

糖尿病性腎症例を対象とした  
予後、合併症、治療に関する観察研究（前向きコホートスタディー）

本研究の実施に当たっては、  
GCP, ヘルシンキ宣言, 臨床研究に関する倫理指針に準拠する

金沢大学附属病院 腎臓内科

作成年月日 2016年1月13日

版数：第10版

## 目次

1. 背景及び研究実施の意義・必要性
2. 研究の目的
3. 研究の評価項目
  - 3-1. 主要評価項目（プライマリーエンドポイント）
  - 3-2. 副次的評価項目（セカンダリーエンドポイント）
4. 研究計画・研究デザイン
  - 4-1. 対象患者（適格基準）
  - 4-2. 研究のアウトライン
  - 4-3. 研究方法
5. 重篤な有害事象への対応
6. 研究スケジュール（観察・検査・調査項目・実施期間）
7. インフォームド・コンセントの手順
8. 研究の中止基準
9. 被験者の登録方法・割付方法
10. 研究実施期間
11. 目標症例数
12. 解析方法
13. 症例報告書（CRF）の取り扱い
14. 記録の保存
  - 14-1. 患者の同意
  - 14-2. 患者の個人情報・機密保護
  - 14-3. データおよび尿検体の二次利用
15. 予測される医療費（被験者の負担）
16. 患者（被験者）に対する金銭の支払，医療費の補助（ある場合）
17. 研究資金
18. 研究実施者及び連絡方法
  - 18-1. 研究総括医師
  - 18-2. 本院における代表研究者および研究分担者
19. 参考資料，文献リスト

## 1. 背景及び研究実施の意義・必要性

糖尿病患者の増加を背景として、細小血管合併症である糖尿病性腎症も増加している。日本透析医学会の統計調査では、糖尿病性腎症は1998年からわが国の慢性透析導入原疾患の第1位となり、2012年には新規導入患者数(38,165人)の中で44.1%を占めるに至っている。さらに、糖尿病性腎症は、腎機能予後のみならず、心血管系疾患の発症や生命予後の観点からも、慢性腎臓病の最も重要な疾患の一つであり、その発症・進展機序の解明と克服は、医学的・社会的に早急な対策が必要とされている重要な課題である。しかしながら、本邦では、糖尿病性腎症例の実態把握、病態の解析および予後改善を目指した総合的な症例登録システム(レジストリー)は整備されておらず、糖尿病性腎症の予後改善に向けた総合的な対策が求められている。本研究の取り組みにより、腎症前期から顕性腎症期までの幅広い病期の症例を含めたレジストリーが構築され、有効な予後改善に向けた総合的なシステムの構築につながる可能性がある。このことは将来的に糖尿病性腎症例の福音となり、透析医療に費やされている莫大な医療費の削減、生命予後の改善はじめ国民の福祉向上に寄与する可能性があり、その社会貢献度は高いと考える。

## 2. 研究の目的

### 2-1. 早期診断, 病期分類

現在、糖尿病性腎症の診療には、厚生省糖尿病調査研究班で作成された早期診断基準と病期分類が使用されている。しかし、最近ではより早期に診断可能なバイオマーカーの研究が進んでおり、病態や予後を反映した病期分類が求められている。本研究では、糖尿病性腎症の早期診断や病期分類に関して、新たな提言を行うために必要な基礎的データを収集可能なコホートを作成する。

### 2-2. 食事・生活指導, 治療の効果

現在、糖尿病性腎症の診療には、厚生省糖尿病調査研究班で作成された食事・生活指導の基準がある。また、最近では血糖管理や血圧管理を中心とした様々な介入試験が行われ、各学会から目標とすべき治療指針がガイドラインとして示されている。本研究では、現在行われている治療が糖尿病性腎症に対する有効な治療になっているかを評価する。

### 2-3. 前向きコホースタディーの必要性

糖尿病性腎症に特化し長期経過を追跡可能な前向きコホートを作成し、その実態を明らかにすることが必要である。

## 3. 研究の評価項目

### 3-1. 主要評価項目(プライマリーエンドポイント)

- 1) 蛋白尿・アルブミン尿あるいは糸球体濾過量(GFR)による経時的な腎障害進展の評価
- 2) 病期別死亡
- 3) 心血管イベントなど、腎症以外の糖尿病合併症の発症

