

厚生科学研究費補助金
健康科学総合研究事業

**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**

平成 12 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 大石 まり子

平成 13(2001)年 3 月

目次

I. 総括研究報告

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	1
大石まり子	

II. 分担研究報告

1. 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	
大石まり子	
1) 実施経過	7
(資料) ー糖尿病における合併症の発症と予防に関する臨床調査ーインフォームド コンセント 調査参加の同意書、糖尿病初診患者登録票 1、糖尿病追跡調査票 2 判定基準、経過についての問診表	
2) 初診時の患者臨床像からみた糖尿病放置の要因に関する検討	22
3) 初診時の合併症有病率に関する検討	27
4) 治療開始後 1~3 年の細小血管合併症罹患率に関する検討	35
5) 治療開始後 1~3 年の大血管合併症発生率に関する検討	42
6) 治療開始後 1~3 年の治療成績に関する検討	45
2. JDNR における血糖管理のための無作為化比較対照試験の現況	51
大星隆司	
(資料) 患者さんへの説明文書、同意書、血糖管理 RCT 仮登録票 血糖管理目標の割り付け結果連絡、治療割り付けのためのデータ票 血糖管理 RCT 治療割り付け連絡、JDNRー血糖管理 RCT 登録手順	
3. 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	63
成宮 学	
(資料) 患者さんへの説明 (インフォームド コンセント)、同意書、高血圧 RCT 患者登録票 高血圧 RCT 割り付け結果連絡	
4. 糖尿病データベースネットワークにおけるデータ処理・検索システムの構築	73
森川博由	
5. 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社会医学的意義	83
中原俊隆	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	85
IV. 研究成果の刊行物・別刷	87

厚生科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）
総括研究報告書

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

主任研究者 大石まり子 国立京都病院 WHO 糖尿病協力センター 顧問

研究要旨

目的：本研究は2型糖尿病を治療開始時より継続観察する前向き研究である。その目的は以下の通りである。①診断から治療導入時期の患者の受療行動の現状と問題点を調査し、解決策を探る。②治療開始時より合併症発症の実態調査を行い、合併症の二次三次予防対策を探る。早期発見早期治療の効果が明らかになると期待される。③昨年度より開始した無作為化比較対照試験（RCT）により、糖尿病の初期治療における治療薬の位置づけ、有用性を明らかにする。④データの送受信、検索、情報の閲覧のためのコンピュータ通信を用いた糖尿病データベースネットワークシステムを構築する。

方法：本研究をJDNR (Japan Diabetes Network Research)、参加研究者を総称してJDNR Group と略す。JDNR Group は29施設（35研究者）で構成し、未治療でGroup施設を初診した2型糖尿病患者を対象とする。データ収集には本研究のために作成した初診時登録票、および1年毎の追跡調査票によるデータベースを用いた。1995年より患者登録を開始しており、本年度で計1770名の登録数となった。登録患者の内、初診時のHbA1c6.0%以上または空腹時血糖値126mg/dl以上の症例を追跡対象とした。今年度は1年目の955名（追跡率63.8%）と2年目の655名、3年目462名の成績をまとめた。また患者をその受療行動により早期発見早期治療群、長期放置群を含む5群に分類し、受療行動とその後の臨床像の関係についても検討した。

結果：①糖尿病診断後の放置例の解析から、放置予防のためには比較的若く発症した男性患者に対する指導と糖尿病家族歴を有するハイリスク家族、高血圧患者への予防的指導が重要であることが示唆された。②初診時の細小血管合併症の有病率は早期発見早期治療群で低率であり、放置群で高率かつ重症化が見られた。大血管合併症は年齢がもっとも関係していたが、虚血性心疾患には糖尿病罹病期間が関与しており、糖尿病管理による虚血性心疾患の予防の可能性が示唆された。③治療開始後中断する例は平均8.4%で、1年目がもっとも多い傾向にあり、ドロップアウト防止のためには治療初期の患者教育が重要であると考えられた。また3年間の死亡率は0.6%で、死因の第1位は癌であり、糖尿病管理上、注意すべきであることが明らかとなった。④細小血管障害の新規発生率は早期疾患早期治療群で最も低率であった。2次予防群では治療開始後1～3年でも進行率は高かったが、改善率も高く、治療早期には3次予防効果の高いことが示された。⑤大血管障害の新規発症率は1.1～1.6%で、高血圧の関与が示唆された。⑥治療内容は放置群でインスリンまたは経口薬多剤併用治療が高頻度であった。早期発見早期治療群では1年目は非薬物治療率が高かったが、2年目以降は約半数が薬物治療を必要とした。いずれの群も3年間を通して血糖、

血圧、体重管理は良好に維持されていた。⑦ RCT 研究については臨床の場での実施の困難さとともにその有用性も明らかとなった。⑧ 糖尿病データベースネットワークシステムの中でオンライン検索システムおよびデータ処理システムを開発構築した。

結論：JDNR により得られるわが国における糖尿病の合併症と初期治療に関する疫学情報は糖尿病の二次三次予防対策の基本になるものであり、患者の健康増進のための戦略策定に役立つものと考えられる。また情報通信システムを用いた研究体制は他の疾患にも応用でき、多施設共同大型研究の推進に役立つものと考えられる。今後さらに長期の追跡調査を継続することが望まれる。

分担研究者

中原俊隆 京都大学医学部公衆衛生学
教授
山本和利 札幌医科大学地域医療総合医
学講座 教授
森川博由 福井大学工学部情報工学
助教授
谷川博美 国立療養所東佐賀病院
院長
成宮 学 国立西埼玉中央病院
内科医長
能登 裕 国立金沢病院内科 医長
大星隆司 国立大阪南病院内科 医長
山田和範 国立京都病院内科 医長
加藤泰久 国立名古屋病院内科 医師

