

神経障害が 24 時間以上継続し、CT・MRI で責任病巣が確認できたもの。(TIA、無症候性の小梗塞は含まない)

(7) 個体死

2 次的なアウトカム指標

(1) eGFR の年間低下率。eGFR は以下の MDRD-J 式より算出する。

MDRD-J 式: $eGFR = 194 \times CRE^{1.094} \times \text{年齢}^{0.287}$ (ml/min/1.73 m²) (女性は $\times 0.739$)

介入内容

プロトコール

無作為割りつけ (抗血小板薬内服または非投与群)

抗血小板薬内服群は、ジピリダモール 300 mg/日、経口投与を行う。

介入の中止・完了の基準

介入の中止は、登録患者が同意を撤回した場合・担当医師により有害自事象が発症したと判断した場合など、研究への参加継続が不適当とした場合である。

介入の完了の基準は、規定の観察期間を終了した場合である。

予測される有害事象と有害事象の評価

症例登録時に、禁忌症例として、出血疾患の既往があるかまたは現在治療中の症例、及び進行した糖尿病網膜症を有する症例は除外する。抗血小板薬の投与中は副作用と思われる出血に充分注意し、疑われた場合は、速やかに投与を中止する。

その他の治療

現在、日本糖尿病学会(17)・日本高血圧学会(18)・日本動脈硬化学会(19)などから発表されている治療ガイドラインに基づいて主治医の判断で行い、具体的な糖尿病・血圧・脂質コントロール方法は定めない。食事療法では、原則として 0.8g/kg/日の蛋白制限食を行う。

7-2: 観察及び検査項目、7-3: 観察スケジュールおよび測定方法の記載

Visit 1 (第 1 回目観察期)

早朝尿: ACR

採血: HbA1c・CRE・BUN・血算

Visit 2 (第 2 回目観察期)

早朝尿: ACR

※ 以上で登録基準を満たしていることを確認して、対象患者から文書承諾を得て仮登録する。

ACR については 2 回とも 300 mg/g CRE 以上であることが条件。

承諾書取得前 26 週間以内であれば、スクリーニングに用いたデータを Visit 1, 2 として用いてもよい。但し、承諾書は Visit 3 の 2 週間前までに取得すること。

注: Visit 1, Visit 2 のどちらかで、基準を逸脱する場合は、もう 1 回に限り Visit 1 からやり直すことができることとする。2 回目も基準を満たさない症例は、仮登録から削除する。この場合、6 ヶ月以上経過して、登録基準を満たしそうな場合は、再度同意書を得たうえで仮登録を可能とする。

※ 抗血小板薬の投与開始前の注意

抗血小板薬の投与開始の比較的近い時期に、入院加療を行ったり、新しい薬剤や治療を開始したりすると、尿蛋白などへの影響が大きいと思われるので、ACR によるスクリーニング期間に入る前には、糖尿病や血圧などのコントロールについて、すぐには新しい薬剤や治療を追加する必要がない程度に stable になっていることが望ましい。

Visit 3 (開始時)

- (1) 年齢・性別・既往歴 (脳血管疾患・心血管疾患の有無)・飲酒・喫煙歴
- (2) 推定発症時期 (西暦年)・治療開始時期 (西暦年)・治療中断歴 (無・有)・発見理由 (検診・検診以外)
- (3) 糖尿病網膜症 (無・単純性・前増殖性以上)・光凝固 (無・有)・内眼手術 (無・有)
網膜症に左右差がある場合は、程度の重いほうを選択
- (4) 身長・体重・腹囲・血圧
- (5) 血液検査 (随時採血) : HbA1c・T-cho・HDL-C・LDL-C・CRE・BUN・血算
- (6) 処方内容
 - 糖尿病治療薬
インスリン (無・有)、スルフォニル尿素薬 (無・有)、速効型インスリン分泌促進薬 (無・有)、ビッグアナイド薬 (無・有) チアゾリジン誘導体 (無・有)、 α -グルコシダーゼ阻害薬 (無・有)、その他 (無・有)
 - 高血圧治療薬
ACE 阻害薬 (無・有)、アンギオテンシン II 受容体拮抗薬 (無・有)、Ca 拮抗薬 (無・有)
 α 遮断薬 (無・有)、 β 遮断薬 (無・有)、 $\alpha\beta$ 遮断薬 (無・有)、中枢性交感神経抑制薬 (無・有)
ループ利尿薬 (無・有)、サイアザイド系利尿薬 (無・有)、アルドステロン拮抗薬 (無・有)
その他 (無・有)
 - 脂質異常症治療薬
スタチン (無・有)、フィブラート (無・有)、その他 (無・有)

※ 研究期間中の治療の変更

抗血小板薬の投与開始後、最低 3 ヶ月間は原則、全ての治療の変更は変更不可とした。

その理由は、蛋白尿の変化を検討するのに、最低 3 ヶ月は他の薬剤などの影響を除外した効果を知りたいためである。但し、主治医が治療上、変更の必要性が高いと判断した場合は、この限りではない。

