

## 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。これらのコー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」(JDCCP 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。

### 1. 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 (JDCCS)<sup>1)</sup>、久山町研究<sup>2)</sup>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)<sup>3-6)</sup>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、それをまた委員会が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）、植野博史（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<sup>7)</sup>。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」採取するというようにした。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」採取するというようにした。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された。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<sub>R-R</sub> 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
				性	<input type="checkbox"/> 男 <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 根拠: <input type="checkbox"/> 抗 GAD 抗体 (+) <input type="checkbox"/> 発症様式		
既往最大体重	kg				
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・

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
		新生血管	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
	増殖網膜症	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 <sub>R-R</sub>	%		

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

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"/> 毎日はいらない <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"/> $\alpha$ -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"/> $\alpha$ -blocker <input type="checkbox"/> $\beta$ -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®)・ジビリダモール(バルサンチン®)・ <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。

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考えられる。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。

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。

## 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

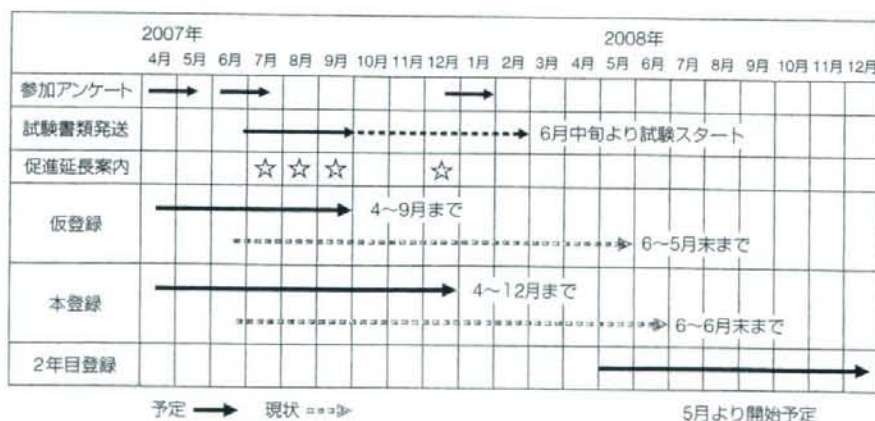


図 1 スケジュールと現状

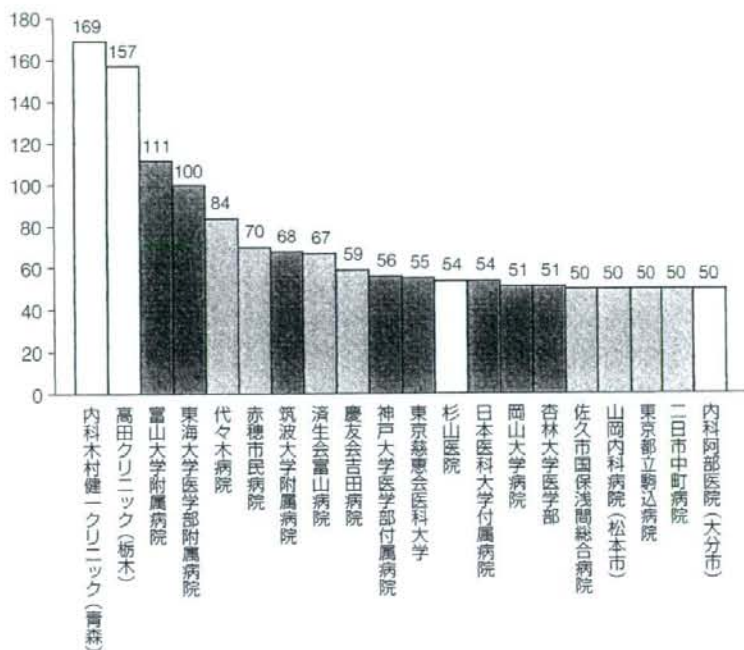


図2 トップ20施設名と登録患者数

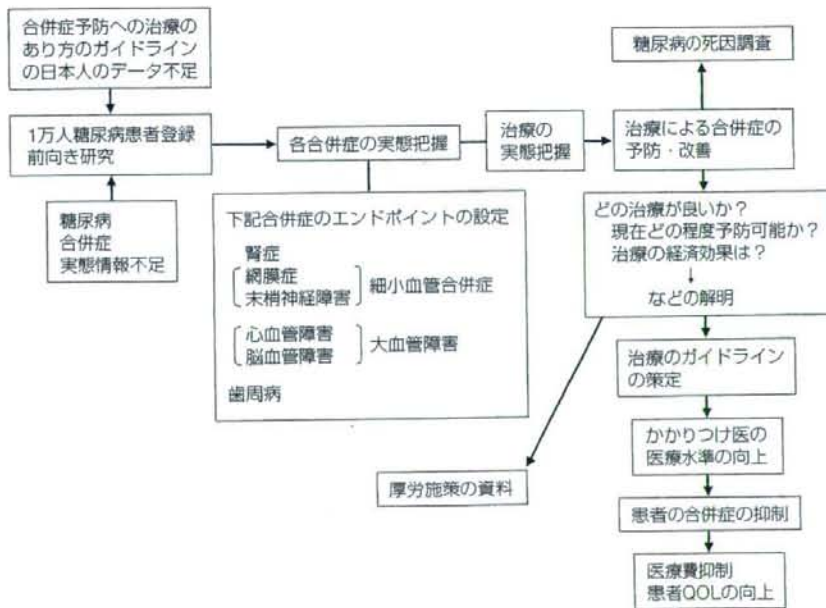


図3 本研究の概要



## 糖尿病対策の現状

シンポジウム

## 4 かかりつけ医による糖尿病診療

—受診中断率を目指した厚生労働省戦略研究 (J-DOIT2) —

小林 正<sup>1</sup>, 山崎勝也<sup>2</sup><sup>1</sup> 富山大学副学長, <sup>2</sup> 富山大学医学部内科学 1

● Key Words ● J-DOIT2, かかりつけ医, 受診中断, JDDM, アウトカム, 大規模試験

## Summary

J-DOIT2 のパイロット研究にて, 受診中断抑制を導入によって可能かどうか, かかりつけ医の医療の質に関して IT による feedback をかけ, 医療の質の向上がみられるか, また生活習慣など患者の意識の改善がみられるかを, パイロット研究にて行ったが, 医師会の先生方の積極的な参加の結果, 研究も無事に行われ, 結果もほぼ良い結果を得た. 大規模試験に向けて, 良好な結果を得た.

## はじめに

厚生労働省の戦略研究として J-DOIT の 1~3 が始められ, 糖尿病診療のエビデンスを得るための大規模研究としてその成果が期待されている. J-DOIT2 は診療中断の抑制とかかりつけ医の診療の質の向上を目的に始められ, 既に 1 年間のパイロット研究が終わり, さらなる大規模研究への準備に向け, 検討が始められる<sup>1)</sup>. この戦略研究の概略と一部のパイロット研究の結果の一部を紹介し, この研究の意義とかかりつけ医の糖尿病診療に対する新しいエビデンスとその応用の可能性につき概説する.

## J-DOIT2 の背景

厚生労働省の調査によると, 糖尿病の患者の 50% しか, 医療機関にて受療していないことが

明らかにされ (図 1), その原因には健診を受診されず, 自分が糖尿病であることの自覚がなく糖尿病が悪化する場合がある<sup>2)</sup>. さらに, 自覚症状もなく, 医療機関を受診後も仕事が多忙であることから, 治療を中断することがあり, これらの患者には合併症が発症することになる<sup>3)</sup>. したがって, 医療の質を上げる必要も重要であるが, まず, 患者を継続的に医療機関で診療することが重要である. 現在, 医療の場では, 糖尿病専門医は 3,700 人しか存在せず (表 1), 80% の患者はかかりつけ医が診療している (図 2). したがって, 20% の患者である約 70 万人を専門医が診療し, 80% の患者である 300 万人をかかりつけ医が診療していることになる. このようなことから, かかりつけ医における医療の質が重要であり, また継続的な診療に努めることが必須となる. すなわち, 診療の評価の一つとなるかかりつけ医による血糖コントロールを示す HbA1c の値や, 血圧・コレステロールの値がど

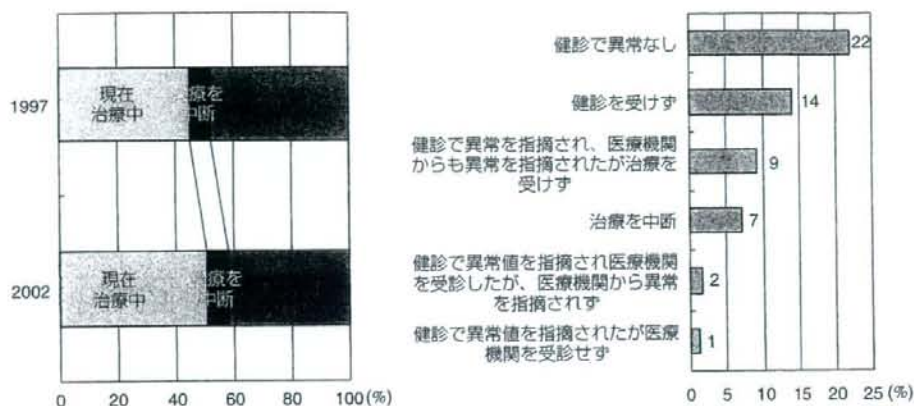


図1. 糖尿病患者未治療の状況

Source : national survey by MHLW in 1999 and 2002

表1. 日米における糖尿病診療におけるマンパワー

	米国	日本
糖尿病患者	1,380 万人	740 万人
糖尿病予算	15 兆円 (\$ 14 billion)	2 兆円
CDE	1 万 5,000 人	1 万 5,000 人
平均 HbA1c	7.8 %	7.2 %
診療目標達成度	7 %	13 %
専門医	4,000 人	3,700 人

(2005年6月 米国糖尿病学会 会長講演)

