

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  
標準的糖尿病診療体制の構築のための研究

(22FA1014)

令和4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5年(2023)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 ----- 1

標準的糖尿病診療体制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、笹子敬洋、野田光彦、岡崎由紀子、三宅加奈

2. J-DREAMS ----- 15

植木浩二郎、大杉 満、坊内良太郎、杉山雄大

3. NDBの準備状況 ----- 23

植木浩二郎、大杉 満、後藤温、杉山雄大

III. 研究成果の刊行・発表に関する一覧表 ----- 25

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

標準的糖尿病診療体制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4年度の研究で得られた成果を概説する。

【J-DOIT3】

介入期間中の介入期間中のサブ解析として、①血糖と HDL-コレステロールが心筋梗塞の発症に重要であり、また HDL-コレステロールと合併症との関連には性差があること、②強化療法は網膜症の発症を抑制する一方、進展への明らかな効果は見られなかったこと、③糖尿病による負担感は血糖コントロールと相関することが示された。

加えて追跡研究では、当初予定した5年間の研究期間が終了し、その解析に向けたデータ固定を慎重に進めてきたが、ようやくその準備が整いつつある。本試験のような厳格な多因子介入の効果を、生命予後も含めて長期的に明らかにすることはますます重要となっており、引き続きデータの解析と収集を、質を保ったまま継続していきたい。

【J-DREAMS】

新規参加施設も含めて大学医学部附属病院や地域中核病院を中心に 70 施設、94,000 人以上の登録がある糖尿病データベースである。合併症に関する横断観察研究(2-1)では、糖尿病網膜症と糖尿病性腎症の危険因子を解析し、両者の危険因子を比較すると、次の点が明らかになった。1) 網膜症と腎症に共通する危険因子としては、貧血、高血圧症、血清アルブミン低値、HbA1c 高値、糖尿病性神経障害、冠動脈疾患、脳血管障害、心不全であり、2) BMI、HDL コレステロールに関しては網膜症と腎症に関しては寄与が異なる、3) 網膜症独自(糖尿病罹病期間、アルブミン尿・タンパク尿)、腎症独自(年齢、男性、糖尿病網膜症、末

梢動脈疾患)があり、古典的細小血管合併症である網膜症と腎症であっても、冠動脈疾患や脳血管障害などの大血管障害が危険因子であることが判明した。さらには従来はあまり着目されてこなかったと考えられる、血清アルブミン低値や、貧血の存在、心不全が両合併症の危険因子となることを同定した。血清アルブミン値やHb 値の検査は日常簡便におこなうことができるものであるが、これらが合併症の危険因子となることが広く知られている状況ではないと考えられる。またこれらが合併症の危険因子である理由は複合的で、全身状態の低下、栄養摂取量の低下、身体活動量の低下、慢性炎症・消耗性疾患の存在が考えられる。

合併症に関する横断観察研究(2-2)では、腎症に関する解析を引き続き行い、1年間、2年間でCKDのサロゲートエンドポイントとして用いられる eGFR30%以上の低下の危険因子を解析し、貧血、血清アルブミン低値、心不全が危険因子として同定され、(2-1)で示した、網膜症、腎症の危険因子と共通することが見出された。

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生労働省・山内班「糖尿病の実態把握と環境整備のための研究」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】

笹子 敬洋： 東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科 助教

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

野田 光彦： 国際医療福祉大学市川病院 糖尿病・代謝・内分泌内科 病院教授

後藤 温： 横浜市立大学医学部 公衆衛生学教室 教授

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

坊内 良太郎： 国立国際医療研究センター研究所 糖尿病情報センター 医療情報研究室長

杉山 雄大： 国立国際医療研究センター研究所 糖尿病情報センター 医療政策研究室長

三宅 加奈： 東京大学医学部附属病院 企画情報運営部 特任助教

(所属・肩書は令和5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類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、現在厚労科研究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。継続して厚生労働省科学研究費補助金研究「糖尿病の実態把握と環境整備のための研究」(研究代表・山内敏正・2020~2022 年度) とも緊密な連絡体制を構築した。

(倫理面への配慮)

J-DOIT3 は日本糖尿病財団で、J-DREAMS は国立国際医療研究センターで、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血糖とHDL-コレステロールが心筋梗塞の発症に重要であり、またHDL-コレステロールと合併症との関連には性差があること、②強化療法は網膜症の発症を抑制する一方、進展への明らかな効果は見られなかったこと、③糖尿病による負担感や血糖コントロールと相関することが示された。

加えて追跡研究では、当初予定した5年間の研究期間が終了し、その解析に向けたデータ固定を慎重に進めてきたが、ようやくその準備が整いつつある。本試験のような厳格な多因子介入の効果を、生命予後も含めて長期的に明らかにすることはますます重要となっており、引き続きデータの解析と収集を、質を保ったまま継続していきたい。

### 【J-DREAMS】

2023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70施設、94,000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。

両者の危険因子を比較すると、次の点が明らかになった。1) 網膜症と腎症に共通する危険因子としては、貧血、高血圧症、血清アルブミン低値、HbA1c高値、糖尿病性神経障害、冠動脈疾患、脳血管障害、心不全であり、2) BMI、HDLコレステロールに関しては網膜症と腎症に関しては寄与が異なる、3) 網膜症独自(糖尿病罹病期間、アルブミン尿・タンパク尿)、腎症独自(年齢、男性、糖尿病網膜症、末梢動脈疾患)があり、古典的細小血管合併症である網膜症と腎症であっても、冠動脈疾患や脳血管障害などの大

血管障害が危険因子であることが判明した。さらには従来はあまり着目されてこなかったと考えられる、血清アルブミン低値や、貧血の存在、心不全が両合併症の危険因子となることを同定した。血清アルブミン値やHb値の検査は日常簡便におこなうことができるものであるが、これらが合併症の危険因子となることが広く知られている状況ではないと考えられる。またこれらが合併症の危険因子である理由は複合的で、全身状態の低下、栄養摂取量の低下、身体活動量の低下、慢性炎症・消耗性疾患の存在が考えられる。

合併症に関する横断観察研究(2-2)では、腎症に関する解析を引き続き行い、1年間、2年間でCKDのサロゲートエンドポイントとして用いられるeGFR30%以上の低下の危険因子を解析し、貧血、血清アルブミン低値、心不全が危険因子として同定され、(2-1)で示した、網膜症、腎症の危険因子と共通することが見出された。

### 【NDBの整備状況】

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。

## D. 考察

### 【J-DOIT3】

#### 【1. J-DOIT3介入研究のサブ解析】

J-DOIT3における強化療法が、糖尿病の様々な合併症を抑制することは既に示されてきており、加えてその後のサブ解析により、血糖、血圧、脂質による治療効果は、どの合併症に着目するかによって異なることが明らかとなってきた。

今回これに加え、心筋梗塞の発症に、HbA1c、及びHDL-コレステロールが有意な相関を示すことが明らかとなった。本試験における心筋梗塞の発症は、本邦における先行研究と比較して大きく減少していたため、他の脳卒中などの解析を先行させていたが、実際に解析を行なうと、両危険因子と明らかな相関を示すことが明らかとなった。特にHbA1cのupdated meanが6.5%未満に比して、同8.5%以上ではリスクが18倍以

上と著明な上昇を示しており、血糖を良好に維持することが、冠動脈性心疾患の予防につながることを強く示唆するデータと考えられた。

また HDL-コレステロールについても、これまでは症例数の減少を懸念し、他の危険因子と同様に男女合わせた解析を先行させて進めてきた。今年度にこれを実際に男女別の解析を行なったところ、男性では心筋梗塞と、女性では全死亡と脳卒中との相関が認められ、関連の深い合併症に性差があることが明らかとなった。この所見は、2 型糖尿病における治療の個別化を考える上でも、重要な所見となるものと期待される。

また網膜症について、これまでは発症と進展を合わせた解析を進めてきたが、両者を層別化して解析を行なったところ、強化療法による有意な抑制が見られたのは発症であった。同様に低血糖との有意な関連も、発症においてのみ認められた。

この理由として、1 つには網膜症の進展について、血糖コントロールが及ぼす効果が大きくない可能性が考えられる。また血糖コントロールの改善と共に低血糖のリスクが高まることから、血糖コントロールの進展に対する効果が、低血糖によって打ち消されていることも想定される。更に腎症と異なり網膜症の場合は、光凝固術や硝子体手術といった治療もなされているため、純粋な血糖コントロールの影響が見えづらい可能性も考えられた。

更に QOL に関しては、従来に治療満足度に加えて、糖尿病による負担感についても解析を加えた。その結果、後者も前者と同様、血糖・血圧・脂質・体重のうち、血糖のコントロールとのみ相関するという結果であった。このことから、2 型糖尿病における QOL を考える上で、血糖コントロールを良好に保つことの重要性が改めて示されたものと解釈できた。

このような解析を行なう際には、試験を中止した症例のことも十分に考慮する必要がある。本試験においては、治療満足度は両群共に中止時に低く、負担感は強化療法群において中止時に高いという結果であった。この結果は、臨床試験という枠組みにとどまらず、日常臨床においても、より厳格な多因子介入を継続する

