

- ・選択基準を満たす参加者を5名前後登録できる見込みがある

次に、拠点施設はかかりつけ医に本研究の内容等を説明し、研究参加の意思を文書で確認する。意思確認に際しては clinical research coordinator (CRC) が業務を補助する。意思確認後、CRC は拠点施設及びデータセンターにかかりつけ医のリストを送付する。

#### (5) 参加者の登録 (2008年4月～9月)

かかりつけ医は、適格性を満たすと考えられる患者から研究参加に対する同意を文書で取得した後、5名以上の参加者をデータセンターに仮登録する。同意取得及びデータセンターへの仮登録に際しては、CRC が業務を補助する。

ただし、尿蛋白及び血清クレアチニンの測定が1回のみで、「尿蛋白陽性または糸球体濾過量 (GFR) が  $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 未満の状態が3ヶ月以上続く」というCKDの診断基準を確定できない場合は、患者を候補者とし、90日以上が経過した後再度検査して選択基準を満たすことを確認したのち、データセンターへ仮登録する。

データセンターは、仮登録された参加者の適格性を確認した後に本登録する。参加者の適格性が確認できない場合には、その旨をかかりつけ医に連絡する。

参加者数は各群1250名、合計2500名を目標とし、参加者数が目標に達した時点で登録を終了する。2008年9月までに参加者数が目標に達しない場合は、2008年10月に調査開始後も参加者の登録を継続する。

#### (6) ランダム化

研究グループ統計家は各地区医師会 (クラスター) を2008年9月に介入A群または介入B群のいずれかにランダムに割付ける。割付けに際しては、地区ブロックを層とする。同一の地区医師会に所属する医師及び参加者は、すべて同じ診療群に割付けられる。本研究に参加する医師は、割付けられた診療方法を変更しないこととする。

#### (7) 参加者の診療 (2008年10月～2012年3月)

かかりつけ医は、CKD診療ガイドに従って参加者を診療し、参加者が紹介基準に該当した場合は、腎臓専門医に紹介する。紹介後は、腎臓専門医あるいはかかりつけ医及び腎臓専門医の両者が参加者を診療する。CKDの診療目標、腎臓専門医への紹介基準は両群とも同一とする。

介入A群に割付けられた医師会に属するかかりつけ医は、CKD診療ガイドに従って参加者を診療する。

介入B群に割付けられた医師会に属するかかりつけ医は、CKD診療ガイドに従って参加者を診療する際に、診療目標達成支援ITシステム・受診促進支援センター・栄養ケアステーションの支援を受ける。

#### (8) サブコホート調査

一部の参加者を対象として、サブコホート調査を実施する。

## 6.2 研究デザインの設定根拠

本研究では、参加者の受診継続率、かかりつけ医と腎臓専門医との連携達成率、CKDのステージ進行率に対する介入の効果を評価する。参加者の診療方法はCKD診療ガイドに従うこととし、介入B群では診療目標達成支援ITシステム・受診促進支援センター・栄養ケアステーションの支援を追加する。

臨床試験によって試験治療の効果を評価しようとする場合は、個々の参加者に被験治療と対照治療をランダムに割付けるのが一般的である。しかし本研究で検証するのは、受診促進支援、栄養ケアステーションによる生活・食事指導等の支援の有無による受診継続率、連携達成率などの効果の差である。これらの支援の実施や効果の測定は個人単位よりも地域単位で行うことが実際的であるため、医師会を単位としたクラスターランダム化による割り付けを実施することとした。

クラスターランダム化比較試験の最大の問題点は、ランダム化後に参加者を選択した場合に生ずるバイアス（post-randomization selection bias）である。本研究ではこうしたバイアスが可能な限り生じないように、参加者の登録後にランダム化を図ることとした。なお、参加者の登録が目標に達しない場合は、割付け後も参加者登録を継続するが、割付け後に登録される参加者の割合は小さいと推定した。

## 7. 参加者の選択・除外基準、同意撤回および研究からの脱落

### 7.1 選択基準

かかりつけ医に通院している患者で、以下の条件を満たす患者を本研究の対象とする（CKDのステージ分類については表1を参照）。

- ・同意取得時の年齢が40歳以上75歳未満の患者
  - ・CKDのステージが1, 2, 4, 5のいずれかに相当する患者
  - ・CKDステージ3の場合は蛋白尿を有し、かつ糖尿病または高血圧を有する患者
- なお、登録時点でかかりつけ医と腎臓専門医が併診している患者も対象としてよい。

表1. CKDのステージ分類

病期 ステージ	重症度の説明	進行度による分類 GFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )
	ハイリスク群	≥ 90 (CKDのリスクファクターを有する状態で)
1	腎障害は存在するが、GFRは正常または亢進	≥ 90
2	腎障害が存在し、GFR軽度低下	60～89
3	GFR中等度低下	30～59
4	GFR高度低下	15～29
5	腎不全	< 15

透析患者（血液透析、腹膜透析）の場合にはD、移植患者の場合にはTをつける。

CKD = chronic kidney disease, GFR = glomerular filtration rate.