研究協力者

斉藤濟美 国立療養所札幌南病院 医長
海瀬和郎 国立仙台病院 内科医師
森 豊 国立療養所東宇都宮病院 医長
山田研一 国立佐倉病院 臨床研究部長
西村元伸 国立佐倉病院 医長
島田典生 国立千葉病院 内科医師
大石 明 国立霞ヶ浦病院 医長
小山一憲 国立病院東京医療センター
内科医師
平塚 任 国立西埼玉中央病院 前院長
中川道夫 国立松本病院 医長
東堂龍平 国立大阪病院 内科医師
野間啓造 国立療養所刀根山病院 医長
河野茂夫 国立京都病院 内科医師
白井 健 国立京都病院 内科医師
三島康男 国立療養所南岡山病院 医長

尾山秀樹 国立岡山病院 医長
山根公則 国立療養所広島病院 医長
野間興二 国立呉病院 診療部長
山崎弘子 国立岩国病院 医長
長瀬教夫 国立療養所東徳島病院 医長
手束一博 国立善通寺病院 医長
澄井俊彦 国立病院九州がんセンター医長
中野昌弘 国立療養所福岡東病院 院長
田中正人 国立療養所福岡東病院 医長
辛嶋 健 国立病院九州医療センター医長
東 輝一郎 国立熊本病院 医長
藤尾信昭 国立別府病院 医長
後藤嘉樹 国立長崎中央病院 医長

A. 研究目的

近年糖尿病患者数は増加の一途をたどっており、1997 年の国民栄養調査時に行われた HbA1c の成績から糖尿病が強く疑われる人口は 690 万人と推計された。さらに今後の 10 年で糖尿病患者数は 1040 万人を越すものと推計され、その予防対策は急務となっている。糖尿病の一次予防が根本的対策として重要であるが、その方法と効果については十分な成績がなく、先ず臨床における二次・三次予防対策が現実的であると考えられる。二次・三次予防対策の効果を評価するためには基礎となる糖尿病合併症の発症率、有病率成績が必要である。残念ながらわが国においてはこの基礎となる十分な規模の疫学成績がないのが現状である。そこで本研究班では国立病院療養所の糖尿病ネットワークを生かして、新規に糖尿病治療を開始する 2 型糖尿病患者を対象に以下の点について調査検討

することを目的とした。すなわち①診断から治療導入時期の現状と問題点を調査し、解決策を探る。②糖尿病の治療開始時から前向きに合併症発症の実態調査を行い合併症の二次・三次予防対策を探る。これらの成績から糖尿病の早期発見早期治療の効果が明らかになるものと期待される。③昨年度より実施している無作為化比較対照試験 (RCT) により糖尿病の初期治療における治療薬の位置付け、有用性を明らかにする。④データの送受信、検索、情報の閲覧のためのコンピュータ通信を用いた糖尿病データベースネットワークシステムを構築する。

B. 研究方法

われわれは本研究を Japan Diabetes Network Research (JDNR)、本研究参加研究者を JDNR Group と称する。JDNR Group は国立病院療養所 29 施設に属する 35 名の臨床医および 2 名の疫学専門家と 1 名の情報工学専門家で構成する。研究は以下の方法、計画に従い実施する。

1) 未治療初診患者の前向き追跡調査：国立病院療養所に初診で来院した未治療 2 型糖尿病患者を対象とし、本研究のために作成したデータベースにより登録し、1 年毎に臨床データを収集し、合併症の発生率、治療法の変化、治療成績等について分析する。患者データは糖尿病ネットワーク管理センター (国立京都病院糖尿病センター) に集め、ここでデータの管理、統計解析を行う。

また患者を糖尿病発見契機と受診契機、および治療開始までの経過年数により下記の 5 群に分け、受療行動と臨床結果との関係について検討した。

A 群：健診で発見され 3 年以内に受診
(早期診断早期治療群)

B 群：健診で発見され 4~9 年に受診

C 群：自覚症状で発見され 9 年以内に受診

D 群：他疾患を契機に発見され 9 年以内に受診

E 群：発見契機にかかわらず 10 年以上経過後受診 (放置群)

2) 無作為化比較対照試験 (RCT) : 1) と同じ条件の患者を対象に、1.血糖管理 RCT と 2.血圧管理 RCT を計画した。両試験において、血糖値、血圧値の管理目標値と治療薬について各々 2 選択肢を用意し、コンピュータにより無作為に割付け、プロトコールに従って治療を継続する。1) と同じデータベースにより、合併症の出現進行、治療成績を前向きに調査し、管理目標値の妥当性評価と治療薬の評価を行う。

3) 糖尿病データベースネットワークシステムの構築：データの送受信、検索および解析と情報の閲覧を可能とするネットワークシステムを構築する。

(倫理面への配慮)

1) の研究に関するインフォームドコンセント用の説明書を作成し、同意の得られた患者を登録対象とした。

2) の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諮り、承認を得た。実施に際しては 2) の研究用のインフォームドコンセント説明書を用意し、同意を得た上で登録した。

3) のデータ通信に関するセキュリティと倫理的問題については一般的な基準が未だない。したがって、本研究班ではデータの送受信とその後のデータ処理システムを構築し、実際のオンラインでの運用は行わないが、基盤が整備されれば直ちにオンラインに移行できるように体制を整える。

C. 研究結果

1) 未治療初診患者の前向き追跡調査

(大石、中原、山本、谷川、成宮、能登、大星、山田、加藤、JDNR Group)

1995 年より本研究の登録を開始しているが、今年度で計 1770 名の登録数となった。このうち初診時の HbA1c が 6% 以上または空腹時血糖値が 126mg/dl 以上の症例を追跡対象とした。1 年目の対象症例 1498 名中 955 名 (追跡率 63.8%)、2 年目 655 名 (同 52.1%)、3 年目 462 名 (同 47.2%) の成績が得られた。今年度は初診時の患者像、放置の要因、1、2、

