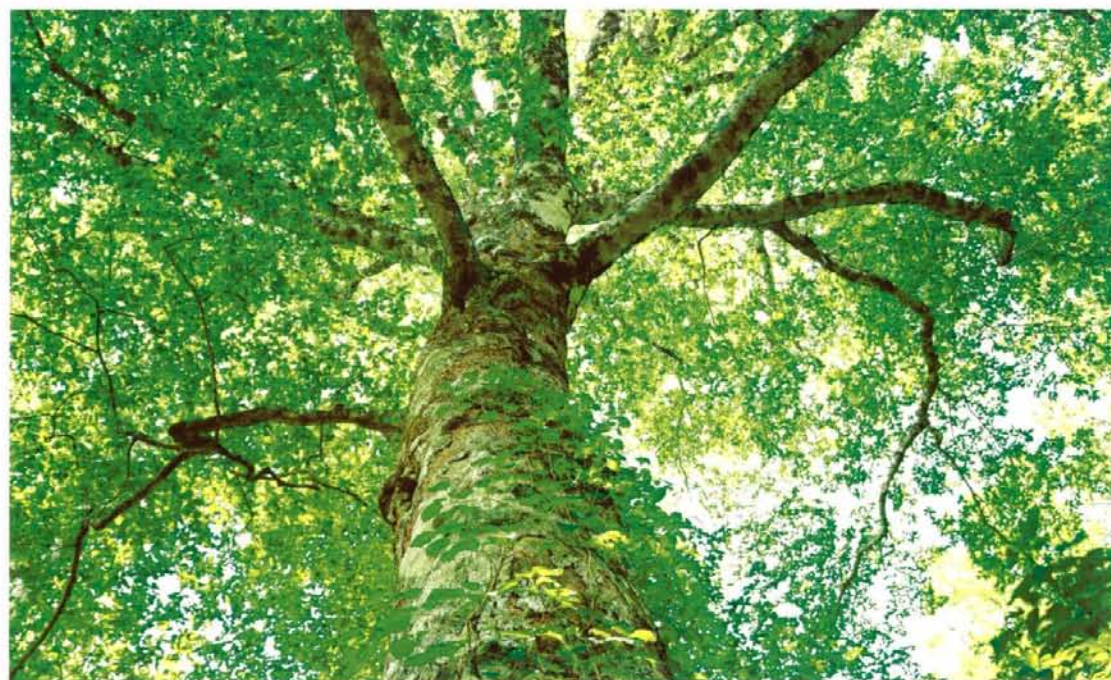


厚生労働科学研究費補助金
糖尿病戦略等研究事業

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18-20年度 総合研究報告書



研究代表者 **小林 正**

富山大学附属病院 病院長

平成21(2009)年3月

CONTENTS

1. 総合研究報告書

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	5
--	---

研究代表者：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 筑波大学附属病院 院長
門脇 孝 東京大学大学院医学系研究科 教授
榎野 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 教授

資料1	(集計グラフ)	17
-----	-----------	----

- * 患者背景
- * 既往歴
- * 患者情報 1年目
- * 目標値への非達成度 -1 (血圧)
- * 目標値への非達成度 -2 (血糖)
- * 目標値への非達成度 -3 (血清脂質)
- * 目標値への非達成度 -4 (抜粋 JDCPstudy)
- * 目標値への非達成度 -5 (比較 JDDM)
- * インスリン療法 (使用割合)
- * 経口血糖降下薬 (使用割合)
- * 降圧薬 (使用割合)
- * 抗高脂血症薬 (使用割合)
- * 抗血小板薬 (使用割合)

資料2 …………… (症例報告書 関係書類一式) …………… 25

- * 試験計画書
- * 患者説明文書および同意書
- * 初年度 症例報告書
- * 初年度 Q&A
- * DVD 一部 / ホームページ TOP
- * 2年目 症例報告書(1年後、2回目)
- * 年次共通アンケート類
 - 各種調査票
 - [
 - ・網膜症調査票
 - ・神経障害問診票
 - ・歯周病問診票
 - ・口腔検査報告書
 - ・食事調査票(BDHQ)
 - ・国際身体調査票(IPAQ)]
 - 質問用紙
 - 送付状

資料3 …………… (研究促進関係) …………… 89

- * ニュースレター No.1 (2007年 9月号)
- * ニュースレター No.2 (2008年 5月号)
- * ニュースレター No.3 (2008年 7月号)
- * ニュースレター No.4 (2008年12月号)

II. 研究成果の刊行に関する一覧表・抜刷 …………… 99

厚生労働科学研究費補助金（糖尿病戦略等研究事業）

総合研究報告書

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-糖尿病等-一般-003)

研究代表者：小林 正 富山大学附属病院 院長

分担研究者：堀田 鏡 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
糖尿病・代謝・内分泌内科 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 筑波大学附属病院 院長

門脇 孝 東京大学大学院医学系研究科
糖尿病・代謝内科 教授

槇野博史 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
腎・免疫・内分泌代謝内科学 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 歯周病学 教授

研究要旨

現在、日本での糖尿病患者の合併症に関する実態はまだ明確に把握されていない。本研究は糖尿病患者のデータベース構築を目標とし、これからの大規模前向きのコホート研究などの標準的なモデルになるように、4学会の専門家の総力をあげて、ベストとなるプロトコルを構築する。また、これには現在の日本での糖尿病の実態の調査、及び治療のあり方に十分な資料となるデータの収集を行なうことが重要になってくる。

