

2014/2045A

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

(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業)

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 26 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 東京大学大学院医学系研究科 分子糖尿病科学講座 特任教授

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 非常勤講師

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

曾根 博仁 新潟大学大学院医歯学総合研究科 血液・内分泌・代謝内科学講座 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

鍋木 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 聖路加国際病院 内分泌代謝科 医長

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

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 26 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 東京大学大学院医学系研究科 分子糖尿病科学講座 特任教授
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 非常勤講師
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
曾根 博仁 新潟大学大学院医歯学総合研究科 血液・内分泌・代謝内科学講座 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
鍋木 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 聖路加国際病院 内分泌代謝科 医長

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). 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
(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). 糖尿病性血管合併症患者におけるプロテオーム解析
— 研究分担者 鏑木 康志

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10版
(2). 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11版
(3). 糖尿病標準診療マニュアル(応用編) EBM 論文情報

IV. 発表論文 10 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実用化研究事業)

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 26 年度 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	東京大学大学院医学系研究科 分子糖尿病科学講座 特任教授
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 非常勤講師
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

<次ページにつづく>

寺内 康夫 横浜市立大学大学院医学研究科 分子内分泌・糖尿病内科学 教授
曾根 博仁 新潟大学大学院医歯学総合研究科 血液・内分泌・代謝内科学講座 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 聖路加国際病院 内分泌代謝科 医長

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ムティックにレビューすることにより行っていくことが重要である(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した「糖尿病受診中断対策マニュアル」を検証する(4-a)とともに、未受診者を減少させるべく「糖尿病未受診者減少マニュアル」を作成する(4-b)。

これらにより最終的に糖尿病患者の受診率を向上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、介入研究などの原著についてシステムティックレビューとメタアナリシスを行った。

(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)患者検体のプロテオミクス解析による横断、縦断解析により、合併種マーカーを検出、確認する。

(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や介入効果の検討を行った。

(4-b) J-DOIT2 の結果とこれまでの文献のシステムティックレビューによって作成した「糖尿病受診中断対策マニュアル」の検証研究に関して、日本医師会に依頼し、参加地域の募集開始に着手した。

(4-c) 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の収集などから、未受診者減少について特化したマニュアルの作成に着手した。

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

C. 研究結果

(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拡充

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 Web 公開し、一般公開中である(下記 URL にて一般からのダウンロードに供している)。

http://ncgm-dm.jp/center/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、本年度の 4 月 1 日、10 月 1 日に、それぞれ改訂 9 版、10 版の「糖尿病標準診療マニュアル(一般診療所・クリニック向け)」を改訂作成し、また、平成 27 年 4 月 1 日に公開の第 11 版を準備した。

また、専門外来・拠点病院(入院)向けの「応用編(EBM 論文情報)」も分野別論文紹介の形で作成し随時、逐次改訂を行い拡充している。

(1-b) 糖尿病標準診療マニュアルの検証: 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

「糖尿病標準診療マニュアル」の検証研究(略称: SEAS-DM)については、全国 5 地域(千葉市医師会、足立区医師会、北九州市小倉医師会、松本・塩尻地域、徳山・宇部・小野田地域(本年度より徳山地域と宇部・小野田地域を合わせて1地域としてカウントしている))での 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た。本介入研究の事務局を置き、1 年間の追跡期間を昨年度に終了し、介入期間を終了した地域で昨年度から今年度にかけて CRC によるデータ収集を施行、今年度 4 月に入ってデータ収集を完結した。得られたデータのクリーニングを行い、疎解析を実施した。その結果について 5 地域での報告会を行った。

(1-c) エビデンスの収集とレビュー: 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⁷⁾。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、介入研究などの原著についてシステマティックレビューとメタアナリシスを行った。結果は論文として公表した。

(2) 合併症の新たなマーカー探索による受診中断予防策の検討: 合併症臨床マーカーの探索(患者コホートによる実態把握)ー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

National Center Diabetes Database(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既存の糖尿病情報データベース; 国立国際医療研究センター病院を中心とする複数の医療施設において、糖尿病患者診療情報を網羅的に登録してい

る)に患者情報(診療データなど)を登録・拡充し、平成 26 年 9 月末までに 8 施設(病院およびクリニック)で合計 9,015 名の患者の診療情報を収集・蓄積した。平成 17 年から平成 21 年までの登録者の心血管リスク因子(血圧、脂質、HbA1c 値)および降圧薬、脂質異常症治療薬、血糖降下薬の使用状況についての集計・解析を行い、現在平成 25 年までの情報を集計中である。

(3) 合併症の新たなマーカー探索による受診中断予防策の検討:合併症バイオマーカーの探索:

