

14. Balkau B, Charles MA (1999) Comment on the provisional report from the WHO consultation: European Group for Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 16: 442–443.
15. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J (2006) Metabolic syndrome: a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 23: 469–480.
16. Caprio S, Bronson M, Sherwin RS, Rife F, Tamborlane V (1996) Co-existence of severe insulin resistance and hyperinsulinemia in pre-adolescent obese children. *Diabetologia* 39: 1489–1497.
17. Baum JD, Ounsted M, Smith MA (1975) Weight gain in infancy and subsequent development of diabetes mellitus in childhood. *Lancet* 2: 866.
18. Williams KV, Erbey JR, Becker D, Orchard TJ (1999) Improved glycemic control reduces the impact of weight gain on cardiovascular risk factor in type 1 diabetes: the Epidemiology of Diabetes Complication Study. *Diabetes Care* 22: 1084–1091.
19. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993) The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977–986.
20. Kuzuya T, Nakagawa S, Satoh J, Kanazawa Y, Iwamoto Y, Kobayashi T, Nanjo K, Sakai A, Seino Y, Ito C, Shima K, Nonaka K, Kadowaki T (2002) 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: 65–85.
21. Alberti KG, Zimmet PZ (1998) Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 15: 539–553.
22. Kobayashi M, Yamazaki K, Hirao K, Oishi M, Kanatsuka A, Yamauchi M, Takagi H, Kawai K (2006) 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: 194–204.
23. Creighton L, Ding J. (2004) Assessing the Numerical Accuracy of JMP®. White Paper by National Institute of Standards and Technology.
24. WHO Consultation on Obesity (2000) Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. WHO Technical Report Series. World Health Organization, Geneva.
25. Yoshiike N, Seino F, Tajima S, Arai Y, Kawano M, Furuhashi T, Inoue S (2002) Twenty-year changes in the prevalence of overweight in Japanese adults: the National Nutrition Survey 1976–95. *Obes Rev* 3: 183–190.
26. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL (2002) Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2000. *JAMA* 288: 1723–1727.
27. Seidell JC (2002) Prevalence and time trends of obesity in Europe. *J Endocrinol Invest* 25: 816–822.
28. Yki-Jarvinen H (1997) Acute and chronic effects of hyperglycemia on glucose metabolism. Implication for the development of new theories. *Diabet Med* 4 (Suppl. 3): S32–S37.
29. Abusrewil SS, Savage DCL (1989) Obesity and diabetic control. *Arch Dis Child* 64: 1313–1315.
30. Bognetti E, Macellaro P, Novelli F, Meschi F, Ciralli F, Chiumello G (1995) Prevalence and correlates of obesity in insulin dependent diabetic patients. *Arch Dis Child* 73: 239–424.
31. Thorn JM, Forsblom C, Fagerudd J, Thomas MC, Pettersson-Fernholm K, Saraheimo M, Waden J, Ronnback M, Rosengard-Varlund M, Björkensten CCA, Taskinen MR,

- Groop PH, on behalf of the FinnDiane Study Group (2005) Metabolic syndrome in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 28: 2019–2024.
32. Bonora E, Targhe G, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, Zenari L, Saggiani F, Poli M, Perbellini S, Raffaelli A, Gemma L, Santi L, Bonadonna RC, Muggeo M (2004) The metabolic syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects. Prospective data from the Verona Diabetes Complication study. *Diabet Med* 21: 52–58.
 33. Arslanian SA, Heil BV, Becker DJ, Drash AL (1991) Sexual dimorphism in insulin sensitivity in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 72: 920–926.
 34. Yki-Jarvinen H (1990) Acute and chronic effects of hyperglycemia on glucose metabolism. *Diabetologia* 33: 579–585.
 35. Chaturvedi N, Sjoelie AK, Porta M, Aldington SJ, Fuller JH, Songini M, Kohner EM, EURODIAB Prospective Complications Study (2001) Markers of insulin resistance are strong risk factors for retinopathy incidence in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 24: 284–289.
 36. Chaturvedi N, Bandinelli S, Mangili R, Penno G, Rottiers RE, Fuller JH (2001) Microalbuminuria in type 1 diabetes: rates, risk factors and glycemic threshold. *Kidney Int* 60: 219–227.
 37. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Toeller M, Ferriss B, Reboldi P, Michel G, Manes C, Fuller JH, EURODIAB Prospective Complications Study Group (2004) Risk factors for coronary heart disease in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care* 27: 530–537.