## 7.2 除外基準

たとえ選択基準に適合しても、以下のいずれかに該当する患者は本研究の対象としない。

- ・透析患者
- ・本研究に参加する腎臓専門医のみで CKD の治療を受けており、かかりつけ医には通院していない患者
- ・本研究に参加するかかりつけ医・腎臓専門医以外で CKD の治療を受けている患者

## 7.3 同意撤回および研究からの脱落

### 7.3.1 同意撤回

参加者はいつでもこの研究への参加を取りやめ、または参加の同意を撤回することができる。

### 7.3.2 参加者の脱落

下記の状態が発生した参加者は、研究からの脱落として扱う。データセンターは、その参加者の脱落が判明した日と、その理由を記録・保管する。

- 1) 研究中に参加者の不適格が判明した場合
- 2) 研究対象地域外へ転居し通院不能な場合
- 3) 参加者が死亡した場合
- 4) かかりつけ医が参加者の研究継続を困難と判断した場合
- 5) 研究代表者が、参加者の研究継続を困難と判断した場合

### 7.3.3 かかりつけ医の脱落

下記の状態が発生したかかりつけ医は、研究からの脱落として扱う。

- 1) かかりつけ医が研究参加を取り消したい旨を申し出た場合
- 2) かかりつけ医が研究実施計画書から継続して逸脱し、改善されない場合
- 3) 研究代表者が、かかりつけ医の研究参加の継続が困難と判断した場合

## 8. 慢性腎臓病に対する診療

### 8.1 診療目標

参加者はCKD診療ガイドに従って診療を受ける。全参加者に共通するCKD診療目標の概略を表2に示す。

表2. CKD診療目標の概略

CKD ステージ	生活習慣 改善	食事指導	血圧管理	血糖管理	脂質管理	貧血管理
1	禁煙 BMI<25	高血圧があれば 減塩 6g/日未満	130/80 mmHg 未満	HbA <sub>1c</sub> 6.5%未満	LDL-C 120mg/dL 未満	腎性貧血以外 の原因検索
2	禁煙 BMI<25	高血圧があれば 減塩 6g/日未満	130/80 mmHg 未満	HbA <sub>1c</sub> 6.5%未満	LDL-C 120mg/dL 未満	腎性貧血以外 の原因検索
3	禁煙 BMI<25	減塩 6g/日未満 たんぱく質制限 0.6~0.8 g/kg/日	130/80 mmHg 未満	HbA <sub>1c</sub> 6.5%未満	LDL-C 120mg/dL 未満	Hb 10g/dL 以上 12 g/dL 未満
4	禁煙 BMI<25	減塩 6g/日未満 たんぱく質制限 0.6~0.8 g/kg/日 高K血症あればK制限	130/80 mmHg 未満	HbA <sub>1c</sub> 6.5%未満	LDL-C 120mg/dL 未満	Hb 10g/dL 以上 12 g/dL 未満
5	禁煙 BMI<25	減塩 6g/日未満 たんぱく質制限 0.6~0.8 g/kg/日 高K血症あればK制限	130/80 mmHg 未満	HbA <sub>1c</sub> 6.5%未満	LDL-C 120mg/dL 未満	Hb 10g/dL 以上 12 g/dL 未満
備考			尿蛋白・尿ク レアチニン 比 1 以上は 125/75 mmHg 未満			

CKD = chronic kidney disease, BMI = body mass index, HbA<sub>1c</sub> = hemoglobin A<sub>1c</sub>,

LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol, Hb = hemoglobin

### CKD 診療目標

- ・ かかりつけ医への受診は原則月1回とする（全ステージ）。
- ・ 禁煙指導を行う（全ステージ）。
- ・ 肥満の是正に努める（全ステージ）。
- ・ 塩分制限は6g/日未満を目標に指導する（全ステージ）。
- ・ たんぱく質制限は0.6~0.8g/kg体重/日を目標に指導する（ステージ3以上）。
- ・ 血圧管理：130/80 mmHg 未満を目標とする。尿蛋白・尿クレアチニン比1以上の場合は125/75 mmHg 未満を目標とする。原則として、降圧薬はアンジオテンシン変換酵素阻害薬またはアンジオテンシン受容体拮抗薬を使用し、両者の併用も可とする。必要に応じて他の降圧薬を併用する（全ステージ）。
- ・ 血糖管理：糖尿病性腎症ではHbA<sub>1c</sub> 6.5%未満を目標とする（全ステージ）。
- ・ 脂質管理：LDL コレステロール 120 mg/dL 未満を目標とする。治療には HMG-CoA

還元酵素阻害薬（スタチン）を使用する（全ステージ）。

- ・貧血管理：腎性貧血の治療目標を Hb 10 g/dL 以上 12 g/dL 未満とし、治療にはエリスロポエチン製剤、鉄剤投与を検討する（ステージ3以上）。

#### かかりつけ医から腎臓専門医への紹介基準

以下の4項目のいずれかに参加者が該当した場合、かかりつけ医はその参加者を腎臓専門医に紹介する。紹介後は、かかりつけ医及び腎臓専門医の両者が参加者を診療する。

- ・尿蛋白・尿クレアチニン比 0.5 以上または 2+以上の蛋白尿
- ・推算GFR (eGFR)  $< 50 \text{ mL/min/1.73m}^2$
- ・蛋白尿及び血尿がともに陽性 (1+以上)
- ・その他、かかりつけ医が必要と認めた場合

推算 GFR の式は以下の計算式を用いる

$$\text{eGFR}(\text{mL/min/1.73 m}^2) = 194 \times \text{Age}^{-0.287} \times \text{Cre}^{-1.094} \quad (\text{女性はこれに} \times 0.739)$$

上記のいずれにも該当しない場合は、かかりつけ医が生活習慣・血糖・血圧等を管理しながら腎臓病の経過を観察し、参加者が紹介基準に達した時点で腎臓専門医に紹介する。

## 8.2 介入A群

介入 A 群では、CKD 診療ガイドに従って診療を行う。

## 8.3 介入B群

介入 B 群では、CKD 診療ガイドに従って診療を行うとともに、以下のサービスが追加される。

- ・診療目標達成支援 IT システム
- ・受診促進支援センターによるサービス
- ・栄養ケアステーションによるサービス

### 8.3.1 診療目標達成支援ITシステム

診療目標達成支援 IT システムは、データセンターに蓄積されたデータを基にして、以下の業務を行う。

- ・CKD 診療目標の実施率・達成率の計算と、かかりつけ医への結果報告
- ・来院予定者のリスト作成(かかりつけ医からデータセンターに送付される受診日と次回来院予定日に基づいて作成)
- ・次回来院時に必要な検査・診療内容のリスト作成
- ・予定通りに受診しなかった参加者のリスト作成
- ・生活・食事指導を受ける参加者のリスト作成
- ・腎臓専門医への紹介基準を満たす参加者のリスト作成
- ・かかりつけ医、腎臓専門医、管理栄養士間でのデータ共有を目的としたシステム作成

