

B. 研究方法

電子データベースで 2 型糖尿病患者において重症低血糖と心血管病リスクを検討したコホート研究を網羅的に検索・収集し、各研究結果をメタ解析した。コホート研究などの観察型研究では、交絡などのバイアスが問題となるため、その影響をバイアス分析により定量的に評価した。

C. 研究結果

3443 文献のうち、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)。前向きコホート研究と後ろ向きコホート研究に層別した解析においては、前向き研究では重症低血糖と心血管病リスクとの関連が強い傾向にあった(相対危険度 2.67 対 1.93)。また、Funnel plot、Begg の順位相関、Egger の回帰の方法を用いて出版バイアスの存在を評価したが、出版バイアスの存在は示唆されなかった。研究結果の異質性 ($I^2 = 73.1\%$ 、異質性 $P = 0.002$) が示唆されたが、層別解析のほとんどのサブグループにおいて同様の関連を認めた。

バイアス分析では、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(バイアス調整後の重症低血糖の心血管病リスクに対する相対危険度 > 1)ことが示された。重症低血糖と心血管病との関連を説明するには、重症低血糖発生群で重篤疾患併存頻度が 10 倍以上で、重篤疾患と心血管病リスクとの相対危険度が 10 倍以上である必要があった。

D 考察

本研究を進めるにはいくつかの問題点があった。まずバイアスの少ない臨床研究デザインとして、ランダム化比較試験などの介入型研究が考えられたが、倫理的観点から実行は困難だった。一方で、コホート研究などの観察型研究を行うにしても重症低血糖の発生率は低く、また日本人の心血管病罹患率も低いため超大規模研究でないと十分な検出力が得られない、という問題があった。そのため、既報の観察型研究を文献検索により網羅的に収集し結果を統合するメタ解析を行うことで、検出力を最大にすることにした。

次の問題点は、観察型研究にはバイアスが存在することが多いため、通常メタ解析を行うだけでは見かけ上の関連しかとらえられない、という危険性が高いことだった。例えば、重症低血糖群には心血管病のハイリスクとなる重篤疾患をもつ患者が、非重症低血糖群より多いかもしれない。その場合両群の心血管病罹患率を比べても、背景因子が異なるため重症低血糖と心血管病との間の見かけ上の関連を観察してしまう。この交絡の影響をバイアス分析という手法を用いて検討し、重症低血糖と心血管病リスクとの関連をより正確に検討することができた。

E 結論

本系統的レビューとメタ解析の結果、約 90 万人の対象者において重症低血糖を経験しなかった者に比べ、重症低血糖を経験した 2 型糖尿病患者は、約 2 倍の心血管病リスクを有することがわかった。さらにバイアス分析では、併存する重篤疾患が重症低血糖および心血管病リスクと極めて強く関連していない限り、重症低血糖は心血管病リスク上昇と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さずに血糖管理を行うことの

重要性が示唆された。

F 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Goto A, Onyebuchi A Arah, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe Hypoglycaemia and Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis with Bias Analysis. BMJ.2013; 347:f4533.

2. 学会発表

後藤 温、Onyebuchi A. Arah、後藤麻貴、寺内康夫、野田光彦. 2型糖尿病における重症低血糖と心血管疾患発生リスク:メタアナリシスと重篤疾患併存を考慮したバイアス分析. 日本糖尿病学会年次学術集会・熊本・2013年5月(国内学会口演).

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

3.その他

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

(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

国立国際医療研究センター病院糖尿病内分泌代謝科医長
同糖尿病研究センター糖尿病研究部室長

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登録したデータベースを構築し、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。今回 8,130 名の登録データを集計し、以下の結果を得た。

- 1) 過去の報告に比して、糖尿病患者集団の高齢化が顕著であった。
- 2) 糖尿病発見の経緯が健診等であるものが、女性では男性に比べて低率であった。
- 3) 国民健康栄養調査の結果と比べると、糖尿病患者において女性の喫煙率が高かった。
- 4) 2型糖尿病患者の 72%に、肥満 (BMI 25 以上) の既往が認められた。

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糖尿病情報センター事業である糖尿病情報データベースに患者情報を登録している。参加施設は計 8 施設、うちクリニックが 2 施設であった。本年度は、平成 25 年 8 月末時点で登録された患者のうち、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。

