

(-0.78% vs -0.58% , $p = 0.03$)と報告している。一方、経口糖尿病薬+NPH 1回投与からの切り替えではBIAsp 30群で -0.44% 、NPH群で -0.26% の改善にとどまり、両群間に有意差はなかった。今回のわれわれの報告と合致する結果と考える。

類似した研究としては、経口糖尿病薬で血糖コントロール不良な2型糖尿病患者233例を無作為に就寝時1回のインスリン グラルギン投与と1日2回のBIAsp 30投与の2群に分け、28週間経過を見た報告¹⁴⁾がある。その結果インスリン グラルギン1回投与に対し、BIAsp 30 2回投与で明らかに良好な血糖改善を認めた(HbA_{1c}低下度: $-2.79 \pm 0.11\%$ vs $-2.36 \pm 0.11\%$ 、平均 \pm S.D.、 $p < 0.01$)。持効型インスリン1回投与よりBIAsp 30 2回投与の有用性を示唆する点でわれわれの報告と一致している。

これまで報告されたBIAsp 30に関する臨床成績ならびに今回の研究結果からは、NPHよりBIAsp 30への切り替えによるHbA_{1c}低下は既述のごとく、主に食後高血糖の改善によることが考えられる。近年、食後高血糖が大血管障害の発症・進展のリスクファクターとして注目されているが、BIAsp 30を含む超速効型インスリンアナログによる食後血糖管理が糖尿病血管合併症の発症・進展に及ぼす影響については興味深い点であり、今後のさらなる研究に期待したい。

Kobayashiら¹⁵⁾は、約17,000例の糖尿病患者を対象とした断面調査(JDDM 1)において、「インスリン単独群」に比べて「インスリンと経口糖尿病薬併用群」でHbA_{1c}が高値であったと報告している。今回のJDDM 9においても同様の傾向が認められた。すなわち、SU薬継続症例10例でのHbA_{1c}の推移は、切り替え月、3か月後および6か月後のいずれにおいてもSU薬非継続症例13例に比べて高値で推移し、かつ有意ではないが切り替え後のBMIの増加を認めた。インスリン療法に経口薬の併用を必要とする患者では、一般に食事療法非順守者が多く、そのために体重増加を来したと考えられる。食事療法非順守者に対する糖尿病薬物治療の、現時点での困難さを示す結果である。

今回の研究では、血糖コントロールに合わせて治療コンプライアンスに関する検討も行っている。同じインスリン製剤でもNPHとBIAsp 30というプロファイルの異なる製剤により、治療コンプライアンスが変化するかどうかについては、別の機会に発表する予定である。

結 語

NPH 1日1～2回投与にて治療を受けていた血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者における、BIAsp 30 1日2回投与への切り替えはHbA_{1c}、食後血糖を有意に改善させた。BIAsp 30 1日2回投与は食直前投与が可能であり、食後血糖管理を中心に血糖コントロールの改善が期待でき、2型糖尿病患者へのインスリン療法として有用な新たな選択肢と考える。

文 献

- 1) 岩本安彦, 赤沼安夫: 2型糖尿病患者における二相性インスリンアスパルト-30のヒトインスリン混合製剤を対照薬とした48週間比較試験; 国内第III相臨床試験成績. 臨床医薬, 19: 891-904, 2003.
- 2) 三島慎也, 他: ヒトインスリン混合製剤から二相性インスリンアナログ製剤(ノボラビッド®30ミックス)への変更における血糖コントロールとquality of life (QOL)の比較. プラクティス, 21: 715-720, 2004.
- 3) 栗原 進, 他: 2型糖尿病患者におけるヒトインスリン混合製剤から二相性インスリンアナログ製剤/ノボラビッド®30ミックスへの切り替えの有用性. プラクティス, 23: 321-325, 2006.
- 4) 金塚 東, 他: 2型糖尿病患者におけるノボラビッド®30ミックスの有用性について; 第1報—ヒトインスリン混合製剤から二相性インスリン アスパルト製剤療法への変更. 臨床医薬, 22: 327-333, 2006.
- 5) 金塚 東, 糖尿病データマネジメント研究会(JDDM): ITを利用した糖尿病データマネジメント; CoDiC登録データにみる日本での糖尿病診療の実態. 糖尿病学2004(編集: 岡 芳知, 谷澤幸生), 診断と治療社, 東京, p154-160, 2004.
- 6) Kobayashi M, et al.: The status of diabetes control and antidiabetic drug therapy in Japan; a cross-sectional survey of 17,000 patients with diabetes mellitus (JDDM 1). Diabetes Res Clin Pract, 73: 198-204. 2006.
- 7) Kanatsuka A, et al.: Actual usage and clinical effectiveness of insulin preparations in patients with Type 1 diabetes mellitus in Japan; CoDiC®-based analysis of clinical data

- obtained at multiple institutions (JDDM 3). *Diabetes Res Clin Pract*, 72 : 277-283, 2006.
- 8) 高井昌彦, 他: 強化インスリン療法における2型糖尿病に対する超速効型インスリン(インスリン アスパルト)の有効性に関する研究(JDDM 5); ヒトインスリンとの比較. *Prog Med*, 26 : 168-173, 2006.
- 9) Sone H, *et al*: Outcome of one-year of specialist care of patients with type 2 diabetes; a multi-center prospective survey (JDDM 2). *Intern Med*, 45 : 589-597, 2006.
- 10) 臨床研究に関する倫理指針. 厚生労働省, p15-17, 平成15年7月30日.
- 11) 児玉憲一, 他: 高齢2型糖尿病治療における中間型インスリン製剤から超速効型インスリン含有二相性インスリン製剤への変更の有用性. *プラクティス*, 23 : 565-568, 2006.
- 12) Christianser JS, *et al*: Twice daily biphasic insulin aspart improves postprandial glycaemic control more effectively than twice daily NPH insulin, with low risk of hypoglycaemia, in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 5 : 446-454, 2003.
- 13) Raskin P, *et al*: Initiating insulin therapy in type 2 diabetes; a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care*, 28 : 260-265, 2005.

Microalbuminuria Is Common in Japanese Type 2 Diabetic Patients

A nationwide survey from the Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group (JDDM 10)

HIROKI YOKOYAMA, MD, PHD¹
KOICHI KAWAI, MD, PHD²
MASASHI KOBAYASHI, MD, PHD³

ON BEHALF OF THE JAPAN DIABETES
CLINICAL DATA MANAGEMENT STUDY
GROUP

Previous studies have reported a marked variation in the prevalence of microalbuminuria in type 2 diabetic patients ranging from 7 to 47% (1–13). The variation could arise from ethnic/genetic differences in susceptibility (3–11) and from methodological issues for investigating the prevalence, such as small-sized populations (3,12,13); single clinic-based studies (8,12); use of the dipstick method instead of quantitative determinations (4,5); or only a single measurement of urinary albumin excretion (UAE) (3–13), whereas multiple measurements have been recommended for years (14). In terms of investigating the prevalence of microalbuminuria in type 2 diabetic patients, we performed this study with the aim of investigating patients with a specific ethnicity (i.e., Japanese). The study had a large-sized population, a nationwide multicenter-based design, and a high proportion of data availability for clinical variables and for multiple measurements of UAE.

RESEARCH DESIGN AND METHODS

A cross-sectional study was conducted that included 29 medical clinics (i.e., general practitioners) or general/university-affiliated hospitals from different areas in Japan, using the same software to incorporate patient records, as a working study group. Known as the Ja-

pan Diabetes Clinical Data Management Study Group (15), this group consists of medical doctors who volunteered to dedicate daily standard clinical work to scientific analysis. The study was performed in primary care settings. All consecutive patients with type 2 diabetes who visited each clinic/hospital from January 2004–July 2005 and whose diabetes was diagnosed before 2003 were included ($n = 14,919$). Treatment goals recommended by the Japan Diabetes Society were A1C $<6.5\%$, blood pressure $<130/80$ mmHg, and serum concentrations of total cholesterol <5.2 mmol/l, triglycerides <1.68 mmol/l, and HDL cholesterol >1.03 mmol/l (16). Type 2 diabetes was diagnosed according to the Japan Diabetes Society criteria (17). Quantitative measurement of urinary albumin-to-creatinine ratio (ACR) at least once a year has been recommended (14,16). Eligible patients were those with at least one measurement of ACR if without proteinuria and/or serum creatinine if with persistent proteinuria. Those with nondiabetic kidney disease or elevated serum creatinine without proteinuria were excluded ($n = 75$). Those with no measurement of ACR without proteinuria were not included ($n = 5,947$). Thus, 8,897 patients were appropriate for the study.

Nephropathy was staged as follows (16). Stage I: ACR <30 mg/g creatinine;

stage II: ACR ≥ 30 and <300 mg/g creatinine (i.e., microalbuminuria); stage III: ACR >300 mg/g creatinine and/or persistent proteinuria with serum concentration of creatinine <176 $\mu\text{mol/l}$ (2.0 mg/dl); stage IV: serum concentration of creatinine ≥ 176 $\mu\text{mol/l}$ with proteinuria; and stage V: being treated with dialysis. Nonfasting blood samples were obtained for measurements of A1C and serum concentrations of creatinine and lipids. The albumin concentration of random spot urine was determined by turbidimetric immunoassay and the creatinine by the enzymatic method. The geometric mean of two or three measurements of ACR was used. A1C was measured by high-performance liquid chromatography (normal range 4.3–5.8%). Results are given as means \pm SD. Comparison of clinical variables among the groups was performed by one-way ANOVA. P values $<5\%$ were considered to be significant.