定量プロテオミクス解析により SERPINA3 は 2 型糖尿病患者において血清濃度が健常対照群に比べ有意に上昇しており、*in vitro* の解析でも血管内皮細胞の透過性亢進作用を有することを見出した。また、1000 名規模の糖尿病患者から横断的に臨床検体と臨床情報の収集を行って尿検体のプロテオーム解析で同定した数種の蛋白質について、糖尿病腎症の発症・進展の予測因子として、その検出方法を特許出願中である。これら同定蛋白質に関して、糖尿病腎症の発症・進展との関連を 900 名規模のコホートにおいて解析中である。

(4-a) 糖尿病予防のための戦略研究 課題 2 の解析:

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や介入効果の検討を行った。後者に関し、J-DOIT2 の追解析として、介入による診療の質の向上に関する論文を現在、*Diabetic Medicine* 誌(英国糖尿病学会誌)に投稿中である。受診中断理由の主成分分析に関しても追加解析を行っている。

(4-b) 未受診者・受診中断者抑制方策の検討:受診中断抑制のための介入マニュアルの作成と検証

昨年度(平成 25 年度)に施行した糖尿病予防のための戦略研究の課題の一つである J-DOIT2 の受診中断者に対するアンケート調査の結果解析と文献レビューにより、「糖尿病受診中断対策包括ガイド」およびそれを要約した「糖尿病受診中断対策マニュアル」を作成し、本年度に公表した(http://ncgm-dm.jp/renkeibu/hashin_1.html)。また、これに基づく啓発活動も行っている。

(4-c) 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

昨年度に施行した各地方自治体への聞き取り調査の結果をまとめ、それに基づき提言の作成に着手している。

D 考察

登録された患者データをデータベースとして活用していくこと、また、上述した糖尿病診療マニュアル等として提供し、その広報、流布、検証につとめる。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。これとともに糖尿病患者検体のプロテオーム解析を実施した。

システム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。「糖尿病診療

マニュアル(一般診療所・クリニック向け)」の検証研究を行った。

J-DOIT2 の結果と、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、前者の検証へ向け進めている。

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) Inoue K, Tsujimoto T, Yamamoto-Honda R, Goto A, Kishimoto M, Noto H, Kajio H, Doi S, Miyazaki S, Terauchi Y, Noda M#: (# corresponding author)
A newer conversion equation for the correlation between HbA1c and glycated albumin.
Endocr J **61**: 553-560, 2014.
- 2) Imai K, Tsujimoto T, Goto A, Goto M, Kishimoto M, Yamamoto-Honda R, Noto H, Kajio H, Noda M#: (# corresponding author)
Prediction of response to GLP-1 receptor agonist therapy in Japanese patients with type 2 diabetes.
Diabetol Metab Syndr **6**: 110, 2014.
- 3) Kabeya Y, Kato M, Isogawa A, Takahashi Y, Matsushita Y, Goto A, Iso H, Inoue M, Mizoue T, Tsugane S, Kadowaki T, Noda M#: (# corresponding author)
Descriptive epidemiology of diabetes prevalence and HbA1c distributions based on a self-reported questionnaire and a health checkup in the JPHC Diabetes study.
J Epidemiol **24** (6): 460-468, 2014.
- 4) Hidaka A, Sasazuki S, Goto A, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Iwasaki M, Inoue M, Noda M, Tajiri H, Tsugane S, for the JPHC Study Group:
Plasma insulin, C-peptide, and blood glucose and the risk of gastric cancer: The Japan Public Health Center-based prospective study.
Int J Cancer **136**: 1402-1410, 2015.
- 5) Goto M, Goto A, Ikeda N, Noda H, Shibuya K, Noda M#: (# corresponding author)
Factors associated with untreated diabetes: Analysis of data from 20,496 participants in the Japanese National Health and Nutrition Survey.
PLoS ONE **10** (3): e0118749, 2015. (doi: 10.1371/journal.pone.0118749)
- 6) Nagata N, Sakamoto K, Arai T, Niikura R, Shimbo T, Shinozaki M, Ihana N, Sekine K, Okubo H, Watanabe K, Sakurai T, Yokoi C, Yanase M, Akiyama J, Uemura N, Noda M:
Effect of body mass index and intra-abdominal fat measured by computed tomography on the risk of bowel symptoms.
PLoS ONE **10** (4): e0123993, 2015. (doi: 10.1371/journal.pone.0123993).

