

## 資料5

# 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 年 月 日		
年 月 日		
年 月 日		
年 月 日		

記入不要(事務局用)

資料6

FAX 送信票

\_\_\_\_\_ 病院  
 \_\_\_\_\_ 先生 FAX \_\_\_\_\_

血糖管理 RCT 治療割り付け 連絡

病院名	
主治医名	
ID 番号	
登録番号	
患者氏名	
治療割り付け	グリベンクラミド      インスリン ベイスン    メトフォルミン

・ グリベンクラミド群で、最大量 7.5mg まで増量しても HbA1c が目標値の +0.5%以内にならない場合は、さらに下記の薬を追加投与して下さい。

年 月 日

登録管理センター

FAX 送信票

\_\_\_\_\_ 病院  
 \_\_\_\_\_ 先生 FAX \_\_\_\_\_

血糖管理 RCT 治療割り付け 連絡

病院名	
主治医名	
ID 番号	
登録番号	
患者氏名	
治療割り付け	ベイスン    メトフォルミン

- ・ ベイスン 0.6mg、メトフォルミン 750mg が最大量です。
- ・ 割り付けられた薬を最大量まで増量後 3ヶ月経っても HbA1c が目標値の +0.5%以内にならない場合には、グリベンクラミド 1.25mg の併用を開始し、目標に達するまで増量(最大量 7.5mg)して下さい。