上では、患者の満足度や負担感にも十分な注意を払う必要性を示しているものと考えられた。

## 【2. J-DOIT3 追跡研究の解析と進捗管理】

J-DOIT3 の追跡研究 1 期の主解析については、研究の長期化に伴い、一部の施設・症例でデータの不備などが判明したため、引き続き慎重にデータの修正・固定を進めている。

本試験のような 2 型糖尿病における多因子介入の効果を検証した臨床試験は、主に欧州と本邦で複数なされてきたが、先行研究の結果からも、その治療効果をより長期に追跡する重要性はますます高まっているものと考えられる。また欧米における 2 型糖尿病の死因として多い心血管死が、本試験では大きく減少していることをレビューとして発表したが、加えて日本糖尿病学会が主導して行なっている糖尿病の死因調査の最新の結果から、日常臨床においてもその傾向は引き続き認められている。このような非心血管死が増えた状況においても、多因子介入を継続すれば生命予後を改善することができるか否かは、非常に重要なクリニカルクエスションと考えられる。この観点からも追跡 1 期の主解析に早期に着手すると共に、追跡 2 期においても質の高いデータを収集していくことが重要である。

糖尿病治療の目標としては、糖尿病のない人と変わらない生命予後と QOL の維持が挙げられるが、後者の観点からは認知機能や ADL の評価も欠かすことができない。本研究の追跡 2 期においては、DASC-8 を評価項目に加えており、厳格な多因子介入の効果を、より多面的に明らかにすることができるものと期待される。

## 【J-DREAMS】

合併症に関する横断観察研究(2-1)では、糖尿病網膜症と糖尿病性腎症の危険因子を解析し、両者の危険因子を比較すると、次の点が明らかになった。1) 網膜症と腎症に共通する危険因子としては、貧血、高血圧症、血清アルブミン低値、HbA1c 高値、糖尿病性神経障害、冠動脈疾患、脳血管障害、心不全であり、2) BMI、HDL コレステロールに関しては網膜症

と腎症に関しては寄与が異なる、3) 網膜症独自(糖尿病罹病期間、アルブミン尿・タンパク尿)、腎症独自(年齢、男性、糖尿病網膜症、末梢動脈疾患)があり、古典的細小血管合併症である網膜症と腎症であっても、冠動脈疾患や脳血管障害などの大血管障害が危険因子であることが判明した。さらには従来はあまり着目されてこなかったと考えられる、血清アルブミン低値や、貧血の存在、心不全が両合併症の危険因子となることを同定した。血清アルブミン値や Hb 値の検査は日常簡便におこなうことができるものであるが、これらが合併症の危険因子となることが広く知られている状況ではないと考えられる。またこれらが合併症の危険因子である理由は複合的で、全身状態の低下、栄養摂取量の低下、身体活動量の低下、慢性炎症・消耗性疾患の存在が考えられる。

合併症に関する横断観察研究(2-2)では、腎症に関する解析を引き続き行い、1年間、2年間でCKDのサロゲートエンドポイントとして用いられる eGFR30%以上の低下の危険因子を解析し、貧血、血清アルブミン低値、心不全が危険因子として同定され、(2-1)で示した、網膜症、腎症の危険因子と共通することが見出された。

#### 【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)および「糖尿病の実態把握と発症予防・重症化予防のための研究」(研究代表者・山内敏正・2023年～2025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】

介入期間中のサブ解析から、①血糖と HDL-コレステロールが心筋梗塞の発症に重要であり、また HDL-コレステロールと合併症との関連には性差があること、②強化療方は網膜症の発症を抑制する一方、進展へ

の明らかな効果は見られなかったこと、③糖尿病による負担感は血糖コントロールと相関することが示された。

加えて追跡研究では、当初予定した 5 年間の研究期間が終了し、その解析に向けたデータ固定を慎重に進めてきたが、ようやくその準備が整いつつある。本試験のような厳格な多因子介入の効果を、生命予後も含めて長期的に明らかにすることはますます重要となっており、引き続きデータの解析と収集を、質を保ったまま継続していきたい。

##### 【J-DREAMS】

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。

今後も J-DREAMS のデータ、さらに J-DOIT3 のデータを機械学習に供し、合併症の予測モデルの構築をすすめる。

##### 【NDB の整備状況】

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. 笹子 敬洋、山内 敏正: 2. 本邦における 2 型糖尿病を対象とした大規模臨床試験. 糖尿病 65(10): 518-521, 2022.10.
2. Sasako T, Yamauchi T, Ueki K. Intensified Multifactorial Intervention in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes Metab J 47(2): 185-197, March 2023.
3. 笹子 敬洋. 3. 2 型糖尿病と骨粗鬆症の接点. 糖尿病・内分泌プラクティス Web No: a0019, 2023.3.
4. 石井 雅通, 美代 賢吾, 波多野賢二. FHIR を用いた診療テンプレート情報標準化への取り組み

み. 新医療 2022 年6月号 49(6) 82-85 .2022 年 6 月 1 日

5. Masamichi Ishii. Clinical knowledge extraction utilizing real-world data derived from electronic medical records. Nagasaki University's Academic Output SITE (NAOSITE). 2022 年 9 月 16 日

## 2. 学会発表

1. 岡崎 由希子、植木 浩二郎、笹子 敬洋、神坂遼、三宅 加奈、三好建吾、石塚直樹、大橋靖雄、石井均、山内敏正、野田 光彦、門脇孝. ワークショップ「2 型糖尿病患者の合併症発症と QOL に関する検討: J-DOIT3 試験のデータから」, 第 37 回日本糖尿病合併症学会・第 28 回日本糖尿病眼学会総会, 2022/10/21-22, 国内(京都), 口頭
2. 笹子 敬洋, 植木 浩二郎, 三好 建吾, 三宅 加奈, 岡崎 由希子, 山内 敏正, 石塚 直樹, 野田 光彦, 門脇 孝, シンポジウム「J-DOIT3 試験から考える 2 型糖尿病の合併症予防」, 第 37 回日本糖尿病合併症学会・第 28 回日本糖尿病眼学会総会, 2022/10/21-22, 国内(京都), 口頭
3. 笹子 敬洋. イブニングセミナー「最近の臨床試験から考える 2 型糖尿病の合併症予防と薬剤選択」, 第 57 回糖尿病学の進歩, 2023/2/17-18, 国内(東京), 口頭
4. 大杉満. シンポジウム「J-DREAMS で探る糖尿病合併症」. 第 57 回糖尿病学の進歩, 2023/2/17-18, 国内(東京), 口頭
5. 大杉満. シンポジウム「J-DREAMS による糖尿病合併症の評価」. 第 37 回日本糖尿病合併症学会・第 28 回日本糖尿病眼学会総会, 2022/10/21-22, 国内(京都), 口頭
6. 大杉満. シンポジウム「糖尿病診療録直結型大規模レジストリ J-DREAMS を用いた糖尿病合併症抑制エビデンス創出」, 第 65 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2022/5/12-14, 国内(神戸), 口頭

7. 大杉満. シンポジウム「J-DREAMS の現状と展望」, 第 65 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2022/5/12-14, 国内(神戸), 口頭
8. 植木浩二郎. シンポジウム「コロナ禍から考えるこれからの糖尿病診療」 第 95 回日本内分泌学会学術総会, 2022 年 6 月 3 日, 国内(別府), 口頭
9. 植木浩二郎. 基調講演「「糖尿病」のない世界が来るその日まで」, 第 22 回日本糖尿病インフォマティクス学会年次学術集会, 2022 年 8 月 27 日, 国内(徳島), 口頭
10. 植木浩二郎. シンポジウム「AI・IoT を活用した糖尿病治療」, 第 37 回日本糖尿病合併症学会・第 28 回日本糖尿病眼学会総会, 2022 年 10 月 22 日, 国内(京都), 口頭
11. 植木浩二郎. シンポジウム「脳心血管疾患予防を目指した糖尿病診療」, 日本内科学会学術集会「第 50 回内科学の展望」, 2022 年 11 月 20 日, 国内(長崎), 口頭
12. 植木浩二郎. 教育講演「新型コロナウイルス感染症と肥満症」, 第 43 回日本肥満学会・第 40 回日本肥満症治療学会学術集会, 2022 年 12 月 3 日, 国内(那覇), 口頭
13. 植木浩二郎. シンポジウム「Improvement of Diabetes Care by Big Data Analysis」, International Diabetes Federation Congress 2022, 2022 年 12 月 6 日, 国外(リスボン), 口頭
14. 美代賢吾, 教育講演「医療ビッグデータ構築の今」, 第 65 回日本糖尿病学会年次集会, 2022/5/12-14, 国内(神戸), 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

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

標準的糖尿病診療体制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 | 野田 光彦  | 国際医療福祉大学 市川病院             |
|       | 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      |
|       | 三宅 加奈  | 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、①血糖と HDL-コレステロールが心筋梗塞の発症に重要であり、また HDL-コレステロールと合併症との関連には性差があること、②強化療法は網膜症の発症を抑制する一方、進展への明らかな効果は見られなかったこと、③糖尿病による負担感は血糖コントロールと相関することが示された。

