

研究計画書

「糖質, インスリンの使用が血糖値に及ぼす影響の数値解析」

病院名・所属部署

埼玉医科大学総合医療センター・内分泌・糖尿病内科

申請者氏名

松田 昌文

研究計画書

1. 研究の名称

糖質、インスリンの使用が血糖値に及ぼす影響の数値解析

2. 研究組織について

実施責任者

所属（基本学科）・学科	職種	資格・学籍番号	氏名
内分泌・糖尿病内科	医師	教授	松田 昌文

共同研究者

所属（基本学科）・学科	職種	資格・学籍番号	氏名
内分泌・糖尿病内科	医師	講師	秋山 義隆
内分泌・糖尿病内科	医師	講師	森田 智子
内分泌・糖尿病内科	医師	講師	大竹 啓之
内分泌・糖尿病内科	医師	助教	坂下 杏奈
内分泌・糖尿病内科	医師	助教	的場 玲恵

連絡先

研究代表者：

埼玉医科大学総合医療センター 内分泌・糖尿病内科 松田昌文

所在地：

〒350-8550 埼玉県川越市鴨田 1981 番地 電話 049-228-3400（番号案内）

3. 研究の背景・意義と目的

経静脈的に投与するブドウ糖や腸管からブドウ糖として吸収される糖質は直接血中ブドウ糖濃度（血糖値）を上昇させる。一方インスリンは血糖を低下させる作用があり経静脈的にあるいは皮下から投与することで血糖値を低下させる。しかし、インスリン投与量が過少であれば血糖が上昇し治療の目的を達せず投与した栄養分も尿糖として排泄され、場合によってはケトン体が産生され代謝異常で意識障害の原因ともなる。一方投与過剰では低血糖が発生し不必要なカテコラミン分泌や意識障害の原因ともなる。当科（埼玉医科大学総合医療センター内分泌・糖尿病内科）ではこの関係を経時的に数値モデルで解析する。解析によりインスリンの安全で有効な使用方法が推定可能となる。

4. 研究方法

同意を得られた対象患者について以下のデータを当科のサーバー内にファイル化し解析を行う。

1) データ（患者基礎データ、インスリンとブドウ糖のデータ、薬物データ）

●基礎的患者データと検査データ

- ・患者背景：匿名化 ID、性別、生年月日
- ・身体計測：身長、体重

●インスリン、糖質、血糖値

インスリンの種類と量と投与時刻、食事の量と食事開始時刻、点滴や経管栄養で用いたブドウ糖をはじめとした糖質の量とその開始と終了時刻

血糖値と測定時刻

●血糖に影響する薬物データ

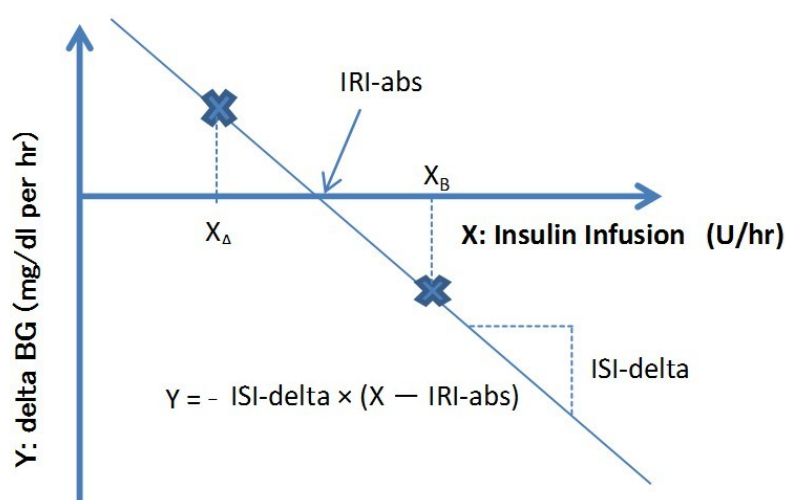
血糖値に影響する薬物(経口血糖降下薬, GLP-1 受容体作動薬など)について、使用品名、使用量、試用期間について記録する。

2) 解析方法

インスリン作用指標 (インスリン抵抗性指標: insulin resistance index absolute [IRI-abs]、インスリン感受性指標: insulin sensitivity index delta [ISI-delta] ref. Matsuda M: Measuring and estimating insulin resistance in clinical and research settings. Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases 20:79-86, 2010.) を計算する。この主な方法は申請者の著書である「病棟血糖管理マニュアルー理論と実践ー (金原出版)」に記載されており、解析プログラムも EXCEL のマクロとして金原出版の WEB サイト (<http://www.kanehara-shuppan.co.jp/contents/bgm.html>) から金原出版に ID とパスワードを読者カードにて申請すればダウンロード可能である。

定義として IRI-abs はブドウ糖の体内への投与がない場合に血糖を一定にするのに必要な 1 時間あたりのインスリン単位数。ISI-delta は 1 単位のインスリン投与で低下する血中ブドウ糖濃度である (図 1)。ただし、ブドウ糖が体内に投与される場合には図 2 のようにブドウ糖の理論的分布容積への単純拡散のよるブドウ糖濃度変化により補正して計算を行う。

図 1

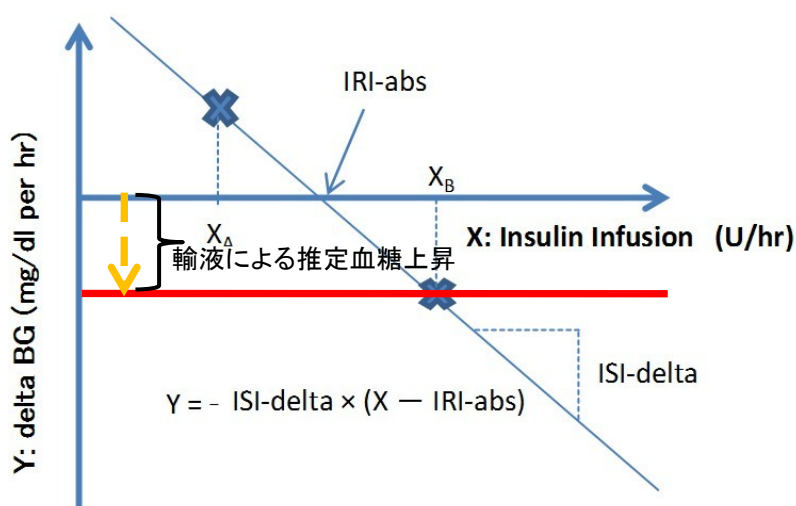


1 時間あたりの血糖変化 (Y) とインスリン流量 (X) との用量依存関係を直線で評価する。

傾きの絶対値を ISI-delta [mg/dl per hr per U]

X 軸との交点を IRI-absolute [U/hr]

图 2



ブドウ糖注入速度が変化する場合、身長、体重より体内ブドウ糖分布スペースを推定。1 時間以上の時間間隔であればブドウ糖が均一に分布する。したがって注入されたブドウ糖による血糖上昇が推定可能である。この血糖変化をグラフ上で下方向に X 軸を動かシインスリン用量依存直線を固定したままで解析可能とする。

ただし解析アルゴリズムは数値モデルの改良により変更はあり得、そのアルゴリズムの研究自体も本研究での目的となる。

5. 研究期間

例：研究期間：倫理委員会承認 2010 年 9 月 1 日～2020 年 3 月 31 日

症例登録期間：倫理委員会承認 2010 年 9 月 1 日～2019 年 12 月 31 日

6. 予定症例数

例：全体 1000 例

本申請とほぼ同様な観察研究は亀田総合病院（千葉県鴨川市）にて 330 例でのべ 30,000 時間以上について行ってきた。これまでの成果は本や論文(方法に既出)として出版してきた。インスリン使用環境はインスリン作用の程度には多くの場合があり介入研究と異なり条件が管理できない為に、一定の解析結果を得るには多数の症例の観察が必要である。当科でインスリンを処方している患者数は年間 1000 例以上と考えられ本来はもっと対象患者が多いが、解析が可能であると思われる症例数を目標とする。

また、インスリンの作用についての教育的な観察は糖尿病の病態理解にも寄与し病態把握の補助となり低血糖も予防できることが予測され、当施設で可能な限りの症例での観察研究を進め、この研究で得られたデータを基に将来的には多施設での比較介入研究の基礎データとしたい。

