201315055A

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

患者データベースに基づく糖尿病の新規合併症マーカーの探索と均てん化に関する研究—合併症予防と受診中断抑止の視点から
(H25-循環器等（生習）-一般-016)

平成 25 年度　総括研究報告書

研究代表者

野田　光彦　国立国際医療研究センター 糖尿病研究部長

研究分担者

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
植木浩二郎　東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科 准教授
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
大江　和彦　東京大学大学院医学系研究科 医療情報経済学 教授
津金昌一郎　国立がん研究センター がん予防・検診研究センター センター長
岩坪　　威　東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻 基礎神経医学講座 神経病理学 教授
古川　壽亮　京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻 健康増進・行動学分野 教授
竹内　靖博　国家公務員共済組合連合会虎の門病院 内分泌代謝科内分泌部門 部長
小林　宏明　東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 歯周病学分野 助教
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
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
曽根　博仁　新潟大学大学院医歯学総合研究科 血液・内分泌・代謝内科学講座 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
鏑木　康志　国立国際医療研究センター 臓器障害研究部 部長
能登　　洋　国立国際医療研究センター 糖尿病研究部 室長

平成26(2014)年3月

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

患者データベースに基づく糖尿病の新規合併症マーカーの探索と均てん化に関する研究—合併症予防と受診中断抑止の視点から
(H25-循環器等（生習）-一般-016)

平成 25 年度　総括研究報告書

研究代表者

野田　光彦　国立国際医療研究センター 糖尿病研究部長

研究分担者

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
植木浩二郎　東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科 准教授
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
大江　和彦　東京大学大学院医学系研究科 医療情報経済学 教授
津金昌一郎　国立がん研究センター がん予防・検診研究センター センター長
岩坪　　威　東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻 基礎神経医学講座 神経病理学 教授
古川　壽亮　京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻 健康増進・行動学分野 教授
竹内　靖博　国家公務員共済組合連合会虎の門病院 内分泌代謝科内分泌部門 部長
小林　宏明　東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 歯周病学分野 助教
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
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
曽根　博仁　新潟大学大学院医歯学総合研究科 血液・内分泌・代謝内科学講座 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
鏑木　康志　国立国際医療研究センター 臓器障害研究部 部長
能登　　洋　国立国際医療研究センター 糖尿病研究部 室長

内容

Ⅰ．総括研究報告　　研究代表者　野田　光彦
「患者データベースに基づく糖尿病の新規合併症マーカーの探索と均てん化に関する研究―合併症予防と受診中断抑止の視点から」

Ⅱ．分担研究報告
個別の分担研究報告書は、下記に記した研究分担者にのみ記載をお願いした。
(1-a)．糖尿病診療マニュアルの作成　― 研究分担者　能登　洋
(1-b)．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
(1-c_1)．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
(1-c_2)．2 型糖尿病患者における重症低血糖と心血管病リスクに関する系統的レビュー・メタ解析とバイアス分析　― 研究協力者　後藤　温
(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
― 研究協力者　本田　律子
(3)．糖尿病と精神疾患：**World Mental Health Survey Japan 2002-2004** から
― 研究分担者　古川　壽亮
(4-1)．未受診者・受診中断者抑制方策の検討　― 研究分担者　谷澤　幸生
(4-2)．糖尿病患者の受診中断に関連する要因の検討
― 研究協力者　林野　泰明

Ⅲ．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9版
(2)．糖尿病標準診療マニュアル　（応用編）　**ver.5**
(3)．未受診者減少のための自治体の取り組み事例
－自治体担当者への聞き取りの結果報告

