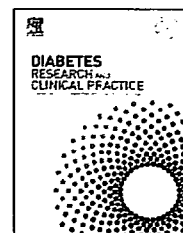


- microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diab Res Clin Pract* 28:103-117
- 8) Kanatsuka A, Kobayashi M(2003) The relation between the phenotypes and the efficacy of drug(s) in type 2 diabetic patients : CoDiC-based analyses on the clinical data obtained at multiple instructions. *Diabetologia* 47 (Suppl 1) : A 358
- 9) Lebovitz HE(1999) Insulin secretagogues: old and new. *Diabetes Reviews* 7 : 139-153
- 10) Butler AE, Janson J, Bonner-Weir, et al(2003) : β cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 52 : 102-110
- 11) International Diabetes Foundation(2005) Glucose control:insulin therapy. *In* : Global Guideline for Type 2 Diabetes, International Diabetes Foundation, Brussels, pp 39-42
- 12) Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al(2006) Management of hyperglycemia in type 2 diabetes : a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 29 : 1963-1972

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 千葉市若葉区加曽利町 1835-1)



Six-month multicentric, open-label, randomized trial of twice-daily injections of biphasic insulin aspart 30 versus multiple daily injections of insulin aspart in Japanese type 2 diabetic patients (JDDM 11)

Koichi Hirao^a, Keiko Arai^{b,*}, Mikio Yamauchi^a, Hirofumi Takagi^c, Masashi Kobayashi^d
for the Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group¹

^a H.E.C. Science Clinic, Yokohama, Japan

^b Arai Clinic, 1-38 Shiratoridai, Aoba-ku, Yokohama 227-0054, Japan

^c Faculty of Medicine, Toho University, Tokyo, Japan

^d Department of Internal Medicine, Toyama University, Toyama, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 21 June 2007

Accepted 21 August 2007

Published on line 24 October 2007

Keywords:

Biphasic insulin aspart 30

Insulin aspart

Type 2 diabetes mellitus

Randomized trial

ABSTRACT

To evaluate glycemic control using convenience-oriented biphasic insulin analog compared with intensified insulin therapy, we conducted a 6-month multicentric, open-label, randomized trial in Japanese insulin-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. A total of 160 adult patients at 19 centers were randomized into two groups: those who received twice-daily injections of biphasic insulin aspart 30 and those on three-times-daily injections of insulin aspart with or without NPH insulin (multiple daily injections). At 6 months, mean HbA_{1c} decreased by approximately 2.5% in both groups. Reduction of HbA_{1c} on both regimens was better in patients whose prior therapy before starting the study was only diet and exercise (−5.0%) than in patients who were previously taking oral antidiabetic agents (−1.0%). No incidence of major hypoglycemia was observed in either regimen. These results suggest that convenience-oriented insulin therapy using biphasic insulin analog is as useful as intensified insulin therapy with insulin analog for the treatment of type 2 diabetes mellitus over 6 months. Furthermore, early induction of insulin therapy in individuals hitherto using only diet and exercise may provide good glycemic control. This study suggests that convenience-oriented biphasic insulin aspart 30 might be a useful option for the treatment of type 2 diabetes mellitus, especially for insulin-naïve patients over 6 months, although it should be changed to another regimen when expected efficacy is not obtained.

© 2007 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Many studies have shown that strict glycemic control is one of the most important factors in the management of diabetes

mellitus to prevent risk of death from diabetic complications and cardiovascular diseases. The Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) [1] showed that intensified insulin therapy using a regimen consisting of three-times-daily

* Corresponding author. Tel.: +81 45 989 1707; fax: +81 45 989 1708.

E-mail address: arai-cl@n04.itscom.net (K. Arai).

¹ See Appendix A.

0168-8227/\$ – see front matter © 2007 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

doi:10.1016/j.diabres.2007.08.011

injections of regular insulin with or without NPH insulin provides better glycemic control than convenience-oriented insulin therapy using twice-daily human insulin in patients with type 1 diabetes mellitus. Furthermore, Ohkubo et al. [2] reported similar results in patients with type 2 diabetes mellitus.

The increasing incidence of type 2 diabetes mellitus in Japan is believed to reflect shifting diet and lifestyle changes among the general population. As a result, it is increasingly necessary to select therapeutic regimens that not only effectively maintain glycemic control but also allow diabetic patients to pursue many daily activities; in large numbers of insulin-requiring diabetic patients, multiple-daily injection regimens are not desirable. In this regard, in many outpatients overall glycemic control attained with twice-daily injection regimens may be as effective as that with multiple injection therapy [3,4].

Recently, rapid-acting and biphasic insulin analogs have been made available and are being widely used for the treatment of type 2 diabetes mellitus. These insulin analogs are very convenient tools for adjusting to the variety of lifestyles of today's diabetic patients. However, among modern insulin analog therapies it is not known whether rapid-acting analog plus NPH insulin or twice-daily biphasic insulin analog provides better glycemic control.

In 2001, the Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group (JDDM) was established to promote clinical research on diabetes in Japan [5]. Data on patients at healthcare institutes across Japan are collected in the CoDiC® database, a data collection and diabetes management information system developed by the JDDM [5]. The CoDiC® system enables researchers to perform many multicentric, randomized clinical studies in Japan. Using this database, we performed a multicentric, open-label, randomized trial comparing glycemic control using twice-daily injections of biphasic insulin aspart 30 versus three-times-daily injections of insulin aspart with or without NPH insulin in insulin-naïve patients with type 2 diabetes mellitus.

2. Subjects and methods

2.1. Subjects

This was a 6-month, randomized controlled trial analyzing data on adult type 2 diabetic patients recruited at 19 centers in Japan. The definition of type 2 diabetes mellitus was based on the criteria in the "Report of the Committee of Japan Diabetes Society (JDS) on the Classification and Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus" [6]. These criteria are almost identical to those described by WHO [7]. Subjects had to have HbA_{1c} ≥ 8.0% for ≥3 months irrespective of using oral antidiabetic agents and indication for starting insulin therapy. Patients with soft drink ketoacidosis were excluded. Subjects were randomized to receive either twice-daily injections of biphasic insulin aspart 30 or three-times-daily injections of insulin aspart with or without NPH insulin (multiple daily injections). Oral antidiabetic agents that stimulate insulin secretion such as sulfonylureas and short-acting insulin secretagogues were discontinued and other insulin preparations disallowed during

the study. Doses of insulin analogs were adjusted to achieve target HbA_{1c} < 7.0% at the discretion of each investigator.

Participating clinics and hospitals were JDDM affiliated and the clinical data of all patients were standardized and stored on personal computer using CoDiC® software [5]. The clinical data were collected from each institute on CD-R storage media and analyzed by SPSS® software (SAS Institute, Cary, NC). Data received at the central analytic center were treated on an anonymous basis. JDDM operates as an intermediate organization under the supervision of a central analytical center and ethics committee. Informed consent was obtained from all participants at each institute in accordance with the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare's guideline for the ethics of clinical study.