加えて追跡研究では、当初予定した5年間の研究期間が終了し、その解析に向けたデータ固定を慎重に進めてきたが、ようやくその準備が整いつつある。本試験のような厳格な多因子介入の効果を、生命予後も含めて長期的に明らかにすることはますます重要となっており、引き続きデータの解析と収集を、質を保ったまま継続していきたい。

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 15 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ているものと考えている。

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。

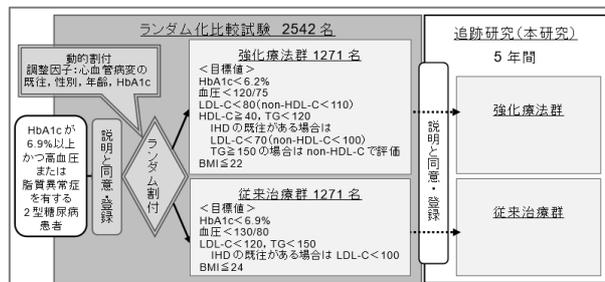
B. 研究方法

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る。

本研究班においては、追跡 1 期 (2016 年 4 月から 2021 年 6 月まで) の主解析、すなわち強化療法による糖尿病の様々な合併症に対する抑効果の解析を、研究協力者である生物統計家 (京都大学・石塚直樹) と共に進める。並行して追跡 2 期 (2021 年 7 月から 2026 年 6 月まで) のデータ収集を継続し、これにより合併症の発症に加え、HbA1c や血圧、脂質といった危険因子の管理状況や使用薬剤について、より長期の変遷も明らかとなることが期待される。5 年目調査においては認知機能や QOL の評価を行なったが、6 年目調査では ADL の評価も行なう。また介入期間中、及び追跡 1 期のデータを用いたサブ解析として各イベントや有害事象・探索的評価項目の危険因子や治療との関連を、より長期的な観点から解析する。前者は死亡、心筋梗塞、脳卒中、腎症、網膜症、下肢切断などを含む一方、後者としては従来からの骨折・低血糖に加え、悪性新生物などを想定しており、また COVID-19 を含む肺炎を収集データに加えている。並行して認知機能・QOL・ADL の観点から、2 型糖尿病に対する厳格な多因子介入が健康寿命に及ぼす影響を明らかにする。〔研究成果申告書から〕

並行して、介入終了後の追跡研究として、当初予定した 5 年間 (追跡 1 期) が 2021 年 6 月に終了した。加えてより長期的なデータを得るために、研究期間を更に 2026 年 6 月まで 5 年間延長し (追跡 2 期)、計 10 年間追跡する方針としている。2016 年 4 月の開始

以降、1 年ごとに調査期間を設けており、本事業期間中の 2022 年 4-6 月に 6 年目調査、2023 年 1-6 月に 7 年目調査、2024 年 1-6 月に 8 年目調査、2025 年 1-3 月に 9 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 年目に予定していた、各危険因子と各種イベント発症率の関連、網膜症の危険因子、QOL に影響を及ぼす因子について、解析自体はほぼ完了し、現在論文投稿の準備中である。〔研究成果申告書から〕

#### (1) 各危険因子の治療状況と各種イベントの発症率との関連に関する解析

介入試験における統合的な治療のうち、どの危険因子の治療が、どの血管合併症に、どのような影響を及ぼしたかを明らかにするため、各危険因子の updated mean (介入開始からその時点までの平均値) に着目して解析してきたが、加えて今年度は大きく 2 つの解析を行なった。

1 つは心筋梗塞に関するもので、HbA1c、及び HDL-コレステロールと有意に相関することが明らかになった。特に HbA1c についてカテゴリー化して解析を行なうと、心筋梗塞のリスクは 6.5% 未満に比して 6.5-7.5% で約 4 倍、7.5-8.5% で約 8 倍に上昇し、8.5% 以上で 18 倍以上に有意に上昇した。

加えて HDL-コレステロールについては性差が知られ

ることから、男女別での解析を新たに行なったところ、主要評価項目のリスクは女性において、60mg/dL 以上に比して、50-60mg/dL で 2 倍以上、40-50mg/dL で 3 倍以上、40mg/dL 未満で 6 倍近くに、それぞれ有意に上昇した。男性における相関は女性ほど明らかでなかったが、それでも 60mg/dL 以上に比して 40mg/dL 未満で、主要評価項目のリスクは 2 倍以上に有意に上昇していた。その内訳を見ると、男性では心筋梗塞と、女性では全死亡と脳卒中と、それぞれ有意な相関が認められる、という結果であった。

以上の内容について、現在論文準備中である。またこのようなそれぞれの危険因子とそれぞれの合併症の関連に関する解析の重要性については、後述のレビューの中でも述べている。〔研究成果申告書から〕

## (2) 網膜症の発症に影響を及ぼす治療・危険因子の同定

介入試験において、強化療法が網膜症イベント(網膜症の発症・進展)を 14%有意に抑制したこと、また網膜症の発症には血糖コントロールが重要であること、並びに低血糖の報告が一度でもあった症例においては網膜症イベントのリスクが上昇していたことを、これまでに明らかにしてきた。

今年度は加えて、網膜症の発症と進展に分けた解析を行なった。まず強化療法によるイベント発症率を解析したところ、網膜症の発症(網膜症なし→網膜症あり)については強化療法群で 17%有意に抑制されていた一方、網膜症の進展(非増殖性網膜症→増殖性網膜症)についてはほぼ差が見られなかった。また低血糖との関連についても解析を加えたが、同様に網膜症の発症との有意な相関が見られた一方、網膜症の進展との関連は認めなかった。

更に血糖コントロールとの関連を具体的に検討するため、介入 1 年時点での HbA1c と網膜症発症との関連について、スプライン曲線による解析を行なった。その結果、HbA1c 6.9%を基準とした網膜症の相対リスクは、基本的に HbA1c と正に相関し、血糖コントロールが増悪するほどリスクが高まることが確認された。一方で

HbA1c が低下し、6%を切っても、網膜症リスクは全体としては低下したが、信頼区間の上限は僅かに 1 を切らないという結果であった。このデータを含め、論文投稿の準備がほぼ整ったものと考えている。〔研究成果申告書から〕

## (3) QOL に影響を及ぼす治療の同定

強化療法群において、DTSQ で評価した治療満足度は有意に上昇し、PAID で評価した糖尿病による負担感についても低下がないこと、また DTSQ は血糖コントロールと相関する一方、血圧・脂質・体重のコントロールとは相関しないことを、既に明らかにしていた。

今年度は PAID と各危険因子の関連について解析を加えたところ、DTSQ の治療満足度と同様に、血糖コントロールと相関する一方、血圧・脂質・体重のコントロールとは相関していなかった。

加えてこのような QOL の評価においては、試験治療の中止が影響する可能性が考えられるため、DTSQ と PAID を評価した 8 年目の結果と、中止時の結果との比較を行なった。その結果、DTSQ の治療満足度は両群共に中止時の方が有意に低く、PAID による負担感については強化療法群で中止時の方が有意に高いとの結果であった。以上の結果をまとめて、現在論文投稿の準備中である。〔研究成果申告書から〕

## 【2. J-DOIT3 追跡研究の解析と進捗管理】

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。

令和 3(2021)年 1 月から 6 月の間が 5 年目調査期間であり、この時点までの追跡研究 1 期のデータが固定でき次第、データセンターに出力を依頼し、引き続いて主解析を行なう予定である。このような介入終了後の追跡研究を行なう意義と期待される成果について、これまで報告された複数の臨床試験の結果も踏まえて考察し、論文発表を行なった。また追跡研究 2 期も継続しており、2022 年度末時点で 6 年が経過してい

る。

### (1) J-DOIT3 追跡研究 1 期のデータ固定

特に今年度は追跡 1 期のデータ固定に向けて、各参加施設に対して EDC 上での定期調査の入力とクエリへの対応を定期的に依頼した。その結果令和 4 年 8 月頃までにほぼ全ての症例において必要な入力が完了した。

一方で後述のモニタリングなどで、一部症例についてデータの不備などが見つかり、施設側への修正の依頼などを慎重に進めてきた。データの最終的な固定は、令和 5(2023)年 5 月頃となる見込みである。

### (2) J-DOIT3 追跡研究 1 期の主解析

上述の通り、令和 3(2021)年 6 月までの追跡研究 1 期のデータが固定でき次第、データセンターに出力を依頼し、引き続き介入研究と同様の主解析を行なう予定である。具体的には、強化療法群と従来治療群の間で、HbA1c、血圧、脂質などの危険因子や、主要評価項目などの発症に差があるかを検討する。2016 年までの介入期間中は強化療法群において、危険因子の治療状況は有意に良好で、また血管合併症の発症についても一定の抑制効果が見られたが、これが介入終了後の 5 年間でも保たれているのか、或いは差が縮小・消失しているのかを明らかにする方針である。

