

図1 2群における切り替え前6カ月間の平均的HbA<sub>1c</sub>の推移

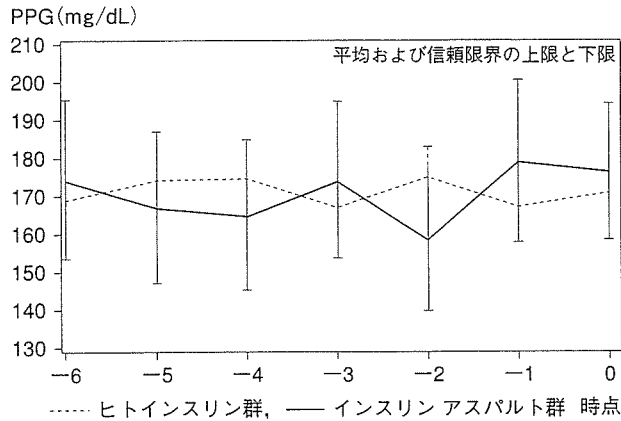


図2 2群における切り替え前6カ月間の平均的PPGの推移

表2 欠測状況

時点	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
BMI	90/10	182/31	191/26	193/25	182/28	198/27	198/36	207/26	209/30	238/28	211/36	232/34	222/34
PPG	81/ 5	195/33	195/22	203/21	190/25	193/27	183/37	189/25	201/29	213/27	207/36	219/30	223/32
HbA <sub>1c</sub>	12/ 1	130/27	148/16	156/17	142/20	150/21	152/31	156/20	169/26	181/23	166/33	185/28	192/28
インスリン投与量	0/ 0	133/27	139/16	145/16	141/21	147/21	159/29	171/19	176/24	200/23	172/31	190/25	185/28

(ヒトインスリン群/インスリン アスパルト群)

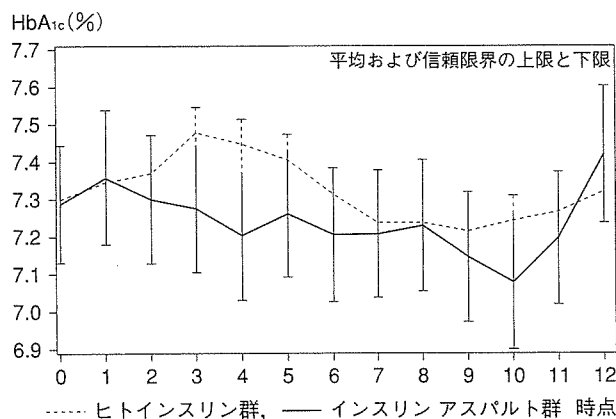


図3 2群における切り替え後12カ月間の平均的HbA<sub>1c</sub>の推移

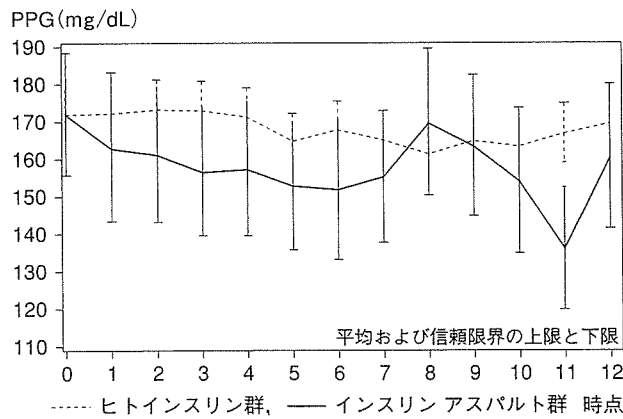


図4 2群における切り替え後12カ月間の平均的PPGの推移

## 結 果

### 1. 患者背景

表1に患者背景を示す。0時点および0時点より前の6カ月間で有意差のあった項目は年齢、HbA<sub>1c</sub>、PPG、FPG、インスリン投与量であり、ここから年齢は若く、ヒトインスリン製剤による強化インスリン療法でうまくコントロールできない状態の患者の方がインスリンアスパルトに切り替えられている傾向がみられた。図1、図2に切り替え前6カ月間の2群における年齢、

性別、BMI、インスリン投与量で調整した平均的HbA<sub>1c</sub>とPPGの推移を示す。この結果において、インスリン投与量で調整を行っても、ヒトインスリン群では緩やかではあるがHbA<sub>1c</sub>の平均的値が減少しているのに対し、インスリンアスパルト群では減少がみられていないことから、既存の治療法では血糖コントロールができていない患者が切り替えられている可能性が高いことが示された。

### 2. 欠 測

切り替え後12カ月の経時測定を行った変数において

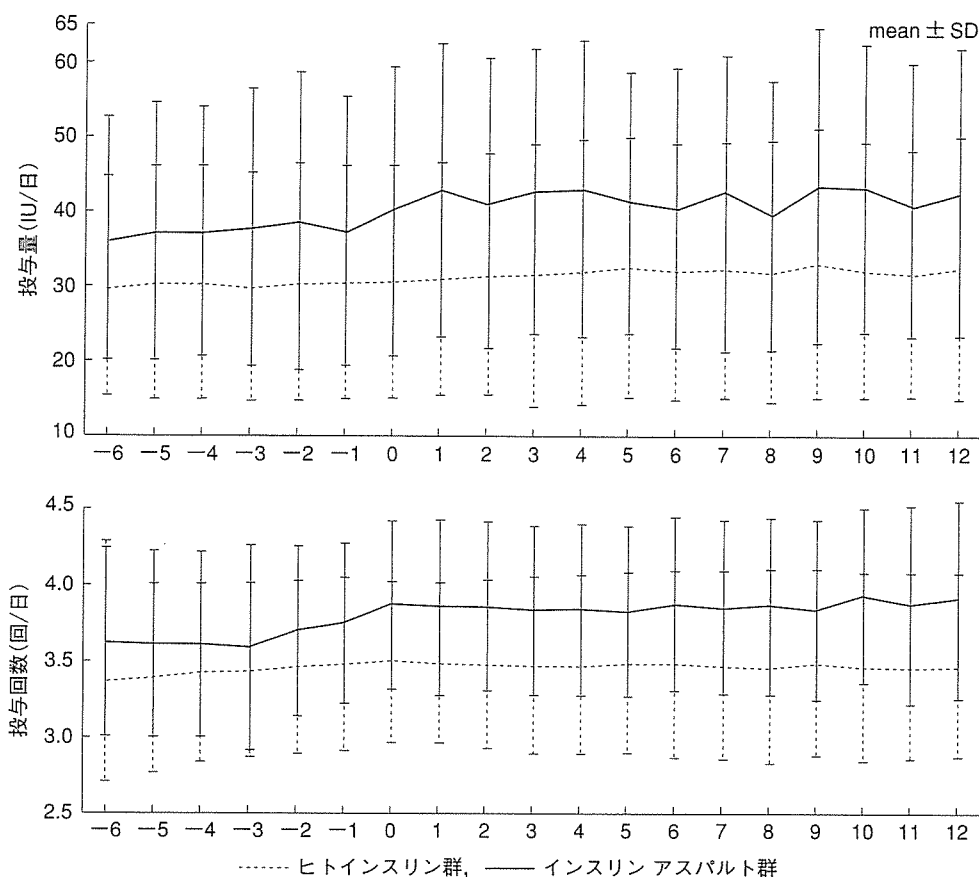


図5 2群における切り替え前6カ月、切り替え後12カ月の平均的インスリン投与量、投与回数の推移

の欠測状況を表2に示す。ヒトインスリン群での全時点での平均欠測割合はHbA<sub>1c</sub>、PPGそれぞれ26.4%、36.0%であり、インスリンアスパルト群では27.0%、32.3%と非常に高かった。毎月同じ患者のデータが欠測しているということは少なく、中途脱落である場合が多かった。また、期間中の欠測割合は時間とともに多少の増加傾向がみられた。

### 3. 血糖コントロール

背景要因分析の結果から、性別、年齢、BMI、インスリン投与量、罹病期間に加えて、切り替え前の状態を反映する指標として0時点でのHbA<sub>1c</sub>(切片)と、切り替え前6カ月間でのHbA<sub>1c</sub>の減少率(傾き)で調整した治療効果の推定を行った。図3、図4に各群における切り替え後12カ月間の平均的HbA<sub>1c</sub>とPPGの推移をそれぞれ示す。切り替え後12カ月の時点以外において、HbA<sub>1c</sub>はヒトインスリン群に比べインスリンアスパルト群の方が有意に低値を示した(p<0.0001)。PPGにおいては、8カ月後の時点以外では、HbA<sub>1c</sub>と同様にヒトインスリン群に比べインスリンアスパルト群の方が有意に低い結果となった(p<0.0001)。特に、切り替

え後6カ月の間にHbA<sub>1c</sub>、PPGともに減少し、その後安定した値となって低い値を維持する傾向がみられた。また、欠測が多かったため、感度解析を行った結果、全データがある患者のみを解析対象とした場合も、一度でも欠測した患者のみを解析対象とした場合も、同様の傾向を示した。

また、第三者の介助を必要とする低血糖(重症低血糖)のイベントはインスリンアスパルト群で2例(2.4%)であったが、その後2例とも観察期間中インスリンアスパルトの使用を継続した。

### 4. インスリン投与量および投与回数の推移

-6時点から+12時点の各群におけるインスリン投与量と投与回数を図5に示す。

インスリンアスパルト群においては、0時点においてインスリン投与量および投与回数を増やした例がそれぞれ31例(37.3%)、12例(14.5%)みられた。

そこで、-6から-1時点までの6測定点(前6カ月)と、0から+5時点(後6カ月)までの6測定点の各群の投与量、投与回数の全体の平均をみると、表3のごとく両群とも0から+5時点で増加している。そ

表3 各群における前6カ月および後6カ月のインスリン投与量、投与回数

	インスリン投与量		投与回数	
	ヒトインスリン群	インスリン アスパルト群	ヒトインスリン群	インスリン アスパルト群
前6カ月の平均 <sup>1</sup>	30.6±0.69	37.8±1.79	3.4±0.02	3.6±0.06
後6カ月の平均 <sup>#</sup>	32.1±0.69	42.4±1.79	3.5±0.02	3.9±0.06
差の平均		2.7±0.31***		0.17±0.02***