### 8.3.2 受診促進支援センター

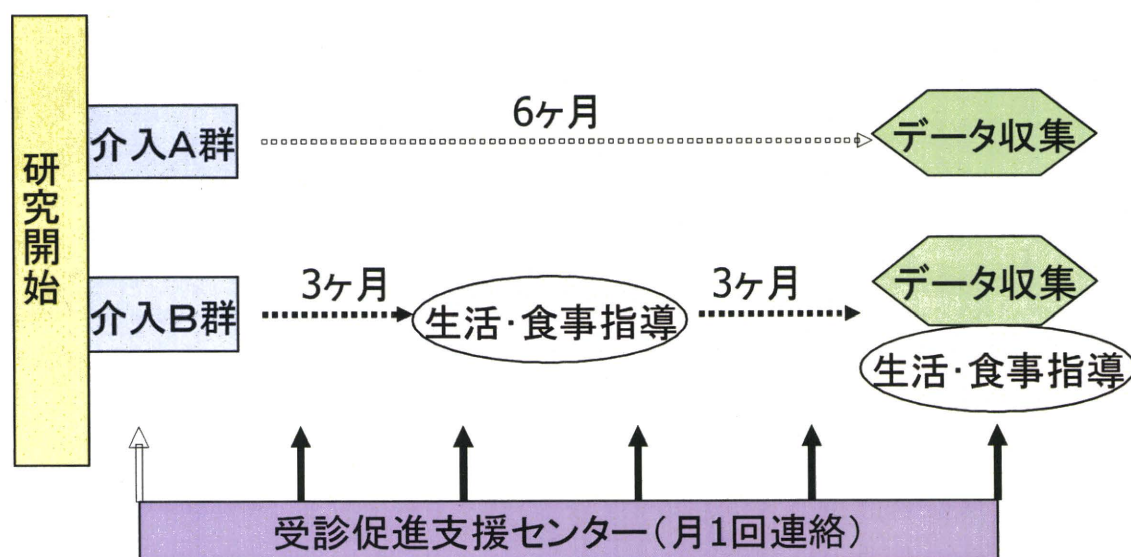
受診促進支援センターは「診療目標達成支援 IT システム」によって作成されたリストに基づいて、診察日、必要な検査・診療内容、生活・食事指導の予定を把握し、毎月郵便により参加者と連絡をとる。2 ヶ月以上来院しなかった参加者に対しては、郵便・電話・メール等によって受診を促し、受診中断の回避に努める。さらに、腎臓専門医への紹介基準を満たす参加者リストをかかりつけ医及び CRC に送付し、CRC が腎臓専門医への紹介を促進する。

### 8.3.3 栄養ケアステーション

かかりつけ医は、診察結果に基づいて各参加者に対する生活・食事指導の内容を具体的に設定し、参加者に説明するとともに、生活・食事指導の内容を栄養ケアステーションに電話・FAX 等で通知する。なお、診療目標達成支援 IT システムから CKD 診療目標の実施率・達成率がかかりつけ医及び管理栄養士に伝えられる。