これまで 2 型糖尿病における多因子介入の効果を検証した臨床試験としては、J-DOIT3 の他に Steno-2、ADDITION-Europe、NID-2、DNETT-Japan が代表的なものとして挙げられる。厳格な多因子介入による長期的な効果の現れ方は試験ごとに異なるため、本研究においても追跡を継続することで、より詳細な評価が可能になるものと期待される。また GLP-1 受容体作動薬や SGLT2 阻害薬のように、イベント抑制作用が期待される糖尿病治療薬も登場しているが、本研究において両剤の処方を受けている割合は上昇しているものと考えられ、その効果を検証できる可能性がある。加えて欧米における 2 型糖尿病の死因として多い心血管死は、本邦においては減少しているが、その

中で多因子介入が総死亡にどのような影響を長期的に及ぼすかも、大変重要な点と考えられる。以上のような、2 型糖尿病に対する多因子介入を検証した臨床試験の結果、並びに今後の課題と見通しについて概説したレビューを、論文として発表した。

### (3) J-DOIT3 追跡研究の進捗管理

本事業開始時は 6 年目の調査期間(令和 4 年 1 月 1 日から令和 4 年 6 月 30 日までの半年間)に入っており、引き続き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。令和 4(2022)年度末時点で、定期調査の EDC 入力は 85%以上の症例で完了している。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、並びに入力されたイベントデータのクリーニングを進めた。

一方、6 年目調査項目には、ADL も含めた評価のために DASC-8 が含まれており、当初は紙媒体でのデータ収集を予定していたが、EDC 上での収集の方が好ましいものと考えられたため、これに対応すべくシステム改修を行なった。6 年目調査が実施された症例のうち 9 割近くで、DASC-8 の結果の EDC 入力が完了している。

また心筋梗塞、脳卒中、腎症、網膜症といったイベント報告については、イベント判定委員会における審議に足る水準が求められるため、追跡 1 期に引き続き、クリーニングが必要であり、今年度後半よりこれに着手した。2 期のイベントはこれまでに 242 件が報告されており、令和 4(2022)年度末までに 8 割強にあたる 202 件のクリーニングを完了し、その内訳は死亡 7 件、大血管症イベント 19 件、腎症イベント 138 件、網膜症イベント 38 件であった。

並行して日本糖尿病財団と連携しながら、一部の参加施設を抽出して、実地でのモニタリングを実施した。具体的には、施設内倫理委員会による追跡研究の承認通知書や同意書の確認、並びに EDC への入力内容とカルテ記載の照合などを行なった。令和

4(2022)年度末までに14施設のモニタリングを完了したが、一部施設においてEDCでの入力内容の修正を要するなどの事例も認められた。コロナ禍の影響で訪問が当初想定していたよりも遅れているが、加えて令和5(2023)年度に5施設程度を対象とする予定で、適宜参加施設へのフィードバックも行なう方針である。〔研究成果申告書から〕

## D. 考察

### 【1. J-DOIT3 介入研究のサブ解析】

J-DOIT3における強化療法が、糖尿病の様々な合併症を抑制することは既に示されてきており、加えてその後のサブ解析により、血糖、血圧、脂質による治療効果は、どの合併症に着目するかによって異なることが明らかとなってきた。

今回これに加え、心筋梗塞の発症に、HbA1c、及びHDL-コレステロールが有意な相関を示すことが明らかとなった。本試験における心筋梗塞の発症は、本邦における先行研究と比較して大きく減少していたため、他の脳卒中などの解析を先行させていたが、実際に解析を行なうと、両危険因子と明らかな相関を示すことが明らかとなった。特にHbA1cのupdated meanが6.5%未満に比して、同8.5%以上ではリスクが18倍以上と著明な上昇を示しており、血糖を良好に維持することが、冠動脈性心疾患の予防につながることを強く示唆するデータと考えられた。

またHDL-コレステロールについても、これまでは症例数の減少を懸念し、他の危険因子と同様に男女合わせた解析を先行させて進めてきた。今年度にこれを実際に男女別の解析を行なったところ、男性では心筋梗塞と、女性では全死亡と脳卒中との相関が認められ、関連の深い合併症に性差があることが明らかとなった。この所見は、2型糖尿病における治療の個別化を考える上でも、重要な所見となるものと期待される。

また網膜症について、これまでは発症と進展を合わせた解析を進めてきたが、両者を層別化して解析を行なったところ、強化療法による有意な抑制が見られたのは発症であった。同様に低血糖との有意な関連も、発

症においてのみ認められた。

この理由として、1つには網膜症の進展について、血糖コントロールが及ぼす効果が大きくない可能性が考えられる。また血糖コントロールの改善と共に低血糖のリスクが高まることから、血糖コントロールの進展に対する効果が、低血糖によって打ち消されていることも想定される。更に腎症と異なり網膜症の場合は、光凝固術や硝子体手術といった治療もなされているため、純粋な血糖コントロールの影響が見えづらい可能性も考えられた。

更にQOLに関しては、従来に治療満足度に加えて、糖尿病による負担感についても解析を加えた。その結果、後者も前者と同様、血糖・血圧・脂質・体重のうち、血糖のコントロールとのみ相関するという結果であった。このことから、2型糖尿病におけるQOLを考える上で、血糖コントロールを良好に保つことの重要性が改めて示されたものと解釈できた。

このような解析を行なう際には、試験を中止した症例のことも十分に考慮する必要がある。本試験においては、治療満足度は両群共に中止時に低く、負担感は強化療法群において中止時に高いという結果であった。この結果は、臨床試験という枠組みにとどまらず、日常臨床においても、より厳格な多因子介入を継続する上では、患者の満足度や負担感にも十分な注意を払う必要性を示しているものと考えられた。

### 【2. J-DOIT3 追跡研究の解析と進捗管理】

J-DOIT3の追跡研究1期の主解析については、研究の長期化に伴い、一部の施設・症例でデータの不備などが判明したため、引き続き慎重にデータの修正・固定を進めている。

本試験のような2型糖尿病における多因子介入の効果を検証した臨床試験は、主に欧州と本邦で複数なされてきたが、先行研究の結果からも、その治療効果をより長期に追跡する重要性はますます高まっているものと考えられる。また欧米における2型糖尿病の死因として多い心血管死が、本試験では大きく減少していることをレビューとして発表したが、加えて日本糖尿

病学会が主導して行なっている糖尿病の死因調査の最新の結果から、日常臨床においてもその傾向は引き続き認められている。このような非心血管死が増えた状況においても、多因子介入を継続すれば生命予後を改善することができるか否かは、非常に重要なクリニカルクエスチョンと考えられる。この観点からも追跡 1 期の主解析に早期に着手すると共に、追跡 2 期においても質の高いデータを収集していくことが重要である。

糖尿病治療の目標としては、糖尿病のない人と変わらない生命予後と QOL の維持が挙げられるが、後者の観点からは認知機能や ADL の評価も欠かすことができない。本研究の追跡 2 期においては、DASC-8 を評価項目に加えており、厳格な多因子介入の効果を、より多面的に明らかにすることができるものと期待される。

## E. 結論

介入期間中のサブ解析から、①血糖と HDL-コレステロールが心筋梗塞の発症に重要であり、また HDL-コレステロールと合併症との関連には性差があること、②強化療法は網膜症の発症を抑制する一方、進展への明らかな効果は見られなかったこと、③糖尿病による負担感は血糖コントロールと相関することが示された。

加えて追跡研究では、当初予定した 5 年間の研究期間が終了し、その解析に向けたデータ固定を慎重に進めてきたが、ようやくその準備が整いつつある。本試験のような厳格な多因子介入の効果を、生命予後も含めて長期的に明らかにすることはますます重要となっており、引き続きデータの解析と収集を、質を保ったまま継続していきたい。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 笹子 敬洋、山内 敏正：2. 本邦における 2 型糖尿病を対象とした大規模臨床試験。糖尿病 65(10): 518-521, 2022.10.
2. Sasako T, Yamauchi T, Ueki K. Intensified Multifactorial Intervention in Patients with

Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes Metab J 47(2): 185-197, March 2023.

3. 笹子 敬洋. 3. 2 型糖尿病と骨粗鬆症の接点. 糖尿病・内分泌プラクティス Web No: a0019, 2023.3.

## 2. 学会発表

1. 岡崎 由希子、植木 浩二郎、笹子 敬洋、神坂遼、三宅 加奈、三好建吾、石塚直樹、大橋靖雄、石井均、山内敏正、野田 光彦、門脇 孝. ワークショップ「2 型糖尿病患者の合併症発症と QOL に関する検討：J-DOIT3 試験のデータから」、第 37 回日本糖尿病合併症学会・第 28 回日本糖尿病眼学会総会, 2022/10/21-22, 国内(京都), 口頭
2. 笹子 敬洋, 植木 浩二郎, 三好 建吾, 三宅 加奈, 岡崎 由希子, 山内 敏正, 石塚 直樹, 野田 光彦, 門脇 孝, シンポジウム「J-DOIT3 試験から考える 2 型糖尿病の合併症予防」, 第 37 回日本糖尿病合併症学会・第 28 回日本糖尿病眼学会総会, 2022/10/21-22, 国内(京都), 口頭
3. 笹子 敬洋. イブニングセミナー「最近の臨床試験から考える 2 型糖尿病の合併症予防と薬剤選択」, 第 57 回糖尿病学の進歩, 2023/2/17-18, 国内(東京), 口頭

## 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) J-DOIT3 介入研究の腎症のサブ解析結果: 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.