- 7) Charvat H, Goto A, Goto M Inoue Mac, Heianza Y, Arase Y, Sone H, Nakagami T, Song X, Qiao Q, Tuomilehto J, Tsugane S, Noda M, Inoue M:
Impact of population aging on trends in diabetes prevalence: a meta-regression analysis of 160,000 Japanese adults.
J Diabetes Invest in press.
- 8) Aoki T, Nagata N, Sakamoto K, Arai T, Niikura R, Shimbo T, Shinozaki M, Sekine K, Okubo H, Watanabe K, Sakurai T, Yokoi C, Akiyama J, Yanase M, Mizokami M, Noda M, Uemura N:
Abdominal fat accumulation, as measured by computed tomography, increases the risk of ischemic colitis: A retrospective case-control study.
Dig Dis Sci in press.
- 9) Sekine K, Nagata N, Sakamoto K, Arai T, Shimbo T, Shinozaki M, Okubo H, Watanabe K, Imbe K, Mikami S, Nozaki Y, Sakurai T, Yokoi C, Kojima Y, Kobayakawa M, Yanase M, Akiyama J, Noda M, Uemura N:
Abdominal Visceral Fat Accumulation Measured by Computed Tomography is Associated with an Increased Risk of Gallstone Disease.
J Gastroenterol Hepatol in press.
- 10) Inoue K, Goto A, Kishimoto M, Tsujimoto T, Yamamoto-Honda R, Noto H, Kajio H, Terauchi Y, Noda M#: (# corresponding author)
Possible discrepancy of HbA1c values and its assessment among patients with chronic renal failure, hemodialysis and other diseases.
Clin Exp Nephrol in press.
- 11) Goto A, Noda M#, Matsushita Y, Goto M, Kato M, Isogawa A, Takahashi Y, Kurotani K, Oba S, Nanri A, Mizoue T, Yamagishi K, Yatsuya H, Saito I, Kokubo Y, Sawada N, Inoue M, Iso H, Kadowaki T, Tsugane S: (# corresponding author)
Hemoglobin A1c levels and the risk of cardiovascular disease in people without known diabetes: a population-based cohort study in Japan.
Medicine (Baltimore) in press.

最終版のあるものを末尾に資料として添付した[なお、9)は研究報告書作成時点で電子出版もなされていないため割愛した]。

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	東京大学大学院医学系研究科 分子糖尿病科学講座	特任教授
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	非常勤講師
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
曾根 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	聖路加国際病院 内分泌代謝科	医長

厚生労働科学研究費補助金

(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業)

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 26 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

聖路加国際病院 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 2015 年 4 月 1 日公開の第 11 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 1300 回
(http://ncgm-dm.jp/center/diabetes_treatment_manual.pdf)

また、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連載している。

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、本マニュアルを約 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により、糖尿病合併症スクリーニングという診療の質指標が改善した。

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://ncgm-dm.jp/center/diabetes_treatment_manual.pdf 2015 年 第 11 版。

2 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://ncgm-dm.jp/center/ebm.html>

2. 学会発表

- 1 能登洋. その糖尿病治療薬のエビデンス, 信用できますか? ~エビデンスの読み方と注意点~, 第79回日本循環器学会学術集会 . 2015年4月25日
- 2 糖尿病診療—最新の動向:「EBM と糖尿病診療マニュアル」. 国立国際医療研究センター病院糖尿病情報センター. 2014年7月27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実用化研究事業)

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 26 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

聖路加国際病院 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。その有効性の検証を究明する介入研究を施行したところ、合併症スクリーニング遵守率向上が示唆された。

A. 研究目的

糖尿病情報センターでは、循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業の一環として糖尿病診療に関するエビデンスを一義的に重視してそれに立脚した一般診療所・クリニック向けの糖尿病診療マニュアルを作成し、インターネットにて一般公開中である。本研究ではその有効性の検証を究明することが目的である。

B. 研究方法

2012年度より、地域のかかりつけ医を対象に「国立国際医療研究センター病院 糖尿病標準診療マニュアル（一般診療所・クリニック向け）」を配布し、当該診療マニュアルが、かかりつけ医に通院する2型糖尿病患者の診療達成目標遵守割合を指標とした糖尿病診療ケアの質を改善する効果を検証することを主目的とする研究を開始した。

本研究は、「日本糖尿病学会 糖尿病治療ガイド2012-2013」に加えて「糖尿病標準診療マニュアル」を配布する群（マニュアル群）と「日本糖尿病学会 糖尿病治療ガイド2012-2013」（文光堂 2012年）のみを配布する群（ガイド群）の2群を比較するクラスター・ランダム化比較試験である。全国8エリアに対し、かかりつけ医は1エリアにつき4名以上、全体で40名、被験者は1エリアにつき50名、かかりつけ医1名につき10名前後の2型糖尿病患者（20歳以上75歳未満の男女）を登録し、全体で各群

200名ずつ、合計400名を目標とした。

主要評価項目は以下の診療達成目標の遵守割合である。この項目と目標内容は日本糖尿病対策推進会議編「糖尿病治療のエッセンス 2010-2011」(文光堂 2010年)に基づいて日本医師会が推奨しているものである。

診療達成目標① 糖尿病網膜症評価(眼科受診)[1回/年]