Table 1a. Clinical characteristics of all study subjects

	Normal Weight		Overweight		p value of ANOVA	Significant Differences Between Groups
	Group 1 (BMI < 23 kg/m ²)	Group 2 (23 kg/m ² ≤ BMI < 25 kg/m ²)	Group 3 (25 kg/m ² ≤ BMI < 27 kg/m ²)	Group 4 (BMI ≥ 27 kg/m ²)		
No. subjects (%)	943 (63.45)	310 (20.86)	131 (8.81)	102 (6.86)	0.715	
Age (years)	44.63 ± 16.00	43.85 ± 16.76	44.47 ± 15.93	42.96 ± 15.90	0.289	
Sex						
% Female (n)	58.00 (547)	52.58 (163)	53.44 (70)	59.80 (61)	0.005	a
% Male (n)	42.00 (396)	47.42 (147)	45.56 (61)	40.20 (41)	0.0035	a,b,c
HbA1c (%)	7.68 ± 1.57	7.96 ± 1.58	7.89 ± 1.63	8.10 ± 1.46	0.0011	a,b
Daily insulin dose (U/kg)	0.68 ± 0.29	0.73 ± 0.30	0.75 ± 0.32	0.76 ± 0.30	0.38	
Duration of diabetes (years)	11.68 ± 8.91	13.42 ± 9.34	13.89 ± 9.97	13.92 ± 7.56	<0.0001	a,b,c,e
Casual plasma glucose (mg/dL)	173.36 ± 86.80	183.50 ± 92.22	172.08 ± 87.74	175.55 ± 86.61	<0.0001	a,b,c,e
Total cholesterol (mg/dL)	191.49 ± 34.94	200.14 ± 34.96	203.67 ± 39.07	211.16 ± 43.63	<0.0001	b,c,e
HDL-cholesterol (mg/dL)	72.97 ± 18.73	69.66 ± 18.21	66.91 ± 17.46	62.16 ± 21.00	<0.0001	a,b,c,e
Ln [triglyceride]*	1.8388 (1.7160-1.9868)	1.9294 (1.7924-2.1399)	2.0170 (1.8256-2.2253)	2.0393 (1.8851-2.2049)	<0.0001	a,b,c,e
SBP (mmHg)	119.89 ± 16.69	125.03 ± 16.34	128.38 ± 16.37	131.24 ± 14.94	<0.0001	a,b,c,e
DBP (mmHg)	71.45 ± 10.18	73.18 ± 10.29	75.54 ± 9.93	77.45 ± 10.40	<0.0001	b,c,e

* Data show the median concentration [ln(mmol/L)] with the interquartile range given in parentheses. Other data are presented as the mean ± SD, unless indicated otherwise.

Statistical comparisons are as follows: a, group 1 vs. group 2; b, group 1 vs. group 3; c, group 1 vs. group 4; d, group 2 vs. group 3; e, group 2 vs. group 4; f, group 3 vs. group 4 (all $\alpha < 0.05$).

BMI, body mass index; HbA1c, glycosylated hemoglobin; HDL, high-density lipoprotein; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure.

