

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

大規模レジストリ・大規模臨床試験の分析による合併症予防に有効な
標準糖尿病診療の構築のための研究

平成31年度～令和元年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 植木 浩二郎
(国立国際医療研究センター)

令和2年(2020)年 3月

目 次

I. 総括研究報告

大規模レジストリ・大規模臨床試験の分析による合併症予防に有効な ----- 1

標準糖尿病診療の構築のための研究

植木浩二郎

II. 分担研究報告

1. J-DOIT3 ----- 7

植木浩二郎、門脇 孝、岩本安彦、野田光彦、岡崎由紀子、笹子敬洋

2. J-DREAMS ----- 16

植木浩二郎、大杉 満

3. NDBの整備 ----- 22

植木浩二郎、大杉満

III. 研究成果の刊行・発表に関する一覧表 ----- 24

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

大規模レジストリ・大規模臨床試験の分析による合併症予防に有効な

標準糖尿病診療の構築のための研究

研究代表者 植木 浩二郎

国立国際医療研究センター

研究要旨

糖尿病の良好な管理により合併症を予防することは、寿命の延長とQOLの維持につながる事が期待されるが、合併症予防による医療コスト削減と薬剤費などの医療費のバランスについても検討したうえでの標準治療の策定についての研究は、これまでなされてこなかった。上記を明らかにするためには、まず合併症予防のための有効な治療法を確定し、現在のガイドラインに沿った治療や糖尿病非専門医も含めた一般に普及している治療と比較して、合併症の発症率も含めた様々な臨床情報・医療コスト情報を前向きに追跡できることが望ましい。本研究では過去10年以上に及ぶ最適治療の効果を前向きに評価できるJ-DOIT3のデータを解析し、得られた仮説をより多くの症例の最新の状況を横断的・縦断的に評価できるJ-DREAMSで検証し、更に非専門施設も含めた全国規模の実態を俯瞰できるNDBのデータへと外挿することで、各々の強みを活かしながらより正確な評価ができるものと期待される。

本研究では3年間間に、J-DREAMS・J-DOIT3に関するデータ収集を継続しつつNDBの解析を進め、糖尿病治療や合併症の実態、並びにその費用対効果を明らかにすることを旨とする。

以下に令和元年度の研究で得られた成果を概説する。

【J-DOIT3】

介入期間中のサブ解析を進め、腎症の発症には厳格な多因子介入、中でも血糖コントロールが重要である一方、その進展には血圧コントロールが重要であること、骨折のリスクは女性において、FRAXスコアによって予測される一方、ピオグリタゾンの投与によって上昇すること、網膜症の発症を抑制するには血糖コントロール、並びに低血糖の回避が重要であること、QOLを考える上で糖尿病の治療満足度は、厳格な多因子介入により上昇し、中でも血糖コントロールが重要であることが示された。加えて追跡研究のデータ収集と解析を進め、介入研究の主解析結果発表後も、両群の治療目標の設定は殆ど変化していないこと、並びに各危険因子の治療状況として、追跡3年目では群間差は縮まりつつあるものの、依然として強化療法群において良好なコントロールがなされていることを明らかにした。更に先行研究の報告を踏まえつつ、より長期の追跡を行なうことの重要性が示唆された。

【J-DREAMS】

新規参加施設も含めて全国 55 施設 63,000 名以上の登録が有る。本研究でのデータベース突合に備え、糖尿病腎症・DKD の解析結果を行った。J-DREAMS は参加施設・登録症例も増加しており、1型糖尿病患者も多く含む糖尿病症例データベースである。検査結果だけでなく、症例の背景情報が豊富に収集されていることから横断解析、縦断解析のいずれにも用いることが出来ることが示された。

【NDB特別抽出データの整備】

今後の解析に備え厚労科研・門脇班と緊密に連絡を取り、取得済みの 2014 年度度、2015 年度分に加え令和元年度に、糖尿病に関する特別抽出 NDB データを 2016 年度、2017 年度分を取得した。

【研究代表者】

植木 浩二郎： 国立国際医療研究センター研究所 糖尿病研究センター センター長

【研究分担者】

門脇 孝： 東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科 特任教授

野田 光彦： 埼玉医科大学 内分泌・糖尿病内科 客員教授

岩本 安彦： 日本糖尿病財団 J-DOIT3 事務局 理事長

大杉 満： 国立国際医療研究センター研究所 糖尿病情報センター センター長

岡崎 由紀子： 東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科 客員研究員

笹子 敬洋： 東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科 助教

(肩書は令和2年3月31日時点)

A. 研究目的

糖尿病の良好な管理により合併症を予防することは、寿命の延長と QOL の維持につながることを期待されるが、合併症予防による医療コスト削減と薬剤費などの医療費のバランスについても検討したうえでの標準治療の策定についての研究は、これまでなされてこなかった。上記を明らかにするためには、まず合併症予防のための有効な治療法を確定し、現在のガイドラインに沿った治療や糖尿病非専門医も含めた一般に普及している治療と比較して、合併症の発症率も含めた様々な臨床情報・医療コスト情報を前向きに追跡できることが望ましいが、そのようなデータベースは海外を含めても存在せず、正確な評価は困難であった。

我々は、厚生労働省の戦略研究の一環として開始となった J-DOIT3 試験において、全国 81 の糖尿病専門施設で 2540 例を 8.5 年間追跡し、ガイドラインより厳格な治療を行なうことによって、心血管イベントを 19%、うち脳血管イベントを 58%、また腎症イベントを 32% 抑制したことを報告し (Lancet Diabetes Endocrinol 5: 951-964, 2017)、また介入終了後の追跡研究を継続中である。すなわち、J-DOIT3 における強化療法は、日常臨床下で実現し得る現在最も合併症抑制に有効な治療法と考えられる。一方で、日本糖尿病学会と共に診療録直結型全国糖尿病データベース事業 J-DREAMS を立ち上げ、全国 46 の糖尿病専門施設において、2018 年末時点で約 45,000

例の糖尿病患者の臨床情報をカバーするデータベースを構築しており (Diabetol Int 8: 375-382, 2017)、これは様々な病態の患者に対して専門医が行ういくつかの典型的治療の合併症抑制に関する効果を評価しうる大規模レジストリである。更に本研究は、現在厚労科研によって実施されている「今後の糖尿病対策と医療提供体制の整備のための研究」と研究者を共通することで緊密な連携を取る体制ができており、同研究では NDB (レセプト情報・特定健診等情報データベース) のデータを用いた全国の糖尿病の診療実態に関する解析に着手している。

過去 10 年以上に及ぶ最適治療の効果を前向きに評価できる J-DOIT3 のデータを解析し、得られた仮説をより多くの症例の最新の状況を横断的・縦断的に評価できる J-DREAMS で検証し、更に非専門施設も含めた全国規模の実態を俯瞰できる NDB のデータへと外挿することで、各々の強みを活かしながらより正確な評価ができるものと期待される。

本研究では 3 年間の間に、J-DREAMS・J-DOIT3 に関するデータ収集を継続しつつ NDB の解析を進め、糖尿病治療や合併症の実態、並びにその費用対効果を明らかにすることを目指す。

B. 研究方法

【J-DOIT3】

厚生労働省の戦略研究の一環として開始となった

臨床試験 J-DOIT3 では、全国 81 の糖尿病専門施設で 2540 例を 8.5 年間追跡し、ガイドラインより厳格な治療を行なうことによって、心血管イベントを 19%、うち脳血管イベントを 58%、また腎症イベントを 32%抑制したことを報告した。すなわち、J-DOIT3 における強化療方は、日常臨床下で実現し得る現在最も合併症抑制に有効な治療法と考えられ、また介入終了後の追跡研究を継続中である。

本研究班においては、介入期間中のデータを用いたサブ解析として、腎症・網膜症の発症抑制に寄与する危険因子や薬剤の同定、厳格な多因子介入が QOL、骨折に与える影響などを明らかにする。

並行して、介入終了後の追跡研究として、2016 年 4 月の開始以降、1 年ごとに調査期間を設けており、そのデータ収集が円滑になされるよう進捗管理、並びに参加施設の環境整備とモニタリングを進める。

【J-DREAMS】

データ入力の日数と労力を減らし、投薬や検査結果などの自動取り込みを行うことで、登録患者数・収集項目・データポイントの増加を容易にし、リアルタイムでの状況把握を行い得るデータベース研究 J-DREAMS である。患者の背景情報や日常臨床の状況は、糖尿病標準診療テンプレートを用いて入力し、ベンダーごとの電子カルテの違いを乗り越えるために SS-MIX2 標準データ格納システムを用いて蓄積され、多目的臨床データ登録システム(MCDRS)を使用してデータ抽出と送信が行われる。

【NDB の整備状況】

NDB の特別抽出データを解析できるように国立国際医療研究センターに解析環境を整備した。なお NDB の特別抽出データの取得、解析環境の整備は、厚生労働省科学研究費補助金研究「「今後の糖尿病対策と医療提供体制の整備のための研究」(研究代表・門脇孝・2017～2019年度)が先行して行っていたものであり、当該研究班と連絡を緊密に取った。

(倫理面への配慮)

J-DOIT3 は日本糖尿病財団で、J-DREAMS はそ

れぞれ研究倫理審査に付され、承認されている。

C. 研究結果

【J-DOIT3】

介入期間中のサブ解析として、腎症の発症には厳格な多因子介入、中でも血糖コントロールが重要である一方、その進展には血圧コントロールが重要であること、骨折のリスクは女性において、FRAX スコアによって予測される一方、ピオグリタゾンの投与によって上昇すること、網膜症の発症を抑制するには血糖コントロール、並びに低血糖の回避が重要であること、QOL を考える上で糖尿病の治療満足度は、厳格な多因子介入により上昇し、中でも血糖コントロールが重要であることが示された。

加えて追跡研究においては、介入研究の主解析結果発表後も、両群の治療目標の設定は殆ど変化していないこと、並びに各危険因子の治療状況として、追跡 3 年目では群間差は縮まりつつあるものの、依然として強化療法群において良好なコントロールがなされていることを明らかにした。更に先行研究の報告を踏まえつつ、より長期の追跡を行なうことの重要性が改めて示唆された。

【J-DREAMS】

2020 年 3 月末で、大学医学部附属病院や地域中核病院を中心に 55 施設、63,000 人以上の登録がある糖尿病データベースである。

本分担研究では、J-DOIT3 の本研究・追跡研究の解析結果や、NDB などとの複数の臨床研究結果、糖尿病データベースとの突合を行うために、多角的に症例データが解析可能であるかを検証した。

糖尿病性腎症・Diabetic Kidney Disease を対象合併症として、横断観察研究、縦断観察研究を行った。J-DREAMS は参加施設・登録症例も増加しており、1 型糖尿病患者も多く含む糖尿病症例データベースである。検査結果だけでなく、症例の背景情報が豊富に収集されていることから横断解析、縦断解析のいずれにも用いることが出来ることが示された。

【NDB の整備状況】

厚労科研・門脇班と緊密に連絡を取り、取得済みの2014年度、2015年度分に加えて令和元年度に、糖尿病に関する特別抽出NDBデータを2016年度、2018年度分を取得した。