の程度ガイドラインの目標値に近いかを検討することも重要であると思われる。実際、種々の報告によると、HbA1cが高い血糖コントロールの悪い患者では、受療中断が多いとの米国の報告がある<sup>3-5)</sup>(表2)。このような中断は手紙や電話などによって予防できるとの報告もあり<sup>6)</sup>、そのような方法が果たして日本の医療で中断が抑制できるのかを検証する必要がある。このような背景でJ-DOIT2は、かかりつけ医が治療している患者の治療中断を電話介入によって、どの程度抑制可能かを各医師会の非専門医の協力



図2. 糖尿病患者の受療状況

を得て前向き介入試験を行った。

合併症の抑制のための生活習慣の改善、血糖コントロール、治療の継続などが合併症抑制に重要であり、このための施策が必要である。政府は平成25年までに生活習慣病に要する治療費のうち2兆円の削減を計画し、このため種々の対策が考えられている。その中の一つの施策がこの戦略研究であり、患者治療における有効性を上げることが狙いである。厚生労働省が現在まで進めている「健康日本21」では、肥満の予防、運動では1日の歩数の増加など目的にそって、啓発に努めてきたが、目的よりもはるかに

表2. 受療中断者とコントロールとの比較

	NIDDM	(M/F 35/19)	IDDM	(M/F 14/6)
	コント ロール	中断者	コント ロール	中断者
平均年齢	56.7	55.7	47.7	47
平均罹患年数	8	10.3	15.8	16.7
平均血糖 (mmol/L)	7.2	8.0	9.7	9.5
平均 HbA1c	8.5	11.7	10.4	11.8

文献5より。

劣った実績値を示している<sup>7)</sup>。即ち、国民の生活習慣の改善や行動変容は単なる呼びかけでは実現が困難なものであることは明らかであり、患者の行動変容を促す他の方法を模索する必要がある。一方、糖尿病の治療の現場ではその治療の現実を示す一つとして、全国の専門医の治療のアウトカムを示す CoDiC のソフトによるデータの解析による JDDM (Japan Diabetic Clinical Data Management Study Group) の結果は、平均の HbA1c が 7% であり、6.5% 以下を示す患者は 34% 程度である<sup>8)</sup>。さらに表3に示すように血圧、コレステロールなどを含む成績では米国の結果よりも優れているが、学会の目標レベルまではまだ程遠い現実がある<sup>9)</sup>。

## J-DOIT2 の概略

糖尿病の半数の患者は治療中断をし、実際糖尿病治療を受けずにいる。さらに、治療を受けていても、血糖コントロールなど治療が十分でなく合併症が発症してしまう。このような現実を改善するためには、治療の継続の重要性や生活習慣の改善などの患者指導の充実や糖尿病治療ガイドラインに則った適切な治療が必要であ

表3. 日米における血糖・血圧・脂質のコントロール比較

	NHANES III (1988-1994)	NHANES (1999-2000)	JDDM
A1C が <7% に 到達した患者	44%	37%	50%
血圧が <130/ 80 mmHg に 到達した患者	29%	36%	57%
コレステロール が ≤200 mg/dL に達した患者	34%	48%	53%
A1C <7%, BP < 130/80, Chol. < 200 mg/dL をす べて満足した患 者	5%	7%	13%

Kobayashi M, et al: Diabetes Res Clin Practice 73: 198-204, 2006, Saydah SH, et al: JAMA 291: 335-342, 2004 を一部改変。

る。このような目的のため厚生労働省戦略研究「2型糖尿病患者の治療中断率改善のための介入試験」(DOIT2) が始められた。この研究ではかかりつけ医を対象とし、アウトカム (達成指標) として受診中断率の低下、糖尿病診療目標の実施率・達成率、HbA1c や血圧・脂質などの患者アウトカムを中心とし、これらの達成、即ち介入による改善がみられるのか、あるいはどのような医療システム、患者へのアプローチが受診中断率などを抑制できるのかを明らかにすることを目標とする。

この研究は人口 20 万人以上の地区での医師会単位で、糖尿病専門医や眼科医とかかりつけ医の連携が確立していること、またかかりつけ医は 20 名以上の 2 型糖尿病患者を登録できることが必要で、およそ 30 名のかかりつけ医による介入試験であり、また医師会内での糖尿病専門医や眼科専門医との地域連携などが機能してい