(倫理面への配慮) 研究は倫理委員会の承認のもと、疫学研究に関する倫理指針に基づいて行った。

C. 研究結果

表 1 糖尿病患者 8,130 名の集計結果

	男性	女性
登録時の年齢(平均±標準偏差)	62.1±11.9 歳	66.7±12.6 歳
糖尿病と診断されてからの年数 (中央値、25・75 パーセンタイル値)	7(3-14)年	女性 8(3-16 年)
病型		
1 型	157 (2.7%)	119 (5.0%)
2 型	5,480 (95.6%)	2,204 (92.1%)
その他の病因によるもの	91 (1.5%)	49 (2.1%)
妊娠中に診断されたもの		8 (0.3%)
分類不能	10 (0.2%)	12 (0.5%)
糖尿病発見の契機		
健診	2,121 (37.0%)	542 (22.7%)
他疾患の加療中	1,051 (18.3%)	624 (26.1%)
病徴の出現	713 (12.4%)	331 (13.9%)
その他	55 (1.0%)	50 (2.1%)
登録なし	1,798 (31.3%)	845 (35.2%)
喫煙の状況		
非喫煙者	1,341 (23.3%)	1,432 (59.9%)
過去喫煙者	1,192 (20.8%)	136 (5.7%)
現喫煙者	2,300 (40.1%)	296 (12.4%)
登録なし	905 (15.8%)	528 (22.0%)
登録時 BMI (登録件数) (中央値、25・75 パーセンタイル値)	(n=4,003) 24.1 (21.9-26.7)	(n=1,439) 23.8 (21.0-27.4)
20 歳時の BMI (登録件数) (中央値、25・75 パーセンタイル値)	(n=2,925) 21.8 (20.2-24.0)	(n= 929) 20.7 (19.1-22.8)
過去最大 BMI (登録件数) (中央値、25・75 パーセンタイル値)	(n=3,507) 26.9 (24.7-29.7)	(n=1,160) 27.0 (24.3-30.3)

発表論文の一部を邦訳して引用。

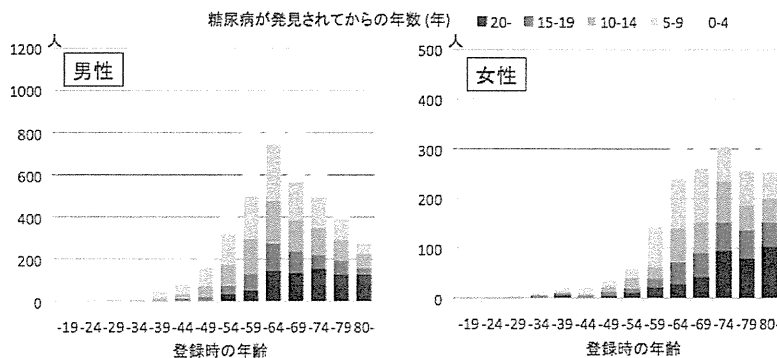


図 1 登録患者の年齢分布と糖尿病が発見されてからの年数 発表論文を邦訳して引用

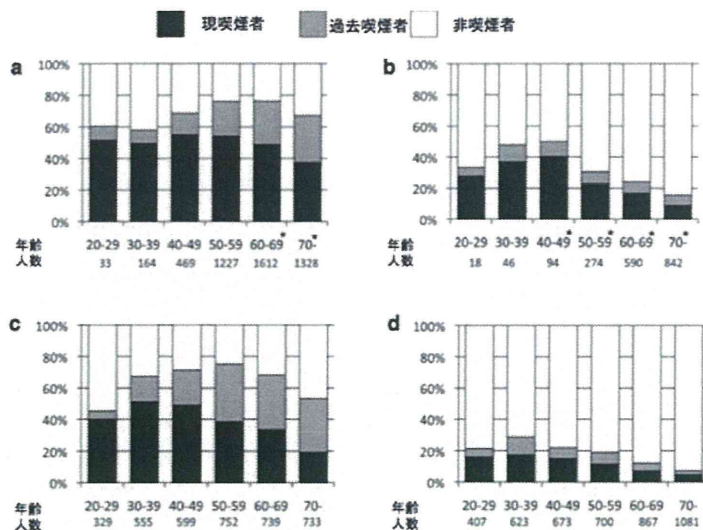


図2 登録患者および一般集団の性・年齢別喫煙の状況

a 登録患者 (男性) b 登録患者 (女性) c 2009年国民健康栄養調査 (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/dl/h21-houkoku-09.pdf>より再構成) (男性) d (女性)。発表論文を邦訳して引用。

D 考察

- 過去の報告 (Kobayashi M, et al. Diabetes Res Clin Pract 2006;73:198-204.) に比して、糖尿病患者集団の高齢化が顕著であった。人口構成の高齢化に加えて糖尿病患者の健康寿命の延伸も糖尿病患者集団の高齢化に寄与している可能性があり、今後さらに高齢化がすすむものと考えられる。
- 健診で糖尿病が発見されるものが、女性では男性に比べて低率であった。女性の健診受診率が男性に比べて低いことを反映するものであると考えられた。
- 糖尿病患者においては喫煙率が高い。糖尿病発症を減らすためにも喫煙率を低下させる施策が必要であると考えられる。
- 2型糖尿病患者の72%に、肥満 (BMI 25以上) の既往が認められた。過去には日本人の糖尿病は肥満を伴うものが少なかったが、今回の結果は、近年の肥満者の増加により糖尿病患者が増えていることと合致した。糖尿病の発症を予防するために若年者が肥満をしないような取り組みをすすめることが、今後重要であると考えられた。

E 結論

今年度はこれまで収集した情報を集計し、論文として発表した。

F 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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 Diabetol Int DOI 10.1007/s13340-014-0162-2.