4) J-DOIT3 介入研究の骨折のサブ解析結果: 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.

5) 糖尿病学会の死因調査: 委員会報告—糖尿病の死因に関する委員会報告—アンケート調査による日本人糖尿病の死因—2001~2010年の10年間, 45,708名での検討—中村 二郎, 神谷 英紀, 羽田 勝計, 稲垣 暢也, 谷澤 幸生, 荒木 栄一, 植木 浩二郎, 中山 健夫 *糖尿病*, 2016年 59巻 9号 p. 667-684

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

標準的糖尿病診療体制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 |
|       | 坊内 良太郎 | 国立国際医療研究センター研究所 | 糖尿病情報センター |
|       | 杉山 雄大  | 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2023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70施設、94,000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。

合併症に関する横断観察研究(2-1)では、糖尿病網膜症と糖尿病性腎症の危険因子を解析し、両者の危険因子を比較すると、次の点が明らかになった。1) 網膜症と腎症に共通する危険因子としては、貧血、高血圧症、血清アルブミン低値、HbA1c 高値、糖尿病性神経障害、冠動脈疾患、脳血管障害、心不全であり、2) BMI、HDL コレステロールに関しては網膜症と腎症に関しては寄与が異なる、3) 網膜症独自(糖尿病罹病期間、アルブミン尿・タンパク尿)、腎症独自(年齢、男性、糖尿病網膜症、末梢動脈疾患)があり、古典的細小血管合併症である網膜症と腎症であっても、冠動脈疾患や脳血管障害などの大血管障害が危険因子であることが判明した。さらには従来はあまり着目されてこなかったと考えられる、血清アルブミン低値や、貧血の存在、心不全が両合併症の危険因子となることを同定した。血清アルブミン値や Hb 値の検査は日常簡便におこなうことができるものであるが、これらが合併症の危険因子となることが広く知られている状況ではないと考えられる。またこれらが合併症の危険因子である理由は複合的で、全身状態の低下、栄養摂取量の低下、身体活動量の低下、慢性炎症・消耗性疾患の存在が考えられる。

合併症に関する横断観察研究(2-2)では、腎症に関する解析を引き続き行い、1年間、2年間で CKD のサロゲートエンドポイントとして用いられる eGFR30%以上の低下の危険因子を解析し、貧血、血清アルブミン低値、心不全が危険因子として同定され、(2-1)で示した、網膜症、腎症の危険因子と共通することが見出された。

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。

## 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 dabase project based on an Advaced 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。

(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

2023 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 70 施設の参加があり、2016 年初頭のデータ入力開始から 94,000 人を超える症例登録があった。一部の施設では収集データ送付の調整中であり、同時点で 10 万人を超える登録症例があると推察される。

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、特に本年度は代表的な合併症である糖尿病網膜症と糖尿病性腎症の危険因子の解析、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) 糖尿病網膜症と糖尿病性腎症の危険因子の同異(横断観察研究)

J-DREAMS データを用い、2015 年 12 月 1 日から 2021 年 3 月 31 日までのデータ登録があった 64,497 人のうち、図1の抽出フローにしたがった解析対象患者 27,335 人を確定した。症例のうち、腎症やその他の合併症、さらには血液検査のうち貧血の有無が糖尿病患者にみられる合併症と相関するかの仮説を検証するために、血清クレアチニンとヘモグロビン(Hb)を同時に測定している患者を対象とし、18 歳以上を組み入れ基準とした。細小血管合併症(網膜症、腎症、神経障害)が欠落している患者は対象外とした。さらには、末期腎不全、腎代替療法を受けている者、Hb 値に影響を及ぼす肝疾患や自己免疫性疾患、腎性貧血以外の貧血罹患者を除外した(図1)。

図1. 解析対象集団確定の抽出フロー



表 1 に患者背景情報、表2に合併症の情報を示す。解析対象患者 27,335 人のうち、女性が 40.6%、平均年齢は 64.1 歳、平均 BMI 25.1 kg/m<sup>2</sup>、HbA1c の平均値は 7.57%、平均 eGFR は 71.5 ml/min/1.73m<sup>2</sup> で

あり、平均 Hb は 13.7g/dL であった。その他の検査所見の平均値は表1に示す。

表1. 患者背景情報

|                                    | 観察数    | 平均値 (SD or %)  |
|------------------------------------|--------|----------------|
| 年齢 (歳)                             | 27,335 | 64.1 (14.5)    |
| 性別 (女性) n, (%)                     | 27,335 | 11,102 (40.6%) |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )           | 19,531 | 25.1 (5.0)     |
| 喫煙 (非喫煙者) n, %                     | 18,446 | 8,903 (48.3%)  |
| 罹病期間 (年)                           | 20,505 | 12.1 (10.6)    |
| HbA1c (%)                          | 26,698 | 7.57 (1.60)    |
| 収縮期血圧 (mmHg)                       | 15,083 | 129.4 (17.1)   |
| 拡張期血圧 (mmHg)                       | 15,044 | 74.1 (12.1)    |
| 総コレステロール (mg/dL)                   | 23,053 | 188.4 (40.4)   |
| LDL-C (mg/dL)                      | 20,558 | 104.7 (32.4)   |
| LDL-C (計算値) (mg/dL)                | 25,438 | 104.6 (32.3)   |
| HDL-C (mg/dL)                      | 25,200 | 56.1 (17.3)    |
| TG (mg/dL)                         | 25,789 | 147.8 (101.2)  |
| 血清Alb (mg/dL)                      | 21,518 | 4.1 (0.5)      |
| Hb (g/dL)                          | 27,335 | 13.7 (1.9)     |
| eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) | 27,247 | 71.5 (25.2)    |

表2に合併症の罹患状況を示す。高血圧症と脂質異常症の有病割合はそれぞれ 54.0%、55.4%であった。細小血管合併症のうち、網膜症は対象者のうち 22.7%に認められた。日本糖尿病学会の定める糖尿病性腎症の定義では1期 61.9%、2期 23.2%、3期 10.3%、4期 4.8%であった(表に含まれず)。なお腎症5期の対象者は除外基準に該当するため算出されていない。CKD G ステージ、A ステージで分類したものを表 1 に示しているが、G3a 以上に該当するものが 31.3%を占め、A2・A3 に該当する者も 33.7%であった。神経障害は 21.3%の対象者に認められた。大血管合併症である、冠動脈疾患、心不全、脳血管障害、末梢動脈疾患はそれぞれ、13.6%、4.8%、8.6%、3.6%の対象者に認められた。

表2. 対象患者の合併症罹患状況

| 併存疾患項目       | 有病者 (n) | 有病割合 (%) | 併存疾患項目   | 有病者 (n) | 有病割合 (%) |
|--------------|---------|----------|----------|---------|----------|
| 糖尿病性腎症2期以上   | 11,322  | 41.4     | 糖尿病網膜症   | 5,102   | 22.7     |
| 慢性腎臓病 (eGFR) |         |          | 糖尿病性神経障害 | 4,503   | 21.3     |
| G1 (≧90)     | 5,540   | 20.3     | 冠動脈疾患    | 3,476   | 13.6     |
| G2 (60-89)   | 13,227  | 48.4     | 脳血管疾患    | 2,226   | 8.6      |
| G3a (45-59)  | 5,105   | 18.7     | 末梢動脈疾患   | 905     | 3.6      |
| G3b (30-44)  | 2,351   | 8.6      | うっ血性心不全  | 1,230   | 4.8      |
| G4 (15-30)   | 892     | 3.3      | 貧血       | 2,899   | 10.6     |
| G5 (<15)     | 220     | 0.8      | 高血圧症     | 13,830  | 54.0     |
| A1           | 15,288  | 66.3     | 脂質異常症    | 13,990  | 55.4     |
| A2           | 2,899   | 12.6     |          |         |          |
| A3           | 4,871   | 21.1     |          |         |          |

| 貧血の診断基準 |            |            |
|---------|------------|------------|
|         | 60歳未満      | 60歳以上79歳未満 |
| 男性      | 13.5g/dL未満 | 12.0g/dL未満 |
| 女性      | 11.5g/dL未満 | 10.5g/dL未満 |

日本透析医学会、2017年度 慢性腎臓病患者における慢性腎臓病の診断基準 (第4版) 49-51, 109, 2019, 5, 11頁

以下に多重ロジスティック解析を用いて、合併症の危険因子を検討した結果を示す。

糖尿病網膜症(図 2 に患者背景因子・検査値、図 3 に合併症を危険因子として検討した結果を示す)に関しては、年齢上昇(5 歳ごと)、糖尿病罹病期間(5 年毎)、男性、貧血の存在(日本透析医学会の定める JSDT1 基準を代表例として記載しているが、他の基準を用いても同様)、BMI 低値、高血圧症、血清アルブミン低値、TG 低値、HDL コレステロール低下、HbA1c 上昇が糖尿病性網膜症の危険因子であった。年齢と罹病期間に関しては、独立してモデルに投入すると年齢が上昇することでむしろ網膜症のリスクが低下する結果になるため、交絡していると考え、2つの交差項(年齢 X 罹病期間)も投入して調整した。