3年目の合併症の進展、治療内容とその結果成績について解析した。

初診時の細小血管合併症は早期発見早期治療群で低率であり、放置群で高率かつ重症化していた。大血管障害の合併には年齢がもっとも関係していたが、虚血性心疾患にはさらに糖尿病罹病期間が関係していた。

放置群は若年発症、男性、糖尿病家族歴、高血圧合併が関与しており、放置の防止にはこれらの要因を持つ患者に対する指導強化が必要であることが示唆された。

治療開始後3年間に平均8.4%の脱落がみられた。受療行動と関係なく発生していたが、1年目に脱落率が高く、治療開始初期の患者教育が重要であることが改めて明らかとなった。また3年間で0.6%の死亡がみられ、死因の第1位は癌であった。

細小血管合併症の新規発生率は網膜症で6.1%、腎症9.3%、神経障害4.5%で、早期発見早期治療群で低率であった。2次予防群では網膜症、腎症各々21.3%、15.0%の進行率であったが、改善率は各々16.0%、24.3%で、初期治療の3次予防効果は大きかった。

大血管障害の新規発生は3年間で虚血性心疾患1.6%、脳血管障害1.1%であった。閉塞性動脈硬化症は0.4%であった。男性に多く、受療行動との関係は見られなかったが、高血圧との関係が見られた。

治療内容については、早期発見早期治療群で1年目は非薬物療法のみで管理される割合が多かったが、2年目には半数近くが薬物治療を必要とした。放置群では1年目よりインスリン治療、SU薬を含む多剤経口薬併用療法の割合が多かった。1~3年を通して受療行動に関係なく、血糖、血圧、体重管理は良好に維持されていた。

2) 無作為化比較対象試験 (RCT)

(大星、成宮、大石、山本、能登)

RCTのための無作為化割付法、患者登録方法と管理センターとの連絡体制を確立し、登録を開始した。血糖管理のためのRCTには53名が登録された。その半数以上は食事療法のみで血糖管理目標の達成が可能であった。血圧管理RCTには13名が登録された。登録される症例数が少なく、実地臨床の場で

RCTを実施することの困難さが改めて明らかになったが、その有用性も明らかになりつつあり、今後プロトコルの改善を行い、継続実施する予定である。

3) 糖尿病データベースネットワークシステムの構築 (森川)

各施設からのデータの送受信、情報の閲覧を可能とする糖尿病データベースネットワークシステムプロトタイプにデータ処理機能と検索機能を付加開発した。

4) 本研究の社会医学的意義 (中原)

本研究で得られるデータは科学的根拠に基づく医療および健康政策の指標の設定に資することが可能である。また英国などのコンピュータネットワークと協調することにより、国際的な糖尿病に関する知見の交換と比較が可能となる。

D. 考察

従来、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ほとんどなされていない。一方海外では糖尿病治療に関して多くの大規模臨床試験が行われ、その結果を臨床評価の基準として検討が加えられている。日本ではこれら海外の成績を日本人にあてはめて検討する傾向があるが、遺伝環境や社会環境の違う日本でそのままあてはめることの妥当性についての検証は行われていない。わが国独自の疫学成績が必要であることは明らかであり、この点からも本研究の意義は大きいと考えられる。

本研究の糖尿病ネットワーク参加施設は29施設になり、35人の臨床医の協力体制ができた。1年間に平均300例の登録が継続的に得られている。追跡率の低下が気になる場所であるが、主治医の都合により未だデータが未提出の施設があり、今後追跡率の向上が期待できる。各施設に来院していない患者に対しては郵送調査を実施し、追跡率の向上に努めているが、回答率はおよそ50%であり、今後追跡率を上げるための対策が課題として残った。ただし、追跡されている集団は、初年度の母集団の臨床像を引き継いでおり、母集団を代表するコホートと考えられ、研究

目的を達成出来る体制を維持していると考えられる。

本年度は初診時の患者像から放置の要因が分析でき、放置予防のための対策も提案できた。治療開始後1~3年目の合併症進行率、治療状況、血糖管理状況および治療成績に関する具体的な成績が得られた。また脱落者が1年目に多いこと、治療開始初期の3年間死亡例の第一原因が癌であることなど、初期管理の脱落防止対策や合併症スクリーニングの重要性にも示唆が得られた。

治療成績をみると、早期発見早期治療群でも食事療法のみで管理できるのは比較的短期間であり、良い血糖管理を得るためには薬物治療が高率に必要であることが明らかになった。受療行動別にみると、治療法の内容にはかなりの差が見られたが、血糖、血圧、体重の管理状況はどの群も良好であり、現在の糖尿病管理体制および患者の治療へのコンプライアンスが良好であることが示唆された。

無作為化比較対象試験については臨床の現場でRCTを行うことの困難さは予想された通りであるが、そこから得られる成績は糖尿病初期治療における薬剤の位置付けと有用性の評価に役立つものである。臨床現場でのRCT研究推進に関する検討を行った。

糖尿病データベースネットワークシステムは今年度データ処理機能と検索機能を開発した。コンピュータ通信のセキュリティと倫理上の問題が社会的に確立するまで本研究では実際のデータの送受信は行わないこととしているが、将来オンラインへの移行がスムーズに可能となるように準備している。多施設大規模研究の推進にはコンピュータ技術は欠かせないものであり、本研究班で開発されるシステムは広く他の疾患研究にも応用可能である。

E. 結論

今年度の解析により糖尿病の治療開始初期の合併症の出現、進展、治療内容と治療成績に関するわが国の疫学情報を得ることが出来た。これらの成績はわが国の糖尿病治療介入の効果評価のための重要な資料となり、その成果は糖尿病の二次予防・三次予防対策

