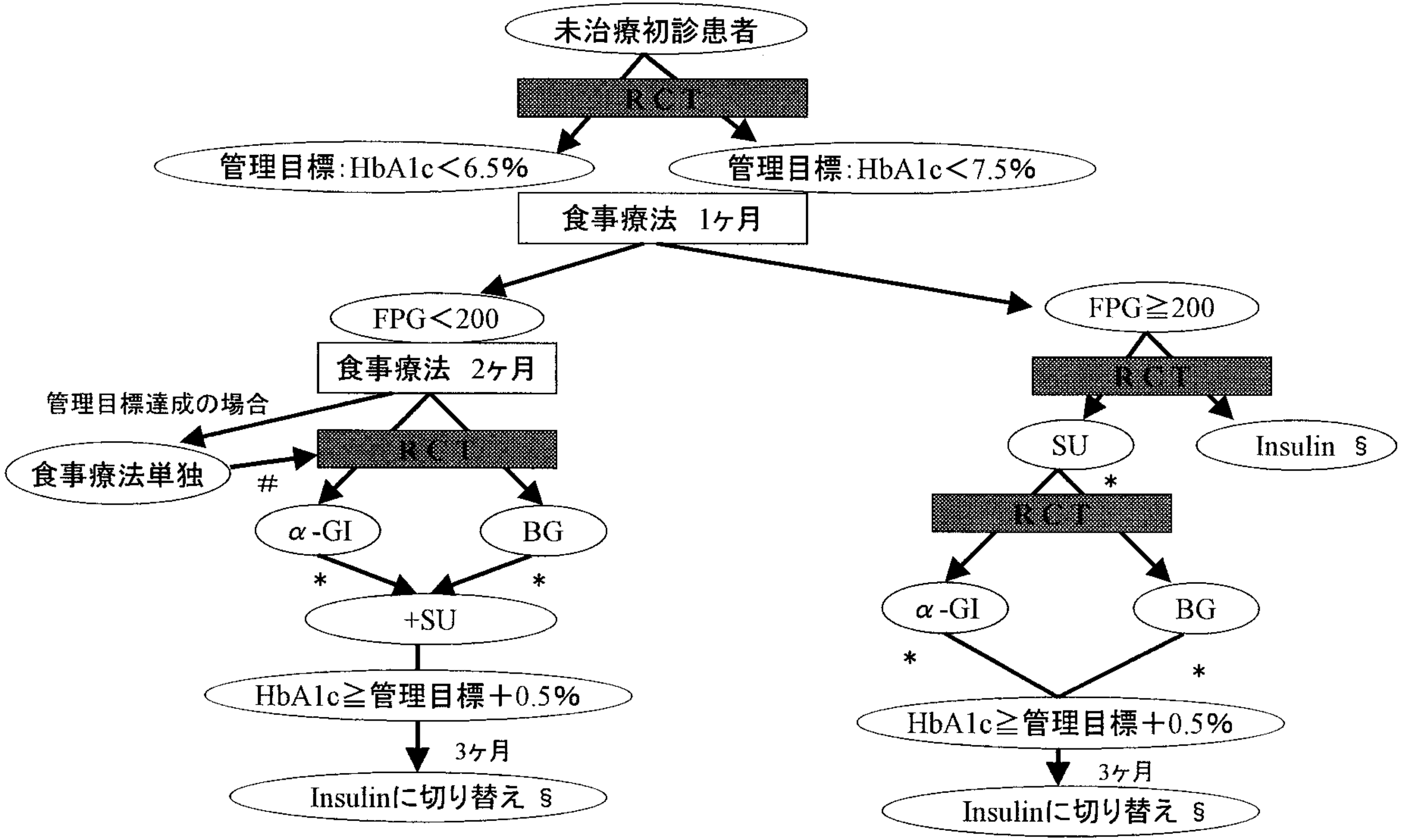
## ＜血糖管理RCT研究＞




\# 食事療法単独で管理目標を満たさない場合はRCTにより経口薬治療に移行する。
* 経口薬治療開始後3ヶ月たってもHbA1cが目標値の＋0.5%以内にならない場合は増量する。
最大量は、ベイスン 0.6mg、メトフォルミン 750mg、グリベンクラミド 7.5mgとする。
§ Insulinのみでコントロールできない場合はSU薬以外の血糖降下薬の併用は可とする。
◎ 薬物治療開始後、血糖が必要以上に低下する場合は薬物の減量、中止で対処する。薬物を再投与必要とする場合は最初の割り付けに従う。

図１ 治療割り付けのフローチャート

**図２**

# FAX送信票

国立京都病院　登録センター　宛

FAX　075-645-4339

## 血糖管理RCT仮登録票

| | | |
|---|---|---|
| 病　院　名 | | |
| 主治医名 | | ※主治医ID番号 |
| ID番号 | | ※患者登録番号（事務局用） |
| 患者氏名 | （姓）　　　　　　（名） | |
| 性　　別 | 男　　　　女 | |
| 生年月日 | 西暦　　　　年　　　月　　　日 | |
| 初診年月日 | 西暦　　　　年　　　月　　　日 | |
| 空腹時血糖値 | mg／dl | |
| HbA1c値 | % | |

※記入不要（事務局用）

仮登録に際して、下記のチェック項目を ご確認下さい。

| | | |
|---|---|---|
| 年齢は20～70歳である。 | はい | いいえ |
| 網膜症は ないか、単純性網膜症である。 | はい | いいえ |
| 腎症は ないか、微量アルブミン尿である。 | はい | いいえ |
| 神経障害による自覚症状はない。 | はい | いいえ |
| 脳血管障害の急性期ではない。 | はい | いいえ |
| 虚血性心疾患の急性期ではない。 | はい | いいえ |
| 癌を合併していない。 | はい | いいえ |
| 肝硬変を合併していない。 | はい | いいえ |
| 現在（または近いうちに）妊娠していない。 | はい | いいえ |

図３

# FAX 送信票

国立京都病院 登録センター 宛

FAX　075-645-4339

## 治療割り付けのためのデータ票

| | | |
|---|---|---|
| 病 院 名 | | |
| 主治医名 | | ※主治医 ID 番号 |
| ID 番号 | | ※患者登録番号(事務局用) |
| 患者氏名 | （姓）　　　　（名） | |

| 年 月 日 | FPG (mg/dl) | HbA1c (%) |
|---|---|---|
| 初診時<br>年　月　日 | | |
| 年　月　日 | | |
| 年　月　日 | | |
| 年　月　日 | | |

※記入不要(事務局用)

