

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

令和2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(2021)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 ----- 8

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 ----- 17

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。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。

以下に令和2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、①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、②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、③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、④QOL 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。⑤脳血管イベントは厳格な多因子介入で抑制され、なかでも HDL コレステロール値が重要であることが明らかとなった。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 63 施設 70,000 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 の解析に加え、併存疾患に関する横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、ならびに厚労科研・山内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、2017 年度分を取得した。さらなるデータの取得の準備を進めている。

【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 客員研究員

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

(所属・肩書は令和3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】

データ入力の時間と労力を減らし、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、①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、②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、③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、④QOL 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。⑤脳血管イベントは厳格な多因子介入で抑制され、なかでも HDL コレステロール値が重要であることが明らかとなった。

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 63 施設、70,000 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。

併存疾患の有病割合に関する横断観察研究を行った。男女別、年齢別、糖尿病罹病期間別の層別解析を行った。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、2017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。

脳血管イベントは厳格な多因子介入で抑制され、なかでもHDLコレステロール値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】

合併症に関する横断観察研究で(2-1)では、男女別解析では女性で心血管疾患や慢性腎臓病が少なかったが、骨折は多く認められた。年齢層別解析では年齢が上昇するとともに、拡張期血圧、総コレステロール、中性

脂肪、体重、BMI、eGFRなどが低下していた。

併存疾患では、年齢が上昇するとともに慢性腎臓病、心血管疾患、骨折、悪性新生物が増加した。過体重・肥満は逆に低下した。罹病期間の層別解析では(年齢層別解析と同様の傾向であるが)罹病期間が長くなると、HbA1cが上昇し、拡張期血圧、総コレステロール、中性脂肪、体重、BMI、eGFRなどが低下していたほとんどの併存疾患が、罹病期間が長くなるとともに多く認められた。悪性新生物は罹病期間群間の差を認めなかった。

【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】

糖尿病の併存疾患に関する横断観察研究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. Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Miyake K, Nangaku M, Ohashi Y, Noda M, Kadowaki T, the J-DOIT3 Study Group. Multifactorial intervention has a significant effect on diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 99(1): 256-266, 2021.
2. Sasako T, Ueki K, Miyake K, Okazaki Y, Takeuchi Y, Ohashi Y, Noda M, Kadowaki T. Effect of a Multifactorial Intervention on Fracture in Patients With Type 2 Diabetes: Subanalysis of the J-DOIT3 Study. *J Clin Endocrinol Metab* 106(5): e2116-e2128, 2021.

2. 学会発表

1. 門脇孝 ゲノムビッグデータ研究と精密医療の展望—糖尿病を例として 2020年7月21日 医療ビッグデータシンポジウム ウェブ開催
2. Takashi Kadowaki. Molecular mechanism of obesity-linked comorbidities 2020年9月5日 International Congress on Obesity and Metabolic Syndrome ウェブ開催 (Vienna Hall (Online), 2020.9.22)
3. Takashi Kadowaki. What is type 2 diabetes? A long journey to seek the truth. 2020年9月20日 56th European Association for the Study of Diabetes (EASD) Annual Meeting, 52nd Claude Bernard Lecture. オーストリア・ウィーン
4. 門脇孝 糖尿病医療の科学的・人間的側面 2020年10月 第63回日本糖尿病学会年次学術集会 会長特別企画 ウェブ開催
5. 門脇孝 J-DOIT3 2020年10月 第63回日本糖尿病学会年次学術集会 シンポジウム ウェブ開催
6. 門脇孝 糖尿病学会への提言 2020年10月

11日 第63回 日本糖尿病学会年次学術集会 滋賀・大津

7. 門脇孝 糖尿病・代謝学の展望 2020年11月13日 第30回臨床内分泌代謝Update 会長企画 東京
8. Takashi Kadowaki. Molecular mechanism of Type 2 Diabetes and Insulin Resistance. 2021年1月22日 TORONTO VIRTUAL PRESENTATION AT CITY-WIDE ENDOCRINE ROUNDS ウェブ開催
9. 門脇孝 理事長提言 2021年3月20日 第41回日本肥満学会 ウェブ開催
10. 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 2020年7月 第93回日本内分泌学会学術総会 ウェブ開催
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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

1. 大杉満 J-DREAMS の現状と可能性、第 63 回日本糖尿病学会年次学術集会(シンポジウム 27 糖尿病診療現場に活かせる日本人大規模医療データ解析)、2020/10/5~16、国内、Web 開催

2. 大杉満 診療録直結型全国糖尿病データベース・J-DREAMS の取り組みと課題、第 35 回日本糖尿病合併症学会・第 26 回日本糖尿病眼学会総会(合同シンポジウム 1「リアルワールドデータを糖尿病および合併症の臨床に生かす」)、2020/12/7~21、国内、Web 開催

3. 大杉満 診療録直結型糖尿病データベース(J-DREAMS)を用いた臨床研究、第 24 回日本医療情報学会春季学術大会 大会企画セッション4 筑波、2020/6/5~6、国内、Web 開催

4. 植木浩二郎 集学的治療による合併症予防効果、第 54 回糖尿病学の進歩、シンポジウム、2020/9/2、国内、Web 開催

5. 植木浩二郎 臨床検査に何を求めるかー糖尿病診療の立場からー、シンポジウム、第 67 回日本臨床検査医学会学術集会、2020/11/21、国内(盛岡)、口頭

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

(所属は申請時の所属とした)

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、①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、②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、③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、④QOL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。⑤脳血管イベントは厳格な多因子介入で抑制され、なかでもHDLコレステロール値が重要であることが明らかとなった。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

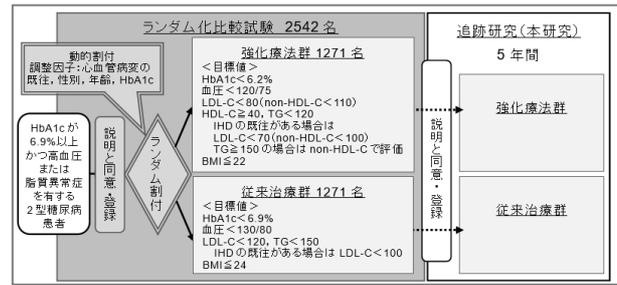
することで、新たなエビデンスや、検証すべき仮説を得ることを目指す。

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 年目に予定した解析はほぼ完了し、腎症については論文発表し、他のテーマについても論文投稿中、ないしその準備中である。

