

令和元年6月20日現在

機関番号：34606

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08897

研究課題名(和文) 糖尿病患者の心理社会経済的な側面と糖尿病アウトカムに関する前向きコホート研究

研究課題名(英文) Prospective cohort study on the association between psychological, sociological, and economical aspect of patients with diabetes and diabetes related outcomes

研究代表者

林野 泰明 (Hayashino, Yasuaki)

天理医療大学・医療学部・特別研究員

研究者番号：70432383

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：天理よるづ相談所病院、内分泌内科に通院する糖尿病患者を対象として、2009年から約4000名の大規模レジストリを作成した。本年度は、2018年度の患者調査を行い、検査データ、薬剤データを医療情報部から取得し、データセットを作成した。2009年からのデータと統合し、本年度は糖尿病関連の合併症との関連、特に糖尿病患者の心理的負担感と生命予後との関連について検討を行った。研究機関中に、糖尿病患者における心理的負担感と総死亡の関係、身体活動と治療関連QOLとの関係、SF-8を用いて測定した生活の質と総死亡との関係などの検討を行い、国内外の学会、国際誌に発表を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病の治療の中心は食事療法や運動療法を中心とした自己管理であるが、慢性疾患である糖尿病の特徴として、その管理を長年に渡り継続していく必要がある。適切に自己管理を行うことで、生物学的なマーカーは改善し、医学的な予後は改善するが、その一方で、自己管理を含めた糖尿病治療により、患者の心理的負担感を増したり、生活の質を悪化させたりする側面もある。我々の研究により、単なる心理的負担感の増加や生活の質の悪化だけではなく、この事が生命夜ごと関連していることが明らかになった。糖尿病患者の生命予後改善のために、普段の診療から達成すべき指標である事が重要であることが示された。

研究成果の概要(英文)：We enrolled about 4000 patients with diabetes who are regularly visiting outpatient clinic at Tenri Hospital, Department of Endocrinology. Firstly, we prospectively evaluate the association between diabetes distress and all-cause mortality, and revealed that high diabetes distress was associated with hi risk of all-cause mortality. Secondly, we evaluated the association between physical activity and therapy related quality of life, and revealed that higher levels of physical activity was associated with higher therapy-related quality of life in patients with diabetes. Thirdly, we evaluated the association between quality of life measured by SF-36 and all-cause mortality in patients with diabetes, and revealed that higher quality of life was associated with lower risk of mortality. We presented these results at domestic or international meetings or several international journals.

研究分野：糖尿病、疫学、内分泌学、代謝学

キーワード：糖尿病 コホート研究 前向き研究 心理的負担感 生活の質 心理的側面 社会的側面 経済的側面

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

糖尿病患者は、一般人口と比較するとうつ病を併発しやすいなど、心理・行動医学的な問題の頻度が高いことが諸外国において指摘されているが、そのような問題が糖尿病患者の将来のアウトカムとどのように関連するのかについては、大規模研究において十分に検討されていない。また、我が国において、糖尿病患者の心理・行動医学的な問題の記述疫学的な検討は十分に行われていない。

2. 研究の目的

大規模研究コホート研究において、以下の2点を明らかにする。

- 1) 糖尿病患者特有の心理・行動医学的な問題の頻度とそれらに影響を与える要因の検討
- 2) ベースラインにおける心理・行動医学的なプロブレムと、フォローアップ期間中の糖尿病関連のアウトカムとの関連を明らかにすること。

3. 研究の方法

研究デザイン：前向きコホート研究

対象：本研究では、奈良県の天理よろづ相談所病院の糖尿病専門外来に通院する1型、2型糖尿病患者（日本糖尿病学会の診断基準による）を対象として、2009年10月より全外来患者の登録作業を連続的に行っている。研究への協力を拒否した患者、認知症などにより調査票への記入が困難であると考えられる患者は除外した。登録基準に合致する患者に対し、研究への参加についての説明を十分に行ない、了解を得た。研究に参加することに同意した患者に対し、登録時にCES-D (center for epidemiologic studies depression scale)、PAID (Problem Areas in Diabetes Survey)を含む調査票を配布した。また、調査票には上記以外に背景要因（年齢、性別など）、QOL尺度であるSF-8、睡眠の質を測定するための調査票であるPittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)が含まれる。また、1年毎に追跡調査を行い、Patient Health Questionnaire (PHQ-9)を用いた気分障害の評価を行ったり、糖尿病性腎症等の糖尿病関連アウトカムの評価を行った。2018年9月現在までで約5000名の9年間追跡データの収集を終了した。