\*\*\*: p&lt;0.001

<sup>1</sup>: -6時点から-1時点における6測定点の平均, <sup>#</sup>: 0時点から5時点における6測定点の平均。

ここで、個人間の切替前6カ月の平均および切替後6カ月の平均の差の各群全体の平均を両群で比較すると、投与量、投与回数ともインスリンアスパルト群が、ヒトインスリン群より有意に増加した。つまり、インスリンアスパルト群は変更後、投与量をより増量して投与回数を増やしていたことになる。

## 考 察

国内外の臨床試験では、超速効型インスリンは2型糖尿病患者において血糖コントロールを改善することが多く報告されているが<sup>5-8)</sup>、本邦においては治験データや少数例の臨床研究を除き、報告がなかった<sup>9,10)</sup>。本研究では、経口糖尿病薬の使用のないヒトインスリン製剤による強化インスリン療法を行っている2型糖尿病患者を、超速効型インスリンであるインスリンアスパルトに変更すると、ヒトインスリン製剤による強化インスリン療法を継続して使用した患者と比較して、HbA<sub>1c</sub>とPPGの有意な低下を認めた。これらのデータは治療開始から半年間で低い値へ収束し、治療継続により低値が維持された。このことにより、2型糖尿病患者の血糖コントロールの改善において、インスリンアスパルトによる強化インスリン療法の有用性が示された。

治療の切り替えから半年以降で緩やかなHbA<sub>1c</sub>値の上昇がみられたが、これはこの期間での欠測が比較的血糖コントロールのよい患者で起こるようになった可能性が考えられる。感度解析から、治療法の切り替えにより血糖コントロールが改善するという結果に影響はない可能性が示唆されたが、観察期間を通して欠測の割合は常に1/3程度あり、追跡精度の改善が必要と考えられる。

患者背景の結果にみられるように、比較的血糖コントロールが悪く、年齢の若い患者が切り替えられる傾向がみられるということは、血糖コントロールのよい

患者や高齢の患者については治療法を変えない傾向があったと考えられる。

インスリンアスパルト群では、切り替え前はインスリン使用量の多い傾向にあるものの、ヒトインスリン群に比し血糖コントロールが悪化している傾向があった。すなわち、ヒトインスリン製剤による強化インスリン療法では血糖コントロールが不良である患者が切り替えられていることが認められた。

したがって、ヒトインスリンの強化インスリン療法にて血糖コントロールが不良な場合であっても、超速効型インスリンによる強化インスリン療法に切り替えることにより血糖コントロールの改善が期待できると考えられた。

また、インスリンアスパルト群では投与量および投与回数が切替前6カ月の平均および切替後6カ月の平均の差を比較すると有意に増加しており、またヒトインスリン群と比較しても有意な増加傾向が認められた。

速効型ヒトインスリンでは、テーリング効果のため、増量すると昼食前、夕食前や夜間の低血糖の心配があるが、インスリンアスパルトではテーリング効果がほとんどないため<sup>11)</sup>、インスリン増量を適切に行うことができる。そのため、インスリンアスパルトに切替後、さらにインスリン量が増えたと考えられ、本研究に参加した施設がすべて糖尿病専門の施設であるため、先に述べたごとく、インスリンアスパルトの特性により、適切なインスリンの増量および注射回数の増加が容易に行われた結果と考えられる。

本検討では、インスリンアスパルト群で切替後にインスリン投与量の増加が認められたが、インスリン投与量を交絡因子として調整しても、インスリンアスパルト群においてヒトインスリン群と比較し血糖コントロールの改善が認められた。

## 謝 辞

本調査研究推進のために資金援助頂きました日本糖尿病財団に深謝申し上げます。

また、本調査研究を行うにあたり、御多忙の中データ収集および解析に御協力頂きました、全国31施設、38名の糖尿病データマネジメント研究会会員の先生方に深謝申し上げます。

萬田記念病院(萬田直紀, 小森克俊), 栗原内科(栗原義夫), 種田内科(種田紳二), 市立千歳総合病院(長谷川敦), 八雲総合病院(今野孝彦), 自由が丘横山内科クリニック(横山宏樹), 工藤内科クリニック(工藤幹彦), 奥口内科クリニック(奥口文宣), 藤谷内科クリニック(藤谷 浩), 川井クリニック(川井絃一), 那珂記念クリニック(遅野井健, 斎藤美代子), 加曾利病院(金塚 東), 高村内科クリニック(高村 宏), 東京医科大学(能登谷洋子, 三輪 隆), 新宿恒心クリニック(朝長 修), HECサイエンスクリニック(平尾絃一, 前田 一, 山本律子), 武田クリニック(武田浩), 新潟こばり病院(佐々木英夫), 富山医科薬科大学(小林 正, 山崎勝也), しみず町内科(鷹田美智代), 済生会松阪総合病院(林 弘), 大石内科クリニック(大石まり子), 河原医院(河原 啓), 岩崎内科医院(岩崎皓一), 服部内科(服部嘉之), 内科阿部医院(阿部信行), 杉本クリニック(杉本英克), 岡田内科クリニック(岡田 朗, 黒坂 謙), 南昌江内科クリニック(南昌江), 福元医院(福元良英), 屋宜内科(屋宜宣治)

(敬称略, データ収集当時の施設名称および協力医師名)

## 文 献

- 1) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al : Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus : a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1995 ; 28 : 103-117.
- 2) Kaku K, Matsuda M, Urae A, et al : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin aspart, a rapid-acting analog of human insulin, in healthy Japanese volunteers. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2000 ; 49 : 119-126.
- 3) 浦江明憲ほか : 超速効型インスリン製剤LY275585の臨床第I相試験—速効型ヒトインスリン製剤との比較—. *臨床医薬* 2000 ; 16 : 1601-1611.
- 4) 川井絃一 : CoDiCを用いた患者管理. *Diabetes Frontier* 2005 ; 16 : 186-191.
- 5) 岩本安彦ほか : Basal-Bolus療法を実施中の1型糖尿病(IDDM)患者におけるインスリンアスパルトと速効型ヒトインスリンの比較—国内第Ⅲ相臨床試験成績—. *糖尿病* 2001 ; 44 : 799-811.
- 6) Home PD, et al : Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in Type 1 diabetes mellitus : a randomized controlled trial. *Diabet. Med.* 2000 ; 17 : 762-770.
- 7) 葛谷 健ほか : 1型および2型糖尿病患者の頻回注射療法におけるインスリンリスプロと速効型ヒトインスリン製剤の比較—本邦における臨床試験成績—. *臨床医薬* 2000 ; 16 : 1613-1630.
- 8) Anderson JH, et al : Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Diabetes* 1997 ; 46 : 265-270.
- 9) 栗田征一郎ほか : 2型糖尿病の血糖コントロールにおける超速効型インスリンアナログの有用性について. *プラクティス* 2004 ; 21 : 207-212.
- 10) 弘世貴久ほか : 超速効型インスリンを用いた2型糖尿病患者の外來インスリン導入の試み. *プラクティス* 2004 ; 21 : 85-90.
- 11) Nosek, et al : No increase in the duration of action with rising doses of insulin aspart. *Diabetes* 2003 ; 52 (Suppl. 1) : A128.

## 2型糖尿病患者におけるbaPWVの検討 (JDDM 6)

Takeda Hiroshi      Takagi Hirofumi      Yokoyama Hiroki      Kobayashi Masashi  
武田 浩<sup>1)</sup>, \*      高木 廣文<sup>2)</sup>      横山 宏樹<sup>3)</sup>, \*      小林 正<sup>4)</sup>, \*

糖尿病データマネジメント研究会

### はじめに

糖尿病患者では、細小血管障害のみならず虚血性心疾患や脳血管障害などの心血管疾患の発症リスクが高まることが、Framingham Study<sup>1)</sup>やMRFIT<sup>2)</sup>(Multiple Risk Factor Intervention Trial)などで示された。最近では、DECODE<sup>3)</sup>(Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe)やFunagata Study<sup>4)</sup>などで、細小血管障害を惹起しないような耐糖能異常や肥満を伴う軽症糖尿病の患者においても動脈硬化症が潜在的に進行していることが明らかとなった。

動脈硬化の指標としては、PWV(pulse wave velocity)が古くから知られている。従来は、頸動脈-大腿動脈間(carotid-femoral: cf)で測定されていたが、最近、上腕動脈-足首動脈間(brachial-ankle: ba)で測定できる簡便な方法が開発され、臨床の場で広く用いられるようになった。baPWVは、頸動脈の内膜中膜肥厚(IMT)と相関関係があり、糖尿病患者では同年代の健康者と比較して高値を呈することが示されている<sup>5)</sup>。そこでわれわれは、2型糖尿病患者を対象に、baPWVの変化に及ぼす血糖値および血清脂質の影響について検討している。今回は、中間解析について報告する。

### 対象および方法

対象は、糖尿病データマネジメント研究会(Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group: JDDM)の参加施設13施設において治療中の2型糖尿病患者である。研究の目的を文書で説明し同意を得た上で、2003年4月から9月に登録し、1年間観察した。この間、baPWV、収縮期血圧、拡張期血圧、BMI、総コレステロール(TC)、トリグリセライド(TG)、HDL-コレステロール(HDL-C)、HbA<sub>1c</sub>、食後血糖(PPG)、空腹時血糖(FPG)を測定し、開始時と終了時を比較した。

baPWVは、血圧と高い相関を示すことが知られている<sup>6)</sup>。そこで、血圧改善のbaPWVへの影響を排除するため、1年間経過を観察し得た患者のうち、開始時と比較して終了時に血圧が不変または悪化し、かつbaPWVが改善した患者を解析対象にすることとした。

baPWVの測定は、form ABI/PWV(コーリンメディカルテクノロジー社)を使用し、5分間安静臥位後に左右2回測定し、平均値を求めた。

観察期間中における糖尿病治療については、主治医の判断により個々の患者に応じて行い、糖尿病治療薬および併用薬の投与は特に制限しないこととした。

測定値はいずれも平均値±標準偏差で示した。各測定項目の開始前と開始後の比較には、Wilcoxon's signed rank testを用いた。baPWVに寄与する因子の分析には、まずSpearmanの順位相関係数を用いて相関を求めた。統計解析はSPSS Ver.12.0を使用した。いずれの検定においても、 $p < 0.05$ を統計学的有意水準

1) 武田クリニック 2) 新潟大学医学部保健学科看護学専攻  
3) 自由が丘横山内科クリニック 4) 富山大学医学部第一内科  
\*糖尿病データマネジメント研究会