2 年目に予定した解析のうち、低血糖に関する解析は順調に進行中で、脳卒中に関する解析も進めたが、関連して各危険因子がイベントに及ぼす影響についての解析を、前倒しで行なうこととした。一方で認知症に関する解析については、その手法を慎重に検討している。

(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。その結果、腎症イベント (主に腎症の発症) の抑制には強化療法が有効であり、また主に血糖コントロールも重要であることを明らかにした一方、腎症の進展の抑制には血圧コントロールが重要であることを示した。更にその後の腎機能の低下を予測する指標として最近注目されている eGFR slope (eGFR の初期変化) についても解析を加え、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有意に低下した一方、

強化療法群においては明らかな低下を認めないこと、すなわち強化療法の腎機能保護効果も明らかとした。

昨年度のうちに以上の解析結果を得た上で、論文投稿作業を進め、今年度に *Kidney International* 誌に論文として発表した(*Kidney Int* *Kidney Int* 99(1): 256-266, 2021)。

(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。

昨年度のうちに以上の解析結果を得た上で、論文投稿作業を進め、今年度に *J Clin Endocrinol Metab*

誌に論文として発表した(*J Clin Endocrinol Metab* 106(5): e2116-e2128, 2021)。

(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、その詳細について昨年度のうちに解析は終了しており、現在論文の投稿準備中である。

主な結果としては、登録時の背景で調整しても、強化療法は網膜症イベントを抑制したこと、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%増加したこと、並びに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%上昇したことが挙げられる。

(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。昨年度のうちに解析は終了しており、現在論文の投稿準備中である。

主な結果としては、介入終了時の治療満足度は強化療法群で高く、また HbA1c の改善の影響を受けること、及び糖尿病による負担感は強化療法群で悪化しておらず、やはり HbA1c などの影響を受けることが挙げられる。

(5) 脳卒中の発症に影響を及ぼした治療・危険因子の同定

脳卒中は主要評価項目に含まれるが、事後解析において脳血行再建術も含めた脳血管イベントに着目すると、強化療法によって 58%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。脳卒中の発症や進展を防ぐことは、健康寿命確保の観点からも重要であり、その詳細について解析を加えた。

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、脳血管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)、大血管症の既往(あり:いわゆる二次予防)、喫煙歴(あり)、血圧(拡張期 80mmHg 以上)、HDL コレステロール(40mg/dL 以上)も、脳血管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、引き続き群別と年齢は有意であったが、それとは独立に 1 年時点での HDL コレステロールが有意な変数として残り、これが高値(40mg/dL 以上)であれば脳血管イベント(主に脳卒中の発症)のリスクが低下するという結果であった。なおチアゾリジン誘導体には、脳血管イベントの抑制効果のあることが期待されているが、この解析においては 1 年時点で同剤の処方の有無は、有意な説明変数とはならなかった。

以上から、脳血管イベントの抑制には強化療法が有効であり、また主に HDL コレステロール高値も重要であることが明らかとなった。

解析としては概ね終了しているが、以下の(6)における解析との整合性をどのようにとりながら公表するかを検討中である。

(6) 介入期間中の強化療法が追跡期間中の各種イベントの発症率に及ぼす影響の解析

(5)の解析を進める過程で、各種イベントの発症に関わる因子を同定するには、治療期間中の HbA1c、血圧、脂質のコントロール状況を正確に把握し、それを反映させることの必要性が示唆された。そのための手法として updated mean、すなわち介入期間中のその時点までの各危険因子の平均値を説明変数に組み込んだ Cox 回帰分析が、手のかかる統計学的手法を要するものの、治療介入の効果をより反映できる可能性が考えられた。そのためこれに関する解析を、予定を前倒しにして 2 年目に行なう方針とした。

まず初めに、強化療法が各イベントに及ぼす影響について、各危険因子による調整を行なった場合と行なわなかった場合での比較を行なった。危険因子として

は、HbA1c、収縮期血圧、LDL コレステロール、HDL コレステロールの四者を用いた。その結果、主要評価項目(心筋梗塞・脳卒中・血行再建術・死亡)、筆頭副次評価項目(心筋梗塞・脳卒中・死亡)、腎症、網膜症については、各危険因子による調整を行なうことで、強化療法による有意な抑制効果、ないし抑制傾向がほぼ消失した。すなわちこれらのイベントに関しては、強化療法が各危険因子の改善を介して、抑制効果を示したものと考えられた。一方脳卒中については、各危険因子で調整を行なっても、引き続き統計学的に有意ではないながら、強化療法による抑制効果が残存する結果であった。

それぞれの危険因子の寄与を解析すると、HbA1c は主要評価項目、筆頭副次評価項目、腎症、網膜症において、いずれも有意な説明変数となった。血圧は腎症、LDL コレステロールは主要評価項目と脳卒中において有意となった。HDL コレステロールは主要評価項目、筆頭副次評価項目、脳卒中、腎症において有意、という結果であった。

更に治療ガイドラインなどに反映することを考え、各危険因子を連続量でなくカテゴリー化し、同様の解析を加えた。HbA1c については、6.5%未満を基準に 1%刻みとしたが、6.5-7.5%に上昇すると主要評価項目と網膜症が、7.5-8.5%に上昇すると筆頭副次評価項目、腎症に加えて死亡についても、有意にリスクが上昇した。

収縮期血圧については、120mmHg 未満を基準に 15mmHg 刻みとしたが、120-135mmHg 以上で腎症のリスクが上昇するのみで、他のイベントについては有意な相関が見られなかった。

LDL コレステロールについては、80mg/dL 未満を基準に 20mg/dL 刻みとしたが、80mg/dL 未満と 120mg/dL 以上を比較すると、後者で脳卒中のリスクが有意に上昇するのみで、他のイベントについては有意な相関が見られなかった。

最後に HDL コレステロールについては、60mg/dL 以上を基準に 10mg/dL 刻みとしたが、60mg/dL 未満では腎症が、50mg/dL 未満では主要評価項目と筆頭副次評価項目が、40mg/dL 未満では脳卒中と死亡