解析：上記収集した調査票を専用のデータサーバにインストールした汎用性の高いデータベースソフトウェアであるMySQLデータベースに入力した。また、登録時の(HbA1cを含む)採血データ、および5年間の約35万件の処方(オーダーリング)データを臨床情報部から取得、患者データと突合し、解析用のデータセットを作成し、解析を行った。

4. 研究成果

A) 2型糖尿病患者における心理的負担感と総死亡との関係：糖尿病患者は、セルフケア（運動、食事療法）や複雑な治療内容（経口血糖降下薬、インスリン注射、自己血糖測定）のために心理的負担感を抱いていることが明らかになっている。本研究では、2型糖尿病患者3,305例の縦断的データを用いて、心理的負担感をProblem Areas in Diabetes (PAID)スコアで評価し、その後の全死因死亡リスクとの関連を調査。潜在的な交絡因子を調整したCox比例ハザードモデルを用いて、PAIDスコアと全死因死亡との独立した関連を調べた（平均追跡期間：6.1年）。研究の集団は、男性2,025例、女性1,280例、平均年齢64.9歳、平均BMI24.6、平均HbA1c値58.7mmol/mol (7.5%)であった。多変量調整モデルにおいて、PAIDスコアの第1五分位に対する第2～第5五分位の全死因死亡の多変量調整HR (95%CI)は、順に1.11 (0.77～1.60, $p = 0.56$)、0.87 (0.56～1.35, $p = 0.524$)、0.95 (0.63～1.46, $p = 0.802$)、1.60 (1.09～2.36, $p = 0.016$)であった。サブグループ解析において、男性ではPAIDスコアと全死因死亡との関連がみられた (HR: 1.76, 95%CI: 1.26～2.46) が、女性では認められなかった (HR: 1.09, 95%CI: 0.60～2.00)。糖尿病の心理的負担感と性別との間に、有意な関連 ($p = 0.0336$) が認められた (Diabetologia. 2018 Sep;61(9):1978-1984)。

B) インスリン治療を受けている2型糖尿病患者のリアルワールドでの血糖コントロール：天理よろづ相談所病院内分泌内科でフォローされている外来患者を対象として、インスリン治療を1年以上継続している2型糖尿病患者のうち、持効型製剤1回注射、混合型製剤2回注射、混合型製剤3回注射、強化療法のレジメンが処方されていた757人を解析対象とした。平均HbA1c 7.8%、平均インスリン治療期間 11.3年。主要アウトカム:1年後のHbA1c悪化(0.5%以上)については、どのレジメンでも20～30%の患者が該当し、どのレジメンでも有意差はなかった。感度解析でHbA1c悪化のカットオフを0.1%～0.4%に変化させても、どのレジメンでも有意差はなかった。1年後の時点で、1日インスリン総量が増加している割合は、年齢、性別、罹病期間、治療アドヒアランスなどを調整した多変量解析で強化療法群において有意に低値であった(オッズ比 0.24; vs 群)。糖尿病の専門施設において、現段階で最強の治療法と言える、インスリン治療を持ってしても、20～30%の患者はレジメンに関わらず、HbA1cが0.5%以上悪化しており、2型糖尿病治療の臨床的な難しさが改めて示された。また、1日インスリン総量が増加は、体重増加やうつ発症と関連が報告されているので、注射回数が多く、煩雑として避けられることもある強化療法の利点を見直すことにつながる結果であった (Diabetes Investig. 2018 Mar;9(2):294-302)にアクセプトされた。