表1 baPWV測定開始時の患者背景

解析対象(例)	220
性別	男性 131例, 女性 89例
年齢(歳)	61.5 ± 10.5 (28.8~89.1)
罹病期間(年)	9.5 ± 8.5 (1.2~70.3)
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.75 ± 3.48 (16.33~36.17)
HbA <sub>1c</sub> 値(%)	7.04 ± 1.09 (4.50~11.00)
糖尿病治療薬	インスリン 49/220 (22.3%)
	経口糖尿病薬 117/220 (53.2%)
	併用 21/220 (9.5%)
高血圧治療薬併用率	96/220 (43.6%)
高脂血症治療薬併用率	67/220 (30.5%)
収縮期血圧(mmHg)	開始時: 126.6 ± 15.6 終了時: 137.2 ± 14.0 (p<0.0001)
拡張期血圧(mmHg)	開始時: 74.2 ± 11.9 終了時: 76.6 ± 10.8 (p<0.001)
baPWV(cm/sec)	開始時: 1,768.8 ± 396.0 終了時: 1,636.9 ± 329.8 (p<0.0001)

平均 ± S.D.(範囲)

表2 臨床パラメータの変化

	開始時	終了時	p値
TC(mg/dL)	200.4 ± 32.4	196.4 ± 31.4	NS
TG(mg/dL)	135.1 ± 91.5	132.4 ± 105.0	NS
HDL-C(mg/dL)	56.3 ± 15.5	57.4 ± 15.3	<0.05
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.7 ± 3.5	24.0 ± 3.8	<0.05
HbA <sub>1c</sub> (%)	7.0 ± 1.1	6.9 ± 0.9	<0.05
PPG(mg/dL)	156.2 ± 63.7	143.9 ± 53.6	<0.05
FPG(mg/dL)	150.9 ± 36.0	150.8 ± 43.4	NS

Wilcoxon's signed rank test

表3 平均baPWVと各臨床パラメータとの相関

	n	r	p値
TC	175	-0.065	0.4
TG	175	0.129	0.09
HDL-C	169	-0.190	0.01
BMI	202	-0.009	0.9
HbA <sub>1c</sub>	215	0.126	0.06
PPG	187	0.126	0.08
FPG	46	-0.080	0.6

r: baPWVに対するSpeamanの相関係数

とした。

## 結 果

### 1. 患者背景(表1)

解析対象は220例であった。解析対象の患者背景を表1に示す。開始時および終了時の収縮期血圧/拡張期血圧は126.6 ± 15.6/74.2 ± 11.9 mmHg および137.2 ± 14.0/76.6 ± 10.8 mmHg (p<0.0001/p<0.001), baPWVは開始時1,768.8 ± 396.0 cm/sec, 終了時1,636.9 ± 329.8 cm/sec (p<0.0001)であった

### 2. 各種パラメータの変化(表2)

TC, TGおよびFPGは観察前後で有意な変動はみられなかった。一方, HDL-Cは56.3 ± 15.5 mg/dLから57.4 ± 15.3 mg/dLへ有意に増加し, HbA<sub>1c</sub>は7.0 ± 1.1%から

6.9 ± 0.9% へ, PPGは156.2 ± 63.7 mg/dLから143.9 ± 53.6 mg/dLへ, いずれも有意な低下が認められた。また, BMIは23.7 ± 3.5から24.0 ± 3.8とわずかな増加であったが, 統計学的に有意であった。

### 3. baPWVと各種パラメータとの相関(表3, 図1)

終了時におけるbaPWVと各パラメータとの相関を検討した結果, baPWVはHDL-Cと有意な負の相関関係が認められた。また, TG, HbA<sub>1c</sub>, PPGとは正の相関傾向にあった。

## 考 察

PWVは, 年齢, 血圧などによって影響を受けるが, 高血圧のみならず糖尿病, 高脂血症などの動脈硬化危険因子のある症例で高値であることが報告されてい

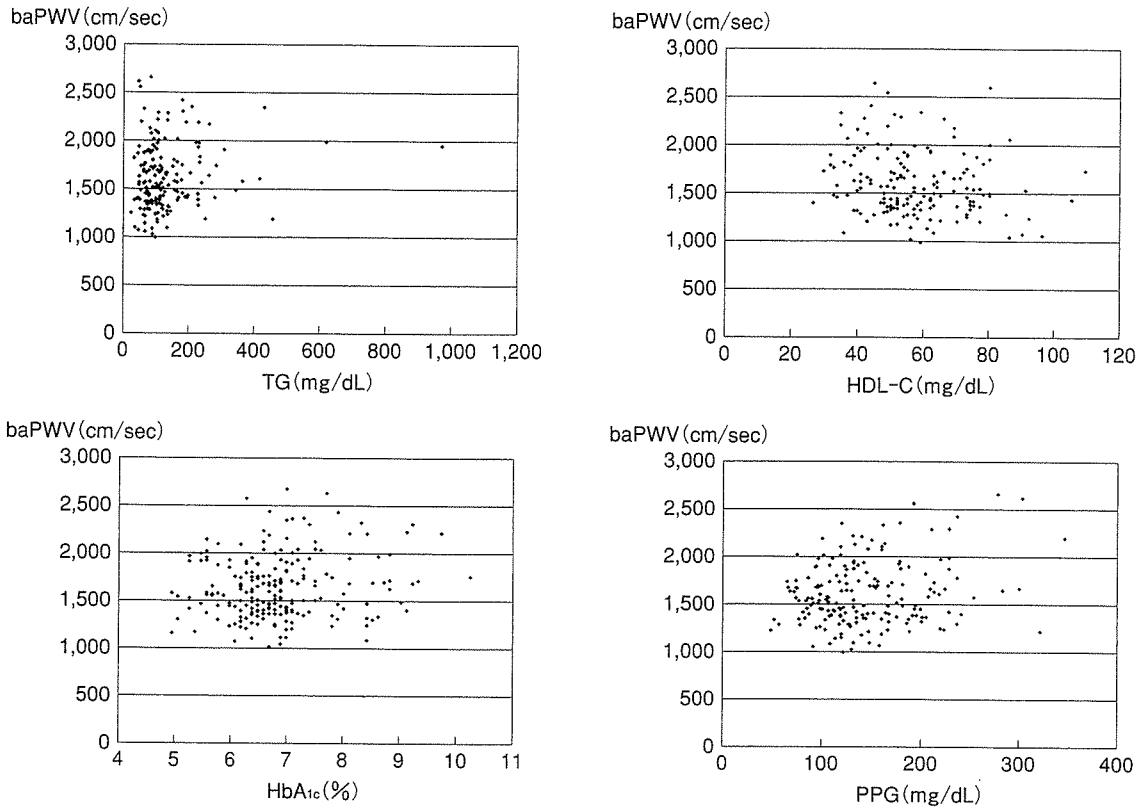


図1 平均baPWVと各臨床パラメータとの関係

る<sup>7)</sup>。また、糖尿病については、糖尿病合併症の重症度、糖尿病罹病期間、HbA<sub>1c</sub>とPWVとの正の相関が認められ、インスリン抵抗性との関係も示唆されている<sup>8)</sup>。しかし、2型糖尿病患者において、長期間にわたりPWVと血糖コントロールや脂質代謝との関連を検討した報告はない。そこで、われわれは糖尿病データマネジメント研究会(Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group : JDDM)の参加施設13施設で共同研究を行った。

前述のとおり、baPWVは血圧と高い相関を示す。したがって、baPWVの改善に血糖コントロールや脂質代謝がどの程度寄与するかを検討するためには、交絡因子を排除しなければならない。交絡因子の制御は解析段階でも可能であるが、完全な制御ができ、解析も容易であることから、解析対象を血圧が不変または悪化しかつbaPWVが改善した患者に限定した。

その結果、観察前後において、HDL-Cの有意な増加と、HbA<sub>1c</sub>およびPPGの有意な低下が認められた。今回は、治療薬剤別の解析を行っていないが、すべての参加施設は糖尿病専門医であり、患者は個々の病態に応じて標準的な糖尿病治療を受けていることから、この結果は、治療によって血糖が良好にコントロールされ、

脂質代謝への好影響も得られていることを示すものである。また、本研究の解析対象は、血圧が不変または悪化しているにもかかわらずbaPWVが改善した症例であることから、baPWVの改善には、HDL-Cの増加とHbA<sub>1c</sub>およびPPGの低下が影響していることが推察される。実際、baPWVはHDL-Cと有意な負の相関関係が認められ、TG、HbA<sub>1c</sub>、PPGと正の相関傾向が示された。

島袋らは、糖尿病患者では年齢、収縮期血圧、TC、TGがbaPWVと相関しており、年齢、収縮期血圧、TGとHbA<sub>1c</sub>がbaPWVの説明因子であることを報告している<sup>9)</sup>。また、baPWVの変化率とHbA<sub>1c</sub>は有意な正の相関にあることも示されている。今回のわれわれの検討では、血糖コントロールや脂質代謝がbaPWVにどの程度寄与しているのかは明らかにならなかったが、今後、年齢、治療薬剤も含めた解析を行うとともに、より長期の検討を行いたいと考えている。

#### 謝 辞

本調査研究推進のために資金援助頂きました日本糖尿病財団に深謝申し上げます。

また、本調査研究を行うにあたり、御多忙の中データ収集および解析に御協力頂きました、全国12施設、13名の糖

尿病データマネジメント研究会会員の先生方に深謝申し上げます。

北星病院(嵩 文彦), 自由が丘横山内科クリニック(横山宏樹), 那珂記念クリニック(遅野井健, 斎藤美代子), 高井内科クリニック(高井昌彦), 新宿恒心クリニック(朝長 修), 大石内科クリニック(大石まり子), 河原医院(河原 啓), 内科阿部医院(阿部信行), 杉本クリニック(杉本英克), 三咲内科クリニック(栗林伸一), 東洋鋼鈹診療所(和田崇子), りい内科クリニック(李 源台)。

(敬称略, データ収集当時の施設名称および協力医師名)。

## 文 献

- 1) Kannel WB, McGee DL : Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. JAMA 1979 ; 241 (19) : 2035-2038.
- 2) Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, et al : Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 1993 ; 16(2) : 434-444.
- 3) The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group : Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European studies. The DECODE-study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology : Collaborative analysis of Diagnostic Criteria in Europe. Diabetologia 1999 ; 42(6) : 647-654.
- 4) Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, et al : Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. Diabetes Care 1999 ; 22(6) : 920-924.
- 5) Taniwaki H, Kawagishi T, Emoto M, et al : Correlation between the intima-media thickness of the carotid artery and aortic pulse-wave velocity in patients with type 2 diabetes. Vessel wall properties in type 2 diabetes. Diabetes Care 1999 ; 22(11) : 1851-1857.
- 6) Yamashina A, Tomiyama H, Arai T, et al : Nomogram of the relation of brachial-ankle pulse wave velocity with blood pressure. Hypertens Res 2003 ; 26(10) : 801-806.
- 7) Levenson J, DelPino M, Razavian M, et al : Hypercholesterolaemia alters arterial and blood factors related to atherosclerosis in hypertension. Atherosclerosis 1992 ; 95(2-3) : 171-179.
- 8) Sutton-Tyrrell K, Newman A, Simonsick EM, et al : Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the study of health, aging, and body composition. Hypertension 2001 ; 38(3) : 429-433.
- 9) 島袋充生, 旭 朝弘, 大城義人ほか : 耐糖能障害, 糖尿病患者における大動脈脈波伝播速度. 日本循環器病予防学会誌 2005 ; 37(1) : 1-6.