が、それぞれ有意となった。

以上の updated mean よりも、イベント発症直前のコントロール状況に着目した解析にも着手した。すなわち、イベント発症者において、その前 3 年間の平均 HbA1c を求め、非イベント発症者における最終受診時点から遡って 3 年間の平均 HbA1c との比較を行なった。イベントとしては、全てのイベント、大血管症イベント、腎症イベント、網膜症イベントの四者を対象とした。

その結果、どのイベントにおいても、イベント発症者の HbA1c は 7% 台前半であったのに対して、非発症者の HbA1c は 7% を下回っていた。その差は 0.2% から 0.4% 程度と比較的小さかったものの、特に腎症イベントにおいては発症者・非発症者間ではっきりした差が認められた。

先述の通り、腎症イベントの多くは腎症の発症であり、それに HbA1c、すなわち血糖コントロールが重要であるという点は、(1) の解析、及び上述の updated mean を用いた解析と一貫した結果であった。加えて僅かな HbA1c の差も腎症の発症につながりうることを示されたことから、いわゆる clinical inertia、すなわち治療の強化が十分なされないことを解消する重要性を示唆しているものと考えられた。

(7) 低血糖の発症に影響を及ぼした治療・危険因子の同定

低血糖はアクティブサーベイランスの対象として、介入期間中は受診ごとに主治医が、低血糖の有無について能動的に確認をし、あれば有害事象として報告すること、と定められていた。重篤な低血糖は両群共にごく低率であったが、全ての低血糖は強化療法群において有意に多く、その実態を明らかにする必要があるものと考えられた。

登録時の背景を説明変数(群別は除く)とした Cox 回帰分析を行なうと、性別(女性)と罹病期間(10 年以上)が有意な危険因子であった。また BMI(25 未満)もその傾向があり、インスリン分泌が低下しているやせ型の 2 型糖尿病における低血糖のリスクが高いことが推測された。

更に治療内容も加味した混合効果ポアソン回帰分

析を行なったところ、群別、罹病期間、HbA1c が有意な説明変数となり、強化療法群、罹病期間 10 年以上、並びに登録時の HbA1c が低いほど、低血糖のリスクは上昇した。これらとは独立に、SU 剤とインスリンが、用量依存的に低血糖のリスクと相関した。具体的には、グリベンクラミド 1.25mg、グリクラジド 40mg、グリメピリド 1mg と、インスリン 5 単位が、概ね同等のリスクと考えられた。一方で、メトホルミン、ピオグリタゾン、並びに DPP-4 阻害薬の投与は、低血糖のリスクに影響を及ぼさなかった。

以上より、低血糖の高リスク者の特徴と、薬剤による影響の詳細が明らかとなった。

(8) 認知機能に影響を及ぼした治療・危険因子の同定

介入期間中に強化療法群では低血糖が多かったが、低血糖は認知機能の低下させることが知られている。また認知機能は健康寿命にも直結するため、重要な評価項目と考えている。そこでその解析に着手しているが、介入研究終了時に、全体の約 7 割の症例で MMSE による認知機能評価が行なわれ、両群間に明らかな差はないことが示されている。ただ認知機能が低下した症例は、脱落・試験中止や転院のためにそもそも MMSE による評価を受けられないことも想定され、このようなバイアスをどのように除くのかなど、慎重な検討を加えながら解析を進めている。

【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。2020 年度末時点でちょうど 4 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 2 年目開始時は 4 年目の調査期間(令和 2 年 1 月 1 日から令和 2 年 6 月 30 日までの半年間)に入っており、引き続き 4 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。実際の治療状況として、4年目調査における平均 HbA1c は従来治療群と強化療法群で各々7.4%, 7.3%、平均血圧は 133/74mmHg, 131/73mmHg、平均 LDL-コレステロールは 101mg/dL, 90mg/dL であった。いずれの項目も、介入期間中と比べて徐々に群間差は縮小しているものの、引き続き強化群の方が良好であった。

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。

2020年12月9日にはJ-DOIT3全体ウェブミーティングを開催した。これは2021年1月から5年目の調査期間に入るのに伴い、研究の進捗状況と調査実施の際の注意点について、事務局と参加施設とで共有することを目的としたものである。また併せて、介入研究の各種サブ解析の現状についても報告がなされた。当日は厚生労働省、本研究班、並びに60参加施設の代表が参加し、活発な討議が行われた。

このミーティングにおいては、昨今の2型糖尿病の臨床試験を取り巻く状況を踏まえ、追跡期間の延長についても討議がなされた。この中で2型糖尿病に対する治療効果は、患者背景や治療内容によって大きく影響を受けることがますます明らかとなってきたのに加え、20年を超えるような長期の観察を継続する研究の成果も報告されるようになるなど、個々の臨床試験の長期予後を正確に把握することの重要性が一層増していることが報告された。これを踏まえて、J-DOIT3の介入試験においては中央値8.5年の観察期間であったが、それと同等の観察期間を追跡研究においても確保することが求められているのではないか、との意見などが出された。

事務局内での検討を経て、研究実施計画書の改訂を財団法人日本糖尿病財団が設置する中央倫

理委員会諮り、追跡期間を2021年6月まで、5年間延長することについて、承認を受けた。

D. 考察

【1. J-DOIT3 介入研究のサブ解析】

2型糖尿病の治療により合併症を抑制すること、及びその治療を安全に進めることは極めて重要である。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。一方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。

加えてそのような強化療法が有害事象としての骨折を増やすことなく実施することも示された。また2型糖尿病における骨折の予測因子としては十分明らかになっていなかったが、男性においては喫煙歴が重要で、女性においてはFRAXスコアに予測されると共に、その後のピオグリタゾン投与によってリスクが上昇することを見出した。

以上の2つの解析について論文化を完了したことで、新たな知見が日常臨床においても広く活かされると共に、国内外の今後の糖尿病をはじめ、骨粗鬆症なども含めた種々のガイドラインに反映されることが期待される。

今年度進めた解析の中で、updated meanを用いた解析は、他にあまり類を見ない解析である。従来は登録時の背景因子、或いは1年目時点での治療状況などを用いた解析を行ってきたが、これに対してupdated meanは、介入期間中のその時点までの各危険因子の平均値である。これを説明変数に組み込んでCox回帰分析を行なうのは、手の込んだ統計学的手法を要するが、これを求めることで治療の累積の効果を反映させることが可能となり、介入の効果をより反映できるものと考えられた。