D. 考察

【J-DOIT3】

腎症における解析からは、2型糖尿病における腎症の発症予防には、血糖を良好にコントロールすることの重要性が改めて示され、また腎症が進展した症例の進展抑制を考える上では、血圧を良好にコントロールすることの重要性が示された。

骨折の解析からは、女性において2型糖尿病における骨折リスクが、FRAXスコアによって予測されること、またそれとは独立にピオグリタゾンの投与によって上昇することが示された。

網膜症の解析からは、その発症予防には血糖コントロールと共に低血糖の回避が重要であり、厳格かつ安全が血糖コントロールの重要性が示唆された。

QOLの解析からは、厳格な多因子介入が糖尿病治療の満足度を改善させ、特に血糖コントロールが重要であることが明らかとなった。

追跡研究の解析からは、両群共に治療目標には大きな変化がない一方、実際の治療状況としては群間差が縮小しているものの、引き続き強化療法群において良好なコントロールがなされていることが示された。

更に先行研究との比較・考察から、より長期に亘って治療状況やイベント発症率を追跡することの重要性が、改めて示された。

【J-DREAMS】

横断解析1では、多数の1型糖尿病患者を含む糖尿病症例群の解析により、1型糖尿病と2型糖尿病において、腎機能の低下に異なった影響が見られる可能性が強く示唆される結果であった。さらにeGFRの高低という一軸で、相関因子を同定しようとしても雑多な背景病態が解析結果に反映されることが示唆された。

そこで横断解析2では、eGFR低下・UACR正常群と、eGFR維持・UACR上昇群という特徴的な二群を比較した。後者に糖尿病性網膜症合併例、2型糖

尿病が多いことが示唆された。

さらに縦断解析研究では、ベースラインに尿蛋白(微量アルブミン尿)を認めない群で、eGFRが低下するか否かに着目し、その危険因子の同定を試みた。リスク比の計算や、多重ロジスティック解析、さらにその後の層別解析によって、高血圧症、ないし収縮期血圧の上昇がeGFR低下の危険因子であることが判明した。

【NDBの整備状況】

本研究としてNDB特別抽出データを使用するためには、厚労科研「糖尿病の実態把握と環境整備のための研究」(研究代表者・山内敏正・2020年～2022年度予定)と緊密に連絡を取り、かつNDBの利用申請などを適切に修正・許諾を受けて使用する必要がある。

E. 結論

【J-DOIT3】

2型糖尿病に合併した腎症・網膜症といった細小血管症や、有害事象である骨折、並びにQOLについて、どの因子が重要であるかをそれぞれ同定した。また介入終了後4年が経過したが、引き続き各危険因子は良好にコントロールされており、そのイベント発症率を含めて長期的に追跡することの重要性も、改めて示唆された。

【J-DREAMS】

糖尿病腎症・DKDの解析結果を提示した。J-DREAMSは参加施設・登録症例も増加しており、1型糖尿病患者も多く含む糖尿病症例データベースである。検査結果だけでなく、症例の背景情報が豊富に収集されていることから横断解析、縦断解析のいずれにも用いることが出来ることが示された。

【NDBの整備状況】

本研究でNDB特別抽出データを利用する準備を整えている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ishii M, Miyo K, Sugiyama T, Ohsugi M, Ueki K. Development of Patient State Model to Overview Clinical Registry Database. *Stud Health Technol Inform.* 2019;264:1492-1493.
2. Nakashima N, Noda M, Ueki K, et al. Recommended configuration for personal health records by standardized data item sets for diabetes mellitus and associated chronic diseases: A report from Collaborative Initiative by six Japanese Associations. *J Diabetes Investig.* 2019;10(3):868-875.
3. Sasako T, Kadowaki T, Ueki K. ADDITION-Europe: the first decade and beyond. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2019;7(12):891-893.
4. Sugiyama T, Imai K, Ihana-Sugiyama N, et al. Variation in process quality measures of diabetes care by region and institution in Japan during 2015-2016: An observational study of nationwide claims data. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019:107750.
5. Yoshida Y, Kashiwabara K, Hirakawa Y, Tanaka T, Noso S, Ikegami H, Ohsugi M, Ueki K, Mita T, Watada H, Koya D, Mise K, Wada J, Shimizu M, Wada T, Ito Y, Narita I, Kashihara N, Nangaku M, Matsuyama Y. Conditions, pathogenesis, and progression of diabetic kidney disease and early decliner in Japan. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020 Mar;8(1). pii: e000902. doi: 10.1136/bmjdr-2019-000902.

2. 学会発表

1. 植木浩二郎 大規模レジストリーJ-DREAMS がもたらす 1000 万通りの糖尿病治療第 30 回日本医学会総会 2019 中部 シンポジウム 2019 年 4 月 28 日 名古屋市
2. 植木浩二郎 J-DOIT3 介入研究の成果と課題 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会 シンポジウム 2019 年 5 月 24 日 仙台市
3. 植木浩二郎 J-DREAMS にみる日本人 DKD の

- 実態 第 62 回日本腎臓学会年次学術総会 学会主導企画 2019 年 6 月 21 日 名古屋市
4. 植木浩二郎 糖尿病専門医から見た DKD の実態 第 62 回日本腎臓学会年次学術総会 学会主導企画 2019 年 6 月 22 日 名古屋市
5. 植木浩二郎 統合的介入による糖尿病大血管症の抑制効果 第 51 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 シンポジウム 2019 年 7 月 12 日 東京都
6. 植木浩二郎 肥満とがん 第 40 回日本肥満学会 学会主導企画 2019 年 11 月 2 日 東京都
7. 植木浩二郎 糖尿病から見た DKD:その課題 第 39 回医療情報学連合大会・第 20 回日本医療情報学会学術大会 学会共同企画 2019 年 11 月 22 日 千葉市
8. 植木浩二郎 1000 万通りの個別化医療を目指して 第 57 回日本糖尿病学会中国四国地方会特別講演 2019 年 12 月 7 日 徳島市
9. 門脇孝 J-DOIT3-Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular and renal outcomes and mortality in type 2 diabetes International Diabetes Federation 2019 年 12 月 Busan, Korea
10. 門脇孝 Elucidation of roles of insulin resistance and decreased adiponectin action in type 2 diabetes and diabetes complications and development of their therapeutic strategy International Diabetes Federation 2019 年 12 月 Busan, Korea
11. 門脇孝 患者さんの最善の予後を目指すインクレチンを基礎とした糖尿病治療のあり方 2020 年 1 月 第 57 回日本糖尿病学会関東甲信越地方会 横浜市
12. 門脇孝 2 型糖尿病治療の進歩と近未来への展望 第 56 回日本糖尿病学会近畿地方会 2019 年 11 月 大阪
13. 門脇孝 健康寿命を目指す糖尿病治療戦略 第 19 回日本内分泌学会九州支部学術集会 2019

年9月 宮崎

14. 門脇孝 日本人 2 型糖尿病の体質、薬剤反応性の体質、合併症の体質 2019 年 9 月 第 69 回日本体質医学会総会 下関

15. 門脇孝 ゲノム・臨床情報ビッグデータを活用した日本発精密医療の実現に向けて 2019 年 8 月 第 36 回和漢医薬学会学術大会 富山

16. 門脇孝 型糖尿病の病態と予防・治療の最新知見 第 60 回日本人間ドック学会学術大会 2019 年 7 月 岡山

17. 門脇 2 型糖尿病治療に新たな歴史を刻む ～腎・心血管からみた最新知見のレビューと解釈～ 第 62 回日本腎臓学会学術総会 2019 年 6 月 名古屋

18. 門脇孝 2 型糖尿病治療に新たな歴史を刻む～健康寿命からみた最新知見のレビューと解釈～ 第 19 回日本抗加齢医学会総会 2019 年 6 月 横浜

19. 門脇孝 2 型糖尿病治療の現状と将来展望 2019 年 5 月 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会 仙台

20. 門脇孝 欧米との対比と今後の糖尿病診療 2019 年 5 月 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会 仙台

21. 門脇 J-DOIT3 から学ぶ 2 型糖尿病の治療戦略 - 週 1 回投与の GLP-1 受容体作動薬を含め - 2019 年 4 月 第 30 回日本医学会総会 2019 中部名古屋

22. 岡崎由希子, 他 J-DOIT3 の成果を実臨床に活かす 細小血管合併症 2019 年 5 月 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会 仙台市

23. 笹子敬洋, 他 2 型糖尿病に合併した骨折リスクの予測因子と治療による影響の検討: J-DOIT3 試験の有害事象データから 2019 年 5 月 第 92 回日本内分泌学会学術総会 仙台市

24. 笹子敬洋, 他 2 型糖尿病に対する厳格な多因子介入と心血管イベント 2019 年 9 月 第 34 回日本糖尿病合併症学会 大阪

25. 笹子敬洋 現場に近い立場からみた臨床試験 J-DOIT3 2019 年 11 月 第 40 回日本肥満学会・第 37 回日本肥満症治療学会 東京

26. 笹子敬洋 2 型糖尿病に対する厳格な多因子介入の重要性 2019 年 12 月 第 4 回日本糖尿病・生活習慣病ヒューマンデータ学会 新潟

27. 笹子敬洋, 他 2 型糖尿病における生活習慣改善の重要性: J-DOIT3 試験の結果から 2020 年 1 月 第 23 回日本病態栄養学会年次学術集会 京都

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

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

大規模レジストリ・大規模臨床試験の分析による合併症予防に有効な標準糖尿病診療

の構築のための研究

1. J-DOIT3

研究代表者	植木 浩二郎	国立国際医療研究センター研究所糖尿病研究センター
研究分担者	門脇 孝	東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科
	野田 光彦	埼玉医科大学 内分泌・糖尿病内科
	岩本 安彦	日本糖尿病財団 J-DOIT3事務局
	岡崎 由希子	東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科
	笹子 敬洋	東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科

研究要旨

J-DOIT3 (Japan Diabetes Optimal Treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular diseases) は厚生労働省の戦略研究の一環として開始となった臨床試験である。全国81の糖尿病専門施設で2540例を8.5年間追跡した結果、ガイドラインより厳格な多因子介入を行なうことによって、心血管イベントを19%、うち脳血管イベントを58%、また腎症イベントを32%抑制したことを報告した。加えて介入終了後の追跡研究を継続中である。

本分担研究では介入期間中のサブ解析として、腎症の発症には厳格な多因子介入、中でも血糖コントロールが重要である一方、その進展には血圧コントロールが重要であること、骨折のリスクは女性において、FRAXスコアによって予測される一方、ピオグリタゾンの投与によって上昇すること、網膜症の発症を抑制するには血糖コントロール、並びに低血糖の回避が重要であること、QOLを考える上で糖尿病の治療満足度は、厳格な多因子介入により上昇し、中でも血糖コントロールが重要であることが示された。加えて追跡研究のデータ収集と解析を進め、介入研究の主解析結果発表後も、両群の治療目標の設定は殆ど変化していないこと、並びに各危険因子の治療状況として、追跡3年目では群間差は縮まりつつあるものの、依然として強化療法群において良好なコントロールがなされていることを明らかにした。更に先行研究の報告を踏まえつつ、より長期の追跡を行なうことの重要性が示唆された。

このような糖尿病専門施設において臨床試験の形でなされてきた過去 10 年に及ぶ治療が、合併症や有害事象に及ぼす効果を評価することで、最適な 2 型糖尿病治療を考える上で、日常臨床に直結する多くのエビデンスと、本厚労科研で扱う他のデータベースでの検証に値する仮説が得られたものと考えている。