RESULTS — Prevalence of microalbuminuria and clinical nephropathy was 31.6 (95% CI 30.6–32.6) and 10.5% (95% CI 9.9–11.1), respectively, categorized by ACR (60% multiple and 37% single determination) and serum creatinine (Table 1). Data availability was nearly 100%. Patients without measurement of ACR had similar clinical features; the mean age was 64 years, the distribution according to sex was 60/40% (men/women), BMI 24.0 kg/m², duration of diabetes 12 years, A1C 7.1%, systemic blood pressure 132/77 mmHg, and glomerular filtration rate 66.9 ml/min per 1.73 m² (2). The fraction of patients on angiotensin receptor blocker (ARB) and/or ACE inhibitor was similar to that on calcium channel blocker, and the fraction of those on diuretics was low but increased at stages III and IV. The proportion of patients who achieved the treatment goal was 31% for A1C, 42% for blood pressure, and $>50\%$ for lipids.

From the ¹Department of Internal Medicine, Jiyugaoka Medical Clinic, Obihiro, Japan; ²Kawai Clinic, Tsukuba, Japan; and the ³Department of Internal Medicine, Toyama University, Toyama, Japan.

Address correspondence and reprint requests to Hiroki Yokoyama, Jiyugaoka Medical Clinic, Internal Medicine, Jiyugaoka 1-1-10, Obihiro 080-0848, Japan. E-mail: hiroki@m2.octv.ne.jp.

Received for publication 5 September 2006 and accepted in revised form 28 December 2006.

Abbreviations: ABR, angiotensin receptor blocker; ACR, albumin-to-creatinine ratio; UAE, urinary albumin excretion.

A table elsewhere in this issue shows conventional and Systeme International (SI) units and conversion factors for many substances.

DOI: 10.2337/dc06-1859

© 2007 by the American Diabetes Association.

The costs of publication of this article were defrayed in part by the payment of page charges. This article must therefore be hereby marked "advertisement" in accordance with 18 U.S.C. Section 1734 solely to indicate this fact.

Table 1—Clinical characteristics of subjects

	Total	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV	Stage V	P	Data availability
n (%)	8,897	5,152 (58)	2,812 (32)	657 (7)	242 (2.6)	34 (0.4)		
Age (years)	63 ± 11	61 ± 11	64 ± 11	67 ± 12	69 ± 11	63 ± 12	<0.0001	100
Male	66	66	63	72	70	82	<0.0001	100
BMI (kg/m ²)	24.3 ± 3.8	24.1 ± 3.7	24.7 ± 4.0	25.1 ± 4.1	23.8 ± 3.9	23.9 ± 4.0	<0.0001	100
Count of ACR measurements (3/2/1/0)	3,209/2,006/3,167/239	2,091/1,308/1,753/0	950/627/1,235/0	168/71/179/239				
Duration (years)	12 ± 9	11 ± 8	12 ± 8	15 ± 10	17 ± 11	17 ± 11	<0.0001	100
A1C	7.1 ± 1.2	6.9 ± 1.1	7.3 ± 1.3	7.4 ± 1.3	6.7 ± 1.2	6.5 ± 2.5	<0.0001	99.8
Diet/tablet/insulin	19/57/24	23/59/18	15/59/26	9/49/42	14/36/50	15/12/73	<0.0001	100
Hypertension*	61	52	68	85	92	79	<0.0001	99.5
Systolic blood pressure (mmHg)	130 ± 17	127 ± 15	133 ± 16	137 ± 19	139 ± 22	139 ± 16	<0.0001	99.3
Diastolic blood pressure (mmHg)	75 ± 11	75 ± 10	76 ± 11	76 ± 12	74 ± 12	75 ± 10	<0.0001	99.3
Serum creatinine (μmol/l)	80 ± 66	66 ± 16	69 ± 19	106 ± 40	301 ± 120	770 ± 179	<0.0001	92.1
Glomerular filtration rate (ml/min per 1.73 m ²)	66.6 ± 18.2	71.1 ± 13.5	67.8 ± 15.5	50.4 ± 19.8	17.0 ± 6.9	5.9 ± 1.6	<0.0001	92.1
Glomerular filtration rate <60 (%)	11	3	7	54	100	100	<0.0001	92.1
Antihypertensive agents usage (0/1/2/3)	49/26/16/9	57/25/13/5	44/30/18/8	24/25/28/23	16/17/28/39	29/24/18/29	<0.0001	100
ARB or ACE inhibitor	2,964 (33)	1,452 (28)	986 (35)	380 (58)	133 (55)	13 (38)	<0.0001	
CCB	3,044 (34)	1,391 (27)	1,114 (40)	356 (54)	166 (69)	17 (50)	<0.0001	
β-blockers	504 (6)	220 (4)	194 (7)	56 (9)	30 (12)	4 (12)	<0.0001	
α-blockers	254 (3)	105 (2)	73 (3)	37 (6)	35 (15)	4 (12)	<0.0001	
Diuretics	819 (9)	351 (7)	193 (7)	154 (23)	106 (44)	15 (44)	<0.0001	
Triglycerides (mmol/l)	1.68 ± 1.33	1.57 ± 2.23	1.75 ± 1.59	2.07 ± 1.68	1.93 ± 1.16	2.16 ± 2.22	<0.0001	94.4
Total cholesterol (mmol/l)	5.1 ± 1.0	5.1 ± 0.8	5.1 ± 0.9	5.3 ± 1.1	5.1 ± 1.4	4.7 ± 1.2	<0.0001	89.8
HDL cholesterol (mmol/l)	1.4 ± 0.4	1.4 ± 0.4	1.4 ± 0.4	1.3 ± 0.4	1.2 ± 0.4	1.4 ± 0.5	<0.0001	88.5
Antihyperlipidemic agents (0/1/2)	66/32/2	68/31/1	65/33/2	63/34/3	53/44/3	62/38/0	<0.0001	100
Use of aspirin	11	8	13	18	19	18	<0.0001	100
Attainment of goals								
A1C <6.5%	31	35	26	21	42	62	<0.0001	
Blood pressure <130/80 mmHg	42	48	34	29	27	24	<0.0001	
Total cholesterol <5.2 mmol/l	55	55	55	49	60	67	0.029	
Triglycerides <1.68 mmol/l	63	67	64	50	50	63	<0.0001	
HDL cholesterol ≥1.03 mmol/l	83	85	84	75	63	65	<0.0001	

Data are n (%), means ± SD, or percentages unless otherwise indicated. *Hypertension was defined as systolic blood pressure ≥140, diastolic blood pressure ≥90, or taking antihypertensives. Glomerular filtration rate 186 × (Scr + 0.2)^{-1.154} × age^{-0.203} × 0.742 (if female) × 0.881 (by the Modification of Diet in Renal Disease method refitted for Japanese patients). CCB, calcium channel blocker.

CONCLUSIONS— This nation-wide large-population study revealed that the prevalence of microalbuminuria in Japanese type 2 diabetic patients was 32%. The DEMAND (Developing Education on Microalbuminuria for Awareness of Renal and Cardiovascular Risk in Diabetes) study stated that the overall global prevalence of microalbuminuria among 24,151 patients with type 2 diabetes was 39% (5), and the MAP (MicroAlbuminuria Prevalence) study reported the prevalence at 40% among 5,549 Asian patients (4). These findings indicate that microalbuminuria is common.

Our study is the second largest in terms of the number of subjects investigated and, furthermore, achieved high data availability, with 60% of multiple quantitative measurements for UAE, while other large-population studies performed single measurements by dipstick with 20–40% of data-missing rates for A1C and blood pressure levels (4,5). The mean levels of major risk for microalbuminuria were low in our study. However, the prevalence of microalbuminuria in our subjects exceeded 45% at risk levels similar to those in the DEMAND and MAP studies (systolic blood pressure 140 mmHg or A1C 7.5%) [data not shown]. This indicates that the Japanese type 2 diabetic population may be susceptible to developing microalbuminuria. More strict control of blood pressure and A1C is needed for reducing UAE, for instance, by incorporating more ARBs/ACE inhibitors and diuretics, which were prescribed, respectively, to only 33 and 9% of Japanese patients, rates lower than those for Caucasians (58 and 29%, respectively) (5).

About 40% of patients had no ACR measurements regardless of the recommendation. There was a variation among the clinics in the frequency of ACR measurements, while the distribution of nephropathy stages did not differ. Alternatively, we should acknowledge that a few patients did not undergo UAE determination in daily practice. Such investigations have never been done, but this might be the case in other Asian or Western countries. The actual prevalence of microalbuminuria is considered even higher if we take nonattending diabetic patients into account.

Intervention studies with ARB (18), pioglitazone (19,20), and acarbose (20–22) have yielded a reduction not only in UAE but also in cardiovascular morbidity. The facts would emphasize the impor-

tance of multifactorial treatment for modifiable risks aiming at reducing UAE and associated risks.