厚生科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）
分担研究報告書

# 国立病院療養所におけるコンピューターネットワークを用いた糖尿病の二次予防・三次予防に関する多施設前向き研究（JDN Research ）
## －JDNRにおける血圧管理のための無作為化比較対照試験の計画－

分担研究者　能登　裕　国立金沢病院第一内科　医長

研究要旨
高血圧は、高血糖とともに糖尿病における細小血管障害や大血管障害の危険因子として知られている。UKPDS の成績では、血圧を厳格にコントロールすることにより、血管障害の発症・進展が有意に抑制されることが明らかにされた。本研究では、JDN Research において血糖管理を開始した未治療初診２型糖尿病患者の中で、高血圧を合併した患者を対象として、本邦においても同様に厳格な血圧のコントロールが血管合併症の発症・進展に予防効果を有するか否か、また、降圧薬の種類により、その効果に明らかな差があるのかについて明らかにすることを目的に、無作為化比較対照試験(RCT)を計画した。本邦独自の成績を得ることにより、糖尿病の二次予防・三次予防 に寄与することができるものと思われる。

A.　研究目的

糖尿病患者において、高血圧は高血糖とともに細小血管障害や大血管障害の発症・進展に対する危険因子として知られており、その管理は血管合併症の予防のために重要である。国立病院療養所におけるコンピューターネットワークを用いた糖尿病の二次予防・三次予防に関する多施設前向き研究班(JDN Research Group)では、1995 年より未治療初診糖尿病患者の登録と追跡調査を開始しているが、現在までの登録患者 1465 名のうち、初診時すでに約 37％の患者に高血圧の合併がみられている。

本研究では、血管合併症の予防のために、高血圧の管理目標をどの程度に設定すればよいのか、また、降圧薬の種類により合併症抑制効果に差があるのかを明らかにする目的で、無作為化比較対照試験(RCT)を計画した。

B.　研究方法

１）対象患者：JDN Research Group の 29 施設へ未治療初診で来院した２型糖尿病患者（20～70 歳）で高血圧(130/85mmHg 以上)を合併している者のうち、１）著明な高血糖のため早急に血糖管理を必要とする例、２）末期細小血管合併症を有する例、３）脳血管障害または虚血性心疾患の発作後６ヶ月以内の例、４）癌および肝硬変合併例、５）妊娠またはその可能性のある例、を除いた症例を対象とする。これらの条件を満足する患者に対し、本研究について十分な説明を行い（インフォームドコンセント用説明書（資料１）を作成）、研究への参加の同意（資料２）

を得られたもののみを対象とする。

2）方法：対象患者に対し、初診後3ヶ月間は食事や運動などのライフスタイルの修正を指導して血圧の調節を試みる。これにより血圧が130/85mmHg未満となれば、そのままライフスタイルの修正継続を行う。もし、ライフスタイル修正後もなお血圧が130/85mmHg以上である例については、高血圧RCT患者として登録し（資料3）、血圧管理目標を130/85未満とする群と160/95mmHg未満とする群のいずれかに無作為に割り付ける。さらに、血圧の管理目標を超えた場合に使用する降圧薬として、ＡＣＥ阻害薬またはＣａ拮抗薬のいずれかを無作為に割り付ける。

ＡＣＥ阻害薬はレニベース5mgから開始し、効果が不十分であれば10mgまで増量可とする。Ｃａ拮抗薬はアムロジン（ノルバスク）2.5mgから開始し、10mgまで増量可とする。いずれの場合も最大量まで増量しても効果が不十分であれば、以下のいずれかを併用する。すなわち、1）少量のフルイトラン（0.5-1.0mg）、2）β-1選択性β遮断薬、3）α遮断薬、4）α-メチルドーパーである。 割り付け薬で副作用が出現した場合は、同系列の他剤に変更する。ＡＣＥ阻害薬の場合、同系列他剤に変更してもなお副作用が持続する時にはＡＴ受容体拮抗薬に変更する。ただし、血清Ｋ値上昇のようなＡＴ受容体拮抗薬に変更しても改善の期待できない副作用の場合は、他系列の割付薬への変更も可とする。

初診後3ヶ月間のライフスタイル修正により血圧が130/85mmHg未満になっていた例が、経過中連続して2回以上130/85mmHgを超えた場合、これをRCTに組み入れ、前述したと同様に無作為に割付を行う。また、初診時すでに降圧薬を内服中のものは、少なくとも2週間のwash outができれば本研究に組み入れることができるものとする。以上述べた高血圧無作為比較対照試験のフローチャートを図1に示す。

3）End Point：中間的End Pointは、糖尿病性細小血管障害の出現・増悪および大血管障害の出現とする。最終End Pointは、末期細小血管障害の出現、重篤な障害を残す大血管障害および死亡とする。

4）無作為割り付けの方法および登録患者の定期的な経過報告：FAXによりネットワークセンター（国立京都病院糖尿病センター）へ患者登録票（資料3）を送付すると、ネットワークセンターでコンピュータにより無作為に血圧管理目標および治療薬を割り付け、1～2日以内に担当医へ結果を知らせる。なお、RCTのためのソフトを分担研究者の森川が作成した。糖尿病患者教育ソフトISLANDにRCTプログラムを付加したソフトを分担研究者および研究協力者に提供しており、各施設で独自に割り付けることも可能とした。将来的にはこのような患者登録や無作為割り付けなどすべてをHOSPnetなどのデーターベースネットワークシステムの端末機で行うことができるように計画している。

合併症の追跡調査は、JDNRで用いたものと同じ追跡調査票と診断基準を用いて年一回行うが、研究を効率的に遂行し、かつ介入の効果を最大限にするために、3ヶ月毎に血圧管理状況や脱落例の問い合わせをに行うとともに、ネットワークセンターより降圧目標に達していない症例に対しては担当医にその旨を連絡し、降圧薬の増量などで血圧管理目標を達成できるよう積極的な協力を仰

ぐ。

5）解析：解析はintention to treatで行う。

6）倫理面への配慮：すでに述べたように、本研究の対象患者に対し、研究の目的とその具体的な内容を説明して同意を得るために、資料1に示す説明文書を作成した。臨床研究の目的・方法・予期される効果および安全性・不参加の場合の不利益性排除・プライバシーの厳守などの内容から構成される。患者へ十分な説明を行い、研究の目的とその内容が理解されて、研究へ参加することに同意が得られた場合には、資料2に示す同意書に署名・捺印してもらい、その意志を確認することとする。なお、本研究のプロトコールは国立京都病院および国立西埼玉中央病院の倫理委員会にて承認を得ている。

C. 考察

高血圧は高血糖とともに糖尿病性細小血管障害や大血管障害の危険因子として知られている。最近報告されたUKPDSの成績では、高血圧を合併した2型糖尿病患者に対して血圧をより厳格に管理した場合、血管合併症が有意に減少することが明らかにされている。しかし、我が国ではこのような大規模介入臨床試験はこれまで全く行われておらず、同様な結果が期待できるか否かは不明である。そこで、我々はUKPDSのプロトコールを参考にして、血圧管理の程度や降圧薬の種類による血管合併症の出現・進展に対する影響を明らかにすることを目的に、未治療初診2型糖尿病患者を対象に無作為化比較対照試験を計画した。