Ⅳ．作成したガイドライン
(4)．糖尿病受診中断対策マニュアル
(5)．糖尿病受診中断対策包括ガイド

Ⅳ．発表論文　6編

Ⅴ．主なマスコミ報道

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

患者データベースに基づく糖尿病の新規合併症マーカーの探索と均てん化に関する研究—合併症予防と受診中断抑止の視点から

研究代表者　野田 光彦
国立国際医療研究センター　糖尿病研究部長

研究要旨　本研究では実践的診療マニュアルをこれまでのエビデンスにより作成・維持するとともに、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。また、診療マニュアルの検証研究を施行している。
主に既存のデータから、糖尿病の合併症と関連病態について解析する。
糖尿病患者の未受診率の低下に関しても、既存のデータからこれを作成・維持する。

研究分担者

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
植木浩二郎　東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科 准教授
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
大江　和彦　東京大学大学院医学系研究科 医療情報経済学 教授
津金昌一郎　国立がん研究センター がん予防・検診研究センター センター長
岩坪　　威　東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻 基礎神経医学講座 神経病理学 教授
古川　壽亮　京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻 健康増進・行動学分野 教授
竹内　靖博　国家公務員共済組合連合会虎の門病院 内分泌代謝科内分泌部門 部長
小林　宏明　東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 歯周病学分野 助教
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
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
曽根　博仁　新潟大学大学院医歯学総合研究科 血液・内分泌・代謝内科学講座 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
鏑木　康志　国立国際医療研究センター 臓器障害研究部 部長
能登　　洋　国立国際医療研究センター 糖尿病研究部 室長

A. 研究目的

本研究では、糖尿病診療の標準化による合併症予防と受診中断抑止のために、
(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(1-a)、これを更新・維持し、また、その有効性の検証を行い(1-b)、
(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・整備するための標準化された診療データ収集・蓄積システムを構築する。

(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マ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(1-c)。

(3)かつ、糖尿病の新規合併症(がん、認知症、うつ、骨粗鬆症、歯周病等)を含む合併症の新たなマーカーを探索し、それらへの対応策を可能な限り標準化する。

(4)また、J-DOIT2 の成果を用いて受診中断減少のためのマニュアルを作成する(4-a)が、そのための調査として、未治療者減少に関して実を挙げているわが国の自治体等の事例を収集する(4-b)。

これらにより最終的に糖尿病患者の受診中断を減少させることを目的とする。

B. 研究方法

(1-a、1-b)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。
(1-c)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、症例ー対照研究、介入研究の原著についてシステマティクレビューとメタアナリシスを行った。
(2)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。
(3)World Mental Health Survey Japan 2002-2004 により、うつと糖尿病との関係を解析した。
(4-a)糖尿病予防のための戦略研究 課題 2、すなわち J-DOIT2-LT(Japan Diabetes Outcome Intervention Trial 2 Large Trial)のデータを用いて、糖尿病患者における受診中断に関連する要因の検討を行った。
(4-b)未治療者減少に関して実を挙げているわが国の自治体の事例を収集し、J-DOIT2 とこれまでの文献のシステマティックレビューにより、未治療者減少についてのガイドラインを作成した。

(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う。個人情報を扱う場合は個人情報の管理を厳重に行い、個人同定可能な情報(名前、生年月日、住所等)は解析ファイル等では除外する。

C. 研究結果

(1-a)臨床エビデンスのシステマティックレビューによる糖尿病診療マニュアル作成と検証

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「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、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

本マニュアルは、論文情報のシステマティックレビュー等に基づき作成し、本年度は二度の改訂を行っている(第8、9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「応用編」も分野別論文紹介の形で作成し随時、順次改訂を行い拡充している。

(1-b)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、全国6地域(3医師会と3地域)の42名の医師(かかりつけ医)の協力で施行した。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し、クリニックに通院の416名の2型糖尿病患者を登録し、介入期間を終えデータ収集を進めた。

(1-c)システマティックレビューとメタアナリシス

(1-b)に関連して、システマティックレビュー・メタアナリシスに関する英文論文を、今年度3編発表している[1-3]。

(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、平成17年から平成22年の間に通院歴のある8,130名(男性5,738名　女性2,392名)の登録データを集計した。それらの集計情報を論文として発表した[6]。