References

1. Kannel WB, McGee DL: Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA* 241:2035–2038, 1979
2. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Krolewski AS, Rosner B, Arky RA, Speizer FE, Hennekens CH: A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med* 151:1141–1147, 1991
3. Bennett P, Lee ET, Lu M, Keen H, Fuller JH: Increased urinary albumin excretion and its associations in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 44 (Suppl. 2):S37–S45, 2001
4. Wu AYT, Kong NCT, de Leon FA, Pan CY, Tai TY, Yeung VT, Yoo SJ, Rouillon A, Weir MR: An alarmingly high prevalence of diabetic nephropathy in Asian type 2 diabetic patients: the MicroAlbuminuria Prevalence (MAP) Study. *Diabetologia* 48: 17–26, 2005
5. Parving HH, Lewis JB, Ravid M, Remuzzi G, Hunsicker LG, DEMAND investigators: Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. *Kidney Int* 69:2057–2063, 2006
6. Varghese A, Deepa R, Rema M, Mohan V: Prevalence of microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus at a diabetes center in southern India. *Postgrad Med J* 77:399–402, 2001
7. Jones CA, Francis ME, Eberhardt MS, Chavers B, Coresh J, Engelgau M, Kusek JW, Byrd-Holt D, Narayan KM, Herman WH, Jones CP, Salive M, Agodoa LY: Microalbuminuria in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 39:445–459, 2002
8. Mather HM, Chaturvedi N, Kehely AM: Comparison of prevalence and risk factors for microalbuminuria in South Asians and Europeans with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 15:672–677, 1998
9. Metcalf PA, Baker JR, Scragg RKR, Dryson E, Scott AJ, Wild CJ: Microalbuminuria in a middle-aged workforce. *Diabetes Care* 16:1485–1493, 1993
10. Nelson RG, Kunzelman CL, Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH, Knowler WC: Albuminuria in type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Pima Indians. *Diabetologia* 32:870–876, 1989
11. Collins VR, Dowse GK, Finch CF, Zimmet PZ, Linnane AW: Prevalence and risk factors for micro- and macroalbuminuria in diabetic subjects and entire population of Nauru. *Diabetes* 38:1602–1610, 1989
12. Gall MA, Rossing P, Skott P, Damsbo P, Vaag A, Bech K, Dejgaard A, Lauritzen M, Lauritzen E, Hougaard P, et al.: Prevalence of micro- and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 34:655–661, 1991
13. Gatling W, Knight C, Mullee MA, Hill RD: Microalbuminuria in diabetes: a population study of the prevalence and an assessment of three screening tests. *Diabet Med* 5:343–347, 1987
14. Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL, Christiansen C, Damsgaard EM, Eiskjaer H, Frøland A, Hansen KW, Nielsen S, Pedersen MM: Microalbuminuria and potential confounders: a review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care* 18:572–581, 1995
15. Kobayashi M, Yamazaki K, Hirao K, Oishi M, Kanatsuka A, Yamauchi M, Takagi M, Kawai K; Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group: The status of diabetes control and antidiabetic drug therapy in Japan—a cross-sectional survey of 17,000 patients with diabetes mellitus (JDDM 1). *Diabetes Res Clin Pract* 73: 198–204, 2006
16. Guideline Committee of the Japan Diabetes Society: *Japan Diabetes Society Guidelines for the Management of Diabetes Based on Scientific Evidences*. Tokyo, Japan Diabetes Society, 2004
17. The Committee of Japan Diabetes Society for the Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus: report of the Committee of Japan Diabetes Society on the Classification and Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus. *Jpn Diabetes Soc* 42:385–404, 1999
18. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM: Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 110:921–927, 2004
19. Yokoyama H, Katakami N, Yamasaki Y: Recent advances of intervention to inhibit progression of carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Stroke* 37:2420–2427, 2006
20. Yokoyama H, Kuramitsu M, Yokota Y, Tada J, Kamikawa F, Kanno S, Matsuhashima M: Effect of combination therapy with pioglitazone and acarbose on the progression of early atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Jpn Diabetes Soc* 49:197–204, 2006
21. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen

2型糖尿病患者における
 ノボラピッド[®] 30 ミックスの有用性について 第1報
 - ヒトインスリン混合製剤から二相性インスリン アスパルト
 製剤療法への変更 -

Clinical Efficacy of NovoRapid[®] 30 Mix in Patients
 with Type 2 Diabetes Mellitus
 - Change from the therapy with biphasic human insulin to that
 with biphasic insulin aspart-30 -

金塚 東¹⁾ 川井 紘一²⁾ 平尾 紘一³⁾ 小林 正⁴⁾

糖尿病データマネジメント研究会

Recently, biphasic insulin aspart-30 (BIAsp 30), NovoRapid[®] 30 Mix, was developed and is expected to be useful for glycemic control in patients with diabetes mellitus. To clarify the clinical efficacy in type 2 diabetes mellitus (T2D), we examined the effect of the drug on the glycemic control in patients with T2D, using data input into CoDiC[®], a software program for management of diabetes mellitus, by the members of Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group (JDDM) at multiple institutes across Japan.

The analysis (I) was conducted in 130 T2D patients who had received biphasic human insulin (BHI) and the analysis (II) in 104 T2D patients who had received biphasic human-30 insulin (BHI-30). Insulin therapy was changed from BHI or BHI-30 to BIAsp 30 and the therapy with BIAsp 30 was continued for more than 6 months. HbA_{1c}, post-prandial plasma glucose (PPPG) and body mass index (BMI) were measured just before the change of the insulin therapy (at change), 3 months (at 3mo) and 6 months after that (at 6mo).

In the analysis (I), HbA_{1c} significantly decreased during the therapy with BIAsp 30 (7.69±1.17% at change vs. 7.53±1.14% at 6mo, p<0.001). PPPG also decreased during the therapy (198.36±83.61mg/dL at change vs. 170.02±74.43mg/dL at 6mo, p<0.05). BMI did not change during the therapy. Daily insulin doses increased from 26.86±13.31 units (U) to 28.96±14.48U during the therapy (p<0.001).

In the analysis (II), HbA_{1c} significantly decreased during the therapy with BIAsp 30 (7.72±1.22% at change vs.

1) Azuma Kanatsuka 千葉中央メディカルセンター 糖尿病センター 2) Koichi Kawai 川井クリニック
 3) Koichi Hirao HECサイエンスクリニック 4) Masashi Kobayashi 富山大学医学部第一内科
 1)～4) 糖尿病データマネジメント研究会/Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group (JDDM)

7.58±1.19% at 6mo, $p < 0.01$). PPPG also decreased during the therapy (194.94±83.99mg/dL at change vs. 169.35±70.77mg/dL at 6mo, $p < 0.05$). BMI did not change during the therapy. Daily insulin doses increased from 26.11±13.22U to 27.88±14.49U during the therapy ($p < 0.001$).

In conclusion, glycemic control significantly improved mainly through PPPG regulation by BIAsp 30, of which daily doses were safely increased, twice daily injections just before meals in the patients studied. Thus, twice daily injections of BIAsp 30, NovoRapid® 30 Mix, are one of the potential options for the treatment in patients with T2D.

Key words : biphasic insulin aspart-30, biphasic human insulin, type 2 diabetes mellitus, post-prandial plasma glucose

はじめに

2型糖尿病患者におけるインスリン療法は、これまでヒトインスリン混合製剤 (biphasic human insulin: BHI) が主流であった。しかし近年、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 (biphasic insulin aspart-30: BIAsp 30)」が発売され、臨床効果が期待されている¹⁾。BIAsp 30は超速効型成分のインスリン アスパルトを30%、中間型成分のプロタミン結晶性インスリン アスパルトを70%の割合で含有し、食直前投与が可能なこと、また1回の注射で追加インスリン分泌と基礎インスリン分泌をカバーするなどの特徴を有する。

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²⁾³⁾。糖尿病診療データ管理ソフト、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臨床研究を実施し研究成果を報告してきた。

BIAsp 30による血糖コントロールがBHIに比べて優れるとの臨床成績がすでに報告されているが^{4)~7)}、これらの報告はいずれも単一施設における成績である。そこでJDDMは、2型糖尿病におけるBIAsp 30の臨床的有効性を検討するためにCoDiC®を用いて集積された多施設のデータを用いて解析した。

I 対象・方法

JDDM会員施設のCoDiC®データより、BHIからBIAsp 30へ切り替え、6ヵ月以上継続使用した症例のデータを抽出し、解析した。なお、全症例がインスリン療法で治療されており、経口血糖降下剤は併用されていない。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。研究プロトコルは、JDDM倫理委員会によって承認された²⁾。厚生労働省からの「疫学研究に関する倫理指針」に基づいて患者より同意を得た⁸⁾。

HbA_{1c}は各施設においてHPLC法により測定され、随時CoDiC®に入力された。なお、施設間格差

の是正は、各施設において日本糖尿病学会糖尿病関連検査の標準化に関する委員会の勧告に基づく標準化によりおこなった⁹⁾。

HbA_{1c}、食後血糖値、Body mass index (BMI) および1日インスリン投与量の成績に関して、平均値±標準偏差にて表記した。統計解析ソフトは、SPSS®12.0J for Windowsを用い、統計学的有意性はFriedman検定およびWilcoxon検定にて検証した。有意水準は5%とした。