C) 2型糖尿病患者における治療関連 QOL とインスリン注射に関するセルフケアのレベルとの関連について：西欧諸国では、インスリン注射のセルフケアのレベルに関する要因について検討が行われているが、アジア諸国を含めた地域ではまだ十分に検討されていない。本研究では、糖尿病治療関連の QOL 質問票である DTR-QOL (Diabetes Therapy-Related quality of life) を用いて、インスリン治療に対する治療者の受け止め方とインスリン注射に関するセルフケアの関連を検討した。

2011 年度に天理よろづ相談所病院の内分泌内科外来を受診した全ての糖尿病患者を登録したレジストリのデータを用い、インスリン治療を受けている 2 型糖尿病患者を対象として検討を行った。対象患者は登録時に、自記式の調査票である DTR-QOL に回答した。DTR-QOL スコアを四分位にカテゴリ化し、インスリンをうち忘れてしまう (打たない) リスクとの関連を、相対リスク回帰分析を用いて検討した。解析には非調整モデル、年齢、性別のみで調整した統計モデルと、それに加えて BMI、糖尿病罹病期間、うつ症状、インスリン注射回数について多変量調整した統計モデルを用いた。

対象者は 2 型糖尿病患者 1394 名で、平均年齢 65.8 歳、HbA1c の平均は 7.8% であった。単変量解析では、インスリンを打たない頻度は DTR-QOL スコアと統計学的に優位に関連していた ($p < 0.001$)。多変量解析では、DTR-QOL スコアが最も高い群で、インスリンを打たない相対リスクが 1.15 倍 (95% CI 1.05 to 1.26) と統計学的に優位に高かった。サブグループ解析では、65 歳以下の集団のみでこの関連を認めた (Acta Diabetol. 2015 Aug;52(4):639-47)。

D) 2 型糖尿病患者における血清高感度 CRP とうつ病との関連について：近年、うつ病と 2 型糖尿病との間には双方向性の関係があることが示唆されており、共通の要因を有している可能性が示唆されている。その要因の一つとして、慢性炎症の存在が示唆されているが、2 型糖尿病患者においてうつ病と炎症との関連は十分に検討されていない。本研究では、2 型糖尿病患者における高感度 hs-CRP とうつ病との関係を検討した。

2011 年度に天理よろづ相談所病院の内分泌内科外来を受診した全ての糖尿病患者を登録したレジストリのデータを用い、2 型糖尿病患者を対象として検討を行った。対象患者は登録時に、自記式の調査票である PHQ-9 に回答し、hs-CRP を含む血液検査を受けた。PHQ-9 の回答を用いてうつ病を定義すると共に、登録時の hs-CRP を四分位にカテゴリ化し、PHQ-9 により定義されるうつ病との関連をロジスティック回帰分析を用いて検討した。解析には年齢、性別のみで調整した統計モデルと、それに加えて BMI、糖尿病罹病期間、喫煙、糖尿病の治療内容、運動強度について多変量調整した統計モデルを用いた。次に、同様の解析を BMI (Body-Mass Index) により分類したサブグループ (<25、 \geq 25) に対して行った。

対象者は 2 型糖尿病患者 3573 名で、平均年齢 66.0 歳、女性の割合が 38.9% であった。うつ病の有病割合は 3.4% であり、単変量解析では hs-CRP との間に関連を認めた ($p=0.0098$)。その他、性別、BMI、運動強度、喫煙との単相関を認めた。性別、年齢で調整したロジスティック回帰分析では、hs-CRP が最も高い群でうつ病のオッズ比が 1.86 (95% CI, 1.01-3.42) であった。しかし、BMI を含む多変量で調整した結果、hs-CRP とうつ病との関係は有意ではなくなった (OR=1.58 [95% CI, 0.85-2.94])。BMI によるサブグループ解析では BMI \geq 25 の群では、高感度 CRP が最も高い群でうつ病の有病割合が有意に高かった (OR=2.69 [95% CI, 1.09-7.08])。肥満に関連する炎症が、2 型糖尿病患者におけるうつ病の発症に関与している可能性が示唆された (Diabetes Care. 2014 Sep;37(9):2459-65)。