(3)既存データの解析－World Mental Health Survey Japan 2002-2004での糖尿病の解析

日本人一般人口の代表的疫学調査である World Mental Health Survey Japan 2002-2004 (n=2436)から、薬物乱用・依存、双極II型障害、気分変調性障害は糖尿病のリスクファクターであることが示された(それぞれ、p=0.006, p=0.017, p=0.009, p=0.028)。一方、糖尿病を有する者は、双極II型障害を現在も併存している(p=0.004)ことが判明した。

(4-a) J-DOIT2-LTのデータによる糖尿病患者における受診中断に関連する要因の検討

受診中断に関連する要因は、個人内要因と環境要因の2因子に分類することが可能であり、高い内的整合性を有していることを明らかにした。

(4-b)未治療者減少のためのマニュアル作成

未治療者減少に関して実を挙げているわが国の自治体の事例を収集した。

J-DOIT2とこれまでの文献のシステマティックレビューにより、「糖尿病受診中断対策マニュアル」と「糖尿病受診中断対策包括ガイド」を作成した。

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。未治療者の減少・治療継続の方策に関するマニュアルについて、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、現在もデータ

登録が進行中である。システマティックレビューにより、「かかりつけ医」を対象とした「一般診療所・クリニック向けの糖尿病診療マニュアル」および「応用編」も作成し、いずれも逐次改訂している。

既存データの解析により、糖尿病とうつとの関係を解析した。

J-DOIT2とこれまでの文献のシステマティックレビューにより、「糖尿病受診中断対策マニュアル」、「糖尿病受診中断対策包括ガイド」を作成した。

F 健康危険情報

なし

G 研究成果（直接関係する成果のみ）

1) 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.

2) Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M:
Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis with bias analysis.
***BMJ* 347**: f4533, 2013.

3) 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. (doi: 10.1371/journal.pone.0074699)

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* 13**: 38, 2013. (doi:10.1186/1472-6823-13-38)

5) 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 diabetic patients.
***Diabetes Care* 37**: 217–225, 2014.

6) Yamamoto-Honda R, Takahashi Y, Yamashita S, Mori Y, Yanai H, Mishima S, Kajio H, Handa N, Shimokawa K, Yoshida A, Kitazato H, Shimbo T, Kawazu S, Noda M:
Constructing the National Center Diabetes Database.
Diabetology Int : in press, 2014.

主なものを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	国立国際医療研究センター 糖尿病研究部長	部長
谷澤　幸生	地域医療研究	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	地域医療研究	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	地域医療研究	北海道大学医学研究科 免疫代謝内科学	客員臨床教授
植木浩二郎	糖尿病学会の立場から	東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科	准教授
稲垣　暢也	糖尿病協会の立場から	京都大学大学院医学研究科 糖尿病・栄養内科学	教授
大江　和彦	データベース整備	東京大学大学院医学系研究科 医療情報経済学	教授
津金昌一郎	がん―糖尿病の新規合併症として	国立がん研究センター がん予防・検診研究センター	センター長
岩坪　　威	認知症―糖尿病の新規合併症として	東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻 基礎神経医学講座 神経病理学	教授
古川　壽亮	うつ―糖尿病の新規合併症として	京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻 健康増進・行動学分野	教授
竹内　靖博	骨粗鬆症―糖尿病の新規合併症として	国家公務員共済組合連合会虎の門病院内分泌代謝科内分泌部門	部長
小林　宏明	歯周病―糖尿病の新規合併症として	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 歯周病学分野	助教
山縣　邦弘	糖尿病細小血管症―臨床マーカー	筑波大学大学院医学医療系臨床医学域腎臓内科学	教授
寺内　康夫	糖尿病細小血管症―バイオマーカー	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
曽根　博仁	糖尿病大血管症―臨床マーカー	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
横手幸太郎	糖尿病大血管症―バイオマーカー	千葉大学大学院医学研究院 細胞治療内科学	教授
鏑木　康志	プロテオーム解析	国立国際医療研究センター 臓器障害研究部	部長
能登　　洋	研究統括補佐	国立国際医療研究センター 糖尿病研究部	室長