年 月 日

登録管理センター

## 資料7

### JDNR—血糖管理 RCT 登録手順

対象：未治療2型糖尿病患者（選択基準：血糖管理RCT仮登録票参照）

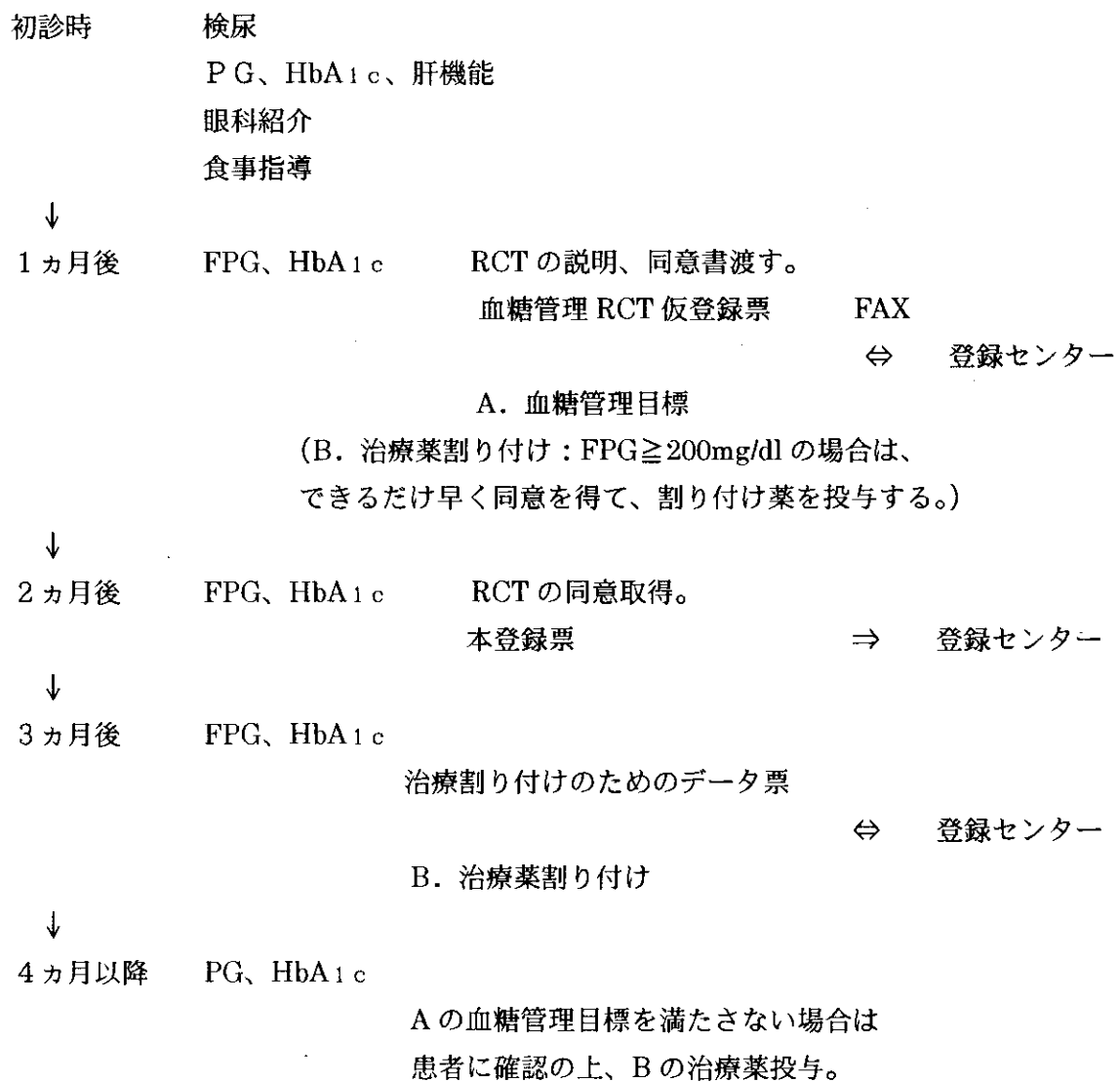


表 1

JDNR—血糖管理 RCT 研究の割り付け状況 (2001 年 3 月現在)

治療法		血糖管理目標	
		HbA1c<6.5%	HbA1c<7.5%
未割り付け	13	10	3
食事療法	21	8	13
α-G I	5 (+1)	2	3 (+1)
B G	10 (+4)	5	5 (+4)
S U	1	1	0
Insulin	3	0	3
本登録者	53	26	27

( ) : 血糖管理目標をこえた場合の割り付け薬が決まっている患者数

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(JDNResearch)  
— 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 成宮 学

国立西埼玉中央病院 内科医長

研究要旨

最近、糖尿病患者における糖尿病性細小血管障害と動脈硬化の危険因子としての高血圧の重要性が高まっている。UKPDS の成績では、厳格な血圧コントロールが、糖尿病性腎症のみならず糖尿病性網膜症に対しても有効であることが証明され、臨床疫学的観点からみると、血圧コントロールが、血糖コントロールと同等かそれ以上に重要であることが明らかとなってきた。また、ここ数年の間に糖尿病患者に対する降圧薬としての ACE 阻害薬と Ca 阻害薬の優劣に関する議論が高まり、未だ一致した結論が得られていない。本研究では、JDNR において血糖管理を開始した未治療初診 2 型糖尿病患者の内、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糖尿病性細小血管障害と動脈硬化の発症・進展に有効であるかどうか、また、ACE 阻害薬と Ca 阻害薬降圧薬の種類の違いにより、その有効性に差が認められるのかどうかを明らかにするため、無作為化比較対照試験(RCT)を実施した。欧米とわが国の 2 型糖尿病患者の質的差を考慮すれば、本邦独自の成績を得ることの意義は大きいと考える。

A. 研究目的

血糖コントロールが糖尿病性細小血管障害の発症・進展抑制に有効であることに関してはこれまでの多くの報告<sup>1-4)</sup>がなされている。血圧コントロールは、動脈硬化と糖尿病性腎症の進行阻止に有効であることは以前から報告されてきたが、UKPDS の成績<sup>5)</sup>により糖尿病性網膜症に対しても有効であることが明らかとなり、臨床疫学的観点からみると、糖尿病性細小血管障害に対して、血糖コントロールのみならず血圧コントロールの重要性

がさらに高まってきた。一方、わが国の 70 年代、80 年代の調査<sup>6-7)</sup>で糖尿病患者の平均寿命が、健常者と比較して 10 歳前後短く、その原因として心筋梗塞、脳梗塞が高頻度であることが推測され、糖尿病患者の平均寿命の延長にはいかにして動脈硬化の進展を阻止するかが重要な課題として浮かび上がってきた。したがって動脈硬化の進展阻止には、糖尿病患者では血圧コントロールの必要性がますます高まってきた。そして、最近の日本高血圧学会高血圧治療ガイド

ドライン作成委員会による高血圧治療ガイドライン<sup>8)</sup>によれば、糖尿病患者では、降圧目標が通常より低めに設定され、130/85mmHg未滿の正常血圧が降圧目標となっている。日本高血圧糖尿病患者の高血圧の合併頻度は通常より高いことが知られているが、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班(JDNR Group)でも、初診時の分析で約3分の1の患者に高血圧の合併がすでに認められており、適切な高血圧対策は急務となっている。