対象となる患者は十分な検査が行なえる大学病院、基幹病院が主となるが、一部、糖尿病患者の多い診療所なども含み、また歯周病に関しては、歯科の存在する施設にも追跡をお願いすることになる。失明の原因となる網膜症の追跡には、一部眼底4方向の写真も含み、国際的にも通用するデータの収集を行なう。

データの伝達には紙ベースによる方法を用い、独立したプロトコル委員会の他、倫理委員会、エンドポイント判定委員会、評価委員会なども設置し、本研究から、糖尿病による失明、腎症、大血管合併症、歯周病などの実態の把握と治療法の妥当性、医療経済と患者 QOL についてのデータを収集し、合併症の抑制に対する厚生行政のあり方への指針と著療法のガイドラインへの基礎的データを供給する。

眼科、歯科などの検査においては、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し、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から説明していただくことにした。また、データベース作成にあたり、対象者の氏名及び対象者を決定しうる情報は収集せず、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。データの取り纏め、解析は株式会社シーボックで行う。

研究目的

糖尿病患者を対象とした5年間の historically prospective study 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を如何に抑制するかを、明らかにするために、掘って糖尿病治療のあり方の根拠となるデータを得、データベースを構築し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。必要性及び期待される成果については下記のとおりである。

- (1) 現在の糖尿病患者の合併症の実態を明らかにし、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供給する。
- (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、糖尿病の合併症の一次及び二次予防に対して、どのような治療が最も効果的であるかを明らかにすることにより、糖尿病治療の標準的治療となるガイドライン作成の基礎となるデータを提示する。
- (3) 各種治療の費用対効果から見た分析から、最も

効果的で患者の予後や生活の質の向上に寄与する治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に対する基礎データとする。

日本における糖尿病患者の合併症については Japan Diabetes Complication Study (JDACS)、久山町研究などが報告されているが、生活様式・習慣の変化や糖尿病治療の変化の見られる現在の日本の環境の下、実際に最近の治療の進歩と合併症の抑制に関する大規模な全国レベルの研究は乏しい。

実際の全国の種々の施設における異なった治療法によりどのように、腎症、網膜症、神経障害という細小血管障害から心血管障害、脳血管障害などの大血管障害にいたる合併症を抑制しているか、またこれらの患者の長期の追跡により糖尿病患者の死因調査も施行し、現在の日本における糖尿病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時必要である。特に、日本人の糖尿病網膜症などによる失明、歯周病の実態のデータなども乏しく大規模な日本におけるこのような研究は必要である。

研究方法

1. 研究等の対象及び実施場所

1) 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1型、2型糖尿病患者とする。

2) 登録する糖尿病患者 10,000 例を目標に登録する。

3) 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。

4) 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

2. 観察・検査項目

(1) 患者基本情報(試験開始時:必須)

- ① 施設名
- ② 施設 FAX 番号
- ③ 施設登録番号
- ④ 中央登録番号
- ⑤ 生年月(生年月日については月までとし、日は記入しない)
- ⑥ 性別
- ⑦ データ採取日
- ⑧ 糖尿病推定発症年月
- ⑨ 既往歴
- ⑩ 糖尿病家族歴
- ⑪ 飲酒
- ⑫ 喫煙
- ⑬ 身長
- ⑭ 既往最大体重
- ⑮ 既往最大体重時年齢
- ⑯ 糖尿病病型
- ⑰ 患者様への説明と研究への参加受諾(患者氏名および患者 ID はデータセンターには送付せず匿

名化)

(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) 網膜症指標

- ① 眼底写真*(両眼1眼ずつ、あるいはさらに1眼4方向を追加した眼底写真)
- ② 眼科医所見

実施年月日

- i. 視力・前眼部所見
- ii. 眼底所見
- iii. 眼科的処置

6) 神経障害指標

- 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*(爪楊枝または竹串使用)
- ⑤ CVR-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
- ④ インスリン療法
- ⑤ SMBG
- ⑥ 降圧薬
- ⑦ 抗高脂血症薬
- ⑧ 抗血小板薬
- ⑨ ARI
- ⑩ その他の薬剤

3. 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。

1) 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

2) 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。

3) 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か、神経因性潰瘍(neuropathic ulcer)などは入れる。

4) 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;

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

5) 歯 周 病

* 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深さ、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

4. 試験実地期間等

1) 登録期間

平成 19 年 6 月から平成 20 年 5 月末日の予定

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 24 年 10 月 31 日までを予定している。

5. 試験実施体制

1) 委員会

① データセンター 株式会社シーボック

② 倫理審査委員会

(社)日本糖尿病学会 倫理委員会

谷澤 幸生 委員長

③ 試験評価委員会

東京慈恵会医科大学

糖尿病・代謝・内分泌内科 田嶋 尚子 委員長

④ 進捗管理委員会

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

腎・免疫・内分泌代謝内科学

横野 博史 委員長

⑤ グループ統計家

青森県立保健大学健康科学部栄養学科

吉池 信男

⑥研究代表者 富山大学

副学長・病院長 小林 正

⑦事務局

富山大学医学部内科学1

事務局長 山崎 勝也

⑧糖尿病データベース構築委員およびワーキンググループ

*委員

小林 正、堀田 饒、岩本 安彦、田嶋 尚子、

山田 信博、門 脇 孝(日本糖尿病学会)

榎野 博史(日本腎臓学会)