Table 1b. Results of multiple linear regression analysis of all study subjects

Explanatory variables	BMI		HbA1c	
	standard regression coefficient	p value	standard regression coefficient	p value
Age	-0.115	0.002	-0.071	0.059
Sex (Female)	-0.049	0.135	-0.073	0.024
Daily insulin dose (U/kg)	0.055	0.119	0.151	<0.001
Duration of diabetes	0.061	0.055	-0.037	0.251
BMI			0.033	0.325
Casual plasma glucose	-0.030	0.362	0.288	<0.001
HbA1c	0.034	<0.001		
Total cholesterol	0.168	<0.001	0.221	<0.001
HDL-cholesterol	-0.194	<0.001	-0.013	0.748
Ln[triglyceride]	0.134	<0.001	0.090	0.022
SBP	0.219	<0.001	-0.050	0.290
DBP	0.068	0.120	0.027	0.534

BMI, body mass index; HbA1c, glycosylated hemoglobin; HDL_c, high-density lipoprotein; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure.

Table 2a. Clinical characteristics of the study subjects with early onset type 1 diabetes mellitus

	Normal Weight		Overweight		p value of ANOVA	Significant Differences Between Groups
	Group 1 (BMI < 23 kg/m ²)	Group 2 (23 kg/m ² ≤ BMI < 25 kg/m ²)	Group 3 (25 kg/m ² ≤ BMI < 27 kg/m ²)	Group 4 (BMI ≥ 27 kg/m ²)		
No. subjects (%)	232 (58.10)	99 (24.69)	37 (9.23)	33 (8.23)	0.916	
Age (years)	28.61 ± 8.17	28.61 ± 8.31	27.97 ± 8.11	27.73 ± 6.61	0.275	
Sex						
% Female (n)	66.95 (156)	58.59 (58)	56.76 (21)	54.55 (18)		
% Male (n)	33.05 (77)	41.41 (41)	43.24 (16)	45.45 (15)		
HbA1c (%)	7.86 ± 1.46	7.98 ± 1.96	8.54 ± 2.04	8.44 ± 1.67	0.057	
Daily insulin dose (U/kg)	0.87 ± 0.32	0.92 ± 0.32	0.94 ± 0.39	0.94 ± 0.57	0.306	
Duration of diabetes (years)	16.36 ± 9.17	17.04 ± 8.70	16.57 ± 8.38	16.57 ± 6.47	0.938	
Casual plasma glucose (mg/dL)	179.10 ± 89.15	192.21 ± 98.85	181.75 ± 107.56	176.78 ± 75.53	0.685	
Total cholesterol (mg/dL)	187.37 ± 35.69	190.17 ± 34.64	214.00 ± 56.85	237.50 ± 59.98	<0.0001	b,c,d,e
HDL-cholesterol (mg/dL)	73.68 ± 16.83	69.83 ± 16.57	73.67 ± 21.22	62.63 ± 20.30	0.0442	c
Ln [triglyceride]*	1.8129 (1.7076-1.9542)	1.9111 (1.7763-2.0700)	1.8976 (1.7362-2.0801)	2.0492 (1.8967-2.4385)	<0.0001	c,e,f
SBP (mmHg)	114.82 ± 15.06	118.57 ± 13.62	121.858 ± 15.70	125.664 ± 13.14	<0.0001	b,c
DBP (mmHg)	69.53 ± 9.61	69.67 ± 9.77	75.36 ± 9.99	74.66 ± 9.24	0.0175	c

* Data show the median concentration [ln(mmol/L)] with the interquartile range given in parentheses. Other data are presented as the mean ± SD, unless indicated otherwise.

Statistical comparisons are as follows: a, group 1 vs. group 2; b, group 1 vs. group 3; c, group 1 vs. group 4; d, group 2 vs. group 3; e, group 2 vs. group 4; f, group 3 vs. group 4 (all $\alpha < 0.05$).

BMI, body mass index; HbA1c, glycosylated hemoglobin; HDL, high-density lipoprotein; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure.