2.2. Measurement and standardization of data

HbA_{1c} was measured by HPLC method. Normal range for HbA_{1c} was defined as 4.3–5.8%. Postprandial plasma glucose was assessed after breakfast or lunch by hexokinase method. Measurement of each parameter assessed in this study was standardized at all institutions.

2.3. Statistical analyses

Statistical analyses were conducted using SPSS® version 13.0J for Windows software (SAS Institute). Mean intergroup values of HbA_{1c} were subjected to repeated measurement analysis of variance and non-paired t-test. The intergroup differences of the time taken until values of 7.0% or 6.5% of HbA_{1c} were achieved were analyzed by life table analysis—Wilcoxon (Gehan) test. All data are expressed as mean ± S.D. and P-value <0.05 were considered significant.

3. Results

A total of 160 patients were equally randomized to the two treatment groups. At baseline, demographic and clinical characteristics were comparable between the two groups (Table 1). Fifty of the 80 patients (62.5%) in the multiple daily

Table 1 – Baseline characteristics of patients (mean ± S.D.)

	Twice-daily injection group	Multiple daily injection group
Number of patients, n	80	80
Prior therapy, n		
Diet/exercise only	39	41
Oral antidiabetic agents	41	39
Sex (M/F), n	47/33	49/31
Age (years)	58.5 ± 11.3	57.9 ± 11.9
Duration of diabetes (years)	9.5 ± 10.7	12.2 ± 13.3
HbA _{1c} (%)	10.5 ± 2.1	10.7 ± 2.1
Postprandial plasma glucose (mg/dL)	298.6 ± 114.2	293.3 ± 113.6
Body weight (kg)	62.5 ± 12.9	62.1 ± 12.2
BMI (kg/m ²)	23.7 ± 4.1	23.7 ± 4.2

Table 2 – Reasons for discontinuation (number of patients)

Reasons	Twice-daily injection group	Multiple daily injection group
Defined as type 1 diabetes	1	1
Changed hospitals or clinics	11	10
Improved glycemic control	1	1
Less of an improvement in glycemic control than was expected	8	6
Worse compliance	2	1
Death of the patient	1	0
Total number	24	19

injection group used NPH insulin in addition to insulin aspart. In all, 56 of 80 patients (70.0%) in the twice-daily injection group and 61 of 80 patients (76.3%) in the multiple daily injection group completed the study. The reasons for discontinuation are summarized in Table 2 and are similar in the two treatment groups. At 6 months, in the two groups mean HbA_{1c} changed from 10.2 ± 2.1% to 7.6 ± 1.3% and from 10.4 ± 2.0% to 7.8 ± 1.8%, respectively. There was no statistical difference between the two groups. Mean HbA_{1c} steadily decreased by approximately 2.5% at 6 months versus baseline in both groups (Fig. 1). At the end of the study, 32.1% and 17.9% of patients in the twice-daily injection group and 32.8% and 16.4% in the multiple daily injection group achieved HbA_{1c} < 7.0% and < 6.5%, respectively. The figures were not very different between the two groups. Besides, the times taken to achieve HbA_{1c} < 7.0% or < 6.5% at the end of the trial between the two groups were not different ($P = 0.661$, $P = 0.954$, respectively). Among patients whose therapy prior to starting the study consisted only of diet and exercise (early induction of insulin subgroup) mean HbA_{1c} changed from 12.2 ± 1.8% to 7.2 ± 1.3% in those who took twice-daily injections and from 12.0 ± 1.8% to 7.5 ± 2.0% in those who took multiple daily injections over the 6-month treatment period; no difference in

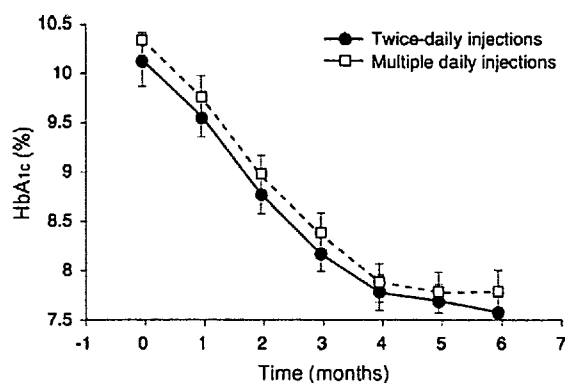


Fig. 1 – Mean (±S.E.) HbA_{1c} in patients taking twice-daily injections (●, n = 56) or multiple daily injections (□, n = 61). Mean HbA_{1c} steadily decreased to an approximately 2.5% reduction at 6 months. No statistical difference was noted between the two groups.

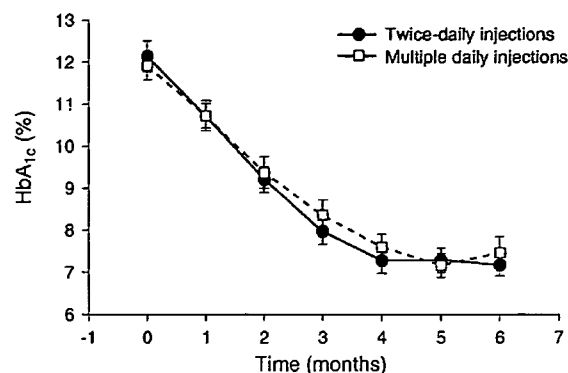


Fig. 2 – Mean (±S.E.) HbA_{1c} in patients who were not previously receiving oral antidiabetic agents before study entry. Twice-daily injections (●, n = 24); multiple daily injections (□, n = 28). HbA_{1c} decreased by approximately 5.0% at 6 months. No statistical difference was noted between the two groups.

this parameter was observed between the two treatment groups (mean reduction: $-4.9 \pm 2.4\%$ and $-4.5 \pm 2.4\%$, respectively; Figs. 2 and 3). Among patients who were previously taking oral antidiabetic agents prior to starting the study, mean HbA_{1c} changed from $8.8 \pm 0.7\%$ to $8.0 \pm 1.2\%$ in those who took twice-daily injections, and from $9.1 \pm 1.0\%$ to $8.0 \pm 1.6\%$ in those who took multiple daily injections over 6 months. Again, there was no difference noted between the two treatment groups (mean reduction: $-0.8 \pm 1.2\%$ and $-1.1 \pm 1.3\%$, respectively; Figs. 3 and 4). In the twice-daily injection group, the duration of diabetes among patients with early induction of insulin (6.58 ± 8.17 years) was significantly shorter than in patients who had been previously taking oral antidiabetic agents (10.99 ± 7.04 years) ($P = 0.034$). While in the multiple daily injection group, there was no statistical difference in the durations between the two subgroups (10.05 ± 13.59 years and 12.43 ± 8.58 years, respectively). Comparing these two prior treatment subgroups, however, the decrease of HbA_{1c} among early induction of insulin patients was significantly ($P < 0.001$) greater than that observed in patients who were previously taking oral antidiabetic agents (Fig. 3).

