大合併症は糖尿病罹患5年頃より発症し、重症度は血糖値と比例 | 心血管病は罹患10年以上の高齢者に急増し無症候も多い。高血糖、低血糖留意-薬剤性(Insulin等) | 心血管病、突然死、認知症は低血糖と関連。 HDL-Cは栄養指導でもあり |
| 血糖 -HbA1C | 基本6% (稀に7%) | 基本7% (稀に8%) | 7%又は8% (合併症,ADLに応じて) |
| 脂質 | LDL-C 120mg/dl 以下 HDL-C 50mg/dl 以上 (40mg/dl 以上) TG 150mg/dl 以下 (130mg/dl 以下) | LDL-C 120mg/dl 以下 (100mg/dl 以下) HDL-C 50mg/dl 以上 (40mg/dl 以上) TG 150mg/dl 以下 | LDL-C 140mg/dl 以下 HDL-C 45mg/dl 以上 (TG 180mg/dl 以下) |
| 血圧 | 130/80 mmHg 以下 | 同左：腎症合併、大血管合併等にて目標変更 | 140/90mmHg 以下 病態に応じ変更 |
| 合併症 | 細小血管症対応 | 大血管合併症、 悪性腫瘍、骨粗鬆症(女性) | 大血管合併症(再発予防含む)、心不全、認知症、 骨粗鬆症、悪性腫瘍 |
| 検査 | 血糖:日内変動、CGM、 神経学的検査、 ECG (RR 間隔)、 尿定量、眼科検査 | 加えて運動負荷心電図、 MDCT、MRA、GIF、US、 BMD 骨塩定量等考慮 | 加えて UCG、長谷川式 等認知機能評価、 GDS-15 等の心理検査、 MRI、SPECT 等 |

当該研究は2型糖尿病患者 9.1 年間のコホート研究，糖尿病専門医実態調査及び追跡調査で得られた高齢者中心の成績（ ）内は病態に応じて考慮

参考:非高齢者-メタボリック症候群-特定疾患健診，
前期高齢者-当該研究成績， JDCS, JEDIT
後期高齢者-当該研究成績

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 糖尿病研究部 部長)

分担研究者 能登 洋 (国立国際医療研究センター 糖尿病研究部)

研究要旨 ー前向き保健指導介入研究ー

「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 (倫理面への配慮)

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 26 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（本センター倫理委員会承認済み）を施行中であり、すでに介入を終えデータ収集中である。

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に関するデータを解析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。

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おり、前者の解析は本年中に終了する予定である。

F. 健康危険情報

なし

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）。

2013 年 第 8 版（2014 年 4 月に第 9 版公開予定）。

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

2. 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 6 版。

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

3. 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. Yamamoto-Honda R, Ehara H, Kitazato H, Takahashi Y, Kawazu S, Akanuma Y, Noda M. The long-term coronary heart disease risk of previously obese patients with type 2 diabetes mellitus.

BMC Endocr Disord. 2013 Oct 3;13(1):38.

5. Goto A, Goto M, Noda M, Tsugane S: Incidence of Type 2 Diabetes in Japan: A Systematic Review and Meta-analysis.

PLoS ONE 8(9): e74699, 2013

6. Tsujimoto T, Yamamoto-Honda R, Kajio H, Kishimoto M, Noto H, Hachiya R, Kimura A, Kakei M, Noda M: Vital Signs, QT Prolongation, and Newly Diagnosed Cardiovascular Disease during Severe Hypoglycemia in Type 1 and Type 2