A. 研究目的

糖尿病の良好な管理により合併症を予防することは、寿命の延長と QOL の維持につながることを期待されるが、その医療費とのバランスについても検討したうえでの標準治療の策定についての研究は、これまでなされてこなかった。これを明らかにするためには、まず合併症予防のための有効な治療法を確定させる必要がある。

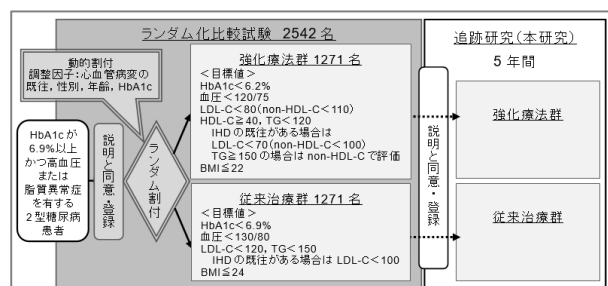
糖尿病専門施設における臨床試験においては、糖尿病の各種血管合併症の発現頻度や、その危険因子の治療状況、或いは薬剤の処方状況について、長年に亘るデータの集積がなされており、その詳細を解析することで、新たなエビデンスや、検証すべき仮説を得ることを目指す。

B. 研究方法

我々はこれまで、厚生労働省の戦略研究の一環として開始となった臨床試験 J-DOIT3 (Japan Diabetes Optimal Treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular diseases) を進めてきた。この臨床試験では、全国 81 の糖尿病専門施設で 2540 例を 8.5 年間追跡し、ガイドラインより厳格な治療を行なうことにより、心血管イベントを 19%、うち脳血管イベントを 58%、また腎症イベントを 32% 抑制したことを報告した (Lancet Diabetes Endocrinol 5: 951-964, 2017)。すなわち、J-DOIT3 における強化療法の、日常臨床下で実現し得る現在最も合併症抑制に有効な治療法と考えられ、また介入終了後の追跡研究を継続中である。

本研究班においては、介入期間中のデータを用いたサブ解析を、研究協力者である生物統計家 (中央大学・大橋靖雄) と共に進める。具体的には、脳卒中・腎症・網膜症の発症抑制に寄与する危険因子や薬剤の同定、糖尿病治療薬と低血糖の関連や低血糖が合併症発症の及ぼす影響の解析、厳格な多因子介入が QOL、認知機能、骨折などの有害事象に与える影響などを明らかにする予定であり、特に腎症、網膜症、QOL、骨折についての解析を先行させる方針とした。

並行して、介入終了後の追跡研究として、2016 年 4 月の開始以降、1 年ごとに調査期間を設けており、2019 年 4-6 月に 3 年目調査、2020 年 1-6 月に 4 年目調査、2021 年 1-6 月に 5 年目調査を行なう。これらのデータ収集が円滑になされるよう進捗管理、並びに参加施設の環境整備とモニタリングを進める。



(倫理的配慮)

本 J-DOIT3 研究については、財団法人日本糖尿病財団が設置する中央倫理委員会にて承認を受け

ている。

C. 研究結果

【1. J-DOIT3 介入研究のサブ解析】

1 年目に予定した腎症・骨折・網膜症・QOL の解析はほぼ完了しており、以下のような知見を得るとともに、論文投稿中、ないしその準備中である。

(1) 腎症の発症に影響を及ぼす治療・危険因子の同定

副次評価項目に含まれる腎症イベントが、強化療法によって 32% 有意に抑制されたことは、既に主解析論文において報告済みであるが、腎症の発症や進展を防ぐことは、透析導入を減らすという観点からも重要であり、その詳細について解析を加えた。まず登録時の背景について、推算糸球体濾過量 (eGFR) は両群共に平均 82 mL/min/1.73m² と保たれており、腎症 2 期相当以上 (尿中アルブミン 30mg/g・Cr 以上) であったのは 4 分の 1 未満の症例にとどまっていた。初発イベントの内訳は、正常から微量アルブミン尿への移行が従来治療群で 197 例、強化療法群で 139 例、微量から顕性アルブミン尿への移行が従来治療群で 38 例、強化療法群で 31 例、クレアチニンの倍化が従来治療群で 22 例、強化療法群で 11 例であった。すなわち腎症の発症 (微量アルブミン尿への移行) が腎症イベントの多くを占めたが、これは登録時に腎症が進行した症例が少なかったことを反映したものと考えられた。

登録時の背景を説明変数とした Cox 回帰分析を行なうと、群別が有意な変数として残り、腎症イベントは引き続き強化療法群によって有意に抑制された。それとは独立に年齢 (60 歳以上)、HbA1c (8.9% 以上)、喫煙歴 (あり)、中性脂肪 (150mg/dL 以上)、eGFR (60mL/min/1.73m² 未満) も、腎症イベントの有意な危険因子であった。加えて治療内容を反映するため介入 1 年時点での説明変数を用いた Cox 回帰分析を行なったところ、引き続き群別は有意であったが、それとは独立に 1 年時点での HbA1c が有意な変数として残り、HbA1c が上昇するほど腎症イベント (主に腎症の発症) が増加するという結果であった。

一方 eGFR の変化率については両群共に概ね 1.5mL/min/1.73m²/年程度と緩徐な低下であった。登録時に腎症が進展していた症例、すなわち eGFR 60mL/min/1.73m² 未満であった症例に絞って、介入 1 年時点での説明変数を用いた Cox 回帰分析を行なったところ、群別は有意な変数とはならなかったが、血圧が有意なものとして残り、収縮期血圧が上昇するほど eGFR の低下が早まるという結果であった。

加えて最近では、その後の腎機能の低下を予測する指標として eGFR slope、すなわち eGFR の初期変化が注目されており、本研究においてもその解析を行なった。主解析における観察期間は中央値 8.5 年と長期に及んでおり、eGFR slope の評価は介入開始後 3 年までで行なった。登録時の背景因子を含む混合モデル解析を行なったところ、eGFR slope は従来治療群において -1.84mL/min/1.73m²/年と有意に低下した一方、強化療法群においても -1.98mL/min/1.73m²/年と有意に低下し、明らかな群間差は認めなかった。登録時に腎症が進展していた症例、すなわち eGFR 60mL/min/1.73m² 未満であった症例に絞ると、eGFR slope は従来治療群において -1.11mL/min/1.73m²/年と有意に低下した一方、強化療法群においても 0.02mL/min/1.73m²/年と明らかな低下を認めず、群間差も有意であった。

(2) 骨折の発症に影響を及ぼす治療・危険因子の同定

介入研究の強化療法群では、有害事象のうち骨折の発症が、統計学的に有意ではないもののやや多く(強化療法群 143 例、従来治療群 125 例)、その詳細について解析を加えた。

まず両群の累積発症率を解析したが、有意な差が見られなかった。女性の発症率は男性と比較して約 2 倍であったが、やはり男女いずれにおいても群間差は見られなかった。登録時背景や介入期間中の治療内容を加味して Cox 回帰分析を行なったところ、男性の骨折リスクは強化療法群で上昇しなかったものの、喫煙歴により有意に上昇した。一方女性におけるリスクも強化療法で上昇しなかったが、登録時の FRAX スコア

[%/10 年]と正に相関し、これとは独立に介入 1 年時点のピオグリタゾン投与によっても上昇した。

このことから J-DOIT3 の強化療法は、有害事象として骨折の増加を伴わなかった。2 型糖尿病における骨折リスクは、男性では喫煙歴が予測因子となった一方、女性においては FRAX スコアによって予測され、それとは独立にピオグリタゾン投与によっても上昇した。

加えて女性における FRAX スコアに閾値が存在するかの検討を行なった。FRAX スコアは本来は主な骨粗鬆症性骨折(上腕、前腕、脊椎圧迫、大腿骨近位部)の発症頻度を予測するスコアであるが、本研究においても FRAX スコアが上昇するほど主な骨粗鬆症性骨折のリスクも、概ね直線状に上昇した。一方でその他の骨折のリスクは FRAX スコアが 20%/10 年まではほぼ横ばいで、それを超えると上昇することが明らかとなった。

(3) 網膜症の発症に影響を及ぼす治療・危険因子の同定

副次評価項目に含まれる網膜症イベントが、強化療法によって 14%有意に抑制されたことは、既に主解析論文において報告済みであるが、その詳細について解析を加えた。

登録時の背景に加え、介入 1 年時点での治療状況を加味した Cox 回帰分析を行なった。その結果登録時の背景因子として有意となった説明変数は、BMI、罹病期間、収縮期血圧、マイクロないしマクロアルブミン尿であった。罹病期間が長い(10 年以上)、収縮期血圧が高い(130mmHg 以上)、マイクロないしマクロアルブミン尿あり(30mg/g・Cr 以上)すなわち腎症合併例で、いずれも網膜症のリスクは上昇した。一方で BMI については、寧ろ 25 未満でリスクが上昇していた。これらの登録時の背景とは独立に、介入 1 年時点での HbA1c が 1%上昇するほど、網膜症の発症は 31%増加した。

網膜症については低血糖との関連も考えられているが、有害事象として報告された低血糖の有無別で解析を行なうと、中央値 8.5 年の介入期間中に低血糖の報告がなかった症例に比べて、1 度でも低血糖を起こした症例では、網膜症イベントのリスクが 33%上昇し

ていた。

(4) QOL に影響を及ぼす治療の同定

介入研究の強化療法群においては、血糖・血圧・脂質・体重に対し従来治療群よりも厳格な目標値を目指した生活習慣、薬物療法の強化が行われた。治療の強化により、強化療法群での治療全般に対する不満、糖尿病治療に対する負担感等が増す懸念があったため、我々は複数の Quality of Life(QOL)調査を行った。

DTSQ(Diabetes treatment satisfaction questionnaire)は、糖尿病治療満足度を測定する質問票であり、試験終了時に施行された。治療満足度に関する6項目中5項目において、強化療法で有意に満足度が高かった。また、DTSQの点数に影響する因子をしたところ、強化療法群でも従来治療群でも、HbA1cの改善が満足度の上昇に影響することが分かった。一方血圧の低下、脂質値の低下、BMIの低下と満足度には相関は認めなかった。PAID(Problem Area in Diabetes Survey)は糖尿病による負担感を測定する質問票であり、試験開始時、1年後、3年後、終了時に施行された。強化療法群は従来治療群と比べて悪化していなかった。また、PAIDの点数と有意に相関する因子として、性、登録時のスコア、年齢、HbA1cの低下、が挙げられた。

【2. J-DOIT3 追跡研究の進捗管理】

J-DOIT3 追跡研究は2016年4月から開始となり、全国75の糖尿病専門施設で、介入期間中の死亡・脱落などを除き、同意の得られた1730例が登録された。2019年度末時点でちょうど3年が経過したが、予定通り進捗管理などを進め、現時点ではつつがなくデータ収集がなされている。

本研究助成開始時は3年目の調査期間(平成31年1月1日から令和元年6月30日までの半年間)に入っており、引き続き3年目の定期調査を継続し、危険因子の治療状況や投薬内容、及び各評価項目に該当するイベントの有無などについて、EDC上で各参加施設から情報を収集した。また各症例における調