栄養ケアステーションの管理栄養士は、かかりつけ医の設定した指導内容に基づき、以下の支援を行う。管理栄養士の指導内容は研修によって標準化を図る。

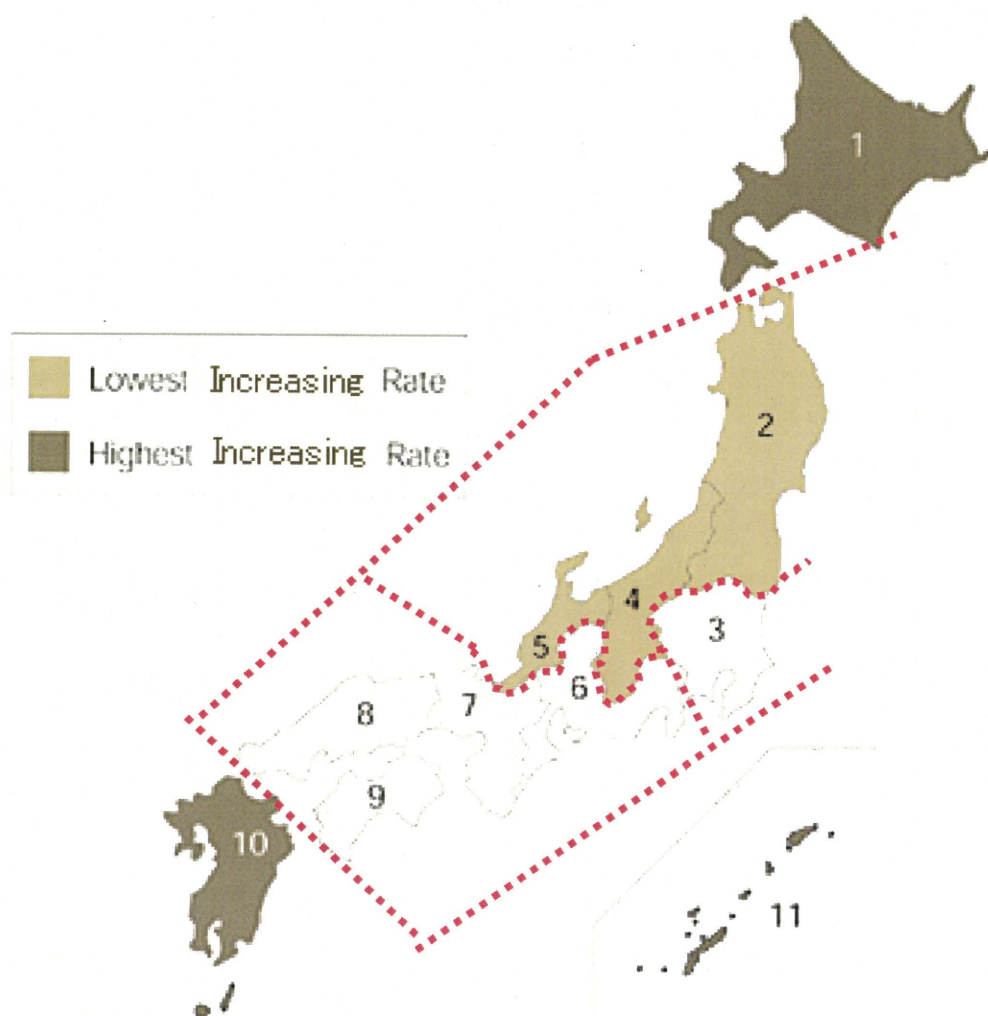
- ・ 参加者に対する継続的個別生活・食事指導を面談または電話で3ヶ月ごとに継続する。また、参加者からの聞き取り及び食事記録から、塩分摂取量、蛋白摂取量を評価し、生活・食事指導達成度の指標とする。
- ・ 3 ヶ月ごとに生活・食事指導の達成度を参加者及びかかりつけ医にフィードバックし、達成度の向上を促す。
- ・ 生活・食事指導の際に、診療目標達成支援 IT システムに入力された検査データや実施率、達成度の内容・意義を参加者に説明し、あわせて禁煙などの生活指導を行う。



## 8.4 割付の設定

研究グループ統計家は、地区医師会をクラスターとして、介入 A 群または介入 B 群をランダムに割付ける。同一の地区医師会に所属する医師とその診療を受ける参加者は、すべて同じ群に割付けられる。割付は全国の透析導入患者の増加率を考慮して全国を下記の 4 ブロックに分け (Usami et al. JAMA 2000;284:2622-2624 を改変), 地区ブロックを層とし実施する。

第 1 ブロック	1+10+11 の地域
第 2 ブロック	2+4+5 の地域
第 3 ブロック	3 の地域
第 4 ブロック	6+7+8+9 の地域



全国の透析導入者増加率マップ

Usami T et al. JAMA 2000 284(20)2622-2624 より改変

## 9. 観察・評価スケジュール

### 9.1 登録時に調査する項目

かかりつけ医は参加者を登録する際に、以下の項目を調査・測定する。

- ・ 登録日
- ・ 性別・年齢
- ・ 喫煙の有無
- ・ 身長
- ・ 体重
- ・ 来院時血圧
- ・ 血清クレアチニン
- ・ eGFR
- ・ 随時尿の蛋白定性
- ・ 随時尿の蛋白定量，クレアチニン定量

### 9.2 研究開始時に調査する項目

かかりつけ医は参加者に対する研究を開始する時に、以下の項目を調査・測定し、CRCがそのデータを収集する。

- ・ 調査開始日
- ・ 性別・年齢
- ・ 糖尿病の有無
- ・ 病歴（既往歴，家族歴，糖尿病以外の合併症の有無）
- ・ 併用薬
- ・ 喫煙の有無
- ・ 身長
- ・ 体重
- ・ 腹囲
- ・ 来院時血圧
- ・ 血清クレアチニン，BUN，カリウム，ヘモグロビン量，HDL コレステロール，総コレステロール，中性脂肪，尿酸，総蛋白，アルブミン（空腹時採血）
- ・ 空腹時血糖，HbA<sub>1c</sub>（糖尿病患者のみ）
- ・ eGFR
- ・ 随時尿の蛋白定性，潜血定性
- ・ 随時尿の蛋白定量，クレアチニン定量



### 9.3 来院時に調査する項目

かかりつけ医への参加者の来院は原則として1ヶ月に一度とし、かかりつけ医は参加者の来院時に血圧測定を行う。参加者の来院時に調査・測定する項目とスケジュールを表3に示す。

表3. かかりつけ医での参加者の調査・測定スケジュール\*

	登録時	開始時	1ヶ月後	2ヶ月後	3ヶ月後	4ヶ月後	5ヶ月後	6ヶ月後
来院†	○	○	○	○	○	○	○	○
身長	○	○						
体重	○	○						○
腹囲		○						○
喫煙の有無		○						○
来院時の血圧	○	○	○	○	○	○	○	○
家庭血圧の測定状況		○	○	○	○	○	○	○
臨床検査‡		○						○
空腹時血糖, HbA <sub>1c</sub> §		○						○
eGFR	○	○						○
随時尿の蛋白定性・ 潜血定性	○	○						○
随時尿の蛋白定量・ クレアチニン定量	○	○						○
併用薬		○						○

\*7ヶ月日以降は、この調査・測定スケジュールの1ヶ月日以降の部分を繰り返す。

†原則として1ヶ月に一度

‡血清クレアチニン, BUN, カリウム, Hb, HDL-C, TC, TG, 尿酸, 総蛋白, アルブミン (空腹時採血)