## 2 型糖尿病患者における薬物療法に関する実態調査 (I)

## —薬物療法と使用薬剤—

金塚 東<sup>\*1</sup> 川井 紘一<sup>\*2</sup> 平尾 紘一<sup>\*3</sup> 大石まり子<sup>\*4</sup>高木 廣文<sup>\*5</sup> 小林 正<sup>\*6</sup>

有限責任中間法人 糖尿病データマネジメント研究会 (JDDM)

要約：糖尿病データマネジメント研究会 (Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group, JDDM) は 2 型糖尿病における薬物療法の実態を解明する目的で、経口血糖降下剤とインスリン製剤による治療法と使用薬剤について調査した。糖尿病診療専用ソフト、CoDiC<sup>®</sup> を用いて多施設よりデータを集積した。2002、2003 と 2004 年に登録された薬物療法中の 2 型糖尿病患者、各 14,246、17,576、19,228 症例を対象とした。38% の患者に経口剤単剤療法、32% に経口剤複剤併用療法、10% に経口剤とインスリン製剤併用療法および 20% にインスリン製剤治療が行われた。経口剤単剤療法では、スルフォニル尿素剤 (SU) が最も多く処方されたが減少し、ビッグアニド剤 (BG)、その他経口剤の使用が増加した。経口剤複剤併用療法では、SU と BG の併用が最も多かった。経口剤とインスリン製剤併用療法では、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、BG、SU が多く併用された。インスリン製剤による治療では、最も多用されている 30% レギュラーインスリン混合製剤の処方が増加し、レギュラーインスリンあるいは超速効型ヒトインスリンアナログ製剤と NPH インスリンあるいは持効型ヒトインスリンアナログ製剤併用 (強化インスリン療法) 症例が増加した。

Key words：① 2 型糖尿病 ② 経口血糖降下剤 ③ インスリン製剤 ④ 観察研究

〔糖尿病 49(6)：409~415, 2006〕

## はじめに

2 型糖尿病は膵  $\beta$ -細胞の機能障害とインスリン標的細胞におけるインスリン抵抗性をきたす遺伝因子に環境因子が加わって発症する。生活習慣の是正と薬物療法、経口血糖降下剤とインスリン製剤により治療される。最近、経口血糖降下剤、チアゾリジン誘導体とナテグリニド製剤とインスリン製剤、ヒトインスリンアナログ製剤とその混合製剤が開発され、臨床で使用されている。近年、作用機序の異なる経口剤や作用時間の異なるインスリン製剤を使用することによって、患者の生活習慣と糖尿病の病態を考慮した薬物療法が

可能になった。

2001 年に、糖尿病の臨床研究を推進する目的で「糖尿病データマネジメント研究会 (Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group, JDDM)」が設立された<sup>1)</sup>。糖尿病診療専用のソフト、CoDiC<sup>®</sup> を用いて、全国の糖尿病診療を専門とする施設より糖尿病診療に関する臨床データを集積し、解析をすることにより臨床研究を実施してきた。今回、本邦における 2 型糖尿病の薬物療法と使用薬剤に関する大規模調査を行った。本研究は、2 型糖尿病における薬物療法の実態を全国規模で解明するために、また、非専門医が糖尿

<sup>\*1</sup> 千葉中央メディカルセンター 糖尿病センター (〒264-0017 千葉市若葉区加曽利町 1835-1)

<sup>\*2</sup> 川井クリニック (〒305-0812 つくば市東平塚 715-1)

<sup>\*3</sup> H.E.C. サイエンスクリニック (〒235-0045 横浜市磯子区洋光台 4-1-4-102)

<sup>\*4</sup> 大石内科クリニック (〒612-0875 京都市伏見区深草枯木町 38-1)

<sup>\*5</sup> 新潟大学医学部保健学科 (〒951-8518 新潟市旭町通二番町 746)

<sup>\*6</sup> 富山大学医学部第 1 内科 (〒930-0194 富山市杉谷 2630)

連絡先：金塚 東 (〒264-0017 千葉市若葉区加曽利町 1835-1) 千葉中央メディカルセンター 糖尿病センター

受付日 2005 年 10 月 4 日

採択日 2006 年 2 月 10 日

**Table 1** Type 2 diabetic patients treated with antihyperglycemic drugs

	2002	2003	2004
Patient number registered (n)	14,246	17,576	19,228
Sex (male/female) (n)	8,615/5,631	10,671/6,905	11,755/7,473
Mean age (years)	62	62.2	62.3
Aged <40 years (%)	3.5	3.4	3.7
Aged 40-49 years (%)	8.6	8.4	8.3
Aged 50-59 years (%)	27.6	27.5	26.7
Aged 60-69 years (%)	32.8	32.4	33.2
Aged $\leq$ 70 years (%)	27.3	28.1	27.8
Duration of disease (years)	11.4	11.5	11.5

**Table 2** Antihyperglycemic drug therapy in type 2 diabetic patients

Drug therapy	Patients number (n)		
	2002	2003	2004
Monotherapy of OHA	5,390 (37.8)	6,711 (38.1)	6,921 (35.9) <i>c, e</i>
Combination therapy of OHAs	4,564 (32.0)	5,648 (32.1)	6,479 (33.6) <i>c, e</i>
Combination therapy of OHA plus insulin	1,465 (10.2)	1,837 (10.4)	2,190 (11.3) <i>c, e</i>
Monotherapy of insulin	2,827 (19.8)	3,380 (19.2)	3,638 (18.9) <i>d</i>
Total	14,246	17,576	19,228

Percent presented in parenthesis

OHA: oral hypoglycemic agent

*p* from Chi-squared test across years 2002 vs 2003, *a*:  $p < 0.01$ , *b*:  $p < 0.05$ ; 2002 vs 2004, *c*:  $p < 0.01$ , *d*:  $p < 0.05$ ; 2003 vs 2004, *e*:  $p < 0.01$

**Table 3** Actual drug use in oral hypoglycemic agent monotherapy

Oral drug	Patient number (n)		
	2002	2003	2004
Sulfonylurea	3,635 (67.4)	4,297 (64.0) <i>a</i>	4,228 (61.0) <i>c, e</i>
$\alpha$ -glucosidase inhibitor	535 (9.9)	770 (11.4) <i>a</i>	856 (12.3) <i>c</i>
Nateglinide	548 (10.1)	699 (10.4)	811 (11.7) <i>c, f</i>
Biguanide	529 (9.8)	746 (11.1) <i>b</i>	824 (11.9) <i>c</i>
Thiazolidinedione	143 (2.6)	199 (2.9)	202 (2.9)
Total	5,390	6,711	6,921

Percent presented in parenthesis

*p* from Chi-squared test across years 2002 vs 2003, *a*:  $p < 0.01$ , *b*:  $p < 0.05$ ; 2002 vs 2004, *c*:  $p < 0.01$ , *d*:  $p < 0.05$ ; 2003 vs 2004, *e*:  $p < 0.01$ , *f*:  $p < 0.05$

病診療における使用薬剤を行う際の指針として有用である。

### 対象と調査方法

糖尿病を専門に診療する 41 施設において、2002、2003 と 2004 年の 1 から 7 月の間に CoDiC<sup>®</sup> に登録された 2 型糖尿病患者のうち薬物療法中の患者を対象とした。糖尿病の診断および型分類は日本糖尿病学会委員会報告に基づいた<sup>2)</sup>。入力された臨床データを CD-R ディスクを用いて JDDM に設置された中央解

析センターに集積した。各施設からのデータ収集時に、患者個人情報、即ち氏名、住所、電話番号を個人情報保護の目的で除去した。なお、研究プロトコルは、JDDM 倫理委員会によって承認された。厚生労働省からの「臨床研究に関する倫理指針」に基づいて患者より同意を得た<sup>3)</sup>。

### 統計分析

臨床データは、MS Access<sup>®</sup> soft と MS Excel<sup>®</sup> soft を用いて抽出、変換、処理された。統計処理は、統計

Table 4 Actual drug use in combination therapy of oral hypoglycemic agents

Oral drugs	Patient number (n)		
	2002	2003	2004
SU+BG	1,620(35.4)	2,122(37.5) <sup>b</sup>	2,397(36.9)
SU+GI	1,174(25.7)	1,267(22.4) <sup>a</sup>	1,206(18.6) <sup>c</sup>
SU+BG+GI	570(12.4)	680(12.0)	855(13.1)
SU+BG+TZD	316(6.9)	414(7.3)	444(6.8)
SU+TZD	262(5.7)	361(6.3)	378(5.8)
Others	622(13.6)	804(14.2)	1,199(18.5) <sup>e</sup>
Total	4,564	5,648	6,479

SU: Sulfonyleurea, GI:  $\alpha$ -glucosidase inhibitor, BG: Biguanide, TZD: Thiazolidinedione

Percent presented in parenthesis

*p* from Chi-squared test across years 2002 vs 2003, *a*:  $p < 0.01$ , *b*:  $p < 0.05$ ; 2002 vs 2004,

*c*:  $p < 0.01$ ; 2003 vs 2004, *e*:  $p < 0.01$

のためのソフトウェア, SPSS® を用いて行われた。2002 年から 2004 年の間における治療法と薬剤の使用頻度の変動について、各治療法あるいは各薬剤と他治療法あるいは他薬剤の合計数との間でカイニ乗検定を用いて統計学的解析を行った。