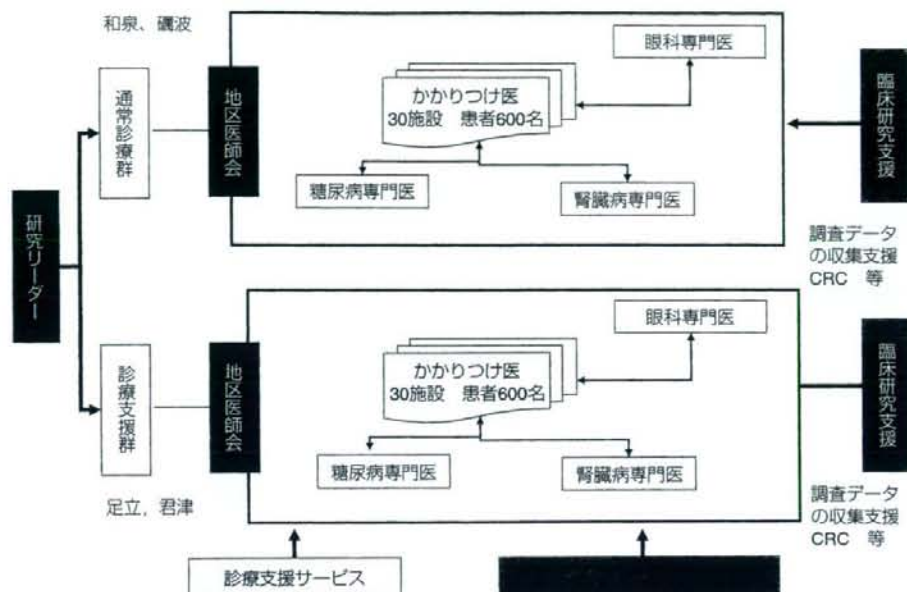


図3. 研究組織の概要

ることも条件となり、医師会でのまとまりと研究に対する意欲が重要な鍵となる。去年9月から研究の実効性やサンプルサイズの妥当性の検証のためパイロット研究の患者登録が始められ、図3に示すように、2地区医師会が診療支援群、他の2地区医師会が通常診療群であり、既に患者登録が9月1日から始まっている。公募したところ、9地区の医師会が手を上げ、その中から4地区の医師会が選ばれ、診療支援群の医師会として、東京都の足立区医師会と千葉県君津・木更津医師会、通常診療（非介入）群として大阪府の和泉市医師会と富山県の礪波・南礪波・射水医師会にて現在研究を行っている。診療支援としての介入としては、①万歩計、体組成計を貸与し、介入・非介入群とも、webにて成績を2週間ごとに伝える。②オペレーターが医師（かかりつけ医）の指示の下、主として電話により、食事・運動などの指導を行い、患者の行動

変容を促し、生活習慣の改善をもたらす。また、受診日のリマインドを行い、受診を促進し、中断を抑制する。③診療支援群ではカウンセラーによる指導の結果や、種々のかかりつけ医の診療行為の目標の達成度をかかりつけ医にフィードバックし、診療の質の向上に貢献する（図3、4）。

パイロット研究では、診療達成目標は13項目設定し、その中には、「年に1回眼科に紹介受診すべきである」「糖尿病罹病歴5年以上で顕性蛋白尿がない場合尿中微量アルブミンの測定を半年に1回行うべきである」などがある。このように診療目標の達成度のデータをフィードバックすることにより、診療行為の向上と合併症の発症抑制が期待できる。

昨年12月、パイロット研究が終了し、現在その結果が解析中であるが、速報では次のことが明らかとなっている。①中断率は介入に

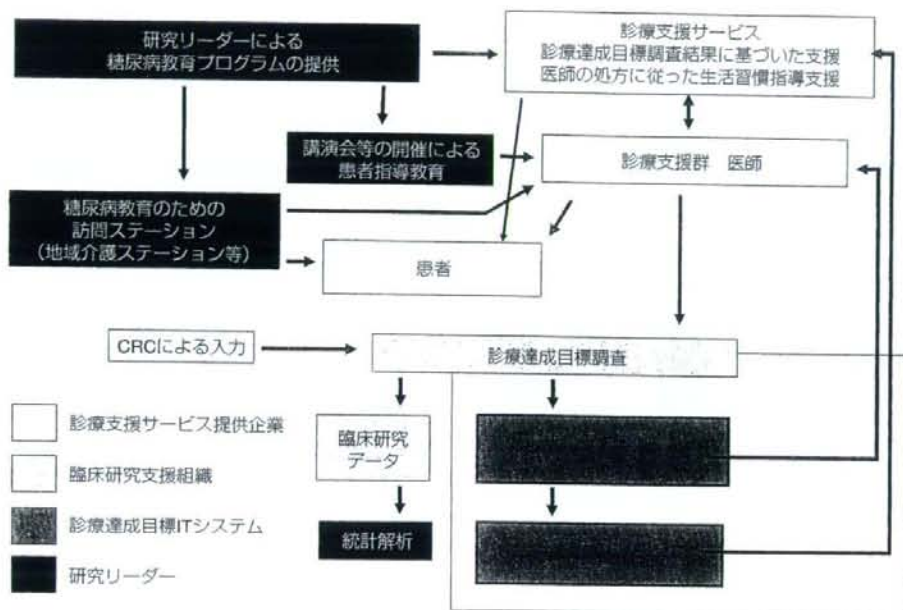


図 4. DOIT2 の診療支援群の診療支援サービスと臨床研究支援組織

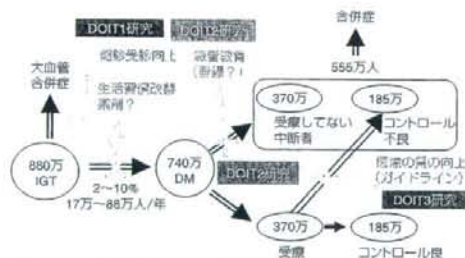


図 5. 糖尿病発症から合併症進展に対する対策と戦略研究 (DOIT) の標的的部位

より、抑制効果がありそうである。糖尿病の血糖コントロールの悪い患者が中断率が高い傾向にある。②食事・運動の行動変容の改善は、介入により改善の傾向にある。③HbA<sub>1c</sub>で示される血糖コントロールは平均 7.1~7.2%程度と良好であり、研究後半では介入・非介入群とも改善傾向がある。即ち、かかりつけ医による糖尿病