最近では糖尿病を合併した高血圧患者に対しては、第1選択薬として、インスリン抵抗性を高め糖代謝・脂質代謝に悪影響を及ぼす可能性がある $\beta$ 遮断薬や降圧利尿薬の頻度が減少し、ACE阻害薬、AII受容体阻害薬やCa阻害薬のようなインスリン感受性に影響を及ぼさないか、むしろ好ましい影響を与えることが報告されている降圧剤が主に用いられる傾向にある。しかし一方で、ここ数年の間に糖尿病患者に対する降圧薬としてのACE阻害薬とCa阻害薬の優劣に関する議論が高まり、未だ一致した結論が得られていない<sup>9)</sup>

本研究では、JDNR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、本邦においても欧米と同様に厳格な血圧のコントロールが糖尿病性細小血管障害と動脈硬化の発症・進展に有効であるかどうか、また、ACE阻害薬とCa阻害薬降圧薬の種類の違いにより、その有効性に差が認められるのかどうか

を明らかにするため、無作為化比較対照試験(RCT)を計画した。欧米の2型糖尿病患者ではインスリン抵抗性が主体であり、BMIも大きい。一方、わが国の2型糖尿病患者では初期インスリン分泌障害が主体であり、両者間でかなり対象患者に質的な差がみられ、欧米の成績をそのままわが国で用いることには無理がある。したがって、本邦独自の成績を得ることの意義はきわめて大きいと考える。

## B. 研究方法

1)対象患者:JDNR 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すみやか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 Consent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1から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130/85 mmHg未滿となれば、そのままライフスタイルの修正継続を行う。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阻害薬としてはレニベースを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拮抗薬としては、アムロジン(ノルバスク)を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; 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-メチルドーバー。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1から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washout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)EndPoint:中間的EndPoint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EndPoint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(資料4)。

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に積極的な協力を求める。

5)解析:解析はintention to treatで行う。

6)倫理面への配慮:すでに述べたごとく、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. 研究結果

登録は、1999年9月8日に始まり、2001年2月2日現在、高血圧RCT登録者は13名で、性別は女性3名、男性10名である。レニベース群に登録したものが、6名、アムロジン、ノルバスク群に登録したものが7名である。目標血圧は、160/95mmHg 以下の群が6名、130/85mmHg 以下の群が7名である。現在のところ登録人数が少なく、統計的な評価は困難な状況である。

#### D. 考察

高血圧RCTの開始後、きわめて症例の集計状況が悪いことが問題点として生じてきた。班会議でどこにその原因があるのかを検討し、以下の原因が挙げられた。

1)130/85mmHgという血圧の数字前後が一番変動しやすい領域で、血圧値決定にばらつきが生じてしまう。

2)160/95mmHgという目標設定が高すぎ、この群に割り当てた患者の血圧をこのままフォローアップすることに抵抗を感じ

る。

3)自宅、病院での血圧値のばらつきが大きく、どの血圧を基準にすべきか迷うことが多い。

4)高血圧の選択薬として現在は ACE 阻害薬とAⅡ受容体拮抗薬対 Ca 拮抗薬の比率が7対3程度であり、Ca 拮抗薬投与に抵抗を感じる。

5)1から3ヶ月というライフスタイル修正期間が症例によっては長すぎる。

6)ACE 阻害薬と Ca 拮抗薬の種類が普段用いているものと異なり使いにくい。班員間の検討の結果、1. 160/95mmHg という目標設定を 140/95mmHg に下げる、2. ACE投与群は AⅡ拮抗薬選択でも可とする、3. ACE阻害薬と Ca 拮抗薬の種類は問わないことにし、登録がより容易になるようにプロトコールを変更することに決定した。

#### E. 結論

本プロトコール実施の意義は十分に高いと考えられるが、実際に高血圧RCT開始後、現在のプロトコールでは症例登録に困難が生じていることが明らかとなり、より登録が容易なプロトコールに変更し症例登録の増加の方向で努力することとした。



## 文献

- 1)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.
- 2)Ohkubo et al: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus-randomized prospective 6 year study.  
Diab Res Clin Pract 28:103-117,1995.
- 3)Shichiri M: Strict glyceimic control and diabetic microvascular complications.  
Internal Med 36:144-147,1997.
- 4)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.
- 5)UKPDS Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes:UKPDS38.  
B M J 317:703-726,1998.
- 6)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.
- 7)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.
- 8)日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会: 高血圧治療ガイドライン 2000年版、2000.
- 9)Ziccali C: Calcium channel blockers in diabetic subjects: Innocent at last? Diab Nutr Metab 12:249-251.