2. 学会発表

本田律子 高橋義彦 山下滋男 森保道 河津捷二 吉田明子 下川耕太郎 三島修一 梶尾裕 北里博仁 野田光彦 糖尿病患者のデータ収集と分析 第56回日本糖尿病学会年次学術集会 平成25年5月11日 熊本市

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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

(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

京都大学大学院医学研究科健康増進・行動学分野 教授

研究要旨

うつ病は糖尿病のリスクファクターであり、さらに、いったん糖尿病を発症するとうつ病罹患率が高くなる。このように精神疾患と糖尿病との間には複雑な因果関係が推定される。そこで本研究では、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、糖尿病と精神疾患の関係を調査した。

対象者の5.0%に糖尿病または高血糖が見られた。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った(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。

A. 研究目的

うつ病は糖尿病のリスクファクターであり、うつ病を患う者はそうでない者に比して 2~3 倍糖尿病を発症しやすい⁴⁾。いったん糖尿病を発症すると、その患者ではうつ病の有病率は約 25%に達し、糖尿病でないものに比して3倍の有病率が報告されている¹⁾。さらに、うつ病を合併した糖尿病患者は、主観的苦悩、QOL 低下、機能低下²⁾を来すのみならず、糖尿病合併症ひいては死亡率が上昇する³⁾。

日本人においても、糖尿病と精神疾患の関連を明らかにすることはきわめて重要である。

B. 研究方法

(1)2002-2004 年に、日本の 7 つの地域(都市 2 地域、農村 5 地域)で、20 歳以上の世帯居住者に対して、直接面接による精神科疫学調査が行われた。返答率は 58.4%で、計 2436 人から返答を得た。

(2)直接面接には、WHO Composite International Diagnostic Interview (CIDI)の第 3 版を使用した。CIDI は、訓練された面接者によって施行される構造化面接であり、DSM-IV および ICD-10 診断を出すことができる、本研究では DSM-IV 診断を用いた。

(3) CIDI は全員に行う Part I と、無作為抽出した一部の参加者にのみ行う Part II に分かれています。精神科診断は Part I で、糖尿病についての情報は Part II で聴取された。糖尿病については、「過去 12 ヶ月に糖尿病または高血糖と言われたことがありますか」「はじめて指摘されたのは何歳の時ですか」という 2 つの質問から得られた。

(4) 得られたデータは、返答率および Part II への抽出率に応じて、母集団に対応するように重みづけられている。

(倫理面への配慮)

本研究は疫学研究に関する倫理指針に則り、岡山大学、国立精神・神経医療研究センターおよび長崎大学の倫理委員会で承認されている。

C. 研究結果

Part I 面接には 2436 人、Part II 面接には 887 人の協力が得られた。

(1) 基礎データ

表 1 に、糖尿病を含めた諸疾患の 12 ヶ月有病率を示す。

	12-month prevalence	Lifetime prevalence
DM or hyperglycemia	5.0% (3.7 to 6.4)	-
Alcohol abuse	0.8% (0.4 to 1.3)	7.3% (5.8 to 8.8)
Alcohol dependence	0.2% (0.0 to 0.4)	0.9% (0.5 to 1.2)
Drug abuse	0% (0 to 0.1)	0.3% (0 to 0.5)
Drug dependence	0% (0 to 0.1)	0% (0 to 0.1)
Bipolar I disorder	0%	0.2% (0 to 0.6)
Bipolar II disorder	0.1% (0 to 0.4)	0.2% (0 to 0.4)
Major depressive episode	2.5% (1.8 to 3.1)	7.2% (5.9 to 8.6)
Major depressive disorder	2.3% (1.7 to 2.9)	6.8% (5.5 to 8.0)
Minor depressive disorder	0.5% (0.1 to 0.8)	1.5% (0.9 to 2.0)
Dysthymia	0.6% (0.3 to 0.9)	1.3% (0.9 to 1.8)
Generalized anxiety disorder	1.4% (0.9 to 1.8)	2.9% (2.1 to 3.7)
Panic disorder	0.5% (0.2 to 0.7)	0.9% (0.5 to 1.3)
Social phobia	1.1% (0.5 to 1.7)	1.8% (1.2 to 2.5)
Specific phobia	2.2% (1.6 to 2.8)	3.2% (2.4 to 3.9)
Post-traumatic stress disorder	0.7% (0.3 to 1.0)	1.3% (0.7 to 1.8)

また表 2 にそれらの発症年齢を示す。

	Age of onset	95% CI
DM or hyperglycemia	51.1	(47.6 to 54.6)
Alcohol abuse	27.4	(25.6 to 29.1)
Alcohol dependence	29.6	(25.8 to 33.5)
Bipolar I disorder		
Bipolar II disorder	27.6	(18.5 to 36.6)