Table 2b. Results of multiple linear regression analysis of early onset type 1 diabetes mellitus

Explanatory variables	BMI		HbA1c	
	standard regression coefficient	p value	standard regression coefficient	p value
Age	-0.145	0.228	-0.102	0.369
Sex {Female}	0.015	0.822	0.173	0.004
Daily insulin dose (U/kg)	0.014	0.840	1.193	0.002
Duration of diabetes	0.050	0.667	0.070	0.520
BMI			-0.025	0.702
Casual plasma glucose	0.054	0.407	0.287	<0.001
HbA1c	-0.028	0.702		
Total cholesterol	0.399	<0.001	0.247	0.002
HDL-cholesterol	-0.273	<0.001	0.037	0.605
Ln[triglyceride]	0.078	0.316	0.141	0.054
SBP	0.268	0.003	-0.145	0.095
DBP	-0.005	0.954	0.145	0.072

BMI, body mass index; HbA1c, glycosylated hemoglobin; HDL, high-density lipoprotein; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure.

糖尿病データベースの構築

小林 正^{*1)}, 山崎 勝也^{*2)}, 松岡 靖子^{*3)}, 今井 華夏^{*3)}

Development of the data base for the diabetic patients in Japan

はじめに

糖尿病診療全体を如何に有効に導いていくかについては、検診の受診率、糖尿病患者の医療機関での受診率、糖尿病医療の質等の向上が必要であり、このためにはそれぞれの患者の継続的な診療が必要であり、現在一次予防のあり方、治療中断率抑制を目標とした診療のあり方、動脈硬化の合併症抑制のための治療のあり方などの研究が戦略研究課題(J-DOIT, 1~3)として実施されている。このような介入研究の結果も重要であるが、一方では、一例一例の患者の糖尿病の発症から合併症の発症までの病歴の蓄積と治療との関係をデータとして集積し、日本人の糖尿病がどのようなものであるかを、丁寧に解析することが重要である。このようなデータベースの構築は国家的な施策として、なされるべきものと考え、現在行われているものは、日本糖尿病学会を中心として、日本腎臓学会、日本糖尿病眼学会、日本歯周病学会の4学会が協力して実施されている前向き大規模研究である。ここではこの研究の概略と進捗状況を述べ、その意義と問題点を概説する。

1. 研究の背景と糖尿病データベースの必要性

糖尿病の合併症を予防するには糖尿病の医療の質の客観的なデータを収集し、その解析から実態を把握し、どのような治療が合併症抑制に有効であるかを明らかにすることが必要である。これまで、全国的なデータとしては、筆者らが中間法人糖尿病データマネジメント研究会(JDDM)として、全国の糖尿病専門医が75,000人の患者からCoDiCというソフトで得たものがあり¹⁾、その解析により種々の日本における糖尿病診療の医療の質を報

告している。例えば、図1に示すよう日本において専門医の診療の質を表すものとして、治療内容別のHbA_{1c}の値を報告し²⁾、欧米と比較しても比較的優れた結果を報告している³⁾。これらの結果は、HbA_{1c}、血糖、血圧などの臨床データと薬物などの治療内容を網羅したものであり、多くの患者のデータよりその信用度が高い。しかし、合併症などのデータになるとその標準化の問題などがあり、慎重に収集・解析する必要がある。またこれらの患者は、糖尿病専門医の患者のデータであり日本の糖尿病を代表するものであるかどうか慎重に吟味する必要がある。専門医は全体の糖尿病患者の20%程度しか診療していない現実から、かかりつけ医が診療しているあとの80%についてのデータも検討する必要がある。かかりつけ医のデータに関しては、多くの非専門医のかかりつけ医のカルテから直接抽出したものは現在まで見られず、最近著者が行った戦略研究J-DOIT2の非専門医のかかりつけ医を対象にしたパイロット研究で得たものしか存在しない。他には、JDCSや久山町研究などもあるが、前者は専門医が主治医であり⁴⁾、後者はある町のポピュレーションを対象にしたものであり⁵⁾、多くのデータベースで満足すべきものは未だ見ない。さらに、厚生労働省では、4疾患5事業の計画の中にも患者登録とそのデータの蓄積が重要であるとし、その結果を糖尿病医療の質の向上にむけ活用する必要があるとしている⁶⁾。このような症例の登録は、図2に示すように個々の症例の治療のあり方がいかに合併症などに対して影響があるか、どのような治療が合併症を予防できるか、糖尿病治療のガイドラインや厚生施策の資料となるものと考えられる。