血圧管理（降圧目標）に関して、130/85mmHg未満の厳格なコントロールを目標とする群と160/95mmHg未満を目標とする群の2群に分けて、無作為に割り付けることとした。前者はJNC-VIにおいて、糖尿病患者に合併する高血圧の降圧目標として勧告されたものであり、それを本研究においても取り入れた。後者の目標値を設定するに際し、前者との差が大きければ大きいほど結果に明確な差がでてくることが期待されるものの、長期間不十分な血圧コントロール状況で経過観察することには倫理上問題があること、また、一方では、より厳格にコントロールしたいという主治医の意志に反し、必ずしも血圧管理が容易でなかったり、患者自身が降圧薬の服用を拒否することもあることなどを勘案した。その結果、160/95mmHg未満を目標値とすることは、倫理的にも容認される値であろうと判断した。

我が国における糖尿病性血管障害は、糖尿病性腎症や脳血管障害の頻度が高いことが一つの特徴である。本研究では、まず第一に、血圧をより厳格にコントロールすることにより、UKPDSの結果と同様に血管合併症の減少が期待しうるか否かを明らかにしたい。また、治療のための割り付け薬として、日常診療上頻用されるACE阻害薬（レニベース）とCa拮抗薬（アムロジン、ノルバスク）を選択したが、用いる降圧薬の違いにより血管合併症の抑制効果に差があるのかという疑問についても、何らかの解答を得ることができると思われる。特に、ACE阻害薬は1型糖尿病において糖尿病性腎症の発症・進展の予防に有用であることが明らかにされており、治療薬としての地位は確立していると考えられるが、2型糖尿病においても同様な効果が期待できるか否かについて検討を加えたい。

第二に、目標の血圧管理を達成するために必要な、降圧薬の量や種類を明らかにしたい。

UKPDSでは血圧の管理目標に到達するために3種類以上の降圧薬を必要としているが、日本においても同様なことが言えるのか、ACE阻害薬やCa拮抗薬単独投与でコントロールすることは不可能なのか、などの疑問に対する解答を得たい。

本研究では、ACE阻害薬やCa拮抗薬単独で血圧管理が不十分な例に、少量のフルイトラン、β-1選択性β遮断薬、α遮断薬ないしα-メチルドーパの併用を行うことにした。いずれの薬剤もJNC-VIで推奨されているものである。フルイトランやβ-1選択性β遮断薬は、我が国では糖尿病患者で使用されることは少ないが、外国では頻用されている。そこで、本研究における第三の成果として、このような薬剤の再評価ができることを期待したい。

D. 結論

高血圧は糖尿病性血管合併症の危険因子であり、その管理は血管障害の発症・進展の予防に極めて重要である。本研究では、血管合併症の予防には高血圧の管理目標はどの位であればよいのか、また、降圧薬の種類により合併症抑制の効果に差があるのかを明確にするために、無作為化比較対照試験(RCT)を計画した。すでに、本年度から登録を開始している。次年度はさらに症例を集め、発展させる予定である。

<資料１>

# 患者さんへの説明（インフォームド　コンセント）

―糖尿病の高血圧管理による合併症予防に関する調査―

**はじめに**

この説明文書は、あなたがこの調査の内容を正しく理解されたうえで、あなた自身の自由な意志に基づいて、この調査に参加されるかどうかを判断していただくためのものです。決して強制されるものではありません。この調査の目的や具体的な内容、その他の条件などについて説明いたしますので、ご不明な点があればどんなことでも気軽におたずねください。あなたに対する今後の治療に一切差し支えることはありません。

**１.調査の目的**

最近、糖尿病の患者さんの数がどんどん増加していることはよくご存じの通りです。糖尿病は自覚症状に乏しい病気ですが、長年の間に種々の合併症が起こってくるのが一番の問題です。この合併症の出現や進行には血糖のコントロール状態だけではなく、高血圧も深く関係していることがこれまでの研究で分かってきています。一方、最近多くの血圧降下薬（降圧薬）が治療に用いられていますが、どの降圧薬が糖尿病の合併症予防の点で優れているのかについては、まだ十分に明らかではありません。今回の調査は、糖尿病と診断されて初めて治療を開始される方の中で、高血圧を合併しておられる方を対象に、合併症を予防するためには血圧をどの程度まで降下させればよいのか（血圧管理目標の決定）、また、どの降圧薬を使えばより望ましい効果が期待できるのかを明らかにすることを目的とした長期の調査です。全国の国立病院や療養所の中で、糖尿病ネットーワークに参加している医療機関で行います。

**２.方法**

特別に変わったことを行うわけではありません。どのようにして糖尿病が見つかったか、これまでの食習慣や運動習慣がどうであったか、などを詳しくおたずねいたします。また、通常の診療で行われる血液検査や合併症の検査を行い、毎回受診時には血圧や体重測定を行います。少なくとも一年に一回は合併症の検査を繰り返し、合併症が進んでいないか、新たな合併症がでていないかを調査します。

治療については、糖尿病の治療と同時に高血圧の治療も行いますが、血圧のコントロールの目標をどうするか、あるいはどの降圧薬を使うかは本調査のために決められた一定の手順に従って行います。

**３.予期される効果および安全性**

糖尿病のみならず高血圧を早期から治療することにより、血糖コントロールとともに血圧のコントロールも改善し、血管合併症の出現を予防することが期待されます。また、もし、合併症が出現したとしても、定期的な検査を受けることとなるため、進行の予防も期待されます。

高血圧の治療に使われる薬は、全てすでに市販され高血圧患者さんに広く用いられているものばかりです。特に新薬を使うわけではありません。

**４.調査への参加の同意と同意の撤回について**

この調査に参加されるかどうかは、あなたの自由意志によります。一切強制されることはありません。たとえ参加されなくても、今後の治療に全く差し支えありません。また、あなたがこの調査に参加することを同意されていても、いつでも中止することができます。中止によるあなたへの不利益は一切ありません。

**５.人権保護（プライバシー）に関する配慮**

この調査から得られた結果は、全体をまとめて学会や医学雑誌などに公表されることがありますが、あなたの名前、身元や病気などプライバシーに関する秘密は厳重に守られます。もし、この調査についてわからないことや不安なことがありましたら、いつでもご遠慮なく担当医にお申し出ください。

以上の説明を十分に納得された上で、この調査に参加していただけるのであれば、別紙にご署名をお願いいたします。

<資料２>

# 同　意　書

平成　　　年　　月　　日

担当医師 ＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿殿

このたび、糖尿病の高血圧管理による合併症予防に関する調査をするにあたり、担当医師より調査の目的と方法、予想される効果について十分説明を受け、また同意した場合でもいつでも中止の申し出ができ、不利益につながらないこと、私の人権の保護が十分に配慮されることを理解しましたので、本調査に参加することに同意します。