併存疾患に関しては、高血圧症、神経障害、CKD A2 ステージ以上、冠動脈疾患、脳血管障害、心不全が糖尿病網膜症の危険因子であることが判明した(図3)

図2. 網膜症を併存する危険因子(患者背景・検査値、オッズ比ならびにその 95%信頼区間)

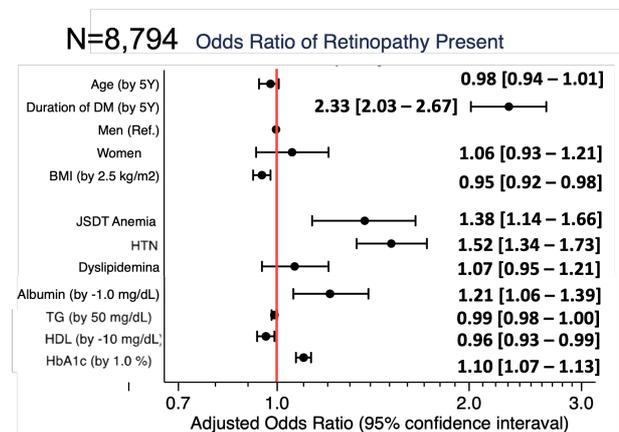
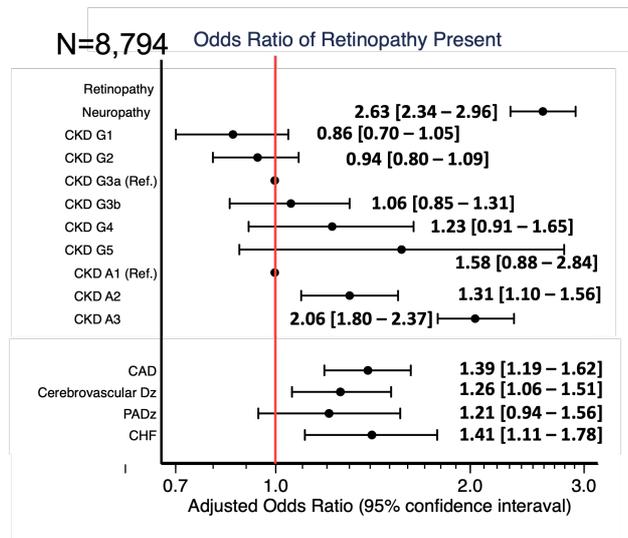


図 3. 網膜症を併存する危険因子(併存疾患、オッズ比ならびにその 95%信頼区間)



糖尿病性腎症(図 4 に患者背景因子・検査値、図 5 に合併症を危険因子として検討した結果を示す)に関しては、年齢上昇(5 歳ごと)、男性、貧血の存在(JSDT1 を代表例として記載しているが、他の基準を用いても同様)、高血圧症、BMI 高値、血清アルブミン低値、TG 高値、HDL コレステロール低下、HbA1c 上昇が糖尿病性腎症の危険因子であった。

併存疾患に関しては、網膜症有り、脳血管障害有り、末梢動脈疾患あり、心不全有り、が糖尿病性腎症の危険因子と同定された。

図 4. 糖尿病性腎症(2期以上)を併存する危険因子(患者背景・検査値、オッズ比ならびにその 95%信頼区間)

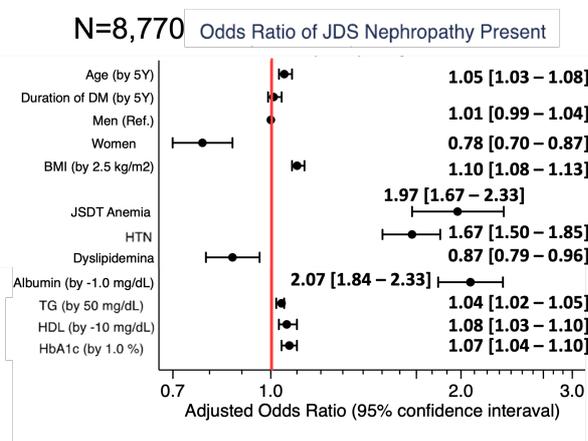
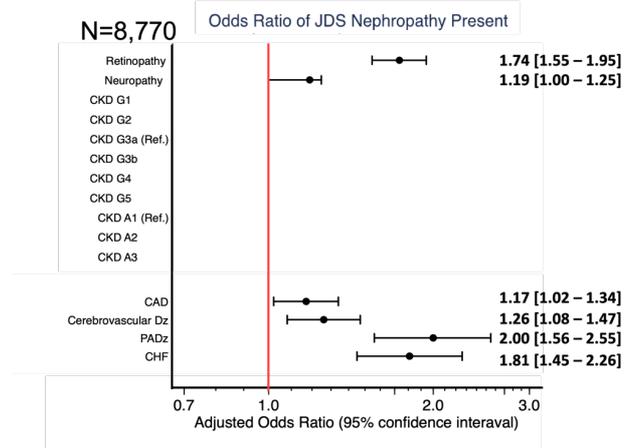


図 5. 糖尿病性腎症(2期以上)を併存する危険因子(併存疾患、オッズ比ならびにその 95%信頼区間)

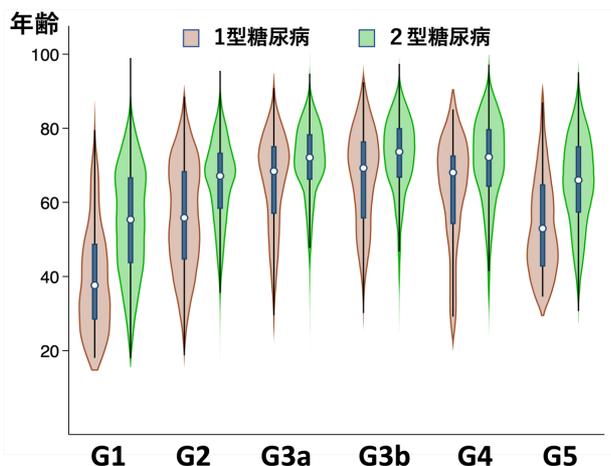


糖尿病網膜症と糖尿病性腎症の危険因子を比較すると、次の点が明らかになった。1) 網膜症と腎症に共通する危険因子としては、貧血、高血圧症、血清アルブミン低値、HbA1c 高値、糖尿病性神経障害、冠動脈疾患、脳血管障害、心不全であり、2) BMI、HDL コレステロールに関しては網膜症と腎症に関しては寄与が異なる、3) 網膜症独自(糖尿病罹病期間、アルブミン尿・タンパク尿)、腎症独自(年齢、男性、糖尿病網膜症、末梢動脈疾患)があり、古典的細小血管合併症である網膜症と腎症であっても、冠動脈疾患や脳血管障害などの大血管障害が危険因子であることが判明した。

## 2-2) 糖尿病性腎症・Diabetic Kidney Disease の実態解析

1型糖尿病と2型糖尿病に区分し、eGFR で規定される腎障害のステージ(CKD・G ステージ)別に患者年齢をプロットしたものが図 6 である。G3b までは両タイプの糖尿病で患者年齢は上昇するが、より進んだ腎障害のステージである G4、G5 では患者年齢は低下しており、特に 1 型糖尿病で顕著である。

図 6. 1型糖尿病、2型糖尿病別、CKD・G ステージ別の患者年齢分布



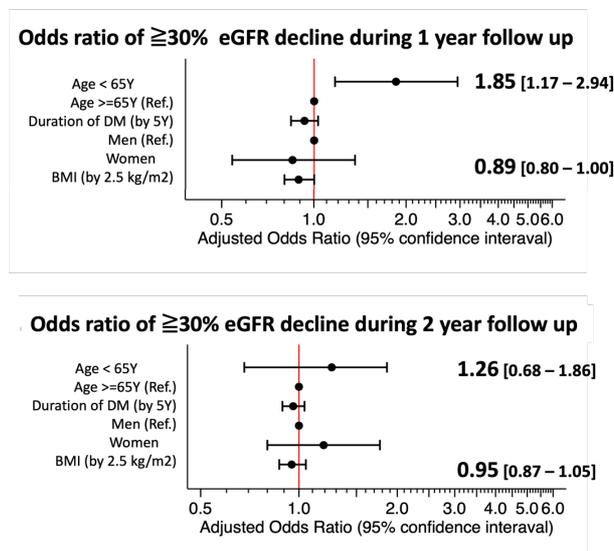
CKD・G ステージ別の糖尿病罹病期間はステージが進むごとに延長していることから(データ示さず)、比較的若くかつ罹病期間が長い症例に、腎機能の低下が見られることが考えられた。

