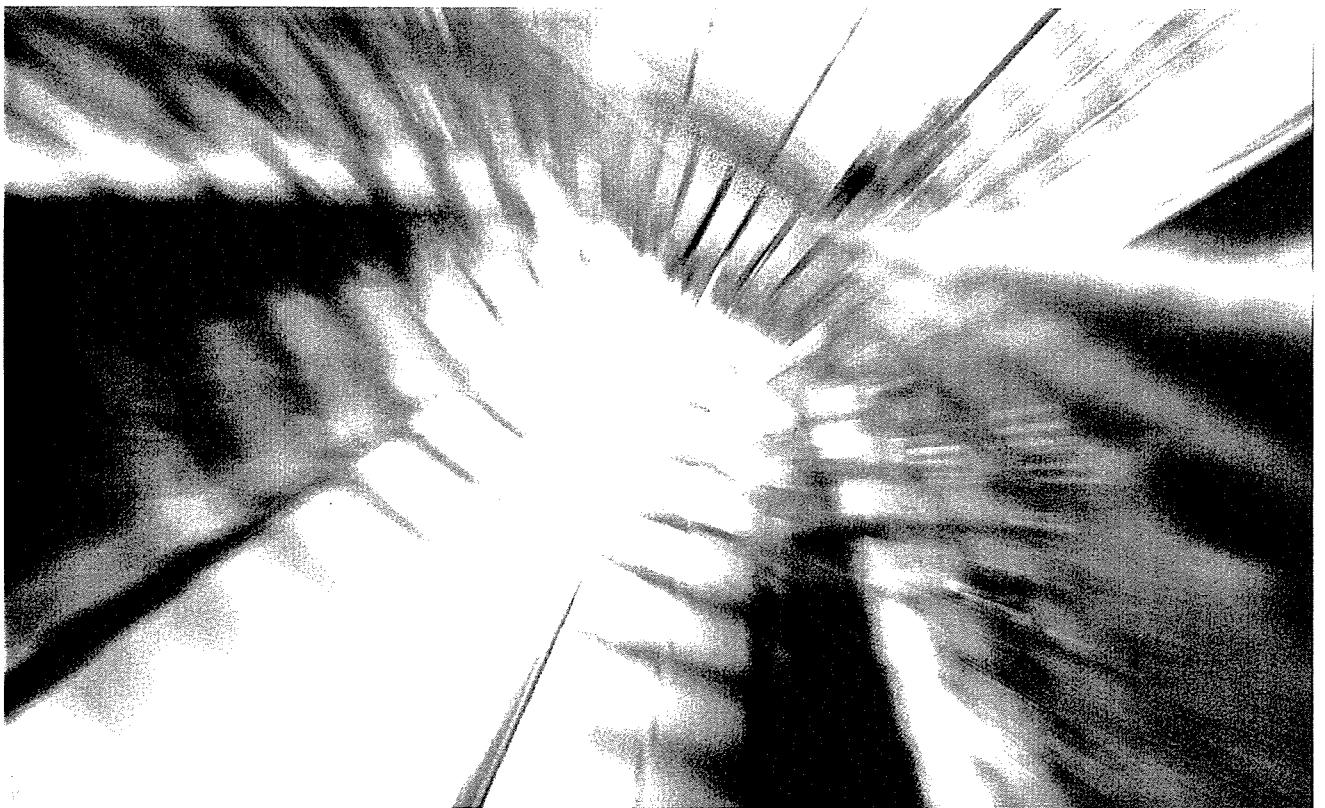


厚生労働科学研究費補助金
糖尿病戦略等研究事業

糖尿病における失明、歯周病、腎症、大血管合併症などの実態把握と
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

平成18年度 総括研究報告書



主任研究者 **小林 正**

富山大学附属病院 病院長

平成19(2007)年3月

目 次

I. 総括研究報告

糖尿病における失明、歯周病、腎症、大血管合併症などの実態把握と 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	----- 4
--	---------

主任研究者：小林 正 富山大学附属病院 院長

分担研究者：堀田 饒 労働福祉事業団中部労災病院 院長
田嶋 尚子 東京慈恵会医科大学 教授
岩本 安彦 東京女子医科大学糖尿病センター 所長・教授
山田 信博 筑波大学大学院人間総合科学研究科 教授
門脇 孝 東京大学大学院医学系研究科 教授
槇野 博史 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 教授
北野 滋彦 東京女子医科大学糖尿病センター 教授
野口 俊英 愛知学院大学歯学部附属病院 院長 / 日本歯周病学会理事長