以降は、その時点での、できうる限りの強化療法を行うことを原則とし、抗血小板薬の上乗せ効果を出せれば良い、と考えた。そのため、抗血小板薬の投与開始後 3 ヶ月以降は、併用禁忌薬もなし、とした。

Visit 4 (1年後)、Visit 5 (2年後)、Visit 6 (3年後)

1 年毎をひとつの観察期間と定め、以下のデータを入力する。

- (1) 体重・血圧・腹囲
- (2) 早朝尿検査 : ACR (これのみ 3 ヶ月後、6 ヶ月後も測定)
- (3) 血液検査 (随時採血) : HbA1c・T-cho・HDL-C・LDL-C・CRE・BUN・血算
- (4) 処方内容
Visit 3 の項目に、抗血小板薬・抗凝固薬 (薬剤名を記載) を追加
- (5) イベント発生 (12 ヶ月毎)
 - 蛋白尿 (増加・不変・減少) (ACR で定量)
 - 腎症病期 (進展・不変・寛解)
 - 血清 CRE 2 倍化または、血清 CRE > 3 mg/dl (無・有)
 - 末期腎不全 (透析導入または腎移植) (無・有)
 - 新規脳血管病変発症 (無・有)
 - 新規心血管病変発症 (無・有)
 - 心・脳血管病変による死 (無・有)
 - 個体死 (無・有)

7-4: スケジュール表

調査項目		Visit 1	Visit 2	Visit 3-0	Visit 3-1	Visit 3-2	Visit 4	Visit 5	Visit 6
		観察期 1	観察期 2	開始時	3 ヶ月後	6 ヶ月後	1 年後	2 年後	3 年後
患者背景				○					
身長				○					
体重・血圧・腹囲				○			○	○	○
早朝尿	ACR	○	○		○	○	○	○	○
採血	CRE・BUN・HbA1c・血算	○		○			○	○	○
	T-cho・HDL-C・LDL-C			○			○	○	○
処方内容				○			○	○	○
イベント発生							○	○	○

Visit 1 から Visit 3 までの期間は 26 週間以内であること

Visit 1, 2, 3 のデータは、前後 5 週間以内であれば、同一日でなくても使用可。但し、Visit 3 受診日の 26 週間以内のデータに限る。

Visit 3 は、Visit 2 と同一日でも可。但し、Visit 3 の 2 週間前までに同意書を取得している必要がある。

Visit 4 以降は、Visit 3 受診日から 起算して 26 週間毎。これは、予定日の前後 5 週間の範囲であれば、可とする。また、この期間のデータであれば、同一日の検査でなくても可とする。

8. 目標症例数

(1) 尿蛋白をエンドポイントとした場合

抗血小板薬投与群 100 例、非投与群 100 例

根拠：抗血小板薬を用いた過去の研究(16)より、約 1.1 g/日から 0.9 g/日に減少、標準偏差 0.4 g として計算すると、片方の群で 64 人必要。両群で 2 倍(128 人)、レニン・アンギオテンシン系阻害薬内服や血圧コントロールなどの交絡因子を考慮しても、片方の群で 100 人確保できれば、実現可能な数字と思われる。また、蛋白尿のより多い症例(14)では、蛋白尿の減少効果は更に大きいことが示されていることも、有力な根拠。

(2) ESRD 到達、CRE 2 倍化などのイベントをエンドポイントとした場合

抗血小板薬投与群 300 例以上、非投与群 300 例以上

根拠：アンギオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)を用いた過去の報告(9)などより、各イベント発生率が 3 年で約 20-30%、リスク減少率は ARB 内服群で多く見積もっても 20-30%。これを元に本研究での以下の試算を行うと、片群 300 人以上必要。

理想的には(2) ESRD 到達、CRE 2 倍化などのイベントをエンドポイントとした場合の方が、エビデンスとして

のレベルが高いと思われるが、現実的に症例数確保が可能なのは(1) 尿蛋白をエンドポイントとした場合と思われる。

このため、尿蛋白をエンドポイントとして、抗血小板薬投与群 100 例、非投与群 100 例を目標症例数とした。

8-2: 予定登録見込み

1 施設 5-10 人

9. 研究期間 (登録期間、追跡期間)

登録期間 : H23 年 3 月末日、追跡期間 : 3 年間

10. 統計学的事項

10-1: 解析対象集団

本研究に登録された症例のうち、解析に不適切と判断された症例を除いたものを解析対象集団とする。

10-2: 解析方法・解析項目

(1) 抗血小板薬内服の有無を従属変数、以下の各イベントを独立変数とし、Logistic 回帰分析、Cox 回帰分析を行う。

蛋白尿 (増加・不変・減少) (ACR で定量)

腎症病期 (進展・不変・寛解)

CRE 2 倍化または、血清 CRE >3 mg/dl (無・有)

末期腎不全 (透析導入または腎移植) (無・有)

新規脳疾患血管病変発症 (無・有)

新規心疾患血管病変発症 (無・有)