II 結果

1. ヒトインスリン混合製剤 (BHI) からの切り替え症例での検討

1) 患者背景

2005年7月末までに、CoDiC®に登録されたBHIからBIAsp 30へ切り替えた症例は184例であったが、そのうち切り替え後6ヵ月以上BIAsp 30の投与を継続した130例を研究の対象とした。なお、変更前のBHIではBHI-30 (30%速効型、70%中間型) が104症例に使用され、ついでBHI-20が19症例に使用されていた。

切り替え時におけるこれら130例の平均年齢は60.91±11.60歳、平均罹病期間は15.40±9.48年であった (表1)。対象の一部で測定された血中C-ペプチド (CPR) の平均値は1.95±4.04ng/mLだった。

表1 患者背景 (切り替え時)

BHIからの切り替え n=130	年齢 (歳)	60.91±11.60 (130)
	罹病期間 (年)	15.40±9.48 (122)
	血中CPR (ng/mL)	1.95±4.04 (55)
	1日投与回数	
	1回	1.5% (2)
	2回	89.2% (116)
	3回以上	9.2% (12)
BHI-30からの切り替え n=104	年齢 (歳)	60.66±12.09 (104)
	罹病期間 (年)	15.12±9.45 (98)
	血中CPR (ng/mL)	2.04±4.64 (39)
	1日投与回数	
	1回	1.0% (1)
	2回	90.4% (94)
	3回以上	8.7% (9)

() に測定症例数を示す。平均±S.D.
BHI: ヒトインスリン混合製剤 (biphasic human insulin)
BHI-30: ヒトインスリン混合製剤-30 (biphasic human insulin-30)

1日投与回数では、1日2回投与が116例(89.2%)と大半を占めた。

2) 血糖コントロールとBMIの推移

BIAsp 30への切り替えにより、HbA_{1c}は切り替え時7.69±1.17%から、6ヵ月後に7.53±1.14%と有意に低下した(p<0.001, Wilcoxon符号付順位和検定)。切り替え時から6ヵ月後までの推移においても、有意な低下を認めた(p<0.01, Friedman検定)(図1)。

食後血糖値は、切り替え時198.36±83.61mg/dLから、6ヵ月後に170.02±74.43mg/dLと有意に低下した(p<0.05, Wilcoxon符号付順位和検定)。切り替え時から6ヵ月後までの推移においては、有意な低下は認められなかった(図2)。

BMIは、切り替え時23.51±3.57kg/m²に対して

6ヵ月後23.51±3.69kg/m²であり、有意な変動は認められなかった(図3)。

3) インスリン投与量

1日インスリン投与量は、切り替え時26.86±13.31単位から、3ヵ月後28.18±13.57単位および6ヵ月後28.96±14.48単位と推移し、有意に増加した(p<0.001, Wilcoxon符号付順位和検定)。切り替え時から6ヵ月後までの推移においても、有意な増加が認められた(p<0.001, Friedman検定)(図4)。

2. ヒトインスリン混合製剤-30(BHI-30)からの切り替え症例での検討

1) 患者背景

BHIからBIAsp 30に切り替えられて6ヵ月以上投与を継続した130例のうち、BHI-30からの切り

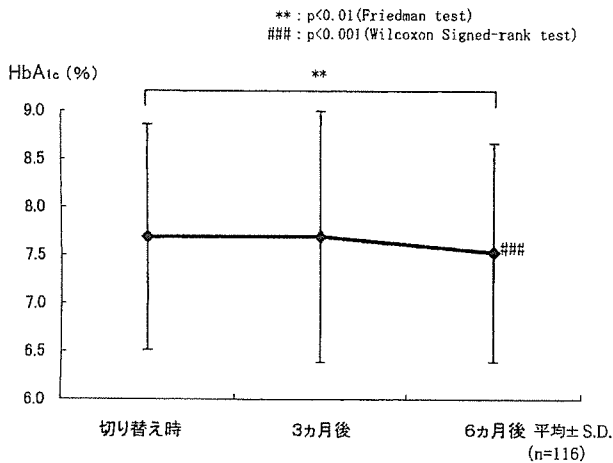


図1 BHIからの切り替え症例におけるHbA_{1c}の推移

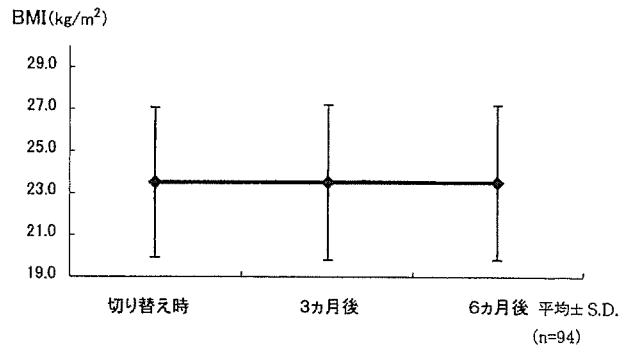


図3 BHIからの切り替え症例におけるBMIの推移

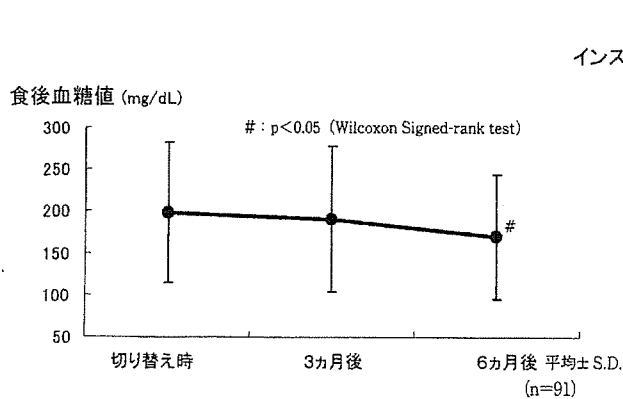


図2 BHIからの切り替え症例における食後血糖値の推移

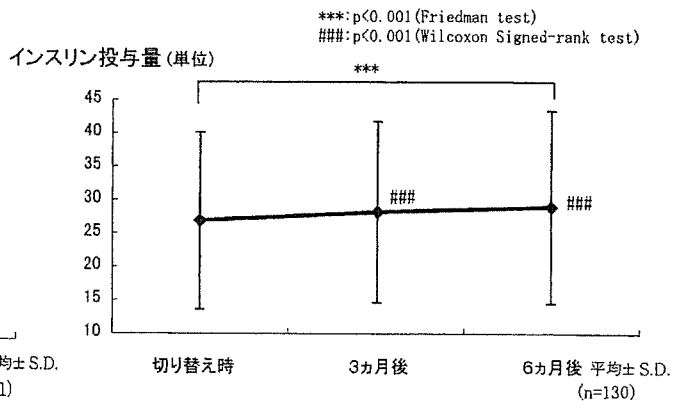


図4 BHIからの切り替え症例における1日インスリン投与量の推移

替えは104例(80.0%)であった。

切り替え時におけるこれら104例の平均年齢は 60.66 ± 12.09 歳, 平均罹患期間 15.12 ± 9.45 年であった。対象の一部で測定された血中CPRの平均値は 2.04 ± 4.64 ng/mLだった。1日投与回数では, 1日2回投与が94例(90.4%)と大半を占めた(表1)。

2) 血糖コントロールとBMIの推移

BIAsp 30への切り替えにより, HbA_{1c}は切り替え時 $7.72 \pm 1.22\%$ から, 6ヵ月後に $7.58 \pm 1.19\%$ と有意に低下した($p < 0.01$, Wilcoxon符号付順位和検定)。切り替え時から6ヵ月後までの推移においても, 有意な低下を認めた($p < 0.05$, Friedman検定)(図5)。

食後血糖値は, 切り替え時 194.94 ± 83.99 mg/dLから, 6ヵ月後に 169.35 ± 70.77 mg/dLと有意に低

下した($p < 0.05$, Wilcoxon符号付順位和検定)。切り替え時から6ヵ月後までの推移においては, 有意な低下は認められなかった(図6)。

BMIは, 切り替え時 23.61 ± 3.70 kg/m²に対して, 6ヵ月後 23.62 ± 3.82 kg/m²であり, 有意な変動は認められなかった(図7)。

3) インスリン投与量

1日インスリン投与量は, 切り替え時 26.11 ± 13.22 単位から, 3ヵ月後 27.06 ± 13.32 単位および6ヵ月後 27.88 ± 14.49 単位と推移し, 有意に増加した(3ヵ月: $p < 0.01$, 6ヵ月: $p < 0.001$, Wilcoxon符号付順位和検定)。切り替え時から6ヵ月後までの推移においても, 有意な増加が認められた($p < 0.001$, Friedman検定)(図8)。