E) 糖尿病患者の心理的負担感、うつ症状と血糖コントロールとの関係：諸外国の研究では、2 型糖尿病患者において心理的負担感やうつ症状が血糖コントロールと関連があることが示唆されていたが、わが国に 2 型糖尿病患者において同様のテーマは十分に検討されていない。そこで 1 年目の登録データを用いて、心理的負担感を PAID スケールを用いて、うつ症状については CES-D スケールを用いて測定し、各々のスケールのスコアの四分位と不良な血糖コントロール (HbA1c \geq 8.0%) との関連をロジスティック回帰分析を用いて検討した。

解析対象者 3305 名のうち、919 名が CDS-D スケールでのうつ症状陽性者であった。PAID スコアの第 1 四分位の集団と比較すると、HbA1c \geq 8.0% に関する多変量調整オッズ比は第 2 ~ 第 4 四分位において、1.00 (95% CI, 0.81-1.23)、1.29 (95% CI, 1.05-1.58)、1.67 (95% CI, 1.38-2.03) であり、PAID スコアが高いほど血糖コントロール不良のオッズ比が増加していた (傾向性の検定: $P < 0.0001$)。一方 CES-D スコアに関しては、第 1 四分位の集団と比較した場合、HbA1c \geq 8.0% に関する多変量調整オッズ比は第 2 ~ 第 4 四分位において、1.02 (95% CI, 0.80-1.31)、1.07 (95% CI, 0.88-1.30)、1.01 (95% CI, 0.84-1.22) であり、統計学的に有意な関連を認めなかった。わが国の 2 型糖尿病患者では、PAID により測定された心理的負担感は不良な血糖コントロールと関連していたが、CES-D により測定されたうつ症状は関連していないことが明らかになった (Diabet Med. 2012;29:1451-5)。

F) 糖尿病患者の心理的負担感と血糖コントロールの関係は、糖尿病の治療内容により修飾される：上記の研究により、日本人糖尿病患者において心理的負担感が血糖コントロールと強く関連していることが明らかになったが、この関連を修飾する要因についてはまだ十分に検討されていない。糖尿病の治療内容は、糖尿病患者の心理的負担感に影響を及ぼす因子であること

が明らかになっている。そこで、1年目のデータを用いて、日本人糖尿病患者において、糖尿病の治療内容別に、心理的負担感と血糖コントロールとの関係を検討した。

対象者は1型糖尿病154名、2型糖尿病3272名の計3426名であり、平均年齢64.4歳(SD 11.7)、女性の割合が38.5%であった。PAIDスコアのカテゴリは、HbA1cと優位に関連していた(P for trend < 0.0001)。PAIDとHbA1cとの関係は、糖尿病の治療内容により修飾され、薬物治療を受けない群で関連がより強く、有意な交互作用を認められた(P for interaction=0.025)。

本研究の結果、PAIDスコアが高く糖尿病関連ストレスが強い場合には、血糖コントロールが悪いことが明らかになった。PAIDスコアとHbA1cの関連は食事療法群で強いため、この群におけるPAIDへの介入が血糖コントロールの改善により有効である可能性がある(Diabetes Res Clin Pract. 2012;97:405-10)。

G) 低血糖の頻度と睡眠の質との関連：低血糖の頻度と睡眠の質との関連について、我が国で規模な集団を対象とした検討が十分行われていない。そこで、低血糖の頻度と睡眠の質との関連を検討した。

2009年10月～2010年8月に天理よろづ相談所病院を受診した全ての糖尿病患者を登録したレジストリのデータを用い、1型もしくは2型糖尿病患者を対象とした。登録時に患者は自記式のPSQI、過去90日間の低血糖の頻度に関する質問票に回答した。質問票の回答データから過去90日間の低血糖の頻度を0回、1-4回、5回以上に分類し、調査時の睡眠の質が低いこと(PSQIスコア \geq 5)との関連を、修正ポアソン回帰分析を用いて検討した。さらに、生活に支障を来す低血糖、重症低血糖の頻度と睡眠の質との関連についても検討した。