§糖尿病患者のみ測定

||登録時は尿蛋白定性のみでよい。

#### 9.4 定期的な調査項目（1ヶ月ごと）

介入 B 群に割付けられた場合、かかりつけ医は参加者の来院状況を受診促進支援センターに FAX または郵送で連絡する（介入 A 群では連絡不要）。

#### 9.5 定期的な調査項目（3ヶ月ごと）

介入 B 群に割付けられた場合、管理栄養士は CKD 管理ノートに食事内容の評価を記入する（介入 A 群では調査不要）。

#### 9.6 定期的な調査項目（6ヶ月ごと）

介入 A 群，介入 B 群とも，CRC は 6 ヶ月ごとに下記項目をかかりつけ医で調査する。

- ・ 体重
- ・ 腹囲
- ・ 喫煙の有無
- ・ 毎月の来院時血圧
- ・ 毎月の家庭血圧の測定状況
- ・ 血清クレアチニン，BUN，カリウム，ヘモグロビン量，HDL コレステロール，総コレステロール，中性脂肪，尿酸，総蛋白，アルブミン（空腹時採血）
- ・ 空腹時血糖，HbA<sub>1c</sub>（糖尿病患者のみ）
- ・ eGFR
- ・ 随時尿の蛋白定性，潜血定性
- ・ 随時尿の蛋白定量，クレアチニン定量
- ・ 併用薬
- ・ 6ヶ月以上の通院中断なく受診を継続した参加者数
- ・ 紹介基準に従って腎臓専門医へ紹介した参加者数，腎臓専門医より逆紹介された参加者数
- ・ 透析導入発症者数
- ・ 心血管イベントの発症数

#### 9.7 データの収集

かかりつけ医は参加者に「CKD 管理ノート」を配布する。参加者は家庭で測定した血圧の値を「CKD 管理ノート」に記入し，その複写をかかりつけ医が保管する。あわせて，かかりつけ医は参加者の来院時に調査した項目及び指導内容を「CKD 管理ノート」に記入し，複写を保管する。

管理栄養士は，食事内容から計算した蛋白摂取量・塩分摂取量，生活・食事指導の内容を「CKD 管理ノート」に記入し，その複写をかかりつけ医が保管する。

腎臓専門医が測定したデータは，腎臓専門医が「CKD 管理ノート」に記入し，参加者が「CKD 管理ノート」の内容を示すことによって，かかりつけ医にフィードバックする

(注：かかりつけ医と腎臓専門医の両者が同一の検査を実施した場合は、かかりつけ医のデータを採用する)。

CRCはデータセンターの支援下でかかりつけ医を訪問し、6ヶ月に一度の間隔で「CKD管理ノート」の複写および診療録から、かかりつけ医・腎臓専門医・管理栄養士が収集したデータを入力し、データセンターに蓄積する(収集するデータは9.2及び9.6を参照)。

なお、かかりつけ医が参加者を腎臓専門医に紹介した場合は、CRCは以下の情報をおかかりつけ医から収集する。

- ・腎臓専門医の受診の有無と受診日
- ・紹介先の施設名及び主治医名

腎臓専門医は、かかりつけ医から紹介を受けた参加者が来院した日を「CKD管理ノート」に記入する。

透析を導入した場合、心血管疾患が発症した場合、腎臓専門医は以下の情報をおかかりつけ医にフィードバックし、CRCはその情報をおかかりつけ医から収集する。腎臓専門医が下記データをおかかりつけ医に6ヶ月以内にフィードバックしない場合は、CRCがデータセンターを介して腎臓専門医にフィードバックを促し、さらには、拠点施設が腎臓専門医にフィードバックを促す。

- ・透析導入日、透析方法、ブラッドアクセス作成日
- ・心血管疾患の発生日、心血管疾患の内容と転帰
- ・その他の合併症の発生日、合併症の内容と転帰

## 9.8 かかりつけ医へのフィードバック

介入A群では、参加者の受診継続状況、腎臓専門医への紹介状況、CKDステージ等が研究終了後にかかりつけ医へフィードバックされる。

介入B群では、参加者の受診継続状況、腎臓専門医への紹介状況、CKDステージ等が6ヶ月ごとにかかりつけ医へフィードバックされる。また、3ヶ月に一度、生活・食事指導の結果が管理栄養士からかかりつけ医へフィードバックされる。

## 9.9 サブコホート調査

一部の参加者に対しては、本研究に付随して以下を調査する。

### 1. 介入の費用対効果

- ・参加者の領収書から得られる医療費
- ・介入に要した費用
- ・CKDの5ステージについての効用値測定(日本語版EQ-5D, 1回)