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)

患者データベースに基づく糖尿病の新規合併症マーカーの探索と均てん化に関する研究
—合併症予防と受診中断抑止の視点から(H25－循環器等(生習)－一般－016)

平成25年度 分担研究報告書

(1-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 糖尿病内分泌代謝科

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
・ インターネットで一般公開中：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罠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 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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 2014 年 第 9 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

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近未来.　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
20 Masato Kasuga・Kohjiro Ueki・Naoko Tajima・Mitsuhiko Noda・Ken Ohashi・Hiroshi Noto・Atsushi Goto・Wataru Ogawa・Ryuichi Sakai・Shoichiro

Tsugane・Nobuyuki Hamajima・Hitoshi Nakagama・Kazuo Tajima・Kohei Miyazono・Kohzoh Imai. Report of the Japan Diabetes Society/Japanese Cancer Association joint committee on diabetes and cancer. Cancer Sci 2013; 104: 965-976

21 春日 雅人, 植木浩二郎, 田嶼 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. 糖尿病と癌に関する委員会報告. 糖尿病 56：374-390, 2013.

22 能登洋. エビデンスの読み方・使い方 ～EBM の実践と教育～. 日本病院総合診療医学会雑誌. 2013;4:15-19.

23 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.

24 Tetsuro Tsujimoto, Ritsuko Yamamoto-Honda, Hiroshi Kajio, Miyako Kishimoto, Hiroshi Noto, Remi Hachiya, Akio Kimura, Masafumi Kakei, Mitsuhiko Noda. Vital Signs, QT Prolongation, and Newly Diagnosed Cardiovascular Disease during Severe Hypoglycemia in Type 1 and Type 2 Diabetic Patients. Diabetes Care 2014;37:217-225.

2. 学会発表

1 Noto H. Supplementary comment:Standard Diabetes Manual for General Practitioners:a proposed approach from the National Center for Global Health and Medicine, Japan. Symposium: Strategies for prevention and treatment of diabetes in Asia. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2013 年5月17日

2 野田光彦, 後藤温, 能登洋. 糖尿病と癌-日本糖尿病学会・日本癌学会合同委員会による提言を中心に. シンポジウム:新たに注目される糖尿病関連疾患. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2013 年5月18 日

3 能登洋.糖尿病とがん. 第 48 回糖尿病学の進歩. 日本糖尿病学会. 2014 年3月 18 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 研究協力者

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）

患者データベースに基づく糖尿病の新規合併症マーカーの探索と均てん化に関する研究
—合併症予防と受診中断抑止の視点から（H25－循環器等（生習）－－般－016）

平成25年度 分担研究報告書

（1-b）. 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 糖尿病内分泌代謝科

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介入研究を施行中である。

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　尿中微量ｱﾙﾌﾞﾐﾝ測定[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　HbA1 c 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 ｶ月]

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、データの取得を行っている。

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）の患者登録および介入が終了し、データ収集を進行している。

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

介入・追跡が終了し，データの収集・解析段階である。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 健康危険情報

なし

G. 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　2014年　第9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
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近未来. 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

20 Masato Kasuga・Kohjiro Ueki・Naoko Tajima・Mitsuhiko Noda・Ken Ohashi・Hiroshi Noto・Atsushi Goto・Wataru Ogawa・Ryuichi Sakai・Shoichiro Tsugane・Nobuyuki Hamajima・Hitoshi Nakagama・Kazuo Tajima・Kohei Miyazono・Kohzoh Imai. Report of the Japan Diabetes Society/Japanese Cancer Association joint committee on diabetes and cancer. Cancer Sci 2013; 104: 965-976

21 春日 雅人, 植木浩二郎, 田嶼 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. 糖尿病と癌に関する委員会報告. 糖尿病 56：374-390, 2013.