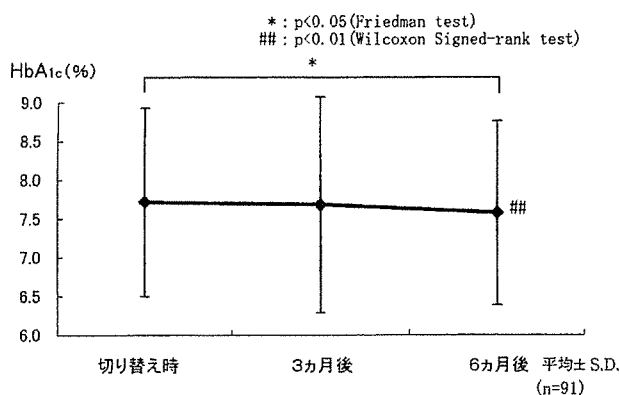


図5 BHI-30からの切り替え症例におけるHbA_{1c}の推移

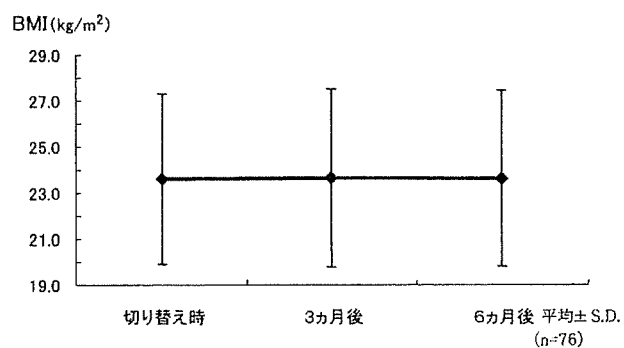


図7 BHI-30からの切り替え症例におけるBMIの推移

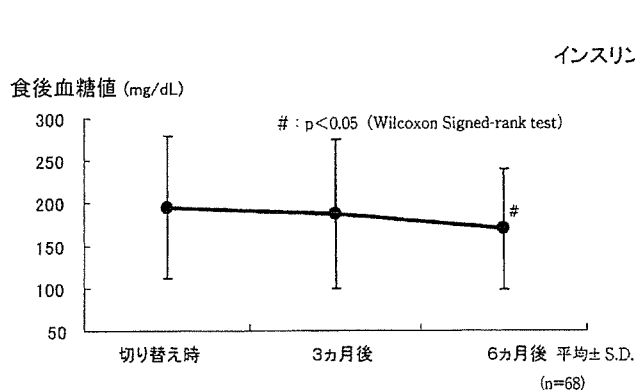


図6 BHI-30からの切り替え症例における食後血糖値の推移

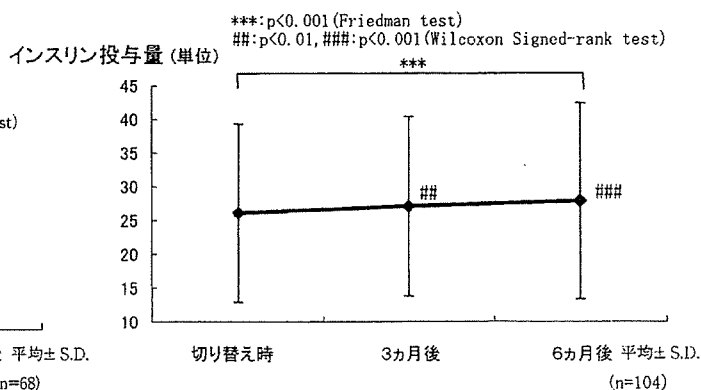


図8 BHI-30からの切り替え症例における1日インスリン投与量の推移

Ⅲ 考察・まとめ

JDDMはCoDiC[®]を用いた糖尿病治療に関する多施設共同研究の成果を報告してきたが、今回は、33施設（3病院、30診療所）から提供されたデータを基にBIAsp 30の臨床的有効性について検討した。JDDMで作成されたプロトコールに従い、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、また参加施設は全国におよぶ病院、診療所であったことから専門医による糖尿病診療の実態をよく反映していると考えられる。

BHIからBIAsp 30へ切り替えた後、HbA_{1c}と食後血糖値が有意に低下したことから、BIAsp 30による血糖コントロールの改善は主に食後高血糖の是正によることが示唆された。BIAsp 30に30%含有されている超速効型インスリンアナログ（インスリンアスパルト）は速効型ヒトインスリンに比べ食後高血糖をより効率よく是正するためと考えられる¹¹⁾¹⁰⁾。耐糖能異常者において負荷後高血糖は動脈硬化性イベントの危険因子であることが大規模試験で明らかにされた¹¹⁾¹²⁾。糖尿病患者における食後高血糖と動脈硬化性イベントとの関係に関する研究結果が待たれるが、BIAsp 30による食後血糖コントロールの改善は、血管合併症の予後の改善に有用である可能性がある。

インスリン療法で、特に問題になるのは厳格な血糖コントロールを目的に投与量を増量したときに低血糖の可能性が増加することである。今回の検討では低血糖発現頻度は直接評価されていないが、BHIからBIAsp 30に切り替えた後、1日インスリン投与量が有意に増加している点を考慮すると、切り替えによって低血糖発現頻度が増加してはいないことが推察された。30%含有された超速効型インスリンアナログは、速効型ヒトインスリンに比べ血糖降下作用が遅延しないため次の食事前低血糖の可能性が低下したためと考えられる。また、体重（BMI）増加が認められなかった点も評価できる結果である。

本邦においては、BHIのうち30%混合製剤であるBHI-30の使用頻度が高い¹³⁾。今回の検討でも、全症例の80%がBHI-30からの切り替え例であった。BIAsp 30の第Ⅲ相臨床試験において、BHI-30との比較で48週目におけるHbA_{1c}に関して非劣性

が証明されている¹⁾。本研究においてもBHI-30からの切り替えて、血糖コントロールに関するBIAsp 30の統計学的有意性が認められた。すでに報告されている一連の成績^{4)~7)}と合わせて、BIAsp 30によりBHI-30に比べてより良好な血糖コントロールを達成できると考えられる。

速効型ヒトインスリンやBHIは、食事30分前に皮下注射するのが標準的方法であるが、実際に守られているケースは少なく、時々しか実施できない、あるいはほとんど食事の直前に注射しているのが現実である¹⁴⁾¹⁵⁾。今回検討を行った対象もこのような事例が多いことが予測されるが、食直前に注射するBIAsp 30は、患者のコンプライアンスを改善し、それが血糖コントロール改善に繋がる可能性は高い。

Ⅳ 結 語

すでにBHIが導入されている2型糖尿病患者において、BIAsp 30の1日2回食直前投与への変更は食後高血糖の抑制を通して血糖コントロールを改善した。インスリン投与量が有意に増加したが、低血糖発現頻度は増加していないと推察された。更に、患者のコンプライアンス改善も期待された。従って、BIAsp 30の1日2回食直前投与療法は2型糖尿病治療の有力な選択肢の一つと考えられた。

謝 辞

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33施設、36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）、栗原内科（栗原義夫）、大通り内科クリニック（小森克俊）、加藤内科クリニック（加藤政和）、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）、伊藤内科クリニック（伊藤正秋）、川井クリニック（川井紘一）、那珂記念クリニック（遅野井健、斎藤三代子）、さつき内科クリニック（柳澤守文）、新宿恒心クリニック（朝長修）、東芝病院（田口圓）、高村内科クリニック（高村宏）、HECサイエンスクリニック（平尾紘一、前田一、山本律子）、港南台家光クリニック（家光浩太郎）、高井内科クリニック（高井

昌彦), 武田クリニック (武田浩), 高木内科クリニック (高木正人), 新潟こばり病院 (佐々木英夫), 杉山医院 (杉山博通), 湯原内科医院 (湯原淳良), 岩崎内科医院 (岩崎皓一), 東洋鋼鈹診療所 (和田崇子), 服部内科 (服部嘉之), 杉本クリニック (杉本英克), 横溝内科クリニック (横溝由史), りい内科クリニック (李源台), 岡田内科クリニック (岡田朗), 南昌江内科クリニック (南昌江), 田中内科クリニック (田中弘吉), 内科阿部医院 (阿部信行), 福元医院 (福元良英), 屋宜内科医院 (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) 岩本安彦, 赤沼安夫: 2型糖尿病患者における二相性インスリン アスパルト-30 のヒトインスリン混合製剤を対照薬とした48週間比較試験-国内第Ⅲ相臨床試験成績-. 臨床医薬, 19: 891-904, 2003.
- 2) 金塚東, 糖尿病データマネイジメント研究会 (JDDM): ITを利用した糖尿病データマネイジメント-CoDiC登録データにみる日本での糖尿病診療の実態-. 糖尿病学2004 (岡 芳知, 谷澤幸生), 診断と治療社, 154-160, 2004.
- 3) Kobayashi, M., Yamazaki, K., Hirao, K., et al.: The status of diabetes control and antidiabetic drug therapy in Japan-A cross-sectional survey of 17,000 patients with diabetes mellitus (JDDM 1). *Diabetes Res Clin Pract* (in press)
- 4) 三島慎也, 吉岡成人, 瀬川竜二郎他: ヒトインスリン混合製剤から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) への変更における血糖コントロールと quality of life (QOL) の比較. *プラクティス*, 21: 715-720, 2004.
- 5) 肥田和之, 寺見隆宏, 更井 啓: 2型糖尿病患者を対象とした二相性インスリンアナログ製剤ノボラピッド®30 ミックスとヒトインスリン混合製剤-30 の糖代謝, 血糖コントロールに及ぼす影響の比較: *Prog. Med.*, 25: 2216-2220, 2005.
- 6) 伊藤博史: ヒトインスリン混合製剤から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) への切り替え経験. *Prog. Med.*, 25: 2419-2421, 2005.
- 7) 岩崎直子, 岩本安彦: 二相性インスリンアナログ製剤 (30Mix) の使用経験 -ヒトインスリン混合製剤からの変更-. *診断と治療*, 93: 1867-1873, 2005.
- 8) 疫学研究に関する倫理指針, 文部科学省・厚生労働省, 平成14年6月17日, 7-10.
- 9) 富永真琴, 牧野英一, 芳野 原他: 第7回ヘモグロビン A_{1c} 精度管理調査について. *糖尿病*, 46: 961-965, 2003.
- 10) Boehm, B.O., Home, P.D., Behrend, C., et al.: Premixed insulin aspart 30 vs. premixed human insulin 30/70 twice daily: a randomized trial in Type 1 and Type 2 diabetic patients. *Diabet Med*, 19: 393-399, 2002.
- 11) The DECODE study group: Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *The Lancet*, 354: 617-621, 1999.
- 12) 富永真琴, 江口英行, 五十嵐仁子他: 耐糖能障害と循環器疾患死亡: 山形県舟形町コホート研究. *山形医学*, 18: 37-44, 2000.
- 13) 金塚 東, 川井紘一, 平尾紘一他: 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-. *糖尿病* (印刷中).
- 14) Overmann, H., Heinemann, L.: Injection-meal interval: recommendations of diabetologists and how patients handle it. *Diabetes Res Clin Pract*, 43: 137-142, 1999.
- 15) 浅尾直幸, 島原吉博, 姫野龍仁他: 当院におけるインスリン自己注射時間の実態調査. *プラクティス*, 22: 465-467, 2005.