Statistically, the BMI in the two groups increased from 23.8 ± 4.1 kg/m² to 25.2 ± 4.0 kg/m² ($P < 0.0001$) and from 24.0 ± 4.2 kg/m² to 24.8 ± 4.5 kg/m² ($P < 0.0001$), respectively, at the end of the 6-month trial. The change in BMI during 6 months in the twice-daily injection group (1.47 ± 1.82 kg/m²) was more than that in the multiple daily injection group (0.69 ± 1.04 kg/m²) ($P = 0.013$), while, the mean BMI at the baseline and the end of the 6-month trial was not statistically different in the two treatment groups.

No major hypoglycemic episode was observed in either treatment group. Of the 24 patients in the twice-daily injection group and 19 patients in the multiple daily injection group who discontinued the study, most withdrew because of improvement or deterioration of glycemic control or were transferred to another clinic and hence lost to follow-up.

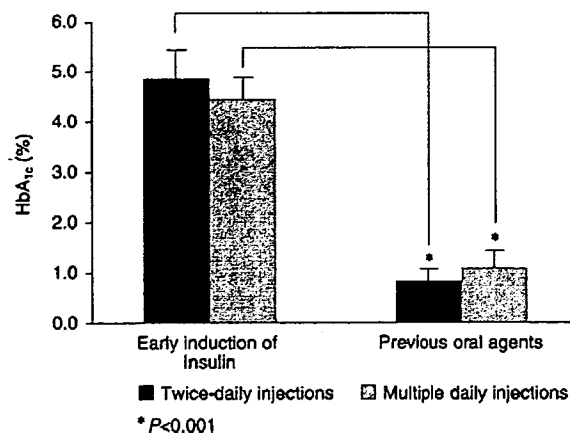


Fig. 3 – Decrease of HbA_{1c} in the two treatment groups according to whether they underwent early induction of insulin therapy or had previously received oral antidiabetic agents. Those who underwent early induction of insulin therapy exhibited significantly greater decrease of HbA_{1c} than those previously taking oral antidiabetic agents in both treatment groups irrespective of whether they were assigned twice-daily or multiple daily injections ($P < 0.001$).

4. Discussion

In this study mean HbA_{1c} decreased by approximately 2.5% after patients had received either twice-daily injections of biphasic insulin aspart or multiple daily injections of insulin aspart with or without NPH insulin at 6 months. These results are comparable to those of previous studies that suggested that glycemic control using twice-daily injection regimens may be as good as that achieved with multiple daily injection therapy in certain patients [3,4]. In our study, including data on a total of 43 patients who discontinued early, we performed an intent-to-treat analysis of the results obtained in all 80 patients initially randomized to each treatment group. In this

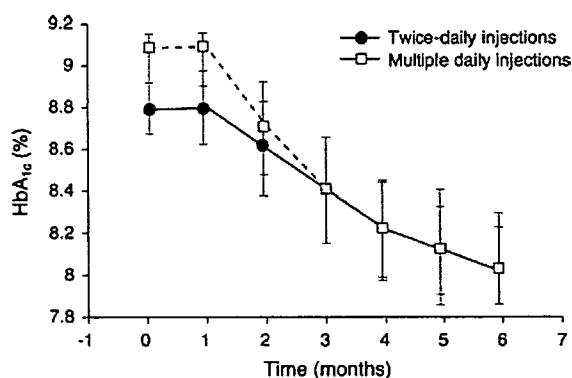


Fig. 4 – Mean (\pm S.E.) HbA_{1c} in patients who were previously receiving oral antidiabetic agents before study entry. Twice-daily injections (\bullet , $n = 32$); multiple daily injections (\square , $n = 33$). HbA_{1c} decreased by approximately 1.0% at 6 months. No statistical difference was noted between the two groups.

analysis we obtained the same results as seen in the protocol-compatible analysis. Also the reasons for discontinuation were similar in both treatment groups. The cause of death of the patient in the twice-daily injection group, which occurred within one month, was an acute myocardial infarction. In the twice-daily injection group, out of eight patients who showed less of an improvement in glycemic control than was expected, five of them added oral antidiabetic agents and three of them changed to multiple injections of insulin therapy. In the multiple daily injection group, out of six patients who showed less of an improvement in glycemic control than was expected, three added oral antidiabetic agents, two changed NPH insulin to insulin glargine and one replaced insulin aspart with NPH insulin. Therefore our results suggest that in insulin-naïve patients convenience-oriented insulin therapy using biphasic insulin analog is as effective as insulin therapy using rapid-acting insulin analog plus NPH insulin, at least over the first 6 months of treatment.

Modern rapid-acting insulin analog has been shown to elicit better reduction of HbA_{1c} than regular insulin [8,9]. Furthermore, the former exerts glucose-lowering effects more rapidly than the latter [10]. However, although it is recommended to inject regular insulin 30 min before meals, many patients inject this formulation just before meals [11]. Hence because rapid-acting insulin analog is formulated to allow injection just before meals, in the real world it may be more effective against postprandial hyperglycemia than regular insulin. It has been reported that biphasic insulin aspart 30 significantly improves postprandial hyperglycemia as compared with premixed human insulin 30/70 on a twice-daily regimen, while overall blood glucose control was similar [12]. These results suggest that not only rapid-acting insulin analog but also biphasic insulin analog effectively controls postprandial hyperglycemia.

In our subgroup analysis, HbA_{1c} was reduced to a greater extent in patients who did not previously receive treatment with oral antidiabetic agents (early induction of insulin subgroup) versus those who did take these drugs regardless of whether they were in the intensive regimen or convenience regimen group over 6 months. The early insulin induction subgroup had a shorter duration of diabetes, though there was no statistical difference in the multiple injection group. This suggested that the shorter duration might contribute to the reserve of beta-cell function. Plasma glucose level gradually rises with progressive deterioration of beta-cell function during the natural course of diabetes [13,14]. Treatment with sulfonylureas, a widely prescribed class of oral hypoglycemic agents, has been associated with beta-cell apoptosis [15] in type 2 diabetic patients and increases postprandial secretion of beta cell-derived amylin, a component of islet amyloid characteristic of type 2 diabetes [16]. Amylin deposition in rat pancreas has also been shown to stimulate apoptosis of beta cells [17]. Treatment with insulin, on the other hand, reduces amylin concentration [16]. Moreover, UKPDS showed that insulin injections are the most powerful tool available so far to achieve satisfactory long-term metabolic control in the majority of diabetic patients who are not sufficiently controlled by diet and/or oral agents [13]. The DCCT showed that intensive insulin therapy is more effective at conserving residual beta-cell function than conventional therapy in patients with type 1 diabetes [18]. In newly diagnosed patients

with type 2 diabetes, induction of euglycemia with just 2 weeks of intensive insulin therapy was sufficient to allow long-term glycemic control without medication for a period of ≤ 3 years [19]. Therefore beta-cell rest is important for beta-cell preservation and insulin therapy given at an early stage of type 2 diabetes might be a useful option for patients who fail diet therapy alone. However, many diabetic patients resist accepting insulin therapy because of the invasiveness of injections in comparison with taking oral antidiabetic agents. In these individuals, twice-daily injections using biphasic insulin analog instead of intensive insulin therapy might be a more acceptable choice when starting insulin therapy.

Both regimens used in this study were generally safe. There was no incidence of major hypoglycemia observed in either treatment group.