## 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 )

## 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

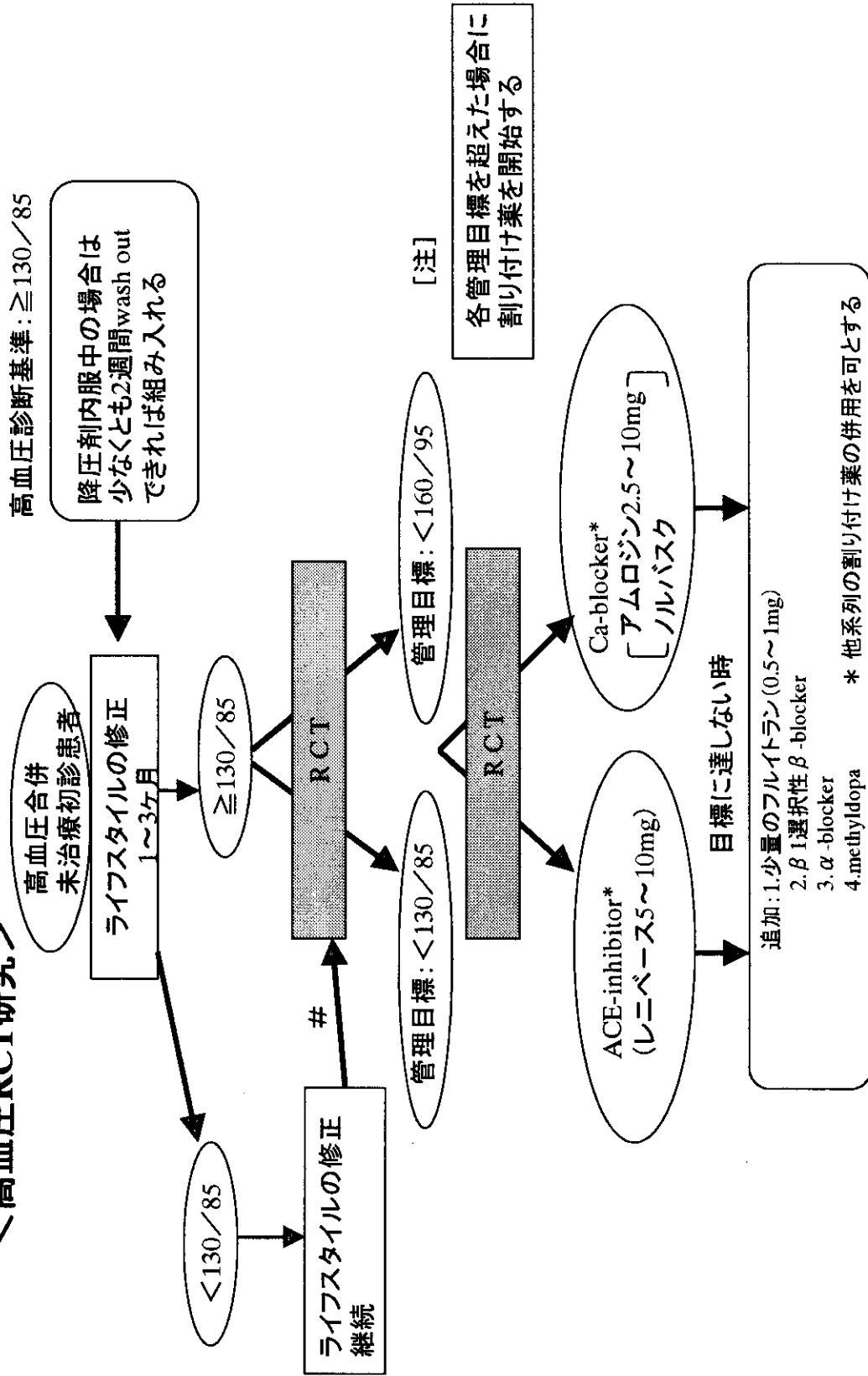
病 院 名		
主治医名		※主治医 ID 番号
ID 番号		※患者登録番号(事務局用)
患者氏名	(姓)	(名)
性 別	男	女
生年月日	西暦	年 月 日
血圧データ	収縮期血圧	拡張期血圧
年 月 日		
年 月 日		
年 月 日		
年 月 日		