そこで、進行期 CKD のサロゲートエンドポイントとして2年間での eGFR30%以上の低下(解析集団 4,335 人、イベント発生 547 人)、さらに短期間の1年間での eGFR30%以下の低下(解析集団 5,294 人、イベント発生 353 人)に着目して、観察開始時点(ベースライン)の患者背景、検査結果、併存疾患などが eGFR 低下の危険因子となるかを検討した。

以下に多重ロジスティック解析を用いて、1年間ないし2年間での eGFR 低下の危険因子を検討した結果を示す。

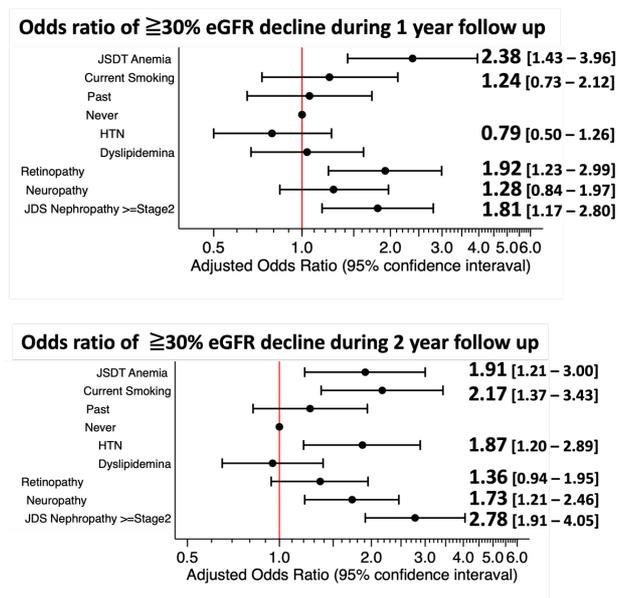
1年間で 30%以上 eGFR 低下を来す症例では、むしろ 65 歳未満が危険因子として認められた。その他の因子は統計的有意な危険因子としては同定されなかった(図 7)。

図 7. 1年間(図上)、2年間(図下)で eGFR30%以上低下を呈する患者背景因子(オッズ比、および 95%信頼区間)



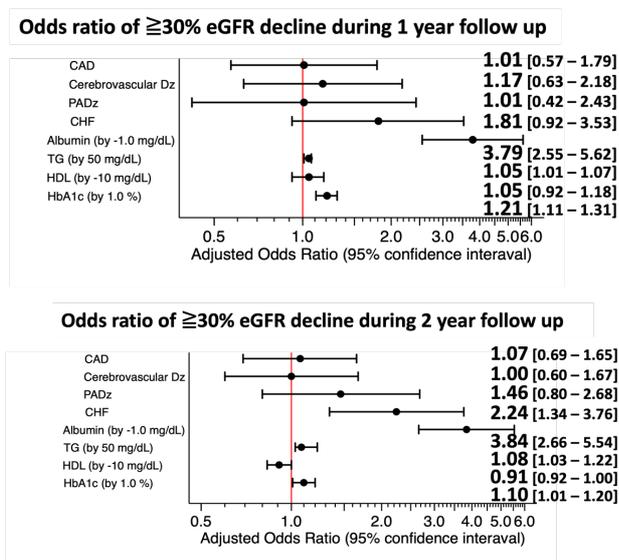
つぎにその他の患者背景因子の解析では、1年後、2年後の eGFR 低下に共通して、貧血、2期以上の糖尿病性腎症が有意な危険因子であった。1年後に関しては糖尿病網膜症が危険因子であり、2年後に関しては現在の喫煙が危険因子であることが判明した(図 8)。

図 8. 1年間(図上)、2年間(図下)で eGFR30%以上低下を呈する患者背景因子(オッズ比、および 95%信頼区間)



さらに併存疾患や検査結果に関しては、1年間、2年間共通して血清アルブミン低値、HbA1c 高値が危険因子であった。なお、心不全に関しては冠動脈疾患との強い共線性が認められ、それを補正すると1年間、2年間ともに eGFR 低下の危険因子として認められた(図9)。

図9. 1年間(図上)、2年間(図下)でeGFR30%以上低下を呈する患者背景因子(オッズ比、および95%信頼区間)



#### 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(2-1)では、糖尿病網膜症と糖尿病性腎症の危険因子を解析し、両者の危険因子を比較すると、次の点が明らかになった。1) 網膜症と腎症に共通する危険因子としては、貧血、高血圧症、血清アルブミン低値、HbA1c 高値、糖尿病性神経障害、冠動脈疾患、脳血管障害、心不全であり、2) BMI、HDL コレステロールに関しては網膜症と腎症に関しては寄与が異なる、3) 網膜症独自(糖尿病罹病期間、アルブミン尿・タンパク尿)、腎症独自(年齢、男性、糖尿病網膜症、末梢動脈疾患)があり、古典的細小血管合併症である網膜症と腎症であっても、冠動脈疾患や脳血管障害などの大血管障害

が危険因子であることが判明した。さらには従来はあまり着目されてこなかったと考えられる、血清アルブミン低値や、貧血の存在、心不全が両合併症の危険因子となることを同定した。血清アルブミン値や Hb 値の検査は日常簡便におこなうことができるものであるが、これらが合併症の危険因子となることが広く知られている状況ではないと考えられる。またこれらが合併症の危険因子である理由は複合的で、全身状態の低下、栄養摂取量の低下、身体活動量の低下、慢性炎症・消耗性疾患の存在が考えられる。

合併症に関する横断観察研究(2-2)では、腎症に関する解析を引き続き行い、1年間、2年間でCKDのサロゲートエンドポイントとして用いられる eGFR30%以上の低下の危険因子を解析し、貧血、血清アルブミン低値、心不全が危険因子として同定され、(2-1)で示した、網膜症、腎症の危険因子と共通することが見出された。

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。

現在、これら J-DREAMS のデータを機械学習に供するために構造化を進め、合併症の発症の予測モデル、使用薬剤による血糖コントロールの予測モデルを構築中である。

#### 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。

今後も J-DREAMS のデータ、さらに J-DOIT3 のデータを機械学習に供し、合併症の予測モデルの構築をすすめる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

(2022 年度)

1. 石井 雅通, 美代 賢吾, 波多野賢二. FHIR を用いた診療テンプレート情報標準化への取り組み. 新医療 2022 年6月号 49(6) 82-85 .2022 年 6 月 1 日
2. Masamichi Ishii. Clinical knowledge extraction utilizing real-world data derived from electronic medical records. Nagasaki University's Academic Output SITE (NAOSITE). 2022 年 9 月 16 日

### 2. 学会発表

(2022 年度)

1. 大杉満. シンポジウム「J-DREAMS で探る糖尿病合併症」. 第 57 回糖尿病学の進歩, 2023/2/17-18, 国内(東京), 口頭
2. 大杉満. シンポジウム「J-DREAMS による糖尿病合併症の評価」. 第 37 回日本糖尿病合併症学会・第 28 回日本糖尿病眼学会総会, 2022/10/21-22, 国内(京都), 口頭
3. 大杉満. シンポジウム「糖尿病診療録直結型大規模レジストリ J-DREAMS を用いた糖尿病合併症抑制エビデンス創出」, 第 65 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2022/5/12-14, 国内(神戸), 口頭
4. 大杉満. シンポジウム「J-DREAMS の現状と展望」, 第 65 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2022/5/12-14, 国内(神戸), 口頭
5. 植木浩二郎. シンポジウム「コロナ禍から考えるこれからの糖尿病診療」 第 95 回日本内分泌学会学術総会, 2022 年 6 月 3 日, 国内(別府), 口頭
6. 植木浩二郎. 基調講演「「糖尿病」のない世界が来るその日まで」, 第 22 回日本糖尿病インフ

オマテイクス学会年次学術集会, 2022 年 8 月 27 日, 国内(徳島), 口頭

7. 植木浩二郎. シンポジウム「AI・IoT を活用した糖尿病治療」, 第 37 回日本糖尿病合併症学会・第 28 回日本糖尿病眼学会総会, 2022 年 10 月 22 日, 国内(京都), 口頭
8. 植木浩二郎. シンポジウム「脳心血管疾患予防を目指した糖尿病診療」, 日本内科学会学術集会「第 50 回内科学の展望」, 2022 年 11 月 20 日, 国内(長崎), 口頭
9. 植木浩二郎. 教育講演「新型コロナ感染症と肥満症」, 第 43 回日本肥満学会・第 40 回日本肥満症治療学会学術集会, 2022 年 12 月 3 日, 国内(那覇), 口頭
10. 植木浩二郎. シンポジウム「Improvement of Diabetes Care by Big Data Analysis」, International Diabetes Federation Congress 2022, 2022 年 12 月 6 日, 国外(リスボン), 口頭
11. 美代賢吾, 教育講演「医療ビッグデータ構築の今」, 第 65 回日本糖尿病学会年次集会, 2022/5/12-14, 国内(神戸), 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.

Ohsugi M, Eiki J, Iglay K, Tetsuka J, Tokita S, Ueki K. Comorbidities and Complications in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Retrospective Analyses of J-DREAMS, an Advanced Electronic Medical Records Database. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2021 Aug;178:108845. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108845.