心・脳血管病変による死 (無・有)

個体死 (無・有)

(2) 各症例で各年の eGFR を算出し、これをもとに eGFR の年間低下率を計算する。eGFR 年間低下率を従属変数、年齢・血圧・BMI・HbA1c・血清脂質・腎機能・レニンアンギオテンシン系阻害薬の内服の有無・抗血小板薬内服の有無などの指標を独立変数とし、最も寄与度が高い因子を重回帰分析で選択する。eGFR は MDRD-J 式より算出する。

MDRD-J 式 : $eGFR = 194 \times CRE^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$ (ml/min/1.73 m²) (女性は $\times 0.739$)

10-3: 中間解析

研究期間中、追跡 1 年後、2 年後、3 年後のエンドポイントを随時解析する。

11. 倫理的事項

本研究はヘルシンキ宣言、臨床研究の倫理指針及び疫学研究の倫理指針に基づいて行われる。

11-1: インフォームドコンセント :

患者への説明

登録に先立って、担当医は患者本人に施設の IRB 承認が得られた説明文書を患者本人に渡し必要事項の説明を行う。

中央倫理審査委員会の承認

本研究への参加に際しては、本研究実施計画書および患者への説明文書が中央倫理審査委員会で承認されなければならない。

11-2: プライバシーの保護と患者識別

本登録時に、患者ごとに 症例番号 をつけて、データベースに入力。

11-3: 有害事象の取り扱い

過去の報告から重大な副作用はないが(14-16)、万が一、副作用(特に出血)の発現の際の治療費・補償などは、あらかじめ購入した補償保険を用いる。

12. 安全性評価

症例登録時に、禁忌症例として、出血疾患の既往があるかまたは現在治療中の症例、及び進行した糖尿病網膜症を有する症例は除外する。抗血小板薬の投与中は副作用と思われる出血に充分注意し、疑われた場合は、速やかに投与を中止する。

13. 研究組織 (研究責任者、事務局、参加施設、統計解析責任者、登録センター、データセンター)

研究責任者

関 直人

〒260-8712 千葉市中央区仁戸名町 673

国立病院機構千葉東病院 臨床研究センター 糖尿病研究室室長

Tel: 043-261-5171、Fax: 043-268-2613

E-mail: sekinao@cehprinet.com

事務局

〒260-8712 千葉市中央区仁戸名町 673

国立病院機構千葉東病院 臨床研究センター

Tel: 043-261-5171、Fax: 043-268-2613

E-mail:

参加施設名

国立病院機構病院の中で参加を表明した施設。

統計解析責任者

依頼中。

登録センター

データセンター

独立行政法人 国立病院機構 医療部研究課 臨床研究支援・教育センター CSECR

〒152-8621 東京都目黒区東が丘 2-5-21

電話: 03-5712-5075 FAX: 03-5712-5084

E-mail: csecr@hosp. go. jp

コアメンバー

施設名	班員名
国立病院機構 横浜医療センター	宇治原 誠
国立病院機構 埼玉病院	大谷 すみれ

国立病院機構 嬉野医療センター	河部 庸次郎
国立病院機構 千葉医療センター	島田 典生
国立病院機構 千葉東病院	関 直人
国立病院機構 千葉東病院	西村 元伸
国立病院機構 三重中央医療センター	田中 剛史
国立病院機構 京都医療センター	山田 和範
国立病院機構 本部九州ブロック事務所	吉住 秀之
国立病院機構 函館病院	米澤 一也

(50 音順)

14. 研究結果の発表

本研究の成果は、各種学会・学術雑誌に報告する。

15. 参考文献

- (1) 糖尿病実態調査報告 1997 年・2002 年
- (2) 国民健康・栄養調査 2006 年
- (3) 我が国の慢性透析療法の現況 2007 年
- (4) CKD 診療ガイド 日本腎臓学会編 2007 年
- (5) The Diabetes 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 Engl J Med 329:977-986, 1993
- (6) UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. Bmj 317:703-713, 1998
- (7) Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. Lancet 353:617-622, 1999
- (8) Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. N Engl J Med 329:1456-1462, 1993
- (9) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane, W. F., Mitch, W. E., Parving, H. H. et al.. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 345:861-869, 2001
- (10) Taji Y, Kuwahara T, Shikata S, Morimoto T. Meta-analysis of antiplatelet therapy for IgA nephropathy. Clin Exp Nephrol 10:268-73, 2006
- (11) Patrono C, Daví G. Antiplatelet agents in the prevention of diabetic vascular complications. Diabetes Metab Rev. 9:177-88, 1993
- (12) Moel DI, Safirstein RL, McEvoy RC, Hsueh W. Effect of aspirin on experimental diabetic nephropathy. J Lab Clin Med. 110:300-7, 1987
- (13) Yamagishi S, Koga K, Inagaki Y, Amano S, Okamoto T, Takeuchi M. Dilazep hydrochloride, an antiplatelet drug, prevents progression of diabetic nephropathy in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. Drugs Exp Clin Res. 28:221-7, 2002
- (14) Hopper AH, Tindall H, Davies JA. Administration of aspirin-dipyridamole reduces proteinuria in diabetic nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 4:140-3, 1989;
- (15) Aizawa T, Suzuki S, Asawa T, Komatsu M, Shigematsu S, Okada N, Katakura M, Hiramatsu K, Shinoda T, Hashizume K, et al. Dipyridamole reduces urinary albumin excretion in diabetic patients with normo- or microalbuminuria. Clin Nephrol. 1990 Mar;33(3):130-5.
- (16) Khajehdehi P, Roozbeh J, Mostafavi H. A comparative randomized and placebo-controlled short-term trial of aspirin and dipyridamole for overt type-2 diabetic nephropathy. Scand J Urol Nephrol. 36:145-8, 2002