本人　　　署名＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿印

代理人　　氏名＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿印
（本人との続柄　　　　　　　　）

<資料3>

# FAX 送信票

国立京都病院 登録センター 宛
FAX 075-645-4339

## 高血圧 RCT 患者登録票

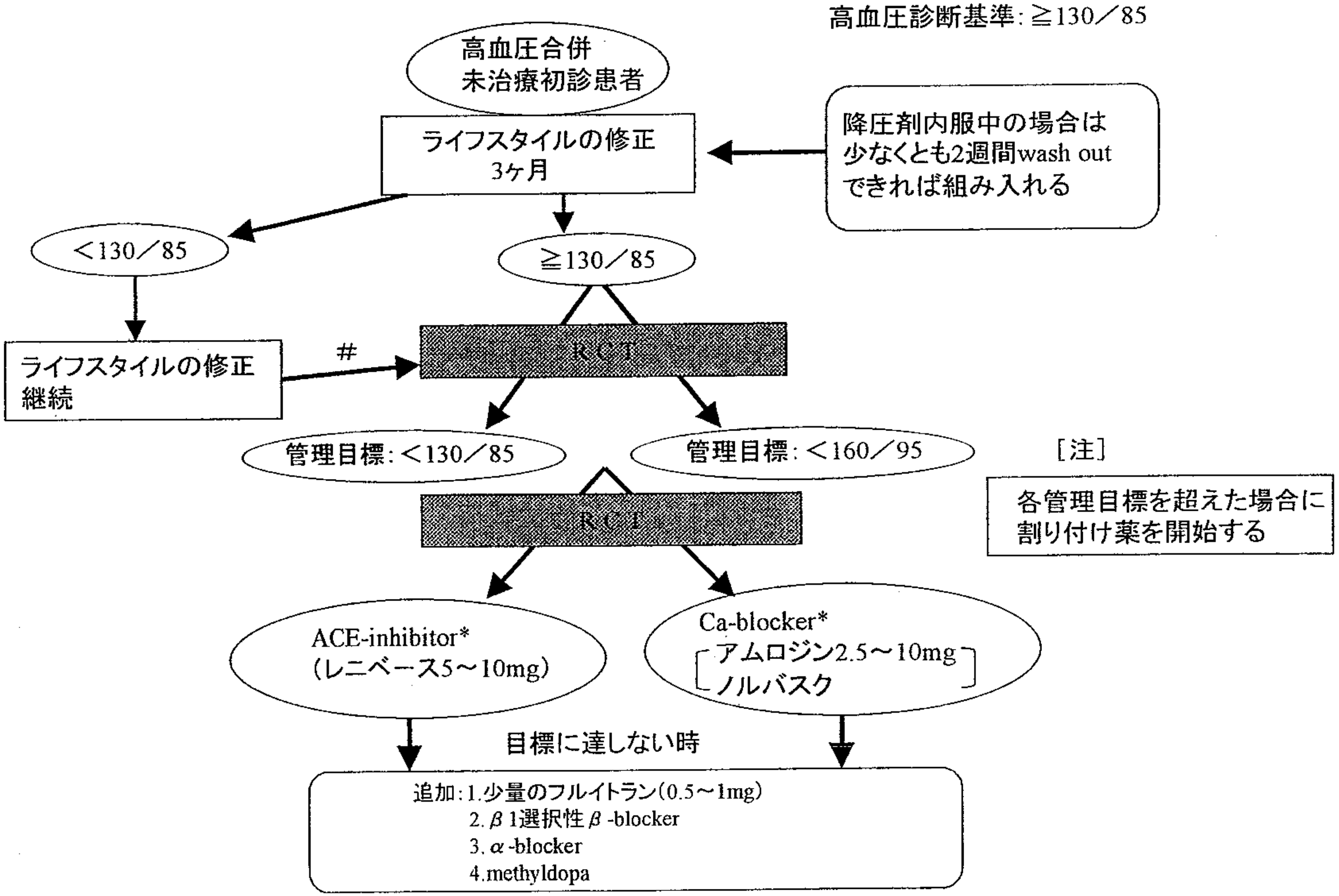
| | | |
|---|---|---|
| 病院名 | | |
| 主治医名 | | ※主治医 ID 番号 |
| ID 番号 | | ※患者登録番号(事務局用) |
| 患者氏名 | (姓) (名) | |
| 性別 | 男 女 | |
| 生年月日 | 西暦 年 月 日 | |
| 血圧データ | 収縮期血圧 | 拡張期血圧 |
| 年 月 日 | | |
| 年 月 日 | | |
| 年 月 日 | | |
| 年 月 日 | | |

※ 記入不要(事務局用)

登録に際して、下記のチェック項目を ご確認下さい。

| | | |
|---|---|---|
| 収縮期血圧≧130 または拡張期血圧≧85 である。 | はい | いいえ |
| 年齢は 20～70 歳である。 | はい | いいえ |
| 網膜症は ないか、単純性網膜症である。 | はい | いいえ |
| 腎症は ないか、微量アルブミン尿である。 | はい | いいえ |
| 神経障害による自覚症状はない。 | はい | いいえ |
| 脳血管障害の急性期ではない。 | はい | いいえ |
| 虚血性心疾患の急性期ではない。 | はい | いいえ |
| 癌を合併していない。 | はい | いいえ |
| 肝硬変を合併していない。 | はい | いいえ |
| 現在(または近いうちに)妊娠していない。 | はい | いいえ |

## <高血圧RCT研究>




\# 連続2回以上≧130／85となればRCT

* 副作用が出た場合は同系列の他剤に変更する。
ACE-inhibitorの場合 同系列他剤に変更しても副作用が持続する場合はAT受容体拮抗薬に変更する。
ただし血清K値上昇のようなAT受容体拮抗薬に変更しても改善の期待できない副作用の場合は他系列の割り付け薬への変更も可とする。

図 1　高血圧無作為化比較対照試験フローチャート

厚生科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）
分担研究報告書

# 国立病院療養所糖尿病ネットワークを用いた多施設血糖・血圧無作為化比較対照研究の意義と問題点

分担研究者　成宮　学　国立西埼玉中央病院　内科医長

研究要旨
本研究では糖尿病初期治療における血糖管理と血圧管理に関する治療薬、管理体制のあり方を検討するために、無作為化比較対照試験（RCT）を計画し、研究を開始した。臨床の現場においてRCTを実施することには多くの問題点と困難が予想されるが、その意義は大きいと考えられ、この点について考察した。本RCT研究は多施設共同研究であり、データの収集に時間と費用、労力がかかる。しかし非肥満者の多い日本人２型糖尿病患者に欧米の疫学成績をそのまま利用することには問題があり、わが国独自の成績が必要である。本研究は対象選択のバイアス、地域バイアスを除いた研究デザインであり、糖尿病の細小血管障害、動脈硬化性疾患合併症予防のための治療方針作成のEvidenceとなる成績を得ることが期待できる。この目的達成のためには長期に渡る研究体制の維持が不可欠である。