の策定と評価に生かして患者の健康増進に役立つ。また情報通信システムを用いた研究体制は他の疾患研究にも応用でき、多施設共同大型研究の推進に役立つものと考えられる。今後さらに長期の追跡調査を継続することが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Oishi M, JDNR Group : Application of a computerized information system for diabetic network research in Japan. e-Health for Diabetes in the Western Pacific p77-83, edited by Aoki N, Akazawa Y, Laporte R. Excerpta Medica International Congress Series 1227, 2001
- 2) 大石まり子:エビデンスの作成. Diabetes Frontier 12 ; 248-252, 2001
- 3) 森川博由:ITと糖尿病ケア、糖尿病治療・教育の歴史の変遷100年、金澤康德他編、医歯薬出版、2001 出版予定

2. 学会発表

- 1) 大石まり子, JDNR Group : 未治療初診 2 型糖尿病患者の初期治療について、第 43 回日本糖尿病学会年次学術集会、名古屋、5 月 25-27 日、2000
- 2) 大石まり子、趙志剛、ほか：中国内陸未治療初診 2 型糖尿病のライフスタイルと臨床像について、第 43 回日本糖尿病学会年次学術集会、名古屋、5 月 25-27 日、2000
- 3) 森川博由、森川浩子、大石まり子：インターネットを用いた糖尿病ケアの現状と将来—臨床疫学調査、病診連携、遠隔治療、患者教育について—、パネルディスカッション 4：21 世紀の目指す糖尿病ケア—、第 43 回日本糖尿病学会年次学術集会、名古屋、5 月 125-27 日、2000、抄録集、43、Suupl.1.S-38
- 4) 松田優一、森川博由：糖尿病患者における血糖自己測定値 (SMBG) の経時的変化のモデル化とその分析.平成 12 年度電気関係学会北陸支部連合大会講演論文集、B-38、137、2000
- 5) 早川智士、野村邦生、森川博由：糖尿病データベースネットワークシステムにおける登録及び検索システム.平成 12 年度電気

関係学会北陸支部連合大会講演論文集、E-30、
271、2000

6) 野村邦生、早川智士、森川博由：糖尿病の
長期大規模介入試験のための治療管理シス
テムの開発. 平成 12 年度電気関係学会北陸
支部連合大会講演論文集、E-31、272、2000

7) 大石まり子、大星隆司、成宮学、山本和
利、森川博由、JDNR Group：未治療初診 2
型糖尿病患者の合併症有病率と進行率につ
いて、第 44 回日本糖尿病学会年次学術集会、
京都、4 月 16-18 日、2001

8) 森川博由、森川浩子：SMBG データの経
時的変化のモデル化とその分析. 第 44 回日
本糖尿病学会年次学術集会、京都、4 月 16-
18 日、2001

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の実施経過

主任研究者	大石まり子	国立京都病院 WHO 糖尿病協力センター 顧問
分担研究者	中原俊隆	京都大学医学部公衆衛生学 教授
	山本和利	札幌医科大学地域医療総合医学講座 教授
	森川博由	福井大学工学部情報工学 助教授
	谷川博美	国立療養所東佐賀病院 院長
	成宮 学	国立西埼玉中央病院 医長
	能登 裕	国立金沢病院内科 医長
	大星隆司	国立大阪南病院内科 医長
	山田和範	国立京都病院内科 医長
	加藤泰久	国立名古屋病院内科 医師
研究協力者	斉藤濟美	国立療養所札幌南病院 医長
	海瀬和郎	国立仙台病院 内科医師
	森 豊	国立療養所東宇都宮病院 医長
	山田研一	国立佐倉病院 臨床研究部長
	西村元伸	国立佐倉病院 医長
	島田典生	国立千葉病院 内科医師
	大石 明	国立霞ヶ浦病院 医長
	小山一憲	国立病院東京医療センター 内科医師
	平塚 任	国立西埼玉中央病院 前院長
	中川道夫	国立松本病院 医長
	東堂龍平	国立大阪病院 内科医師
	野間啓造	国立療養所刀根山病院 医長
	河野茂夫	国立京都病院 内科医師
	臼井 健	国立京都病院 内科医師
	三島康男	国立療養所南岡山病院 医長
	尾山秀樹	国立岡山病院 医長
	山根公則	国立療養所広島病院 医長
	野間興二	国立呉病院 診療部長
	山崎弘子	国立岩国病院 医長
	長瀬教夫	国立療養所東徳島病院 医長
	手束一博	国立善通寺病院 医長
	澄井俊彦	国立病院九州がんセンター 医長
	中野昌弘	国立療養所福岡東病院 院長
	田中正人	国立療養所福岡東病院 医長
	辛嶋 健	国立病院九州医療センター 医長
	東 輝一郎	国立熊本病院 医長
	藤尾信昭	国立別府病院 医長
	後藤嘉樹	国立長崎中央病院 医長

研究要旨

本研究は2型糖尿病を治療開始時より継続観察することにより合併症発症率を前向きに調査し、予防対策を探るとともに糖尿病初期治療の実態と治療体制のあり方について検討することを目的とし、本年度は研究の3年目にあたる。研究デザインと研究実施経過についてまとめた。なお本研究をJapan Diabetes Network Research (JDNR)、参加研究者グループをJDNR Group と略す。

JDNR Group は29施設、35名の臨床医と2名の疫学専門家、1名の情報工学専門家で構成している。対象は未治療でJDNR Group 所属の医療機関を初診した20歳以上の2型糖尿病患者である。本調査参加協力に関するインフォームドコンセントの説明書を作成し、同意を得た患者を登録した。本研究用に作成した初診時登録票および年1回の追跡調査票を用いてデータの収集を行った。本研究の管理センターは国立京都病院糖尿病センターに置き、データの収集、保管、統計処理は同センターで行った。また各医療施設で継続治療を受けていない患者に対しては年1回アンケート調査により、情報を収集した。