In summary, the present results suggest that not only intensified insulin therapy with insulin analog but also convenience-oriented insulin therapy using biphasic insulin analog is a useful option for the treatment of type 2 diabetes mellitus, at least over 6 months. The convenience-oriented twice-daily regimen might conceivably contribute to compliance in certain patients, especially those with highly active lifestyles. Selection of therapy should be made after careful assessment of risk-benefit in each patient.

Acknowledgment

This study (JDDM 11) was supported by a grant from the Japan Diabetes Foundation.

Appendix A

The following members of JDDM participated in this study (in alphabetical order):

Dr. Nobuyuki Abe (Internal Medicine Abe Clinic)
 Dr. Kotaro Iemitsu (Konandai Iemitsu Clinic)
 Dr. Koichi Iwasaki (Iwasaki Internal Medicine Clinic)
 Dr. Koichi Kawai (Kawai Clinic)
 Dr. Shinichi Kuribayashi (Misaki Internal Medicine Clinic)
 Dr. Gendai Lee (Lee Internal Medicine Clinic)
 Dr. Hajime Maeda (HEC Science Clinic)
 Dr. Kiyokazu Matoba (Matoba Internal Medicine Clinic)
 Dr. Mariko Oishi (Oishi Clinic)
 Dr. Fuminobu Okuguchi (Okuguchi Internal Medicine Clinic)
 Dr. Takeshi Osonoi (Naka Memorial Clinic)
 Dr. Miyoko Saito (Naka Memorial Clinic)
 Dr. Hidekatsu Sugimoto (Sugimoto Clinic)
 Dr. Masato Takagi (Takagi Internal Medicine Clinic)
 Dr. Masahiko Takai (Takai Internal Medicine Clinic)
 Dr. Hiroshi Takeda (Takeda Clinic)
 Dr. Madoka Taguchi (Toshiba Hospital)
 Dr. Noriharu Yagi (Yagi Internal Medicine Clinic)
 Dr. Ritsuko Yamamoto (HEC Science Clinic)
 Dr. Hiroki Yokoyama (Jiyugaoka Yokoyama Internal Medicine Clinic)

REFERENCES

- [1] The Diabetes Control Complication Trial Research Group, The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus, *N. Engl. J. Med.* 329 (1993) 977–986.
- [2] Y. Ohkubo, H. Kishikawa, E. Araki, T. Miyata, S. Isami, S. Motoyoshi, 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.* 28 (1995) 103–117.
- [3] M. Small, S. MacRury, A. Boal, K.R. Paterson, A.C. MacCuish, Comparison of conventional twice-daily subcutaneous insulin administration and a multiple injection regimen (using the NovoPen™) in insulin-dependent diabetes mellitus, *Diabetes Res.* 8 (1988) 85–89.
- [4] H. Yki-Jarvinen, M. Kauppila, E. Kujansuu, K. Lahti, T. Marjanen, L. Niskanen, et al., Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus, *N. Engl. J. Med.* 327 (1998) 1426–1433.
- [5] M. Kobayashi, K. Yamazaki, K. Hirao, M. Oishi, A. Kanatsuka, M. Yamauchi, 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 (2006) 198–204.
- [6] T. Kuzuya, S. Nakagawa, J. Satoh, Y. Kanazawa, Y. Iwamoto, T. Kobayashi, et al., The Committee of the Japan Diabetes Society on the Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus. Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus, *Diabetes Res. Clin. Pract.* 55 (2002) 65–85.
- [7] K.G. Alberti, P.Z. Zimmet, Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes provisional report of a WHO consultation, *Diabetic Med.* 15 (1998) 539–553.
- [8] P.D. Home, A. Lindholm, A. Riist, European Insulin Aspart Study Group, Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial, *Diabetic Med.* 17 (2000) 762–770.
- [9] P. Raskin, A. Riis, R.A. Guthrie, L. Jovanovic, L. Leiter, Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes, *Diabetes Care* 23 (2000) 583–588.
- [10] J. Brange, A. Volund, Insulin analogs with improved pharmacokinetic profiles, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 35 (1999) 307–335.
- [11] L.N. Jorgensen, F.S. Nielsen, Timing of pre-meal insulin in diabetic patients on a multiple daily injection regimen. A questionnaire study, *Diabetologia* 33 (1990) A116.
- [12] B.O. Boehm, O.D. Home, C. Behrend, N.M. Kamp, A. Lindholm, Premixed insulin aspart 30 vs. premixed human insulin 30/70 twice daily: a randomized trial in type 1 and type 2 diabetic patients, *Diabetic Med.* 19 (2002) 393–399.
- [13] UKPDS 33, Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes, *Lancet* 352 (1998) 837–853.
- [14] J. Levy, A.B. Atkinson, P.M. Bell, D.R. McCance, D.R. Hadden, Beta-cell deterioration determines the onset and rate of progression of secondary dietary failure in type 2 diabetes mellitus: the 10-year follow-up of the Belfast Diet Study, *Diabetic Med.* 15 (1998) 290–296.

- [15] T. Mandrup-Poulsen, Beta-cell apoptosis, stimuli and signaling, *Diabetes* 50 (Suppl. 1) (2001) S58-S63.
- [16] J. Rachman, M.J. Payne, J.C. Levy, B.A. Barrow, R.R. Holman, R.C. Turner, Changes in amylin and amylin-like peptide concentrations and beta-cell function in response to sulfonylurea or insulin therapy in NIDDM, *Diabetes Care* 21 (1998) 810-816.
- [17] S.E. Kahn, D.A. D'Alessio, M.W. Schwartz, M.W. Fujimoto, J.W. Ensink, G.J. Tarborsky Jr., et al., Evidence of cosecretion of islet amyloid polypeptide and insulin by beta-cell, *Diabetes* 39 (1990) 634-638.
- [18] The Diabetes Control and Complication Trial Research Group, Effect of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complication Trial. A randomized, controlled trial, *Ann. Intern. Med.* 128 (1998) 517-523.
- [19] H. Ilkova, B. Glaser, A. Tunckale, N. Bagriacik, E. Cerasi, Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients by intensive insulin treatment, *Diabetes Care* 9 (1997) 1353-1356.