^{*1)} Masashi KOBAYASHI/富山大学附属病院・院長 ●〒930-0194 富山県富山市杉谷2630。

^{*2)} Katsuya YAMASAKI/富山大学附属病院第一内科。 ^{*3)} Yasuko MATSUOKA, Kanatsu IMAI/富山大学附属病院

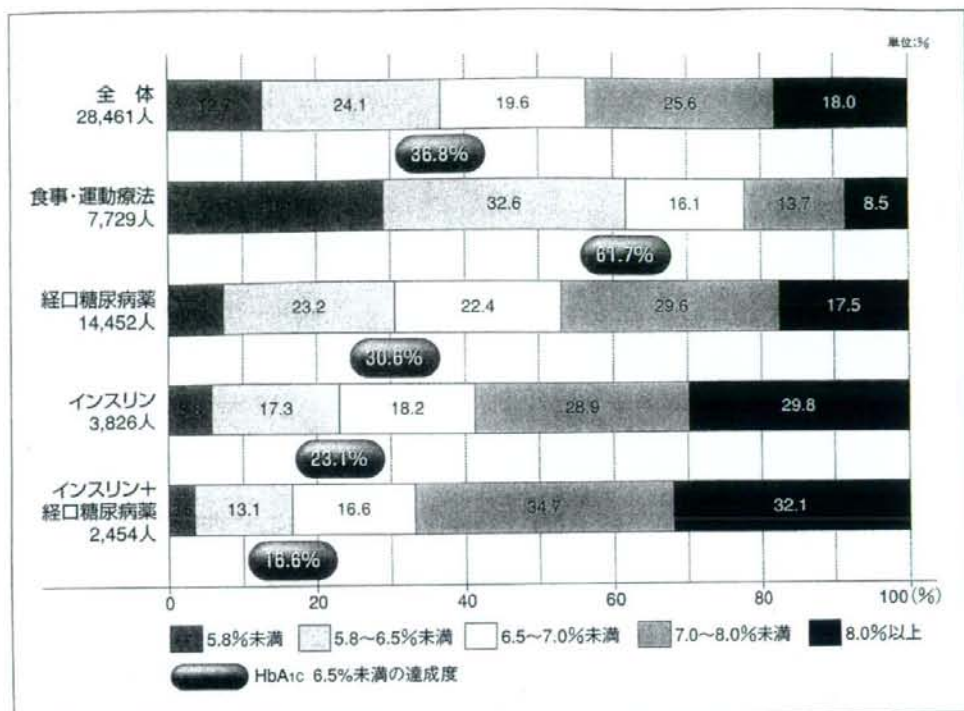


図1 HbA_{1c}の分布(2004年5~7月)と各治療法において6.5%以下を示す割合

II. 糖尿病データベース構築研究の経過と概要

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、各委員から専門的な立場から現在までの取組状況(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10,000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; CABG, PCI, 心不全, Amputation, などとする。これらの症例はルーティンの診療でフォローしている患者とし、できるだけ、多くの患者を登録す

るためには、臨床データの必要とする記録を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、これをあらかじめ明確にし、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。このような考えから、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の絞り込み作業をした。専門家としては、どうしても多くの項目を挙げる傾向にあったが、委員会全体でこれをなるべく抑える方向に考えた。また、最小限必要な項目と一部詳細にデータを収集する項目を考え、後者には例えば、末梢神経障害の診察にC128の音叉による振動感覚の診察は入れるが、爪楊枝による診察