Major depressive episode	33.4	(30.8 to 36.1)
Minor depressive disorder	32.1	(26.9 to 37.4)
Dysthymia	32.3	(26.7 to 38.0)
Generalized anxiety disorder	36.2	(30.6 to 41.9)
Panic disorder	37.1	(28.6 to 45.7)
Social phobia	19.5	(0 to 41.1)
Specific phobia	4.3	(3.6 to 5.0)
Post-traumatic stress disorder	19.2	(5.3 to 33.1)

(2) 関連

表 3 に、各精神疾患の障害診断があるものが、そうでないものに比して、現在糖尿病または高血糖と言われているかどうかのオッズ比を示す。

	OR	p-value
Alcohol abuse		
Alcohol dependence		
Drug abuse	11.6 (2.0 to 66.4)	p=0.006
Drug dependence	29.6 (1.8 to 484)	p=0.017
Bipolar I disorder		
Bipolar II disorder	20.5 (2.1 to 196)	p=0.009
Major depressive episode		
Minor depressive disorder		
Dysthymia	3.5 (1.1 to 11.0)	p=0.028
GAD		
Panic disorder		
Social phobia		
Specific phobia		
PTSD		

一方、表 4 には、糖尿病があるものの中で、ないものに比して、各精神疾患の現在診断がつくかどうかのオッズ比を示す。

	OR	p-value
Alcohol abuse		
Alcohol dependence		
Drug abuse		
Drug dependence		
Bipolar I disorder		
Bipolar II disorder	35.7 (3.1 to 416)	P=0.004
Major depressive episode		

Minor depressive disorder		
Dysthymia		
GAD		
Panic disorder		
Social phobia		
Specific phobia	0.22 (0.05 to 0.97)	P=0.045
PTSD		

D 考察

糖尿病、および各種の精神疾患の初発年齢には、大きな差が見られた。糖尿病は 50 歳前後での初発が多いのに対し、うつ病は 30 歳代、物質使用障害は 20 歳代、そして不安障害は 10 歳代以前であった。

このように見ると、精神疾患の多くは糖尿病のリスクファクター(将来の糖尿病発症と関連する)可能性があり、疾患ごとに検討すると、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った (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。

E 結論

今回の日本人における疫学調査では、双極 II 型障害や気分変調性障害という比較的軽症であるが慢性に経過しやすい疾患と、生涯の糖尿病発症との関連が示唆された。

F 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Ando S, Yamasaki S, Shimodera S, Sasaki T, Oshima N, Furukawa TA, Asukai N, Kasai K, Mino Y, Inoue S, Okazaki Y & Nishida A (2013) A greater number of somatic pain sites is associated with poor mental health in adolescents: a cross-sectional study. BMC Psychiatry, 13, 30.
- Inagaki M, Ohtsuki T, Yonemoto N, Oikawa Y, Kurosawa M, Muramatsu K, Furukawa TA & Yamada M (2013) Prevalence of depression among outpatients visiting a general internal medicine polyclinic in rural Japan. General Hospital Psychiatry, 35, 286-290.
- Inagaki M, Ohtsuki T, Yonemoto N, Kawashima Y, Saitoh A, Oikawa Y, Kurosawa M, Muramatsu K, Furukawa TA & Yamada M (2013) Validity of the Patient Health

Questionnaire (PHQ)-9 and PHQ-2 in general internal medicine primary care at a Japanese rural hospital: a cross-sectional study. General Hospital Psychiatry, 35, 592-597.

- Kawamura A, Shimodera S, Furukawa TA, Kumagai N, Nishida A, Mizuno M & Inoue S (2013) Effect of depression-related somatic pain on treatment satisfaction and daily living functions. International Journal of Psychiatry in Medicine, 46, 27-38.
- Sugiura-Ogasawara M, Nakano Y, Ozaki Y & Furukawa T (2013) Possible involvement of depression after systematic examination and explanation of live birth rates among women with recurrent miscarriage. Journal of Obstetrics and Gynaecology, 33, 171-174.

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

文献

1. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, et al. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. Jun 2001;24(6):1069-1078.
2. Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE. Depression and diabetes: impact of depressive symptoms on adherence, function, and costs. *Arch. Intern. Med.* Nov 27 2000;160(21):3278-3285.
3. de Groot M, Anderson R, Freedland KE, et al. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom. Med.* Jul-Aug 2001;63(4):619-630.
4. Eaton WW, Armenian H, Gallo J, et al. Depression and risk for onset of type II diabetes. A prospective population-based study. *Diabetes Care*. Oct 1996;19(10):1097-1102.