資 料	----- 9
-----	---------

- * 試験実施計画書
- * 患者様への説明書
- * 同意書
- * 症例報告書
- * 食事調査票
- * 国際身体調査票
- * 眼科調査票
- * 歯周病問診票

II. 研究成果の刊行に関する一覧表・別刷	----- 61
-----------------------	----------

総括研究報告書

糖尿病における失明、歯周病、腎症、大血管合併症などの実態把握と 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

(H18－糖尿病－一般－003)

主任研究者：小林 正 富山大学附属病院 院長

分担研究者：堀田 饒 労働福祉事業団中部労災病院 院長

田嶋尚子 東京慈恵会医科大学 教授

岩本安彦 東京女子医科大学糖尿病センター 所長・教授

山田信博 筑波大学大学院人間総合科学研究科 教授

門脇 孝 東京大学大学院医学系研究科 教授

槇野博史 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 教授

北野滋彦 東京女子医科大学糖尿病センター 教授

野口俊英 愛知学院大学歯学部附属病院 院長

日本歯周病学会理事長

■ 研究要旨 糖尿病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の本研究は、未だ十分ではない日本人における糖尿病の合併症や治療の効果に関する現状を示すデータを明らかにし、これらのデータは治療ガイドラインや合併症の予防に対する適切な指導の基礎資料として利用されることを目的とする。合併症は網膜症、神経障害、腎症、大血管障害、歯周病にわたり、エンドポイントの設定を行い、1万症例の40歳から75歳の糖尿病患者を対象として5年間追跡する。この研究から得られたデータからそれぞれの合併症の日本人糖尿病における頻度、治療の内容、治療の効果などを解析する。全国の約400の医療施設を対象とするが、数多くの症例とデータの欠失を防ぐために、出来るだけ日常診療から容易に得られるデータを中心として追跡情報項目と設定した。これには予め糖尿病学会や腎臓学会の指導医にアンケートを行い、十分な意見を聞き、これを元に必須追跡情報項目を決定した。さらに、各合併症のワーキンググループの必要とする項目は限られた症例から集めることも可能とし、必須項目以外に「可能ならば」収集する項目を設定した。これにより基本的なデータから得られる情報の解析と、それぞれの合併症に対しての限られた症例での解析を可能とした。アンケートからすでに約1万2千名の患者が対象として登録可能であることが明らかになり倫理委員会への提出も済み、またNIHへの登録も行い、本年4月中には患者登録を始めることが可能となった。日本糖尿病学会、日本腎臓学会、糖尿病眼学会、日本歯周病学会の4学会が協力して実施するこの糖尿病のデータベース構築事業は多くの学会員の意見を取り入れ、この種の疫学研究の標準的な追跡項目となるように考慮した。

研究目的

日本人の糖尿病合併症の実態及び診療の効果を明らかにする為、日本糖尿病学会が中心となり日本腎臓病学会、日本糖尿病眼学会、日本歯周病学会と共に糖尿病のデータベース構築委員会を立ち上げ、1万人の糖尿病患者を対象に5年間の歴史的な前向き研究 (historically prospective study) を行い、失明、腎症、大血管合併症や歯周病発症の実態を把握し、管理・各種治療の有効性を明らかにし、3年間で中間解析、5年目で取り纏め、学会のガイドライン等に資することが目的である。

研究方法

1) 次のような患者を研究対象者とする事になった。

①全国大学病院、基幹病院および診療所にて治療を受けている40歳以上の糖尿病患者とする。

②登録する糖尿病患者1万人を3群に分け、腎症1期、2期、3・4期を6:4:3とする。糖尿病学会会員、腎臓学会会員の扱う患者層から考え、糖尿病学会会員は1期:2期:3・4期を6:3:1の割合で、また腎臓学会会員は1:3:6の割合で登録する。

③大血管合併症に関しては、すでに大血管合併症を有する患者をも組み入れ、除外対象としない。大血管合併症の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) を有する患者も組み入れ、1次予防と2次予防についての検討を行なう。すなわち、End point (+) およびEnd point (-) 群を各々前向きに再発予防群および発症予防群としてフォローアップする。End pointについては前項に規定する。

④糖尿病増殖網膜症に進展している症例を除く。

2) エンド・ポイントの設定

次に示す状態をend pointとするhistorically prospective studyを行なう。

- ・腎症：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)
- ・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倍化の上昇、透析導入

・網膜症：光凝固の施行は施設によってタイミングは異なるので、新生血管の発生、即ち、単純網膜症から増殖網膜症への進展および失明 (光覚弁なし) をend pointとする。