### 3-2. 副次的評価項目(セカンダリーエンドポイント)

- 1) 腎機能障害進展に関するリスク因子解析
- 2) 治療目標達成度

## 4. 研究計画・研究デザイン

多施設共同の中央登録による前方向コホート研究

### 4-1. 対象患者(適格基準)

以下の選択基準及び除外基準を満たす患者を対象とする。

#### 4-1-1. 選択基準

20歳以上の腎症発症前および腎症第1期から第5期の2型糖尿病例を対象とする。

#### 4-1-2. 除外基準

- 1) 20歳未満の症例。
- 2) 1型糖尿病の症例。
- 3) 2次性糖尿病の症例(ステロイド投与例、クッシング症候群など)。

- 4) 糖尿病性腎症以外の腎疾患を有する症例。
- 5) その他、研究担当医師が対象として不適当と判断した症例。

#### 4-2. 研究のアウトライン

適格患者が発生する度に登録を行う。その後 1 年に 1 回、登録例の臨床情報を追跡データとして登録する。研究事務局は収集されたデータを解析し、公表する。治療介入を伴う研究ではないため、中間解析は規定しない。

#### 4-3. 研究方法

- 1) 金沢大学医学倫理審査委員会に提出し、研究計画実施の承認を得る。
- 2) 承認書を研究事務局へ FAX にて送る。プロトコルの承認を事務局で確認した後に、登録が可能となる。

〈FAX 連絡先〉 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科血液情報統御学 和田隆志  
(FAX 番号: 076-234-4273)

2) 定期的に予後を含む臨床情報を、日本腎臓病総合レジストリー (J-KDR: Japan Kidney Disease Registry) を通じて Web 上で入力する。登録時に症例の個人情報に連結可能匿名化する。

3) Web 上に登録された臨床情報は、J-KDR 事務局が管理する。

#### 4) 登録に関する注意事項

##### (1) 重複登録への注意

重複登録を避けるため、十分に問診を行い、他施設で既に登録されていないことを確認する。

##### (2) データ登録の時期

患者登録は、糖尿病性腎症の診断がつき、同意が得られた時点で登録する。2 次性糖尿病を鑑別するために必要な情報が揃う前に登録する必要はない。

#### 5) モニタリング・監査

##### (1) モニタリング

データが正確に収集されていることを確認する目的で、モニタリングを行う。モニタリングは、6 か月目を実施されるセントラルモニタリングで、施設訪問モニタリングは原則として実施しない。モニタリングの結果、データの確認や欠損データの追加に関して、必要に応じて当該施設に連絡を取ることがある。モニタリングは、研究事務局が実施する。

##### (2) モニタリングの項目

###### ① 症例の集積状況

###### ② 登録後 6 ヶ月を経過した症例に関してのデータ収集状況

###### ③ データの論理チェック

#### 5. 重篤な有害事象の対応

個人情報の流出などの有害事象が発現した場合には、研究代表者および研究分担者は適切な処置を行うとともに、金沢大学附属病院院長および医学倫理審査委員会に速やかに報告する。

#### 6. 研究スケジュール (観察・検査・調査項目・実施期間)

1) 登録時ならびに定期的観察点 (半年～1 年毎) において収集するデータ (観察点前後 2 週間内のデータであれば良い)

施設番号、登録日、患者 ID、性別、生年、糖尿病歴、身長、体重、BMI、(腎生検実施例は) 腎生検日、網膜症、血圧、クレアチニン値、総蛋白値、アルブミン値、血糖値、ヘモグロビン A1c 値、総コレステロール値、LDL コレステロール値、HDL コレステロール値、中性脂肪値、ヘモグロビン値、尿クレアチニン値、尿蛋白値、尿アルブミン値、尿蛋白/尿クレアチニン比、尿アルブミン/尿クレアチニン比、治療内容 (糖尿病治療薬、降圧薬、高脂血症治療薬)、喫煙状況

2) 予後に関して収集するデータ

最終観察日、最終観察時の血清クレアチニン値、観察終了の理由、死因、心血管イベント (狭心症、心筋梗塞、一過性脳虚血発作、脳梗塞、脳出血、足壊疽) の発症日、透析導入日