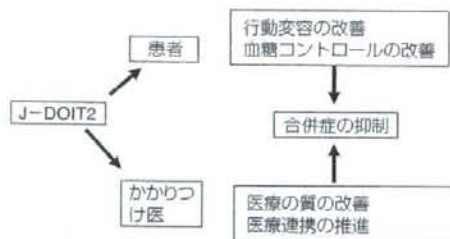


図 6. J-DOIT2 による糖尿病診療に及ぼす影響

診療の質は比較的高いと考えられた。④研究に付随する事務手続きの煩雑な部分は改善するところがあった。⑤医師会全体にこの研究により連携や communication が良くなり、全体に糖尿病診療に対する認識が高くなった。このような研究による良い結果が得られ、さらに解析を進め、研究のサンプルサイズの問題などに検討を加え、さらに診療支援となった医師の医療行為に対する feedback に対する考察も必要であり、こ

れらを明らかにして、さらなる大規模研究に移行することになっている。医師会へのさらなる働きかけと介入に療養指導士による対面による指導の有無などにつき検討したく現在計画中である。図5に示すようにJ-DOIT2は糖尿病の継続的治療と医療の質の向上を目的としており、これにより合併症の抑制が期待できる(図6)。大規模研究に本年取り掛かるべく医師会などに働きかけ多くの熱意ある医師会の先生方に参加していただく予定である。

#### 文献

- 1) 小林 正: 厚生労働省略的アウトカム研究 J-DOIT 2 研究—かかりつけ医の糖尿病受診中断率の抑制に向けて。医学のあゆみ 220; 922-927, 2007.
- 2) 厚生労働省平成 15 年調査.
- 3) Benoit SR, Ji M, Fleming R, et al: Predictors of dropouts from a San Diego diabetes program: A case control study. Prev Chronic Dis 1; 1-5, 2004.
- 4) Jacobsen AM, Adler AG, Derby L, et al: Clinic attendance and glycemic control. Diabetes Care 14; 599-601, 1991.
- 5) Hammersley MS, Holland MR, Walford S, et al: What happens to defaulters from diabetic clinic? BMJ 291; 1330-1332, 1985.
- 6) Goldman L, Freidin R, Cook F, et al: A multivariate approach to the prediction of no-show behavior in a primary care center. Arch Int Med 142; 563-567, 1982.
- 7) 厚生労働省平成 16 年度調査.
- 8) 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 Practice 73; 198-204, 2006.
- 9) Saydah SH, et al; Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. JAMA 291; 335-342, 2004.

#### Points

- ◆かかりつけ医の糖尿病治療は日本では 80% を占め、その医療の質を上げることは重要であり、その患者の中断率を抑制することも必要である。
- ◆J-DOIT2 は初めてのかかりつけ医を対象とした研究であり、医師会員のお互いの communication や連携が必要であり、この研究により改善されたことは、これからの大規模試験の好結果も期待できる。



## 6 インスリンによる治療

### ● ステートメント

#### 1 インスリン療法の適応 **グレードA** コンセンサス

1型糖尿病，糖尿病昏睡（ケトアシドーシス，高血糖高浸透圧性昏睡），糖尿病合併妊娠ではインスリンの使用が絶対適応となる。重篤な感染症，全身管理が必要な外科手術時もインスリンの使用が勧められる。

2型糖尿病では，食事療法，運動療法，および経口血糖降下薬によっても血糖コントロールができない場合や，高血糖による糖毒性の解除の目的でインスリン治療が行われる。

#### 2 インスリン療法のリスク **グレードA** コンセンサス

インスリン投与によって低血糖，あるいは症例により糖尿病網膜症，神経障害の増悪を認めることがある<sup>4,5</sup>。また，長期的リスクとして体重増加などにも注意が必要である。

#### 3 1型糖尿病における強化インスリン療法と合併症 **グレードA** レベル①

1型糖尿病の多くは，至適血糖コントロールを目指すために，インスリン頻回注射法（3～4回/日），またはCSII（continuous subcutaneous insulin infusion）が必要となる<sup>3</sup>。このような強化インスリン療法による厳格な血糖コントロールは，1型糖尿病において，糖尿病細小血管症（網膜症，腎症，神経障害）の予防，進展抑制に有効である<sup>3,6</sup>。また，大血管症（虚血性心疾患，脳血管障害，末梢血管障害）の進展抑制にも有効である<sup>5,6</sup>。