糖尿病合併症の実態把握とその治療に関するデータベース構築による大規模前向き研究

小林 正, 山崎勝也, 松岡靖子, 今井華夏

Summary

糖尿病の患者は増加の一途であり、その合併症は多様化している現在、その実態をデータベースとして構築し、現状把握と診療のガイドラインの作成に資することが望まれる。糖尿病学会を中心とする4学会が協力し、基幹病院を中心として、1万症例を登録し、5年間観察し、各合併症のエンドポイントを設定し、患者情報を蓄積し、データベースを構築する。これらのコホートの情報を解析し、糖尿病による失明や下肢の切断などのデータを明らかにし、さらに治療と合併症との関係を解析、こらが糖尿病治療のガイドラインや厚労省の施策に反映され、合併症の抑制に役立つことが期待できる。

はじめに

わが国における糖尿病のデータベースは、まだ十分に蓄積されておらず、多くの患者の合併症から死因、種々の治療の糖尿病に対する影響、さらには特定健診、特定保健指導などと関係する予防に対する影響など、多くのデータがこれから必要になる。これらを解決するには確かなデータベースの構築が必要であり、このことにより厚労施策がより確実で的確なものになると思われる。このほど糖尿病学会をはじめとする4学会が主導で、「糖尿病合併症の実態把握とその治療に関するデータベース構築による大規模前向き研究」(JDCP study=Japan Diabetes Complication and its Prevention Prospective study)として、データベースの構築を開始したので、その経過と意義について概説する。

I. 糖尿病データベースの構築の意義

日本における糖尿病患者の合併症については

Japan Diabetes Complication Study (JDCS)¹⁾、久山町研究²⁾などが報告されており、また糖尿病専門医による糖尿病治療のアウトカムなどが一連のJDDM (Japan Diabetes Data Management study)³⁻⁶⁾により発表されているが、生活様式・習慣や糖尿病治療に変化のみられる現在の日本において、最近の治療の進歩と合併症の抑制に関する大規模な全国レベルの研究は乏しい。全国の種々の施設における異なった治療法により、腎症、網膜症、神経障害という細小血管障害から、心血管障害、脳血管障害などの大血管障害に至る合併症を、実際どのように抑制しているか、またこれらの患者の長期の追跡により糖尿病患者の死因調査も施行し、現在の日本における糖尿病の実態を明らかにすることは、糖尿病の管理・治療のあり方を考えるうえで必要である。特に日本人の糖尿病網膜症などによる失明、歯周病の実態についてのデータなどは乏しく、このような大規模臨床研究は必要と思われる。

II. 大規模調査研究に至る経過

糖尿病学会において、平成 16 年 10 月に第 1 回糖尿病データベース構築委員会が開催され、各委員より専門的な立場から現在までの取り組み状況（腎症、大血管障害、神経障害、1 型糖尿病、網膜症、死因など）が説明され、また、疫学的な見地から種々検討された。その結果、次のような cohort study を立ち上げることとなった。すなわち、約 1 万症例の糖尿病患者を登録し、これらの症例を全数調査する。合併症の発症をエンドポイントとして、後ろ向き、前向き研究（historically prospective study）を行う。エンドポイントとなるのは、腎症；透析、網膜症；光凝固・失明、脳梗塞；半身麻痺などの臨床所見、心血管障害；CABAGE, PCI, 心不全, Amputation, などとする。

これらの症例は routine の診療で follow している患者とし、できるだけ多くの患者を登録するために、臨床データの記録を必要とする項目は最小限で必須なもののみとする。5 年程度で結果の解析を行う。この集団において、死因の調査も行い、従来のアンケート調査との比較なども行う。年に 1 回、登録した患者のデータの記録を行う。さらに重要なことは、登録患者の記録には標準化が必要であるが、これを予め明確にし、参加者にその旨徹底する。例えば、網膜症の分類には福田の分類は用いず、単純・前増殖性網膜症・増殖性網膜症などにする。このような考えを基に、各委員の専門的な立場から必須項目を挙げ、それをまた委員会で最小必須項目に絞り込む作業をした。

このような作業が進んでいるところに、厚生労働省から、平成 18 年度厚生労働科学研究費の募集があり、応募をしたところ、歯周病に関するデータも入れたほうが良いとの指導で、日本歯周病学会にも参加していただき、日本糖尿病学会、日本腎臓学会、日本糖尿病眼学会と、合わせて 4 学会がこれに参画することになった。厚生労働省には「糖尿病における失明、歯周病、腎症、大血管合併症などの実態把握とその治療に関するデータベース構築による大規模前向き研究」という題名で小林 正（日本糖尿病学会）、堀田 鏡（日本糖尿病

学会）、田嶋 尚子（日本糖尿病学会）、岩本安彦（日本糖尿病学会）、山田信博（日本糖尿病学会）、門脇 孝（日本糖尿病学会）、榎野博史（日本腎臓学会）、北野滋彦（日本糖尿病眼学会）、野口俊英（日本歯周病学会）の研究者の名で応募し、受理された⁷⁾。実際はこれらの研究者のほか、疫学研究者として吉池信男、また合併症や食事療法、運動療法のワーキングの研究者としてそれぞれの学会員が分担して各問題にあたった。

III. 追跡項目について

この研究の各学会から提出された各追跡項目に関しては、表 1 以降に示すように必須項目以外に、各合併症ごとにさらに十分なデータを得るために、「可能ならば」取得できるデータを設定し、これらのデータからより信頼度の高い解析結果を得ることにした。

また、倫理的な考慮として、患者登録に関し、患者情報保護を徹底し、施設番号、中央番号にて表すことにした。患者には十分研究の概要を説明し、書面による研究参加の承諾の署名を得ることにした。プロトコルを完成し、糖尿病学会の倫理委員会にて承認され、平成 19 年 4 月から登録が始まった。

表 2 に追跡情報を示したが、空腹時血糖、中性脂肪など空腹時に採血を要するものは必須項目とせず、これらは「可能ならば」採取するということにした。高感度 CRP も同様で、肥満や動脈硬化の指標の一つとして重要と考えられているが、日常診療の検査としては必須項目とはしないことにした。表 3 には腎症の微量アルブミン尿の所見を随時尿の 1 回目のみを必須とし、2 回目を「可能ならば」採取するということにした。表 4 に示す網膜症指標は、眼科医所見を必須とし、眼底写真に関しては必須とせず、日常診療範囲でのデータで十分であるとした。表 5 では神経障害の症状とアキレス腱反射、C18 音叉による振動覚、CV_{R-R} を必須とし、爪楊枝などによる痛覚検査は「可能であれば」とした。

表 6 の歯科に関する追跡情報では問診のみが必

表1 患者基本情報 (必須)

施設名	施設 FAX 番号 ()		-
施設登録番号	中央登録番号		
	生 年 月	昭和	年 月 日 性 <input type="checkbox"/> 男 別 <input type="checkbox"/> 女
	データ採取日	20	年 月 日
糖尿病推定発症 年月日	西暦	年 月	日頃糖尿病発症
既往歴	<input type="checkbox"/> 1. 高血圧 <input type="checkbox"/> 2. 高脂血症 <input type="checkbox"/> 3. 心筋梗塞 <input type="checkbox"/> 4. 脳血管障害 <input type="checkbox"/> 5. その他 ()		
糖尿病家族歴	<input type="checkbox"/> 1. あり [二親等まで (父母・子・祖父母・孫・同胞)] <input type="checkbox"/> 2. なし		
飲酒	<input type="checkbox"/> 1. なし <input type="checkbox"/> 2. あり (種類 / ml/日)		
喫煙	<input type="checkbox"/> 1. なし <input type="checkbox"/> 2. あり (本/日 歳~ 歳)		
身長	cm	糖尿病病型	<input type="checkbox"/> 1 型 <input type="checkbox"/> 2 型
既往最大体重	kg	根拠: <input type="checkbox"/> 抗 GAD 抗体 (+) <input type="checkbox"/> 発症様式	
既往最大 体重時年齢	歳		
患者様への説明と研究への参加受諾	●説明	<input type="checkbox"/> 済	<input type="checkbox"/> 未施行
	●患者様の研究への参加受諾	<input type="checkbox"/> 受諾済	<input type="checkbox"/> 未施行