### 2. 介入が医療費に及ぼす影響

- ・参加者の領収書から得られる医療費

・介入に要した費用

### 3. 機会費用に関する実査

「介入B群」のうち無作為抽出した数医師会で機会費用（無報酬の活動など）に関する実査（1回）

## 10. 有効性の評価

### 10.1 主要評価項目

以下の変数を診療群ごとに算出する。

#### 1. 受診継続率

=6ヶ月以上の通院中断なく受診を継続した参加者数/解析対象者数

#### 2. かかりつけ医と腎臓専門医の連携達成率

##### 1) かかりつけ医から腎臓専門医への紹介率

=紹介基準に従って腎臓専門医へ紹介した参加者数/紹介基準に達した参加者数

##### 2) かかりつけ医と腎臓専門医との併診率

=かかりつけ医と腎臓専門医が併診している参加者数\*/紹介基準に達した参加者数

\* 腎臓専門医を受診し、かつかかりつけ医を再受診した参加者数

#### 3. CKDのステージ進行率

ステージごとに各年度の進行率を評価する。

1) ステージ1の参加者が各ステージ2, 3, 4, 5へ進行する率/年

2) ステージ2の参加者が各ステージ3, 4, 5へ進行する率/年

3) ステージ3の参加者が各ステージ4, 5へ進行する率/年

4) ステージ4の参加者がステージ5へ進行する率/年

### 10.2 副次評価項目

以下の項目を介入群ごとに算出する。

#### 1. CKD診療目標の実施率

##### 1) 禁煙実施率

=禁煙できた参加者数/解析対象のうち研究開始時に喫煙している参加者数

##### 2) Body mass index (BMI) 25未満移行割合

=BMIが25以上から25未満になった参加者数/解析対象のうち研究開始時のBMIが25以上の参加者数

3) 血圧管理目標実施率

=1ヶ月間に14日以上家庭血圧を測定した参加者数/解析対象者数

4) 糖尿病患者でHbA<sub>1c</sub> 6.5%未満割合

=糖尿病を合併し、HbA<sub>1c</sub>が6.5%未満の参加者数/解析対象のうち糖尿病を合併している参加者数

5) LDL-C 120 mg/dL 未満割合

=LDL-C が 120 mg/dL 未満の参加者数\*/解析対象のうち研究開始時 LDL-C が 120 mg/dL 以上の参加者数

\*LDL-C の値は、Friedewald の式 (LDL-C=TC-HDL-C-TG/5) を用いて算出する。

6) CKD ステージ3以上でHbが10 g/dL以上12 g/dL未満割合

=CKD ステージ3以上でHbが10 g/dL以上12 g/dL未満の参加者数/解析対象のうちCKD ステージが3以上の参加者数

2. 血圧管理目標達成率

=血圧が130/80 mm Hg 未満 (蛋白尿が1 g/g クレアチニン以上の場合は125/75 mm Hg 未満) に到達した参加者数/解析対象のうち開始時の血圧が管理目標に到達していない参加者数

3. 尿蛋白50%減少達成率

=尿蛋白が前値の50%に到達した参加者数/解析対象のうち開始時の尿蛋白が1+以上の参加者数

尿蛋白の計算には以下の式を用いる。

尿蛋白 (g/g クレアチニン) = 尿蛋白・尿クレアチニン比

= 随時尿の蛋白定量 mg/dl / 随時尿のクレアチニン定量 mg/dl

4. 血清クレアチニン値の2倍化到達数, eGFR 50%低下到達数

・血清クレアチニン値が研究開始時の2倍に到達した人数

・eGFR が研究開始時の50%に到達した人数

eGFR の計算には以下の式を用いる。

$eGFR(\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2) = 194 \times \text{Age}^{-0.287} \times \text{Cre}^{-1.094}$  (女性はこれに $\times 0.739$ )

5. 新規透析導入患者数の年次推移

解析対象のうち新規透析導入に至った参加者の各年の数を集計する。

## 6. 心血管イベント発症率

= 研究期間中に心血管イベントを発症した参加者数 / 解析対象者数

心血管イベントは、調査期間中に出現した以下の疾患と定義する。

心筋梗塞，狭心症，うっ血性心不全，重度不整脈・心房細動・心房粗動，脳血管障害，閉塞性動脈硬化症，大動脈解離，突然死

腎臓専門医の所属する医療機関が心血管イベントを診断した場合は、「心血管疾患の発生日，内容及び転帰」「その他の合併症の発生日，合併症の内容及び転帰」をかかりつけ医に連絡する。突然死などで，かかりつけ医が診断した場合は，かかりつけ医がデータを記録する。

## 10.3 サブコホート解析

### 1. 介入の費用対効果

介入の機会費用として，介入の費用を診療支援サービスセンターでの実査等から推計し，直接医療費を2群の各参加者の医療費（領収書から算出）と診療モデルから推計し足し合わせたうえで，介入A群と介入B群の差をとり増分費用を算出する。（介入の費用と高価な透析医療の回避による直接医療費の減少のバランスを見る）

比較試験の結果に基づき予後モデルを構築して介入の効果を獲得生存年あるいは質調整生存年で推計したうえで介入A群と介入B群の差をとり増分効果を算出する。質調整生存年の算出のためCKDの5ステージについての効用値測定（日本語版EQ-5D，1回）を行う。

介入の増分費用効果比（円／年）=（介入B群の費用－介入A群の費用）／（介入B群の効果－介入A群の効果）

### 2. 介入が医療費に及ぼす影響

バジェット・インパクト分析を行い，介入を実施することによって第三者支払者（保険者，国，地方自治体）が追加的に支払うことになる直接医療費と介入の費用を年単位で推計する。

バジェット・インパクト = (1 - 患者自己負担率) × 総増分費用 (円／年)

### 3. 機会費用に関する実査

介入B群から無作為抽出した数地区医師会で機会費用（無報酬の活動など）に関する実査

## 11. 目標とする参加者数

目標とする参加者数は1群1250名，合計2500名とする。

【設定根拠】

本研究では、主要評価項目の「受診継続率」及び「かかりつけ医と腎臓専門医の連携達成率（紹介率，併診率）」のすべてにおいて，介入 A 群に対して介入 B 群では 15%の改善が達成した条件の下で，CKD ステージ進行率（GFR 悪化速度）が介入 A 群と比較して 15%改善した場合にそれを統計学的に検出するために必要な参加者数を算出する。

サイズ設計は，Imai らの論文（Hypertension Res 2008; 31:433-441）で用いられた日本腎臓学会 CKD 対策委員会疫学 WG 収集データと Lewis らの論文（NEJM 2001;345:851-860）のデータを基に行った。

日本腎臓学会 CKD 対策委員会疫学 WG 収集データにおける年齢 40 歳以上 75 歳未満である特定健診受診者 31,316 人（沖縄県 28,769 人，東京都 2,547 人）について，下記のように定義される新 GFR 式

$$\text{新GFR} = 194 \times \text{age}^{-0.287} \times S_{\text{cre}}^{-1.094} \quad \text{if male,} \quad \times 0.739 \quad \text{if female}$$