1995年より登録を開始し、本年度で1770名の登録を得ている。この内初診時のHbA1c値6.0%以上または空腹時血糖値126mg/dl以上の症例を追跡対象とした。本年度は、1年目955名(追跡対象1498名中63.8%)、2年目655名(追跡率52.1%)、3年目462名(同47.2%)の成績が得られ、これについて解析した。症例の登録、追跡票の送付は随時行うこととし、現在も進行中である。

転帰不明者(転居を除く)は1年目9.5%、2年目7.5%、3年目6.1%、3年間平均8.4%であり、有為差はないものの1年目に中断、転帰不明になるものの頻度が多い傾向がみられた。死亡例は1年目5名(0.6%)、2年目6名(1.1%)、3年目2名(0.5%)で、その死因は1位癌(5名)、2位心臓死(2名)、腎不全(2名)、3位脳梗塞(1名)、肝硬変(1名)で死因不明者が2名いた。癌の部位は膵臓3名、大腸2名であった。

追跡率が昨年報告より低下する傾向にある。主治医の都合により追跡調査データ未提出例があり、追跡率は若干上昇する予定であるが、今後の追跡率を上げる方法の検討が課題として残った。転帰不明例は1年目に多い傾向があり、ドロップアウトを防ぐための治療早期の患者教育の必要性が示唆された。また糖尿病患者の管理上、癌の合併を念頭においておく必要があることが示唆された。今後追跡率の向上に努め、さらに長期にわたり調査を継続する予定である。

A. 研究目的

近年糖尿病患者数は増加の一途をたどっており、医療費も他の疾患をぬいてもっとも増加率が高い。とくに糖尿病の末期合併症は患者のQOLを著しく損なうのみならず、医療費を圧迫するため、大きな問題となっている。そこで糖尿病の二次・三次予防対策が重

要になるが、その効果を評価するための基礎的な日本の疫学成績がないのが現状である。本研究班では国立病院療養所の糖尿病ネットワークを生かして、新規に糖尿病治療を開始する2型糖尿病患者を対象に以下の点について調査検討することを目的とした。すなわち①診断から治療導入時期の患者の受療

行動の現状と問題点を調査し、解決策を探る。②糖尿病の治療開始時から前向きに合併症発症の実態調査を行い合併症の二次・三次予防対策を探る。これらの成績から糖尿病の早期発見早期治療の効果が明らかになると期待される。③データの送受信、検索、情報の閲覧のためのコンピュータ通信を用いた糖尿病データベースネットワークシステムを構築する。本論文では目的の①②の研究経過についてまとめた。

B. 研究方法

われわれは本研究を Japan Diabetes Network Research (JDNR)、本研究班参加研究者を JDNR Group と称する。JDNR Group は国立病院療養所 29 施設に属する 35 名の臨床医および 2 名の疫学専門家と 1 名の情報工学専門家で構成した。研究は以下の方法、計画に従い実施した。データの管理保管のための管理センターは国立京都病院糖尿病センターに設置した。

対象：JDNR Group の国立病院療養所に初診で来院した未治療 2 型糖尿病患者を対象とした。患者には説明文書（資料 1）を用いて十分なインフォームドコンセントを与え、文書（資料 2）にて同意を得られたものを対象として登録した。急性期の脳血管障害、虚血性心疾患を合併する例、治療中または未治療の癌を合併する例、妊娠例は除外した。このうち、初診時 HbA1c 値が 6.0% 以上または空腹時血糖値 126mg/dl 以上の症例を追跡調査の対象とした。

方法：データ収集には本研究のために作成したデータベース、初診時登録票（資料 3）にて登録し、1 年毎に臨床データを追跡調査票（資料 4）にて収集する。合併症の診断基準は資料 5 のように統一した。データの送受信のためのホスプネットを用いた糖尿病データベースネットワークシステムが使用可能となるまでは、調査票は郵送にて管理センターに送る。各医療機関で継続治療していない

患者のデータについては年 1 回、アンケート調査（資料 6）を行い、可能な限り情報の収集に努める。

評価方法：中間的 Endpoint を細小血管障害の新規出現または進行および大血管障害の新規出現とし、最終 Endpoint を失明、末期腎不全、足肢の切断、重篤な障害を残す大血管障害、死亡とする。

また患者を糖尿病発見契機と受診契機、および治療開始までの経過年数により下記の 5 群に分け、受療行動により結果に差があるのかについても検討した。

A 群：健診で発見され 3 年以内に受診
（早期診断早期治療群）

B 群：健診で発見され 4～9 年に受診

C 群：自覚症状で発見され 9 年以内に受診
D 群：他疾患を契機に発見され 9 年以内に受診

E 群：発見契機にかかわらず 10 年以上経過後受診（放置群）

糖尿病管理センターでは集まったデータを管理し、治療開始後の 1 年毎のデータとして統計解析する。統計解析には解析ソフト SPSS (SPSS Inc, USA) を用いた。

C. 研究実施経過

1995 年より患者登録を開始しており、本年度で 1770 名、年平均 300 名の登録を得ている。1 年目は 955 名の成績が得られ、追跡率 63.8% である。2 年目は 655 名（追跡率 52.1%）、3 年目 462 名（追跡率 47.2%）の成績が得られた。症例の登録、および追跡調査票の回収は随時行っており、現在も進行中である。

追跡できた症例でみると、自施設で管理されている症例は約 83～87%、他施設で管理されている例は約 6～8% であった。

治療中断および経過不明者（転居者は除く）は 1 年目 79 名（9.5%）、2 年目 46 名（7.5%）3 年目 24 名（6.1%）で、各年度間で有意差はないものの、1 年以内に転帰が不