糖尿病治療ネットワークの形成

小林 正

富山大学医学部代謝・内分泌科／こばやし・まさし

はじめに●

糖尿病治療は約740万人もの多くの患者を対象とすることから、3,000人の糖尿病専門医のみで全患者をケアすることは不可能に近い。実際、現在一般内科医や整形外科医など多くのかかりつけ医が8割近くの糖尿病患者を治療している。さらには、現在までに糖尿病治療に関する大規模試験がなされ、多くのエビデンスが蓄積されており、このエビデンスを実際の糖尿病診療に活かされなければならない。このような背景から、図1に示すように糖尿病治療には以下に述べるようなネットワーク形成が必要となる。

糖尿病患者の高い受診中断率●

今日の糖尿病治療で最も問題となるのは、受診中断が多く、約50%の患者が医療機関に受診していないことであり、これらの患者から合併症が多く認められる状況である。健診受診率の向上、診断後の継続的受療が必要であるが、そのための患者の行動変容をきたすような患者教育が必要である。実際、患者教育により糖尿病のimpaired glucose tolerance (IGT：耐糖能低下)からの発症が抑制されるという介入試験がすでに報告されているので¹⁾、そのような診療支援があれば受診率の向上も期待できる。現在行っている糖尿病予防のための戦略研究の課題2 Japanese Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 2 (J-DOIT2)では、著者が研究リーダーとなり、「2型糖尿病患者の治療中断率を改善する介入方法の研究」の中でかかりつけ医、すなわち医師会を対象として患者に対する教育や診療目標達成ITシステムを利用した介入がいかに受診中断率を抑制するのか、また検査や治療の質の向上をもたらすのか検証をすることになっている。このように大規模で、またかかりつけ医を対象に行う受診中断率

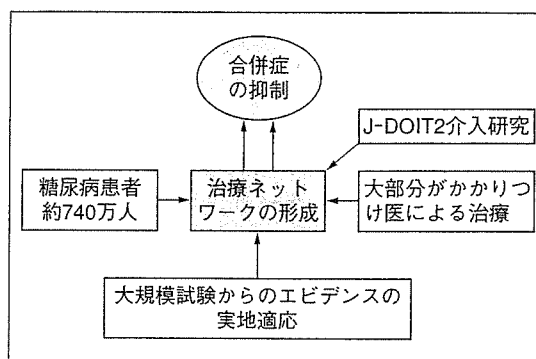


図1 日本における糖尿病治療の今後の展望

抑制の研究はこれまで類をみず、その結果は4年後に期待され、この研究から得られる診療支援のありかたが将来患者診療に生かされることが望まれる。

病診・診診連携の必要性●

糖尿病診療において、糖尿病専門医や眼科医への紹介は必須であり、そのための地域における連携の形成は必要である。特に医師会のレベルでの連携システムがあればかかりつけ医としても、より効率的に診療が可能である。J-DOIT2でも、このような連携ができる医師会を対象に研究を行い、紹介率・逆紹介率も診療達成目標の一つとしてアウトカムの中に評価することになっている(図2)。糖尿病専門医、あるいは眼科医に紹介する場合は表1に掲げているような場合であり、インスリンの導入などは一般内科医でも十分最近では行われるようになっている。しかし、専門医での糖尿病教育の必要性もあり、糖尿病療養指導士による十分な教育も紹介時に受けさせることも重要である。

- 糖尿病治療には、糖尿病専門医や眼科医との地域の病診・診診連携が必要である。
- 糖尿病治療には、糖尿病療養指導士の支援が必要でそのための組織化と有効利用が必要である。
- 戦略研究 J-DOIT2 は受診中断率抑制と医療の質の向上をめざす介入研究である。

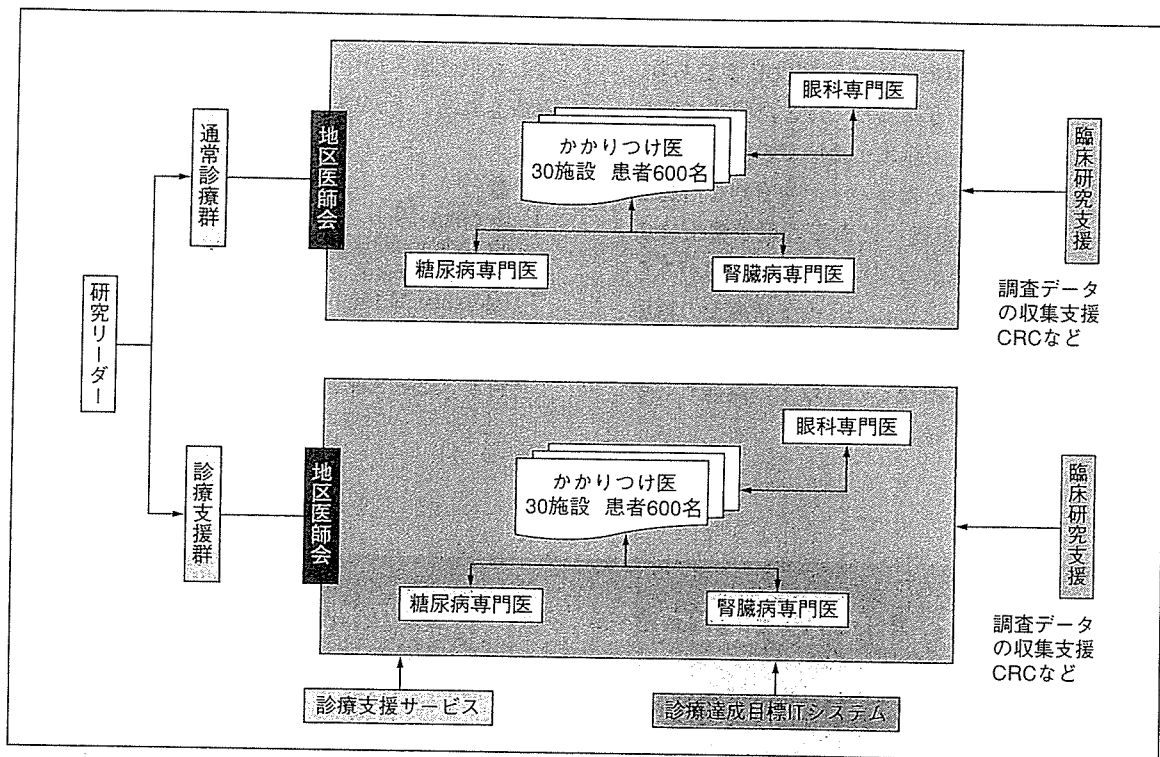


図2 J-DOIT2の研究組織

表1a 専門医へのコンサルテーションが必要な場合

1. 不十分な血糖コントロールの場合：HbA_{1c}が8～10%と高値、原因不明、インスリン療法が必要などとき→入院後、逆紹介する（開業医の糖尿病治療のレベルアップが必要）
2. 栄養指導を要する場合→糖尿病療養指導士へ
3. インスリン導入を要する場合：注射の知識・技能、血糖値自己測定の見方・低血糖の対処の仕方・シックデイ対策などの指導が必要などとき
4. 細小血管合併症が著しい場合：進行が早い場合、黄斑部浮腫で視力の低下、自律神経失調などがみられたとき
5. 大血管合併症である冠動脈疾患、脳梗塞が疑われた場合：頸動脈エコーやPWVであらかじめ把握、抗血小板剤の使用などが必要などとき

表1b 患者の糖尿病専門医への紹介が望ましい場合

1. 1型糖尿病およびケトアシドーシスを伴った2型糖尿病：BS 500 mg/dl以上、尿糖・尿ケトン体強陽性がみられたとき
2. 妊娠糖尿病：HbA_{1c}が5.8%以下、FB 100 mg/dl以下、食後2時間BS 120 mg/dl以下の厳格な治療を必要とするとき→インスリンで治療する機会が多い
3. 手術を受ける場合
4. 下記の合併症管理が必要などとき
 - ① 糖尿病性網膜症：年1～2回
 - ② 糖尿病腎症：微量アルブミン 100 mg/gCr以上、顕性蛋白尿がみられたり、食事療法が必要になった場合
 - ③ 足病変
 - ④ 大血管合併症：心筋梗塞、脳梗塞は入院、再発予防時
5. 中等症以上の感染症を伴った糖尿病