まず初めに、強化療法による効果を、各危険因子(HbA1c、収縮期血圧、LDLコレステロール、HDLコレ

ステロール)のコントロールで説明できるかを解析したが、主要評価項目(心筋梗塞・脳卒中・血行再建術・死亡)、筆頭副次評価項目(心筋梗塞・脳卒中・死亡)、腎症、網膜症については、強化療法の各危険因子の改善を介して、抑制効果を示したとの結果であった。一方脳卒中については、強化療法による危険因子の改善以外の要素が効いていた可能性が示された。本邦における先行研究、JDCS 研究においても同様に、危険因子のコントロールとは独立に、強化療法によって脳卒中の発症が抑制されたことが報告されている。日本人の2型糖尿病において、危険因子のコントロール以外の要素が想定されることは興味深い結果であり、その詳細な解析の必要性が示唆された。

それぞれの危険因子の寄与を解析すると、HbA1cは主要評価項目、筆頭副次評価項目、腎症、網膜症において、いずれも有意な説明変数となった。血圧は腎症、LDLコレステロールは主要評価項目と脳卒中において有意となった。HDLコレステロールは主要評価項目、筆頭副次評価項目、脳卒中、腎症において有意、という結果であった。このように糖尿病の合併症・危険因子といっても、両者の関係は非常に多様であることが明らかとなった。すなわちどの合併症を念頭に置かによって、危険因子の治療においても優先順位が変わってくる可能性があり、その意味でも1人1人の患者に合わせた治療の個別化の重要性を示す結果と考えられる。

加えてHbA1cの目標値は、一般的には7%とされているが、6.5%未満に対して6.5%を超えるだけでも主要評価項目と網膜症のリスクは有意に上昇することが示された。このことは症例によっては、或いは合併症によっては、6.5%、ないしそれ未満のHbA1cを目指すことの有効性を示すことが唆された。加えて2型糖尿病においては、血糖コントロールが生命予後にも直結しうることを示されたのも、大変興味深い。

HDLコレステロールについても、60mg/dL以上に比べ、60mg/dL未満では腎症が、50mg/dL未満では主要評価項目と筆頭副次評価項目が、40mg/dL未満では脳卒中と死亡が、それぞれ有意なリスク上昇を見せ

た。すなわち日本人の2型糖尿病において、各種イベントを考える上でHDLコレステロールの寄与は大きく、場合によっては現在のガイドラインにある40mg/dL以上という目標値より、高い値を目指すことが有益であることも示された。

一方で血圧とLDLコレステロールの目標値については、概ね現在のガイドラインにおける目標値を支持するという結果であった。

以上の解析も、今後の国内外の糖尿病の診療ガイドラインに大きな影響を与えうる結果であり、その詳細を詰めると共に、早期の論文化を目指していきたい。

その他低血糖についても、背景の危険因子や薬剤の影響について、詳細なデータを得ることができた。この解析に用いた混合効果ポアソン回帰分析も、先行研究ではあまり用いられていない手法であり、本研究の独自性は高いものと考えられる。

また近年では、患者の視点から治療の効果を評価することの重要性も叫ばれている。その観点からも、強化療法を受けた患者において、負担感の増加を伴わずに満足度を上昇させるおとができたことは、本研究の強化療法を実際の日常臨床に応用していく上でも、大変重要な結果と考えられた。

【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%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%)と介入期間中より上昇していた。目標を緩めたのは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され、また主解析結果の公表後でも同様の結果であった。

実際に今回、追跡4年目まで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。但し 4 年目調査については未入力の症例も残っており、5 年目調査に向けてこれを促していくことが課題と考えられた。

参加施設を交えて行なった J-DOIT3 全体ウェブミーティングにおいては、5 年目調査でできる限りのデータを収集することが確認されたのに加え、研究期間の延長についても議論がなされ、それを踏まえて事務局内で検討を加え、更に財団法人日本糖尿病財団が設置する中央倫理委員会での承認を経て、2021 年 6 月まで 5 年間の延長を行なう方針とした。これにより介入終了後 10 年目まで、調査を継続することとなった。

本研究班の 1 年目では、欧州において主に 1980 年代に始まった UKPDS と、2000 年代前半に始まった ADDITION-Europe の比較を通して、2000 年代半ばから開始となった本研究における血管合併症の発症や死亡が、より長期的にどの程度低く抑えられるかも、大変興味深い課題である、との考察を加えた。10 年目までの長期フォローにより、強化療法の効果に加えて、このような疫学的な解析も可能になるものと期待される。

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、並びに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を明らかにし、論文化を完了した。

加えて各危険因子の治療状況と各イベントとの関連を明らかにし、特に HbA1c と HDL-コレステロールについて、現行のガイドラインにおける目標値よりも厳しい値を目指す治療が有効である可能性が示された。

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 4 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。更に先行研究にて、個々の試験でより長期の追跡を行なうことの重要性が示されており、本研究においても 5 年間の期間延長を決定した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Miyake K, Nangaku M, Ohashi Y, Noda M, Kadowaki T, the J-DOIT3 Study Group. Multifactorial intervention has a significant effect on diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 99(1): 256–266, 2021.
2. Sasako T, Ueki K, Miyake K, Okazaki Y, Takeuchi Y, Ohashi Y, Noda M, Kadowaki T. Effect of a Multifactorial Intervention on Fracture in Patients With Type 2 Diabetes: Subanalysis of the J-DOIT3 Study. *J Clin Endocrinol Metab* 106(5): e2116–e2128, 2021.