#### 4 2型糖尿病とインスリン療法 **グレードA** レベル①

厳格な血糖コントロールは，2型糖尿病の細小血管症の予防・進展抑制に有用であるため，食事療法，および経口血糖降下薬によっても血糖コントロールの目標が達成できない場合は躊躇せず，インスリン治療を行う。軽症例では中間型あるいは持続型インスリン1回注射，あるいは混合型インスリンの朝・夕2回注射でもよい血糖コントロールが得られる場合がある。中等症以上では頻回注射による強化インスリン療法を含めたインスリン治療を行う<sup>7-10</sup>。

#### 5 インスリンと経口血糖降下薬の併用 **グレードB** レベル①

2型糖尿病の治療にインスリンと次に挙げる経口血糖降下薬を併用することによって血糖コントロールが改善したり，インスリン使用量を減量できる可能性がある。

- スルホニル尿素薬<sup>11,12)</sup>
- ビグアナイド薬<sup>13-16)</sup>
- $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬<sup>17,18)</sup>
- インスリン抵抗性改善薬<sup>19-22)</sup>

しかし、併用療法に関して、長期予後の観点からの有用性についてはまだ検討されていない。

## ● 解説

### ① インスリン療法の適応

インスリン療法の絶対的適応としては、次の病態がある。

- ①1型糖尿病。
- ②糖尿病昏睡(ケトアシドーシス昏睡、高血糖高浸透圧性昏睡)。
- ③重症の肝障害、腎障害を有する例では、経口血糖降下薬が禁忌でありインスリン使用が必要である。
- ④重症感染症の併発、中等度以上の外科手術(全身麻酔施行例など)の際。
- ⑤糖尿病合併妊娠(妊娠糖尿病で食事療法だけでは良好な血糖コントロールが得られない場合も含む)。

また、インスリン療法の相対的適応としては、次の病態がある。

- ①著明な高血糖(たとえば、空腹時血糖 250mg/dl 以上、随時血糖 350mg/dl 以上)を認める場合や、ケトosis(尿ケトン体陽性など)傾向を認める場合。
- ②経口血糖降下薬療法では良好な血糖コントロールが得られない場合(スルホニル尿素薬の一次無効、二次無効など)。

### ② インスリン療法のリスク

インスリン療法のリスクとしては、まず低血糖が挙げられる。強化インスリン療法により血糖コントロールが良好になると比例して、重症低血糖が多くなることを DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) は報告している<sup>2)</sup>。これを予防するには、低血糖に対する適切な処置や、血糖自己測定による効果的な予防などの患者教育が必要である。また、強化インスリン療法により急に血糖コントロールを行った際、網膜症増悪や神経障害の悪化を認めることがある<sup>1,2)</sup>。さらに適切に食事療法が行われていない場合の体重増加も問題となる。インスリン治療は、糖尿病でインスリンが不足していることに対しそれを補う治療であり、生理的な治療法であるが、内因性のインスリンは膵臓から分泌され、門脈を通過してまず肝臓で作用するのに対し、皮下注射したインスリンは、末梢の毛細血管より全身循環に入っていくので、その点は生理的なインスリン作用とは異なることを理解する必要がある。

肥満や高齢者糖尿病患者に対し、食事・運動療法や経口薬による治療を検討せずに、インスリン治療を導入することには慎重でありたい。あくまでも、インスリン作用不足に対する補充療法であることを踏まえ、個々の症例に則した、適切な治療法が選択されるべきである。一方で、血糖コントロールが不十分な状態で無為に時間を過ごすことは避け、適

応となる場合はインスリン療法をなるべく早く導入するべきである。インスリンの他の副作用としては、抗インスリン抗体によるインスリン抵抗性、インスリンアレルギー、インスリン浮腫などが起こることがある。

### ③ 1型糖尿病におけるインスリン療法

1型糖尿病におけるインスリン療法は、インスリンの生理的分泌プロフィールに沿った食直前の速効型あるいは超速効型、眼前の中間型あるいは持効型溶解インスリンの使用がスタンダードである。これに血糖自己測定や患者教育を行うことにより厳格な血糖制御が可能となり、細小血管症の予防、進展の抑制に効果が認められる<sup>3,4)</sup>。強化インスリン療法により細小血管症の発症、および進展の抑制や初期の大血管症の進展抑制がもたらされ<sup>5)</sup>、DCCT後の長期観察において、重篤な心血管イベント(心筋梗塞、脳卒中、致死的な心血管イベント)の発症抑制が認められた<sup>6)</sup>。

インスリン治療を行っている患者が感染症などで食事が摂れない場合(シックデイ)ではインスリン拮抗ホルモンの影響で食事が少なくてもむしろ血糖値は上昇する場合が多いため、インスリン中断は避け、水分摂取とインスリン量を調節しながらの継続が重要である。シックデイ・ルールとして、次の点に留意する。

- ①できるだけ摂取しやすいかたち(お粥、麺類、果汁など)でエネルギー、炭水化物を補給する。
- ②水分は少なくとも1,000ml/日以上は摂る。
- ③血糖自己測定を行い、できれば尿ケトン体測定も行う。
- ④食事ができないからといってインスリン量を極端に減らしたり中止してはいけない。