査実施の有無の確認、調査項目の入力の促進、並びに入力されたデータのクリーニングを進めた。

並行して収集済みのデータについて、クリーニングを進めた上で解析を行なった。追跡研究における治療目標は患者と主治医の間で、研究登録時に加え、主解析結果発表時に再度決めることとなっている。今回主解析結果発表時の目標設定状況を解析したが、平均目標 HbA1c は従来治療群と強化療法群で各々6.9%、6.5%、平均目標血圧は130/80mmHg、122/76mmHg、平均目標 LDL-コレステロールは118mg/dL、84mg/dLであり、研究登録時から殆ど変化が見られなかった。

実際の治療状況についても解析を加えたところ、2年目の定期調査においては、平均 HbA1c は従来治療群と強化療法群で各々7.4%、7.1%、平均血圧132/74mmHg、129/72mmHg、平均 LDL-コレステロール98mg/dL、84mg/dLであった。加えて3年目の定期調査についても解析を行ない、平均 HbA1c は従来治療群と強化療法群で各々7.4%、7.2%、平均血圧133/74mmHg、131/72mmHg、平均 LDL-コレステロール98mg/dL、85mg/dLであった。

このような進捗管理は、各参加施設と緊密に連携をとりながら進めている。施設からの問い合わせにも適宜回答しており、特に大きな問題となる事象は生じていない。

J-DOIT3 のような2型糖尿病に対する多因子介入の効果を検証する臨床試験は殆ど行なわれてこなかったが、数少ない先行研究として、2型糖尿病と新規に診断された症例に対する多因子介入の効果を検証する臨床試験 ADDITION-Europe が挙げられる。その介入終了後追跡研究の結果発表を受け、先行研究との比較、並びに J-DOIT3 追跡研究の意義について考察を加え、論文として発表した(Lancet Diabetes Endocrinol 7(12): 891-893, December 2019)。ADDITION-Europe における5年間の多因子介入は、有意ではないながら血管合併症を17%抑制し、介入終了後更に5年間追跡した時点でも、やはり有意ではないながら13%の血管合併症抑制効果が引き続き認

められた。また 2000 年代に入って開始となった ADDITION-Europe では、主に 1980 年代に開始となった UKPDS や 1990 年代に開始となった Steno-2 研究よりも、各危険因子の治療状況が改善し、血管合併症の発症率が低下していることが示唆された。

D. 考察

[1. J-DOIT3 介入研究のサブ解析]

2 型糖尿病において、腎症の発症や進展を防ぐことは、透析導入を減らすという観点からも極めて重要である。今回我々が行なった J-DOIT3 介入試験のサブ解析の結果から、主に腎症の発症から成る腎症イベントの抑制には、血糖・血圧・脂質を中心とした強化療法が有効であることが示され、また主に血糖コントロールも重要であることが明らかとなった。

心筋梗塞・脳卒中などの大血管症の発症には、糖尿病のみならず、高血圧症や脂質異常症など様々な要因が考えられる一方、腎症を含む細小血管症は、糖尿病以外の影響は少ないものとされてきた。我々の今回の結果から、2 型糖尿病における腎症の発症予防には血糖を良好にコントロールすることの重要性が、改めて示されたものと考えられる。

一方で腎機能の指標である eGFR については、全体としては概ね 1.5mL/min/1.73m²/年程度と緩徐な低下を示し、従来治療群と強化療法群との間で明らかな差を認めなかった。登録時に eGFR が 60 mL/min/1.73m² を切ったような症例に限ると、強化療法の方が eGFR の低下幅はやや小さかったものの、やはり有意な差は見られず、また収縮期血圧が低いほど、eGFR の低下幅は小さいことが示された。すなわち腎症が進展した症例においては、血圧を良好にコントロールすることが、進展抑制を考える上で重要であることが示された。

これらは Cox 回帰分析による解析結果であるが、説明変数として登録時背景のみならず、介入 1 年時点での危険因子のコントロール状況を含めており、試験治療の効果をより反映した結果が得られているものと考えている。

加えて介入開始後 3 年間の eGFR の変化、すなわち eGFR slope について解析を行なったところ、全体としては群間差は見られなかったものの、登録時に eGFR 60mL/min/1.73m² 未満であった症例においては、従来治療群で eGFR が年 1mL/min/1.73m²/年程度低下した一方、強化療法群では殆ど低下しないという結果であった。このことから多因子介入による腎症の進展抑制効果が比較的短期的には認められることが明らかとなった。これらは混合モデルを用いた、個人差も考慮した解析結果である。

今後の課題としては、腎症の発症・進展予防を考える上で、血糖や血圧をはじめとする危険因子を、どこまで改善させることで、どの程度の効果が得られるかを明らかにする必要があるものと考えられる。そのような解析を行なうことで、HbA1c や血圧などの目標値を、腎症予防の観点から設定することが可能となるものと期待される。

次に骨折に関しては、強化療法群における有意な発症率の上昇は見られなかった。本研究においては、より厳格な目標値に向けた多因子介入が、重症低血糖を増加させないことは示してきたが、加えて骨折の観点からも安全性が確かめられたものと考えられる。

骨折は 2 型糖尿病における合併症であると考えられている一方、その高リスク者をどのように同定するかは依然として課題であった。また FRAX スコアは一般住民における骨粗鬆症性骨折のリスクを予測するツールとして開発されたが、2 型糖尿病症例における有用性は必ずしも確立されていなかった。

今回の我々の解析により、女性では 2 型糖尿病を合併していても、FRAX スコアが骨折の発症率を予測できることが明らかとなり、それとは独立にピオグリタゾンの投与がリスクを上昇させることも明らかとなった。糖尿病の治療薬を選択する上で、血糖コントロール改善に伴う利益と、有害事象による不利益のバランスをよく検討する必要があるが、2 型糖尿病の女性に対してピオグリタゾンを投与する上で、FRAX スコアによる骨折リスクの予測が有用なツールとなることが期待される。

これまでも複数の臨床試験において、骨折に関す

るサブ解析がなされてきたが、登録時点での骨折リスクを定量し、かつ介入期間中の試験治療の影響を検討した研究は、検索しえた範囲では本研究が初めてである。

一方で男性においては、喫煙歴のみが危険因子として同定された一方、FRAX スコアは有意な説明変数とはならず、その後の骨折発症リスクをいかに定量するかが、今後の課題と考えられた。

続いて網膜症についても解析を行なった。網膜症イベントの発症は、罹病期間が長い症例、収縮期血圧が高い症例、腎症合併例、並びに BMI が高くない症例で、リスクが上昇していた。このうち BMI について、インスリン分泌低下例では摂取した栄養素の同化が進まず、肥満になりづらいことが考えられるが、そのような症例ではインスリン作用が不足しやすく、結果として網膜症の発症・増悪に至る機序が想定された。これらの背景因子とは独立に、介入 1 年時点での HbA1c が 1% 上昇するごとに、網膜症の発症が 31% 増加し、腎症と同様に細小血管症である網膜症の発症には、血糖コントロールが重要であることが改めて示された。一方で網膜症のリスクは、低血糖ありの症例で 33% 上昇したことから、網膜症予防の観点からも、安全かつ良好な血糖コントロールの重要性が示唆される結果であった。

今後の課題として、HbA1c が低いほど網膜症のリスクが下がるのか、或いは一定の閾値があるのかは、重要な点と考えられる。これにより網膜症予防の観点から、HbA1c の目標値を設定することにつながるものと期待される。またそもそも低血糖を起こしやすい症例の特徴や、治療内容と低血糖のリスクの関連を明らかにすることも重要である。これにより、より安全に良好な血糖コントロールを実現しやすくなることが期待される。

最後に QOL の解析では、DTSQ と PAID のサブ解析により、HbA1c の改善は患者の良好な QOL に重要であることが示唆された。血糖の良好なコントロールは、時に頻回の注射や低血糖などにより、QOL を損ねる可能性が指摘されてきたが、本研究においては、QOL を保ったまま厳格な目標に向けた多因子介入を行なう

ことが可能であることが示されたものと考えられる。今後の課題として、QOL の改善が合併症の抑制に因るものなのか、そうでないかを、更に明らかにしたい。

【2. J-DOIT3 追跡研究の進捗管理】

本研究においては、2016 年 3 月の介入期間終了後は、被験者と主治医の間で個別に治療目標を設定することとし、2017 年 9 月の主解析結果発表後に、改めてその再設定を行なうことと定めていた。介入期間終了時点で、従来治療群での平均目標値は、HbA1c 6.9%、血圧 130/80mmHg、LDL-コレステロール 119mg/dL と、介入期間中とほぼ同様であった。一方強化療法群での平均目標値は、HbA1c 6.4% (介入期間中 6.2%)、血圧 122/76mmHg (同 120/75mmHg)、LDL-コレステロール 86mg/dL (同 80mg/dL) と、介入期間中より上昇していた。目標を緩めたのは、血圧については 18.4%、LDL-コレステロールについては 16.9% であったのに対し、HbA1c については 31.5% であり、HbA1c 6.2% 未満という厳格な目標に向けた糖尿病治療を継続することの難しさを示唆している可能性が考えられた。

主解析結果の公表後に、その内容を説明した上で目標値の再設定を行なったが、その平均値や緩めた割合は、従来治療群・強化療法群共にほぼ介入期間終了時点と同様であった。結果的に両群の目標値には一定の差が保たれる形となり、これに沿った治療が実際に今後も継続されるかどうかは、追跡研究を進める上で重要なポイントと考えられる。

実際に今回、追跡 2 年目、及び 3 年目の治療状況を解析し、徐々に群間差は縮まりつつあるが、依然強化療法群において、より良好なコントロールが継続されていることが明らかとなった。

2019 年に介入終了後追跡研究の結果が発表された ADDITION-Europe においては、各危険因子の群間差が小さく、特に HbA1c においては 0.1% の差しかなかった。にも拘らず強化療法は、主要評価項目を有意でないながら 17% 抑制し、その後追跡期間に入ると各危険因子の群間差はほぼ消失したが、それでも強

化療は主要評価項目を引き続き 13%抑制した。本研究においては、介入期間中の HbA1c の群間差は ADDITION-Europe よりも大きく、これがそのまま持続するようであれば、介入期間中の強化療法による治療効果がより長期的に持続する、ないし介入期間中に見られなかった効果が顕在化することも期待される。

加えて過去の臨床試験間の比較から、おそらく糖尿病診療の進歩により、2 型糖尿病における血管合併症の発症率が、かなり低下してきたことが示唆されている。2000 年代半ばから開始となった本研究においては、介入期間中の血管合併症の発症や死亡が先行研究よりも低率であったが、より長期的にどの程度低く抑えられるかは大変興味深い点であり、これを是非明らかにしていきたい。

E. 結論

介入期間中のサブ解析から、腎症の発症には厳格な多因子介入、中でも血糖コントロールが重要である一方、その進展には血圧コントロールが重要であること、骨折のリスクは女性において、FRAX スコアによって予測される一方、ピオグリタゾン投与によって上昇すること、網膜症の発症を抑制するには血糖コントロール、並びに低血糖の回避が重要であること、QOL を考える上で糖尿病の治療満足度は、厳格な多因子介入により上昇し、中でも血糖コントロールが重要であることが示された。

加えて追跡研究の解析から、介入研究の主解析結果発表後も、両群の治療目標の設定は殆ど変化していないこと、並びに各危険因子の治療状況として、追跡 3 年目では群間差は縮まりつつあるものの、依然として強化療法群において良好なコントロールがなされていることが明らかとなった。更に先行研究の報告を踏まえつつ、より長期の追跡を行なうことの重要性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Sasako T, Kadowaki T, Ueki K. ADDITION-

Europe: the first decade and beyond. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7(12): 891-893, 2019.