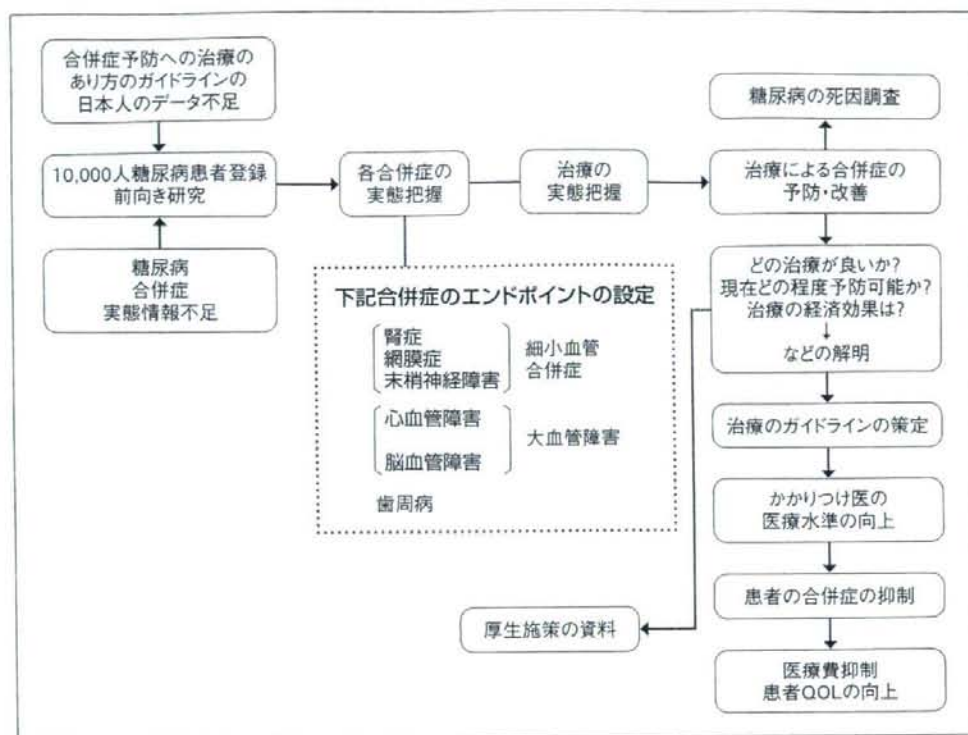


図2 データベース構築の意義

は入れないことや、検査値の中でも随時血糖は入れられるが空腹時血糖やインスリン値は入れないことなどを決めた。このような、項目の決定には相当な時間を要し、最後にはできるだけ少ない方向で決まった。ただし、詳細なデータを要する場合は、それぞれ専門家の考えを入れ、データが入った患者のみを集計し、別に統計解析をすることとした。

このような作業が進んでいるところで、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あわせて4学会がこれに参画し、平成18年度厚生科研の募集があり、応募をした。その結果厚生労働省には「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チーム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。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、既に述べたごとく必須項目以外に、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とした。例えば、眼底写真4方向や、歯周病の病態を明らかにするレントゲン写真(オルソパントモ)の取得などである。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。患者には研究の概要を十分説明し、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た。平成19年4月から登録が始まった。

III. 追跡項目について

追跡項目については、できるだけ必須項目のみにし、標準的なものにまとめた。患者基本情報としては、氏名、ID番号を示さず、中央の登録番号が入るようにすることで、個人情報も保護されるようになっている。既往歴、家族歴等も✓印で示されるように簡単に形式を整え、また病型も簡単に示すようにした。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。腎症の微量アルブミン尿の所見を随時尿の1回目のみ必須とし、2回目

を「可能ならば」とした。眼科の所見は、眼科の所見標準化し、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。神経障害の症状とアキレス腱反射、C128音叉による振動覚、CV_{RK}を必須とし、爪楊枝による痛覚検査は「可能ならば」とした。歯科に関する追跡情報では、問診のみが必須で歯科受診は日常診療では困難との判断で「可能ならば」受診しその所見を記入することにした。治療に関しては、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、「可能ならば」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。

参加医師募集

JDCP Study

Japan Diabetes Complication and its Prevention prospective Study

6月末日まで 登録期間を延長!