北野 滋彦(日本糖尿病眼学会)

野口 俊英(日本歯周病学会)

吉池 信男(疫学専門特別顧問)

*ワーキンググループ

・腎 症 : 羽田 勝計、古家 大祐

・網 膜 症 : 山下 英俊、佐藤 幸裕

・神経障害 : 中村 二郎、安田 斉、馬場 正之

・大血管障害 : 山崎 義光、宇都宮一典

・食事療法 : 津田 謹輔

・運動療法 : 曾根 博仁

・疫 学 : 西村 理明

・歯周病学 : 稲垣 幸司

6. 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。

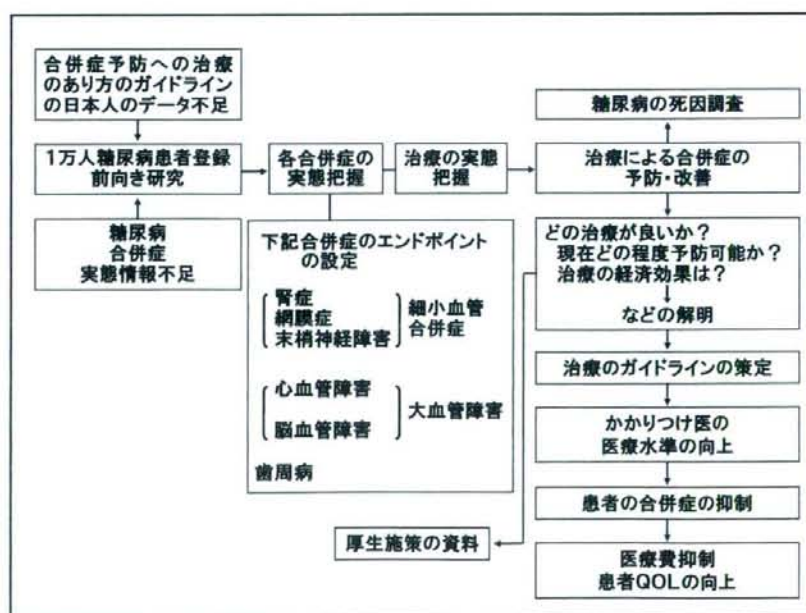
3) この研究に登録しなくとも患者に不利益の無いように研究者は注意する。

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しうる情報は収集しない。

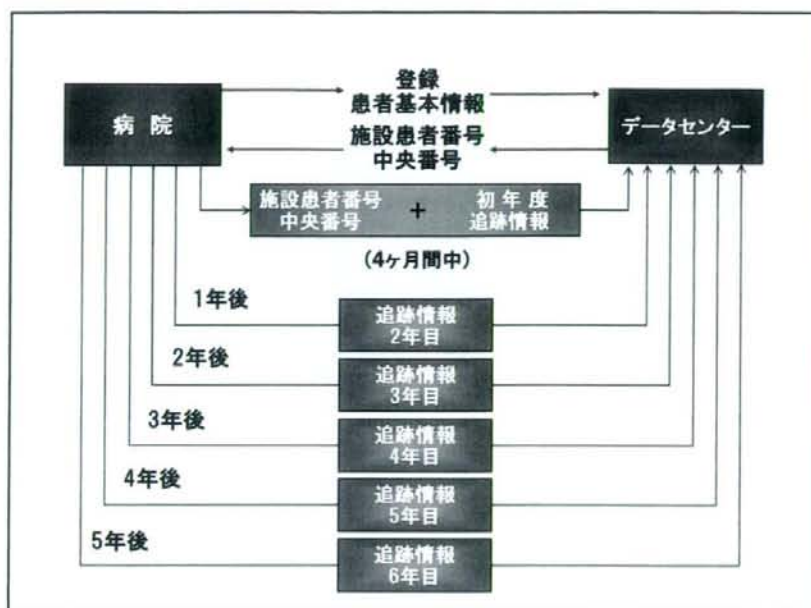
(b) データシートを完成後、症例番号はすべて本研究チームが作成する一連番号に変換し、データの匿名化を行い、それに基づきデータ入力を行う。(症例番号と一連番号の対照表は下記により厳重保管する)。

(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。



< 図1 > 研究の概要

〈 図2 〉 患者登録から追跡情報のデータセンターへの送付



研究結果

【18年度】

1. プロトコル・症例報告書・入力システム作成

1) 本研究を支援する事務局、倫理委員会、試験評価委員会、進捗管理委員会、効果安全性委員会、グループ統計家を決定した。

2) 糖尿病学会、腎臓学会の指導医あてに登録できる患者のアンケート調査を行なったところ12,000症例の登録が可能と判明した。

3) 追跡情報のあり方に関しては、事前アンケートの結果を考慮し、種々の意見を得これに沿って訂正・追加を繰り返し、他のこの種の疫学研究の入力項目の標準となるようプロトコル、症例報告書を完成させた。

・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。

・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、データを入力する。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ために案を講じた。

4) データを入力解析するためのプログラムを開発し、入力ソフトなども作成した。

【19年度】

1. 初年度登録開始

1) 本研究のプロトコルは糖尿病学会での倫理委員会を通過し、糖尿病学会、腎臓学会の指導医あてに実際に使用する報告書を送付し、実際にどれだけ登録が可能となるか再度アンケートをとったその結果、12,303症例の登録が可能との384施設からの返事を得た。