2. Nakashima N, Noda M, Ueki K, et al. Recommended configuration for personal health records by standardized data item sets for diabetes mellitus and associated chronic diseases: A report from Collaborative Initiative by six Japanese Associations. *J Diabetes Investig.* 2019;10(3):868-875.

2. 学会発表

1. 植木浩二郎 J-DOIT3 介入研究の成果と課題 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会 シンポジウム 2019 年 5 月 24 日 仙台市

2. 植木浩二郎 糖尿病専門医から見た DKD の実態 第 62 回日本腎臓学会年次学術総会 学会主導企画 2019 年 6 月 22 日 名古屋市

3. 植木浩二郎 統合的介入による糖尿病大血管症の抑制効果 第 51 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 シンポジウム 2019 年 7 月 12 日 東京都

4. 植木浩二郎 肥満とがん 第 40 回日本肥満学会 学会主導企画 2019 年 11 月 2 日 東京都

5. 植木浩二郎 1000 万通りの個別化医療を目指して 第 57 回日本糖尿病学会中国四国地方会 特別講演 2019 年 12 月 7 日 徳島市

6. 門脇孝 J-DOIT3-Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular and renal outcomes and mortality in type 2 diabetes International Diabetes Federation 2019 年 12 月 Busan, Korea

7. 門脇孝 Elucidation of roles of insulin resistance and decreased adiponectin action in type 2 diabetes and diabetes complications and development of their therapeutic strategy International Diabetes Federation 2019 年 12 月 Busan, Korea

8. 門脇孝 患者さんの最善の予後を目指すインクレチンを基礎とした糖尿病治療のあり方 2020 年 1 月 第 57 回日本糖尿病学会関東甲信越地方会 横浜市

9. 門脇孝 2 型糖尿病治療の進歩と近未来への展望 第 56 回日本糖尿病学会近畿地方会 2019 年 11 月 大阪
10. 門脇孝 健康寿命を目指す糖尿病治療戦略 第 19 回日本内分泌学会九州支部学術集会 2019 年 9 月 宮崎
11. 門脇孝 日本人 2 型糖尿病の体質、薬剤反応性の体質、合併症の体質 2019 年 9 月 第 69 回日本体質医学会総会 下関
12. 門脇孝 ゲノム・臨床情報ビッグデータを活用した日本発精密医療の実現に向けて 2019 年 8 月 第 36 回和漢医薬学会学術大会 富山
13. 門脇孝 型糖尿病の病態と予防・治療の最新知見 第 60 回日本人間ドック学会学術大会 2019 年 7 月 岡山
14. 門脇 2 型糖尿病治療に新たな歴史を刻む ～腎・心血管からみた最新知見のレビューと解釈～ 第 62 回日本腎臓学会学術総会 2019 年 6 月 名古屋
15. 門脇孝 2 型糖尿病治療に新たな歴史を刻む～健康寿命からみた最新知見のレビューと解釈～ 第 19 回日本抗加齢医学会総会 2019 年 6 月 横浜
16. 門脇孝 2 型糖尿病治療の現状と将来展望 2019 年 5 月 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会 仙台
17. 門脇孝 欧米との対比と今後の糖尿病診療 2019 年 5 月 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会 仙台
18. 門脇 J-DOIT3 から学ぶ 2 型糖尿病の治療戦略 - 週 1 回投与の GLP-1 受容体作動薬を含め - 2019 年 4 月 第 30 回日本医学会総会 2019 中部名古屋
19. 岡崎由希子, 他 J-DOIT3 の成果を実臨床に活かす 細小血管合併症 2019 年 5 月 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会 仙台市
20. 笹子敬洋, 他 2 型糖尿病に合併した骨折リスクの予測因子と治療による影響の検討: J-DOIT3 試験の有害事象データから 2019 年 5 月 第 92 回日本

内分泌学会学術総会 仙台市

21. 笹子敬洋, 他 2 型糖尿病に対する厳格な多因子介入と心血管イベント 2019 年 9 月 第 34 回日本糖尿病合併症学会 大阪
22. 笹子敬洋 現場に近い立場からみた臨床試験 J-DOIT3 2019 年 11 月 第 40 回日本肥満学会・第 37 回日本肥満症治療学会 東京
23. 笹子敬洋 2 型糖尿病に対する厳格な多因子介入の重要性 2019 年 12 月 第 4 回日本糖尿病・生活習慣病ヒューマンデータ学会 新潟
24. 笹子敬洋, 他 2 型糖尿病における生活習慣改善の重要性: J-DOIT3 試験の結果から 2020 年 1 月 第 23 回日本病態栄養学会年次学術集会 京都

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 参考文献

- 1) J-DOIT3 介入研究のデザインペーパー: Ueki K, Sasako T, Kato M, Okazaki Y, Okahata S, Katsuyama H, Haraguchi M, Morita A, Ohashi K, Hara K, Morise A, Izumi K, Ohashi Y, Noda M, Kadowaki T, the J-DOIT3 Study Group. Design of and rationale for the Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular diseases (J-DOIT3): a multicenter, open-label, randomized, parallel-group trial. *BMJ Open Diabetes Res Care* 4(1), e000123, 2016.
- 2) J-DOIT3 介入研究の主解析結果: Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Kato M, Okahata S, Katsuyama H, Haraguchi M, Morita A, Ohashi K, Hara K, Morise A, Izumi K, Ishizuka N, Ohashi Y, Noda M, Kadowaki T, the J-DOIT3 Study Group. Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised

controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5(12):
951-964, 2017.

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

大規模レジストリ・大規模臨床試験の分析による合併症予防に有効な標準糖尿病診療

の構築のための研究

2. J-DREAMS

研究代表者 植木 浩二郎 国立国際医療研究センター研究所 糖尿病研究センター
研究分担者 大杉 満 国立国際医療研究センター研究所 糖尿病情報センター

研究要旨

2014年から準備・開始された診療録直結型全国糖尿病データベース・J-DREAMSは2020年3月末で、大学医学部附属病院や地域中核病院を中心に55施設、63,000人以上の登録がある糖尿病データベースである。

本分担研究では、J-DOIT3の本研究・追跡研究の解析結果や、NDBなどとの複数の臨床研究結果、糖尿病データベースとの突合を行うために、多角的に症例データが解析可能であることを検証した。

糖尿病性腎症・Diabetic Kidney Disease を対象合併症として、横断観察研究、縦断観察研究を行った。J-DREAMS は参加施設・登録症例も増加しており、1型糖尿病患者も多く含む糖尿病症例データベースである。検査結果だけでなく、症例の背景情報が豊富に収集されていることから横断解析、縦断解析のいずれにも用いることが出来ることが示された。

これらの解析を行った経験を元に J-DREAMS をさらに拡充し、データ解析を容易たらしめるべく洗練させることにより、複数の臨床研究結果、糖尿病データベースとの突合を行い得ると考える。

A. 研究目的

糖尿病の診療実態や合併症の状況を定期的に把握することは、現在の診療状況を評価・分析するために必須と考えられる。さらには診療状況や合併症発症の状況把握を経時的・縦断的に行うことで、より問題点の把握が容易になり、改善の求められる点や、さらなる研究が必要な分野が浮かび上がる。つまりは糖尿病診療の実態調査による基礎データを適切にかつ、定期的に取得しておくことは、合併症抑制などアウトカム改善のためによりよい診療指針を決定するために必須である。入力に要する時間や労力の手間、データを収集・分析するなどデータベース研究につきものの障壁を克服する糖尿病診療データベースが求められている。

果などの自動取り込みを行うことで、登録患者数・収集項目・データポイントの増加を容易にし、リアルタイムでの状況把握を行い得るデータベース研究が企画された。国立国際医療研究センター(NCGM)が日本糖尿病学会と共同でおこなっている、Japan Diabetic comprehensive database project based on an Advanced electronic Medical record System: J-DREAMS である。患者の背景情報や日常臨床の状況は、糖尿病標準診療テンプレートを用いて入力し、ベンダーごとの電子カルテの違いを乗り越えるためにSS-MIX2 標準データ格納システムを用いて蓄積され、多目的臨床データ登録システム(MCDRS)を使用してデータ抽出と送信が行われる。

B. 研究方法

データ入力の時間と労力を減らし、投薬や検査結

(倫理的配慮)

J-DREAMS 研究に関しては、国立国際医療研

究センターで倫理承認を受けている。

C. 研究結果

1) 参加施設、症例登録状況

2020年3月末時点で大学医学部附属病院や地域中核病院を中心55施設の参加があり、2016年初頭のデータ入力開始から63,000人を超える症例登録があった。

参加施設に関しては、ホームページで最新の情報を公開している (<http://jdreams.jp/institutions/>)。

2) 合併症に関する解析

研究全体として、J-DOIT3の結果に基づき、J-DREAMSでの治療状況や併存疾患のデータを用いて多種類のデータベースを突合させて最近の糖尿病合併症の発症率を推計し、今後の予測を行う計画である。本研究のJ-DREAMS分担では、糖尿病性腎症・Diabetic Kidney Diseaseの実態解析を行った。

2-1) 横断解析研究1

約36,000人のデータを用いた、横断解析研究の結果を示す。

表1は、観察時のeGFR(ml/min/1.73/m²)が60以上ないし未満に分け、基本的背景因子を要約したものである。

eGFRが60未満の群は、当然予測されることであるが、年齢が高く、罹病期間も長く、尿アルブミンの平均値(アルブミン/クレアチニン比 UACR)が高く、糖尿病網膜症と高血圧症の合併率が高かった。女性と、1型糖尿病が占める割合は逆に低くなっている。HbA1cが低くなっているのは、腎機能が低下した患者で様々な理由から同様の減少が見られており、因果の逆転を見ている可能性が高いと推測している。このようにeGFRを指標に、腎機能低下例の背景情報をまとめると、糖尿病患者においては腎機能低下の理由が単純ではなく、合併症などの危険因子が多様であるだけでなく、腎機能低下に至る病態が多様であることを示唆していると考えられる。

表1:基本要約統計表

全集団・横断観察・eGFR<60と関連する因子
(アルブミン尿の有無にかかわらず)

	観察時 eGFR60以上	観察時 eGFR60未満	p値*
人数 (人)	23629	11532	
年齢 (年)	60.8 ± 14.3	70.5 ± 10.8	<0.0001
罹病期間 (年)	12.3 ± 15.0	17.2 ± 11.2	<0.0001
女性 (%)	10356/23629 (43.8%)	4425/11532 (38.4%)	<0.001
BMI (kg/m ²)	24.90 ± 4.98	24.86 ± 4.34	0.0198
GFR (ml/min/1.73m ²)	82.8 ± 18.5	44.0 ± 13.5	<0.001
HbA1c (%)	7.34 ± 1.28	7.17 ± 1.08	<0.0001
UACR (mg/g Cre)	88.4 ± 340.7	252.3 ± 750.8	<0.0001
1型糖尿病 (人)	2058/23629 (8.7%)	434/11532 (3.8%)	<0.001
糖尿病性網膜症	1656/7930 (20.8%)	1306/3533 (37.0%)	<0.001
高血圧症	4730/9147 (51.7%)	3150/4177 (75.4%)	<0.001
喫煙歴	4520/8533 (53.0%)	1925/3686 (52.2%)	0.453