## 結 果

2002, 2003 と 2004 年 1 から 7 月の間に CoDiC® に登録された 2 型糖尿病で、経口血糖降下剤あるいはインスリン製剤で治療を受けている患者数は、各 14,246, 17,576, 19,228 症例であった (Table 1)。薬物療法中の 2 型糖尿病患者の平均年齢は 62 歳、平均罹病期間は約 11.5 年であった。50 歳代で患者数が急増し、60 歳代が最大となり、70 歳以降の患者数は減少した。

全薬物療法中、2002 と 2003 年において、38% の患者に経口血糖降下剤単剤による療法、32% に経口剤複剤による併用療法、10% に経口剤とインスリン製剤による併用療法および 20% にインスリン製剤による治療が行われたが、2004 年において経口剤単剤による療法患者が減少し、経口剤複剤による併用療法と経口剤とインスリン製剤による併用療法患者数が増加した (Table 2)。

経口剤単剤療法患者で、スルフォニル尿素剤使用患者数の頻度は、2002 年で 67% であったが、年々低下し 2004 年では 61% に減少した (Table 3)。一方、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、ナテグリニド剤、ビグアナイド剤はそれぞれ増加し、2004 年ではいずれも約 12% であった。チアゾリジン誘導体も使用頻度は若干増加したが、3% 未満と極めて低頻度であった。

経口剤複剤による併用療法は、スルフォニル尿素剤に他経口血糖降下剤が併用されている場合がその大部分であった (Table 4)。スルフォニル尿素剤とビグア

ナイド剤の併用が 37% で増加傾向、スルフォニル尿素剤と  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤の併用が 2002 年に 26% から 2004 年に 19% に減少した。3 種類の経口剤が併用されている症例が 20% あり、スルフォニル尿素剤とビグアナイド剤に  $\alpha$ -グリコシダーゼ阻害剤あるいはチアゾリジン誘導体が併用された。スルフォニル尿素剤にチアゾリジン誘導体を併用する症例は 6% と低頻度であった。

経口剤とインスリン製剤による併用療法について、インスリンに  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤が最も併用されているが、年々減少している (Table 5)。ビグアナイド剤あるいはスルフォニル尿素剤が併用された症例が各 17 ないし 18% であった。2 経口剤の併用が 2002 年に 23% みられたが、年々増加し 2004 年に 29% になった。

インスリン製剤のみによる治療が、2 型糖尿病患者の 20% に行われたが、種々の製剤が多様な注射法により投与されていた (Table 6)。30% レギュラーインスリン混合製剤が最も使用されているが、その頻度は 2003 年の 35% に比較して 2004 年では 25% と著明に減少した。また、NPH 製剤単独使用も減少した。一方、レギュラーインスリンあるいは超速効型ヒトインスリンアナログ製剤と NPH インスリンによる併用療法が、2002 年に 24% であったが、2003 年に 28% に増加し、さらに 2004 年には超速効型ヒトインスリンアナログ製剤と持効型ヒトインスリンアナログ製剤による併用療法と併せて 30% と増加した。レギュラーインスリンあるいは超速効型ヒトインスリンアナログ製剤単独による治療が、7 ないし 10% の患者にみられた。

## 考 察

本邦での 2 型糖尿病患者における薬物療法の実態に

**Table 5** Actual oral drug use in combination therapy of oral hypoglycemic agent plus insulin

Oral drug combined with insulin	Patient number (n)		
	2002	2003	2004
GI	463(31.6)	505(27.4) <sup>b</sup>	531(24.2) <sup>c, f</sup>
BG	237(16.1)	348(18.9) <sup>b</sup>	373(17.0)
SU	252(17.2)	336(18.2)	391(17.8)
SU + BG	155(10.5)	213(11.5)	284(12.9) <sup>d</sup>
SU + GI	91(6.2)	123(6.6)	146(6.6)
BG + GI	98(6.6)	108(5.8)	200(9.1) <sup>c, e</sup>
Others	169(11.5)	204(11.1)	265(11.8)
Total	1,465	1,837	2,190

SU: Sulfonylurea, GI:  $\alpha$ -glucosidase inhibitor, BG: Biguanide, TZD: Thiazolidinedione

Percent presented in parenthesis

*p* from Chi-squared test across years 2002 vs 2003, *b*:  $p < 0.05$ ; 2002 vs 2004, *c*:  $p < 0.01$ ,

*d*:  $p < 0.05$ ; 2003 vs 2004, *e*:  $p < 0.01$ , *f*:  $p < 0.05$

**Table 6** Actual insulin preparation in insulin monotherapy

Insulin preparation	Patient number (n)		
	2002	2003	2004
30R	991(35.0)	1,064(31.4) <sup>a</sup>	898(24.6) <sup>c, e</sup>
R + NPH	390(13.7)	409(12.1)	329(9.0) <sup>c, e</sup>
NPH	375(13.2)	374(11.0) <sup>a</sup>	344(9.4) <sup>c, f</sup>
RA + NPH	302(10.6)	522(15.4) <sup>a</sup>	466(12.8) <sup>c, e</sup>
R	148(5.2)	157(4.6)	134(3.6) <sup>c</sup>
30R + R	118(4.1)	148(4.3)	126(3.4)
RA	86(3.0)	183(5.4)	237(3.6) <sup>c</sup>
RA + LA	—	—	295(8.1)
Others	417(14.7)	523(15.4)	809(22.3) <sup>c, e</sup>
Total	2,827	3,380	3,638

30R: 30% regular-70% intermediate insulin mixture, R: regular-insulin, NPH: NPH-insulin, RA: rapid-acting insulin analog, LA: long-acting insulin analog

Percent presented in parenthesis

*p* from Chi-squared test across years 2002 vs 2003, *a*:  $p < 0.01$ ; 2002 vs 2004, *c*:  $p < 0.01$ ;

2003 vs 2004, *e*:  $p < 0.01$ , *f*:  $p < 0.05$

ついて、多施設における多数症例の薬物療法に関するデータを解析した。JDDMで作成されたプロトコルに従い、糖尿病診療を専門とする医師によって臨床データがCoDiC®に入力されたこと、参加施設は全国におよびかつ大学付属病院、公立および私立病院、診療所であることから専門医による糖尿病診療の全国規模での実態をよく反映していると考えられる。糖尿病診療における使用薬剤に関する大規模な実態調査は、2003年に、米国において保険会社のデータを解析した実態調査が報告されているが<sup>9)</sup>、われわれの知る限り本邦では報告されていない。

経口血糖降下剤療法、経口剤とインスリン製剤による併用療法とインスリン療法の頻度は、Table 2に示

された通りで、2004年において経口剤単剤による療法患者が減少し、経口剤複剤と経口剤とインスリン製剤による併用療法患者数が増加した。米国における調査結果と比較すると<sup>9)</sup>、インスリン療法の頻度が日本でやや高頻度である他はほぼ同程度である。経口剤による治療が70%、インスリン療法が20%、そして経口剤とインスリン製剤による併用療法が10%の割合は、今後も続くと思われる。しかし、経口剤単剤による治療の頻度が減少し、同複剤あるいは経口剤とインスリン製剤による併用療法の頻度が増加すると予測される。

経口剤単剤による治療法が減少しているが、使用薬剤の割合も変化している。即ち、スルフォニル尿素剤

単独使用の頻度が年々低下し、一方、他経口剤の使用が増加している。 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤あるいはナテグリニド剤、ビグアナイド剤は2002年9%前後から12%前後に増加し、チアゾリジン誘導体も頻度は低いが増加傾向がある。2型糖尿病の病態の多様性を考慮した薬物療法が進んでいることが示唆される。また、ビグアナイド剤の使用頻度の増加は、UKPDSにおける同剤の治療効果に関する報告が反映されていると考えられる<sup>9)</sup>。なお、米国の処方<sup>9)</sup>と比較すると、日本では、スルフォニル尿素剤単独処方の頻度が高く、ビグアナイド剤とチアゾリジン誘導体の処方例が少ない。

経口剤複剤による併用療法の頻度が増加している。2型糖尿病は進行性疾患であるから<sup>6)</sup>、たとえ治療開始時に経口剤単剤で血糖コントロールが得られても経過中に第2、第3の経口剤が必要になる症例が多い。スルフォニル尿素剤にビグアナイド剤が併用される例が最も高頻度であることは米国と同様である<sup>9)</sup>。また、スルフォニル尿素剤にチアゾリジン誘導体が併用されている。これらの併用療法は2型糖尿病の病態に適した治療法といえ<sup>7)</sup>、今後、同併用療法が増加すると思われる。さらに、3剤併用療法が増加すると思われる。

経口剤とインスリン製剤による併用療法が10ないし11%と多くの2型糖尿病患者に行われている実態が明らかになった。米国では、8.2%の症例に同併用療法が行われた<sup>9)</sup>。インスリン製剤にスルフォニル尿素剤が併用される例と $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤あるいはビグアナイド剤が併用される症例が大部分である。前者の場合はその有効性が報告されているが<sup>8)</sup>、特にインスリン分泌障害の著明な症例に有効と思われる。ビグアナイド剤併用の場合は、血糖コントロールの改善とインスリン使用量の減少が報告されている<sup>9)</sup>。インスリン抵抗症を考慮した治療法として有用である。しかし、われわれは経口剤とインスリン製剤による併用療法症例では、経口剤やインスリン製剤による単独療法患者に比較して血糖コントロールがより不良であることを報告した<sup>10)</sup>。今後、詳細な実態の解明とコントロール不良である原因を検討する必要がある。

Table 6 に示す通り、インスリン単独療法では、30% レギュラーインスリン混合製剤が最も汎用されているが、その頻度は減少し、一方、レギュラーインスリンあるいは超速効型ヒトインスリンアナログ製剤と中間型あるいは持効型ヒトインスリンアナログ製剤併用による、いわゆる強化インスリン療法が増加している。同インスリン療法は、2002年24%から2004年に30%に増加した。特筆すべきは、超速効型ヒト