2) 担当医師の数が多く、kickoff meeting は、困難であるため、研究の目的や概要など、研究の趣旨が分かりやすいように研究報告書の記入に関する手引き(DVD)や促進に繋がるようホームページを作成した。

3) 学術講演会などで研究登録の説明会なども開き、6月下旬より実際に各施設において研究をスタートさせた。

4) データセンターは、症例報告書は届き次第、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て割付けナンバーを振る。また、データの記入漏れやエラー値があった場合はすぐに研究者へ連絡をし、得られたらデータを入力した。

5) 他の種々の疫学研究が行われており、また各施設においての倫理委員会の通過に3か月から半年と時間を要することが分かったため、当初の症例登録期間、平成19年9月までのところを最終的には平成20年5月末頃に延長することになり、できるだけ目標の一万症例近づけるため、ニュースレターやホームページなどにて促進案内、進捗情報などの発信をした。

6) 各施設での倫理委員会申請書の作成補助業務を行った。施設によって求められる申請書の様式や委員会が多様であり、当初は施設や参加医師に任せていたが、申請から実際開始されるまでは、幾日も月日を費やされ、開始される頃にはすでに登録期間が終了目前となる現状があった。参加施設も400近くとなり、これらに対応するにはかなりの時間を要したが、基本的には参加医師に申請書類を作成いただくことを原則とし、研究の細部まで事細かく説明が求められる施設に対しては、医師の業務の軽減を図る目的でも、補助業務を行った。

7) 倫理委員会を通過するまでに時間を要することから、登録期間をたびたび延長させ、登録を募った。

8) 昨年、データを入力解析するためのプログラムを開発し、入力ソフトなども作成したが、実際に開始し

てみての問題点があり、最低限押さえないければいけないポイントなどを再検討し、システムメンテナンスを行った。

例えば、網膜症の症状は検査やその結果を記入するのに時間がかかり、また費用が発生する場合があるので、単純網膜症・増殖前網膜症・増殖前網膜症これらの有、無、裏付け資料の見直し、担当医師の署名等である。

9) 施設や担当医師からの必須項目が測定できない等があり、下記の如く質問に対応した。

①機械・器具がない

・CVR-R → 未測定を可とする

・C128(C64はある) → なるべくC128にて対応をお願いしたが、C64でも可とし、その旨、付記する。

②保険適応外、施設や県の方針により、血液の脂質採取に制限がある

* 同時に3種類の脂質が採血できない。

→ 次回採取する。

→ 計算可能なものは解析時に出す。

* HDLとLDLの同時採血ができない。

→ 次回採取する。

* HDLかLDLの採血はどちらかを選ばなくてはいけない。

→ 採取可能のものだけを取る。

→ 解析時に算出して値を出す。

* 総コレステロールの採血ができない。

→ 採取可能のものだけを取る。

→ 解析時に算出して値を出す。

③施設では計れないため外注に出しているが、必要があるのか?

* 尿アルブミン/クレアチニン 比

→ この比率をみる必要性を専門家より説明

④眼科・歯科の協力が得られない

・理解が得られない。

・説明する時間がない。

・対価を求められる。

→ 協力が得られなければ、問診や最低限の情報のみ記載する。

このような質問を受けることによって、施設での糖尿病診療の現状も明らかにもなった。

- ・ 医師の日々の診療内容、施設の設備が種々多様である。
- ・ 検査の保険適応が県により多様である。

2. 初年度登録結果

平成19年12月現在では、当研究に参加している施設は384施設、仮登録は3,792症例、本登録は708症例であったため(図3)、糖尿病学会の理事会でも討議され、認定施設の参加が不可欠であるという意見が大半をしめたことにより、600施設ほどある認定施設の中で、まだ参加していない施設270施設あて参加協力を呼びかけたところ、平成20年2月26日現在、当研究に参加している施設は455施設になり、仮登録は4,245症例、本登録は1,589症例となった。

また、3月にはこの研究の必要性を再認識する必要もあるとの意見もあり、再度、糖尿病専門医あて3,600人に対し、研究参加を促したところ、100施設ほどからの新規参加回答があり、新たに追加症例が見込まれることとなり、目標の一万症例に近づけるように募集と催促を行った。

19年度では、最終的に約5,000症例の登録と見込まれる症例については13,000症例となったが、12月までに登録参加を示しつつ、登録が滞っている施設、仮登録から本登録までに至っていない施設に対しても頻りにコンタクトをとり、できるだけ症例が集まるように協力してもらえようをお願いをした。

【20年度】

1. 初年度登録～初年度臨床データ

1) H19年9月から引き続き、登録期間をH20年11月まで延長し、目標の1万症例に近付けるよう進捗情報や各検査の意義などについて専門家からの意見を交えニュースレターなどの発信を行った(図4)。

2) H20年11月末にて約7,500症例の仮登録があり、各委員の先生から解析するには十分な数であるとの意見に達したことにより仮登録を終了することとなった。

3) データの基本となる5,166の臨床基礎データに関しては、ほぼ期待した値を示し、偏ったグループの患者ではないことが示された。

4) 現在、H20年11月末にてデータを一旦取りまとめ約7,500症例中、5,166症例の基礎解析を行った。今後は、初年度の臨床データの未着の回収に努め

全症例の集計および解析を進め、学会等で報告を行っていく。

5) 5,116症例の解析データの結果は表3、4、5に示した(その他の臨床データは資料1を参考)。これらのデータは、JDCSの2,205人、UKPDSの2,015人NHANESの441人に比較しても、はるかに多く、6,000人でもこれらの研究の3倍もの多くを数える。年齢は本試験では62歳で他の研究とも比較的近く、罹病期間も11年とJDCSに近い。BMIもJDDMやJDCSに近いがやや高い。本研究のHbA1cは7.1%でJDCSの7.7%、UKPDSの7.9%、などより低く、JDDMの7.0%に近い。血圧では、本試験では129/75で、JDCSの132/77、JDDMの131/76、UKPDSの140/80より低い。本研究でのコレステロールは195mg/dlであり、JDCSの201mg/dl、JDDMの200mg/dl、UKPDSの205mg/dlより、コントロールされている状態である。本試験でのBMIでは24.7であり、JDDMの24.1、JDCSの23.1よりも高い値を示した。HDLでは本試験では58mg/dlであり、JDCSの56mg/dl、JDDMの54mg/dlよりやや高い。HbA1cが比較的良く、血圧もコントロールされ、脂質も良好である。しかし、BMIだけがやや高い値を示した。これらは大学病院、基幹病院の患者であり、比較的コントロールされている状態にあるものと考えられる。このような患者がどのように合併症が発症するか興味のあるところである。これより詳細な解析を行い、また5年間にこれらの値がどのように変化するかを観察することになる。

6) これらの症例の脱落がないように、随時ニュースレター等で周知し、確実にデータ報告していただけるよう随時リマインドを行った。また、夏までに仮登録したもので、初年度のデータの未着の症例については、現在FAX等でリマインドを行っているが、多くの施設では、特定検診などのデータについても多忙であり、4月には勤務医などの交代などもあるため回収には時間を要するものと思われる。

2. 2回目追跡情報の収集(1年後)

1) H20年6月下旬より、2回目(1年後)の追跡調査を行った。

2) 現在の進捗情報は、H21年3月11日現在で、1,141症例の報告数となっている。今後はイベント評価委員会を開き、イベント数を的確にデータを蓄積する方針で運営する予定である。

3) 2回目(1年後)の報告は1回目の症例報告が延滞気味であることから2回目の報告は、3ヶ月毎に3ヶ月分ずつ案内することとなった。

4) 報告されるペースはエンドポイントの発生があることから少々遅れ気味であるが、リマインドの頻度をあげる必要がある。

＜表1＞ 初年度 進捗状況

平成21年3月11日現在

登録実数	7,502
初年度 追跡実数	5,255
初年度 回収率	70%
中止届のあった症例	149
・仮登録中	114
・追跡中	35

＜表2＞ 2回目(1年後) 進捗状況

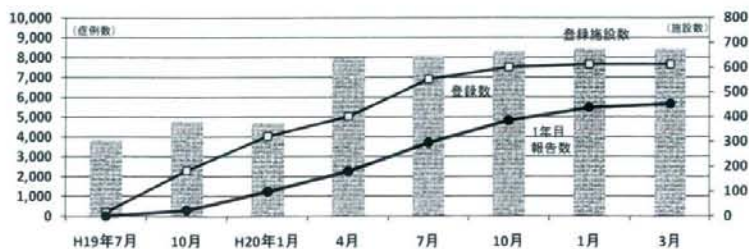
平成21年3月11日現在

2回目追跡情報	1,141
2回中止	36
エンドポイント発生 総数	494
<ul style="list-style-type: none"> ・連続2回アルブミン尿の出現 (66) ・連続2回顕性蛋白尿の出現 (20) ・血清クレアチニン値の2倍以上の上昇 (1) ・脳卒中・脳梗塞 (8) ・一過性脳虚血発作 (2) ・心血管再建術 (3) ・安定狭心症 (3) ・入院加療を要する重度の不安定狭心症 (4) ・ASO (2) ・下肢切断術 (1) ・単純・増殖前網膜症から増殖網膜症への進展 (4) ・硝子体手術 (1) ・光凝固 (9) ・歯周病 (370) 	

＜図3＞ 進捗状況(1)

H21年3月11日現在

	H19年		H20年					
	7月	10月	1月	4月	7月	10月	1月	3月
参加施設数	305	382	375	637	646	664	675	675
登録数	188	2,296	4,020	5,018	6,908	7,498	7,647	7,651
1年目報告数	0	298	1,239	2,252	3,704	4,808	5,466	5,656
達成率	2%	18%	33%	33%	45%	50%	50%	51%



< 図4 > 進捗状況(2)



< 表3 > 初年度 集計(1)

	全 体	男	女
症 例 数	5,166		
罹間期間	10.9 ± 9.1	11.3 ± 9.5	10.4 ± 8.3
性 別(男/女)	58.9% / 41.1%		
年 齢(歳)	62.0 ± 8.7	61.4 ± 8.2	62.8 ± 7.8
身 長(cm)	161.3 ± 9.1	166.7 ± 6.7	153.5 ± 5.7
既往最大体重(kg)	70.4 ± 13.4	74.6 ± 12.8	64.4 ± 11.9
既往最大体重時年齢(歳)	47.2 ± 13.0	46.3 ± 12.8	48.4 ± 13.2
糖尿病病型(2型/1型)	93.5% / 6.5%		
既往歴			
高血圧	59.5%	59.3%	59.6%
高脂血症	61.8%	56.1%	69.2%
心筋梗塞	4.5%	6.4%	1.8%
脳血管障害	6.4%	7.5%	4.8%
その他	27.6%	29.5%	25.0%
糖尿病家族歴(あり/なし)	52.0% / 48.0%	49.3% / 50.7%	55.9% / 44.1%
飲 酒(あり/なし)	37.7% / 62.3%	55.2% / 44.8%	12.7% / 87.3%
喫 煙(あり/なし)	35.4% / 64.6%	52.7% / 47.3%	10.9% / 89.1%

< 表4 > 初年度 集計(2)

	全 体	男	女
症 例 数	5,166		
BMI			
採取時	24.7 ± 5.1	24.5 ± 5.0	24.9 ± 5.3
最大体重時	27.0 ± 4.3	26.8 ± 3.9	27.4 ± 4.7
ウエスト周囲径	86.3 ± 12.3	87.1 ± 11.5	85.2 ± 13.4
血 圧			
収縮期血圧	129.3 ± 15.0	128.9 ± 14.5	129.8 ± 15.7
拡張期血圧	74.7 ± 9.9	75.5 ± 9.8	73.5 ± 10.0
血 糖	162.1 ± 61.4	165.7 ± 62.9	157.0 ± 59.0
空腹時血糖	136.8 ± 40.3	137.4 ± 40.7	135.8 ± 39.8
HbA1c	7.13 ± 2.3	7.11 ± 2.8	7.14 ± 1.29
LDL-コレステロール	112.7 ± 29.2	111 ± 30.1	115 ± 27.8
HDL-コレステロール	58.4 ± 18.4	55.5 ± 16.3	62.7 ± 20.4
総コレステロール	195.1 ± 34.0	191.2 ± 33.8	200.5 ± 33.5
空腹時トリグリセリド	124.1 ± 80.1	129.9 ± 86.1	115.7 ± 69.4
ARI(+/-)	3.4% / 96.6%	3.1% / 96.9%	3.7% / 96.3%
歯の本数	19.9 ± 9.6	20.2 ± 9.5	19.4 ± 9.6

〈表5〉日本および外国の主な糖尿病コホートにおける血清脂質・血圧・血糖の平均値の比較

	JDCP study (日本) (n=5,166)	JDCS (日本) (n=2,205)	JDDM (日本) (n=)	UKPDS (英国白人) (n=2,015)	NHANES (米国) (n=441)
年齢(歳)	62	59	63	62	59
糖尿病罹病期間(年)	11	11	n.d.	9	13
BMI(kg/m ²)	24.7	23.1	24.1	29.4	32.3
HbA1C(%)	7.1	7.7	7.0	7.9	7.8
血圧(mmHg)	129/75	132/77	131/76	140/80	135/72
総コレステロール(mg/dL)	195	201	200	206	209
トリグリセリド(mg/dL)	124	125	144	135	n.d.
HDL コレステロール(mg/dL)	58	56	54	43	n.d.

考 察

当初目的としていた1万症例は、インセンティブの無い中、CRC などの助けも無く、ニュースレターのみでのリマインドのみでは困難であり、仮登録で 7,000 症例が目的とらざるを得ない状況になった。各委員の先生から解析するには十分な数であるとの意見に達したことにより登録を終了することとなった。

これからは、この集まっている症例をいかにドロップアウトさせずに収集していくか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、まず、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必要がある。差し当たっては、平成20年11月末で締め切ったデータよりバックグラウンドとなるデータの集計を行ったので、これを平成21年5月にある糖尿病学会や、歯周病学会などで発表する予定である。

また、解析には現在出ている背景因子的な項目に基づく解析に加え、各合併症毎に詳細なデータ解析を各ワーキンググループで行う予定である。

今後は、登録期間の延長により、初年度の最も早い登録が平成19年6月下旬、最後が平成20年11月末となり、2回目(1年後)、3回目(2年後)の追跡情報報告が同時進行となる。このようなことから、各症例毎に催促をタイミング良く行わなくてはならないが、ニュースレターも定期的に発行し、全体の動きも分かるように、進捗情報や各検査の意義について専門家からの意見を交え、種々の発信や情報交換も引き続き行う予定である。

施設から送られてくるデータについては、記入漏れやミスがないかを引き続き目視と入力にてダブル

にも、集計用のデータ入力のみについても、ステップ毎に複数の人による確認が不可欠である。

データ報告については、日常診療の忙しい医師の時間的制約の中では期間内に思うように報告されない現状がある。リマインドが不可欠であり、リマインドすることにより徐々にデータは集まってきているが、期待するほど早くはなく、あらゆる手段でこれらのデータを回収することが重要となってくる。

しかし、この種の糖尿病患者のコホート研究の中では一番登録数も多く、JDCSの3倍にもなる。従って、これらの症例のデータを確実に収集することは、極めて重要であり、またエンドポイントにどの程度達する患者が見られるのか、その適切な確定も重要である。多くの大規模試験が行われているが、途中の脱落率も多い。これらを最小限にする必要があるが、そのためにはなるべく解析した結果をフィードバックし、研究に参加していること、学会の研究であるという自覚を感じる環境づくり、例えば学会評議員会での解析結果の共有や多くの症例のデータの提出者の表彰や、希望者に対して行っている当該施設のデータをエクセルで返還することなどが研究者に参加意識を持っていただくことになるものと思われる。

集積した症例のデータでは、比較的コントロールが良く、基幹病院の専門医の患者であることが伺われたが、このような患者から心筋梗塞が発症する頻度は少ないものと思われるが、果たしてそうであるのか、これからの追跡調査の結果に待ちたい。