須で、歯科受診は日常診療では困難との判断で、「可能であれば」受診し、その所見を記入することにした。治療に関しては、表7に示すように、食事に関しては当初 BHDQ によるチェックシートを考えていたが、質問事項の多すぎることで、多忙な外来や患者への説明などを考慮するとその取得は困難であるとし、「可能であれば」取得することになった。治療薬は薬品名でなく、どのカテゴリーの薬品かをチェックすることにした。

IV. エンドポイントの設定

エンドポイントの設定は、次に示す状態をエンドポイントとする historically prospective study を行う。

●腎症：アルブミン尿の出現（尿中アルブミン/クレアチニン比が 30 mg/g Cr 以上）、顕性蛋白尿の

出現（尿中アルブミン/クレアチニン比が 300 mg/g Cr 以上）、血清クレアチニン値の 2 倍化の上昇、透析導入。

●網膜症：光凝固の施行は施設によってタイミングが異なるので、新生血管の発生、すなわち、単純網膜症から増殖網膜症への進展および失明（光覚弁なし）をエンドポイントとする。光凝固、硝子体手術はサブポイントとする。

●神経障害：アキレス腱反射の消失も考えられるが、早期にも出現するので、末梢神経障害を伴うことによる下肢切断以外は特に設定しないが、神経因性潰瘍（neuropathic ulcer）などは入れる。

●大血管障害：虚血性心疾患（心筋梗塞、狭心症、PCI、CABG など）、脳血管障害（脳梗塞、脳出血、TIA など）、心不全、ASO、下肢切断。

カテゴリー A；心筋梗塞・脳血管障害による死亡。

カテゴリー B；非致死性の狭心症・心筋梗塞・

7. トピックス

表2 追跡情報①

必須項目	
1. 身体所見	
① 体重	kg
② ウエスト周囲径	cm
③ 血圧	/ mmHg
2. 血液検査	
① 血糖	mg/dl (食後 時間)
② 空腹時血糖	mg/dl
③ 空腹時 IRI (インスリン注射のない場合)	μU/ml
④ HbA1c	%
⑤ 血清クレアチニン	mg/dl
⑥ 血清シスタチン C	ng/ml
⑦ 血清アルブミン	g/dl
⑧ LDL-コレステロール	mg/dl
⑨ HDL-コレステロール	mg/dl
⑩ 総コレステロール	mg/dl
⑪ 空腹時トリグリセリド	mg/dl
⑫ 高感度 CRP	mg/dl

の部分は必須項目です。記入もれのないようご注意ください。
 の部分は必須ではなく可能であれば、記入（あるいはデータの添付）をしてください。

データ採取日 20 年 月 日

表3 追跡情報②

3. 腎症指標	
① 尿蛋白 (定性)	<input type="checkbox"/> (-) <input type="checkbox"/> (±) <input type="checkbox"/> (+) <input type="checkbox"/> (++) <input type="checkbox"/> (+++)
1期・2期のみ記入	
② (随時尿) 1回目測定 尿アルブミン/クレアチニン比	mg/g Cr
1期・2期のみ記入	
③ (随時尿) 2回目測定 尿アルブミン/クレアチニン比	mg/g Cr
3期・4期のみ記入	
④ (随時尿) 尿蛋白/クレアチニン比	g/g Cr
4. 心電図	
	<input type="checkbox"/> 正常範囲内 <input type="checkbox"/> ST-T の異常 <input type="checkbox"/> 異常 Q <input type="checkbox"/> 心房細動 <input type="checkbox"/> その他異常心電図 ()

表4 追跡情報③

5. 網膜症指標			
① 眼底写真	(可能であれば両眼1眼ずつ,あるいは1眼4方向の眼底写真)		<input type="checkbox"/> あり (別添) <input type="checkbox"/> なし
② 眼科医所見	実施年月日 20 年 月 日		
視力・前眼部所見	右眼	左眼	
矯正視力	X D	X D	
虹彩ルベオーシス	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	
白内障 (視力に影響する程度)	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 手術済	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 手術済	
眼底所見	単純網膜症	毛細血管瘤・出血 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
		硬性白斑 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
		軟性白斑 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
増殖前網膜症		網膜内細小血管異常 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
		静脈異常 (数珠状拡張) <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
増殖網膜症		新生血管 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
		増殖膜 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
		網膜前・硝子体出血 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
		網膜剥離 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
	黄斑病変	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
眼科的処置	網膜光凝固	<input type="checkbox"/> 局所 <input type="checkbox"/> 汎網膜 <input type="checkbox"/> 黄斑	<input type="checkbox"/> 局所 <input type="checkbox"/> 汎網膜 <input type="checkbox"/> 黄斑
	硝子体手術	<input type="checkbox"/> 黄斑 <input type="checkbox"/> その他	<input type="checkbox"/> 黄斑 <input type="checkbox"/> その他
	その他の内眼手術	術式	術式

表5 追跡情報④

6. 神経障害指標			
① 神経障害問診票	1. 両足指または両足底部のしびれがありますか?	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	
	2. 歩くときに両足底部に何か薄皮が張り付いているような感じがしますか?	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	
	3. 両足指または両足底部にチクチク、焼け付くまたは突き刺すような痛みがありますか?	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	
	4. 両足指や両足底部の感覚が鈍いですか?	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	
	5. 触ったり何かが触れると両足の感覚が過敏であったり痛みや不快な感じがありますか?	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	
② アキレス腱反射	右: <input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 減弱 <input type="checkbox"/> 消失	左: <input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 減弱 <input type="checkbox"/> 消失	
③ 振動覚 (C128)	右: (秒数を記入) 秒	左: (秒数を記入) 秒	
④ 痛覚検査	(爪楊枝または竹串使用)	右: <input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 足趾のみ痛覚低下 <input type="checkbox"/> 足首まで低下 <input type="checkbox"/> 下肢中央まで低下	
		左: <input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 足趾のみ痛覚低下 <input type="checkbox"/> 足首まで低下 <input type="checkbox"/> 下肢中央まで低下	
⑤ CV _{R-R}	%		

脳血管障害, ASO, 冠動脈バイパス術, 経皮的冠動脈再建術, 下肢切断。

●歯周病の真のエンドポイント: 歯の喪失 (現在歯数, 喪失歯数), 歯周炎罹患・進行による全身のQOLなどの低下。代理エンドポイント: CPI, ALコードの変化 (プロービングポケットデプス,