診療達成目標② 尿中微量アルブミン測定[1回/6ヵ月]

診療達成目標③ 血中クレアチニン[1回/6ヵ月]

副次評価項目は以下の診療達成目標の遵守割合と、かかりつけ医の満足度である。

診療達成目標④ HbA1c測定[1回/3ヵ月]

診療達成目標⑤ 血圧測定[1回/3ヵ月]

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ヵ月]

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た。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(QI)を改善する効果としては、尿中アルブミン測定遵守率の有意な向上を認めたが血清クレアチニン測定や眼科紹介については有意な変化がなかった。

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

本マニュアルの有効性として、合併症スクリーニング遵守率向上が支持された。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ことが今後の課題である。

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://ncgm-dm.jp/center/diabetes_treatment_manual.pdf 2015年 第11版.

2 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://ncgm-dm.jp/center/ebm.html>

2. 学会発表

1 能登洋. その糖尿病治療薬のエビデンス, 信用できますか? ~エビデンスの読み方と注意点~. 第79回日本循環器学会学術集会 . 2015年4月25日

2 糖尿病診療—最新の動向:「EBM と糖尿病診療マニュアル」. 国立国際医療研究センター病院糖尿病情報センター. 2014年7月27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実用化研究事業)
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 26 年度 分担研究報告書
(1-c). システマティックレビューとメタアナリシス

研究分担者 能登 洋
聖路加国際病院 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, 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

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

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

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。一方、日本人での最新データによると低炭水化物食により糖尿病発症リスクが低下する可能性が示されており、人種や食事内容による違いが関与していることも示唆される。

E. 結論

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

- ・ 投稿中

2. 学会発表

- ・ 能登洋, 後藤温, 辻本哲郎, 野田光彦. 低炭水化物食に伴う2型糖尿病発症リスクの検証: メタアナリシス. 第57回日本糖尿病学会年次学術集会. 2014年5月22日
- ・ 能登洋, 後藤温, 辻本哲郎, 野田光彦. メタアナリシスによる低炭水化物食に伴う2型糖尿病発症リスクの検証. 第87回日本内分泌学会学術総会. 2014年4月24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 26 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

虎の門病院健康管理センター医長

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

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。

本年度は 2009 年時のデータがあり、2009 年以前に心血管イベントを発症していない 3454 名の 2011 年末の状況を調査した。調査期間中の受診中断は 338 件（9.8%）、心血管イベント発症は 164 名（4.7%）、178 件、新規透析導入は 39 名（1.1%）、調査期間中に 183 名（5.3%）が死亡した。

A. 研究目的

平成 20 年度より開始された厚生労働科学研究「糖尿病診療均てん化のための標準的診療マニュアル作成とその有効性の検証」において、「標準化された診療データの収集・蓄積システムの提起、それによる臨床研究遂行体制の構築」という目標が盛り込まれた。この目標を具現化するため、複数の施設において糖尿病患者の既存の診療情報を初診時から網羅的にデータベース化し、臨床研究体制を構築することが目的である。

B. 研究方法

国立国際医療研究センター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 施設である。本年度は、2009 年時のデータがあり、2009 年以前に心血管イベントを発症していない症例の 2011 年末の状況についての集計をおこなった。

（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。

研究結果

1) 調査対象者

2009 年時のデータがあり、2009 年以前に心血管イベントを発症していない登録症例は 3454 名（男性 2242 名、女性 1212 名、1 型糖尿病 121 名、2 型糖尿病 3236 名、その他の病型 97 名であった。今回の調査対象とした症例の 2009 年 1 月 1 日時点での平均年齢は 65.6 歳であり、登録

症例の年齢は図 1.1 に示すように分布していた。対象症例の eGFR、糖尿病網膜症の状況はそれぞれ図 1.2、図 1.3 のようであった。

2) 対象者の動態

2011 年 12 月 31 日時点での対象者の動態を図 2.1 に示す。調査期間中の受診中断が男性 223 名 (9.9%)、女性 115 名 (9.5%) にみられた。男性 111 名女性 62 名が調査期間中に死亡した。死因となった疾患は図 2.2 のようであった。

3) 心血管イベントの発症状況

2011 年 12 月 31 日までに 164 名 (4.7%) にのべ 178 件の心血管イベントが発生した。年齢・性別の心血管イベントの発生状況は図 2.3 のようであった。

4) 腎機能の変化

年齢・性別の 2011 年時 eGFR/2009 年時 eGFR、とこの間の透析導入の状況を調査した (図 2.4)。新規透析導入は男性 32 名女性 7 名の計 39 名 (1.1%) であった。

E 結論

今年度はこれまで収集した情報を集計した。

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2報) 第57回日本糖尿病学会年次学術集会 平成26年5月24日 大阪市

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし