

糖尿病における合併症の実態把握とその治療に関する

データベース構築による大規模前向き研究

— Japan Diabetes Complication and its Prevention Prospective study (JDCP study) —

## 試験実施計画書

平成19年4月6日版

## 研究の概要

現在、日本において、糖尿病患者の合併症に関する実態は、未だ十分に把握されていない。本研究は、糖尿病患者10,000症例のデータベースを構築することにより、日本における糖尿病合併症の実態を明らかにし、さらに現在の糖尿病治療ならびに治療薬が合併症の発症・進展に及ぼす影響について検討することを主な目的とする。

本研究の実施医療機関は、大学病院、基幹病院など十分な検査設備を有する施設が主となるが、一部、糖尿病患者を多数診療している診療所も含む。また歯周病に関しては、これまでにない大規模な追跡調査を実施することとなるため、歯科診療設備を有する施設にもデータ収集の協力を依頼することになる。さらに、失明の原因となる網膜症の追跡にあたっては、眼底4方向の写真を可能な限り収集することとし、国際的に通用するデータベースとすることに努めることとする。このように、本研究の実施にあたっては、糖尿病に伴う種々の合併症の追跡調査を行うことから、優れたプロトコルを構築する必要があると考えられ、日本糖尿病学会、日本腎臓学会、日本糖尿病眼学会および日本歯周病学会の4学会の専門家が合同でそれに取り組むこととした。

各医療機関で収集したデータの取り扱いは郵送による方法を用い、データセンターへ送付した後、記録・管理を行うこととする。また、倫理性を保証するため、独立したプロトコル委員会その他、倫理審査委員会、進捗管理委員会、試験評価委員会を設置する。

本研究により、糖尿病に起因する失明、腎症、末梢神経障害、大血管合併症、歯周病などの糖尿病合併症の実態が明らかとなるだけでなく、糖尿病の各種治療法の臨床的妥当性、医療経済学的評価や患者QOLに対する影響など、今後の研究に役立つ多くの情報が得られることが期待される。さらに、本研究の最終的な成果としては、糖尿病合併症の抑制に対する厚生行政のあり方への指針と治療法のガイドラインへの基礎的データを供給することを目標として掲げる。

## 目 次

研究の概要	2
1. 研究の背景	4
2. 研究目的	5
3. 対象	5
3.1 対象症例	5
3.2 選択基準	5
3.3 除外基準	6
4. 患者の同意	6
5. 試験デザイン	6
6. 患者登録	7
7. 観察・検査項目	8
7.1 患者基本情報（試験開始時：必須）	8
7.2 追跡情報	8
8. 評価項目	10
8.1 主要評価項目	10
8.2 副次的評価項目	10
9. 統計解析	11
10. 試験実施期間	11
10.1 登録期間	11
10.2 試験期間	11
11. 倫理的事項	11
11.1 倫理指針および実施計画書の遵守	11
11.2 倫理審査委員会	11
12. 試験の進捗管理、試験実施計画書の改訂、試験の中止	12
12.1 データの記録およびデータマネジメント	12
12.2 試験およびデータの品質管理	12
12.3 試験実施計画書の改訂	12
12.4 試験の中止	12
12.5 試験データの保存	12
13. 金銭の支払	13
14. データの開示および発表	13
15. 試験実施体制	13
15.1 委員会	13
15.2 研究代表者	14
15.3 事務局	14

## 1. 研究の背景

これまでに、日本における糖尿病患者の合併症に関する疫学研究としては、Japan Diabetes Complication Study (JDACS)、久山町研究などが報告されている。しかし、それらが実施されている生活様式・習慣、さらには糖尿病の治療法も大きく変化を遂げつつあり、糖尿病合併症の実態も様相を異にしていると予想される。したがって、現在の患者環境と糖尿病治療のもとで、糖尿病合併症の発症・進展がどの程度抑制されているのかを検討した全国レベルの大規模な研究が必要とされているが、未だ行われていないのが実情である。

一方、現在、全国の各診療施設において実施されている様々な治療法によって、細小血管障害（腎症、網膜症、神経障害）および大血管障害（心血管障害、脳血管障害など）の糖尿病合併症がどの程度抑制されているか、さらには、これらの患者を長期に追跡し、死因を含む糖尿病患者の実態を明らかにすることは、糖尿病の管理・治療のあり方を考える上で非常に重要なことである。特に、日本人の糖尿病網膜症などによる失明と歯周病の実態および糖尿病での下肢切断などは殆ど把握されておらず、日本における大規模な研究が切望されている。

以上のような現状を踏まえ、このような糖尿病合併症に関する疫学データを整備することができれば、適切な糖尿病治療のガイドライン策定や糖尿病治療の費用対効果を検討する際の基礎的資料が得られ、将来の糖尿病診療にとっても貴重な資産となる。欧米ではこのような臨床疫学データが数多く報告されているが、日本では極めて乏しいことから、日本糖尿病学会、日本腎臓学会、日本糖尿病眼学会および日本歯周病学会は、この4学会が中心となってこれを遂行する意義は極めて大きいとの合議に達し、本研究を計画するに至った。

## 2. 研究目的

本研究は糖尿病患者10,000例を対象とした、5年間のhistorically prospective studyであり、その目的は、「日本に於ける糖尿病患者の合併症発症の実態を調査し、種々の糖尿病管理・治療が合併症の発症・進展を如何に抑制するかを明らかにし、拠って糖尿病治療のあり方の根拠となるデータを得、3年目で中間結果を解析し、5年でデータを取り纏め、糖尿病治療のガイドラインへの提言とすること」である。

本研究の必要性および期待される成果は下記の通りである。

1. 現在の糖尿病患者の合併症の実態を明らかにするとともに、現在の日本における医療による合併症の抑制の程度を明らかにし、糖尿病患者の標準的な病態・経過・予後の基礎的なデータを提供する。
2. 種々の治療や管理による合併症に対する効果を分析し、どのような治療が、糖尿病合併症の一次および二次予防に対して最も効果的であるかを明らかにすることにより、糖尿病の標準的治療のガイドラインを作成する際に基礎となるデータを提示する。
3. 各種治療の費用対効果に基づく分析を行い、最も効果的で患者の予後や生活の質の向上に寄与する診療のあり方を明らかにし、糖尿病の管理における医療経済的観点から見た効果的治療を考察するための基礎データとする。

## 3. 対象

### 3.1 対象症例

全国の大学病院、基幹病院および診療所にて治療を受けている40歳以上75歳未満の糖尿病患者とする。

- 1) 登録する糖尿病患者数は10,000例を目標とする。
- 2) 大血管合併症を有しない患者とともに、大血管症の合併症（例えば心筋梗塞や脳梗塞など）を有する患者も除外対象とせずに組み入れ、一次予防と二次予防についての検討を行う。すなわち、end-point (+) およびend-point (-) 群を各々前向きに再発予防群あるいは発症予防群としてフォローアップする。end-point については次項に規定する。

### 3.2 選択基準

- 1) 1型および2型糖尿病患者
- 2) 年齢40歳以上75歳未満の患者

### 3.3 除外基準

- 1) 糖尿病外来への定期的な受診が不可能な患者
- 2) 糖尿病増殖網膜症に進展している患者
- 3) 透析療法施行中の患者（腎症5期）
- 4) 最近5年間で悪性腫瘍と診断された患者
- 5) その他、試験担当医師が対象として不適当と判断した患者

## 4. 患者の同意

試験担当医師は、以下の内容を事前に患者本人に、文書および口頭により十分説明した上で同意を得るものとする。同意は文書によるものとし、患者本人の署名をもって同意取得とする。

- 1) 試験の目的および方法
- 2) 試験への参加予定期間および試験に参加する予定症例数
- 3) 予想される臨床上の利益および危険性
- 4) 試験への参加は自由意思によるものであり、試験への参加は随時拒否または撤回できること。拒否・撤回によって不利な扱いを受けることはなく、治療の継続が保証されていること。
- 5) 試験への参加継続について患者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、速やかに患者に伝えられること。
- 6) 試験参加の同意が得られた場合、同意取得以前の診療情報を参照することがあること。
- 7) 本試験で得られた情報が、医学的研究に使用されること。
- 8) プライバシーが保護されること。
- 9) この試験は、ヘルシンキ宣言、文部科学省・厚生労働省「疫学研究に関する倫理指針」（平成17年6月29日改）を遵守して実施されること。
- 10) 試験組織

## 5. 試験デザイン

次に示す状態をprimary end-pointとするhistorically prospective studyを行う。

腎 症：＜腎症1期の患者＞ 連続2回アルブミン尿の出現（尿中アルブミン／クレアチニン比が30mg／gCr以上）、

<腎症2期の患者> 顕性蛋白尿の出現（尿中アルブミン／クレアチニン比が300mg／gCr以上）、血清クレアチニン値の2倍以上の上昇、透析導入

- 網 膜 症：単純・増殖前網膜症から増殖網膜症への進展あるいは失明  
（光凝固の施行は施設によってタイミングが異なるので、新生血管の発生する病態をend-pointとした）
- 神 経 障 害：末梢神経障害を伴うことによる下肢切断  
（アキレス反射の喪失なども考えられたが、早期にも出現する徴候は望ましくないと考え、上記以外は特に設定しない）
- 大血管障害：虚血性心疾患（心筋梗塞、狭心症、心血管再建術など）  
脳血管障害（脳卒中、一過性脳虚血発作など）  
心不全、ASO、下肢切断（末梢神経障害を伴わない）。  
カテゴリーA：心筋梗塞・脳血管障害による死亡。  
カテゴリーB：非致死性の狭心症・心筋梗塞・脳血管障害、ASO、心血管再建術、下肢切断（抹消神経障害を伴わない）。
- 歯 周 病：真のエンドポイント：4mm以上のプロービングデプス（PD）の新規発生あるいは歯の喪失（歯周病に起因する）  
代理エンドポイント：歯肉腫脹、現在歯数、4mm以上のクリニカルアタッチメントレベル（CAL）の部位数、プロービング時の出血（BOP）陽性部位数、オルソパントモによる最大の歯槽骨吸収度。

## 6. 患者登録

- 1) 試験担当医師は、候補となる患者が選択基準に適合し、除外基準に抵触しないことを確認した後、本人から試験参加に対する同意を文書で取得する。
- 2) 仮登録（被験者登録の申請）平成19年4月から平成19年9月までの6ヵ月間試験担当医師は、被験者の適確性を記録した基本情報を所定の封筒に入れて封印し、データセンターに送付する。データセンターは、試験担当医師から送付された情報に基づいて被験者の適格性を確認し、適確でない場合はその旨を担当医師に連絡する。
- 3) 登録  
データセンターは、適格と判断した被験者の割付番号を含む本登録票を担当医師へ送付する。

## 7. 観察・検査項目

### 7.1 患者基本情報（試験開始時：必須）

#### 1) 患者基本情報

- ① 施設名
- ② 施設FAX番号
- ③ 施設登録番号
- ④ 中央登録番号
- ⑤ 生年月（生年月日については月までとし、日は記入しない）
- ⑥ 性別
- ⑦ データ採取日
- ⑧ 糖尿病推定発症年月
- ⑨ 既往歴
- ⑩ 糖尿病家族歴
- ⑪ 飲酒
- ⑫ 喫煙
- ⑬ 身長
- ⑭ 既往最大体重
- ⑮ 既往最大体重時年齢
- ⑯ 糖尿病病型
- ⑰ 患者様への説明と研究への参加受諾

（患者氏名および患者IDはデータセンターには送付せず匿名化）

### 7.2 追跡情報

登録時および毎年1回取得する。\*は必須項目でなく、可能であれば収集する。

#### 1) 身体所見

- ① 体重
- ② ウエスト周囲径
- ③ 血圧

#### 2) 血液検査

- ① 血糖（食後）
- ② 空腹時血糖\*
- ③ 空腹時IRI\*（インスリン注射のない場合）
- ④ HbA1c
- ⑤ 血清クレアチニン
- ⑥ 血清シスタチンC\*



- ⑦ 血清アルブミン
  - ⑧ LDL-コレステロール
  - ⑨ HDL-コレステロール
  - ⑩ 総コレステロール
  - ⑪ 空腹時トリグリセリド\*
  - ⑫ 高感度CRP\*
- 3) 腎症指標
- ① 尿蛋白 (定性)
  - ② 尿アルブミン/クレアチニン比 (随時尿) (1期・2期のみ記入) 1回目測定
  - ③ 尿アルブミン/クレアチニン比 (随時尿) (1期・2期のみ記入) 2回目測定\*
  - ④ 尿タンパク/クレアチニン比 (随時尿) (3期・4期のみ記入)
- 4) 心電図
- 5) 網膜症指標
- ① 眼底写真 (両眼1眼ずつ、あるいは1眼4方向の眼底写真\*)
  - ② 眼科医所見
    - 実施年月日
    - i. 視力・前眼部所見
    - ii. 眼底所見
    - iii. 眼科的処置
- 6) 神経障害指標
- ① 神経障害問診票
  - ② アキレス腱反射
  - ③ 振動覚 (C128)
  - ④ 痛覚検査 (爪楊枝または竹串使用) \*
  - ⑤ CVR-R
- 7) 歯周病
- ① 歯周病問診票
  - ② 歯科医所見 (口腔検査調査票\*、オルソパントモ写真\*)
- 8) 糖尿病治療情報
- ① 食事療法 (食事調査票\*)
  - ② 運動療法 (国際身体活動調査票\*)
  - ③ 経口血糖降下薬
  - ④ インスリン療法
  - ⑤ SMBG
  - ⑥ 降圧薬
  - ⑦ 抗高脂血症薬

- ⑧ 抗血小板薬
- ⑨ A R I
- ⑩ その他の薬剤

## 8. 評価項目

### 8.1 主要評価項目

- 腎 症：〈腎症1期の患者〉連続2回アルブミン尿の出現  
 (尿中アルブミン/クレアチニン比が30mg/gCr以上)、  
 〈腎症2期の患者〉顕性蛋白尿の出現  
 (尿中アルブミン/クレアチニン比が300mg/gCr以上)、  
 血清クレアチニン値の2倍以上の上昇、透析導入
- 網 膜 症：単純・増殖前網膜症から増殖網膜症への進展あるいは失明  
 (光凝固の施行は施設によってタイミングが異なるので、新生血管の発生する病態をend-pointとした)
- 神 経 障 害：末梢神経障害を伴うことによる下肢切断  
 (アキレス反射の喪失なども考えられたが、早期にも出現する徴候は望ましくないと考え、上記以外は特に設定しない)
- 大血管障害：虚血性心疾患(心筋梗塞、狭心症、心血管再建術など)  
 脳血管障害(脳卒中、一過性脳虚血発作など)  
 心不全、ASO、下肢切断(末梢神経障害を伴わない)。  
 カテゴリーA：心筋梗塞・脳血管障害による死亡。  
 カテゴリーB：非致死性の狭心症・心筋梗塞・脳血管障害、ASO、  
 心血管再建術、下肢切断(抹消神経障害を伴わない)。
- 歯 周 病：真のエンドポイント；4mm以上のプロービングデプス(PD)の新規発生あるいは歯の喪失(歯周病に起因する)  
 代理エンドポイント；歯肉腫脹、現在歯数、4mm以上のクリニカルアタッチメントレベル(CAL)の部位数、プロービング時の出血(BOP)陽性部位数、オルソパントモによる最大の歯槽骨吸収度。

### 8.2 副次的評価項目

総死亡

合併症

網膜症：光凝固、硝子体手術

神経障害 : 潰瘍あるいは壊疽の出現  
大血管障害 : 脳心血管イベントによる死亡

## 9. 統計解析

主要な解析として、コーホートの中での各合併症の頻度、各合併症に対する血糖、血圧、高脂血症などのコントロールによる影響を解析する。腎症病期分類による各病期群におけるend-pointまでの期間の推定をKaplan-Meier法にて行う。また、Log-rank検定により各腎症病期群間の各end-pointまでの期間の差の検定を行う。さらに、Cox比例ハザードモデルを用いてハザード比およびその95%信頼区間を算出する。