- (17) 糖尿病治療ガイド 2008-2009 日本糖尿病学会編
 (18) 高血圧治療ガイド 2004年 日本高血圧学会編
 (19) 脂質異常症治療ガイド 2008年版 日本動脈硬化学会編

16. 付表 (APPENDIX)

16-1: 説明文書・同意書

別添

16-2: CRF (観察項目記載用のシート)

別添

16-3: 研究組織の用語の定義 及び 16-4: 各組織の役割

用語	定義と役割
研究責任者	特定の課題の臨床研究等を実施するとともに当該臨床研究等に係る業務を統括する職員であり、各課題について1名を置く。
施設研究責任者	特定の課題の臨床研究等を各病院で実施する場合に、病院において当該研究事業を実施するとともに、病院における責任を負う職員であり、各課題別に実施病院に1名を置く。
施設研究者	特定の課題の臨床研究等を各病院で実施する場合に、病院において患者への説明、同意の取得、観察項目の記録、データの入力等の当該研究事業を実施する職員。
研究補助者	特定の課題の臨床研究等を各病院で実施する場合に、病院においてデータの入力等の当該研究事業の実施を補助する職員。
研究参加職員	研究責任者、施設責任者、施設研究者及び研究補助者の総称。
研究班	研究責任者及び施設研究責任者からなる組織。
研究組織	全ての研究参加職員からなる組織。

16-5:倫理委員会承認までの流れ

中央倫理委員会での承認後、参加各施設の倫理委員会での承認を得る

16-6:略語一覧

HbA1c	ヘモグロビン A1c
T-cho	総コレステロール
TG	中性脂肪
HDL-C	HDL コレステロール
CRE	クレアチニン
BUN	尿素窒素
ACR	尿中アルブミン排泄率
eGFR	推算糸球体濾過率
MDRD-J	Modified Diet for Renal Disease - Japan
ACE	アンギオテンシン変換酵素
NYHA	New York heart association
CKD	慢性腎臓病
ESRD	末期腎不全
BMI	Body mass index
TIA	一過性脳虚血発作
ARB	アンギオテンシン II 受容体拮抗薬

16-1: 説明文書・同意書（別添）

平成 20 年度国立病院機構共同臨床研究による EBM 推進のための
大規模臨床研究事業

糖尿病腎症進展阻止のための抗血小板薬の効果の検討

調査研究参加のお願い

同意説明文書

糖尿病腎症進展阻止のための抗血小板薬の効果の検討

【研究の目的・背景】

今回、私どもは全国の国立病院機構の病院・医療センターのうち____施設が参加して、糖尿病腎症の発症・進展阻止のための抗血小板薬の効果を検討するための調査研究を計画しました。以下、今回ご協力をお願いしたい調査研究の目的などを簡単に説明させていただきます。

糖尿病のコントロールが悪い状態が長期間続くと腎臓が悪くなり、最悪の場合、透析が必要になってしまいます。現在、新しく透析導入になる患者さんの原因として一番多いものが、糖尿病腎症です(2007年は43.4%)。

糖尿病腎症は、第1期(腎症前期)、第2期(早期腎症期)、第3期(顕性腎症期)、第4期(腎不全期)、第5期(透析療法期)の順に進展します。そして、あなたは現在第3期(顕性腎症期)の状態です。この時期の糖尿病腎症の発症・進展を防ぐためには、血糖・血圧のコントロールおよび蛋白制限などの食事療法が重要であることが知られています。薬としては、ある種の降圧薬(レニンアンギオテンシン系阻害薬)が、有効であることが分かっています。但し、顕性腎症期以上に進展してしまうと、これらの治療を行っても、その進展を抑えきれなくなる場合があります。そこで、治療に有効な他の薬として、抗血小板薬(血小板の働きを抑制して、血液を固まりにくくする薬)の効果の検討を計画しました。

本調査研究に御協力頂ける場合は、以下の説明文書を理解していただいた上で、同意文書に署名していただく必要がありますので宜しくお願いいたします。なお、御協力頂けないからといって、それを理由にあなたが不利益を被ることはありません。