次に、全集団の中から確実に1型糖尿病の診断がついている症例と、2型糖尿病の症例にわけて解析を進めた。母集団が多数であることと、糖尿病を重点的に診療している施設が集まっていることもあり、1型糖尿病が1400人、この解析には用いられている。図1は、eGFRカテゴリー別・1型と2型の別で糖尿病罹病期間をプロットしたものであり、図2はeGFRカテゴリー別・1型と2型の別で患者年齢をプロットしたものである。

図1:eGFR区分別・糖尿病型別の罹病期間

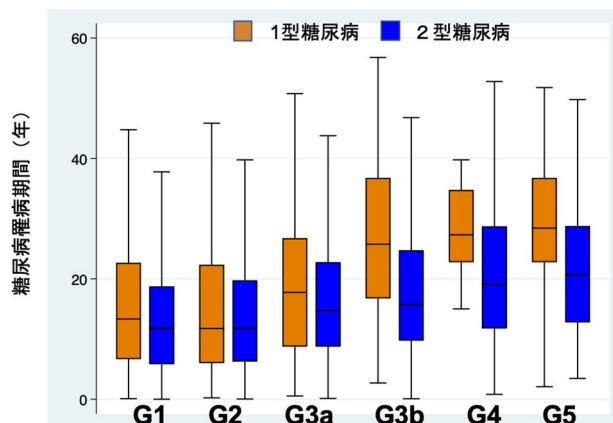


図1から明らかなように、2型糖尿病では糖尿病罹病期間がeGFRカテゴリーが進むと単調に罹病期間が増加してゆくのに対し、1型糖尿病ではG2、G3a、G3bと急峻に罹病期間が延長するが、それ以降のカテゴリーで罹病期間の延長はない。2型糖尿病患者の年齢が高いことから、年齢の寄与も大きいと考えられるが、2型糖尿病では1型糖尿病に比して罹病期間が短くとも腎機能低下例が見られることが推測される。

図2 eGFR区分別・糖尿病型別の年齢

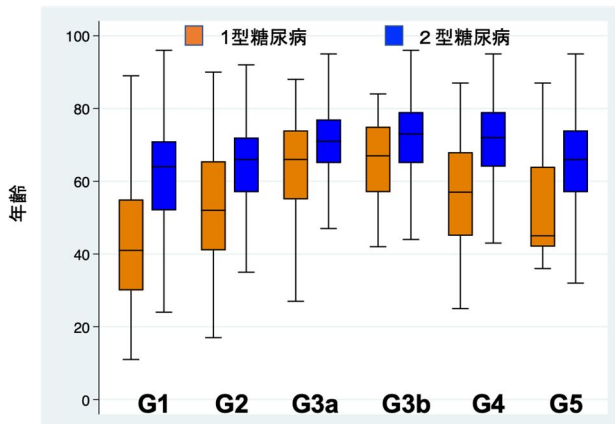


図2で分かることは、まず全ての eGFR 区分で1型糖尿病患者の年齢が若いことである。そして、G3a とカテゴリーが進むまで、1型でも2型糖尿病患者でも年齢は高くなるが、G3b 以降は eGFR 区分が進むと、両病型でむしろ年齢は若くなり、その低下は1型糖尿病で顕著である。この現症の原因を探るべく、横断のみならず縦断解析を試みているが、腎機能が高度に障害される患者は、年齢が若い症例に見られる可能性が高いと言える。これは糖尿病性腎症以外の糸球体腎炎などを合併する率が高いのか、年齢が若い患者で腎機能低下が急速に進む一群が存在するのかを明らかにするのが重要な課題であると考えられる。

2-2) 横断解析研究2

eGFR 区分(G1~G5)と蛋白尿区分(A1~A3)にわけ、クロス集計表を作成した(表2)。

対照的な二群、すなわち尿蛋白は正常であるが、GFR が低下している群(赤線枠)と、アルブミン尿を認めるが、GFR は低下していない群(青線枠)の群間差を解析した。前者は、典型的な糖尿病性腎症の経過を辿らず、腎機能が低下している症例が多く含まれると考えられ、後者は典型的な糖尿病性

表2:横断解析・CKD 区分・クロスチャート

	A1	A2	A3	Total		A1	A2	A3	Total
G1	1188	787	99	2074	G1	57.3%	37.9%	4.8%	100.0%
G2	3277	2336	321	5934	G2	55.2%	39.4%	5.4%	100.0%
G3a	986	1081	267	2334	G3a	42.2%	46.3%	11.4%	100.0%
G3b	245	580	276	1101	G3b	22.3%	52.7%	25.1%	100.0%
G4	37	123	211	371	G4	10.0%	33.2%	56.9%	100.0%
G5	2	20	113	135	G5	1.5%	14.8%	83.7%	100.0%
Total	5735	4927	1287	11949					

	A1	A2	A3
G1	20.7%	16.0%	7.7%
G2	57.1%	47.4%	24.9%
G3a	17.2%	21.9%	20.7%
G3b	4.3%	11.8%	21.4%
G4	0.6%	2.5%	16.4%
G5	0.0%	0.4%	8.8%
Total	100.0%	100.0%	100.0%

	A1	A2	A3
G1	4465	3543	
G2	37.4%	29.7%	
G3a		比較	
G3b	1270	2671	
G4	10.6%	22.4%	
G5			

腎症でかつ腎機能が比較的良好な症例を多く含まれると考えた。表3にこの二群の基本情報をまとめた。観察時尿蛋白正常・GFR 低下の群は、年齢が高く、罹病期間が長いという特徴がある。

表3:横断解析・2群比較・基本統計量

	平均 ± SD		
	観察時 eGFR60以上 UACR 30以上	観察時 eGFR60未満 UACR 30未満	p値*
人数(人)	3543	1270	
年齢(年)	62.7 ± 13.7	70.4 ± 9.1	<0.0001
罹病期間(年)	12.7 ± 9.7	14.6 ± 10.3	<0.0001
女性(%)	1391/3543 (39.3%)	503/1270 (39.6%)	0.841
BMI(kg/m ²)	25.51 ± 5.18	24.62 ± 4.11	0.0001
eGFR(ml/min/1.73m ²)	81.9 ± 18.2	50.0 ± 8.2	<0.0001
HbA1c(%)	7.62 ± 1.48	7.16 ± 1.05	<0.0001
UACR(mg/g Cre)	200.9 ± 512.8	12.1 ± 7.3	<0.0001
1型糖尿病(人)	160/2665 (6.0%)	67/938 (7.7%)	0.489
糖尿病性網膜症	339/1194 (28.4%)	93/367 (25.3%)	0.286
高血圧症	908/1395 (65.1%)	310/455 (68.1%)	0.255
喫煙	705/1289 (54.7%)	227/422 (53.8%)	0.778

これらの二群を、年齢(10歳毎)、糖尿病罹病期間(5年毎)、男性、BMI(kg/m²)、HbA1c(%), 糖尿病網膜症、高血圧症、2型糖尿病を説明変数として多重ロジスティック回帰分析に供した。結果を表4に示す。

表4:二群比較・多重ロジスティック解析

	多重ロジスティック解析		モデル全体の p<0.0001 pseudo R ² = 0.0952	
	オッズ比	95%信頼区間		p値
年齢(10歳ごと)	1.720	1.416	2.090	<0.001
糖尿病罹病期間(5年ごと)	1.115	1.021	1.217	0.015
男性である	0.791	0.548	1.141	0.210
BMI(kg/m ²)	1.003	0.961	1.046	0.903
HbA1c(%)	0.774	0.643	0.933	0.007
糖尿病性網膜症あり	0.635	0.418	0.965	0.034
高血圧症あり	0.862	0.590	1.258	0.445
2型糖尿病	0.352	0.175	0.708	0.003

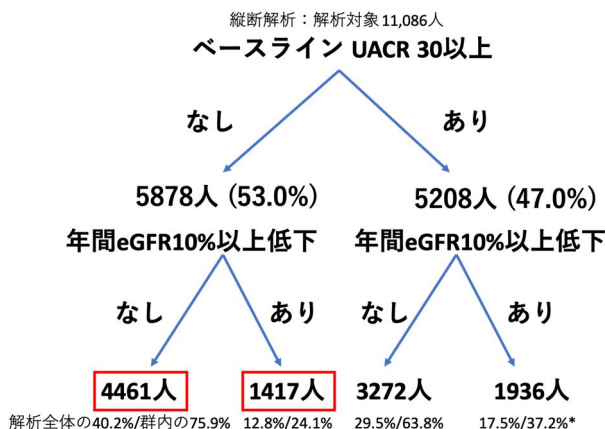
年齢、糖尿病罹病期間は尿蛋白正常・GFR 低下の群の有意な説明因子であるが、HbA1c、糖尿病網膜症、2型糖尿病は、むしろアルブミン尿・GFR 維持例の有意な説明因子であることがわかった。これが示唆することは、網膜症を認めるような典型的な糖尿病性腎

症では、アルブミン尿を認めることが多いと考えることができる。また縦断解析を追加する必要があるが、1型糖尿病の中に尿蛋白正常・GFR低下を認めやすい可能性がある。

2-3)縦断解析研究

J-DREAMS では症例データ入力開始から約4年経過しており、その症例の中から少なくとも360日離れた2時点のeGFRが観測できる症例11,086人を解析した。図3に患者区分を示す。観察当初の尿アルブミン・クレアチニン比(mg/g・Cre以下UACR)が30未満が30以上で群を二分し、観察終了時点で年間のeGFR低下割合が10%未満・以上でさらに二分して、最終的に4群に区分した。

図3：縦断解析の患者最終区分



先の横断解析研究から、尿蛋白を認めぬが、eGFRの低下している群には典型的な糖尿病性腎症の進行とは異なる経過をたどる症例が存在することが示唆されたので、ベースラインUACR30未満群のうち、年間eGFR低下率10%未満・以上の二群を比較した。

表5に示すが、eGFR年間10%低下群は開始時eGFRが高く、観察開始時HbA1cが高く、差は小さいがUACRが有意に大きく、糖尿病性網膜症と高血圧症の合併割合が高かった。

表5：縦断解析・二群比較・要約統計表

	eGFR低下10%未満 平均±SD	eGFR低下10%以上 平均±SD	p値*
人数(人)	4461	1417	
年齢(年)	62.4 ± 13.6	62.2 ± 13.5	0.5252
罹病期間(年)	12.8 ± 9.30	12.5 ± 9.39	0.6124
女性(%)	1826/4461 (42.1%)	607/1417 (42.8%)	0.613
開始時eGFR (ml/min/1.73m ²)	72.3 ± 18.7	76.5 ± 20.4	0.0126
ベースラインHbA1c (%)	7.13 ± 1.00	7.27 ± 1.11	0.008
開始時UAC (mg/g Cre)	11.5 ± 6.9	12.1 ± 7.0	0.0046
1型糖尿病(人)	435/4461 (9.8%)	144/1417 (10.2%)	0.651
糖尿病性網膜症あり	249/4461 (5.6%)	103/1417 (13.8%)	0.02
高血圧症あり	724/4461 (16.2%)	273/1417 (19.2%)	0.008
収縮期血圧 (mmHg)	125.4 ± 14.3	128.4 ± 15.0	<0.001