糖尿病療養指導士の組織化とその活用●

患者教育には療養指導士の活躍は必要であり、地域のなかでのあり方に関してはまだ明確にされていない。全国での組織化と地域での位置づけが必要であり、専門医の指導の下その有効な活動が望まれる。NPOの組織下にある管理栄養士によるかかりつけ医の患者の栄養指導などの例がみられるが、全国的にまだこれから療養指導士の糖尿病医療のネットワークでの活動が望まれる。

以上のほか、保健所などの行政との連携も必要

であり、現在行われている糖尿病推進会議を中心とした取り組みの中でこのようなネットワークが形成されることが望まれる。

文 献

- 1) Herman, W.H. et al. : The cost effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 346 : 393-433, 2002
- 2) 小林 正 : 患者の糖尿病専門医への紹介. *日本医師会雑誌* 特別号 130 (8) 生涯教育シリーズ 63 特別号 : S288-S292, 2005

CoDiC®: Surveillance of clinical management of diabetes in Japan

CoDiC® データ解析からみた 糖尿病専門施設における治療実態

小林 正・山崎 勝也・金塚 東・糖尿病データマネジメント研究会

現在は、糖尿病診療においても科学的根拠に基づく医療が求められており、患者ごとに適した治療法を選択し、質の高い医療を提供することが必要とされてきている。そのためには、日本人糖尿病患者における治療の実態を把握し、治療の成果や薬剤選択のためのガイドラインも必要となるのだが、現状ではこれらのことはあまり明確にされていない。そこで、糖尿病治療の実態を明らかにし、そこから得られる情報を分析してベストプラクティスとして多くの医師が共有し診療に生かすことが、今後は重要になると思われる。

本稿では、糖尿病データマネジメント研究会 (Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group; JDDM) が近年解析した糖尿病診療の実態を中心に述べ、さらに解析結果から示唆された血糖コントロール向上のための治療法についても考察する。

□JDDM と CoDiC®

(Computerized Diabetes Care)

JDDM は、日本における糖尿病診療の実態を明らかにし、その情報をもとに糖尿病医療の質を向上させることを目的に掲げ、CoDiC®を用いた多施設共同研究を実施する組織として2001年に設立された。CoDiC®は糖尿病データ管理ソフトウェアで、Novo Nordisk デンマーク本社が開発したソフトウェア NovoNet®に、筆者らが日本の実情に

合わせて改良を加え発展させてきたものである。

CoDiC®は糖尿病診療にかかわるほとんどの患者情報をデータベースとして登録することが可能で、患者指導のツールとしても利用できる。また、複数施設に同じ形式のデータベースを提供できるので、多施設共同の疫学研究を行えるというメリットを有する。

現在、JDDM の会員施設は65医療機関で、データベース登録患者数は約65,000例(2005年8月現在)にのぼり、例数としてはUKPDSの約5,000例¹⁾やDECODE studyの約25,000例²⁾をはるかに凌いでおり、統計学的な根拠を明らかにできるレベルの大規模な臨床研究が実施可能な状況にある³⁾。

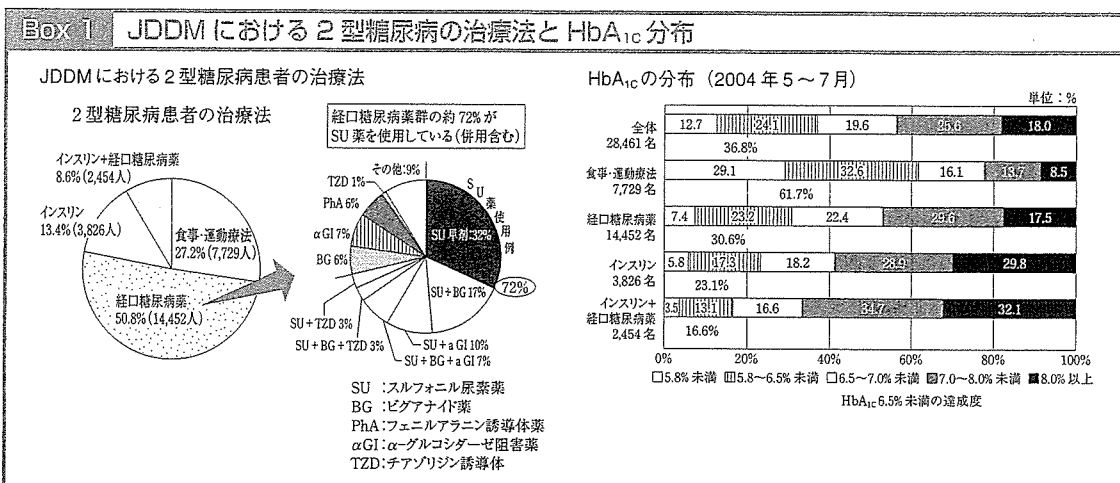
以下にJDDMにおいて近年解析された成績を紹介する。使用したデータは、JDDM共同研究へのデータ提出に応じた会員51施設(大学病院4、一般病院11、クリニック36、全員が日本糖尿病学会に所属)においてCoDiC®にデータ登録された2型糖尿病患者のうち、2004年5～7月にHbA_{1c}を一度以上測定した28,461名を対象とした。また、参加施設においては、外来通院したほとんどすべての糖尿病患者のデータ入力が続行的に行われている。なおここに示す成績は、JDDM共同研究としてすでに報告された2報^{4,5)}で用いられたデータを再解析したものである。

□JDDM 会員施設における糖尿病の薬物治療および血糖コントロール状況の実態

2型糖尿病における治療法の内訳は、経口糖尿病薬(OHA)のみが50.8%(14,452名)、食事・運動療法が27.2%(7,729名)、インスリン療法のみ

受付日：2006年3月17日

採択日：2006年7月24日



者が13.4%(3,826名)、インスリンとOHAを併用している患者は8.6%(2,454名)であった。また、OHAのみで治療している患者の約72%はSU薬を使用しており、インスリン療法を行っている患者は全体の22%を占めていた(Box 1左)。

次に、これらの患者について治療法別にHbA_{1c}の分布を解析した(Box 1右)。日本糖尿病学会が血糖コントロールの目標値として推奨しているHbA_{1c} 6.5%未満を治療達成のカットオフポイントとすると、全体では36.8%(10,477/28,461名)の達成度であった。同様に各治療法別では、食事・運動療法61.6%(4,763/7,729名)、OHA30.6%(4,421/14,452名)、インスリン療法のみ23.1%(886/3,826名)、インスリンとOHA併用は16.6%(407/2,454名)であった。全体的にみると、インスリン療法患者の血糖コントロール達成度が十分でないという結果であり、インスリン療法患者の血糖コントロールを改善していくための検討が必要であると考えられた。

□血糖コントロール不良患者の治療実態

次に、HbA_{1c} 8.0%以上、すなわちコントロール不可例に着目し解析を行った。これらの症例は糖尿病合併症を来しやすいと考えられ、できるだけ早期に血糖コントロールを是正しなければならない集団である。今回の調査では全体の18%(5,112/28,461名)を占めていたが、日本の推計糖尿病患者数をもとに、実際の患者数に換算してみ

Box 2 経口糖尿病薬療法でHbA_{1c} 8.0%以上の患者数推計

推計糖尿病患者数は740万人*
受診率は50.6%*
2型糖尿病患者は全体の約94%**
経口糖尿病薬療法患者は50.8%**
HbA_{1c} 8%以上患者は17.5%**

約31万人

*厚生労働省平成14年度糖尿病実態調査報告書
**JDDM 2004年5~7月データ

ると約63万人となった(Box 2)。さらに、糖尿病患者全体に占めるOHA患者の割合が50.8%であることから、全国で約31万人ものOHA患者がコントロール不可例であると推察された。

続いて、これらOHA治療中のコントロール不可例が、どの程度の期間HbA_{1c} 8.0%以上を持続しているか解析したところ、平均で11.7カ月と約1年にも及んでいた。他の治療法について同様の解析は行っていないが、少なくともHbA_{1c} 8.0%以上のOHA患者では漫然とOHAを継続せず、できるだけ早いタイミングで適切な対応を取ることが求められると考えられた。