この研究は糖尿病学会のデータベース構築研究です、ご協力をお願いします!

本研究は、「糖尿病における合併症と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)」、日本糖尿病学会、日本腎臓学会、日本糖尿病学会、日本糖尿病学会の4学会の専門家が共同で取り組むことになった。最新のhistorically prospective studyです。
対象は全国の45歳以上74歳以下の1型、2型糖尿病患者一万人で、end-point (hard point) 群を各々前向きに再発性試験、あるいは患者半試験としてフォローアップしていきます。
登録が開始され半年以上経過しましたが、4000名以上の登録数となっており、喜ばせております。
追加登録やご興味のある方の研修参加もお待ちしております。

**※説明会場:2008年2月15日(金)~16日(土) サンポートホール高松6階
61会議室 3-6にて**

図3 登録期間の延長を伝えるポスター

このように、できるだけ簡素にしてもある程度の時間を要するが、糖尿病学会の認定教育施設であればこの程度の記入は年1回可能であろうと思われる。最小でしかも十分であるという条件が、10,000症例という患者数の登録に必要であり、このような観点から今回の追跡情報は標準的なものであるものと考えられ、この種の大規模試験を企画する場合には十分使用できるものと考えられる。

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。

- ①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30mg/gCr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300mg/gCr以上)、血清クレアチニン値の2倍

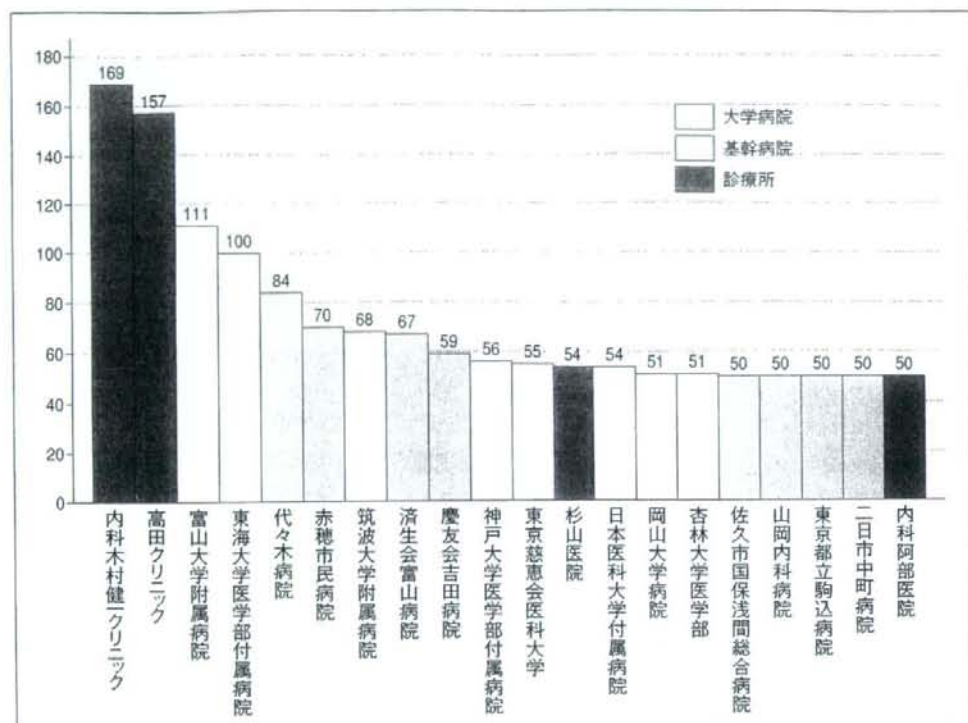


図4 トップ20施設名と登録患者数

化の上昇、透析導入。

②網膜症：光凝固の施行は施設によってタイミングは異なるので、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end pointとする。光凝固、硝子体手術はsub-end pointとする。