対象者は1型/2型糖尿病1513名であり、平均年齢64.4歳(SD 11.7)、女性の割合が49.4%であった。過去90日間に低血糖を経験していない群と比較すると、多変量で調整した睡眠の質が低い事に関する相対リスクは1-4回の群では1.04(95%CI, 0.89-1.25)、5回以上の群では1.25(95%CI, 1.06-1.48)であった(p for trend=0.02)。生活に支障を来す低血糖に関しては、過去90日間に低血糖を経験していない群と比較すると、多変量で調整した睡眠の質が低いリスクは1-4回の群では1.29(95%CI, 1.07-1.57)、5回以上の群では1.35(95%CI, 1.06-1.48)であった(傾向性の検定: p=0.003)。また、重症低血糖では、多変量で調整した睡眠の質が低い事に関する相対リスクは重症低血糖が1回以上の群では1.42(95%CI, 1.05-1.09; p=0.022)であった。過去90日間の低血糖の頻度が高いほど、調査時の睡眠の質が統計学的に有意に低かった。低血糖が重症であるほど、この関連は強かった。低血糖を生じたインスリン治療患者に対して、睡眠障害に対してケアを行うことが重要であることが明らかになった(Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2013;121:628-34)。

H) 血清ビリルビンと糖尿病性腎症の進行についての前向き研究：2型糖尿病患者において血清総ビリルビン値が低いほど細小血管障害の合併頻度が高いことが幾つかの横断研究により報告されている。しかし、血清総ビリルビン値と細小血管障害の発症や進展との関連は明らかにされていない。そこで、2年目～3年目のデータを用いて、血清総ビリルビン値と糖尿病性腎症の発症・進展との関係を前向きに検討した。

対象者は2年目の調査時に登録されていて、血清総ビリルビン値が利用可能であった2型糖尿病患者2511名。血清総ビリルビン値により四分位に分け〔第1四分位群(3.4～6.8 μ mol/L)686例、第2四分位群(8.6～10.3 μ mol/L)891例、第3四分位群(12.0～13.7 μ mol/L)509例、第4四分位群(15.4～61.6 μ mol/L)425例〕、登録後1年間に正常アルブミン尿から微量アルブミン尿または顕性蛋白尿への移行を糖尿病性腎症の発症、微量アルブミン尿から顕性蛋白尿への移行を進展として評価した。なお、正常アルブミン尿は尿中アルブミン/クレアチニン比(UACR)30mg/gCr未満、微量アルブミン尿UACRは30以上300mg/gCr未満、顕性蛋白尿はUACR300mg/gCr以上とした。腎症の発症および進展をアウトカムとし、それぞれ血清総ビリルビン値との関連をロジスティック回帰分析で解析すると、血清総ビリルビン値は腎症の発症とは関連がなかったが、腎症の進展とは有意な関連が認められた。第4四分位群は第1四分位群に比べ腎症の進展が65%低く、血清総ビリルビン値が高いと腎症が進展しにくく、低いと進展しやすいことが明らかになった(Diabetes Care. 2014;37:252-8)。

D) 血清高感度CRPと糖尿病性腎症の発症/進展に関する研究

糖尿病性腎症の発症や進展に関連する因子は数多く存在するが、慢性炎症と腎症との関連についてはまだ十分に検討されていない。本研究の目的は2型糖尿病患者を対象として、前向きコホート研究のレジストリを用いて、hs-CRPと尿中微量アルブミン尿(UACR)の発症、進展との関連を検討することである。

2年目に登録され、hs-CRPのデータが存在する2型糖尿病患者を対象として検討を行った。対象患者は登録時に血液検査、UACR検査を受け、また生活習慣に関する自記式の調査票に回答した。2011年にhs-CRPが測定され、2011/2012年にUACRが測定された2型糖尿病患者2511名を対象とした。UACRが30mg/gCr未満(eGFR \geq 30)から30mg/gCr以上(eGFR \geq 30)になった場合をUACR発症、30以上300mg/gCr未満(eGFR \geq 30)から300mg/gCr(eGFR \geq 30)以上になった場合をUACR進展と定義した。登録時のHS-CRPを四分位に分類し、腎症の発症、進展群の患者背景について傾向検定/ χ^2 乗検定について検討した。hs-CRPとUACR発症、進