A. 研究目的

臨床研究で用いられる研究方法には種々のものがあるが、どのような研究方法を用いるかによって、導き出される結論の解釈・信頼性に大きな差が生じる。本研究班で計画した無作為化比較対照研究に関して、研究デザインの特徴を明らかにし、その問題点と意義について考察した。

B. 研究方法

本研究のデザインをまとめ、疫学研究文献との比較から本研究の意義について検討した。

C.D. 研究結果と考察

1）研究デザイン

研究方法には大きく分けて、観察的研究と実験的研究の２つがある。前者はさらに、①ケースシリーズ研究、②ケースコントロール研究、③横断研究、④コホート研究に分けられる。ケースシリーズ研究は症例報告などに用いられる方法である。ケースコントロール研究は、ある結果の原因を過去にさかのぼって検討する方法である。横断研究は世論調査など“今何が起こっているか”を調べる方法である。コホート研究は特定の要因の有無により、時間の経過を経て疾患の出現に差が出るかを調べる前向き研究である。

実験的研究には無作為化比較試験、非無作為化比較試験、自己コントロール試験、交叉試験、外的コントロール試験などがある。

今回我々は無作為化比較試験（RCT）を用いた。２つの治療法の効果を調べるため、無作為に対象を割付けるこの方法は、方法の容易さからよく用いられているケースコントロール研究やコホート研究と比較してもっ

とも結果解釈上の問題点が生じにくくバイアスが入りにくい優れた方法である。

2)研究遂行上の問題点

本RCT研究を遂行するための体制として国立京都病院を管理センターとして、無作為割付け、データの管理、解析、各施設との連絡を一括して行っている。この管理のために多くの時間がかかり、データの入力、管理に専属の人手と費用が必要となる。

統計処理に耐えうる質の高いデータを得るためには多数の患者登録と脱落を防ぎ長期に追跡する必要がある。実地臨床の場において、患者に研究参加協力のインフォームドコンセントを行って同意を得、脱落を防ぐために、現場の医師に多くの時間と負担をかけることになる。

RCTにおいては、あらかじめ決められた治療法に従って治療を進めるため、倫理的な問題が発生する可能性がある。本研究のプロトコールは国立京都病院および国立西埼玉中央病院の倫理委員会の承認を得た。本研究実施過程において発生する倫理的問題に関しては、研究班の中で検討、解決し、患者の不利益にならぬよう配慮することは当然である。

3) 研究の意義

わが国における70年代、80年代の2回の調査の結果によると、糖尿病患者の平均寿命は男女ともに70歳弱と日本人の平均寿命より十歳近く短い[1)2)]。この原因としては心筋梗塞、脳梗塞など動脈硬化性疾患が糖尿病患者では合併しやすく、進行しやすいことが関与していると考えられる。さらに糖尿病合併症のあるものでは糖尿病合併症のないものと比較して、医療費が1.7倍かかると報告され[3)]、これら合併症予防を考えた治療対策が必要である。これらの点を考えると、動脈硬化を含めた糖尿病合併症を考慮した日本人2型糖尿病患者のEvidenceに基づいた治療方針の作成の意義は大きい。

2型糖尿病患者の治療に関する大規模無作為臨床試験はUKPDS[4-6)]とKumamoto Study[7-8)]がある。1型糖尿病患者に関するものとしてはDCCT[9)]が知られている。UKPDSでは治療法の差による大血管障害合併の違いは認められなかった。しかし治療経過中いずれの群においても体重増加がみられ（食事療法、スルホニル尿素剤療法、インスリン療法の順に増加が顕著）、この体重増加が影響を及ぼしている可能性も考えられる。また対象のBMIが26前後と肥満型2型糖尿病患者であり、インスリン抵抗性が主体である欧米人のこの成績をインスリン分泌低下が主体である非肥満の日本人にあてはめることには問題がある。現在進行中の同班の国立病院療養所糖尿病ネットワークの糖尿病治療に関するコホート研究では、いずれの治療法においても平均体重の増加が認められておらず、我々の対象患者では治療による体重増加のバイアスが除外できる。この点、糖尿病治療の大血管障害への影響を検討するのに適している。これらの点を考慮すると日本人を対象とした今回の大規模無作為比較研究は初期治療の有用性を明らかにし、治療方針作成のEvidenceとしての意義が極めて深いと考えられる。

また糖尿病治療に関するわが国唯一の無作為割り付け試験であるKumamoto Studyが熊本大学の患者を対象にしたものであるのに対して、今回の研究は国立病院療養所糖尿病ネットワークを用いており、対象患者の分布が全国的であり、地域的バイアスが除かれている点も本研究の特徴であることを強調しておきたい。

E. 結論

本研究はRCTそのものが有する困難さと問題点をかかえているが、その意義は問題点

をはるかに越すものと考えられる。本研究の目的達成のためには長期にわたる研究体制の維持継続が不可欠である。

文献


1） 小坂樹徳、坂本信夫：糖尿病と macroangiopathy－疫学的検討－1）わが国の現状－最近のアンケート調査から.糖尿病 24:1143-1147,1981.

2） 坂本信夫ほか：アンケート調査による日本人糖尿病の死因．糖尿病 39:221-236,1996.

3） 柿原浩明、大石まり子：糖尿病外来医療費に関する研究、糖尿病 42.909-916. 1999

4） UKPDS Group:Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 352:837-859,1998.

5） UKPDS Group:Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS34). Lancet 352:854-865,1998.

6） UKPDS Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complicatinos in type 2 diabetes : UKPDS 38. BMJ 317 : 703-726,1998.

7） Ohkubo Y, et al: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus : A randomized prospective 6-year study . Diabetes Res Clin Pract 28.103-117, 1995

8） Shichiri M:Strict glycemic control and diabetic microvascular complications. Internal Med 36:144-147,1997.