明になる患者が多い傾向が見られた。糖尿病発見契機、受診契機別の5群でみると経過不明者の割合は7.2~9.4%で、各群間で有意な差はなかった(表1)。

死亡例は1年目5名(0.6%)、2年目6名(1.1%)、3年目2名(0.5%)であった。3年間の死亡例13名は男性9名、女性4名で、死亡時の平均年齢は61.6歳(53~74歳)であった。死因の第一位は癌(5名)、2位心臓死(2名)、腎不全(2名)、3位脳梗塞(1名)、肝硬変(1名)で、2名については死因不明であった。癌の部位は膵臓3名、大腸2名であった。死亡例の平均罹病期間は5.7年であったが2~22年と分布は広がった。また7名がD群であった他C群3例、E群2例、A群1例であった。死亡した13名の概要を表2に示す。

D. 考察

本研究は糖尿病発症後初めて治療を開始するためにJDNR Groupの所属施設に来院した2型糖尿病を登録し、前向きに合併症と治療法を調査する多施設大規模研究である。日本においては治療開始時の患者を対象とした前向き研究は過去に無く、本研究の意義は大きい。登録開始後5年経過し、1770名の登録が得られたが、1年目の追跡率は63.8%と昨年に比べ、低下していた。来院しない患者に対しては郵送によるアンケート調査にて追跡を試みた。他院に通院中でデータを得られた者もいたが、転居にて追跡出来ない者、医療機関にかかっていない者、また健康診査のみで自己判断して経過をみている者がいた。しかしアンケート調査に全く応答のない者が約50%おり、これらの症例のデータは不明である。Group施設が比較的大きな都市にあるため人口の流動性が高いこと、またJDNR Groupの施設が平均594床の総合病院であり、アクセスが悪いことが追跡率低下の一因と考えられる。平成12年度末の時点で、施設によってはまだデータの回収ができていない施設があり、若干の追跡率の向上が期待されるものの、追跡率を確保

するための方法をさらに検討する必要性が課題として残った。

経過不明者は受療行動別にみても年度別にみても差はなかった。ただし、年度別にみると1年目9.4%、2年目7.7%、3年目6.4%と減る傾向にあり、治療開始後1年以内の脱落が多い傾向がみられ、治療早期のドロップアウトを防ぐための患者教育の重要性が示唆された。

追跡調査できた症例群のA~E群の分布および患者の人口動態的特徴は初診登録されたコホートの分布と一致しており、追跡できた症例群は母集団を反映する集団であると考えられた。

追跡開始3年の間にすでに13名が死亡した。死因として最も多いのは癌—膵臓癌と大腸癌であった。初診時に癌と診断されている例は除外しているが、膵癌例では癌の一症状として糖尿病が出現していたと考えられる。また、糖尿病には高齢者が多いため常に癌の合併を念頭において患者を管理する必要があることが示唆された。膵癌の他に大腸癌が糖尿病に合併しやすいのかについては、今後の症例の集積を待って判断する必要があるが、現時点では、糖尿病患者で発生しやすい可能性のある癌として注意しておく必要があると考えられる。

E. 結論

1年に平均300例の登録数が得られ、追跡率は1年目で63.8%と低下しているが、初診時の母集団を代表するコホートの追跡が実施できている。治療開始後3年間に13名、0.6%の死亡例があり、死因の第一位は癌(膵臓、大腸)であった。糖尿病患者の管理上、癌の合併を念頭においておく必要があると考えられた。今後追跡率の向上に努め、さらに長期にわたり調査を継続する予定である。

表1. 受療行動別にみた経過不明患者の年度毎の発生率

	A群	B群	C群	D群	E群	計
1年目	23 (8.6)	6 (10.7)	10 (7.8)	28 (10.0)	11 (12.6)	78 (9.4)
2年目	12 (6.7)	1 (3.3)	10 (9.0)	19 (10.2)	2 (3.2)	45 (7.7)
3年目	9 (8.6)	1 (5.3)	1 (1.5)	7 (4.9)	5 (12.2)	23 (6.2)
計	44 (8.0)	8 (7.6)	22 (7.2)	54 (8.7)	18 (9.4)	146 (8.2)

χ^2 検定にて3年間の各群間および年度間に有意差なし
 数字は患者数、()内は%を表す

表2. 死亡例の発生と内訳

	1年目	2年目	3年目
人数 (%)	5 (0.6)	6 (1.0)	2 (0.5)
死因	腎不全 2名 心筋梗塞 1名 脳梗塞 1名 S状結腸癌 1名	膵癌 2名 大腸癌 1名 突然死 1名 肝硬変 1名 不明 1名	膵癌 1名 不明 1名

はじめに

この説明文書は、あなたがこの臨床調査の内容を正しく理解された上で、あなた自身の自由な意志にもとづいて、この臨床調査に参加するかどうか判断していただくためのものです。

この調査の目的や内容、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尋ねください。その場合も、今後のあなたの治療に一切差し支えることはありません。

1. 臨床調査の目的

糖尿病の患者さんは、近年 増加が目立っています。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あらわれてくるのが一番の問題です。そして、糖尿病治療で最も重要な目標は、いかに合併症を引き起こさずにおくかということです。そのためには、合併症を起こす以前の早い時期に糖尿病を診断し、治療を開始することです。

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々を対象にいかに合併症が出現するのか、また いかにそれを予防できるかを検討することを目的とした長期臨床調査です。全国の国立病院療養所の中で糖尿病ネットワークに参加している施設が中心となって行います。

2. 方法

特別に変わったことをするわけではありません。通常の診療で行う内容と同じです。どのようにして糖尿病が見つかったか や、今までの食習慣、運動習慣がどうであったか、といった内容を詳しくお尋ねします。毎回 来院された時の血圧や体重測定を行います。また、合併症の検査を少なくとも年に1回行います。治療については、患者さんの病態と主治医の判断により最善のコントロールを目標とした診療が行われます。

この調査は9年間を予定しています。また、転院を希望される場合も、1年毎の患者さんの状態を確認するために、アンケート調査、または転院先への問い合わせをさせて頂いたり、年に1回来院して検査を受けて頂くといったご協力をお願いしたいと思います。