と蛋白尿，高血圧の結果より，下表のように各 GFR 初期値（沖縄 1993 年値，東京 1992 年値）と合併症により，CKD のステージごとの人数割合と GFR 年間悪化速度を求めた。

表1日本腎臓学会CKD対策委員会疫学WG収集データより悪化速度とその人数割合

	GFR	合併症	n	%	悪化速度	SD
1	90-	蛋	1	0.26%	-2.081	
2	60-89	蛋	126	32.90%	-1.081	
3(蛋∩(糖U高))	30-59	(蛋∩(糖U高))	221	57.70%	-9.623	
4	15-30		34	8.88%	-0.153	
5	-15	-	1	0.26%	-1.022	
計			383	100.00%	-5.930	4.321

蛋:蛋白尿あり 糖:糖尿病あり  
高:高血圧あり

SDは悪化速度とその平均値から推定した

CKD ステージ 3 で蛋白尿があり糖尿病または高血圧対象者の悪化速度として，日本腎臓学会 CKD 対策委員会疫学 WG 収集データでは測定されていないために，Lewis の Placebo 群（569 名）のクレアチニン値（1.69 mg/dL，SD=0.57）とその年間悪化速度 0.59 mg/dL/year（SD=0.04）より平均的な値としての新 GFR 値と GFR 年間悪化速度を算出した（平均年齢 58.3 歳）。

$$\text{新GFR} = 194 \times 58.3^{-0.287} \times 1.69^{-1.094} = 34.02$$

$$\text{新GFR(1年後)} = 194 \times 59.3^{-0.287} \times (1.69 + 0.59)^{-1.094} = 24.40$$

$$\text{悪化速度(1年間)} = 24.40 - 34.02 = -9.62$$

このとき，ステージ 3 {蛋白尿かつ（高血圧 or 糖尿病）} の 1 年間の悪化速度 v は

$$v = (-2.081 \times 0.26 - 1.081 \times 32.9 - 9.623 \times 57.70 - 0.153 \times 8.88 - 1.022 \times 0.26) / 100 = -5.930$$

と計算される。標準偏差 SD については

$$SD^2 = ((-2.081-v)^2 \times 0.26 + (-1.081-v)^2 \times 32.9 + (-9.623-v)^2 \times 57.70 \\ + (-0.153-v)^2 \times 8.88 + (-1.022-v)^2 \times 0.26) / 100 = 18.671$$

$$SD = 4.321$$

と推定される。

このとき悪化速度を 15%改善するために必要な症例(参加者)数  $n$  は,  $\alpha = 0.05, \beta = 0.20$ , クラスタ内医師数  $k = 10$ , クラスタ内相関係数  $r = 0.5$  の下で 2,038 名となる。10%の逸脱を考慮して両群合わせて 2,264 名必要となる。

計算式

$$n = 2 \times \frac{(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2}{\Delta^2} \times (1 + (k-1) \times r)$$

$$\Delta = \frac{v - 0.85v}{SD} = \frac{0.15v}{SD}$$

$n$ : 必要症例数

$z_c$ : 標準正規分布の上側100c%点

$v$ : GFR悪化速度

$SD$ : 悪化速度標準偏差

$\alpha$ : 有意水準

$\beta$ : 第2種の過誤

$\Delta$ : 検出したい標準化した差

$k$ : クラスタ内医師数

$r$ : クラスタ内相関係数



## 12. 統計解析

### 12.1 目的

統計解析の主目的は、介入 A 群に対し介入 B 群で、主要評価項目が 15%改善するかどうかを検証することである。

### 12.2 解析の対象

#### 12.2.1 解析対象集団の定義

解析対象集団は以下のように定義する。この基準で取扱いを特定できない参加者が認められた場合には、データ固定前にデータセンター、研究代表者及び研究グループが取扱いを協議する。

解析対象集団	定義
登録された集団	本研究に登録されたすべての参加者
最大の解析対象集団(FAS)	本研究に登録され、割付けられた介入を一度でも受け、何らかのデータが得られている参加者。ただし、登録前に明らかに適格性の基準を満たしていない参加者は除外する
研究実施計画書に適合した集団(PPS)	最大の解析集団のうち以下の基準を除いた参加者 1. 観測不備により、主要評価項目を評価できない参加者 2. 研究実施計画書から重大な逸脱・違反がある参加者

#### 12.2.2 優越性評価のための解析対象集団

優越性評価（主要評価項目、副次的評価項目）のための解析対象集団は FAS とする。また PPS を対象とした解析も実施し、結果の安定性を確認する。

### 12.3 解析方法

#### 12.3.1 主解析

記述統計：

受診継続率、紹介率、併診率について、介入 B 群、介入 A 群との差及びその 95%信頼区間を表示する。GFR 悪化速度については、介入 B 群、介入 A 群との差及びその 95%信頼区間を表示する。ステージ進行率を表示する。

仮説検定：

ステージ悪化速度の差は、介入効果を母数効果、クラスター効果を変量効果とする分散分析モデルを用いて検証する。また年齢、性別、合併症、GFR 前値を共変量として、一般化線形モデルを用いて介入 A 群に対する介入 B 群の効果を検証する。仮説検定では有意水準を両側 5%とする。

#### 12.3.2 副次的解析

副次的評価項目 1~6 について、年齢、性別、合併症、GFR 前値を共変量として、一般

化線形モデルを用いて介入 A 群に対する介入 B 群の効果を検証する。仮説検定では有意水準を両側 5%とする。

1. CKD 診療目標の実施率
2. 血圧の管理目標達成率
3. 尿蛋白 50%減少達成率
4. 血清クレアチニン値の 2 倍化到達数, eGFR 50%低下到達数
5. 新規透析導入患者数の年次推移
6. 心血管系イベントの発生率

### 12.3.3 その他の解析

その他、必要に応じて、探索的な解析を追加する。

### 12.3.4 最終解析

研究を終了し、最終調査によってデータを固定した後、すべての評価項目に対する解析を行う。それ以外の時期では、研究実施計画書に記載した場合または別に設置される腎疾患対策研究事業戦略研究運営班倫理委員会の許可を得た場合を除き、主要評価項目、副次的評価項目に関する中間解析（群間比較を目的とした解析）は実施しない。