2. 学会発表

1. 門脇孝 ゲノムビッグデータ研究と精密医療の展望—糖尿病を例として 2020 年 7 月 21 日 医療ビッグデータシンポジウム ウェブ開催
2. Takashi Kadowaki. Molecular mechanism of obesity-linked comorbidities 2020 年 9 月 5 日 International Congress on Obesity and Metabolic Syndrome ウェブ開催 (Vienna Hall (Online), 2020.9.22)
3. Takashi Kadowaki. What is type 2 diabetes? A long journey to seek the truth. 2020 年 9 月 20 日 56th European Association for the Study of Diabetes (EASD) Annual Meeting, 52nd Claude Bernard Lecture. オーストリア・ウィーン
4. 門脇孝 糖尿病医療の科学的・人間的側面 2020 年 10 月 第 63 回日本糖尿病学会年次学術集会 会長特別企画 ウェブ開催
5. 門脇孝 J-DOIT3 2020 年 10 月 第 63 回日

本糖尿病学会年次学術集会 シンポジウム ウェブ開催

6. 門脇孝 糖尿病学会への提言 2020年10月11日 第63回日本糖尿病学会年次学術集会 滋賀・大津

7. 門脇孝 糖尿病・代謝学の展望 2020年11月13日 第30回臨床内分泌代謝 Update 会長企画 東京

8. Takashi Kadowaki. Molecular mechanism of Thyoe 2 Diabetes and Insulin Resistance. 2021年1月22日 TORONTO VIRTUAL PRESENTATION AT CITY-WIDE ENDOCRINE ROUNDS ウェブ開催

9. 門脇孝 理事長提言 2021年3月20日 第41回日本肥満学会 ウェブ開催

10. 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 2020年7月 第93回日本内分泌学会学術総会 ウェブ開催

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.

3) JDCS 研究における脳卒中のサブ解析: Sone H, Tanaka S, Tanaka S, et al. Leisure-time physical activity is a significant predictor of stroke and total mortality in Japanese patients with type 2 diabetes: analysis from the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *Diabetologia* 2013; 56: 1021-30.

4) UKPDS と ADDITION-Europe との比較: Sasako T, Kadowaki T, Ueki K. ADDITION-Europe: the first decade and beyond. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7(12): 891-893, 2019.

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2021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63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。

糖尿病に併存する疾患の横断観察研究を行い、男女別、年齢別、糖尿病罹病期間別の層別解析をおこなった。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

糖尿病の治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、バ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63施設の参加があり、2016年初頭のデータ入力開始から70,000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、①合併症に関する横断調査、ならびに②糖尿病性腎症・Diabetic Kidney Diseaseの実態解析を行った。

2-1) 合併症に関する横断観察研究

J-DREAMSの全国データ(2017年4月1日~2019年3月31日登録分)を用い、日本人2型糖尿病患者の調査を行った。

調査項目は以下の通り。

- ・患者背景情報：年齢、性別、喫煙歴、罹病期間、血圧(拡張期、収縮期)、体重/BMI
- ・検査値：HbA1c、脂質(総コレステロール、LDL-C、HDL-C、及びトリグリセリド)、eGFR
- ・使用中糖尿病治療薬の数(なし、1剤、2剤、3剤、及び4剤以上)
- ・使用中糖尿病薬のクラス別患者割合 (biguanides, DPP4i, SU, SGLT2i, α GI, glinides, TZD, insulin, GLP-1受容体作動薬, 配合剤も含む)
- ・併存疾患の有病数毎の患者割合 (併存疾患無し、1疾患併存、2疾患併存、3疾患併存、及び4疾患以上併存)、各疾患の有病割合、2疾患の合併割合

規定した期間中に登録のあった22,741人のうち、主要項目に欠損値がなく、最終的な解析集団として10,151人を同定した。

患者背景を2-1)表1に示す。解析患者10,151人の平均年齢は66.0歳、約40%が女性、記載のある中での喫煙率は48%であった。糖尿病の罹病期間は16年、平均HbA1cは7.2%、血圧、脂質のデータは2-1)表1に示すとおり。平均BMIは25.5kg/m²と、25を超えており、推定GFRの平均は約68mL/min/1.73m²の集団であった。

2-1) 表1 患者背景

	観察数	平均 or n	SD or %
年齢 (歳)	10,151	66.0	13.0
性別 (女性) n, (%)	10,151	3,978	39.2%
人種 (日本人), %	10,151	10,151	100%
喫煙 (非喫煙者) n, %	7,694	3,722	48.38%
罹病期間 (年)	8,073	16.1	11.3
HbA1c (%)	10,151	7.23	1.09
収縮期血圧 (mmHg)	7,580	130.5	15.8
拡張期血圧 (mmHg)	7,551	73.9	11.6
総コレステロール (mg/dL)	8,398	184.8	36.3
LDL-C (mg/dL)	6,915	101.2	28.2
LDL-C (計算値) (mg/dL)	7,908	100.0	29.2
HDL-C (mg/dL)	9,546	56.3	16.1
TG (mg/dL)	9,679	150.5	138.1
体重 (kg)	8,507	67.5	15.6
BMI (kg/m ²)	7,504	25.5	4.9
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	10,151	67.9	23.3

個別の併存疾患を2-1)表2に示す。慢性腎臓病((CKD)は35.4%と、およそ3人に1人が併存疾患として有する。糖尿病網膜症は23%、糖尿病神経障害は19%の患者に認められる。冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢動脈疾患のいずれかを有する(心血管疾患あり)者は全体の22%。冠動脈疾患を有するものが全体の14%だが、無症候性の冠動脈疾患もその他・不明として集計されていることが、その一因でないかと推測される。高血圧症の併存は75%と4人に3人にのぼり、脂質異常症改善薬の使用か、LDLコレステロール100mg/dL以上で定義される脂質異常症はおよそ85%と高い割合で認められた。過体重・肥満も36%と3人に1人以上が該当し、BMI30kg/m²以上の割合も11%と、肥満者が多く含まれる。年齢構成を反映してか、悪性新生物の罹患・既往も18%と、6人に1人認めた。更に特徴的なこととして単独の心血管疾患としては、閉塞性脳血管障害(脳梗塞)が心筋梗塞よりも多く見られた(7.6% vs. 2.8%)