3. 予期される効果 および 安全性

早期からの治療により、糖尿病のコントロールを改善し、合併症の発現を予防することが予測されます。また、たとえ合併症が出現したとしても、定期的な検査により早期に発見できるため、進行の予防も期待されます。

4. 臨床調査への参加を同意しない場合であっても不利益は受けないこと。

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。たとえ参加されなくとも今後の治療に一切差し支えありません。また、途中で参加を辞退されることも自由です。遠慮なく申し出てください。

5. その他、人権の保護に関する配慮

臨床調査成績は、全体をまとめて公表されることがありますが、その場合 あなたの名前は分からないようにし、プライバシーは厳重に守られます。

この臨床調査に参加することは自発的なものですので、あなたの意志を大切にされます。従って分からないことや不安なことがあれば、いつでも担当の医師に申し出てください。

以上の説明を十分に納得された上で、臨床調査参加に同意して頂けるのであれば、別紙にご署名をお願い致します。

平成 年 月 日

施設名： _____

担当医師名： _____

この度、私は糖尿病における合併症の発症と予防に関する臨床調査について、担当医師より本調査の目的、方法などについて十分に説明を受け、理解いたしました。

更にいつでも中止の申し出ができることも確認しましたので、自らの意志により本調査に参加することを同意いたします。

本人

氏名 _____ 印

住所 _____

電話番号 _____

代理人等

患者本人に代わり、患者（氏名： _____）が
本調査に参加することを同意いたします。

氏名 _____ 印
（本人との続柄 _____）

<資料3>

糖尿病初診患者登録票1

フリガナ		施設名	病院
氏名		ID番号	
生年月日	大・昭・平 年 月 日	性別	男・女
初診年月日	平成 年 月 日	年齢	歳
		主治医	

家族歴	0なし 1糖尿病 2高血圧 3心筋梗塞 4脳血管障害 5癌 6その他()				
既往歴	0なし 1心筋梗塞(歳時) 2脳梗塞(歳時) 3ASO 4その他()				
妊娠出産歴	1 巨大児出産 2 流産・早産・死産 3 妊娠中毒症 4 その他()				
糖尿病と診断された時期	確定時	歳	・	推定発症	歳
糖尿病病型	1 IDDM 2 NIDDM 3 その他				
糖尿病発見契機	1 検診 2 自覚症状 3 他の病気で偶然発見 4 その他()				
受診契機	1 検診 2 自覚症状 3 他の病気で発見 4 かかりつけ医・家族・知人のすすめ 5 その他()				
初診時症状	1 無症状 2 口渇・多尿 3 体重減少 4 全身倦怠感 5 シビレ 6 視力低下 7 その他()				

<初診時検査所見>

身長	cm	血清総コレステロール	mg/dl
体重	kg	血清中性脂肪	mg/dl
過去最高体重	kg	血清HDL・コレステロール	mg/dl
血圧収縮期	mmHg	クレアチニン	mg/dl
拡張期	mmHg	空腹時血清IRI	μu/ml
空腹時血糖値	mg/dl	空腹時血清CPR	ng/ml
HbA1c	%	抗GAD抗体	u/ml

<合併症>

高血圧	0 正常血圧 1 高血圧 (140/90以上または降圧薬服用中)			
網膜症	右眼	0 正常 1 単純性 2 前増殖性 3 増殖性 4 黄斑症 5 失明		
	左眼	0 正常 1 単純性 2 前増殖性 3 増殖性 4 黄斑症 5 失明		
眼疾患	1 白内障 2 緑内障			
腎症	0 なし 1 微量アルブミン尿 2 間歇性蛋白尿 3 持続性蛋白尿 4 腎不全 5 透析			
末梢神経障害	アキレス腱反射	0 正常	1 低下 または 消失	
	膝蓋腱反射	0 正常	1 低下 または 消失	
	振動覚	0 正常	1 低下	
	NCV	0 正常	1 低下	2 施行せず
	症状	0 なし	1 知覚低下	2 シビレ 3 痛み 4 異常感覚

糖尿病追跡調査票2

刀かけ			施設名	病院
氏名		男・女	ID番号	
生年月日	大・昭・平	年	月	日
調査年月日	平成	年	月	日
初診年月日	平成	年	月	日
			年齢	歳
			主治医	
			追跡年度	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

〈検査成績〉		検査年月日		年 月 日	
身長		cm	血清 総コレステロール		mg/dl
体重		kg	血清 中性脂肪		mg/dl
血 圧	収縮期	mmHg	血清 HDL-コレステロール		mg/dl
	拡張期	mmHg	クレアチニン		mg/dl
血糖値	空腹時	mg/dl	空腹時 IRI		μu/ml
	食後	mg/dl	空腹時 CPR		ng/ml
平均HbA1c		%	CV-RR		%

〈合併症〉							
網 膜 症	1年以内に眼底検査	0 施行せず	1 施行した				
	1年以内に眼底所見の悪化	0 なし	1 あり	2 改善			
	1年以内の光凝固療法	0 なし	1 あり				
	1年以内の硝子体手術	0 なし	1 あり				
	眼底所見	右 眼	0 正常	1 単純性	2 前増殖性	3 増殖性	
		左 眼	0 正常	1 単純性	2 前増殖性	3 増殖性	
腎 症	1年以内の進行	0 なし	1 あり	2 改善			
	腎症病期	0 正常	1 微量蛋白尿	2 間歇性蛋白尿			
		3 持続性蛋白尿	4 腎不全		5 透析		
末梢神経障害	1年以内の進行	0 なし	1 あり	2 改善			
	アキレス腱反射	0 正常	1 低下 または 消失				
	膝蓋腱反射	0 正常	1 低下 または 消失				
	振動覚	0 正常	1 低下 または 消失				
	NCV	0 正常	1 低下	2 施行せず			
	症 状	0 なし	1 知覚低下	2 冷感	3 痛み	4 異常感覚	
自律神経障害	1年以内の進行	0 なし	1 あり	2 改善			
	症 状	0 なし	1 起立性低血圧	2 胃腸症	3 膀胱障害		
足病変	1年以内の進行	0 なし	1 あり	2 改善			
	現在の足病変	0 なし	1 あり (水疱 変形 潰瘍 壊疽 切断)				

