

令和元年5月27日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K20965

研究課題名（和文）ネットワークメタアナリシスによる糖尿病の最良の個別化治療方針決定への挑戦

研究課題名（英文）Network meta-analysis in diabetes

研究代表者

山田 朋英（Yamada, Tomohide）

東京大学・医学部附属病院・登録研究員

研究者番号：10755705

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、メタアナリシスを用いて、糖尿病領域における質の高いランダム化比較試験について、治療法間での治療効果や安全性の比較を行うことである。世界の糖尿病・生活習慣病に関するランダム化比較試験を統合し、診療ガイドラインの策定に有益なエビデンスを提供することで、世界の糖尿病の治療・予防ガイドラインの礎とする。本成果についてまとめた研究論文が、国際学術ジャーナルに採択された。さらにいくつかの国際会議において関連する研究成果の報告を行った。現在、その研究成果については、学術論文としてまとめ、国際学術ジャーナルへ投稿を行っている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の目的は、ネットワークメタアナリシスの手法を用いて、糖尿病領域における質の高いランダム化比較試験について、治療法間での治療効果や安全性の比較を行うことである。世界の糖尿病・生活習慣病に関するランダム化比較試験を統合し、診療ガイドラインの策定に有益なエビデンスを提供することで、世界の糖尿病の治療・予防ガイドラインの礎となる。

研究成果の概要（英文）：Network meta-analysis is a method that pools evidence from randomised controlled trials that compare two or more treatments, but where each trial may compare different treatments. Network meta-analysis allows one to simultaneously estimate relative effectiveness for any pair of treatments in the evidence network. We performed some network meta-analyses to assess the efficacy and safety of treatments in diabetes.

研究分野：人工知能

キーワード：ネットワークメタアナリシス

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

世界の糖尿病・生活習慣病に関するランダム化比較試験を統合し、診療ガイドラインの策定に有益なエビデンスを提供することは、世界の糖尿病の治療・予防ガイドラインの礎となり有用である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ネットワーク・メタアナリシスを用いて、糖尿病領域における質の高いランダム化比較試験について、3種類以上の治療法間での治療（予防）効果や安全性の比較を行い、ランク付けすることである。

3. 研究の方法

ネットワーク・メタアナリシスを用いた。

4. 研究成果

重症成人患者に対する種々のインスリンによる異なる血糖管理目標が患者の予後に与える影響についての系統的レビューとネットワークメタアナリシスを行った。本研究の結果、厳格な血糖管理は全死亡、感染症死、心血管死を減らさず、低血糖症が5倍に増加することが明らかとなった。

Weekly DPP-IV阻害薬（週一回内服型製剤）と Daily DPP-IV阻害薬の薬効比較を行い、効果有害事象ともに有意差がないことを示した。内服コンプライアンスの点から、Weekly DPP-IV阻害薬の有用性が示唆された。

1型糖尿病に対する追加治療法（SGLT2阻害薬）、GLP-1アナログ製の検討ならびに、インスリンバイオシミラー製剤のオリジナル製剤に対する薬効と副作用の比較検討を行った。1型糖尿病へのSGLT2阻害薬の投与は、重症低血糖を増やすことなく、血糖コントロール、体重が低下した。しかし生殖器感染症、糖尿病性ケトアシドーシスのリスクを約3倍増加させた。このため1型糖尿病へのSGLT2阻害薬使用は、慎重に検討すべきと考えられた。

インスリンバイオシミラー製剤は、オリジナルインスリン製剤と、薬効および免疫反応を含めた有害事象において有意差がないことを示した。糖尿病患者の増加とこれに伴う医療費の高騰が世界的な問題であり、インスリンバイオシミラーに有意な有害性が認められなかったことから、低所得国においても、現在の新しいインスリン治療へのアクセスが容易となり、かつ医療コストの削減が可能と考えられた。

本成果についてまとめた研究論文が、国際学術ジャーナルに採択された。今後は人工知能（AI）を用いた臨床エビデンスの統合と体系化に向け、準備を進めて行く。このために、国内外の臨床疫学、統計学の専門家と協力体制を構築する試みを始めている。さらに今後は、糖尿病薬の効果の系統間比較についても検討を行っていく予定である。

システマティックレビューの自動化に向けた取り組みを行った。

PICORON-EBM（PICO and Risk Of bias Navigator for Evidence Based Medicine）の開発を行った。

PICORON はシステマティックレビューの Risk of Bias、PICO を評価する際に頻用される単語を簡単に素早く自動ハイライトし、レビュー省力化を目的としたソフトである。研究者の興味に合わせた単語の自由な追加や削除も可能である。詳細はホームページを参照されたい。

<http://www.picoron.com/index.html>

人工知能による臨床エビデンスの統合と体系化を行う。世界のビックデータを、人工知能やテキストマイニングの技術を用い解析する。これはプレジジョンメディシンの実現に寄与する。

T-Library の開発を行った。T-Library は病歴要約などから自動でデータを分割抽出し臨床研究の解析の際のデータ抽出省力化を目的としたソフトである、詳細はホームページを参照されたい。

<http://www.picoron.com/tlibrary/index.html>

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 6 件)

① Yamada T, Kamata R, Ishinohachi K, Shojima N, Ananiadou S, Nom H, Yamauchi T, Kadowaki T. Biosimilar vs originator insulins: Systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Jul;20(7):1787-1792. doi: 10.1111/dom.13291. Epub 2018 Apr 17. PubMed PMID: 29536603.

② Yamada T, Shojima N, Noma H, Yamauchi T, Kadowaki T. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors as add-on therapy to insulin for type 1 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Jul;20(7):1755-1761. doi: 10.1111/dom.13260. Epub 2018 Mar 25. PubMed PMID: 29451721.

③ Yamada T, Shojima N, Noma H, Yamauchi T, Kadowaki T. Weekly Versus Daily Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Therapy for Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care.* 2018 Apr;41(4):e52-e55. doi: 10.2337/dc17-2095. Epub 2018 Feb 15. PubMed PMID: 29449311.

④ Yamada T, Shojima N, Hara K, Noma H, Yamauchi T, Kadowaki T. Glycemic control, mortality, secondary infection, and hypoglycemia in critically ill pediatric patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med.* 2017 Sep;43(9):1427-1429. doi: 10.1007/s00134-017-4801-5. Epub 2017 Apr 19. Review. PubMed PMID: 28424848.

⑤ Yamada T. Achieved glucose level and mortality risk in randomized clinical trials. *Resuscitation.* 2017 Jan;110:e3-e4. doi: 10.1016/j.resuscitation.2016.10.011. Epub 2016 Oct 27. PubMed PMID: 27984157.

⑥ Yamada T, Shojima N, Noma H, Yamauchi T, Kadowaki T. Glycemic control, mortality, and hypoglycemia in critically ill patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med.* 2017 Jan;43(1):1-15. doi: 10.1007/s00134-016-4523-0. Epub 2016 Sep 16. Review. PubMed PMID: 27637719.

6. 研究組織

なし

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。