2-1) 表 2 併存疾患の割合

併存疾患項目	有病者(n)	有病率(%)	併存疾患項目	有病者(n)	有病率(%)
慢性腎臓病 (CKD)	3,592	35.4%	肝疾患	632	6.3%
G3a (45 - 59)	2,190	21.6%	高血圧症	7,627	75.1%
G3b (30 - 44)	934	9.2%	脂質異常症	8,599	84.7%
G4 (15 - 29)	315	3.1%	過体重・肥満	3,656	36.0%
G5 (GFR <15)	153	1.5%	BMI ≥25-30	2,528	24.9%
糖尿病網膜症	2,340	23.1%	BMI ≥30	797	7.9%
糖尿病神経障害	1,944	19.2%	BMI ≥35	331	3.3%
うっ血性心不全	485	4.8%	下肢切断	52	0.5%
心血管疾患 (total)	2,248	22.2%	骨折	728	7.2%
- 冠動脈疾患 (total)	1,457	14.4%	歯周病	997	9.8%
- 狭心症	633	6.2%	悪性新生物	1,886	18.6%
- 心筋梗塞	289	2.8%			
- 狭心症+心筋梗塞	31	0.3%			
- その他・不明	504	5.0%			
- 脳血管疾患 (total)	891	8.8%			
- 閉塞性	768	7.6%			
- 出血性	92	0.9%			
- 混合・不明	31	0.3%			
- 末梢動脈疾患	356	3.5%			

男女別、年齢層別、罹病期間層別の患者背景を 2-1)表 3 に示す。

男女別では、女性は年齢が高く、喫煙率が低く、総コレステロールが高く、eGFR が高いことが認められた。

年齢別では、年齢が上昇するとともに、拡張期血圧、総コレステロール、中性脂肪、体重、BMI、eGFR など低下していた。

罹病期間が長くなると、HbA1c が上昇し、拡張期血圧、総コレステロール、中性脂肪、体重、BMI、eGFR などが低下していた。

2-1) 表 3 層別解析・患者背景

観察値	全体		男女別		年齢別						罹病期間別			
	観察値	平均 or %	女性	男性	65歳未満	65-74歳	75歳以上	10年未満	10-20年未満	20年以上	平均 or %	平均 or %	平均 or %	n
年齢 (歳)	10,151	68.0	68.4	65.8	62.7	69.5	69.3	68.0	65.5	71.0	68.0	65.5	71.0	##
性別(女性, %)	10,151	39.2%	-	-	37.0%	37.2%	42.0%	41.6%	39.4%	39.4%	-	-	-	#
人種(日本人, %)	10,151	100.0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
喫煙歴(非喫煙者, %)	7,694	48.4%	75.6%	31.2%	47.1%	44.8%	54.8%	48.6%	50.4%	46.1%	46.1%	46.1%	##	
罹病期間 (年)	8,073	16.1	15.6	16.5	11.9	16.9	21.8	5.2	14.5	29.6	16.1	16.1	##	
HbA1c (%)	10,151	7.2	7.3	7.2	7.3	7.2	7.3	7.0	7.3	7.4	7.4	7.4	##	
収縮期血圧 (mmHg)	7,580	130.5	130.5	130.5	129.9	130.4	131.5	131.1	129.7	130.8	130.8	130.8	##	
拡張期血圧 (mmHg)	7,551	73.9	72.5	74.8	78.3	72.9	63.8	77.1	73.9	71.2	71.2	71.2	##	
総コレステロール (mg/dL)	8,398	184.8	182.0	180.1	190.2	181.9	180.7	190.0	183.0	180.0	184.8	184.8	##	
LDL-C (mg/dL)	6,915	101.2	104.3	99.1	106.2	98.3	97.4	105.9	100.5	97.2	101.2	101.2	##	
LDL-C (計算値) (mg/dL)	7,968	100.0	104.4	97.2	103.4	97.9	98.0	104.4	99.6	96.9	100.0	100.0	##	
HDL-C (mg/dL)	9,546	56.3	60.0	53.9	54.4	57.2	57.8	54.8	55.9	57.1	56.3	56.3	#	
TG (mg/dL)	9,679	150.5	143.5	155.0	179.2	137.8	125.8	167.0	150.9	134.8	150.5	150.5	##	
体重 (kg)	8,507	67.5	61.2	71.5	75.8	64.6	59.1	70.4	68.3	63.9	67.5	67.5	##	
BMI (kg/m ²)	7,594	25.5	25.8	25.4	27.6	24.6	23.7	26.4	25.8	24.4	25.5	25.5	##	
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	10,151	67.9	70.1	66.5	77.9	65.1	57.6	74.2	68.9	52.4	67.9	67.9	##	

*: 女性 vs. 男性で有意差あり
#: 65歳未満群 vs. 65-74歳群で有意差あり
#: 10年未満群 vs. 10年以上20年未満群で有意差あり
#: 65-74歳群 vs. 75歳以上群で有意差あり
#: 10年以上20年未満群 vs. 20年以上群で有意差あり

男女別に解析を行った結果を 2-1)表 3 で示す。併存疾患の有病数は男女別に差を認めなかった。併存疾患細目に関しては、慢性腎臓病、うっ血性心不全、冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢動脈疾患は有意差をもって男性に多く認められた。同様に高血圧症は男性に多く認められるが、脂質異常症は女性に多く認められた。過体重・肥満、および下肢切断も男性に多く認められたが、骨折は女性に多く認められた。悪性新生物の既往は、男女差を認めなかった。

2-1) 表 3 併存疾患の割合・男女別

併存疾患の有病数	全体 (n=10,151)	女性 (n=3,978)	男性 (n=6,173)
	%	%	%
0	0.5%	0.5%	0.5%
1	6.6%	7.0%	6.4%
2	22.5%	23.3%	21.9%
3	27.4%	27.3%	27.5%
4 以上	43.0%	41.9%	44.0%

併存疾患細目	全体 (n=10,151)	女性 (n=3,978)	男性 (n=6,173)
	%	%	%
慢性腎臓病 (CKD)	35.4%	32.6%	37.2% *
糖尿病網膜症	23.1%	23.1%	23.0%
糖尿病神経障害	19.2%	19.1%	19.2%
うっ血性心不全	4.8%	4.0%	5.3% *
心血管疾患全数	22.2%	17.3%	25.3% *
うち冠動脈疾患	14.4%	10.3%	17.0% *
うち脳血管疾患	8.8%	7.4%	9.6% *
うち末梢動脈疾患	3.5%	2.3%	4.3% *
高血圧症	75.1%	73.5%	76.2% *
脂質異常症	84.7%	87.0%	83.2% *
過体重・肥満	36.0%	28.1%	34.7% *
下肢切断	0.5%	0.2%	0.7% *
骨折	7.2%	8.9%	6.1% *
悪性新生物	18.6%	19.3%	18.1%