インスリンアナログ製剤がレギュラーインスリンより使用頻度が高いこと、また2004年に超速効型製剤と持効型製剤による強化インスリン療法が多数例で新たに導入されたことである。ヒトインスリンアナログ製剤の開発と臨床応用が<sup>11-14)</sup>2型糖尿病に及ぼす治療効果に多くの専門医師が期待していると推測される。使用の利便性と血糖コントロールに及ぼす効果に関する詳細な解析が待たれる。超速効型製剤あるいはレギュラーインスリン単独による治療が7ないし10%にみられた。比較的重症な2型糖尿病患者で食後高血糖を是正する治療法として有用と考えられ、今後さらに増加すると予測される。

糖尿病専門医による2型糖尿病患者に対する薬物療法の実態が明らかになった。今後、治療別の病歴、身体所見あるいは血糖コントロール状態の実態について検討する予定である。多施設から多数症例の臨床データを集積し解析するために、本研究で使用された糖尿病診療専用ソフト、CoDiC<sup>®</sup>は有用であり、今後この領域にける活用が期待される。

## 謝 辞

本研究は、日本糖尿病財団の助成金を受けた。CoDiC<sup>®</sup>の使用に多大なご援助をいただいたノボルデイスファーマ社に深謝します。

## 付 記

本研究に参加した施設：市立千歳病院(北海道)、北星病院(北海道)、萬田記念病院(北海道)、栗原内科(北海道)、自由が丘横山内科クリニック(北海道)、工藤内科クリニック(青森)、川井クリニック(茨城)、那珂記念クリニック(茨城)、長崎病院(栃木)、前原医院(千葉)、千葉中央メディカルセンター(旧加曾利病院)(千葉)、三咲内科クリニック(千葉)、東芝病院(東京)、東京医科大学(東京)、新宿恒心クリニック(東京)、高村内科クリニック(東京)、HECサイエンスクリニック(神奈川)、高井内科クリニック(神奈川)、武田クリニック(神奈川)、的場内科クリニック(神奈川)、港南台家光内科クリニック(神奈川)、新潟こばり病院(新潟)、高木内科クリニック(新潟)、富山大学医学部第一内科(富山)、杉山医院(静岡)、済生会松阪総合病院(三重)、土井内科(京都)、大石内科クリニック(京都)、大阪大学医学部第三内科(大阪)、河原医院(兵庫)、岩崎内科医院(山口)、東洋鋼鉄診療所(山口)、服部内科(高知)、杉本クリニック(福岡)、りい内科クリニック(福岡)、横溝内科クリニック(福岡)、南昌江クリニック(福岡)、岡田内科クリニック(福岡)、内科阿部医院(大分)、福元医院(鹿児島)、屋宜内科医院(沖縄)

## 文 献

- 1) 小林 正(2003)糖尿病データ管理ソフトウェアによるデータ収集と解析、肥満と糖尿病 2: 125-134

- 2) 糖尿病診断基準検討委員会(1999)糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. 糖尿病 42: 395-404
- 3) 厚生労働省: 臨床研究に関する倫理指針. 平成 15 年 7 月 30 日
- 4) Cohen FJ, Conklin JE, Neslusan CA, Song X (2003) Recent antihyperglycemic prescribing trends for U.S. privately insured patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26: 1847-1851
- 5) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) Effect of Intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes(UKPDS 34). *Lancet* 352: 854-864
- 6) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes(UKPDS 33). *Lancet* 352: 837-853
- 7) Herman LS, Schersten B, Bitzen PO, Kjellstrom T, Lindgarde F, Melander A (1994) Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. A double-blind controlled study. *Diabetes Care* 17: 1100-1109
- 8) Shank M, Del Prato S, Defronzo RA (1995) Bed-time insulin/daytime glipizide. Effective therapy for sulfonylurea failures in NIDDM. *Diabetes* 44: 165-172
- 9) Guigliano D, Quattraro A, Consoli G, Minei A, Celliero A, De Rosa N, et al (1993) Metformin for obese, insulin-treated diabetic patients: improvement in glycemic control and reduction of metabolic risk factors. *Eur J Clin Pharmacol* 44: 107-112
- 10) Kanatsuka A, Kobayashi M: The relation between the phenotypes and the efficacy of drug(s) in type 2 diabetic patients (2004) CoDiC-based analyses on the clinical data obtained at multiple institutions. *Diabetologia* 47: Supplement 1, A358
- 11) Lindholm A, McEwen J, Riis AP (1999) Improved post-prandial glycemic control with insulin aspart. *Diabetes Care* 22: 801-805
- 12) Ciszak E, Beals JM, Frank BH, Baker JC, Carter ND, Smith GD (1995) Role of C-terminal  $\beta$ -chain residues in insulin assembly: the structure of hexameric LysB28 ProB29 human insulin. *Structure* 3: 615-622
- 13) Hermansen K, Fontaine P, Kukolja KK, Peterkova V, Leth G, Gall MA (2004) Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular insulin) in basal-bolus therapy for patients with Type 1 diabetes. *Diabetologia* 47: 622-629
- 14) Hermansen K, Colombo M, Storgaard H, Ostergaard A, Kolendorf K, Madsbad S (2002) Improved postprandial glycaemic control with biphasic insulin aspart relative to biphasic insulin lispro and biphasic human insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25: 883-888

Abstract

**Research on Antihyperglycemic Therapies in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus  
in Japan ( I ): Drug Therapies and Actual Drug Use**

Azuma Kanatsuka<sup>\*1</sup>, Koichi Kawai<sup>\*2</sup>, Koichi Hirao<sup>\*3</sup>, Mariko Oishi<sup>\*4</sup>, Hirofumi Takagi<sup>\*5</sup>,  
Masashi Kobayashi<sup>\*6</sup>, and Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group

<sup>\*1</sup>Diabetes Center, Chiba Central Medical Center, Chiba, Japan

<sup>\*2</sup>Kawai Clinic, Tsukuba, Japan

<sup>\*3</sup>H. E. C. Science Clinic, Yokohama, Japan

<sup>\*4</sup>Oishi Internal Medicine Clinic, Kyoto, Japan

<sup>\*5</sup>School of Health Science, Faculty of Medicine, Niigata University, Niigata, Japan

<sup>\*6</sup>First Department of Internal Medicine, School of Medicine Toyama University, Toyama, Japan

To clarify drug therapies and actual use of oral hypoglycemic agents (OHA) and insulin preparations (INS) in patients with type 2 diabetes mellitus in Japan, we analyzed clinical data collected from 41 institutes using CoDiC<sup>®</sup>, an electronic system for diabetes data collection and management. Cross-sectional surveys were made of 14,246, 17,576, and 19,228 type 2 diabetic patients registered in 2002, 2003, and 2004. Monotherapy with OHA was done in 38% of patients, combination therapy with OHAs in 32%, combination therapy with INS plus OHA in 10%, and monotherapy with INS in 20%. Among patients receiving OHA, sulfonylureas (SU) were mostly prescribed, but biguanides (BG) and other OHAs are become increasingly used. BG was mostly combined with SU in patients treated with combination therapy of OHAs.  $\alpha$ -glucosidase inhibitors ( $\alpha$ -GI), BG, and SU were mostly used in patients receiving combination therapy of INS plus OHA. In patients receiving monotherapy with INS, the use of premixed types of insulin have decreased and regular insulin or rapid-acting human insulin analog plus NPH insulin or long-acting human insulin analog therapy have increased.

## 2型糖尿病患者におけるNPHインスリン1日1～2回投与からノボラピッド®30ミックス1日2回投与へ切り替え時の臨床的有用性(JDDM 9)

—Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group (JDDM) 前向き試験における検討—

川井 紘一<sup>1)</sup>、平尾 紘一<sup>2)</sup>、山内 幹郎<sup>2)</sup>、岩崎 皓一<sup>3)</sup>、阿部 信行<sup>4)</sup>、高井 昌彦<sup>5)</sup>、新井 桂子<sup>6)</sup>、能登谷 洋子<sup>7)</sup>、三輪 隆<sup>7)</sup>、前田 一<sup>2)</sup>、山本 律子<sup>2)</sup>、高木 廣文<sup>8)</sup>\*、小林 正<sup>9)</sup>\*\*、糖尿病データマネジメント研究会(JDDM)

1) 川井クリニック、2) HECサイエンスクリニック、3) 岩崎内科医院、4) 内科阿部医院、  
5) 高井内科クリニック、6) あらいクリニック、7) 東京医科大学糖尿病・代謝・内分泌科、  
8) 東邦大学医学部、9) 富山大学医学部第一内科、\* JDDM解析アドバイザー、\*\* JDDM代表理事

### はじめに

本邦での2型糖尿病患者におけるインスリン療法においては、ヒトインスリン混合製剤(BHI)を用いた1日2回投与が主流であるが<sup>1)</sup>、基礎分泌の補充を目的にNPH(Neutral Protamine Hagedorn)インスリン製剤(以下、NPH)の1日1～2回投与が行われる場合も少なくない。このインスリン療法は、朝食前あるいは夕食前の血糖を下げることを目標とするとともに、内因性インスリン分泌を温存することで、食後の血糖上昇を抑えることを意図している。しかし、インスリン分泌能が低下した2型糖尿病においては、食後血糖上昇をコントロールすることは難しいと考えられる。

近年発売された二相性インスリンアナログ製剤「ノボラピッド®30ミックス(BIAsp 30)」は、超速効型インスリンアナログであるインスリン アスパルトの二相性製剤であり、食直前投与により食後高血糖の抑制効果があるなどの特徴から、2型糖尿病におけるインスリン療法として急速に普及してきている<sup>2)</sup>。

糖尿病データマネジメント研究会(Japan Dia-

betes Clinical Data Management Study Group: JDDM)<sup>3)</sup>は、糖尿病診療データ管理ソフトのCoDiC®を用いて、全国の糖尿病診療を専門とする施設より糖尿病診療に関する臨床データを集積し、解析をすることにより種々の臨床研究を実施・報告してきた<sup>4)</sup>。今回は、NPH 1日1～2回投与からBIAsp 30 1日2回投与への切り替えを前向き介入研究として行ったので、その臨床結果を報告する。

### 対象・方法

対象は、JDDM会員施設に通院中の、NPHの1日1～2回投与でHbA<sub>1c</sub>が3か月以上にわたり8.0%以上にある2型糖尿病患者とした。以上に該当する症例をBIAsp 30 1日2回投与に切り替え、HbA<sub>1c</sub> 7.0%以下を目指し投与量を調節し、6か月間経過観察した。なお、切り替え後はビグアナイド薬、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬およびチアゾリジン薬の併用はそのまま継続し、インスリン分泌刺激薬(SU薬、グリニド薬)の併用は行わないこととした。

各施設からのデータ収集時に、患者個人情報(氏名、住所、電話番号など)は個人情報保護の目的で

連絡先：川井 紘一(かわい こういち)

川井クリニック 院長

〒305-0812 茨城県つくば市 東平塚 715-1



表1 臨床背景 1

	全症例	SU薬非継続	SU薬継続
症例数	23	13	10
男性 / 女性	8 / 15	6 / 7	2 / 8
年齢(歳)	64.2 ± 11.0	62.9 ± 12.5	65.9 ± 9.0
罹病期間(年)	15.5 ± 7.7	13.6 ± 7.3	17.9 ± 7.9
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.7 ± 3.7	23.5 ± 2.8	25.0 ± 5.5
HbA <sub>1c</sub> (%)	9.3 ± 1.0	9.1 ± 1.0	9.7 ± 0.9
変更前治療方法			
N注 1日1回	12	6	6
N注 1日2回	11	7	4
S-CPR(ng/mL)	2.4 ± 1.4	1.9 ± 1.2	2.8 ± 1.4

平均 ± S. D.