結 論

5年間の糖尿病患者のデータの構築を実施し、一例一例から得られる臨床的データを解析することによ

り、日本の糖尿病治療のあり方の方向性を見出し、どのような治療、ケア、或いは医療体制が合併症の発症抑制に有効であるかを明らかにできるものと期待できる。また、専門医を中心とする医師による治療を受けている患者が主として登録されているが、そのような日本人糖尿病患者の合併症の実態が把握できるものと思われる。

本研究での最も重要なポイントは、いかに登録患者を確保するかであり、このためには専門医への本研究の趣旨の理解を願うこと、趣旨の徹底にあるものと思われ、現在この点に絞り、医師への呼びかけを工夫することが必要とされている。

当初目的としていた1万症例は、インセンティブの無い中、CRCなどの助けも無く、ニュースレターのみでのリマインドのみでは困難であり、仮登録として7,000症例が目的とならざるを得ない状況になった。

現在は、仮登録の7,000症例の患者の最初の臨床データを収集することが最も重要な問題であり、FAXでのリマインド、直接の電話、ニュースレターなどによる働きかけが必要であるが、学会全体としても全体にムードを挙げ、「学会の研究」という意識をかもし出すような試みが必要である。学術集会中にそのような催し物なども考える必要もあり、また各支部での責任者制度をとるなども一つの方法である。限られた資源と限られたマンパワーではこれらを十分遂行することは困難であるものと考えられる。

一方、収集されたデータでは、大学病院や基幹病院の糖尿病専門医の努力による比較的良好なコントロールされた症例であることが判明し、これらがどのように合併症が抑制されるかをエンドポイントに達した症例を中心に解析していくことになるが、これらの症例のデータを如何に確実に把握するかが、これからの重要なポイントとなる。

また、最終的な目的であり、また求められる成果は、下記の6点であるが、これらが実現できるよう、あらゆる努力をしなければならない。

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。

健康危険情報

特記事項なし

研究発表

- 1) 小林 正、山崎勝也、松岡靖子、今井華夏：7. トピックス 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. 分子糖尿病学の進歩 2008、175-183、2008.
- 2) 小林 正、山崎勝也、松岡靖子、今井華夏：糖尿病データベースの構築. Diabetes Journal、36(2)、60-65 2008.

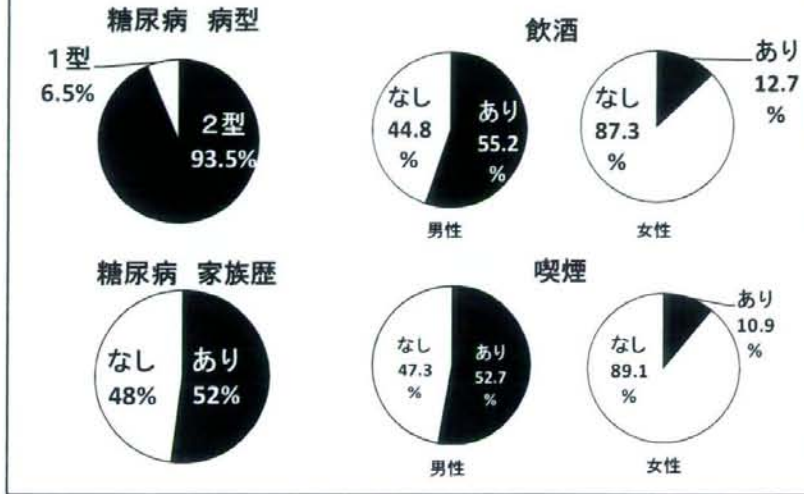
知的財産権の出願・登録状況

特記事項なし

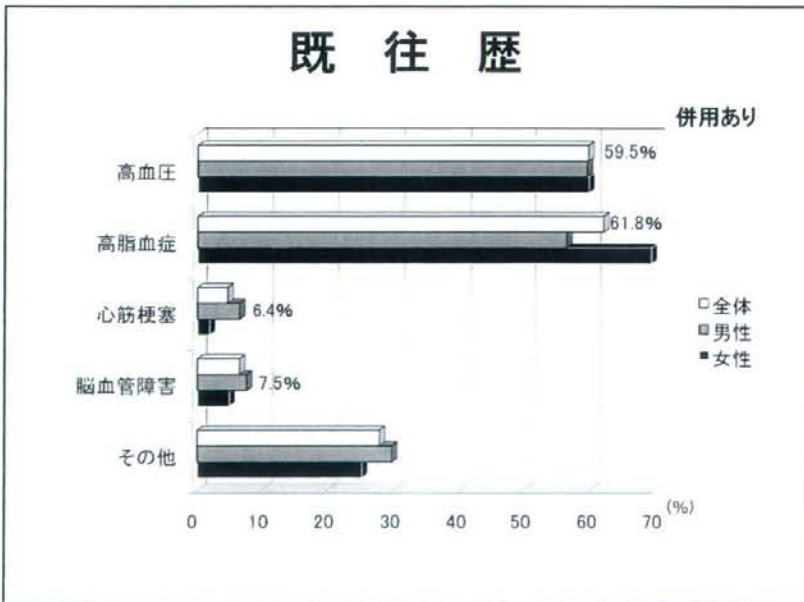
JDCP study

～集計グラフ～

患者背景

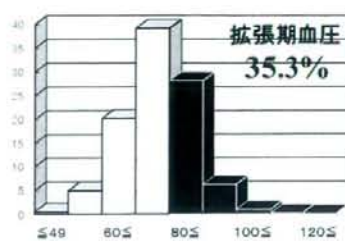
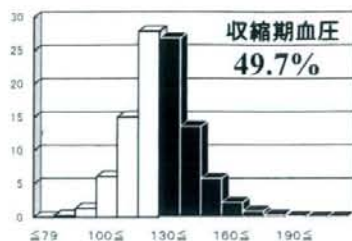