【研究の方法およびスケジュール】

1 : 方法

2型糖尿病で糖尿病腎症第3期（顕性腎症期）の患者さんを対象とします。病期は早朝尿を用いて測定した、アルブミン・クレアチニン比で決定し、300 mg/g CRE 以上である患者さんが顕性腎症期に該当します。協力して頂ける場合は、抗血小板薬（ジピリダモール）を内服するか、しないかのいずれかの群に入らせていただきます。どちらの群に入るかは、コンピューターで無作為に割り付けられ、患者さんの希望はできません。調査させていただく項目は以下のとおりです。これらは一般的糖尿病診療において一般的にチェックされる検査項目です。

- ・ 体重・血圧
- ・ 血糖・脂質コントロール状況
- ・ 糖尿病腎症の状況（血液、早朝尿検査）
- ・ 糖尿病網膜症、神経障害の状況
- ・ 心・脳血管障害発症状況
- ・ 薬物療法の内容

2 : スケジュール

本研究への参加に同意いただいた患者さんは、研究に仮登録させていただき、その後、2-3 か月間の検査データにて、登録基準を満たすか確認させていただきます。登録基準を満たすことを確認できた患者さんは、本登録させていただき、調査研究が開始されます。その後は、12 ヶ月毎に3年間にわたって上記項目をチェックさせていただきます。

【この研究の成果によって医療にどのように貢献できるか】

この研究の成果によって、糖尿病腎症の予後を改善させるために、抗血小板薬が有効かどうかわかります。そして、糖尿病腎症による透析患者さんを減少させることができます。

【本研究に参加することによる利益】

本研究に参加していただくことにより、少数例の検討ですが、糖尿病腎症に対して、抗血小板薬により、蛋白尿を減少させる効果があるという過去の報告があり、有効性が考えられます。

【本研究に参加することによる不利益、副作用】

本研究に参加していただくことによる不利益を挙げれば、抗血小板薬を内服することによる副作用として、血が止まりにくくなる可能性があります。抜歯などの手術の際や、怪我をした際には一時的に内服を中止することになります。重症な出血のために治療を要したときの費用は研究費で加入する補償保険でまかなわれます。

【人権、プライバシーの保護】

あなたの診療データの集計解析に際しては、個人識別情報（氏名、生年月日、住所）は分離しますので、外部にもれることはありません。但し、年齢、性別は解析に使用させていただきます。また、本研究の成果は、学会発表や学術雑誌等で公に発表されることがありますが、この場合も個人情報が明らかになることはありません。

【研究協力の任意性と撤回の自由】

この研究への協力の同意はあなたの自由意志で決めてください。強制いたしません。また、同意しなくても、あなたの不利益になるようなことはありません。一旦同意した場合でも、あなたが不利益を受けることなく、いつでも同意を取り消すことができ、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはありません。ただし、データは個人情報保護のため匿名化して管理いたしますので、同意を取り消した時すでに収集されているデータに関しては廃棄することができない場合があります。

【研究から生じる知的財産権の帰属】

本調査研究の結果として特許権などが生じる可能性があります、その権利は研究遂行者に属し、あなたはこの特許権などを持っているとすることができません。また、その特許権などをもととして経済的利益が生じる可能性があります、あなたはこれについても権利があるとは言えません。

【費用負担及び謝礼に関する事項】

本研究において投与される薬剤費は、研究費で支払われます。それ以外は通常の保険診療の範囲内で行われます。また、他に謝礼は特にありません。

【研究についての問い合わせ・連絡先】

もし、この調査に対して疑問がある場合や、不安なこと、もっと詳しく知りたいことなどがある場合には、下記の者まで、遠慮なく何でもおたずねください。

研究担当者

施設名：独立行政法人 国立病院機構

担当者名：

連絡先

住所：

電話番号：

研究責任者：

独立行政法人 国立病院機構 千葉東病院 内科

関 直人（せき なおと）

研究責任者連絡先：〒260-8712 千葉県千葉市中央区仁戸名町 673 番地

TEL：043-261-5171

FAX：043-268-2613

本研究の内容、患者様の同意説明文書、同意書、同意撤回書はいずれも国立病院機構の倫理委員会の審査を受け承認されています。ご協力お願い申し上げます。

同意文書

独立行政法人国立病院機構_____医療センター・病院

院長：_____殿

この度、私は国立病院機構共同臨床研究による EBM 推進のための大規模臨床研究事業「糖尿病腎症進展阻止のための抗血小板薬の効果の検討」について、別紙の説明文書に基づき十分な説明を受けましたので、研究に参加することに同意します（確認のため各項目毎にチェックしました）。また、本研究の適切さを保つために監査などが必要なときには、カルテの開示などを監査官に開示されることも同意します。

- 研究の目的について
- 研究の方法およびスケジュールについて
- 予想される効果と副作用について
- 人権、プライバシーの保護について
- 本調査に参加しない場合でも不利益を受けないこと
- 同意した場合でも随時これを撤回できること
- 知的財産所有権について
- 費用に関して