除去した。研究プロトコルは、JDDM倫理委員会によって承認された<sup>3)</sup>。厚生労働省からの「臨床研究に関する倫理指針」<sup>10)</sup>に基づき、対象となる全症例に対し担当医師が専用の説明用紙を用いて研究内容を説明し、研究への参加同意の意思確認を書面にて行った。

統計学的検定は、HbA<sub>1c</sub>、食後血糖値、1日インスリン投与量およびBody Mass Index (BMI)については共分散分析(ANCOVA)、対応のある多重比較検定(Dunnett 両側検定)を行い、年齢、罹病期間および血中C-ペプチドの群間比較についてはunpaired *t* 検定を行った。有意水準は5%とし、解析ソフトウェアにはSPSS® 12.0J for Windowsを用いた。

## 結果

### 1. 症例登録

2004年2月から2005年12月までに、7施設(HECサイエンスクリニック、岩崎内科医院、内科阿部医院、高井内科クリニック、あらいクリニック、東京医科大学、川井クリニック)において31例の同意が取得できた。その後、患者からの希望により3例、コンプライアンス不良などの理由により医師の判断で4例、割り付け不都合で1例、計8例が除外され、最終的に23例での検討となった。患者が希望した3例は、いずれも食後の血糖低下によると思われる違和感を訴え、NPHへ戻すことを希望した症例である。

23例中10例では、当初のプロトコルとは異なる

りBIAsp 30への切り替え前と同量のSU薬が継続されていた。また、14例において切り替え前と同量のビッグアナイド薬が処方継続されていた。

### 2. 全症例、SU薬非継続症例およびSU薬継続症例における成績

#### (1) 臨床背景

表1に患者の臨床背景を示している。SU薬非継続症例13例とSU薬継続症例10例との間に有意差を認める項目はなかった。

#### (2) 全症例での成績

##### ① HbA<sub>1c</sub> (図1)

HbA<sub>1c</sub>は切り替え月9.3 ± 1.0%に比較し、3か月後8.6 ± 1.3%、6か月後8.3 ± 1.4%へと有意に低下した(3か月後：*p* < 0.01、6か月後：*p* < 0.001)。

##### ② 食後血糖値 (図2)

食後血糖値は切り替え月292.8 ± 123.0mg/dLと比較し、3か月後211.2 ± 74.6mg/dL、6か月後214.5 ± 87.2mg/dLと有意に低下した(3か月後：*p* < 0.01、6か月後：*p* < 0.01)。

##### ③ 1日インスリン投与量 (図3)

1日インスリン投与量は、切り替え月24.7 ± 6.1U、3か月後25.5 ± 7.6U、6か月後25.7 ± 7.7Uであり、切り替え月後は有意な変動は認めなかった。なお、NPH 1日1回からBIAsp 30 1日2回と投与回数が増加した症例(後述)が存在するため、切り替え3か月前から切り替え月にかけては、1日インスリン投与量は大きく増加していた。

##### ④ BMI (図4)

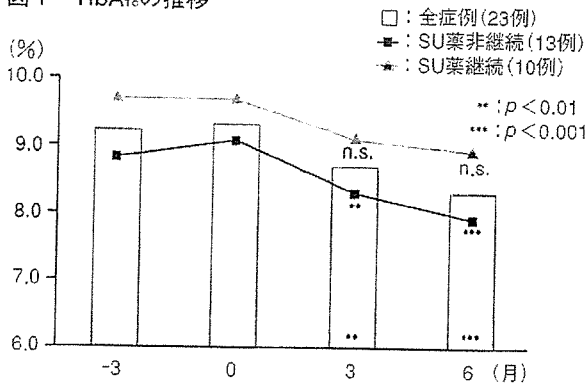
BMIは切り替え月24.1 ± 4.1kg/m<sup>2</sup>、3か月後24.2 ± 4.1kg/m<sup>2</sup>、6か月後24.8 ± 4.7kg/m<sup>2</sup>であり、切り替え月からの有意な変動は認めなかった。

### (3) SU薬非継続症例とSU薬継続症例の比較

#### ① HbA<sub>1c</sub> (図1)

HbA<sub>1c</sub>は非継続症例において、切り替え月9.1 ± 1.0%と比較し、3か月後8.3 ± 1.3%、6か月後7.9 ± 1.0%と有意に低下した(3か月後：*p* < 0.01、6か月後：*p* < 0.001)。一方、継続症例においては、切り替え月9.7 ± 0.9%、3か月後9.1 ± 1.2%、6か月後8.9 ± 1.7%と低下を示したが、有意ではなかつ

図1 HbA<sub>1c</sub>の推移



全症例(23例)、SU薬非継続症例(13例)、およびSU薬継続症(10例)におけるBIAsp 30への変更に伴うHbA<sub>1c</sub>の変化は、Dunnett両側検定により変更時の値(0月)と3か月、6か月の値を比較した。棒グラフの基部の有意差マークが全症例での結果を示す。  
n.s.:有意差なし、\*: $p < 0.05$ 、\*\*: $p < 0.01$ 、\*\*\*: $p < 0.001$

た。SU薬継続症例では前値が高い傾向を認め、低下度も不十分であった。

②食後血糖値(図2)

食後血糖値は非継続症例において、切り替え月  $305.3 \pm 139.7\text{mg/dL}$  と比較し、3か月後  $207.0 \pm 94.2\text{mg/dL}$ 、6か月後  $194.6 \pm 73.6\text{mg/dL}$  と有意に低下した(3か月後: $p < 0.01$ 、6か月後: $p < 0.01$ )。継続症例においては、切り替え月  $277.7 \pm 104.9\text{mg/dL}$ 、3か月後  $216.2 \pm 45.6\text{mg/dL}$ 、6か月後  $238.5 \pm 99.8\text{mg/dL}$  と低下を示したが、有意ではなかった。

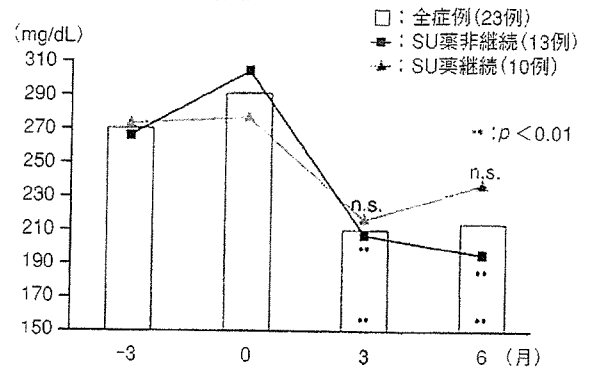
③1日インスリン投与量(図3)

1日インスリン投与量は非継続症例において、切り替え月  $25.0 \pm 6.9\text{U}$ 、3か月後  $26.5 \pm 9.0\text{U}$ 、6か月後  $26.7 \pm 9.3\text{U}$  であり、切り替え月後は有意な変動を認めなかった。継続症例においては、切り替え月  $24.4 \pm 5.3\text{U}$ 、3か月後  $24.2 \pm 5.4\text{U}$ 、6か月後  $24.4 \pm 5.2\text{U}$  であり、有意な変動を認めなかった。

④BMI(図4)

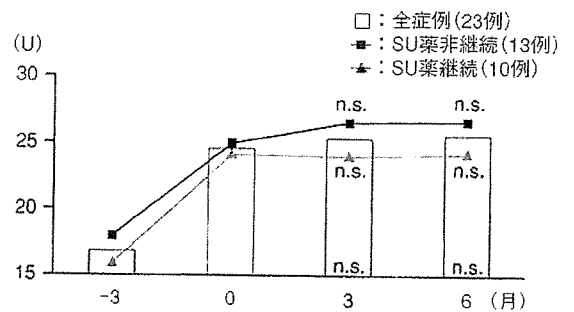
BMIは非継続症例において、切り替え月  $23.5 \pm 2.6\text{kg/m}^2$ 、3か月後  $23.6 \pm 2.7\text{kg/m}^2$ 、6か月後  $23.3 \pm 2.6\text{kg/m}^2$  であり、切り替え月から有意な変動を認めなかった。継続症例においては、切り替え月  $25.0 \pm 5.5\text{kg/m}^2$ 、3か月後  $25.0 \pm 5.5\text{kg/m}^2$ 、6か月後  $26.7 \pm 6.1\text{kg/m}^2$  と増加を認めたが、有意ではなかった。

図2 食後血糖値の推移



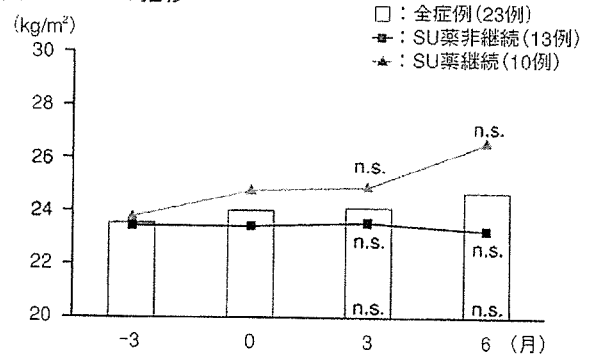
検定方法、表示方法は図1に準ずる。

図3 1日インスリン投与量の推移



検定方法、表示方法は図1に準ずる。

図4 BMIの推移



検定方法、表示方法は図1に準ずる。

3. NPH 1日2回投与からの切り替え症例とNPH 1日1回投与からの切り替え症例との比較

(1)臨床背景

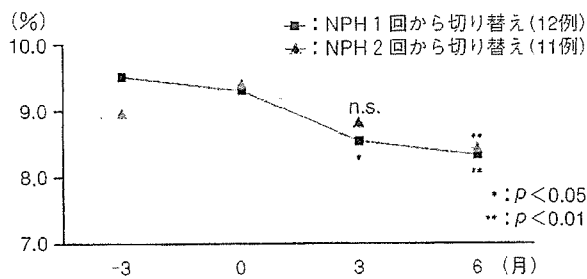
表2に患者の臨床背景を示している。NPH 1日2回から切り替え(以下2回)の11例と1日1回から切り替え(以下1回)の12例との間に有意差を認め

表 2 臨床背景 2

	NPH 1回からの切り替え	NPH 2回からの切り替え
症例数	12	11
男性/女性	4/8	4/7
年齢(歳)	65.3 ± 8.7	63.0 ± 13.4
罹病期間(年)	14.4 ± 6.9	16.6 ± 8.7
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.1 ± 4.6	25.3 ± 3.4
HbA <sub>1c</sub> (%)	9.3 ± 0.9	9.4 ± 1.1
SU薬		
継続	6	4
非継続	6	7
S-CPR (mg/mL)	2.5 ± 1.5	2.2 ± 1.1

平均 ± S. D.