既往歴



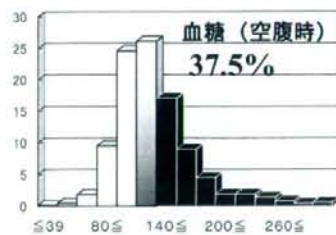
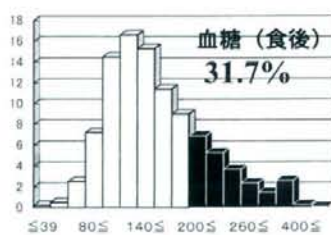
目標値への非達成度 - 1

血 圧

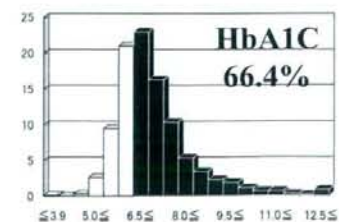


目標値への非達成度 - 2

血 糖

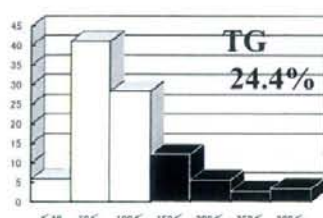
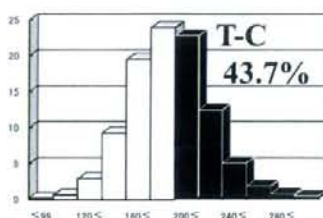
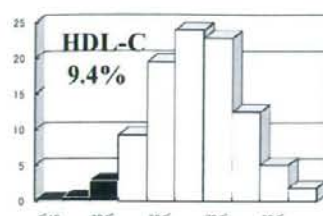
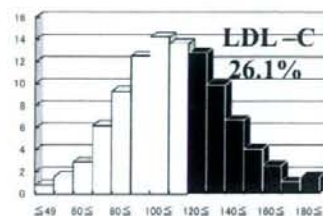


※130以上のデータが無い為、140以上とする



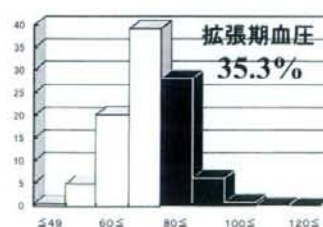
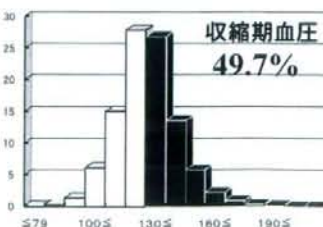
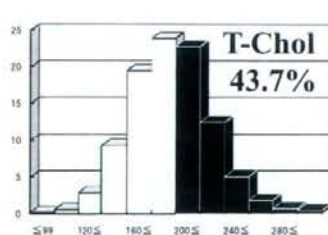
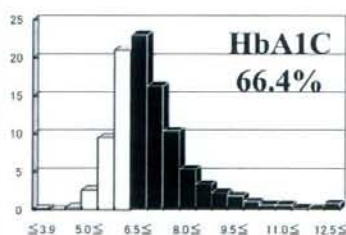
目標値への非達成度 - 3

血清脂質

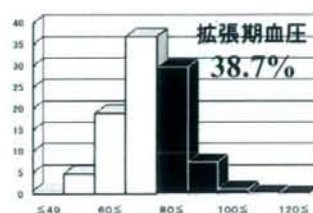
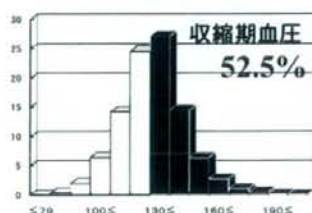
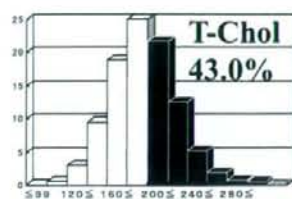
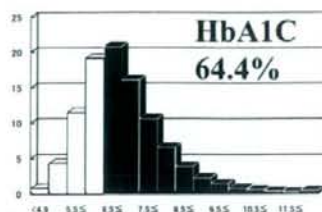


目標値への非達成度 - 4

JDCP study



目標値への非達成度 - 5 JDDM

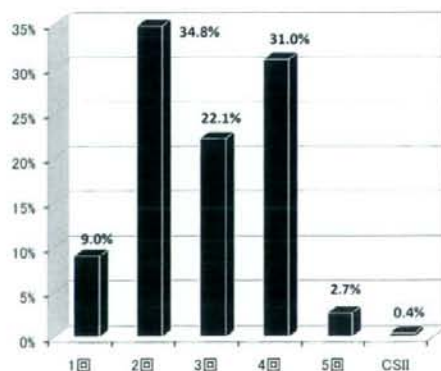


インスリン療法

使用



回/日



単位:U

全体	26.5 ± 16.4
男性	26.7 ± 17.0
女性	26.3 ± 15.7