7. 研究の実施場所

埼玉医科大学総合医療センター内分泌・糖尿病内科 外来および病棟

8. 被験者の選択基準・除外基準

対象

(1) 選択基準（同意取得時）

- ① 埼玉医科大学総合医療センター内分泌・糖尿病内科で医療を受けている外来患者または入院患者。

かつ

- ② 医療上でインスリン投与による血糖管理を必要と認め、医療業務内でのデータが集積可能である症例。

(2) 除外基準（同意取得時）

- ① 医療上でインスリン持続・皮下投与による血糖管理を必要と認めなかった症例（必要データが存在しないので解析対象とならない）。

または

- ② データの解析と研究発表について同意を得ることが困難と思われた症例。

なお、年齢や性別についての除外基準はない。

9. 研究の科学的合理性の根拠

解析によりインスリンの安全で有効な使用方法が推定可能となる。

10. 被験者に理解を求め同意を得る方法

試験参加前に、当院倫理審査委員会で承認の得られた同意説明文書を患者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、患者の自由意思による同意を文書で得る。

11. 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究の取り扱い 該当なし

12. 個人情報の取扱いについて

2010年9月1日（あるいは認可された日）から2020年3月31日まで研究を行う。また、対象患者がインスリンを使用し、そのデータが当院の診療記録が存在する期間について研究（データ解析）が行われる可能性がある。当科データ保存用サーバーに入力された匿名化データファイルは今回の申請の研究期間を過ぎても患者からの削除要請がない限り基本的に保存する。ただし何らかの理由でデータ保存用サーバーを交換や廃棄する場合には物理的な破壊などの証拠写真と共にデータが保存用サーバー内から削除されたことを第3者機関に依頼し証明するものとする。

連結可能匿名化：データは個人が特定されないようにデータベースを作成する時点でコード化する。匿名化対照表は消化器肝臓内科、内分泌糖尿病内科の医局秘書の加藤智恵子が担当し厳重に管理する。データはLANに接続されていないハードディスクに保存される。ファイルには別にパスワードを設定する。

匿名化を行う場合の当院での個人情報管理者

所属（基本学科）・学科	資格・学籍番号	氏名
内分泌・糖尿病内科	医師 助教	阿部 義美

1 3．当該臨床研究に参加することにより期待される利益及び起こり得る危険並びに必然的に伴う心身に対する不快な状態
観察研究であり該当するものはない。

1 4．試料の取扱いについて
試料は発生しない。

1 5．病院長への報告内容及び方法。

①研究責任者は、研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えられとされるものを得た場合には、遅滞なく、病院長に対して文書にて報告し、必要に応じて、研究を停止し、若しくは中止し、又は研究計画書を変更する。

②研究責任者は、研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合には、速やかに病院長に文書にて報告し、必要に応じて、研究を停止し、若しくは中止し、又は研究計画書を変更する。

③研究責任者は、研究計画書に定めるところにより、研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況を病院長に文書にて報告する。

④研究責任者は、研究を終了（中止の場合を含む。）したときは、病院長に必要な事項について文書にて報告する。

1 6．利益相反について
該当なし

1 7．研究に関する情報の公開の方法

試験終了後、研究代表者が論文としてまとめるとともに、学会にても発表を行なう。

公表する結果は統計的な処理を行ったものだけとし、被験者の個人情報は一切公表しない。

1 8．研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応
相談の以来があれば実施者が対応する。

1 9．費用負担及び謝礼について

データ解析や発表に用いる費用は埼玉医科大学総合医療センター 内分泌・糖尿病内科の基本学科費と一般研究費を用いる。対象患者への謝礼は発生しない。

2 0．健康被害や有害事象への対応

該当なし

2 1. 期待される成果、医学上の貢献の予測について

解析によりインスリンの安全で有効な使用方法が推定可能となる。

2 2. 知的財産権について

この研究として特許権等の知的財産権が生じる可能性があり、その権利は、大学や研究者に帰属する。

2 3. 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継が得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性

該当なし

2 4. 研究に関する業務の一部を委託する場合には、業務内容及び委託先の監督方法

該当なし

2 5. 研究対象者から取得された試料・情報について

データについて項目 1 2 に記載。

2 6. モニタリング・監査

軽微な侵襲の観察研究でありモニタリング・監査は実施しない。

2 7. 教育・研修受講（e-learningも可）

申請時に受講証を提出し、研究期間中に少なくとも年に一度の受講済み。