展の関係については、年齢、性別、BMI、運動、喫煙、収縮期血圧、拡張期血圧、HDL、LDL、中性脂肪、クレアチニン、eGFR、尿酸、降圧薬の使用、HbA1c で多変量調整した Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。

対象者は 2 型糖尿病患者 3035 名で、平均年齢 66.3 歳、女性の割合が 38.1%であり、観察期間の中央値は 343 日であった。HbA1c、BMI はそれぞれ 7.5%、24.2kg/m²、登録時の hs-CRP が高いほど UACR は有意に高く、hs-CRP の第 1-4 四分位における UACR の中央値は各々 27.3、31.3、33.6、45.3 であった (p for trend < 0.001)。hs-CRP の第 1 四分位と比較した場合、第 2-4 四分位における UACR 発症に関する多変量調整後のハザード比は 1.37 (95%CI, 0.94 to 2.00: p=1.103)、1.30 (95%CI, 1.04 to 1.62: p = 0.022)、1.48 (95%CI, 1.23 to 1.78: p < 0.001) であり、統計学的に有意な関連を認めた。hs-CRP の第 2-4 四分位における ACR 進展のハザード比は各々、0.83 (95%CI, 0.47 to 1.46: p = 0.515)、1.30 (95%CI, 0.80 to 2.12: p = 0.299)、1.33 (95%CI, 0.82 to 2.17: p=0.253) と統計学的に有意な関連を認めなかった。2 型糖尿病患者において、hs-CRP が高いほど UACR の発症率が高いが、UACR の進展には関連していないことが明らかになった。hs-CRP は早期腎症発症の予測因子であると考えられる (2014 Nov;37(11):2947-52)。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 17 件)