22 能登洋. エビデンスの読み方・使い方　～EBM の実践と教育～. 日本病院総合診療医学会雑誌. 2013;4:15-19.

23 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.

24 Tetsuro Tsujimoto, Ritsuko Yamamoto-Honda, Hiroshi Kajio, Miyako Kishimoto, Hiroshi Noto, Remi Hachiya, Akio Kimura, Masafumi Kakei, Mitsuhiko Noda. Vital Signs, QT Prolongation, and Newly Diagnosed Cardiovascular Disease during Severe Hypoglycemia in Type 1 and Type 2 Diabetic Patients. Diabetes Care 2014;37:217-225.

2. 学会発表

1 Noto H. Supplementary comment:Standard Diabetes Manual for General Practitioners:a proposed approach from the National Center for Global Health and Medicine, Japan. Symposium: Strategies for prevention and treatment of diabetes in Asia. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2013 年5月17日

2 野田光彦, 後藤温, 能登洋. 糖尿病と癌-日本糖尿病学会・日本癌学会合同委員会による提言を中心に. シンポジウム:新たに注目される糖尿病関連疾患. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2013 年5月18 日

3 能登洋.糖尿病とがん. 第 48 回糖尿病学の進歩. 日本糖尿病学会. 2014 年3月 18 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 研究協力者

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)

患者データベースに基づく糖尿病の新規合併症マーカーの探索と均てん化に関する研究
—合併症予防と受診中断抑止の視点から(H25－循環器等(生習)－一般－016)

平成25年度 分担研究報告書

(1-c1). システマティックレビューとメタアナリシス

研究分担者 能登 洋
国立国際医療研究センター病院 糖尿病内分泌代謝科

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) 降圧薬に関連した糖尿病発症リスク、(2) 低炭水化物(糖質制限)食に関連した糖尿病発症リスクの系統的検証を行った。

A. 研究目的

(1) 糖尿病では，膵β細胞のアポトーシスによりインスリン分泌予備能が低下する．カルシウム拮抗薬が，β細胞のアポトーシスを誘導する TXNIP の発現を抑制することでβ細胞機能を増強することが近年示された．そこでカルシウム拮抗薬による糖尿病発症予防効果を検証した．

(2) 低炭水化物(糖質制限)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．しかし長期的には総死亡リスクが上昇する可能性が示されているがその原因は不明であり，糖代謝への影響に関しても一致した結論に達していない．我々は低炭水化物食に伴う２型糖尿病発症リスクのメタアナリシスを行った．

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) 全11件（総116,588人）の RCT がメタアナリシスに選択された．全糖尿病発症率は6.4%であった．比較薬全体および各薬剤に対するカルシウム拮抗薬の糖尿病発症リスクは以下の結果であった:全体11件,RR 0.97 [95%CI 0.83, 1.14];アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)３件,RR 1.23 [1.01, 1.51];アンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)２件,RR 1.27 [1.14, 1.42];β遮断薬５件,RR 0.83 [0.73, 0.94];サイアザイド系利尿薬３件,RR 0.82 [0.69, 0.98];

プラセボ1件,RR 1.12 [0.90, 1.38].

(2) 11件のコホート研究がメタアナリシスに選択された. 総375,995人（女性70%，追跡期間6-20年間中の2型糖尿病発症者26,696人)におけるリスクは低炭水化物食群(炭水化物約35%，200g/日）と高炭水化物食群（炭水化物約50%，300g/日）間で有意差を認めなかった（調整リスク比1.07 [95%信頼区間0.94-1.22]，p=0.30）. また，5件の横断研究（総30,390人）のメタアナリシスでも有意差を認めず（調整リスク比1.06 [0.45-2.51]，p=0.90)，コホート研究と横断研究を併合した結果でも有意差を認めなかった（調整リスク比1.09 [0.93-1.27]，p=0.98).

D. 考察

(1) カルシウム拮抗薬による臨床的糖尿病発症予防効果はニュートラルであったが,ACEIやARBによる予防効果のほうが有意に大きかった.