高血圧	1年以内に出現	0 なし	1 あり	2 軽快
	現在の状態	0 なし	1 あり	
脂質代謝異常	1年以内に出現	0 なし	1 あり	2 軽快
	現在の状態	0 なし	1 あり	
虚血性心疾患	1年以内の出現 悪化	0 なし	1 あり	
	現在の状態	0 正常	1 狭心症	2 心筋梗塞 3 その他 ()
	バイパス手術血管形成術	0 なし	1 あり	
脳血管障害	1年以内に出現 悪化	0 なし	1 あり	
	現在の状態	0 正常	1 脳梗塞	2 脳出血 3 その他 ()
ASO	1年以内の出現	0 なし	1 あり	
	現在の状態	0 正常	1 足背動脈触れず	2 間歇性跛行 3 安静時痛
1年以内の入院/緊急事態	1 入院 (日/年)	2 休業 (日/年)	3 高血糖性昏睡 (回/年)	
	4 重症低血糖の回数 (回/週 または 回/月 または 回/年)			

〈治療〉

糖尿病の治療	1 食事療法のみ	0 他剤併用	1 食事療法のみ
	2 SU 剤	0 投与なし	1 投与あり
	3 BG 剤	0 投与なし	1 投与あり
	4 α GI	0 投与なし	1 投与あり
	5 インスリン抵抗性改善剤	0 投与なし	1 投与あり
	6 インスリン 注射回数と1日の単位	0 投与なし	1 投与あり 注射回数(回/日) 1日のインスリン量(単位)
α-グルコシダーゼ阻害薬	0 投与なし	1 投与あり	
降圧薬	0 投与なし	1 投与あり	1 ACE 阻害剤 2 Ca 拮抗薬 3 利尿薬 4 βブロッカー 5 α遮断 6 利尿薬 7 ATII受容体拮抗薬 8 その他 ()
高脂血症治療薬	0 投与なし	1 投与あり	
抗血小板薬	0 投与なし	1 投与あり	
内服薬の量	糖尿病治療薬 (種類)		その他の治療薬 (種類)

〈糖尿病の教育〉

栄養指導	0 指導なし	1 指導あり
患者教育	0 施行せず	1 施行 (外来教育 入院教育 その他の教育)
SMBG	0 施行せず	1 施行している
SMBG 測定回数/日	0 回 1 回 2 回 3 回 4 回 5 回以上	日内変動 不定期
自己による尿糖測定	0 施行せず	1 施行している

〈ライフスタイル〉

喫煙	この1年以内に	1 やめた	2 減らした	3 不変	4 増えた
	現在の喫煙量	0 吸わない	1 10本/日未満	2 10~20本/日	3 21本以上
飲酒	この1年以内に	1 やめた	2 減らした	3 不変	4 増えた
	現在の飲酒量	0 飲まない	1 たまに飲む	2 ビール350cc または 酒1合/日	3 ビール大1~1.5本 または 酒2~3合/日
運動	この1年以内の運動量	1 増えた	2 減った	3 不変	
	活動強度	0 1日座って過ごす	1 家事程度 または 30分以内で歩く	2 立ち仕事 または 1日30分以上散歩	3 重労働、積極的にスポーツ
受診頻度	1 2週毎	2 1ヶ月毎	3 2ヶ月毎	4 3ヶ月毎	5 6ヶ月毎
転帰	1 通院中(当院、他院)	2 不明	3 治療中断	4 転居	5 死亡

<資料5> 判定基準

合併症	判定の方法と判定基準	備考
網膜症	正常、単純性、前増殖性、増殖性、黄斑症、失明に分類する。失明は矯正視力 0.02 以下をさす。	眼科医の判定による
腎症	<p>随時尿で蛋白尿（-）のものについて早朝一番尿で尿中 Alb と Cr を測定する。</p> <p>判定基準：<20mg/gCr 正常 20~200mg/gCr 微量アルブミン尿</p>	<p>早朝一番尿が採取できない時は随時尿でも可</p> <p>随時尿の場合の判定基準： <30mg/gCr 正常 30~300mg/gCr 微量アルブミン</p>
末梢神経障害	<p>下記のいずれかがあれば（+）とする。</p> <p>1①~③のうち 2 つ以上があれば障害（+）とする。</p> <p>① 膝蓋腱反射の低下または消失 ② アキレス腱反射の低下または消失 ③ 振動覚の低下または消失</p> <p>2 神経伝導速度（NCV）の低下（<40m/sec）</p> <p>3 自覚症状（シビレ、痛み、知覚障害）のあるもの</p>	糖尿病以外の原因疾患を除外できる場合
自律神経障害	安静時 CV-RR が 2.0%未満または起立性低血圧、胃腸症、神経因性膀胱がみられる	糖尿病以外の原因疾患を除外できる場合
高血圧	収縮期 140 以上または拡張期 90 以上	
高脂血症	抗脂血剤内服中または空腹時血清にて T-Chol \geq 220mg/dl または TG \geq 150mg/dl	
虚血性心疾患	ECG 上明らかな虚血性変化、狭心症、心筋梗塞	
脳血管障害	脳梗塞、脳出血および脳の虚血症状のあるもの	
閉塞性動脈硬化症	足背動脈の拍動が弱いか触れず、虚血性変化を認めるもの、または間歇性跛行があるもの API 測定例では<0.9 以下のもの	
足病変	過去または現在、潰瘍または壊疽のあるもの、または過去に足病変のために切断したもの	