アタッチメントレベル), 歯肉出血 (プロービング時の歯肉出血), 歯肉腫脹, 歯槽骨吸収。

V. 登録数に関する問題

合併症やエンドポイントに達する症例数を考え

7. トピックス

表6 追跡情報⑤

7. 歯周病	
① 歯周病問診票	1. この1年間に歯を抜かれましたか？（自然に歯が抜けたものを含める） <input type="checkbox"/> 抜いていない <input type="checkbox"/> 抜いた [本] 2. 現在、ご自分の歯は何本ありますか？（鏡などを使って数えるか、歯科治療中の方は歯科医にお尋ねください。取り外しのできる入れ歯は含みませんが、ご自分の歯であれば、治療中あるいは治療後（金属冠など）の歯も含めて数えてください。） [本] 3. 歯ぐきが腫れることがありますか？ <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし 4. 1日に何回くらい歯みがきをされますか？ <input type="checkbox"/> 毎日しない <input type="checkbox"/> 1日1回 <input type="checkbox"/> 1日2回 <input type="checkbox"/> 1日3回 <input type="checkbox"/> 1日4回以上 5. 歯間部清掃用具（糸ようじ、歯間ブラシなど）をどのくらいの頻度で使用しておられますか。 <input type="checkbox"/> ほとんど使用しない <input type="checkbox"/> 月に1~3回 <input type="checkbox"/> 週に1~2回 <input type="checkbox"/> 週に3~4回 <input type="checkbox"/> 週に5回以上（ほとんど毎日） 6. 歯科の定期的な健診やお手入れは、どの程度の間隔でされていますか？ <input type="checkbox"/> ほとんどしない <input type="checkbox"/> 年に1~2回 <input type="checkbox"/> 年に3~5回 <input type="checkbox"/> 年に5回以上
② 歯科医所見	（別添）口腔検査報告書およびオルソパントモ写真撮影 実施年月日 20 年 月 日

表7 追跡情報⑥

8. 糖尿病治療情報	
① 食事療法	管理栄養士などによる指導 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり [遵守状況/□優 □良 □可 □不可] 食事調査票（別紙）BDHQ
② 運動療法	運動指導 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり [遵守状況/□優 □良 □可 □不可] 国際身体活動調査票（別紙）IPAQ
③ 経口血糖降下薬	<input type="checkbox"/> SU薬 <input type="checkbox"/> グリニド薬 <input type="checkbox"/> α-GI <input type="checkbox"/> ビッグアナイド薬 <input type="checkbox"/> チアゾリジン薬 ●服薬コンプライアンス <input type="checkbox"/> 10割服薬 <input type="checkbox"/> 8割 <input type="checkbox"/> 5割以下
④ インスリン療法	<input type="checkbox"/> 1回 <input type="checkbox"/> 2回 <input type="checkbox"/> 3回 <input type="checkbox"/> 4回 <input type="checkbox"/> 5回以上 <input type="checkbox"/> CS II 合計単位 単位/日
⑤ SMBG	<input type="checkbox"/> (+) <input type="checkbox"/> (-)
⑥ 降圧薬	<input type="checkbox"/> ACEI <input type="checkbox"/> ARB <input type="checkbox"/> CCB <input type="checkbox"/> 利尿薬 <input type="checkbox"/> α-blocker <input type="checkbox"/> β-blocker <input type="checkbox"/> その他 ()
⑦ 抗高脂血症薬	<input type="checkbox"/> スタチン系 <input type="checkbox"/> フィブラート系 <input type="checkbox"/> その他 ()
⑧ 抗血小板薬	<input type="checkbox"/> アスピリン <input type="checkbox"/> シロスタゾール（プレタール®） <input type="checkbox"/> 塩酸チクロピジン（パナルジン®） <input type="checkbox"/> 硫酸クロビドグレル（プラビックス®） <input type="checkbox"/> その他 ()
⑨ ARI	<input type="checkbox"/> (+) <input type="checkbox"/> (-)
⑩ その他の薬剤	炭素（クレメジン®）・ジピリダモール（ペルサンチン®） <input type="checkbox"/> (+)（薬剤名） EPA（エパデール®） <input type="checkbox"/> (-)

ると、ほぼ1万人の症例が必要であると考えられた。これらの対象となる患者は全国の大学病院、基幹病院、診療所などで治療を受けている20歳以上の糖尿病患者であり、多くは糖尿病専門医が中心になって診療している医療機関を受診しているものと考え、糖尿病学会の評議員などにこの研

究に参加する意志があるのかアンケートをとってみた。回答率18%程度で約12,000名の患者について登録可能という結果が得られた（表8）。プロトコール、データ記入用紙とともに、研究実施要領を説明したDVDを参加可能な研究者の所属する各施設に送付した。

しかしながら、これらの施設での登録ははかどらず、平成 19 年 12 月でも 4,000 症例足らずの仮登録ができた程度であり、もう少し事務局からの催促などが必要と考え、ニュースレターの発行や担当者の名前宛に直接郵送するなどの試みを現在行っている。また、この事態を学会側も憂慮して、学会の教育認定施設は少なくとも 20 症例ぐらいは登録していただきたいとお願いしている。したがって、現在の登録のスケジュールは図 1 に示すように、仮登録終了を平成 20 年 5 月末に延期している。また、糖尿病学会理事会では、当研究を学会の設立趣旨に沿った重要な研究と位置付けており、特に学会の教育認定施設が本研究に参加することは必要であるとし、積極的に参加すべきと決定した。現在（平成 20 年 1 月 28 日）の登録数トップ 20 の施設は図 2 のようになっており、診療所の意欲のある先生方が頑張っておられることがわかる。

VI. 本研究の意義

本研究は専門医の治療を受けている 1 万症例の糖尿病患者を対象にし、その合併症、その治療との関係、死因なども含めた現状を明らかにすることが目標である。このような研究の結果から、図 3 のように、有効な治療法の確率、またこれらからガイドラインの策定が可能になり、さらには厚

労施策の資料ともなる。現在の日本の医療界ではこのような大規模な臨床研究が欠けており、その意味からはこの研究の価値は大きいものとする。これからの登録、さらには調査項目の適切な入力と解析がなされることが望まれる。

REFERENCES

- 1) Sone H, Mizuno S, Fujii H, et al: Is the diagnosis of metabolic syndrome useful for predicting cardiovascular disease in Asian diabetic patients? Analysis from the Japan Diabetes Complication Study. *Diabetes Care* 28: 1463-1471, 2005.
- 2) Ninomiya T, Kubo M, Doi Y, et al: Impact of metabolic syndrome on the development of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke* 38: 2063-2069, 2007.
- 3) Kobayashi M, Yamasaki K, Hirao K, et al: The status of

表 8 糖尿病データベース協力施設アンケート結果

	糖尿病学会	腎臓学会	合計
依頼数	1,088	1,154	2,242
回答者数	274	120	394
回答率	25.184%	10.399%	17.574%
協力可能患者数 min	10,155	1,311	11,426
協力可能患者数 MAX	10,823	1,424	12,247

※両学会の指導医 29 名は糖尿病学会として計上。
 ※協力可能患者に幅をもたせた回答が多いため、各々の最小値を足した合計を min、最大を足した合計数を MAX。