※ 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 $\geq 130$ または拡張期血圧 $\geq 85$ 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  $\geq 130/85$  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 受容体拮抗薬に薬理作用の異なる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

<資料4>

## FAX 送信票

\_\_\_\_\_ 病院

\_\_\_\_\_ 先生 FAX \_\_\_\_\_

### 高血圧 RCT 割り付け 結果 連絡

病 院 名		
主治医名		
ID 番号		
登録番号		
患者氏名		
血圧管理目標	130/85 以下	160/95 以下
治療薬	レニベース	アムロジン ノルバスク

- ・ レニベース最大量 10mg、アムロジン最大量 10mg です。
- ・ これで十分血圧管理できない場合は、以下の薬の中から追加投与して下さい。
  - 1.少量のフルイトラン(0.5~1mg)
  2.  $\beta$ 1 選択性  $\beta$ -blocker
  3.  $\alpha$ -blocker
  4. methyropa

年 月 日

登録管理センター

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  
ー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ー

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標と追跡調査標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。

本年度は最終年度であり、糖尿病初診患者登録データ及び追跡調査データにおけるデータ処理、検索システムの構築を行った。具体的には福井大学工学部に設置した、Linuxの起動しているパーソナルコンピュータをWebサーバ及びデータベースサーバとし、Oracle 8 Workgroup Serverを用いてリレーショナル型データベースを構築した。また、オンラインアプリケーション作成のためにプログラミング言語Javaを採用し、構造化問い合わせ言語SQLを埋め込むことで、オンライン検索システムを構築した。

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世紀における、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糖尿病データベースネットワークシステムの運用が可能となった。

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を報告し、糖尿病患者690万人、糖尿病の可能性の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、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。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。

本年度は最終年度であり、糖尿病初診患者登録データ及び追跡調査データにおけるデータ処理、検索システムの構築を行った。具体的には福井大学工学部に設置した、Linuxの起動しているパーソナルコンピュータをWebサーバ及びデータベースサーバとし、Oracle 8 Workgroup Serverを用いてリレーショナル型データベースを構築した。また、オンラインアプリケーション作成のためにプログラミング言語Javaを採用し、構造化問い合わせ言語SQLを埋め込むことで、オンライン検索システムを構築した。

## 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ブ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。

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。ユーザが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 (Structured Query Language) 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られた者に対して、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 I S L A N D をベースにしたネットワーク対応のシステムを用いる。I S L A N D は小児糖尿病患者教育用教材と血糖値、HbA<sub>1c</sub>、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、R C T (Random care test)、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

尿病初診患者登録票及び糖尿病患者追跡調査票のブラウザからのオンライン登録システムは前年度までに完成した。本年度は実際の医療データを図 3 に示す手順でオフラインで登録した。

図 3 において、1 から 5 までの前半が主にデータベース構築にあたり、6 ~ 11 までの後半がオンライン検索システムの構築にあたる。

1 では、Linux (OS) のインストール及び Oracle 8 (データベースサーバ) のインストールを行い、データベースサーバーを設置した。

2 では、初診患者登録データならびに追跡調査データをリレーショナル型データベース用に正規化した。

3 では、容量やユーザの設定など、データベース構築のための各種設定を行った。また、テーブル作成用の SQL ファイルを作り、それを実行してテーブルを作成した。SQL とはリレーショナル型データベースに対しての命令言語であるが後で説明する。

4 において、現状では医療データをインターネットで送信することに関するコンセンサスが得られていないため、システムはオンラインで動いているが、データはフロ

ッピーディスクによる郵送で送られてきている。国立京都病院 WHO 糖尿病協力センターより送られてきた Excel データをデータベースに入力するために SQL ファイルに変換した。