署名欄

同意日 平成 年 月 日

御本人氏名_____（署名）

説明医師

説明日 平成 年 月 日

独立行政法人国立病院機構_____医療センター・病院 _____科

職名 _____

医師名_____（署名または捺印）

同意撤回文書

独立行政法人国立病院機構_____医療センター・病院

院長：_____殿

この度、私は国立病院機構共同臨床研究による EBM 推進のための大規模臨床研究事業「糖尿病腎症進展阻止のための抗血小板薬の効果の検討」に参加することに同意しましたことを撤回します。

以上

署名欄

平成 年 月 日

氏名_____ (署名)

平成20—22年度

国立病院機構共同臨床研究による EBM 推進のための大規模臨床研究事業

喫煙者・肥満者における潜在的うつ状態と
その禁煙・減量指導に与える影響

*Impact of Latent Depressive State in Smoking and Obese
Japanese Patients on the Outcome of
Smoking Cessation and Weight Reduction Therapy
DiSO-J study*

研究プロトコール

作成日：2009年1月30日

0. 概要：

0-1 シェーマ

登録期間：2009年4月 — 2010年3月

追跡期間：2009年4月 — 2010年6月

評価項目：禁煙・減量達成成否

初診時SDSスコア/唾液コルチゾールと禁煙・減量達成成否との相関

禁煙・減量達成によるSDSスコア/唾液コルチゾール及び各種病態指標の変化

母集団：喫煙または肥満している患者

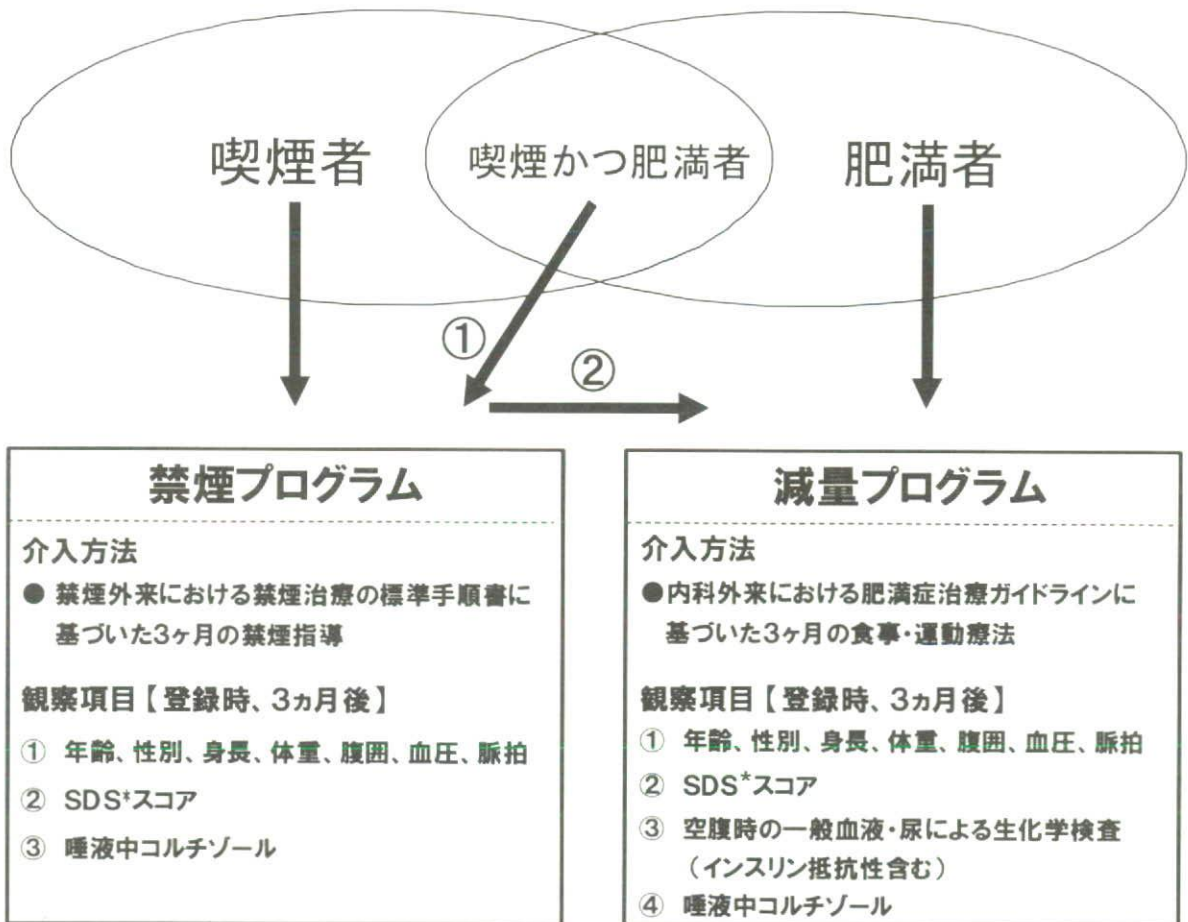
選択基準

1) 年齢：20歳以上80歳未満、性別：不問

2) ①または②の条件を満たす者

① 喫煙者：慢性ニコチン中毒と診断される禁煙外来初診患者（プリンクマン指数200以上、TDS 5点以上）

② 肥満者：過食が原因の肥満症患者（BMI 25以上、但し副腎異常などの二次的肥満症患者を除く）



* SDS: Self-rating depression scale (うつ病や神経症の診断に使われるテスト)