次に、糖尿病網膜症の有無、高血圧症の有無、2型糖尿病か1型糖尿病を説明変数として、一般化線形モデルを用いてリスク比を計算した。表6に示すように、糖尿病性網膜症あり、もしくは高血圧症ありは、観察開始時に尿蛋白を認めず、eGFR年間低下10%のリスクを上昇させることが判明した。

表6：縦断解析・リスク比

	リスク比	95%信頼区間	p値
糖尿病性網膜症あり	1.23	1.038 - 1.462	0.017
高血圧症あり	1.17	1.044 - 1.311	0.007
2型糖尿病・その他 (1型に対して)	0.96	0.857 - 1.158	0.265

次に、この群でのeGFR年間10%低下の危険因子を同定するために多重ロジスティック解析を行った。表7に調整後オッズ比を示す。年齢(5歳ごと)、ベースラインeGFR高値、収縮期血圧(10mmHgごと)が、eGFR低下の有意な危険因子であることが判明した。

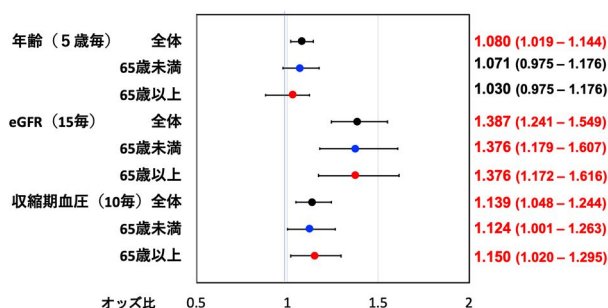
表7：eGFR低下の危険因子・オッズ比

多重ロジスティック解析	オッズ比	95%信頼区間	p値
年齢(5歳毎)	1.080	1.019 - 1.144	0.009
糖尿病罹病期間(5年毎)	0.976	0.911 - 1.045	0.493
男性である	0.921	0.726 - 1.168	0.495
ベースラインHbA1c (%)	1.081	0.964 - 1.212	0.184
ベースラインeGFR (15 ml/min/1.73m ² ごと)	1.387	1.241 - 1.549	0.001
UAC(10 mg/g Creごと)	0.986	0.831 - 1.170	0.867
糖尿病性網膜症あり	1.159	0.792 - 1.696	0.447
収縮期血圧(10mmHg毎)	1.139	1.048 - 1.2437	0.002
2型糖尿病	1.350	0.891 - 2.045	0.157

次に、年齢を65歳未満と以上、ベースラインのeGFRを60未満と以上に層別化し、それぞれの影響を判定した。図4に示すように、年齢で層別しても、ベースラインのeGFRが高いこと、収縮期血圧が高いことは、

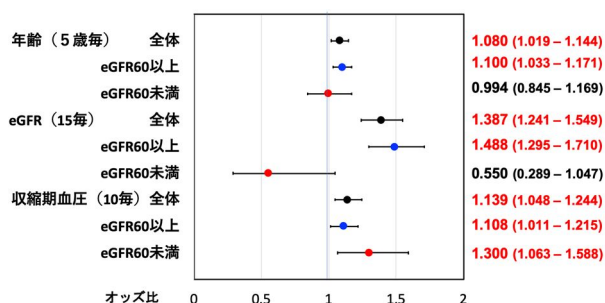
eGFR 低下の有意な危険因子であった。

図4：縦断解析・eGFR 低下の危険因子
・年齢層別解析



さらにベースラインの eGFR60 未満と以上で層別し、それぞれの危険因子の変動を解析した。図5に示すようにこの層別に関わらず、収縮期血圧上昇は eGFR 低下の有意な危険因子であった。

図5：縦断解析・eGFR 低下の危険因子
・ベースライン eGFR 層別解析



層別解析の結果をまとめると、年齢は eGFR 低下の危険因子であるが、そもそも eGFR の推定式に年齢が因子として使われており、年齢上昇は当然のことながら eGFR 低下に結びつく。また観察開始時点の eGFR が高ければ、その後の eGFR の変動が大きくなり得ることを観察したと推測される。しかしながら収縮期血圧の上昇は、層別解析を行っても有意な危険因子であった。

D. 考察

2015 年から準備・開始された診療録直結型糖尿病データベース・J-DREAMS は施設数と登録症例数の増加を見ている。

横断解析1では、多数の1型糖尿病患者を含む糖尿病症例群の解析により、1型糖尿病と2型糖尿病

において、腎機能の低下に異なった影響が見られる可能性が強く示唆される結果であった。さらに eGFR の高低という一軸で、相関因子を同定しようとしても雑多な背景病態が解析結果に反映されることが示唆された。

そこで横断解析2では、eGFR 低下・UACR 正常群と、eGFR 維持・UACR 上昇群という特徴的な二群を比較した。後者に糖尿病性網膜症合併例、2型糖尿病が多いことが示唆された。

さらに縦断解析研究では、ベースラインに尿蛋白(微量アルブミン尿)を認めない群で、eGFR が低下するかなにかに着目し、その危険因子の同定を試みた。リスク比の計算や、多重ロジスティック解析、さらにその後の層別解析によって、高血圧症、ないし収縮期血圧の上昇が eGFR 低下の危険因子であることが判明した。

E. 結論

糖尿病腎症・DKD の解析結果を提示した。J-DREAMS は参加施設・登録症例も増加しており、1型糖尿病患者も多く含む糖尿病症例データベースである。検査結果だけでなく、症例の背景情報が豊富に収集されていることから横断解析、縦断解析のいずれにも用いることが出来ることが示された。

これらの解析を行った経験を元に J-DREAMS をさらに拡充し、データ解析を容易たらしめるべく洗練させることにより、この厚生労働省科学研究費補助金による研究で予定されている J-DOIT3 の結果や、NDB との突合解析に用いることが出来ると思う。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ishii M, Miyo K, Sugiyama T, Ohsugi M, Ueki K. Development of Patient State Model to Overview Clinical Registry Database. Stud Health Technol Inform. 2019;264:1492-1493.
2. Yoshida Y, Kashiwabara K, Hirakawa Y, Tanaka T, Noso S, Ikegami H, Ohsugi M, Ueki K, Mita T, Watada H, Koya D, Mise K, Wada J, Shimizu M, Wada T, Ito Y, Narita I, Kashihara N, Nangaku M, Matsuyama Y.

Conditions, pathogenesis, and progression of diabetic kidney disease and early decliner in Japan. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Mar;8(1). pii: e000902. doi: 10.1136/bmjdr-2019-000902.

2. 学会発表

1. 植木浩二郎 大規模レジストリーJ-DREAMS がもたらす 1000 万通りの糖尿病治療第 30 回日本医学会総会 2019 中部 シンポジウム 2019 年 4 月 28 日 名古屋市
2. 植木浩二郎 J-DREAMS にみる日本人 DKD の実態 第 62 回日本腎臓学会年次学術総会 学会主導企画 2019 年 6 月 21 日 名古屋市
3. 植木浩二郎 糖尿病専門医から見た DKD の実態 第 62 回日本腎臓学会年次学術総会 学会主導企画 2019 年 6 月 22 日 名古屋市
4. 植木浩二郎 糖尿病から見た DKD:その課題 第 39 回医療情報学連合大会・第 20 回日本医療情報

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H 参考文献

なし

学会学術大会 学会共同企画 2019 年 11 月 22 日 千葉市

5. 植木浩二郎 1000 万通りの個別化医療を目指して 第 57 回日本糖尿病学会中国四国地方会 特別講演 2019 年 12 月 7 日 徳島市

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 参考文献

J-DREAMS のデザイン等に関する論文
Sugiyama, T., Miyo, K., Tsujimoto, T. *et al.* Design of and rationale for the Japan Diabetes compREhensive database project based on an Advanced electronic Medical record System (J-DREAMS). *Diabetol Int* 8, 375–382 (2017)

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

大規模レジストリ・大規模臨床試験の分析による合併症予防に有効な標準糖尿病診療
の構築のための研究

3. NDBの準備状況

研究代表者	植木 浩二郎	国立国際医療研究センター研究所	糖尿病研究センター
研究分担者	大杉 満	国立国際医療研究センター研究所	糖尿病情報センター

研究要旨

本研究では、J-DOIT3 本研究と追跡調査、さらには J-DREAMS で得られる、治療状況と合併症の発症状況を多角的に他の糖尿病データベース(本邦における先行研究である JDCS 研究、JDDM 研究、JDCP 研究)と突合させる予定である。

その一環として、NDB データの活用がある。J-DOIT3 研究や J-DREAMS 研究は、ともに大学医学部付属病院や地域中核病院を中心に行われたものであり、これら研究結果を元に、適切な治療目標や治療内容を出すことが植木班の一つの目的であるが、その結果が一般化出来るかを検証・担保する必要がある。NDB は、レセプト情報を元に行っているために、医療提供のプロセス指標(検査の実施率、特定の処方や処置の実施率など)を補足するのに特に秀でている。これを用いて J-DOIT3・J-DREAMS から導き出される研究結果がそのまま一般化出来るのか、糖尿病の専門医療機関(教育認定施設)とそれ以外の施設とでのプロセス指標の乖離を改善した上で、敷衍する必要があるのかを検証することを最終目的とする。

NDB の特別抽出データの取得、解析環境の整備は、厚生労働省科学研究費補助金研究「今後の糖尿病対策と医療提供体制の整備のための研究」(研究代表・門脇孝・2017～2019 年度)と協調しておこなった。今後は厚労科研「糖尿病の実態把握と環境整備のための研究」(研究代表者・山内敏正・2020 年～2022 年度予定)と緊密に連絡を取り、かつ NDB の利用申請などを適切に修正・許諾を受けて使用する予定である。

A. 研究目的

本厚生労働省科学研究費補助金研究(植木班)では、J-DOIT3 本研究と追跡調査、さらには J-DREAMS で得られる、治療状況と合併症の発症状況を多角的に他の糖尿病データベース(本邦における先行研究である JDCS 研究、JDDM 研究、JDCP 研究)と突合させる予定である。

その一環として、NDB データの活用がある。J-DOIT3 研究や J-DREAMS 研究は、ともに大学医学部付属病院や地域中核病院を中心に行われたものであり、これら研究結果を元に、適切な治療目標や治療内容

を導き出すことが植木班の一つの目的であるが、その結果が一般化出来るかを検証・担保する必要がある。NDB は、レセプト情報を元に行っているために、医療提供のプロセス指標(検査の実施率、特定の処方や処置の実施率など)を補足するのに特に秀でている。これを用いて J-DOIT3・J-DREAMS から導き出される研究結果がそのまま一般化出来るのか、糖尿病の専門医療機関(教育認定施設)とそれ以外の施設とでのプロセス指標の乖離を改善した上で、敷衍する必要があるのかを検証することを最終目的とする。