9） The Diabetic Control and Complications Trial Research Group:The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long - term complications in insulin dependent diabetes mellitus.N Eng J Med 329:977-986,1993

# 厚生省健康科学総合研究事業
# 分担研究報告書
# 糖尿病における多施設前向き疫学研究（DCCT, Kumamoto Study, UKPDS）から学ぶこと

分担研究者　山本和利　札幌医科大学医学部　地域医療総合医学講座

研究要旨
海外における糖尿病患者の多施設前向き疫学研究の結果に臨床疫学的評価を加えた．1 型糖尿病患者に強化インスリン療法を行うことは網膜症進展阻止に有効な手段となること，2 型糖尿病患者の血圧値を積極的に低下させることは血糖値コントロールよりも網膜症進展阻止に有効な手段であること，血糖値を正常に近付ける努力は網膜症進展阻止に有効な手段であるが，治療手段による差は認められない，などがわかった．わが国においても同様の多施設前向き疫学研究をする必要が考えられた．

## A．研究目的

わが国においては 2 型糖尿病についての長期予後に関する前向き疫学研究はなされておらず，110 名の 2 型糖尿病患者を対象にランダム化割り付けをして強化インスリン療法の有効性を検討した Kumamoto study[1)]があるのみである．一方，海外では 1999 年現在，糖尿病治療について多数の大規模臨床試験の報告がなされている．

これらの研究方法を参考にして，本研究班ではわが国における糖尿病患者の多施設前向き疫学研究を走らせている．海外で行われた成果を本研究に活かすために，その結果を臨床疫学的評価法である number needed to treat（NNT）を用いて検討を加えた．

本研究では特に，1）1 型糖尿病についての強化インスリン療法の有効性，2）2 型糖尿病についての強化コントロール療法（血糖値，血圧値）の有効性，に焦点を絞って記述した．

## B．研究方法

糖尿病性合併症について言及している大規模臨床試験である The Diabetes Control and Complications Trial（DCCT）[2)]，UK Prospective Diabetes Study（UKPDS）[3,4)] 等の報告についてまとめ，検討を加えた．

## C．研究結果

### 1）強化インスリン療法

1 型糖尿病を対象にした DCCT（1,441 名）では網膜症の発症を絶対値で 1,000 人年当たり 35 名減少させることができた．言い換えると，網膜症の進展は 5 人に 1 人（NNT=5[95%信頼区間 4-7]），腎症の進展は 7 人に 1 人（NNT=7[95%信頼区間 6-11]），神経症の進展は 13 人に 1 人（NNT=13[95%信頼区間 11-18]）予防することができた．また，大血管障害については 45 人に 1 人（NNT=45[95%信頼区間 23-700]）予防することができた．しかしながら，副作用として低血糖発作（2 人治療すると年に 1 回余計な低血糖発作）と体重増加（簡便群より 1 年間に 100 人当たり 3.3 人余計に肥満し，5 年後には簡便群より 4.6kg 重量化する）が問題となった．

Kumamoto study では，2 型糖尿病患者 110 名を 6 年間経過観察した結果，網膜症の進展は 4 人に 1 人（NNT=4[95%信頼区間 3-11]），腎症の進展は 5 人に 1 人（NNT=5[95%信頼区間 4-19]）予防することができた．

### 2-1）2 型糖尿病についての血糖値強化コントロール療法（UKPDS33 報）[3)]

網膜症保有率が 36%，平均 HbA1c が 7%，FPG が 144mg/dl の 2 型糖尿病患者（3,867 名をランダム化）を 10 年間血糖値強化コントロール療法をすることにより，死亡を 111 人に 1 人，糖尿病関連合併症については 31 人に 1 人予防することができた．心血管障害に限ると 16 人に 1 人（NNT=16[95%信頼区間 10-40]）予防することができた．網膜症については，光凝固治療，硝子体出血，片眼の失明をそれぞれ絶対値として 3.1%，0.2%，0.6%減少させることができた．治療方法（インスリンとＳＵ剤）による有意な差は認められなかった．最初の 3 年間では強化コントロール群で網膜症が増加する傾向を認めるが，

その後は治療期間が長くなるにつれ有効性が増加した．

2-2) 2型糖尿病についての強化降圧療法（UKPDS38報）[4)]

平均血圧 160/94mmHg の 1,148 名をランダム化し 8.4 年間強化降圧療法（平均収縮期 10/拡張期 5mmHg 低下）をすることにより，死亡を 20 人に 1 人，糖尿病関連合併症については 11 人に 1 人予防することができた．心血管障害に限ると 27 人に 1 人（NNT=27[95%信頼区間 14-199]）予防することができた．網膜症については，光凝固治療，硝子体出血，片眼の失明をそれぞれ絶対値として 6.4%，1.2%，1.3%減少させることができた．また，治療期間が長くなるにつれ，有効性は増した．

D．考案

これまでの研究から糖尿病は心血管疾患の危険を増やすことが知られている．特に糖尿病患者にあっては加齢，心血管疾患の既往，喫煙，高血圧，高脂血症，座業，若年心血管疾患の家族歴，蛋白尿，不良な血糖コントロールが加わると更にそのリスクは高くなる[5)]．

今回検討した UKPDS の結果より，糖尿病患者にあっては血糖コントロール以上に血圧値を厳格にコントロールすることの重要性が示された．さらに，糖尿病患者の高脂血症をスタチン系薬剤で治療することにより心血管疾患への罹患や脂肪を減少させることがランダム化臨床試験で証明されている．

このような成果は海外で行われた大規模多施設前向き疫学研究によるところが大である．わが国においてもこのような研究が必要であることは論を待たない．この点からも本研究班で糖尿病における多施設前向き疫学研究を開始した意義は大きいと思われる．

E．結論

1 型糖尿病患者に強化インスリン療法を行うことは網膜症進展阻止に有効な手段となる．2 型糖尿病患者の血圧値を積極的に低下させることは血糖値コントロールよりも網膜症進展阻止に有効な手段である．血糖値を正常に近付ける努力も網膜症進展阻止に有効な手段であるが，治療手段による差は認められない．わが国においても多施設前向き疫学研究をする意義は大きい．

F．参考文献


1) Ohkubo Y, et al: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: A randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract 1995; 28:103-17.
2) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329:977-86.
3) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes UKPDS 33. Lancet 1998; 352:837-853.
4) Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998; 317:703-13,
5) Sigal RJ. Cardiovascular disease in diabetes. Clinical Evidence. 2:217-30,1999