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

(4-1). 未受診者・受診中断者抑制方策の検討

未治療者減少のための介入マニュアルの作成および

基礎研究による治療の科学的エビデンスの構築と合併症のバイオマーカー探索

研究分担者 谷澤 幸生

山口大学大学院医学系研究科病態制御内科学分野 教授

研究要旨

(1) 将来の合併症につながる糖尿病未治療者および受診中断者減少ガイドラインの作成のために、未治療者減少対策に関して実を挙げている自治体の事例収集を行い、地域における未治療者減少のためのガイドライン策定に活用する。呉市での「生活習慣病放置者フォロー事業」、「受診勧奨者フォロー事業」、「健診受診者保健指導事業」の実施内容や成果等について聞き取り調査を行い、成果が確認された。今後の地域における未治療者・受診中断者減少のためのガイドライン提案に活用する。

(2) 受診中断を抑制するための方策の一つとして科学的エビデンスのある有効な食事療法を提案することを目的とし、基礎研究により多価不飽和脂肪酸の糖尿病およびその合併症の病態に深く関連する慢性炎症に対する有効性を検討した。MIN6においてパルミチン酸あるいはTNF- α 刺激下でのCCL2およびCXCL1の転写誘導がEPA・DHA処理により有意に抑制された。また、RAW264.7において、EPA・DHA処理がLPS刺激下でのIL-1 β の転写誘導を顕著に抑制した。今後、これらの抗炎症作用の分子メカニズムを解明してゆく。

A. 研究目的

本研究では、(1) 地域における糖尿病未治療者減少のための介入マニュアルの作成のために、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ことを目的とする。(2) 未受診者、受診中断者抑制の方策の一つとして考えられ得ることは患者に治療に対する強いモチベーションを持たせることである。そのためには、診断や治療(診

療)の有効性に対する科学的エビデンスを提示し、納得を得ることが肝要である。生活習慣病およびその合併症の発症抑制には食事療法は重要である。基礎研究に基づいたエビデンスのある食事療法を行うことで、治療効果をアップさせ、受診中断を抑制させる対策の一つとして提案出来得ると考え、今回、糖尿病病態に対する食事成分の影響を検討した。同時に、病態発症・進展機構を捉えることで、病態のバイオマーカーとなる分子の発掘を目指した。

B. 研究方法

(1)広島県呉市の未治療者減少に関する取り組みについて、呉市保険年金課にヒアリングを行った。

(2)糖尿病および合併症の発症・進展に寄与すると考えられる慢性炎症に着目し、多価不飽和脂肪酸 EPA、DHA の抗炎症作用について、血糖コントロールに重要な役割を果たす膵β細胞および炎症惹起の中心的役割を担うマクロファージの培養細胞において検討した。

C. 研究結果

(1)呉市が取り組んでいる保健事業の中で、特に未治療者、受診中断者減少への対策として、「生活習慣病放置者フォロー事業」、「受診勧奨者フォロー事業」、「健診受診者保健指導事業」の実施内容や成果等について聞き取りを行った。得られた主な情報は以下の通りである。

・生活習慣病放置者フォロー事業

生活習慣病(糖尿病、高血圧、脂質異常症)で通院していたが、三ヶ月以上通院していないという人を抽出し、ダイレクトメールを送付、または、保健師が家庭訪問して受診勧奨している。平成24年度の成果としては、訪問による受診勧奨後、訪問した75名中46名(61%)が受診につながった。

・受診勧奨者フォロー事業

特定健診を受診した結果、病院への受診が必要であるにもかかわらず、病院へ受診していない者に対して、保健師が家庭訪問し、現状確認と保健指導を行う。生活習慣病への早期対応、重症化予防を図っている。平成24年度の成果としては、訪問指導後、229名中114(50%)が受診した。

・健診受診者保健指導事業

特定健診を受診した結果、生活習慣病の改善や病院への受診が必要な者に対して、保健師が訪問指導を行う。健診結果や生活習慣の改善の必要性について説明および、食生活・運動習慣といった行動変容の支援、病院への受診勧奨を行う。対象者の判定条件は、受診勧奨者フォロー事業とは少し異なり、問診項目の中の薬剤内服の有無により、定期的な通院をしているかどうかを判定し、その点も加味した対象者の抽出を行っている。

どの事業においても、対象者は特定健診やレセプトデータから抽出している。また、訪問指導後には訪問対象者のレセプトを確認し、訪問後の受診の有無を確認し、事業評価を行っている。

(2) 膵β細胞株 MIN6 細胞に炎症誘導作用のある飽和脂肪酸パルミチン酸または炎症性サイトカイン TNF・α、IL-1β を処理、またはマクロファージ細胞株 RAW264.7 細胞には LPS を処理することで炎症モデルを作製した。このモデルに対し、EPA・DHA（各 50 μM）を前処置した結果、MIN6 においてパルミチン酸あるいは TNF・α 刺激下での CCL2 および CXCL1 の転写誘導が EPA・DHA 処理により有意に抑制された。RAW264.7 において、EPA・DHA 処理が LPS 刺激下での IL-1β の転写誘導を顕著に抑制した。

D 考察

(1) 呉市への聞き取り調査により、未治療者減少のための事業の取り組み内容とその成果について得た情報を、今後の地域における未治療者・受診中断者減少のためのガイドライン提案に活用する。