—光凝固、硝子体手術は subとする。

・神経障害：アキレス腱反射の消失も考えられるが、早期にも出現するので末梢神経障害を伴うことによる下肢切断以外は特に設定しないが、神経因性潰瘍 (neuropathic ulcer) などは入る。

・大血管障害：虚血性心疾患 (心筋梗塞、狭心症 PCI, CABGなど)、脳血管性害 (脳梗塞、脳出血 TIAなど)、心不全、ASO, 下肢切断。

* 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, 冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈再建術、下肢切断。

・歯周病の真のエンドポイント：歯の喪失 (現在歯数、喪失歯数)、歯周炎罹患・進行による全身のQOLなどの低下。代理エンドポイント：CPI、ALコードの変化 (プロービングポケットデプス、アタッチメントレベル)、歯肉出血 (プロービング時の歯肉出血)、歯肉腫脹、歯槽骨吸収。

3) 追跡項目については、アンケートの結果、可及的に入力を容易に出来るように簡素化することにした。また、他のこの種の疫学研究の入力項目の標準となるようなものを完成した。

4) 来年プロトコールの完成と追跡項目の簡略化を倫理委員会の審議の後、2007年4月頃に登録を始める予定である。

倫理面への配慮

1) 現在の疫学研究に関する倫理指針に沿った手続きをとる必要があり、糖尿病学会の倫理委員会にて審議し、また研究者の属する大学などの倫理委員会にての審議のうえ、調査研究を始める。

2) 眼科、歯科などの検査などでは、通常診療の一環として行うことを、説明書に述べ、患者の時間、経済的負担の無いように注意する。

3) この研究に登録しなくとも患者に不利益の無いように研究者は注意する。

4) データベース作成にあたり、a) 対象者の氏名及び対象者を決定する情報は収集しない。b) データシートを完成後、症例番号はすべて本研究チームが作成する一連番号に変換し、データの匿名化を行い、それに基づきデータ入力を行う。(症例番号と一連番号の対照表は下記により厳重保管する)。c) データシート、症例番号と一連番号の対照表及びデータファイルを入れたディスクは施錠しうるキャビネットに保管し、鍵は主任研究者が管理する。

■ 研究結果

(本年度の研究進行状況を含む)

これまでの研究の結果、糖尿病の日常診療から得られる必須追跡項目を選択し、標準的なこの種の疫学研究のモデルとなるプロトコルを完成した。また、このことにより、1万症例の患者登録が可能であることも判明した。

この研究から得られるデータより、次のような事が今後活用・提供できらるであろうことが考えられる

1. 日本人のそれぞれの糖尿病合併症の頻度が明らかになる。
2. それぞれの合併症に対する各治療法の効果を解析し、どのような治療法が有効かを明らかにする。
3. 糖尿病に関する死因の調査としての解析にも供し、新しいデータとなる。
4. 下肢切断の頻度、網膜症による失明や歯周病の頻度など大規模研究から得られる新しいデータが得られる。
5. 糖尿病の管理・治療のガイドラインの資するデータを供給できる。
6. 医療経済から見た治療・管理のあり方に関するデータを供給し、糖尿病や生活習慣病などに対する厚生行政の判断材料となる。

平成18年度の研究実施経過として、実施したのは次の各項目である。

- ・ 日常診療から比較的容易にしかも最小必須項目と

しての患者追跡情報を設定した。

- ・ 患者に対する食事療法のアンケートは答えるのには時間がかかりすぎ、この食事療法に関する項目は必須項目にせず、食事療法の指導の有無とその遵守度を必須項目とした。
- ・ 各糖尿病合併症ごとに、エンドポイントを設定した。
- ・ 必須項目以外に、各合併症ごとにさらに十分なデータを得るために、「可能ならば」取得できるデータを設定し、これらのデータからより信頼度の高い解析結果をうることにした。例えば、眼底写真4方向や、歯周病の病態を明らかにするレントゲン写真(オルソパントモ)の取得などである。
- ・ 患者登録に関し、患者情報保護を徹底し、施設番号、中央番号にて表すことにした。
- ・ 患者には十分研究の概要を説明し、書面による研究参加の承諾の署名を得ることにした。
- ・ データセンターをシーボック社に決定し、登録方法とデータの入力方法を決定した。
- ・ 追跡情報など全体の研究内容を糖尿病学会や腎臓学会の指導医を中心として、アンケートを実施し約1万2千名の患者登録が可能であることが判明した。また、追跡情報のあり方に関し、種々の意見を得これに沿って追跡情報を訂正・追加した。
- ・ 平成19年4月に追跡項目も決定、症例報告の用紙も印刷され、4月中には登録を開始する。担当医師の数が多く、kickoff meetingは、困難であるためデータ記入要領を説明するDVDを作成しプロトコル、追跡情報などと共に担当医師に送付することにした。
- ・ 登録は基本情報をデータセンターに送付、センターから中央番号等が送られた後、追跡情報を3ヶ月以内にセンターに送付、データをinputする。1年後、データを送付することになるが、送付から1年後の前後3ヶ月以内(合計6ヶ月以内)に送付することにした。データセンターから、送付を促す手紙(あるいはFAX)を担当医師に送付し、データの確保を確実にする。