□インスリン療法の治療実態

インスリン療法の治療実態について、2004年5~7月に対象となった患者のうち、3,107名を投

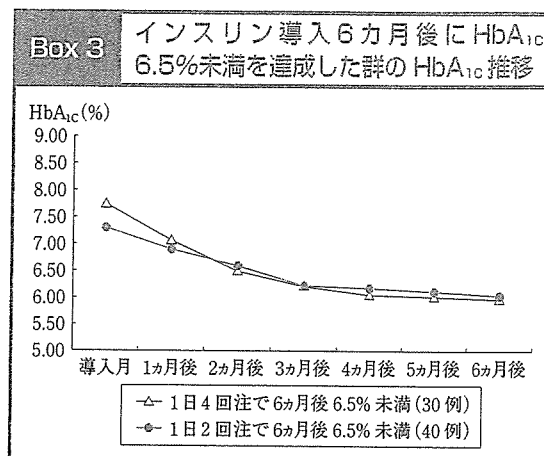
与法別に集計した。その内訳は、1日4回投与31%(968/3,107名)、1日3回投与12%(366/3,107名)、1日2回投与49%(1,533/3,107名)、1日1回投与8%(240/3,107名)であった。使用されている製剤別では、従来の速効型ヒトインスリン製剤やヒトインスリン混合製剤30%に代わって、超速効型インスリンアナログ製剤や二相性インスリンアナログ製剤が近年普及しつつある。今回の調査においても、1日4回投与の65%で超速効型インスリンアナログ製剤が、また1日2回投与の15%で二相性インスリンアナログ製剤(ノボラピッド® 30ミックス)が使用されており、2003年における2型糖尿病患者の治療実態調査⁹⁾と比較すると、超速効型インスリンアナログ製剤の使用率が増加していることが明らかとなった。

□新規インスリン導入時のHbA_{1c}の推移

インスリンの投与方法間で、インスリン導入時のHbA_{1c}や導入後の推移に差がないかどうかを探索するため、2003年1月～2004年7月にインスリン導入した2型糖尿病患者1,742名について、導入後6カ月間のHbA_{1c}推移を解析した。導入時の平均HbA_{1c}は8.8%であったが、6カ月後には7.0%に改善していることが分かった。

次に、新規インスリン導入患者について、6カ月後の血糖コントロールがHbA_{1c}で6.5%未満となった患者と8.0%以上であった患者に何らかの違いがあるかを検討した。インスリン導入6カ月後のHbA_{1c}が6.5%未満で、1日4回および1日2回投与の患者について、インスリン導入からのHbA_{1c}推移を調べたものがBox 3である。先に述べたとおり、インスリン療法全体での導入時HbA_{1c}は8.8%であったが、6.5%未満を達成した患者のインスリン導入時HbA_{1c}は8.0%未満であった。

つまりこの成績から、OHA療法患者に対するインスリン導入時期が、HbA_{1c} 8.0%を境として、血糖コントロールの予後に影響している可能性が示唆される。もちろん、インスリン療法に限らず、無治療の患者に食事運動療法を導入する場合や、食事運動療法患者にOHA療法を導入する場合でも、次の一手を打つタイミングが早いほど良いに



越したことはない。しかし、これらの患者の病態は一般に「軽症」であり治療法の選択肢は少ない。それに対して、OHA療法を導入してもなお不十分な血糖コントロール状態が持続している患者では、インスリン分泌能の低下はさらに進み、治療法の選択肢も次第に限られてくることは想像に難くない。したがって、「次の一手を打つタイミングが早いほど良い」ことの持つ意味合いは、食事運動療法やOHA療法の導入時と異なる。さらに記述のように、推定30万人以上のOHA療法患者が血糖コントロール不可(HbA_{1c} 8.0%以上)である現状も無視できない。以上のことから、コントロール目標を達成できないOHA療法患者においては、HbA_{1c} 8.0%未満のうちにインスリン療法を導入することが肝要であると思われる。

続いて、いくつかの臨床因子について解析し、unpaired *t*検定にて比較検討を行った。その結果、HbA_{1c} 8.0%以上の患者は6.5%未満の患者に比べて、平均食後血糖が有意に高かった(186.7 mg/dL vs. 151.5 mg/dL; *p* < 0.001)。また、有意ではないがBMIは高い傾向を示し、拡張期血圧(76.6 mmHg vs. 73.4 mmHg; *p* < 0.001)、総コレステロールおよびLDLコレステロール(それぞれ200.7 mg/dL vs. 182.8 mg/dL; *p* < 0.001, 117.2 mg/dL vs. 99.6 mg/dL; *p* < 0.005)が有意に高いという結果であった。2005年に、メタボリックシンドロームの診断基準が確立された⁷⁾。今回の対象患者に関しては、メタボリックシンドロームの診

断基準にかかわる因子に関して詳細な検討は行われておらず、症例数も限られておりエビデンスとしては不十分であるが、インスリン導入6カ月後にHbA_{1c} 8.0%以上であった患者は、肥満やメタボリックシンドロームの傾向にあるものを多く含んでいることが示唆された。もし、メタボリックシンドローム傾向のある患者においてインスリン療法を導入した場合に、血糖コントロールが難しい傾向にあるとすれば、食事・運動療法による各因子の積極的な是正とともにインスリン療法にも工夫の余地の可能性がある。この点は今後症例集積や検討項目を増やして、更に検討する必要があると思われた。

□おわりに

以上、JDDMが近年行ってきた糖尿病患者データの解析結果について述べてきた。今回の解析から、薬物療法を行っている患者でも血糖コントロール不良例が相当数存在することが明らかになった。そのような患者を放置しないためには、薬物療法にかかわらず、適切なタイミングで治療方法を変更することが重要となる。中でも、OHAを使用してもなおHbA_{1c} 8.0%以上を持続している患者は長期間その状態が継続される傾向があるので、適切なタイミングでインスリン療法などへ変更する必要があることが明らかとなった。また、インスリン療法の患者でHbA_{1c} 6.5%未満を達成するためには、インスリン導入のタイミングを見極め、HbA_{1c}が8.0%未満で導入することが重要である可能性も示唆された。

さらに、インスリン導入6カ月後にHbA_{1c}が8.0%以上であった患者は、6.5%未満を達成した患者に比べ、メタボリックシンドロームを伴う患者が多く含まれており有意に食後血糖が高かった。また、超速効型インスリンアナログ製剤の食後血糖管理に対する有効性はすでに臨床的に報告されており^{8,9)}、ヒトインスリン製剤と比較して食後高血糖改善が期待できる超速効型インスリンアナログ製剤や二相性インスリンアナログ製剤を今後積極的に選択することが、より良好な血糖コントロールを達成するために重要であろうと考えられた。■

謝辞

本調査研究推進のために資金援助いただ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及び解析に御協力頂きました、全国49施設、57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, 種田紳二), 大通り内科クリニック(小森克俊), 栗原内科(栗原義夫), 市立千歳市民病院(長谷川敦), 北星病院(嵩文彦, 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), 寒河江市立病院(間中英夫), 伊藤内科クリニック(伊藤正秋), 長崎病院(千葉泰子), 川井クリニック(川井紘一), 那珂記念クリニック(遅野井健, 斎藤三代子), 前原医院(鶴岡明), 三咲内科クリニック(栗林伸一), さつき内科クリニック(柳澤守文), 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), 赤坂中央クリニック(大河原久子), 東芝病院(田口円), HECサイエンスクリニック(平尾紘一, 前田一, 山本律子), 港南台家光クリニック(家光浩太郎), 武田クリニック(武田浩), 高井内科クリニック(高井昌彦), 的場内科クリニック(的場清和), 新潟こぼり病院(佐々木英夫), 高木内科クリニック(高木正人), 杉山医院(杉山博道), 富士小山病院(高橋千恵子), 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), 土井内科(土井邦紘), 大阪大学第三内科(笠山宗正, 紅林昌吾), 河原医院(河原啓), 湯原内科医院(湯原淳良), 岩崎内科医院(岩崎皓一), 東洋鋼鉄診療所(和田崇子), 高知高須病院(近森一正), 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), 横溝内科クリニック(横溝由史), りい内科クリニック(李源台), 北九州湯川病院(石津汪), 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), 屋宜内科医院(屋宜宣治)

[敬称略, データ収集当時の施設名称及び協力医師名].

文 献

- 1) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352 : 837-853
- 2) The DECODE Study Group (1999) Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 354 : 617-621
- 3) Kobayashi M, Yamazaki K, Hirao K, et al (2006) The status of diabetes control and anti-diabetic drug therapy in Japan-A cross-sectional survey of 17,000 patients with diabetes mellitus (JDDM 1). *Diabet Res Clin Pract* 73 : 198-204
- 4) 金塚 東, 他 (2005) 2型糖尿病における薬物療法: 血糖コントロールにおよぼす因子について—CoDiCを用いた多施設データの解析—. *糖尿病* 48 (Suppl 2) : S 232
- 5) 山崎勝也, 他 (2005) CoDiCを使用した多施設での糖尿病臨床データの解析 (第6報). *糖尿病* 48 (Suppl 2) : S 148
- 6) 金塚 東, 他 (2004) ITを利用した糖尿病データマネジメント—CoDiC登録データにみる日本での糖尿病診療の実態—. *糖尿病学* 2004. 診断と治療社, pp 154-160
- 7) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会 (2005): メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日内会誌* 94 : 188-203
- 8) 岩本安彦, 他 (2001): 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—. *糖尿病* 44 : 799-811
- 9) 岩本安彦, 他 (2003) 2型糖尿病患者における二相性インスリン アスパルト— 30 のヒトインスリン混合製剤を対照薬とした 48 週間比較試験—国内第 III 相臨床試験成績—. *臨床医薬* 19 : 891-904

こばやし まさし, やまざき かつや
富山大学医学部第一内科
(〒 930-0194 富山市杉谷 2630)
かなづか あづま
千葉中央メディカルセンター糖尿病センター
(〒 264-0017 千葉市若葉区曾利町 1835-1)