(2) EPA・DHA は、膵β細胞およびマクロファージそれぞれにおいて抗炎症作用を発揮する可能性が示唆されたが、詳細な分子機構を同定するまでには至らなかった。病態発症・進展のバイオマーカーの探索も含めて、今後の課題である。

E 結論

(1) 未治療者減少のための介入マニュアル作成に当たり、現状での成功例および問題点を把握することは重要である。今回収集した事例から得られた情報を活用し、より有益なガイドラインの策定を目指す。

(2) 多価不飽和脂肪酸による糖尿病および合併症への食事療法の有効性の可能性が示唆されたが、更なる科学的エビデンスの蓄積が必要である。

F 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakabayashi H., Ohta Y., Yamamoto M., Susuki Y., Taguchi A., Tanabe K., Kondo M., Hatanaka M., Nagao Y., Tanizawa Y. Clock-controlled output gene Dbp is a regulator of Arnt/Hif-1β gene expression in pancreatic islet β-cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013 May 3;434(2):370-5.
2. Yujiri T., Tanaka M., Taguchi A., Tanaka Y., Nakamura Y., Tanizawa Y. Reactivation of

hepatitis B virus in a hepatitis B surface antigen-negative patient with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide. *Ann Hematol.* 2013 Jun 1. [Epub ahead of print] No abstract available. In press.

3. Iwasaki N., Fukawa K., Matsuo M., Urano M., Watanabe M., Ono Y., Tanabe K., Tanizawa Y., Ogata M., Ide R., Takizawa M., Nagata S., Osawa M., Uchigata Y., Saito K.. A sibling case of Wolfram syndrome with a novel mutation Y652X in WFS1. *Diabetology International* October 2013 DOI 10.1007/s13340-013-0145-8
4. Tanizawa Y., Kaku K., Araki E., Tobe K., Terauchi Y., Utsunomiya K., Iwamoto Y., Watada H., Ohtsuka W., Watanabe D., Suganami H.; for the Tofogliflozin 004 and 005 Study group. Long-term safety and efficacy of tofogliflozin, a selective inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, as monotherapy or in combination with other oral antidiabetic agents in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: multicenter, open-label, randomized controlled trials. *Expert Opin Pharmacother.* 2014 Feb 11. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

1. Ohta Y., Nakabayashi H., Tanabe K., Tanizawa Y.. Clock-controlled output gene *Dbp* is a regulator of *Arnt/Hif-1 β* gene expression in pancreatic islet β -cells. *Keystone Symposia Molecular Clockworks and the Regulation of Cardio-Metabolic Function* April 3 - 7, 2013, Snowbird Resort - Snowbird, Utah USA
2. Tanizawa Y. Both quantitative and qualitative abnormalities of beta-cells in patients with Wolfram syndrome. *Beta Cell Workshop 2013 Kyoto* (Abstract 3P), Apr.23 - 26, 2013, Kyoto International Conference Center, Japan.
3. Tanizawa Y. Molecular pathophysiology of beta-cell failure in diabetes mellitus. *The 26th Spring Congress of Korean Diabetes Association / The 1st Korea-Japan Diabetes Forum* (Abstract 4-5p) May.10-11, 2013, ICC Jeju, Korea.
4. Nakabayashi H., Ohta Y., Yamamoto M., Susuki Y., Taguchi A., Tanabe K., Kondo M., Hatanaka M., Nagao Y., Tanizawa Y. Clock-Controlled Output Gene *Dbp* is a Regulator of *Arnt/Hif-1 β* Gene Expression in Pancreatic Islet β -Cells. *73th Annual Meeting and Scientific Sessions of the American Diabetes Association* (Abstract LB53), June 21 - 25, 2013 Chicago, IL, USA.
5. Tanizawa Y. Efficacy and safety of tofogliflozin administered for 52 weeks as monotherapy or combined with other oral hypoglycaemic agents in Japanese patients with type 2 diabetes. *49th EASD Annual Meeting* (Abstract S82), Sep.23-27, 2013 Barcelona, Spain.
6. Tanizawa Y., Araki E., Tobe K., Terauchi Y., Utsunomiya K., Iwamoto Y., Watada H., Kaku K., for the Tofogliflozin 004 and 005 Study group; Efficacy and safety of tofogliflozin administered for 52 weeks as monotherapy or combined with other oral hypoglycaemic