0-2目的

喫煙者（慢性ニコチン中毒患者）並びに過食による肥満症患者における、潜在的うつ/うつ状態及び心理的ストレス状態の実態を明らかにすると共に、これら心理的状態が禁煙・減量達成に及ぼす影響、あるいは逆に、禁煙・減量が潜在的うつ状態や脂質異常などの病態指標に及ぼす影響を明らかにすること。これにより、心理的ストレス、喫煙、肥満・脂質異常の相互作用を解明し、心血管リスク低下のための包括的な治療法を確立すること。

0-3 対象

全国の国立病院機構施設における禁煙外来、及び生活習慣に関連した内科外来（糖尿病外来、内分泌代謝外来、循環器外来など）患者で1）または2）の条件を満たす者。

年齢は20歳以上、80歳未満。性別は問わない

1）喫煙者：慢性ニコチン中毒と診断される禁煙外来初診患者（ブリンクマン指数200以上、TDS 5点以上）

2）肥満者：過食が原因の肥満症患者（BMI 25以上、但し副腎異常などの二次的肥満症患者を除く）

目標症例数 1）及び2） 各々300例 合計600例

0-4 治療

登録時

4-1選択基準に該当する患者がいれば、担当医師はインフォームドコンセント成立の上、同意を得られた症例について上記の観察項目を検査し評価する。喫煙/非肥満患者においては禁煙治療の標準手順書第3版(2008)に基づき3ヶ月の禁煙指導を、肥満/非喫煙者においては肥満症治療ガイドライン2006(日本肥満学会)に基づき、食事制限/運動による3ヶ月の減量指導を行う。喫煙かつ肥満患者においては原則として、まず禁煙プログラムを施行し、その後、引き続き減量プログラムを施行する。

登録3ヶ月後

禁煙・減量達成成否を確認すると共に、観察・検査項目データを収集する。登録時SDSスコア/唾液コルチゾールと①禁煙・減量達成成否、②観察・検査項目データもしくは③それらの禁煙・減量前後における変化との関連を解析する。禁煙・減量達成によるSDSスコア/唾液コルチゾールの変化についても解析する。アルファレベルは両側5%、信頼区間は両側95%信頼区間を用いる。

0-5 目標症例数と研究期間

目標症例数：1年間で禁煙プログラム 300例＋減量プログラム 300例＝合計 600例の登録を目標とする。

研究プロトコル作成(1年)＋登録期間(1年)＋追跡期間(登録終了後3ヶ月)＋解析期間(9ヶ月)
＝総研究期間(3年)

0-6 問い合わせ先:

研究内容、臨床的判断を要するもの:

研究責任者: 長谷川 浩二 (独) 国立病院機構京都医療センター 展開医療研究部長
〒612-8555 京都市伏見区深草向畑町1-1 代表 TEL: 075-641-9161
E-mail: koj@kuhp.kyoto-u.ac.jp Fax: 075-641-9252

禁煙プログラム事務局: 和田 啓道 (独) 国立病院機構京都医療センター 先端医療技術開発研究室長
E-mail: hwada@kuhp.kyoto-u.ac.jp Fax: 075-645-2781

減量プログラム事務局: 佐藤 哲子 (独) 国立病院機構京都医療センター 臨床代謝栄養研究室長
E-mail: nsato@kyotolan.hosp.go.jp Fax: 075-645-2781

登録センター: (財) 日本公定書協会 臨床研究データセンター 戸山分室
Japan Clinical Research Assist Center (JCRAC) 〒162-0052 新宿区戸山 1-21-3
TEL: 03-5287-5121 FAX: 03-5287-5126
E-mail: OOOO@jcrac.ac (研究専用アドレスを記載)

1. 目的:

喫煙者（慢性ニコチン中毒患者）並びに過食による肥満症患者における、潜在的うつ/うつ状態及び心理的ストレス状態の実態を明らかにすると共に、これらの心理的状態が禁煙・減量達成に及ぼす影響、あるいは逆に、禁煙・減量が潜在的うつ状態や脂質異常などの病態指標に及ぼす影響を明らかにすることにより、心理的ストレス、喫煙、肥満・脂質異常の相互作用を解明し、心血管リスク低下のための包括的な治療法を確立すること。