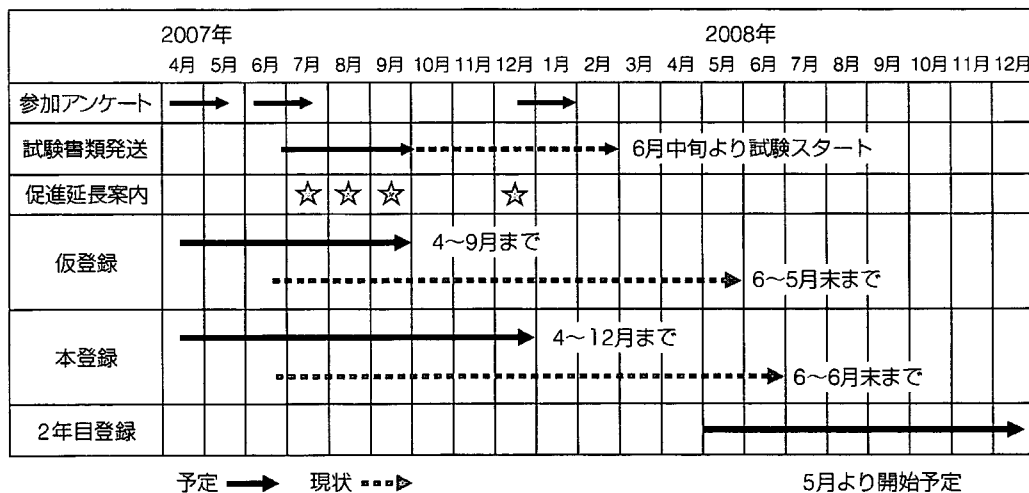


図 1 スケジュールと現状

7. トピックス

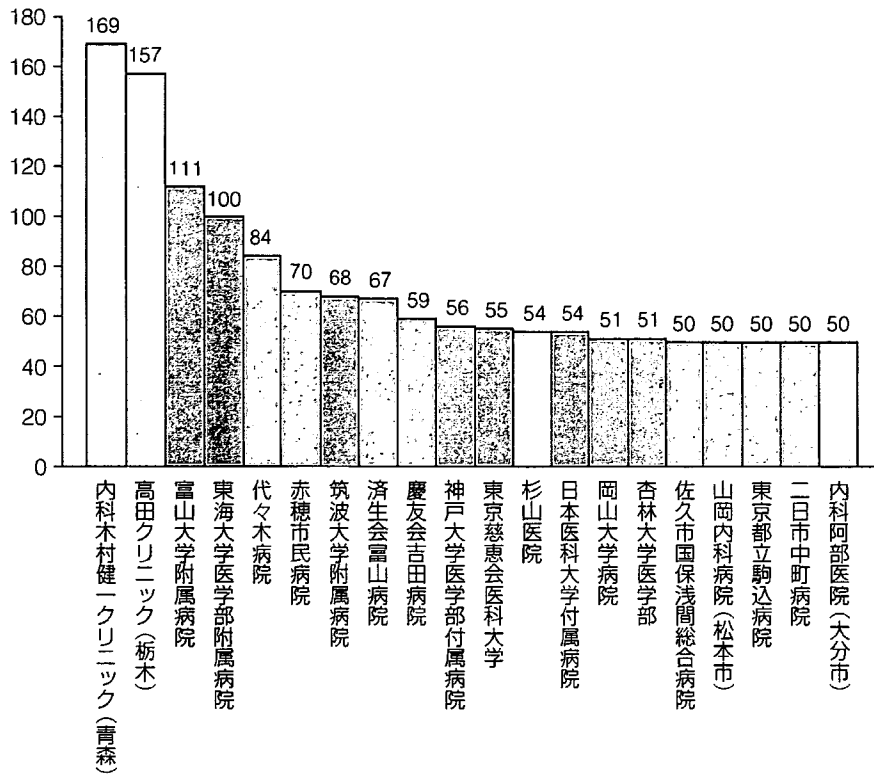


図2 トップ20施設名と登録患者数

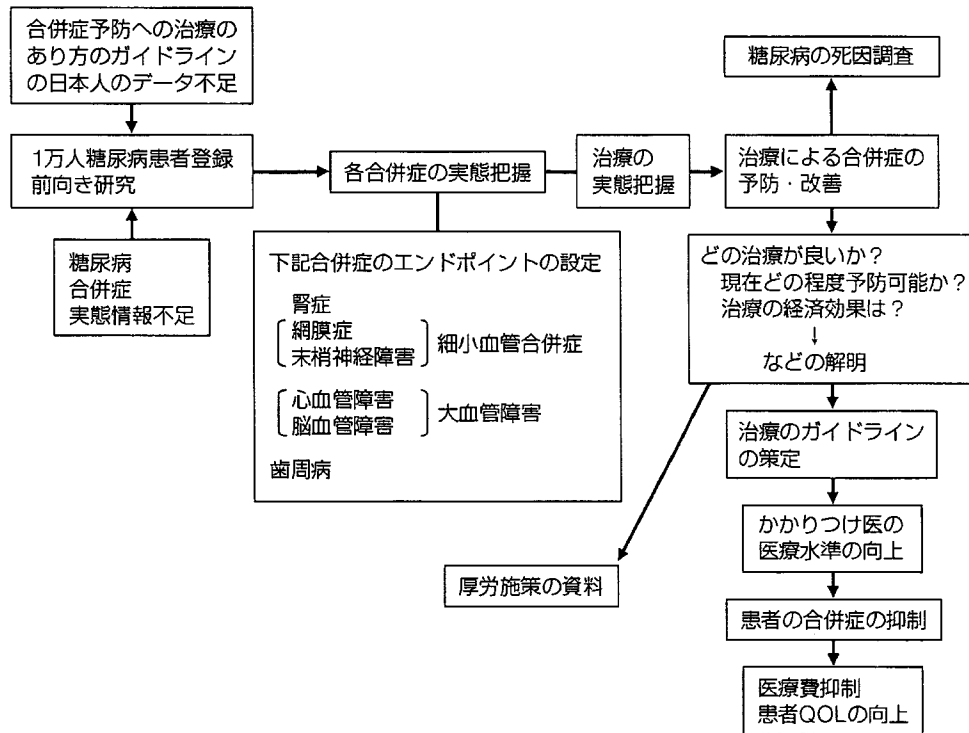


図3 本研究の概要

- 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.
- 4) Yokoyama H, Kawai K, Kobayashi M: Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group. Microalbuminuria is common in Japanese type 2 diabetic patients: a nationwide survey from the Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group (JDDM 10). *Diabetes Care* 30 (4): 989–992, 2007.
 - 5) Kanatsuka A, Kobayashi M, 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 (JDDM3). *Diabetes Res Clin Practice* 72: 277–283, 2006.
 - 6) Sone H, Kobayashi M, et al: Outcome of One-year of Specialist Care of Patients with Type 2 diabetes: A Multi-Center Prospective Survey (JDDM2). *Internal Medicine* 45: 589–597, 2006.
 - 7) 小林 正: 厚生労働科学研究費補助金事業実績報告書. 研究課題名 (課題番号): 「糖尿病における失明, 歯周病, 腎症, 大血管合併症などの実態把握とその治療に関するデータベース構築による大規模前向き研究 (H18-糖尿病一般-003)」

7. トピックス