3) 尿検体に関して収集するデータ

採取方法, ストック条件

## 7. インフォームド・コンセントの手順

インフォームド・コンセントに必要な下記項目を説明文書中に記載する。同意書については、金沢大学附属病院様式に従うことを原則とし、必ず文書にて取得する。

- ① 病気（症状）について、
  - ② 臨床研究の目的について、
  - ③ 臨床研究の方法について、
  - ④ 予想される利益と不利益について、
  - ⑤ 健康被害が生じた場合の補償について、
  - ⑥ 本研究終了後の治療について、
  - ⑦ 研究参加に伴う費用負担について、
  - ⑧ 記録の閲覧について、
  - ⑨ 被験者のプライバシー保護について、
  - ⑩ 臨床研究への参加の自由と同意撤回の自由について、
  - ⑪ 他の治療法について、
  - ⑫ 臨床研究が中止となる場合の条件又は理由、
  - ⑬ 臨床研究に係る資金ならびにスポンサーとの関わりについて、
  - ⑭ 臨床研究に関する窓口、
- (別紙参照)

## 8. 研究の中止基準

以下の場合には研究を中止する。研究を中止した場合は、その理由を明らかにして Web 上に登録する。

- 1) 被験者より同意の撤回があった場合、
- 2) その他、担当医師が研究続行困難と判断した場合、

## 9. 被験者の登録方法・割付方法

Web 上で登録を行う。割り付けは行わない。

## 10. 研究実施期間

登録期間：承認日から 2017 年 12 月 31 日

追跡期間：2018 年 3 月 31 日まで

## 11. 目標症例数

本院で 250 例、

全国で合計 650 例を目標とするが、可能な限り多数、

## 12. 解析方法

- 1) 症例数の算定

腎臓専門医、糖尿病専門医が診療し、同意が得られた症例を登録する。

- 2) 中間解析

本研究は前向き観察研究であり、中間解析については規定を設けない。しかし、6 か月をめぐりに情報収集の状態を把握し、主たる評価項目については解析結果を参加施設に公表する。

- 3) 最終解析

研究が終了し、データが確定した時点で最終解析を行う。その際には全ての評価項目に関して解析を行い、結果を公表する。

## 13. 症例報告書 (CRF) の取り扱い

- 1) 作成・修正・追記の方法

担当医師が所属施設 (金沢大学) の ID とパスワードを用いて Web 上で行う。

2) 中止もしくは逸脱被験者の取り扱い  
中止基準により中止した場合は、その理由を Web 上で入力する。

#### 14. 記録の保存

##### 14-1. 患者の同意

担当医師は研究開始に先立ち、患者に下記内容について文書を示し十分に説明した後、研究参加について本人または保護者から文書により同意を得る。なお、同意取得の日付を同意書の所定の欄に記入する。

- 1) 研究の目的および方法。
- 2) 患者が研究への参加に同意した場合でも随時これを撤回できること。
- 3) 患者が研究への参加に同意しない場合であっても不利益を受けないこと。
- 4) 研究が本学の医学倫理審査委員会で審査・承認されていること。
- 5) その他、人権や個人情報の保護に関し必要な事項。

##### 14-2. 患者の個人情報・機密保護

紙媒体の資料は錠錠されたキャビネットに保管し、漏えい・盗難・紛失などが起こらないように厳重に管理する。個人情報管理責任者を金沢大学大学院医薬保健学総合研究科血液情報統御学・事務補佐員 村上美由紀とし、キャビネットの鍵は個人情報管理責任者が管理する。電子化された資料は、パスワードが設定された PC で管理する。本研究に関連した資料は、研究終了（または中止・中断）後から 5 年間保管する。その後、紙媒体の資料はシュレッダーなどで処理して廃棄し、電子化された資料は消去する。

##### 14-3. データおよび尿検体の二次利用

・本研究を運用している日本医療研究開発機構研究費（難治性疾患等実用化研究事業（腎疾患実用化研究事業））「糖尿病性腎症の進展予防にむけた病期分類—病理—バイオマーカーを統合した診断法の開発」の研究期間内において、同研究班の研究参加者（18-3 に示す）に本研究に登録されたデータおよび尿検体を提供する場合があることを説明の上、同意を得る。

・本研究に登録されたデータおよび尿検体は本研究終了後も保存され、新たな研究に用いられる可能性があることを説明の上、同意を得る。本研究に登録されたデータおよび尿検体を新たな研究に用いる場合には、その目的が本研究に関連があると判断され、改めて本学医学倫理審査委員会の承認を得た上で実施することとする。なお、その際には、本院の院内掲示やホームページ上の掲示により研究内容を広く世間に公表するが、患者（被験者）より改めて同意を得ることはしない。