糖尿病治療薬についても、各治療薬使用の有無によりCox比例ハザードモデルを用いてハザード比およびその95%信頼区間を算出する。

## 10. 試験実施期間

### 10.1 登録期間

平成19年4月から平成19年9月（6ヶ月間）

### 10.2 試験期間

最終登録から5年間（3年目で中間解析を行う）とし、追跡情報の収集および解析は平成23年10月31日までとする。

## 11. 倫理的事項

### 11.1 倫理指針および実施計画書の遵守

本試験は、ヘルシンキ宣言、文部科学省・厚生労働省「疫学研究に関する倫理指針」（平成17年6月29日改）および試験実施計画書を遵守して行う。また、本試験を実施しようとするときは、研究計画について、各実施医療機関の長の許可を受けなければならない。これを変更しようとするときも同様とする。

### 11.2 倫理審査委員会

本試験参加に関しては、各実施医療機関の倫理審査委員会の承認を得るものとする。各実施医療機関で倫理審査委員会が実施できない場合は、本研究代表者より依頼された倫理審査委員会において承認を得るものとする。

担当医師は、研究期間が数年にわたる場合には、3年目に研究機関の長を通じ研究実施状況報告書を倫理審査委員会に提出しなければならない。(研究実施状況報告書の提出時期に関する細則)

## 12. 試験の進捗管理、試験実施計画書の改訂、試験の中止

### 12.1 データの記録およびデータマネジメント

担当医師は症例報告書を作成し、データセンターに郵送する。データセンターが記載内容を確認してデータベースに入力し、データを固定するまでの手順は、別途業務手順書に定める

### 12.2 試験およびデータの品質管理

本試験の実施およびデータの完全性、正確性、信頼性を保障するため、試験依頼者は以下の措置を実施する。

- 1) 試験依頼者は試験方法の標準化のため、試験開始前に担当医師に対し、被験者の選択方法、登録方法、調査報告書記入方法等を文書等で十分説明する。
- 2) データセンターは被験者からの文書による同意、被験者の的確性を確認する。
- 3) データセンターは回収された症例報告書の記載内容を確認し、必要に応じて症例報告書の変更または修正を担当医師に電話または文書で依頼する。また、必要に応じてモニタリングを実施する。
- 4) データセンターは、コンピューターによるデータの情報処理を実施し、信頼性を確保する。
- 5) 解析担当者は、解析を実施し、解析結果の信頼性を確保する。

### 12.3 試験実施計画書の改訂

研究リーダーが試験実施計画書の改定を必要と判断した場合は、倫理審査委員会に諮問し、試験実施計画書の改訂を決定する。決定内容は速やかに各実施医療機関の長および担当医師に連絡する。

### 12.4 試験の中止

研究リーダーが試験中止を必要と判断した場合は、倫理審査委員会に諮問し、試験の中止を決定する。決定内容は速やかに各実施医療機関の長および担当医師に連絡する。

### 12.5 試験データの保存

本試験に参加する医療機関は、各医療機関の審査委員会が保存すべきと規定した文書を

定められた期間保存する。

### 13. 金銭の支払

本試験では被験者に対しての金銭の支払は発生しない。

### 14. データの開示および発表

試験の結果として得られたすべてのデータは機密扱いとし、研究の結果を公表するときは、個々の被験者を特定できないようにしなければならない。

本試験の結果は、日本糖尿病学会などで発表、学会誌にて公表する。さらに種々のサブ解析の結果も内外の学会誌に公表する。

### 15. 試験実施体制

#### 15.1 委員会

##### 1) データセンター

株式会社シーポック

〒113-0033 東京都文京区本郷三丁目43番16号

責任者：石井 行雄

電話：03-5840-9291、Fax：03-5840-9295

##### 2) 倫理審査委員会

(社) 日本糖尿病学会 倫理委員会

岩本 安彦 委員長

##### 3) 試験評価委員会

東京慈恵会医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科

田嶋 尚子 委員長

##### 4) 進捗管理委員会

モニタリングに関する審査、組み入れ基準の適合性、集積状況、など適切に実施しているか審査する。このモニタリングはデータセンターを通じて実施するセントラル・モニタリングを意味する。

##### 5) グループ統計家

独立行政法人国立健康・栄養研究所 健康・栄養調査研究部

部長 吉池 信男

## 15.2 研究代表者

富山大学

副学長・病院長 小林 正

連絡先 富山市杉谷2630 富山大学附属病院

電話：076-434-7100

## 15.3 事務局

事務局長 山崎 勝也

連絡先 富山大学医学部 内科学1

電話：076-434-7287