厚生科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）
分担研究報告書

# 国立病院療養所におけるコンピュータネットワークを用いた糖尿病の二次予防・三次予防に関する多施設前向き研究
## －コンピュータによる糖尿病ネットワークシステムの構築－

分担研究者　森川　博由　　福井大学助教授

研究要旨
ライフスタイルの変化及び高齢化社会の到来に伴い、糖尿病は、患者数が急増し、また合併症を併発する率が非常に高く、医療費高騰を引き起こすとともにＱＯＬを著しく低下させることから、その制圧には、世界的にも重大な関心が高まってきている。予後改善のためには、合併症発症後に疫学調査をしても遅きに失しており、現在の管理状況に対する長期に渡る継続的な資料の収集と分析が必要である。
本研究は、「国立病院療養所におけるコンピュータネットワークを用いた糖尿病の二次予防・三次予防に関する多施設前向き研究」のための糖尿病データベースネットワークシステムの開発を目的とする。各施設からのデータの送受信、データの検索、全てをコンピュータネットワークを介したオンラインシステムとする。データベースシステムの基本構成はＷＷＷ－ＤＢ連携システムである。ＷＷＷ－ＤＢ連携システムでは、バックエンドに関係データベース管理システム（ＲＤＢＭＳ）を持ち、データベースで検索処理を行い、その検索結果をＷＷＷに渡して、ＷＷＷブラウザから閲覧可能である。ＷＷＷ－ＤＢ連携システムでは、データがＤＢに蓄積され、データの質と量の増加に柔軟に対処できる。また、データの秘匿性を高めることも可能である。さらに、ＷＷＷブラウザに呈示するＨＴＭＬ文章を動的に生成できるため、最新の情報が閲覧可能となる。各施設における情報端末として、ＷＷＷブラウザとＩＳＬＡＮＤを使用する。前者は糖尿病初診患者登録票と追跡調査票の入力及び各種検索結果の閲覧に用いる。後者は治療法の無作為化比較対照試験とＳＭＢＧなどの経時データの入力・表示に用いる。本年度は計画年度の２年次であり、前年度に引続きＷＷＷ－ＤＢ連携システムの開発を行った。特に、データ入力システムの高機能化と公開可能データのオンライン検索に関する研究を重点的に行った。
システムの確立、運用上で、解決すべき問題は多くあるが、２１世紀にむけて、長期・大規模な臨床疫学研究、薬剤の長期大規模介入試験が可能となる予定である。

## Ａ．研究目的

平成10年３月厚生省保健医療局・生活習慣病対策室は糖尿病の実態調査の概要（速報分）を報告し、糖尿病患者 690万人、糖尿病の可能性がある人をあわせると 1,370 万人に達したことが示された。糖尿病は、心疾患、脳血管障害、腎臓障害、視力障害などの重篤な合併症を併発する率が非常に高く、医療費高騰やＱＯＬの著しい低下を引き起こすことから、公衆衛生の脅威とされている。合併症の出現を阻止しうる管理目標については、おおよそコンセンサスが得られているが、実際の患者管理はそのレベルに達していない。予後改善のためには、合併症発症後に疫学調査をしても遅きに失しており、現在の管理状況に対する長期に渡る継続的な資料の収集と分析が必要であ

る。そのための糖尿病データベースネットワークシステムの開発は緊急にしてかつ極めて重要である。

研究分担者は、「国立病院療養所におけるコンピュータネットワークを用いた糖尿病の二次予防・三次予防に関する多施設前向き研究」のためのデータベースネットワークシステムの開発を行った。各施設からのデータの送受信、テータの検索、全てをコンピュータネットワークを介したオンラインシステムとする。データベースシステムの基本構成はＷＷＷ－ＤＢ連携システムである。その理由は、情報の公開とデータの保護を両立させるためと、データの質と量の増加に柔軟に対応させるためである。

本年度は計画年度の２年次であり、前年度に引続きＷＷＷ－ＤＢ連携システムの開発を行った。特に、データ入力システムの高機能化と公開可能データのオンライン検索に関する研究を重点的に行った。

最終目標は糖尿病初診患者登録票と糖尿病患者追跡調査票、及び治療管理データのオンライン登録・検索が可能な糖尿病データベースネットワークシステムの開発である。

Ｂ．研究方法

１．全体のシステム構成

システム全体の構成を図１に示す。糖尿病初診患者登録票と糖尿病患者追跡調査票、及び治療管理データをHOSPNET（あるいはINTERNET）を介して連携施設：情報端末よりＷＨＯ糖尿病協力センター：ＷＷＷ－ＤＢサーバに送信し、また必要な情報を検索する。ＷＷＷ－ＤＢサーバはこれらのデータの管理、他施設のＷＷＷサイトへのリンクの管理と他のＷＷＷ－ＤＢサーバとの情報交換を行う。具体的なシステムを以下に示す。

２．ＷＨＯ糖尿病協力センター：ＷＷＷ－ＤＢサーバ

ＷＷＷ－ＤＢ連携システムでは、バックエンドに関係データベース管理システム（ＲＤＢＭＳ）を持ち、指定された条件に基づいてデータベースの検索処理を行う。その検索結果として得られたデータのタプル内の属性データは、なんらかの方法でテキスト形式に変換してＨＴＭＬ文章に埋め込まれる。なお、オペレーションシステム（ＯＳ）にはＬｉｎｕｘをＲＤＢＭＤにはＯｒａｃｌｅ８を用いた。

ＷＷＷでは、インターネット上に存在するアクセス可能な情報について、その所在がＵＲＬによって示されている。使用者がＷＷＷサーバに蓄積されているＨＴＭＬ文を閲覧する場合には、クライアント上のＷＷＷブラウザを用いてＵＲＬをサーバに送り、サーバではそのＵＲＬによって指定された文章ファイル（画像や音声も含む）をクライアントに送信する。しかし、ＷＷＷサーバが単体で実現できることには限界があるため、使用者の要求に合わせて、動的に情報提供するためにはデータベースとの連携が必要となる。

図２にＷＷＷ－ＤＢ連携システムの構成図を示す。データベースを利用するためには、テキストやイメージ、表データなどのコンテンツをデータベースに格納しておき、それらを合成することによりＨＴＭＬ文章を動的に生成してブラウザに送信する。その結果、ＲＤＢＭＳのＳＱＬという検索言語を用いて得られた各種の検索データをブラウザ上で閲覧することができる。また、データの送信にＷＷＷブラウザを使用するにはかなりの制約があり、ＳＭＢＧなどの経時的臨床検査データをデータベースに送るためには独自の情報端末を必要とする。

３．連携施設：情報端末

連携施設における情報端末としては、インターネット（あるいはHOSPNET)に接続されているパーソナルコンピュータを使用する。研究分担者・協力者並びに必要と認めた者に対して、ＷＷＷ－ＤＢ連携システムのアカウントを発行する。糖尿病初診患者登録票と糖尿病患者追跡調査票の入力と各種情報検索にはＷＷＷブラウザを利用する。また、ＷＷＷサーバへのアクセスの制限を必要とするページに対してはＩＤを要求する。さらに、アカウントを発行した者に対しては直接データベースへのアクセスを認

める。

治療管理システムには、研究分担者・森川博由が開発し、既に多くの医療機関で使用されているＩＳＬＡＮＤをベースにしたネットワーク対応のシステムを用いる。ＩＳＬＡＮＤは小児糖尿病患者教育用教材と血糖値、ＨｂＡ1c、インスリン投与量などのデータ管理とを有機的に結合したソフトウェアである。また、これには長期大規模介入試験のための治療法の無作為化比較対照試験（RCT）も付与されている。

Ｃ．研究結果

ＷＷＷ－ＤＢサーバ及び情報端末の具体的システムを以下に示す。

１．ＷＷＷ－ＤＢ連携システム

糖尿病初診患者登録票と糖尿病患者追跡調査票はＷＷＷ－ＤＢ連携システムにアクセスすれば、これらのデータをＷＷＷブラウザから入力可能である。前者は初診登録時、後者は毎年入力される。それらの具体的入力項目を以下に示す。