#### 15. 予測される医療費（被験者の負担）

本研究は観察研究であり、患者（被験者）に新たな医療費の負担は生じない。

#### 16. 患者（被験者）に対する金銭の支払、医療費の補助

本研究の参加に対して、患者（被験者）に金銭の支払や医療費の補助を行うことはない。

#### 17. 研究資金

本研究は、平成 27 年度日本医療研究開発機構研究費により運営される。

#### 18. 研究実施者及び連絡方法

本研究は、次のメンバーからなる研究組織により計画、実施する。

##### 18-1. 研究総括医師

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科血液情報統御学 教授 和田隆志  
連絡先：〒920-8641 石川県金沢市宝町 13-1  
TEL：076-265-2499, FAX：076-234-4273

##### 18-2. 本院における代表研究者および研究分担者

金沢大学代表研究者  
金沢大学附属病院血液浄化療法部 准教授 古市賢吾

金沢大学研究分担者

和田隆志	金沢大学医薬保健学総合研究科血液情報統御学	教授
清水美保	金沢大学保健管理センター	助教
坂井宣彦	金沢大学附属病院血液浄化療法部	助教
岩田恭宜	金沢大学附属病院感染制御部	特任助教
原章規	金沢大学医薬保健研究域医学系	特任准教授
北島信治	金沢大学附属病院救急部	特任助教
遠山直志	金沢大学医薬保健学総合研究科恒常性制御学	協力研究員

18-3. 日本医療研究開発機構研究費（難治性疾患等実用化研究事業（腎疾患実用化研究事業））「糖尿病性腎症の進展予防にむけた病期分類－病理－バイオマーカーを統合した診断法の開発」研究参加者

【研究代表者】

和田隆志 金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学

【研究分担者】

乳原善文 虎の門病院分院腎センター内科・リウマチ膠原病科  
古市賢吾 金沢大学附属病院血液浄化療法部  
湯澤由紀夫 藤田保健衛生大学医学部腎内科学  
柴垣有吾 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科  
安部秀斉 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部病態情報医学講座腎臓内科学分野  
原章規 金沢大学医薬保健研究域医学系腎臓内科

【研究協力者】

荒木信一 滋賀医科大学内科学講座糖尿病・腎臓・神経内科  
井関邦敏 (一般社団法人) 沖縄心臓腎臓機構  
岩野正之 福井大学医学部病態制御医学講座腎臓病態内科学領域  
上杉憲子 筑波大学医学医療科腎血管病理  
上田善彦 獨協医科大学越谷病院病理診断科  
北村博司 国立病院機構千葉東病院臨床検査科  
古波蔵健太郎 琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部  
古家大祐 金沢医科大学糖尿病・内分泌内科学  
斎藤亮彦 新潟大学機能分子医学講座  
佐藤博 東北大学大学院薬学研究科臨床薬学分野  
四方賢一 岡山大学病院新医療研究開発センター  
清水美保 金沢大学保健管理センター  
鈴木芳樹 新潟大学保健管理センター  
西慎一 神戸大学大学院医学研究科腎臓・免疫内科学分野腎臓内科学部門  
西野友哉 長崎大学病院腎臓内科  
馬場園哲也 東京女子医科大学糖尿病センター  
久野敏 福岡大学医学部病理学教室  
森潔 京都大学大学院医学研究科メディカルイノベーションセンター  
守屋達美 北里大学健康管理センター  
山縣邦弘 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学  
横山仁 金沢医科大学医学部腎臓内科学  
吉村健一 金沢大学先端医療開発センター

19. 参考資料, 文献リスト

1) Furuichi K, Shimizu M, Toyama T, Koya D, Koshino Y, Abe H, Mori K, Satoh H, Imanishi M, Iwano M, Yamauchi H, Kusano E, Fujimoto S, Suzuki Y, Okuda S, Kitagawa K, Iwata Y, Kaneko S, Nishi S, Yokoyama H, Ueda Y, Haneda M, Makino H, Wada T. Japan Diabetic Nephropathy Cohort Study: study design, methods, and implementation. *Clin Exp Nephrol* . 2013; 17: 819-26.