5 では、4 で作成されたデータをデータベースに入力し、その結果を確認した。

6 では、検索項目を決めるために、厚生省健康科学総合研究事業総括研究報告書より表を選抜し、基本的なデザインなどをモデル化した。

7 では、検索に必要な表を考え、テーブルでは足りないものをビューで補うために、ビュー作成用の SQL ファイルによりビューを作成した。

8 では、Java へ埋め込むための検索用の SQL ファイルを作成し、実行して結果を確認した。

9 では、オフラインで動く Java スタンドアロン型アプリケーションプログラムを作成し、実行して結果を確認した。

10 では、オンライン化の準備として、アプレット表示用の HTML ファイルなどを作成した。

11 では、9 で作成したプログラムを元に、オンラインで動く Java アプレット型プログラムに改良した。

#### 2. リレーショナルデータベース

リレーショナルデータベースにおけるリレーションとは「関係」を意味する言葉である。リレーショナルデータベースの各データは 2 次元の表形式によって表現し、管理することが可能である。リレーショナルデータベースではこの表 (table) のことをリレーション (relation) と呼ぶ。リレーショナルデータベースで管理される複数のリレーションは、各データを関連づけることにより、全てのデータを 1 つの巨大なデータベースとして活用することを可能としている。しかし、この表形式というものは、RDBMS がユーザーに対して視覚上実現するだけのものであり、厳密に言うと、データベース内にその形で保存、管理されているわけではない。

リレーションによって構成されるデータ

は、一見ファイルとレコード、さらにはレコードに含まれる各データ項目と似ている。しかし、これはあくまでも見かけ上であり、リレーシヨンの特性はレコードとは大きく異なっている。ファイル処理におけるレコードとは、複数のデータ項目を物理的に並べたものであり、これ自体を分割して管理することはない。データベースでは、これ以上細分化できない値の集合を定義域 (domain) というが、この定義域で定義されているデータの集合は、あくまでも複数のデータの集合であり、この内部には並びという概念を持たない。そして、この定義域の1つの要素を組み合わせたものが行だが、これはあくまでも複数の要素を組み合わせた1つの集合であり、先のデータ項目を物理的に並べたレコードとはまったく性質の異なるものである。リレーシヨナル型データベースのモデルを図4に示す。

### 3. SQL と Java

SQL はリレーシヨナル型データベースに対しての命令言語であり、命令と演算子及び関数からなる式から構成されている。SQL はデータベースに対して、データを取得したり登録したりすることを目的としている。従って、基本的な SQL 命令に制御命令は含まれない。すなわち、SQL は「非手続き型言語」と呼ばれている。SQL は1つの命令で完結しており、それだけで目的を達成する。通常、SQL 命令は Java や C 言語といった手続き型言語に埋め込まれ、制御命令はこれらのプログラミング言語の機能を利用する。

SQL 言語の構成要素の1つに「データベースオブジェクト」がある。データベースオブジェクトとは、テーブルやビューなど、ユーザまたはシステムが作成したデータベース中のオブジェクトの名称である。

ビューとは、データベースに実在するテーブルから「SELECT」命令を介して仮想的なテーブルとして参照する機能である。テーブルはデータベース上にデータを保存するディスク領域を必要とする。一方、ビューでは、ビューの定義しか持たないためディスク領域を必要としない。本研究のプロ

グラムではビューを積極的に使った。図5に実表からのビュー表の作成の模式図を示す。

Java の特徴の1つに、プラットフォームに依存しないという性質がある。これは、Java で作成したソフトウェアが、どんなマシンや Operating System でも同じように動くということを意味している。他の言語、例えば C 言語などでは実行できない。ここでいうプラットフォームというのはハードウェアや OS なども含めたプログラムを実行する環境そのものを指している。図6に検索処理における Java プログラム動作の流れを示す。

プログラムの流れは、図6に示す様に、クライアントから Web サーバにリクエストが出されると、Web サーバは初回だけ Java ソースプログラムをコンパイルするように命令する。コンパイルが終わると実行命令を出し、実行される。そしてその結果は HTML 上に埋め込まれてクライアントに返される。これをクライアントではブラウザを通して見れるという仕組みである。

### 4. 検索プログラム

検索プログラムに共通する基本的な構成は、Java を用いてアプレット型プログラムを作成し、その中に任意の SQL による検索構文を埋め込んだ形になっている。それにより、検索する場合、ブラウザ上でそのページに移動し、

- ①ユーザー名・パスワードの入力、
  - ②目的の施設名あるいは医師名の選択、
  - ③検索ボタンを押すことで結果の表示、
  - ④条件を変えてもう一度検索したい場合は reset で戻る、
- ようになっている。

作成した検索プログラムは、登録状況、患者の初診時と1年後の臨床像、初診時と1年後の合併症含有率、1年後までの合併症の新規発生率・悪化率・改善率、合併症進行群と非進行群の初診時および1年後のHbA<sub>1c</sub>、など10項目である。