次に 65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上の 3 群にわけて年齢層別解析を行った。年齢が高い層になると併存疾患の有病数が増える。また概して年齢が上昇するにつれ、個別の併存疾患を有する割合が高くなることも明らかである。

糖尿病網膜症は 65 歳未満と 65 歳以上では 65 歳以上の群で併存割合が高いが、75 歳以上でさらに併存割合が高くなることは認められなかった。脂質異常症の併存割合に年齢層別での差を認めなかった。過体重・肥満は 3 群で併存率に有意差があるが、65 歳未満群で最も割合が高い。CKD は 65 歳未満で約 2 割に対し、75 歳以上では 5 割を超えていた。心血管疾患と悪性新生物の有病率は 65 歳未満に比べて 75 歳以上で 2 倍以上に増加していた。

2-1) 表 4 併存疾患の割合・年齢層別

併存疾患の有病数	全体 (n=10,151)	65歳未満 (n=3,873)	65-74歳 (n=3,530)	75歳以上 (n=2,748)
	%	%	%	%
0	0.5%	0.75%	0.42%	0.15%
1	6.6%	8.4%	6.0%	4.9%
2	22.5%	27.6%	21.6%	16.2%
3	27.4%	28.6%	27.9%	25.3%
4 以上	43.0%	34.7%	44.0%	53.5%

併存疾患細目	全体 (n=10,151)	65歳未満 (n=3,873)	65-74歳 (n=3,530)	75歳以上 (n=2,748)
	%	%	%	%
慢性腎臓病 (CKD)	35.4%	19.3%	37.2% *	55.8% ###
糖尿病網膜症	23.1%	21.1%	24.5% *	23.9% #
糖尿病神経障害	19.2%	16.1%	20.3% *	21.9% #
うっ血性心不全	4.8%	3.7%	4.5% *	6.7% ###
心血管疾患全数	22.2%	12.8%	24.1% *	32.8% ###
うち冠動脈疾患	14.4%	8.4%	15.3% *	21.5% ###
うち脳血管疾患	8.8%	4.9%	9.6% *	13.3% ###
うち末梢動脈疾患	3.5%	1.4%	3.9% *	6.0% ###
高血圧症	75.1%	72.2%	75.2% *	78.6% ###
脂質異常症	84.7%	86.2%	83.4%	84.3%
過体重・肥満	36.0%	49.5%	30.8% *	23.7% ###
下肢切断	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%
骨折	7.2%	5.9%	7.1%	9.1% ###
悪性新生物	18.6%	11.6%	21.4% *	24.8% ###

さらに、罹病期間を 10 年未満、10 年以上 20 年未

満、20年以上わけて層別解析した結果を2-1)表5に示す。罹病期間が長い症例では年齢も高いことが多く、年齢の影響を大きく受けるため、年齢の層別解析と同様の結果になる。

年齢層別とは異なる結果を示す併存疾患について述べると、うっ血性心不全は罹病期間10年未満とそれ以上の群で差を認めるものの、20年以上の群で併存割合がさらに上昇することは認めなかった。脳血管疾患でも同様の結果で罹病期間20年の群でさらに罹患割合が上昇することを認めなかった。

脂質異常症の併存割合に罹病期間層別での差は認めなかった。過体重・肥満は3群で併存割合に有意差がありますが、罹病期間10年未満群で最も割合が高いことが分かる。悪性新生物の併存割合に3群間の差を認めなかった。

2-1) 表5 併存疾患の割合・罹病期間層別

併存疾患の有病数	全体 (n=10,151) %	10年未満 (n=2,769) %	10-20年未満 (n=2,730) %	20年以上 (n=2,574) %
0	0.5%	0.6%	0.5%	0.4%
1	6.6%	7.7%	6.7%	4.4%
2	22.5%	25.8%	18.8%	15.4%
3	27.4%	31.9%	26.7%	22.3%
4以上	43.0%	34.1%	47.4%	57.5%

併存疾患項目	全体 (n=10,151) %	10年未満 (n=2,769) %	10-20年未満 (n=2,730) %	20年以上 (n=2,574) %
慢性腎臓病 (CKD)	35.4%	24.3%	34.0% *	45.5% #, ##
糖尿病網膜症	23.1%	12.9%	22.8% *	39.4% #, ##
糖尿病神経障害	19.2%	13.0%	20.6% *	30.3% #, ##
うっ血性心不全	4.8%	3.8%	5.9% *	6.0% #
心血管疾患全数	22.2%	16.5%	24.0% *	30.8% #, ##
うち冠動脈疾患	14.4%	9.9%	14.7% *	21.4% #, ##
うち脳血管疾患	8.8%	7.0%	10.4% *	10.8% #
うち末梢動脈疾患	3.5%	2.4%	3.5% *	5.7% #, ##
高血圧	75.1%	70.1%	71.9% *	75.8% #, ##
脂質異常症	84.7%	85.4%	85.0%	85.9%
過体重・肥満	36.0%	45.1%	41.5% *	29.8% #, ##
下肢切断	0.5%	0.2%	0.4%	1.1% #, ##
骨折	7.2%	5.4%	8.1% *	11.2% #, ##
悪性新生物	18.6%	19.3%	20.6%	20.3%

以上、併存疾患に関する横断調査の結果を論文投稿し、査読の指摘事項に答え2021年3月末に再投稿した。

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。

合併症に関する横断観察研究で(2-1)では、男女別解析では女性で心血管疾患や慢性腎臓病が少なかったが、骨折は多く認めた。年齢層別解析では年齢が上昇するとともに、拡張期血圧、総コレステロール、中性脂肪、体重、BMI、eGFRなどが低下していた。

併存疾患では、年齢が上昇するとともに慢性腎臓病、心血管疾患、骨折、悪性新生物が増加した。過体重・肥満は逆に低下した。罹病期間の層別解析では(年齢層別解析と同様の傾向であるが)罹病期間が長くなると、HbA1cが上昇し、拡張期血圧、総コレステロール、中性脂肪、体重、BMI、eGFRなどが低下していたほとんどの併存疾患が、罹病期間が長くなるとともに多く認められた。悪性新生物は罹病期間群間の差を認めなかった。