図 5 HbA<sub>1c</sub>の推移



NPH 1回からの切り替え症例(12例)、およびNPH 2回からの切り替え症例(11例)におけるBIAsp 30への変更に伴うHbA<sub>1c</sub>の変化は、Dunnett 両側検定により変更時の値(0月)と3か月、6か月の値を比較した。n.s.:有意差なし、\*: $p < 0.05$ 、\*\*: $p < 0.01$

る項目はなかった。

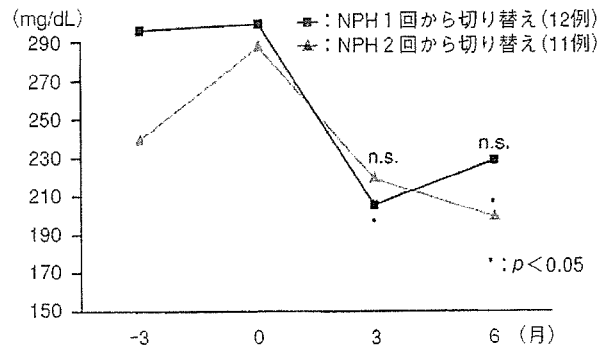
## (2) HbA<sub>1c</sub> (図5)

HbA<sub>1c</sub>は2回からの切り替えにおいて、切り替え月9.4 ± 1.1%と比較し、3か月後8.8 ± 1.5%、6か月後8.4 ± 1.4%と低下し、6か月後には有意な低下を示した( $p < 0.01$ )。一方、1回からの切り替えでは、切り替え月9.3 ± 0.9%、3か月後8.5 ± 1.2%、6か月後8.3 ± 1.4%と3か月後より有意に低下した(3か月後: $p < 0.05$ 、6か月後: $p < 0.01$ )。

## (3) 食後血糖値(図6)

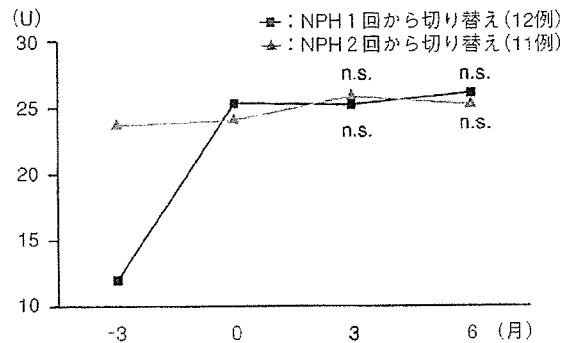
食後血糖値は2回からの切り替えにおいて、切り替え月287.5 ± 149.8mg/dL、3か月後220.1 ± 103.1mg/dL、6か月後200.0 ± 72.4mg/dLと6か月後では有意に低下した( $p < 0.05$ )。1回からの切り替えにおいては、切り替え月297.1 ± 102.4mg/dL、3か月後203.8 ± 42.5mg/dL、6か月後226.7 ±

図 6 食後血糖値の推移



検定方法、表示方法は図5に準ずる。

図 7 1日インスリン投与量の推移



検定方法、表示方法は図5に準ずる。

99.4mg/dLと低下し、3か月後は有意な低下を示した( $p < 0.05$ )。

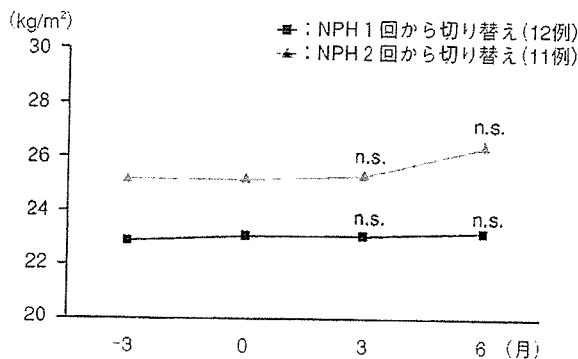
## (4) 1日インスリン投与量(図7)

2回からの切り替えにおいては、切り替え時に有意な1日インスリン投与量の増加はなく(3か月前23.9 ± 7.5U、切り替え月24.1 ± 7.4U)、切り替え3か月後26.0 ± 10.1U、6か月後25.6 ± 9.9Uであり、切り替え月後は増加傾向が認められたが有意な変動はなかった。一方、1回からの切り替えにおいては、投与回数が1回から2回に増えるに伴い、切り替え3か月前11.8 ± 2.3Uから切り替え月25.3 ± 5.0Uと約2倍に1日インスリン投与量は増加した。しかし以後は、3か月後25.1 ± 4.7U、6か月後25.8 ± 5.4Uと有意な変動を認めなかった。

## (5) BMI(図8)

BMIは2回からの切り替えにおいては、切り替え

図8 BMIの推移



検定方法、表示方法は図5に準ずる。

月 25.3 ± 3.4kg/m<sup>2</sup>、3か月後 25.4 ± 3.8kg/m<sup>2</sup>、6か月後 26.5 ± 5.0kg/m<sup>2</sup>と増加を認めたが、有意ではなかった。1回からの切り替えにおいても、切り替え月 23.1 ± 4.6kg/m<sup>2</sup>、3か月後 23.1 ± 4.2kg/m<sup>2</sup>、6か月後 23.2 ± 3.9kg/m<sup>2</sup>と有意な変動を認めなかった。

考察・まとめ

本研究 (JDDM 9) では、JDDM 会員 7施設において NPH 1日1～2回投与から BIAsp 30 1日2回投与への切り替えを行い、その臨床的有用性を検討した。

その結果、SU薬継続症例 10例を含む全症例 23例および初期に定めたプロトコルに合致する 13例において、切り替え月と比較して3か月後および6か月後において HbA<sub>1c</sub>、ならびに食後血糖値の有意な改善を認めた。BMIに関しては有意な変動を認めなかった。一方、SU薬継続症例では HbA<sub>1c</sub>、食後血糖値ともに改善を認めたが、改善の程度はSU薬非継続症例に比べ劣り、切り替えによる有意な変動を認めなかった。また、有意ではないがBMIの増加が認められた。切り替え前 NPH 1日2回投与からの切り替えと1日1回投与からの切り替えに分けて検討した結果では、NPH 1日1回投与から BIAsp 30 1日2回への切り替えでは3か月後より、NPH 1日2回投与からの切り替えにおいては6か月後において HbA<sub>1c</sub> の有意な改善を認めた。食後血糖は NPH 1日1回および2回投与のいずれにおいても低下を認めた。

以上のように、HbA<sub>1c</sub> の改善には食後血糖値の低

下を伴っていることより、BIAsp 30 の 30%超速効型成分による食後血糖値の改善が、HbA<sub>1c</sub> の改善に寄与したことが示唆された。また、本研究ではドロップ症例 8例を含めた 31例で ITT (intent-to-treat) 解析も行ったが、統計的検定結果は全 23例の解析結果と同様であった。

1日インスリン投与量は1日2回投与から2回投与への変更では変化を認めず、1日1回投与からの変更時には約2倍に増量されていた。SU薬非継続・継続および1日1回・2回投与からの変更のいずれにおいても、変更後6か月にわたり1日インスリン投与量の増加がなかった。この間にいずれの群においても HbA<sub>1c</sub> の低下を認めることから、HbA<sub>1c</sub> 7.0%を目標にインスリン投与量を調節するというプロトコルであったが、HbA<sub>1c</sub> の低下を認めるうちは安易に急激なインスリン投与量の増量は危険と主治医が判断した結果であったと考える。その結果、6か月後に HbA<sub>1c</sub> 7.0%未満であった症例は3症例にとどまった。HbA<sub>1c</sub> 7.0%未満達成を増やすには、変更後12か月程度の経過観察が必要なプロトコルであったと考える。

本邦において報告された BIAsp 30 の臨床成績は、主にヒトインスリン混合製剤 -30 (BHI-30) から切り替えて比較検討した成績であるが、HbA<sub>1c</sub> に関しては非劣性<sup>1)</sup>あるいは有意な改善<sup>2)</sup>が報告されている。一方、中間型インスリン製剤からの切り替えに関しては、児玉らの報告<sup>3)</sup>がある。65歳以上の2型糖尿病患者9例において中間型ヒトインスリン製剤1日2回から BIAsp 30 1日2回へ変更し、12週間経過観察している。その結果、インスリン投与量を変更することなく HbA<sub>1c</sub> が 7.7 ± 0.9%より12週後 7.3 ± 1.0%と有意な低下 (p < 0.05) が得られた。Christiansen ら<sup>12)</sup> は、経口糖尿病薬、NPH 1日1回投与、または経口糖尿病薬と NPH 1日1回投与の併用では血糖コントロール不良な2型糖尿病患者を無作為に NPH または BIAsp 30 朝・夕1日2回投与の2群に分け、16週間の経過を見た。その結果、NPH 1回投与より BIAsp 30 2回投与に切り替えた場合に NPH 2回投与に切り替えた場合より HbA<sub>1c</sub> の改善度が高かった