2. 背景と根拠

喫煙は本邦の死因の約3分の1を占める心血管疾患の主要な危険因子である。にもかかわらず本邦成人男性の喫煙率は43.3%と依然として高く国民の健康の維持・増進のために、より積極的な禁煙指導の必要性が指摘されている。また平成18年5月厚生労働省報告によれば、日本成人のメタボリックシンドローム及びその予備軍は合わせて有病者は約2700万人存在するとされている。厚生労働省の研究班報告（1995—2003年）によると、①喫煙習慣、②肥満、③運動不足のリスク要因全部が該当する人の医療費は、どれにも該当しない人の1.44倍と高く、不健康な生活習慣が医療費全体に与える影響は、4.5兆円規模になると推計されている。従って生活習慣改善により心血管疾患リスクを軽減していくことは医療経済的・社会的にも急務である。

糖尿病、高血圧などの生活習慣病において、うつを高頻度に伴うことが多数報告されている。うつ症状を有する割合は糖尿病患者において有意に高く、うつが重症になるほど血糖コントロールが不良であると報告されている（1）。高血圧とうつの関連性を指摘する報告も多く、Nakatsuらは高血圧患者の3割以上にうつ病及びうつ状態が伴うことを報告し、また収縮期高血圧患者4538名を対象とした試験において、うつを伴う高血圧患者では心不全の発症リスクが、うつのない高血圧患者に比べ2.5倍以上であったことが示されている（2）。またこれら生活習慣病の最も重篤な合併症である心血管疾患においてもうつ病と発症とその予後との強い関連が報告されている。Wiseらによるとうつ有病率は脳卒中患者では27%、冠動脈疾患患者では16~23%と述べており（3）、またShiotaniらは急性心筋梗塞患者の42%に抑うつ症状が併発していると報告している。さらにカナダの臨床研究において、心筋梗塞発症後、大うつ病を有する患者は、有しない患者に比べて6ヶ月後の心臓死亡率が5.7倍と極めて高かったとされている（4）。即ち、うつ状態は、糖尿病、高血圧、喫煙習慣とならんで、心血管イベントの独立した重要なリスクファクターである。

喫煙と過食/肥満は共に、うつ病と密接な関連を持つ行動的危険因子という側面を持つ。うつ病患者は禁煙成功率が低く、禁煙をすると肥満/脂質異常やうつ病が悪化することが報告されている。すなわち、喫煙、過食/肥満、うつ病は相互に悪循環を形成し、これらが重積することで心血管リスクが相乗的に上昇すると考えられる。従って、喫煙者の心血管リスクを正確に評価するためには、社会的ストレスに基づいた心理的・行動的危険因子（喫煙、過食、うつ病）を包括的にとらえる必要がある。しかしながら、我が国の喫煙者・肥満症患者における、うつ/うつ状態に関する実態、並びに禁煙・減量がうつ/うつ状態や脂質異常に及ぼす影響に関しては未だ報告が少ない。

研究責任者らはこれまで心血管リスク評価のための血中バイオマーカーの検索として、メタボリックシンドローム患者において、可溶性血管内皮増殖因子受容体2(sVEGFR-2)、small dense LDL-C（超悪玉コレステロール）（5）、酸化LDLの一つであるSAA-LDL（6）の上昇を報告してきた。また、喫煙・肥満と潜在的うつ状態の関連を検討するため、禁煙外来及び肥満症外来においてうつ状態のスクリーニングに有用なSDS（Self-rating depression scale）テストを施行した。その結果、喫煙者の57%がSDSスコア39点以上の潜在的うつ状態/うつ病・神経症であること、3ヶ月後の短期禁煙成功率が初診時SDSスコアに強く依存していることを見出した（7）。さらに肥満症患者においても56%がSDSスコア39点以上の潜在的うつ状態/うつ病・神経症であり、特に女性においてはSDSスコアとBMIに強い相関が認められること、減量前にSDSスコアが高い肥満女性では、減量成功率が有意に低いことを見出した（8）。

3. 研究仮説

喫煙者及び肥満者における潜在的うつ状態の存在は、禁煙・減量達成や脂質異常などの病態に影響を及ぼす。禁煙・減量達成もまた、うつ状態や脂質異常などの病態に影響を及ぼす。

4. 対象患者（選択基準、除外基準）

4-1 選択基準

全国の国立病院機構施設における禁煙外来、及び生活習慣に関連した内科外来（糖尿病外来、内分泌代謝外来、循環器外来など）患者で1）または2）の条件を満たす者。

年齢は20歳以上、80歳未満。性別は問わない

1）喫煙者：慢性ニコチン中毒と診断される禁煙外来初診患者（ブリンクマン指数200以上、TDS 5点以上）

2）肥満者：過食が原因の肥満症患者（BMI 25以上、但し副腎異常などの二次的肥満症患者を除く）

ただし、精神科、心療内科受診中の患者、抗うつ薬、抗精神薬内服中の患者は除外する。

喫煙者かつ肥満者においては、原則として禁煙プログラムを3ヶ月施行後、減量プログラムを行うこととするが、患者の希望により、減量プログラムを先に行うことも可能とする。

4-2 参考図書

日本禁煙科学会（編）禁煙指導・支援者のための禁煙科学（文光堂）

日本肥満学会（編）肥満症治療ガイドライン2006 日本肥満学会誌 第12巻（臨時増刊号）