インスリン製剤としては、動物由来のインスリン製剤は現在遺伝子組み換えにより生産された抗原性が低いヒトインスリン製剤にほとんどが切り替えられている。その作用時間および作用様式から、速効型インスリン製剤、中間型インスリン製剤(亜鉛懸濁製剤とNPH製剤)、持続型インスリン製剤、および中間型と速効型インスリンをさまざまな割合で組み合わせ合わせた混合型インスリン製剤、さらにはインスリンアナログとして超速効型インスリン、超速効型インスリンと中間型のミックス製剤、および持効型溶解インスリンが使用されている。これらの種々のインスリン製剤を各患者の病態に合わせて選択することが高い治療効果を発揮する。

### ④ 2型糖尿病におけるインスリン療法

2型糖尿病においても血糖コントロールを良好に保つことにより、合併症、死亡のリスクが減少することが明らかとなった<sup>8,9)</sup>。強化インスリン療法を含めたインスリン療法による、厳格な血糖コントロールによって糖尿病合併症を予防しうることが明らかとなった<sup>7)</sup>。そのためには、食事療法、運動療法を基礎においた生活習慣の改善はもとより、積極的な薬物療法の介入が重要と考えられる。したがって、経口血糖降下薬の治療で血糖コントロールが悪い場合は、生活習慣の点検・是正ののちインスリンの導入を検討する。この場合、2型糖尿病ではインスリン分泌能が多少残存している場合が多く、就寝前中間型ないし持効型溶解インスリン注射や夕食前混合型インスリン注射などから朝・夕食前混合型インスリン注射あるいは各食前速効型・就寝前中間型インスリン注射まで幅広い選択肢がある。スルホニル尿素薬二次無効に対して、夕食前に混合型インスリン<sup>23,24)</sup>、または就寝前に中間



型インスリン<sup>10)</sup>を追加することによって良好な血糖コントロールが得られる可能性がある。就寝前のインスリン注射は、高インスリン血症を招来させるリスクも少ない<sup>15)</sup>。開始時の1日のインスリン投与量は、0.1~0.2単位/体重kg(8~12単位)程度である。

経口血糖降下薬とインスリン療法の併用については、導入時にインスリン単剤で使用するよりは、経口血糖降下薬に加えて夕食前または就寝前にインスリンを追加したほうが、良好な血糖コントロールが得られるとの報告がある<sup>23~26)</sup>。この場合、インスリン治療による低血糖の発現、体重増加傾向などを考慮し、その使用に注意する必要がある。併用によるインスリン減量については、日本人の平均インスリン使用量は欧米人に比べ多くないので医療費の節約効果は限定的である。

### 5) インスリンアナログ製剤の特徴

インスリンリスプロやインスリンアスパルトなどの超速効型インスリンは吸収が早く、生理的なインスリン分泌動態により近い作用が期待できる。従来のヒトインスリンに比較して食後血糖がより低下するが、HbA<sub>1c</sub>はやや改善するかほぼ同等である。また、食事の直前に注射できる利点があり、夜間の低血糖の頻度は低くQOLの向上にも有効である<sup>20~22)</sup>。CSIIでの使用もヒトインスリンと同等かより有効である<sup>30,31)</sup>。インスリンリスプロやインスリンアスパルトなどの超速効型インスリンの混合製剤も従来のヒトインスリンの混合製剤と比較して食後血糖がより低下し、低血糖の頻度は変わらなかった<sup>32~35)</sup>。

持効型溶解インスリンであるグラルギンは皮下からの吸収が遅く、長時間安定した血中インスリン濃度を保つことができるため、インスリンの基礎分泌を補充する薬剤として使用できる。1型糖尿病<sup>36,37)</sup>、2型糖尿病<sup>38,39)</sup>において、夜間低血糖の軽減や血糖コントロールの改善効果が報告されている。

## 文 献

- 1) The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group: Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Arch Ophthalmol 116: 874-886, 1998 [レベル](#)
- 2) 高橋良当, 高山真一郎, 伊藤威之, 井上幸子, 大森安恵: 糖尿病における治療後痛性神経障害 86 例の病態. 糖尿病 41: 165-170, 1998 [レベル](#)
- 3) The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) 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: 977-986, 1993 [レベル](#)
- 4) The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group: The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Diabetologia 41: 416-423, 1998 [レベル](#)
- 5) Lawson ML, Gerstein HC, Tsui E, Zinman B: Effect of intensive therapy on early macrovascular disease in young individuals with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Care 22 (Suppl 2): B35-B39, 1999 [レベル](#)\*