1. Tsujii S, Hayashino Y, Ishii H for the Tenri Cohort Study Group. Diabetes Distress, but not Depressive Symptoms, is associated with Glycaemic Control among Diabetic Patients in Japan: Diabetes Distress and Care Registry at Tenri (DDCRT 1). *Diabet Med*. 2012 Nov;29(11):1451-5.
2. Hayashino Y, Okamura S, Matsunaga S, Tsujii S, and Ishii H for the Tenri Cohort Study Group. The association between Problem Areas in Diabetes Scale scores and glycemic control is modified by types of diabetes therapy: Diabetes Distress and Care Registry in Tenri (DDCRT 2). *Diabetes Res Clin Pract*. 2012 Sep;97(3):405-10
3. Mashitani T, Hayashino Y, Okamura S, Kitatani M, Furuya M, Matsunaga S, Kuwata H, Tsujii S, Ishii H, for the Diabetes Distress and Care Registry at Tenri Study Group. Patient reported adherence to insulin regimen was associated with glycemic control among Japanese patients with type 2 diabetes: Diabetes Distress and Care Registry at Tenri (DDCRT 3). *Diabetes Res Clin Pract*. 2013 May;100(2):189-94.
4. Hayashino Y, Tsujii S, Ishii H, for the Diabetes Distress and Care Registry at Tenri Study Group. High frequency of non-nocturnal hypoglycemia was associated with poor sleep quality measure by Pittsburg Sleep Quality Index in patients with diabetes receiving insulin therapy: Diabetes Distress and Care Registry at Tenri (DDCRT 4). *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2013 Nov;121(10):628-34
5. Mashitani T, Hayashino Y, Okamura S, Tsujii S, Ishii H. Association between serum bilirubin concentrations and progression of diabetic nephropathy among Japanese patients with type 2 diabetes: A prospective cohort study [Diabetes Distress and Care Registry at Tenri (DDCRT 5)]. *Diabetes Care*. 2014 Jan;37(1):252-8.
6. Hayashino Y, Mashitani T, Tsujii S, Ishii H; Diabetes Distress and Care Registry at Tenri Study Group. Elevated Levels of hs-CRP Are Associated With High Prevalence of Depression in Japanese Patients With Type 2 Diabetes: The Diabetes Distress and Care Registry at Tenri (DDCRT 6). *Diabetes Care*. 2014;37:2459-65.
7. Hayashino Y, Mashitani T, Tsujii S, Ishii H; Diabetes Distress and Care Registry at Tenri Study Group. Serum high sensitivity C-reactive protein levels are associated with high risk of development, not progression, of diabetic nephropathy among Japanese type 2 diabetes patients: A prospective cohort study [Diabetes Distress and Care Registry at Tenri (DDCRT7)]. *Diabetes Care*. 2014 Nov;37(11):2947-52.
8. Mashitani T, Hayashino Y, Okamura S, Kitatani M, Furuya M, Iburu T, Kuwata H, Tsujii S, Ishii H. Diabetes treatment-related quality of life is associated with levels of self-care activities in insulin injection among Japanese patients with type 2 diabetes: Diabetes Distress and Care Registry at Tenri (DDCRT 8). *Acta Diabetol*. 2015 Aug;52(4):639-47.
9. Fujita N, Yamamoto Y, Hayashino Y, Kuwata H, Okamura S, Iburu T, Furuya M, Kitatani M, Yamazaki S, Ishii H, Tsujii S, Inagaki N, Fukuhara S; Diabetes Distress and Care Registry at Tenri Study Group. Real-life glycemic control in patients with type 2 diabetes treated with insulin therapy: A prospective, longitudinal cohort study (Diabetes Distress and Care Registry at Tenri [DDCRT 9]). *J Diabetes Investig*. 2017 May 11. doi: 10.1111/jdi.12693. [Epub ahead of print]
10. Hayashino Y, Okamura S, Tsujii S, Ishii H. Association of serum uric acid levels with the risk of development or progression of albuminuria among Japanese patients with type 2 diabetes: a prospective cohort study [Diabetes Distress and Care Registry at Tenri (DDCRT 10)]. *Acta Diabetol*. 2016 Aug;53(4):599-607.
11. Kuwata H, Okamura S, Hayashino Y, Tsujii S, Ishii H. Serum uric acid levels are associated with a high risk of rapid chronic kidney disease progression among patients with type 2 diabetes: a prospective cohort study [Diabetes Distress and Care Registry at Tenri (DDCRT 12)] *Diabetol Int* 2018 Mar;9(2):294-302.

12. Kuwata H, Okamura S, Hayashino Y, Tsujii S, Ishii H; Diabetes Distress and Care Registry at Tenri Study Group. Serum uric acid levels are associated with increased risk of newly developed diabetic retinopathy among Japanese male patients with type 2 diabetes: A prospective cohort study (diabetes distress and care registry at Tenri [DDCRT 13]). *Diabetes Metab Res Rev*. 2017 Oct;33(7).
13. Mashitani T, Hayashino Y, Okamura S, Kitatani M, Furuya M, Iburi T, Tsujii S, Ishii H; Diabetes Distress and Care Registry at Tenri Study Group. Association between dipstick hematuria and decline in estimated glomerular filtration rate among Japanese patients with type 2 diabetes: A prospective cohort study [Diabetes Distress and Care Registry at Tenri (DDCRT 14)]. *J Diabetes Complications*. 2017 Jul;31(7):1079-1084.
14. Kuwata H, Okamura S, Hayashino Y, Tsujii S, Ishii H; Diabetes Distress and Care Registry at Tenri Study Group. Higher levels of physical activity are independently associated with a lower incidence of diabetic retinopathy in Japanese patients with type 2 diabetes: A prospective cohort study, Diabetes Distress and Care Registry at Tenri (DDCRT15). *PLoS One*. 2017 Mar 3;12(3):e0172890.
15. Hayashino Y, Okamura S, Mashitani T, Tsujii S, Ishii H; Diabetes Distress and Care Registry at Tenri Study Group. Association of proton pump inhibitor use with the risk of the development or progression of albuminuria among Japanese patients with diabetes: A prospective cohort study [Diabetes Distress and Care Registry at Tenri (DDCRT 16)]. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Apr;138:1-7.
16. Hayashino Y, Tsujii S, Ishii H; Diabetes Distress and Care Registry at Tenri Study Group. Association of diabetes therapy-related quality of life and physical activity levels in patients with type 2 diabetes receiving medication therapy: the Diabetes Distress and Care Registry at Tenri (DDCRT 17). *Acta Diabetol*. 2018 Feb;55(2):165-173.
17. Hayashino Y, Okamura S, Tsujii S, Ishii H; Diabetes Distress and Care Registry at Tenri Study Group. Association between diabetes distress and all-cause mortality in Japanese individuals with type 2 diabetes: a prospective cohort study (Diabetes Distress and Care Registry in Tenri [DDCRT 18]). *Diabetologia*. 2018 Sep;61(9):1978-1984.