<u>糖尿病初診患者登録票</u>：氏名、生年月日、初診年月日、施設名、ＩＤ番号、性別、年齢、家族歴、既往歴、糖尿病と診断された時期、病型、発見契機、受診契機、初診時症状、初診時研究所見（身長、体重、空腹時血糖値、ＨｂＡ1cなどの臨床検査データ）合併症（高血圧、網膜症、眼疾患など）、ライフスタイル（喫煙歴、飲酒歴、運動歴など）

<u>患者追跡データ</u>：調査年月日、検査成績（身長、体重、空腹時血糖値、ＨｂＡ1cなどの臨床検査データ）、合併症（網膜症、眼疾患、腎症、末梢神経障害、自律神経障害、足病変など）、治療（糖尿病の治療：食事療法、ＳＵ剤、インスリンなど、アルドース還元酵素阻害薬、降圧薬など）、糖尿病の教育（栄養指導、患者教育、ＳＭＢＧなど）、ライフスタイル（喫煙歴、飲酒歴、運動歴など）

データの入力は、項目の選択、英数字、漢字、自由記載の各項目をＷＷＷブラウザの画面上から行う。

データの登録システムを図３に示す。全体構成はデータの入力、確認、訂正となっている。その理由は、データベースに誤ったデータが入力されないようにするためである。ブラウザに表示される入力画面を図４に、確認画面を図５に示す。図４の入力画面において必要な事項を入力して、データを送信するとによりＣＧＩプログラムが作動し、データベース登録用の個人データ、確認画面、ファイル名データを作成する。個人データのファイル名は“ID番号.txt”という形で保存されている。入力画面は初診患者登録票と追跡調査票の２種類あるのでその２種類を区別できるようになっている。この２つのファイルはファイル名が混ざらないように別々のフォルダに保存されている。また、このファイルは入力画面からデータを送るときと、訂正画面が訂正されたデータを送るときに作成される。従って、訂正するたびにファイル名が増えないように訂正画面からデータを送るときには１つ前のファイルを削除するようにしている。確認画面では入力画面のデータを元にＨＴＭＬ形式のファイルを作成して表示する。確認画面には“データの訂正”と“登録完了”があり、“データの訂正”を選んだ場合はＩＤ番号が変数としてＣＧＩプログラムに送られる。ＩＤ番号は先ほど示したように個人データのファイル名になっているのでＩＤ番号があれば個人データを読み出して入力画面でデータを送信したときと同じ状態の画面を作成できる。

２．　データの処理

ＣＧＩプログラムで作成されたデータはデータベースに蓄えられる。データベースに保存されたデータを用いて、常に最新の表を作成し、更新する。そのためには、データがデータベースに登録される時にデータ処理プログラムが動作するようにしなくてはならない。

図６にデータ処理システム、表１に患者の初診時の臨床像を示す。プログラムは今回のデータが初診患者登録票か追跡調査票かをファイル名が保存されているファイルから調べ、データの中で身長、体重など、

公開可能なデータを読み取り、前回までの平均や登録人数などのデータを用いて、登録人数、平均、偏差などを求める。求められた新しいデータはブラウザで表示できるようにＨＴＭＬタグをつけてファイルに保存され、患者の登録状況や、初診時の臨床像といった表を作成する。

２．情報端末（ＩＳＬＡＮＤ）

初診登録された患者に対して、長期大規模介入試験として、糖尿病治療、高血圧治療に対して、それぞれ管理目標を設定し、治療法の割り振りのランダマイズをＩＳＬＡＮＤを用いて行い、その結果及びＳＭＢＧなどの臨床検査データをＦＴＰを用いてＷＷＷ－ＤＢに送信する。

本年度ＲＣＴプロトコルに若干の変更があり、それに基づいてプログラムの修正を行い、ＩＳＬＡＮＤは既に血糖管理及び血圧のための無作為化比較対照試験に使用されている。

Ｄ．考察

本システムの開発進捗状況と、これを活用して研究を遂行するための検討事項を以下に示す。

１．システム開発の進捗状況

平成11年度においてＷＷＷ－ＤＢ連携システムのプロトタイプの開発を行った。システム開発を福井大学のサーバを用いて行い、入力データには模擬データを用い、基本的機能のチェックを行った。現在、インターネットを使ってデータをオンラインで入力可能であり、また公開可能データもブラウザから閲覧可能である。ただし、インホームドコンセント及びセキュリティの問題で、実際の医療データは現時点ではまだＷＷＷ－ＤＢサーバに蓄積されていない。

蓄積すべきデータは、研究代表者、研究分担者・協力者により既に電子ファイル化されており、これをオフラインでＷＷＷ－ＤＢ連携サーバに蓄積することにより、実際の医療データを容易に蓄積可能である。現在電子ファイルをＷＷＷ－ＤＢサーバに蓄積するためのファイル変換の作業を行っている。ただし、現在のサーバにおいては、患者の氏名・住所は削除する予定である。

研究者間で意志疎通を円滑にするためにメーリングリストと電子掲示板の構築を行い、現在運用している。なお、バックボーンのネットワークは最終的には HOSPNETを使用する予定である。

情報端末（ＩＳＬＡＮＤ）は完成し、各研究者に配布した。これはオフラインでも使用可能であり、ＷＷＷ－ＤＢサーバの完成に先行して、各医療機関で既にデータの蓄積が開始されている。なお、このシステムのＯＳはNECのMD-DOSであるため、これをWindows 9X、及びWindows NTで動作するシステムの開発を現在行っている。また、このシステムには、ＳＭＢＧデータをメモリ付血糖測定器から直接取り込む機能も付与する予定である。

２．ＩＤ番号の統一

ＷＷＷブラウザで入力される糖尿病初診患者登録票・糖尿病患者追跡調査票のデータとＩＳＬＡＮＤで入力される治療管理データのＩＤ番号を統一する必要がある。

具体的には、研究分担者・研究協力者約40名に医師ＩＤを割り当てた。また、各医師はそれぞれにの患者に患者ＩＤを割り当てた。それぞれのＩＤ番号は４桁の数値であるため、ＷＷＷ－ＤＢサーバには10,000×10,000人の患者のデータを格納可能である。

３．収集されたデータの処理方法の検討

ＷＷＷブラウザで検索可能データの検討と、臨床疫学研究のために収集されたデータをどの様に処理するかを検討する必要がある。

具体的には、ＷＷＷブラウザで自由に閲覧可能な事項、閲覧にパスワードを要求する事項の検討を行う必要がある。なお、前者にはプロジェクトのホームページも含まれる。臨床疫学研究のためにはデータを統計処理する必要がある。従って、データベースからどのデータをどの様な形で各研究者に提供するか検討する必要がある。

４．セキュリティに関する問題

この問題は将来的には極めて重要である。現在は、ＷＷＷブラウザからのデータ入力、