これらのプログラムは、厚生省健康科学総合研究事業総括研究報告書2年間分で示

された全ての表の中で、現在も利用価値の高いものをモデルにしている。この中から、合併症進行群と非進行群の初診時および1年後のHbA<sub>1c</sub>の検索について説明する。

HbA<sub>1c</sub>検索は、初診患者登録データ及び追跡調査票データにより、全施設及び各施設あるいは医師名での、網膜症、腎症、神経障害、高血圧における進行群、非進行群別の登録数、初診時HbA<sub>1c</sub>と1年後HbA<sub>1c</sub>の平均、標準偏差を検索し結果を表示するプログラムである。検索条件である施設名では“全施設”、“佐倉”、“大阪”、“千葉”、“熊本”、“京都”、“金沢”、“東徳島”、“南岡山”、“西埼玉中央”、“東佐賀”、“大阪南”、“呉”、“福岡東”、“名古屋”、“刀根山”、“松本”、“別府”、“広島”、“善通寺”、“九州がんセンター”、“札幌南”、“仙台”、“東宇都宮”、“霞ヶ浦”、“東京医療センター”、“岩国”、“九州医療センター”、“長崎中央”、“岡山”、の当事業に参加している全ての施設を選択することが出来る。なお、“全施設”とはこれらの施設の合計である。

それぞれ合併症の進行群と非進行群の初診時および1年後のHbA<sub>1c</sub>検索プログラムにおいて、条件に“全施設”、“京都”とした場合の結果を図7、図8に示す。

#### D. 考察

本システムの開発進捗状況と、今後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

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オフラインでWWW-DBサーバに蓄積された。また、現在のサーバにおいて、患者の氏名は削除している。

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を使用し、システムのオンライン化を図る

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。

##### 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番号を統一した。

具体的には、研究分担者・研究協力者約50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統計処理

医療データがデータベースに実装されたため、各種疫学研究の効率が格段に向上した。具体的には、統計処理に必要なデータをSQLによりデータベースから抽出可能であり、またそのデータに対して統計処理ソフトであるSASを適用可能である。今後、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。

##### 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、検索にはB. 3で述べたように、自由に閲覧可能データとパスワードを必要とするデータとに分けている。ISLANDから入力された治療管理データは、バイナリー形式であり、WWWブラウザから直接読めないため、テキスト形式である前者データよりも秘匿性が一段高い。これらのデータを読むためには、WWW-DBに直接アクセスし、データをISLANDで表示しなければならない。また、WWW-DBにアクセスするためには、アカウントが必要である。

インターネット上でWWWサーバを構築した場合、だれでも自由に閲覧可能である

が、これを HOSPNET 上で構築した場合には、ファイアーウォールによって、ネットワーク外に対して、そのサーバを秘匿することが可能であるため、セキュリティを一段高めることができる。

さらに高度なセキュリティを要求される場合は、データの暗号化や認証機構に対称鍵暗号系や公開鍵暗号系を用いることが考えられる。これらについては、実際にシステムがオンラインで運用段階に入る際に検討する。

## E. 結論

本研究では、糖尿病初診患者登録及び追跡調査データのデータベースへの実装と、それらのデータに対するデータ処理、検索システムの構築を行った。オンラインで検索プログラムを SQL による検索構文を埋め込んだ Java のアプレット型プログラムという形で作成した。現在のデータ数は、初診患者登録数で約 1,600、年度ごとの追跡率が 50~70% で現在 6 年目に入っている。今後、当事業において各研究の進捗により、初診登録データと複数年分の追跡データとを用いた検索など、年次経過を追う検索などが必要となる。

計画年度終了後も本研究は継続される予定であり、本データベースを積極的に使用した疫学研究が期待される。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 森川博由：IT と糖尿病ケア，糖尿病治療・教育の歴史的変遷 100 年（金澤康徳他編），医歯薬出版、2001 年出版予定。

2) 森川博由：IT による糖尿病ケア—現状とインターネット—。大阪糖尿病協会報第 117 号，平成 13 年 3 月，掲載予定

3) 森川博由：IT による糖尿病ケア—e ヘルスと将来展望—。大阪糖尿病協会報第 118 号，平成 13 年 7 月，掲載予定。

### 2. 学会発表

4) 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プログラム・抄録集，43，Suppl. 1，S-38（2000. 5）

5) 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。

6) 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。

7) 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。

8) 森川博由，森川浩子：SMBG データの経時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プログラム・抄録集，44，Suppl. 1，発表予定。