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  
標準的糖尿病診療体制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 |
|       | 後藤 温   | 横浜市立大学医学部・公衆衛生学教室         |
|       | 杉山 雄大  | 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「糖尿病及び合併症の実態把握に関する研究」(研究代表・大杉満・2020～2022 年度)が先行して行っていたものであり、当該研究班と当研究班が分担研究者・研究協力者を兼務することにより連絡を緊密に取った。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しており、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4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)、および「糖尿病の実態把握と発症予防・重症化予防のための研究」(研究代表者・山内敏正・2023 年～2025 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. Bouchi R, Kondo T, Ohta Y, Goto A, Tanaka D, Satoh H, Yabe D, Nishimura R, Harada N, Kamiya H, Suzuki R, Yamauchi T. A consensus statement from the Japan Diabetes Society (JDS): a proposed algorithm for pharmacotherapy in people with type 2 diabetes. *Diabetol Int.* 2022 Dec 23;14(1):1–14. doi: 10.1007/s13340-022-00605-x. PMID: 36636161; PMCID: PMC9829926.

## 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.
2. Bouchi R, Sugiyama T, Goto A, Imai K, Ihana-Sugiyama N, Ohsugi M, Yamauchi T, Kadowaki T, Ueki K. Retrospective nationwide study on the trends in first-line antidiabetic medication for patients with type 2 diabetes in Japan. *J Diabetes Investig.* 2022 Feb;13(2):280–291. doi: 10.1111/jdi.13636. Epub 2021 Aug 17. PMID: 34309213; PMCID: PMC8847136.

## 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   |
|--|---|--|------|---|
| 笹子 敬洋、山内敏正   | 2. 本邦における2型糖尿病を対象とした大規模臨床試験   | 糖尿病  | 2022 | <a href="https://doi.org/10.11213/tonyoby.65.518">https://doi.org/10.11213/tonyoby.65.518</a> |
| Sasako T, Yamauchi T, Ueki K.  | Intensified Multifactorial Intervention in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus.  | Diabetes Metab J                                     | 2023 | <a href="https://doi.org/10.4093/dmj.2022.0325">https://doi.org/10.4093/dmj.2022.0325</a>     |
| 笹子 敬洋  | 3. 2型糖尿病と骨粗鬆症の接点  | 糖尿病・内分泌プラクティス  | 2023 | <a href="https://doi.org/10.57554/a0019">https://doi.org/10.57554/a0019</a>                   |
| Bouchi R, Kondo T, Ohta Y, Goto A, Tanaka D, Satoh H, Yabe D, Nishimura R, Harada N, Kamiya H, Suzuki R, Yamauchi T. | A consensus statement from the Japan Diabetes Society (JDS): a proposed algorithm for pharmacotherapy in people with type 2 diabetes. | J Diabetes Investig.                                 | 2022 | 10.1007/s13340-022-00605-x.   |
| 石井 雅通, 美代賢吾, 波多野賢二   | FHIRを用いた診療テンプレート情報標準化への取り組み.  | 新医療  | 2022 |   |
| Masamichi Ishii  | Clinical knowledge extraction utilizing real-world data derived from electronic medical records.                                      | Nagasaki University's Academic Output SITE (NAOSITE) | 2022 |   |

学会等

| 発表者氏名   | タイトル名  | 発表学会                          | 発表地 | 発表年  |
|---|--|-------------------------------|-----|------|
| 岡崎 由希子、植木 浩二郎、笹子 敬洋、神坂遼、三宅 加奈、三好建吾、石塚直樹、大橋 靖雄、石井均、山内敏正、野田 光彦、門脇 孝 | 2型糖尿病患者の合併症発症とQOLに関する検討：J-DOIT3試験のデータから              | 第37回日本糖尿病合併症学会・第28回日本糖尿病眼学会総会 | 京都  | 2022 |
| 笹子 敬洋、植木 浩二郎、三好 建吾、三宅 加奈、岡崎 由希子、山内 敏正、石塚直樹、野田 光彦、門脇 孝             | シンポジウム「J-DOIT3 試験から考える2型糖尿病の合併症予防」                   | 第37回日本糖尿病合併症学会                | 京都  | 2022 |
| 笹子 敬洋   | イブニングセミナー「最近の臨床試験から考える2型糖尿病の合併症予防と薬剤選択」              | 第57回糖尿病学の進歩                   | 東京  | 2023 |
| 大杉 満  | シンポジウム「J-DREAMSで探る糖尿病合併症」                            | 第57回糖尿病学の進歩、                  | 東京  | 2023 |
| 大杉 満  | シンポジウム「J-DREAMSによる糖尿病合併症の評価」                         | 第37回日本糖尿病合併症学会・第28回日本糖尿病眼学会総会 | 京都  | 2022 |
| 大杉満   | シンポジウム「糖尿病診療録直結型大規模レジストリJ-DREAMSを用いた糖尿病合併症抑制エビデンス創出」 | 第65回日本糖尿病学会年次学術集会             | 神戸  | 2022 |
| 大杉満   | シンポジウム「J-DREAMSの現状と展望」                               | 第65回日本糖尿病学会年次学術集会             | 神戸  | 2022 |
| 植木浩二郎   | シンポジウム「コロナ禍から考えるこれからの糖尿病診療」                          | 第95回日本内分泌学会学術総会               | 別府  | 2022 |
| 植木浩二郎   | 基調講演「「糖尿病」のない世界が来るその日まで」                             | 第22回日本糖尿病インフォマティクス学会年次学術集会    | 徳島  | 2022 |

|       |   |   |      |      |
|-------|---|---|------|------|
| 植木浩二郎 | シンポジウム「AI・IoTを活用した糖尿病治療」  | 第37回日本糖尿病合併症学会・第28回日本糖尿病眼学会総会                   | 京都   | 2022 |
| 植木浩二郎 | シンポジウム「脳心血管疾患予防を目指した糖尿病診療」  | 日本内科学会学術集会「第50回内科学の展望」                          | 長崎   | 2022 |
| 植木浩二郎 | 教育講演「新型コロナウイルス感染症と肥満症」  | 第43回日本肥満学会・第40回日本肥満症治療学会学術集会                    | 那覇   | 2022 |
| 植木浩二郎 | シンポジウム「Improvement of Diabetes Care by Big Data Analysis」, International Diabetes Federation Congress | International Diabetes Federation Congress 2022 | リスボン | 2022 |
| 美代賢吾  | 教育講演「医療ビッグデータ構築の今」  | 第65回日本糖尿病学会年次学術集会                               | 神戸   | 2022 |

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 |                 |         |     |

厚生労働大臣 殿

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 国土 典宏

次の職員の（令和）4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標準的糖尿病診療体制の構築のための研究

3. 研究者名（所属部署・職名） 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）                  |
| 人を対象とする生命科学・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"/> |
| 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"/> |
| 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<br>(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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人東京大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 藤井 輝夫

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費補助金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標準的糖尿病診療体制の構築のための研究 (22FA1014)
3. 研究者名 (所属部署・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)                 |
| 人を対象とする生命科学・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"/> |
| 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"/> |
| 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<br>(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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人東京大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 藤井 輝夫

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費補助金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標準的糖尿病診療体制の構築のための研究 (22FA1014)
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部附属病院・客員研究員  
(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)                 |
| 人を対象とする生命科学・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"/> |
| 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"/> |
| 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<br>(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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。

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 国際医療福祉大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 鈴木 康裕

次の職員の（令和）4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標準的糖尿病診療体制の構築のための研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 糖尿病・代謝・内分泌内科・病院教授  
(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)                 |
| 人を対象とする生命科学・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"/> |
| 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"/> |
| 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<br>(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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。

厚生労働大臣 殿

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 国土 典宏

次の職員の（令和）4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標準的糖尿病診療体制の構築のための研究

3. 研究者名（所属部署・職名） 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）                  |
| 人を対象とする生命科学・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"/> |
| 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"/> |
| 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<br>(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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。

厚生労働大臣 殿

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 国土 典宏

次の職員の（令和）4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標準的糖尿病診療体制の構築のための研究

3. 研究者名（所属部署・職名） 糖尿病情報センター臨床情報研究室・室長

（氏名・フリガナ） 坊内 良太郎 ・ ボウウチ リョウタロウ

## 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）                  |
| 人を対象とする生命科学・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"/> |
| 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"/> |
| 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<br>(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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。

厚生労働大臣 殿

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 国土 典宏

次の職員の（令和）4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標準的糖尿病診療体制の構築のための研究

3. 研究者名（所属部署・職名） 糖尿病情報センター医療政策研究室・室長

（氏名・フリガナ） 杉山 雄大 ・ スギヤマ タケヒロ

#### 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）                  |
| 人を対象とする生命科学・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"/> |
| 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"/> |
| 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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人東京大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 藤井 輝夫

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費補助金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標準的糖尿病診療体制の構築のための研究 (22FA1014)
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部附属病院・特任助教  
(氏名・フリガナ) 三宅 加奈・ミヤケ カナ

## 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)                 |
| 人を対象とする生命科学・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"/> |
| 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"/> |
| 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<br>(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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。