考 察

本年度で患者追跡項目必須項目と出来れば収集する項目を決定し、4-5月に登録開始する。どの程

度各医療施設がこの研究を受け入れて、患者登録を1万症例できるかは何らかの研究リーダーからの働きかけが必要となる。これには種々の方法があるが

1. ニュースレターのようなものを定期的に配布する。
2. ホームページを立ち上げ、種々の発信や情報交換をする。
3. 中間報告会的なものを企画し、結果について関心を持ってもらう。などがある。

さらに、副次項目なども上げ、解析には種々の広がりも考える。基本的な項目に基づく解析と、さらに詳細なデータがあるグループの患者から集め、合併症の詳細な頻度を治療別ごとに解析を行うなど考えている。医療経済的な解析も行うことにしているが、どのような解析方法が良いのか検討が必要である。

結 論

3－5年間の1万症例の糖尿病患者のデータベースの構築に向けた、基本的な体制が出来、来年度（平成9年度4月から）の登録及び追跡情報の収集の開始の準備が出来、さらにその収集の効率的しかもデータの漏れをなくし、毎年データを集めることの出来る体制をこれから確立することが重要である。

資 料

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 3 月 30 日版

0. 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

0. 研究の概要.....	2
1. 研究の背景.....	5
2. 研究目的.....	6
3. 対象.....	6
3.1 対象症例.....	6
3.2 選択基準.....	6
3.3 除外基準.....	7
4. 患者の同意.....	7
5. 試験デザイン.....	7
6. 患者登録.....	8
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.....	9
8. 評価項目.....	10
8.1 主要評価項目.....	10
8.2 副次的評価項目.....	11
9. 統計解析.....	11
10. 試験実施期間.....	12
10.1 登録期間.....	12
10.2 試験期間.....	12
11. 倫理的事項.....	12
11.1 倫理指針および実施計画書の遵守.....	12
11.2 倫理審査委員会.....	12
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.....	13
12.3 試験実施計画書の改訂.....	13
12.4 試験の中止.....	13
12.5 試験データの保存.....	13
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.....	14
15.1 委員会.....	14
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 (JDCS)、久山町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 : 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)、
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は異なるので、新生血管の発生を end-point とする。）

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るが、早期にも出現することから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、PCI、CABG など）、脳血管性害（脳梗塞、脳出血、TIA など）、心不全、ASO、下肢切断。

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、冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈再建術、下肢切断。

歯 周 病：4 mm 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）

6. 患者登録

- 1) 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 ヶ月間
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、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 施設登録番号
 - ③ 中央登録番号
 - ④ 生年月（生年月日については月までとし、日は記入しない）

- ⑤ 性別
- ⑥ データ採取日
- ⑦ 糖尿病推定発症年月
- ⑧ 既往歴
- ⑨ 家族歴
- ⑩ 飲酒
- ⑪ 喫煙
- ⑫ 身長
- ⑬ 既往最大体重
- ⑭ 既往最大体重時年齢
- ⑮ 糖尿病型

(患者氏名およびカルテ (ID) 番号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) 腎症関連指標

- 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) 眼科指標
 - ① 眼底写真（両眼一眼ずつ、あるいは1眼4方向の眼底写真*）
 - ② 眼科医所見
 - i. 視力・前眼部所見
 - ii. 眼底所見
 - iii. 眼科的処置
- 6) 神経障害
 - 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（爪楊枝使用）*
 - ⑤ CV_{R-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 経口血糖降下薬剤
 - ④ インスリン療法
 - ⑤ S M B G
 - 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：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）、

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、PCI、CABG など）、脳血管性害（脳梗塞、脳出血、TIA 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、冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈再建術、下肢切断（抹消神経障害を伴わない）。

歯 周 病：4 mm 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）

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：下肢切断以外の症状。

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訂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。