研究の限界としては、J-DREAMSは大学病院、地域中核病院など規模が大きい病院で診療される糖尿病患者のデータベースである。併存疾患などが多い、重症度の高い患者に偏っている可能性がある。そのため、診療所などで診療されている糖尿病患者に、今回の解析結果が当てはまるわけではない。またJ-DREAMSのデータベースに登録され、電子カルテを通じて収集されるデータには限りがある。収集項目以外のデータは解析不可能である。

E. 結論

合併症に関する横断観察研究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

(2020年度)

なし

(2019年度)

2. 学会発表

(2020 年度)

1. 大杉満 J-DREAMS の現状と可能性、第 63 回日本糖尿病学会年次学術集会(シンポジウム 27 糖尿病診療現場に活かせる日本人大規模医療データ解析)、2020/10/5~16、国内、Web 開催
2. 大杉満 診療録直結型全国糖尿病データベース・J-DREAMS の取り組みと課題、第 35 回日本糖尿病合併症学会・第 26 回日本糖尿病眼学会総会(合同シンポジウム 1「リアルワールドデータを糖尿病および合併症の臨床に生かす」)、2020/12/7~21、国内、Web 開催
3. 大杉満 診療録直結型糖尿病データベース(J-DREAMS)を用いた臨床研究、第 24 回日本医療情報学会春季学術大会 大会企画セッション4 筑波、2020/6/5~6、国内、Web 開催
4. 植木浩二郎 集学的治療による合併症予防効果、、第 54 回糖尿病学の進歩、シンポジウム、2020/9/2、国内、Web 開催
5. 植木浩二郎 臨床検査に何を求めるかー糖尿病診療の立場からー、、シンポジウム、第 67 回日本臨床検査医学会学術集会、2020/11/21、国内(盛岡)、口頭

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 参考文献

1. 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)

2. 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.

3. 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.

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。

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

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。また引き続き、厚生労働省科学研究費補助金研究「「糖尿病及び合併症の実態把握に関する研究」(研究代表・山内敏正・2020～2022 年度)においても引き続き NDB データを取り扱う環境を国立国際医療研究センター、東京大学医学部附属病院にて継続的に整備する予定であり、当該研究班と連絡を緊密にとっている。

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。

令和二年度も更に特別抽出 NDB データを取得する準備を進めた。

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

なし

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

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.

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

Yoshida Y, Kashiwabara K, Hirakawa Y, Tanaka T, Nosoe 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, Kashiwara N, Nangaku M, Matsuyama Y	Conditions, pathogenesis, and progression of diabetic kidney disease and early decliner in Japan.	BMJ Open Diabetes Research & Care	2020	10.1136/bmjdr-2019-000902
Sasako T, Ueki K, Miyake K, Okazaki Y, Takeuchi Y, Ohashi Y, Noda M, Kadowaki T	Effect of a Multifactorial Intervention on Fracture in Patients With Type 2 Diabetes Subanalysis of the J-DOIT3 Study.	J Clin Endocrinol Metab	2021	10.1210/clinem/dgab013
Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Miyake K, Nangaku M, Ohashi Y, Noda M, Kadowaki T	Multifactorial intervention has a significant effect on diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes	Kidney Int	2021	10.1016/j.kint.2020.08.012

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
植木浩二郎	集学的治療による合併症予防効果	第54回糖尿病学の進歩 シンポジウム	Web	2020
植木浩二郎	臨床検査に何を求めるかー糖尿病診療の立場からー	第67回日本臨床検査医学会学術集会 シンポジウム	盛岡	2020
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
大杉満	J-DREAMSの現状と可能性	第63回日本糖尿病学会年次学術集会	滋賀	2020
大杉満	診療録直結型全国糖尿病データベース・J-DREAMSの取り組みと課題	第35回 日本糖尿病合併症学会・第26回日本糖尿病眼学会総会	金沢	2020
大杉満	診療録直結型糖尿病データベース (J-DREAMS) を用いた臨床研究	第24回日本医療情報学会春季学術大会	筑波	2020

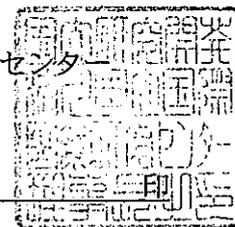
Webサイト等で本研究班の成果物(作成に貢献した物を含む)が公表・引用されている主な資料

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3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2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。

32 / 128

令和3年3月1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



次の職員の令和2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 (19FA1003)

3. 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、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。

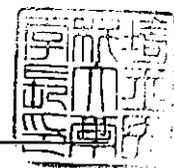
令和 3 年 2 月 1 日

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 埼玉医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 別所 正美



次の職員の令和 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) 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) ・ 該当する口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3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



次の職員の令和2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) 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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

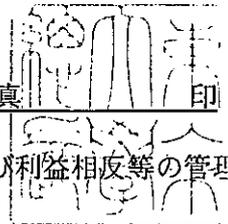
(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

917 / 128

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2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 (19FA1003)

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

Table with 5 columns: 該当性の有無 (有/無), 左記で該当がある場合のみ記入 (※1) (審査済み, 審査した機関), 未審査 (※2). Rows include: ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針, 遺伝子治療等臨床研究に関する指針, 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3), 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, 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:)

(※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

Table with 2 columns: 研究倫理教育の受講状況, 受講 ■ 未受講 □

6. 利益相反の管理

Table with 2 columns: 管理項目, 有 ■ 無 □ (無の場合はその理由:) or 有 □ 無 ■ (有の場合はその内容:). Rows include: 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定, 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無, 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無, 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無

(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。

102 / 128

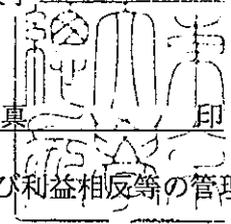
令和3年3月1日

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



次の職員の令和2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 (19FA1003)
- 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) 笹子 敬洋・ササコ タカヨシ

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、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。

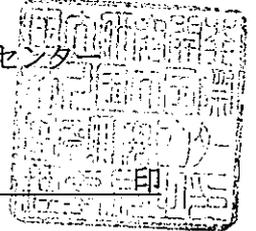
令和3年3月31日

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2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。