最終解析結果は研究グループ統計家が「最終解析レポート」としてまとめ、研究代表者に提出する。

## 13. 倫理

### 13.1 倫理基準の遵守

本研究は、「臨床研究に関する倫理指針」（厚生労働省 平成 16 年 12 月 28 日改）、「疫学研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省 平成 19 年 8 月 16 日改）に従って実施する。本研究に参加するすべての医療関係者は、上記の倫理基準を遵守する責務を負う。

### 13.2 研究実施計画書の審査

本研究は Central Institutional Review Board (Central IRB) 形式で行うものとし、実施計画書及びその改訂は腎疾患対策研究事業戦略研究運営班倫理委員会が審査・承認する。

### 13.3 同意

#### 13.3.1 かかりつけ医の意思確認

拠点施設は、以下の内容をかかりつけ医に説明し、本研究参加に対する意思確認を文書で取得する。

- 1) 本研究の内容（本研究を実施する意義，研究の目的，各群の診療の内容，調査・検査の内容，研究期間，研究終了後は日本腎臓学会が中心となって調査を継続する可能性のあること）
- 2) 本研究の解析結果は研究終了後に伝えられること
- 3) 本研究に参加することによって期待される効果
- 4) 予想されるイベントとそれらが生じた場合の対処法
- 5) 費用負担と補償

治療にかかる費用は保険制度でまかなわれ，健康被害が生じた場合の補償は一般診療の場合と同様であること

- 6) 本研究への参加は任意であり，参加しなくても不利益を受けることがないこと
- 7) 本研究の参加表明後は，参加に協力いただけること
- 8) 個人情報の取扱い

本研究は，厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」（平成 16 年 12 月 28 日改），「疫学研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省平成 19 年 8 月 16 日改）を遵守して実施されること

本研究の参加者の診療録をデータ収集のため CRC が閲覧することがあること

本研究で収集されたデータは，データモニタリングのために，匿名化された状態で研究グループが閲覧すること。

かかりつけ医の診療に関する情報及び参加者の個人情報は漏洩がないように保護されること

かかりつけ医の名称に関する情報は，公表を承諾した者のみ「増加し続ける CKD とそれを基盤とする心血管疾患の増加に対して，その対策法を開発するための重要な研究に積極的に取り組んでいるかかりつけ医」として，ポスターやパンフレットなどで公開されること

- 9) 本研究の結果が学会または雑誌に公表される際には，個人を特定できないように人権擁護に配慮すること
- 10) 本研究は厚生労働省が支援していること
- 11) 本研究の資金源
- 12) 研究者等の氏名及び職名
- 13) 本研究は日本腎臓財団戦略研究倫理委員会（平成 22 年度より腎疾患対策研究事業戦略研究運営班倫理委員会に移行）によって審査・承認されていること
- 14) 問い合わせ，苦情等の連絡の窓口

以上の内容を説明し，かかりつけ医が研究の内容等を理解したことを確認したうえで，本

研究参加の可否を打診する。研究参加に同意した場合は、本実施計画書とは別に用意する日本腎臓財団戦略研究倫理委員会(平成22年度より腎疾患対策研究事業戦略研究運営班倫理委員会に移行)が承認した参加意思確認書を用いて、かかりつけ医本人から文書で参加意思を確認する。参加意思確認書は2部コピーし、1部はかかりつけ医、1部はデータセンターが保管する。

### 13.3.2 参加者の同意

かかりつけ医は、参加者が本研究に参加する前に以下の内容を説明する。

- 1) 本研究に参加者として参加を依頼された理由、病名及び予想される予後等の説明
- 2) 本研究の内容(本研究を実施する意義、研究の目的、各群の診療の内容、調査・検査の内容、研究期間、研究終了後は日本腎臓学会が中心となって調査を継続する可能性のあること)
- 3) 本研究の解析結果は研究終了後に伝えられること
- 4) 本研究に参加することによって期待される利益
- 5) 予想されるイベントの内容とそれらが生じた場合の対処法
- 6) 費用負担と補償

治療にかかる費用は保険制度でまかなわれ、健康被害が生じた場合の補償は一般診療の場合と同様であること

- 7) 本研究への参加は任意であること
- 8) 本研究に参加しない場合の診療方法
- 9) 研究参加に同意しない場合でも、いかなる不利益も受けないこと
- 10) 参加者はいつでも同意を撤回でき、同意の撤回によっていかなる不利益も受けないこと
- 11) 個人情報の取扱い

本研究は、厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」(平成16年12月28日改)、「疫学研究に関する倫理指針」(文部科学省・厚生労働省平成19年8月16日改)を遵守して実施されること

本研究の参加者の診療録をデータ収集のためCRCが閲覧することがあること

本研究で収集されるデータはデータセンターに蓄積されるが、参加者の個人情報は漏洩しないように保護されること。

本研究で収集されるデータは、受診促進支援センター及び栄養ケアステーションが受診促進支援、生活・食事指導の目的で使用し、データを使用する場合は個人情報を漏洩しないように取り扱うこと。

本研究で収集されたデータは、データモニタリングのために、匿名化された状態で研究グループが閲覧すること。

- 12) 本研究の結果が学会または雑誌に公表される際には、個人を特定できないように人権擁護に配慮すること
- 13) 本研究は厚生労働省が支援していること