- agents in Japanese patients with type 2 diabetes. 49th EASD Annual Meeting (Abstract S82-S83), Sep.23-27, 2013 Barcelona, Spain.
7. Araki E., Kaku K., Watada H., Iwamoto Y., Utsunomiya K., Terauchi Y., Tobe K., Tanizawa Y., for the Tofogliflozin 003 Sutudy group; Verification of the efficacy and safety of tofogliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: results from a phase 2/3 clinical study. 49th EASD Annual Meeting (Abstract S371), Sep.23-27, 2013 Barcelona, Spain.
 8. Tanizawa Y., Nakabayashi H., Ohta Y., Yamamoto M., Susuki Y., Taguchi A., Tanabe K., Kondo M., Hatanaka M., Nagao Y.. Clock-controlled output gene *Dbp* is a regulator of *Arnt/Hif-1 β* gene expression in pancreatic islet β -cells. EASD ISLET STUDY GROUP ANNUAL MEETING 2013 (Beta-cell Regeneration and Genome Regulation) (Abstract 56), Sep.27-29, 2013 Barcelona, Spain.
 9. Tanizawa Y., Araki E., Tobe K., Terauchi Y., Utsunomiya K., Iwamoto Y., Watada H., Kaku K., for the Tofogliflozin 004 and 005 Sutudy group; Efficacy and safety of tofogliflozin administered for 52 weeks as monotherapy or combined with other oral hypoglycaemic agents in Japanese patients with type 2 diabetes. The European Association for the Sutudy of Diabetes2013(Abstract S82-S83) Sep.27-29, 2013 Barcelona, Spain.
 10. Tanabe K., Nagao Y., Tanizawa Y. SCF β T γ CP and GSK3-mediated degradation of ATF4 is a pro-apoptotic mechanism in pancreatic beta cell under ER stress 第56回日本糖尿病学会年次学術集会(平成25年5月16日、17日、18日 メルパルク熊本)抄録集 S-79
 11. 野見山隆太、江本政広、福田尚文、松井久未子、坂根亜由子、三好 淳、佐々木卓也、谷澤幸生 SNARE関連蛋白質DOC2bの糖代謝への役割第56回日本糖尿病学会年次学術集会(平成25年5月16日、17日、18日 熊本市民会館)抄録集 S-111
 12. Nagao Y., Tanabe K., Hatanaka M., Nakabayashi H., Ohta Y., Emoto M., Tanizawa Y. Gsk-3 modulates ER stress-induced apoptosis by regulating ATF4 protein stability in pancreatic β -cell第56回日本糖尿病学会年次学術集会(平成25年5月16日、17日、18日 熊本ホテルキャッスル)抄録集 S-116
 13. 久世貴久、河盛隆造、綿田裕孝、羽田勝計、佐藤 護、石橋寿光、江藤一弘、田中 逸、駒津光久、前川 聡、池上博司、花房俊昭、谷澤幸生、松久宗英、柳瀬敏彦、小林邦久、荒木栄一 糖尿病患者に対する血糖平坦化を目指したミグリドールとインスリン併用療法の有用性の検討-SMBGを用いた評価- 第56回日本糖尿病学会年次学術集会(平成25年5月16日、17日、18日 ホテル日航熊本)抄録集 S-210
 14. 中林容子、太田康晴、山本将義、薄 陽祐、谷澤幸生 膵 β 細胞において時計遺伝子 DBPとE4BP4はARNTの発現を抑制する 第56回日本糖尿病学会年次学術集会(平成25年5月16日、17日、18日 熊本ホテルキャッスル)抄録集 S-250
 15. 太田康晴、中林容子、近藤 学、谷澤幸生 膵 β 細胞特異的E4BP4過剰発現マウスを用いたDBP及びE4BP4の膵 β 細胞機能における役割の解明第56回日本糖尿病学会年次

学術集会(平成25年5月16日、17日、18日 熊本ホテルキャッスル)抄録集 S-250

16. 柱本 満、蛭川英典、山根公則、奥屋 茂、谷澤幸生、加来浩平 経口糖尿病薬による糖尿病からの離脱および動脈硬化抑制研究(PREVENT-J)最終報 平成25年5月16日、17日、18日 熊本市現代美術館)抄録集 S-311
17. Emoto M., Fukuda N., Nomiyama R., Yamada K., Tanizawa Y. Rac1 and its novel effector regulate insulin stimulated glucose transport第56回日本糖尿病学会年次学術集会(平成25年5月16日、17日、18日 熊本ホテルキャッスル)抄録集 S-346
18. 奥屋 茂、太田康晴、竹田孔明、谷澤幸生 術前後施行された経口糖負荷試験で明らかかな耐糖能障害改善所見を認めた褐色細胞腫の2例 第56回日本糖尿病学会年次学術集会(平成25年5月16日、17日、18日 ホテル日航熊本)抄録集 S-362
19. 篠崎寛一、有馬秀樹、日野千恵子、福井幸枝、吉若知英子、下瀬茂美、石川佳子、古川裕之、梅本誠治、谷澤幸生 公的研究費による医師主導治験のCRC業務における問題点とその対応策 CRCと臨床試験のあり方を考える会議(平成25年9月15日、16日 千葉市)
20. 野見山隆太、江本政広、福田尚文、松井久未子、谷澤幸生 aPKCはSNARE調節因子DOC2bの機能発現に必要である 日本糖尿病学会中国四国地方会第51回総会(平成25年11月15日、16日 岡山コンベンションセンター)抄録集 P24
21. 秋山 優、末廣泰子、竹田孔明、豊重充広、谷澤幸生 意識消失発作を伴う反応性低血糖の診断・治療効果判定にCGMSが有用であった一例 日本糖尿病学会中国四国地方会第51回総会(平成25年11月15日、16日 岡山コンベンションセンター)抄録集 P31
22. 田口昭彦、田部勝也、松永仁恵、太田康晴、細道一善、井ノ上逸朗、谷澤幸生 次世代シーケンサーによるWolfram症候群のあらたな便院遺伝子同定の試み 日本糖尿病学会中国四国地方会第51回総会(平成25年11月15日、16日 岡山コンベンションセンター)抄録集 P37