[学会発表](計9件)

1. Matsunaga S, Kuwata H, Kurokawa R, Fujita N, Kitatani M, Kondo Y, Ueda R, Furuya M, Mashitani T, Okamura S, Hayashino Y, Tsujii S, Ishii H. The Association between Insomnia and Glycemic Control in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2011;60:A360. (American Diabetes Association 71st annual scientific conference, San Diego, California)
2. Hayashino Y, Matsunaga S, Kuwata H, Kurokawa R, Fujita N, Kitatani M, Kondo Y, Ueda R, Furuya M, Mashitani T, Okamura S, Tsujii S, Ishii H. Variation in the Association between Problem Areas in Diabetes Scale (PAID) Scores and Glycemic Control Depends on Diabetes Therapy Type. *Diabetes*. 2011;60:A360. (American Diabetes Association 71st annual scientific conference, San Diego, California)
3. Tsujii S, Hayashino Y, Matsunaga S, Kuwata H, Kurokawa R, Fujita N, Kitatani M, Kondo Y, Ueda R, Furuya M, Mashitani T, Okamura S, Ishii H. Diabetes Distress but Not Depressive Symptoms Is Associated with Glycemic Control among Patients with Diabetes in Japan. *Diabetes*. 2011;60:A360. (American Diabetes Association 71st annual scientific conference, San Diego, California)
4. Hayashino Y, Kuwata H, Kurokawa R, Fujita N, Matsunaga S, Kitatani M, Furuya M, Okamura S, Tsujii S, Ishii H. Association Between Hypoglycemia Frequency and Sleep Quality Measured by the Pittsburgh Sleep Quality Index in Patients with Diabetes. *Diabetes*. 2012;61: A385. (American Diabetes Association 72nd annual scientific conference, Philadelphia, PA)
5. Hayashino Y, Kuwata H, Kurokawa R, Fujita N, Matsunaga S, Kitatani M, Furuya M, Okamura S, Tsujii S, Ishii H. Association between High-Sensitivity C-Reactive Protein and Depression in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes*. A201-2. (American Diabetes Association 73th annual scientific conference, Chicago, IL)
6. Hayashino Y, Okamura S, Tsujii S, Ishii H. Serum Uric Acid Levels Are Associated with High Risk of Diabetic Nephropathy Progress among Japanese Type 2 Diabetes Patients. *Diabetes*. 2015 Jun; 64 (Supplement 1) A418. (American Diabetes Association 75th annual scientific conference, Boston, MA)
7. Hayashino Y, Okamura S, Tsujii S, Ishii H. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Declining Renal Function in Patients with Diabetes. *Diabetes* 2017 Jun; 66 (Supplement 1): A451. (American Diabetes Association 77th annual scientific conference, San Diego, CA)
8. Hayashino Y, Okamura S, Tsujii S, Ishii H. Diabetes Distress and All-Cause Mortality in Patients with Type 2 Diabetes—A Prospective Cohort Study. *Diabetes* 2018 Jul; 67 (Supplement 1): 796-P. (American Diabetes Association 78th annual scientific conference, Orlando, FL)