(2) 長期的な炭水化物制限食による糖尿病患者の血糖コントロールに関しては一致した結論に達していない.今回の解析では糖尿病発症リスクの有意な変化と関連しないことが示された.肥満は2型糖尿病発症のリスクファクターであるが，低炭水化物食による減量効果は数年程度しか持続しないため，長期的な血糖代謝ベネフィットが消失した可能性がある.また，代償的に脂肪摂取が増加したことの影響も考えられる.

E. 結論

(1) カルシウム拮抗薬による糖尿病予防・治療は臨床的意義が示唆されなかった. 1型糖尿病患者における血糖管理や予後についての究明も望まれる.

(2) 海外のデータでは,低炭水化物食に伴う2型糖尿病発症リスクには有意な増減がないことが示唆された. 日本人を対象とした介入研究が重要となる.

F 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Effect of calcium channel blockers on incidence of diabetes: a meta-analysis. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy 2013:6 257-261.
- 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

2. 学会発表

- 能登洋,後藤温,辻本哲郎,野田光彦. 糖質制限食に伴う糖尿病発症リスクの検証：メタアナ

リシス．第 111 回日本内科学会講演会．2014 年

- 能登洋, 後藤温, 辻本哲郎, 野田光彦．糖質制限食に伴う糖尿病発症リスクの検証：メタアナリシス. 第 48 回日本成人病（生活習慣病）学会学術集会．2014 年
- 能登洋．食事療法に関するエビデンス Update．合同パネルディスカッション-糖尿病の食事療法の在り方を巡って．第 17 回日本病態栄養学会年次学術集会．2014 年
- 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]

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 研究協力者

後藤　温

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）

患者データベースに基づく糖尿病の新規合併症マーカーの探索と均てん化に関する研究
—合併症予防と受診中断抑止の視点から（H25－循環器等（生習）－一般－016）

平成25年度 分担研究報告書

（1-c2）. 2型糖尿病患者における重症低血糖と心血管病リスクに関する系統的レビュー・メタ解析とバイアス分析

研究協力者 後藤 温
国立国際医療研究センター 糖尿病研究部 上級研究員
研究代表者 野田 光彦
国立国際医療研究センター 糖尿病研究部長

研究要旨

ACCORD試験の発表以来、重症低血糖と心血管病との関係が関心を集めていた。本研究では、2型糖尿病患者における重症低血糖と心血管病リスクとの関連を明らかにすることを目的として、電子データベースで重症低血糖と心血管病リスクを検討した研究を網羅的に検索・収集し、各研究結果をメタ解析した。6研究が当該目的に合致し、対象者数は合計903,510名であった。重症低血糖は0.6-5.8%の頻度で発生していた。全6件の研究で重症低血糖は心血管病リスク上昇と関連していた。変量効果モデルでメタ解析した結果、重症低血糖発生群では非発生群と比べ、心血管病発生の相対危険度は2.05であった(95% 信頼区間 1.74-2.42)。臨床的に想定できる範囲で重篤疾患の存在を考慮しても重症低血糖は心血管病リスクと正に関連することが示された。

本結果により、心血管病予防のためには重症低血糖を起こさずに血糖管理を行うことの重要性が示唆された。

A. 研究目的

2008年に発表されたACCORD試験では、厳格な血糖管理により重症低血糖（他者の助けを必要とする低血糖）が高頻度に出現したが、心血管病リスクは抑制されず、総死亡リスクが22%上昇した。それまで、血糖値を低く管理すれば心血管病を予防できると考えられていたので、総死亡が増えたのは想定外であった。この報告以来、重症低血糖が心血管病を誘因したために総死亡が増加した可能性が提唱され、重症低血糖と心血管病との関係が関心を集めていた。本研究では、2型糖尿病患者における重症低血糖と心血管病リスクとの関連を明らかにすることを目的として本系統的レビューとメタ解析を実施した。