- 6) The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 353 : 2643-2653, 2005 [↙](#)[↘](#)[↻](#)
- 7) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M: 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 : 103-117, 1995 [↙](#)[↘](#)[↻](#)
- 8) United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: 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, 1998 [↙](#)[↘](#)[↻](#)
- 9) Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N: Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 23 (Suppl 2) : B21-B29, 2000 [↙](#)[↘](#)[↻](#)
- 10) United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: A 6-year, randomized, controlled trial comparing sulphonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy (UKPDS 24). *Ann Intern Med* 128 : 165-175, 1998 [↙](#)[↘](#)[↻](#)
- 11) Feinglos MN, Thacker CR, Lobaugh B, DeAtkine DD, McNeill DB, English JS, Bursley DL: Combination insulin and sulfonylurea therapy in insulin-requiring type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 39 : 193-199, 1998 [↙](#)[↘](#)[↻](#)
- 12) Wright A, Burden ACF, Paisey RB, Cull CA, Holman RR, The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Sulfonylurea inadequacy: Efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). *Diabetes Care* 25 : 330-336, 2002 [↙](#)[↘](#)[↻](#)
- 13) Avilés-Santa L, Sinding J, Raskin P: Effects of metformin in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 131 : 182-188, 1999 [↙](#)[↘](#)[↻](#)
- 14) Relimpio F, Pumar A, Losada F, Mangas MA, Acosta D, Astorga R: Adding metformin versus insulin dose increase in insulin-treated but poorly controlled Type 2 diabetes mellitus: An open-label randomized trial. *Diabet Med* 15 : 997-1002, 1998 [↙](#)[↘](#)[↻](#)
- 15) Yki-Järvinen H, Ryysy L, Nikkilä K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkilä M: Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 130 : 389-396, 1999 [↙](#)[↘](#)[↻](#)
- 16) Ponssen HH, Elte JW, Leher P, Schouten JP, Bets D: Combined metformin and insulin therapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 22 : 709-718, 2000 [↙](#)[↘](#)[↻](#)
- 17) Kelley DE, Bidot P, Freedman Z, Haag B, Podlecki D, Rendell M, Schimmel D, Weiss S, Taylor T, Krol A, Magner J: Efficacy and safety of acarbose in insulin-treated patients



- with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 21 : 2056-2061, 1998 [レベル②](#)
- 18) Juntti-Berggren L, Pignon J, Hellstrom P, Holst JJ, Efendic S : Influence of acarbose on post-prandial insulin requirements in patients with Type 1 diabetes. *Diabetes Nutr Metab* 13 : 7-12, 2000 [レベル②](#)
- 19) Buse JB, Gumbiner B, Mathias NP, Nelson DM, Faja BW, Whitcomb RW, the Troglitazone Insulin Study Group : Troglitazone use in insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 21 : 1455-1461, 1998 [レベル②](#)
- 20) Schwartz S, Raskin P, Fonseca V, Graveline JF, Troglitazone and Exogenous Insulin Study Group : Effect of troglitazone in insulin-treated patients with type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 338 : 861-866, 1998 [レベル②](#)
- 21) 小坂樹徳, 豊田隆謙, 葛谷 健, 赤沼安夫, 繁田幸男, 兼子俊男, 七里元亮 : インスリン依存あるいはインスリン非依存糖尿病患者に対する経口血糖降下薬 CS-045 のインスリンとの併用投与における臨床評価—プラセボを対照薬とした二重盲験比較試験. *医学の歩み* 179 : 951-979, 1996 [レベル②](#)
- 22) Raskin P, Rendell M, Riddle MC, Dole JF, Freed MI, Rosenstock J : A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 24 : 1226-1232, 2001 [レベル②](#)
- 23) Riddle MC, Schneider J, The Glimepiride Combination Group : Beginning insulin treatment of obese patients with evening 70/30 insulin plus glimepiride versus insulin alone. *Diabetes Care* 21 : 1052-1057, 1998 [レベル②](#)
- 24) Shank ML, Del Prato S, DeFronzo RA : Bedtime insulin / daytime glipizide : Effective therapy for sulfonylurea failures in NIDDM. *Diabetes* 44 : 165-172, 1995 [レベル②](#)
- 25) Trischitta V, Italia S, Raimondo M, Guardabasso V, Licciardello C, Runello F, Mazzarino S, Sangiorgi L, Anello M, Vigneri R : Efficacy of combined treatments in NIDDM patients with secondary failure to sulphonylureas. Is it predictable? *J Endocrinol Invest* 21 : 744-747, 1998 [レベル②](#)
- 26) Home PD, Lindholm A, Riis A, for The 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. *Diabet Med* 17 : 762-770, 2000 [レベル①](#)
- 27) Gale EAM, for The U.K. Trial Group : A randomized, controlled trial comparing insulin lispro with human soluble insulin in patients with Type 1 diabetes on intensified insulin therapy. *Diabet Med* 17 : 209-214, 2000 [レベル②](#)
- 28) 葛谷 健, 小坂樹徳, 赤沼安夫, 繁田幸男, 豊田隆謙, 堀田 鏡, 七里元亮, 河盛隆造, 岩本安彦, 大橋靖雄 : 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* 16 : 1613-1630, 2000 [レベル②](#)
- 29) 岩本安彦, 赤沼安夫, 新美仁男, 佐々木 望, 田嶋尚子, 河盛隆造, 繁田幸男 : 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* 44 : 799-811, 2001 [レベル②](#)