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

I. 研究協力者

椎木(阿望) 幾久子 公益財団法人循環器病研究振興財団 リサーチレジデント

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

(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

ご所属 天理よろづ相談所病院 内分泌内科 副部長

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、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に関連して、Japan Diabetes Outcome Intervention Trial 2 Large Trial; J-DOIT2-LTのデータを用い、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。調査票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が明らかになった。調査票の各質問項目が該当する場合に受診中断のリスクが高くなることが明らかになり、予後予測可能性を有していることも明らかになった。

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に関連して、Japan Diabetes Outcome Intervention Trial 2 Large Trial; J-DOIT2-LT のデータを用い、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。

B. 研究方法

J-DOIT2-LT は、2 型糖尿病患者の受診中断抑制を目的としたクラスター・ランダム化比較試験であり、研究には 11 の医師会が参加し、各々の医師会を二つの地域に分け、各々を無作為に診療支援群、通常診療群に割り付けた。被験者の登録は 2009 年の 7 月から開始され、登録期間終了までに診療支援群に 1074 名、通常診療群に 1368 名の糖尿病患者が割り付けられた。最終的に解析対象となったのは、介入群 954 名、通常診療群 1246 名であった。対象者は登録時に自記式の質問票に回答したが、これには Marlatt GA, Gordon JR らの Relapse model を改変し作成した、17 項目から構成される受診中断に影響する要因の調査が含まれる(本稿末尾「受診についての問診票」)。本研究では、登録時に本調査票に回答した対象者の

データを用いて計量心理学的な評価を行った。また、調査票の予後予測妥当性を検討するために、各要因と受診中断との関連を、各要因の中央値で要因有/無に分類し、Cox 比例ハザードモデルを用いて検討した。両側検定で有意水準を 5%とした。

C. 研究結果

J-DOIT2-LT の登録時に、2080 名が受診中断に影響する要因の調査に回答した。スクリー・プロットの結果から、2 因子構造が妥当と考えられた。因子分析の結果を表 1 に示す。質問 11 はいずれの因子にも分類されなかったため、最終的には 16 項目を解析に用いた。各因子の内的整合性を検討するため、Cronbach の α 係数を算出したところ、第 1 因子は $\alpha = .8753$ 、第 2 因子は $\alpha = 0.8941$ を示し、高い内的整合性が認められた。第 1 因子(質問 1~9)を個人内要因、第 2 因子(質問 10、12~17)を環境要因と名付けた。

質問 11 以外の質問項目に関して、受診中断との関連を検討した結果を表 2 に示す。質問 1-3、6-8、10、12-13 の要因を有する場合、有意に受診中断のリスクが高くなることが明らかになった。特に、質問 12「経済的な負担のために、受診予定日に受診しなかったことはありますか？」の要因を有する場合のハザード日は 2.04 (95%CI, 1.64-2.54)であり、これらの要因を有する場合には受診中断のリスクが非常に高くなることが明らかになった。

D 考察

本検討により、受診中断に関連する要因として、個人内要因と環境要因が存在することが明らかになった。また、各因子は受診中断の予後と関連しており、予後予測妥当性を有し、計量心理学的な検討においても内的整合性を有していることが明らかになった。

E 結論

本報告書に示したように、受診中断に関する調査票を開発した。本調査票は再テスト信頼性、併存的妥当性について未検討であり、今後これらの信頼性・妥当性についての検討が必要である。本調査票を用いることにより、受診中断リスクが高い集団を同定することが可能となり、より効率的な受診中断対策を講じることが可能となる。

F 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 研究班報告

林野 泰明. J-DOIT2 における受診中断要因の解析. 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平成 25 年度 第 2 回班会議.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3.その他

なし

表 1 因子分析の結果

質問番号	第 1 因子	第 2 因子
1	0.7931	-0.1223
2	0.6496	0.0981
3	0.7550	-0.0265
4	0.6522	-0.0288
5	0.5643	0.0608
6	0.5860	0.1662
7	0.5060	0.2847
8	0.5118	0.0844
9	0.5707	0.1070
10	0.2540	0.4174
11	0.2987	0.2291
12	0.2491	0.4629
13	0.1120	0.7397
14	-0.0678	0.9108
15	-0.0782	0.9417
16	0.0526	0.6968
17	-0.0025	0.8480