B. 研究方法

NDB の特別抽出データを解析できるように国立国際医療研究センターに解析環境を整備する。なお NDB の特別抽出データの取得、解析環境の整備は、厚生労働省科学研究費補助金研究「今後の糖尿病対策と医療提供体制の整備のための研究」(研究代表・門脇孝・2017～2019 年度)が先行して行っていたものであり、当該研究班と連絡を緊密に取った。

C. 研究結果

国立国際医療研究センターに、セキュリティ要件を満たしたデータ解析室が設置されており、すでに 2014 年度、2015 年度の特別抽出 NDB データを取得済みであった。

令和元年度に、糖尿病に関する特別抽出 NDB データを 2016 年度、2017 年度分を取得した。

D. 考察

特別抽出データは門脇班と共同して国立国際医療研究センターで解析可能な状態にある。ただし、植木班として上記研究計画に使用するためには、厚労科研「糖尿病の実態把握と環境整備のための研究」(研究代表者・山内敏正・2020 年～2022 年度予定)と緊密に連絡を取り、かつ NDB の利用申請などを適切に修正・許諾を受けて使用する必要がある。

E. 結論

本研究で NDB 特別抽出データを利用する準備を整えている。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Sugiyama T, Imai K, Ihana-Sugiyama N, et al. Variation in process quality measures of diabetes care by region and institution in Japan during 2015-2016: An observational study of nationwide claims data. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;107750.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H 参考文献

なし

研究成果の刊行・発表に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	出版年	DOI
Sasako T, Kadowaki T, Ueki K.	ADDITION-Europe: the first decade and beyond.	Lancet Diabetes and Endocrinology	2019	10.1016/S2213-8587(19)30347-X.
Ishii M, Miyo K, Sugiyama T, Ohsugi M, Ueki K	Development of Patient State Model to Overview Clinical Registry Database	Stud Health Technol Inform	2019	10.3233/SHTI190500
Nakashima N, Noda M, Ueki K, Koga T, Hayashi M, Yamazaki K, Nakagami T, Ohara M, Gochi A, Matsumura Y, Kimura M, Ohe K, Kang D, Toya Y, Yamagata K, Yokote K, Ikeda S, Mitsutake N, Yamamoto R, Tanizawa Y	Recommended configuration for personal health records by standardized data item sets for diabetes mellitus and associated chronic diseases: A report from Collaborative Initiative by six Japanese Associations	J Diabetes Investig	2019	10.1111/jdi.13043
Sugiyama T, Imai K, Ihana-Sugiyama N, Tanaka H, Yanagisawa-Sugita A, Sasako T, Higashi T, Okamura T, Yamauchi T, Ueki K, Ohsugi M, Kadowaki T	Variation in process quality measures of diabetes care by region and institution in Japan during 2015-2016: An observational study of nationwide claims data.	Diabetes Res Clin Pract	2019	10.1016/j.diabres.2019.05.029

<p>Yoshida Y, Kashiwabara K, Hirakawa Y, Tanaka T, Noso S, Ikegami H, Ohsugi M, Ueki K, Mita T, Wada H, Koya D, Mise K, Wada J, Shimizu M, Wada T, Ito Y, Narita I, Kashihara N, Nangaku M, Matsuyama Y</p>	<p>Conditions, pathogenesis, and progression of diabetic kidney disease and early decliner in Japan.</p>	<p>BMJ Open Diabetes Research & Care</p>	<p>2020</p>	<p>10.1136/bmjdr-2019-000902</p>
---	--	--	-------------	----------------------------------

学会等

発表者氏名	タイトル名	発表学会	発表地	発表年
植木浩二郎	規模レジストリーJ-DREAMSがもたらす1000万通りの糖尿病治療	第30回日本医学会総会2019中部	名古屋市	2019
植木浩二郎	J-DOIT3介入研究の成果と課題	第62回日本糖尿病学会年次学術集会	仙台市	2019
植木浩二郎	J-DREAMSにみる日本人DKDの実態	第62回日本腎臓学会年次学術総会	名古屋市	2019
植木浩二郎	糖尿病専門医から見たDKDの実態	第62回日本腎臓学会年次学術総会	名古屋市	2019
植木浩二郎	統合的介入による糖尿病大血管症の抑制効果	第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会	東京都	2019
植木浩二郎	肥満とがん	第40回日本肥満学会	東京都	2019
植木浩二郎	糖尿病から見たDKD:その課題	第39回医療情報学連合大会・第20回日本医療情報学会学術大会	千葉市	2019
植木浩二郎	1000万通りの個別化医療を目指して	第57回日本糖尿病学会中国四国地方会	徳島市	2019
門脇孝	患者さんの最善の予後を目指すインクレチンを基礎とした糖尿病治療のあり方	第57回日本糖尿病学会関東甲信越地方会	横浜市	2020
門脇孝	2型糖尿病治療の進歩と近未来への展望	第56回日本糖尿病学会近畿地方会	大阪	2019
門脇孝	J-DOIT3-Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular and renal outcomes and mortality in type 2 diabetes	International Diabetes Federation 2019	Busan, Korea	2019

門脇孝	Elucidation of roles of insulin resistance and decreased adiponectin action in type 2 diabetes and diabetes complications and development of their therapeutic strategy	International Diabetes Federation 2019	Busan, Korea	2019
門脇孝	健康寿命を目指す糖尿病治療戦略	第19回日本内分泌学会九州支部学術集会	宮崎	2019
門脇孝	日本人2型糖尿病の体質、薬剤反応性の体質、合併症の体質	第69回日本体質医学会総会	下関	2019
門脇孝	ゲノム・臨床情報ビッグデータを活用した日本発精密医療の実現に向けて	第36回和漢医薬学会学術大会	富山	2019
門脇孝	2型糖尿病の病態と予防・治療の最新知見	第60回日本人間ドック学会学術大会	岡山	2019
門脇孝	2型糖尿病治療に新たな歴史を刻む ~腎・心血管からみた最新知見のレビューと解釈~	第62回日本腎臓学会学術総会	名古屋	2019
門脇孝	2型糖尿病治療に新たな歴史を刻む~健康寿命からみた最新知見のレビューと解釈~	第19回日本抗加齢医学会総会	横浜	2019
門脇孝	2型糖尿病治療の現状と将来展望	第62回日本糖尿病学会年次学術集会	仙台	2019
門脇孝	欧米との対比と今後の糖尿病診療	第62回日本糖尿病学会年次学術集会	仙台	2019
門脇孝	J-DOIT3から学ぶ2型糖尿病の治療戦略 - 週1回投与のGLP-1受容体作動薬を含め -	第30回日本医学会総会 2019 中部	名古屋	2019
岡崎由希子, 他	J-DOIT3の成果を実臨床に活かす 細小血管合併症	第62回日本糖尿病学会年次学術集会	宮城	2019
笹子敬洋, 他	2型糖尿病に合併した骨折リスクの予測因子と治療による影響の検討: J-DOIT3試験の有害事象データから	第92回日本内分泌学会学術総会	宮城	2019

笹子敬洋, 他	2型糖尿病に対する厳格な多因子介入と心血管イベント	第34回日本糖尿病合併症学会	大阪	2019
笹子敬洋	現場に近い立場からみた臨床試験 J-DOIT3	第40回日本肥満学会・第37回日本肥満症治療学会	東京	2019
笹子敬洋	2型糖尿病に対する厳格な多因子介入の重要性	第4回日本糖尿病・生活習慣病ヒューマンデータ学会	新潟	2019
笹子敬洋, 他	2型糖尿病における生活習慣改善の重要性: J-DOIT3試験の結果から	第23回日本病態栄養学会年次学術集会	京都	2020

Webサイト等で本研究班の成果物(作成に貢献した物を含む)が公表・引用されている主な資料

成果物	公表・引用されている資料、会議	発行元、開催元	URL
該当なし			

令和2年3月31日

厚生労働大臣
 (国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
 (国立保健医療科学院長)

機関名 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 國土 典宏



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
2. 研究課題名 大規模レジストリ・大規模臨床試験の分析による合併症予防に有効な標準糖尿病診療の構築のための研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 研究所 糖尿病研究センター・センター長
 (氏名・フリガナ) 植木 浩二郎・ウエキ コウジロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立国際医療研究センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。
 (※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

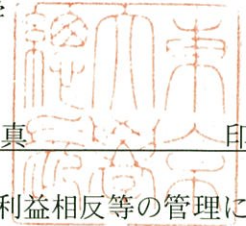
令和2年6月11日

厚生労働大臣 殿

機関名 東京大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 五神 真 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
- 研究課題名 大規模レジストリ・大規模臨床試験の分析による合併症予防に有効な標準糖尿病診療の構築のための研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院・特任教授
(氏名・フリガナ) 門脇 孝・カドワキ タカシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	日本糖尿病財団・中央倫理委員会、国立国際医療研究センター・倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 2年 3月 31日

厚生労働大臣 殿

機関名 埼玉医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 別所 正美 印



次の職員の令和 元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
2. 研究課題名 大規模レジストリ・大規模臨床試験の分析による合併症予防に有効な標準糖尿病診療の構築のための研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 内分泌・糖尿病内科 客員教授
(氏名・フリガナ) 野田 光彦・ノダ ミツヒコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立国際医療研究センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2020年3月31日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 公益財団法人日本糖尿病財団

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 岩本安彦



次の職員の平成元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
- 2. 研究課題名 大規模レジストリ・大規模臨床試験の分析による合併症予防に有効な標準糖尿病診断構築のための研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 公益財団法人日本糖尿病財団・理事長
(氏名・フリガナ) 岩本 安彦・イワモト ヤスヒコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	(公財)日本糖尿病財団・中央倫理委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)

当研究に係るCOIについての指導・管理の有無

有 無 (有の場合はその内容 :

)

- (留意事項)
- ・該当する□にチェックを入れること。
 - ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



令和2年3月31日

厚生労働大臣
 (国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
 (国立保健医療科学院長)

国立研究開発法人
 機関名 国立国際医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 國土 典宏 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
2. 研究課題名 大規模レジストリ・大規模臨床試験の分析による合併症予防に有効な標準糖尿病診療の構築のための研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 研究所 糖尿病情報センター・センター長
 (氏名・フリガナ) 大杉 満・オオスギ ミツル

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立国際医療研究センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名 称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況 受講 未受講

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

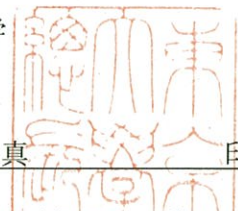
令和2年6月11日

厚生労働大臣 殿

機関名 東京大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 五神 真 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

2. 研究課題名 大規模レジストリ・大規模臨床試験の分析による合併症予防に有効な標準糖尿病診療の構築のための研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院・助教
(氏名・フリガナ) 岡崎 由希子・ オカザキ ユキコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	日本糖尿病財団・中央倫理委員会、国立国際医療研究センター・倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年6月11日

厚生労働大臣 殿

機関名 東京大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 五神 真 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
- 研究課題名 大規模レジストリ・大規模臨床試験の分析による合併症予防に有効な標準糖尿病診療の構築のための研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院・助教
(氏名・フリガナ) 笹子 敬洋・ササコ タカヨシ
- 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	日本糖尿病財団・中央倫理委員会、国立国際医療研究センター・倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。