③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か、神経因性潰瘍(neuropathic ulcer)などは入れる。

④大血管障害：虚血性心疾患(心筋梗塞、狭心症、PCI、CABGなど)、脳血管性障害(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・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。

⑤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

ほぼ10,000人の症例が合併症やエンドポイントに達する症例数を考えると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になるものと考え、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。参加可能という研究者にプロトコール、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捗らず、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等が必要と考えニュースレターの発行や直接担当者宛てに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3に示すように、登録終了を平成20年6月末に延期している。また、学会理事会では当研究は糖尿病学会の設立趣旨に沿った学会としても重要な研究であり、特に学会の教育認定施設ではこのような研究に参加することは教育施設としても必要であることから、積極的に参加すべきこととした。現在(平成20年3月)のトップ20の施設は図4のようになっており、診療所でも意欲のある先生方が頑張っておられることがわかる。

おわりに

以上のように現在のところ5,000名近い登録が可能となったが、これは学会員の研究に参加し、多忙にもかかわらずデータをカルテから抽出して

データセンターに送付していただける熱意が重要となっている。研究費が十分でない環境でこのような重要な研究を進めるには、現場の先生方の努力なしでは実現できないものと思われ、現在の厚生研究の支援体制が十分でないことが痛感させられる。一方、このような臨床研究に参加する若い専門医にはまずはこの研究に参加することが重要な糖尿病臨床研究の経験になるものと思われ、糖尿病学会の教育認定施設での貢献が重要であるものと感じる。

〔文献〕

- 1) 小林 正：糖尿病データ管理ソフトウェアによるデータ収集と解析。肥満と糖尿病。2：125-134, 2003
- 2) 小林 正、山崎勝也、金塚 東、ほか：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。糖尿診療マスター。4(6)：751-755, 2006
- 3) Kobayashi M, Yamasaki 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*, 73：198-204, 2006
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 厚生労働省：糖尿病等の生活習慣病対策の推進に関する検討会。2007
- 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、閉塞性腎症、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)

特集 わが国における最近の糖尿病メガスタディ

糖尿病データマネジメント研究 : JDDM

小林 正 Masashi Kobayashi (富山大学理事・副学長・附属病院長)

● key words コホート研究/J-DOIT2/HbA_{1c}/インスリン治療/糖尿病性腎症

I. 糖尿病データマネジメント研究とは

糖尿病データマネジメント研究会 (Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group : JDDM) は、Novo Nordisk 社の開発した英語版糖尿病患者入力ソフトを富山医科薬科大学にて日本語版で日本の実情にあったソフトに修正し、CoDiC[®] (Computerized Diabetes Care) と名付け、1998年12月頃からCoDiCのソフトを使った患者データの入力が始まり、その後参加される施設が多くなった¹⁾。すなわち、CoDiCというソフトを使用して全国糖尿病専門医の医療施設で収集した糖尿病臨床データの解析を医療の質の向上や前向き試験からの治療法の臨

床効果について、種々の結果をすでに多く内外の学術雑誌に発表してきた。糖尿病データ管理ソフトを用いた多施設共同研究を実施する組織として2001年2月に中間法人として発足、現在会員施設数は図1に示すように83、会員数は90名、データベース登録患者数は図2に示すように約9万人に上っている。この数は8,000症例のUKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) および25,000症例のDECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe) studyに比べても非常に大きな数であり、種々の解析の統計処理にも耐え得るであろうということが予期できる。すでに12編の内外の論文業績を発表し^{2)~4)}、さらに、日本における糖尿病診療の現状の最も信頼されているデータの1つとして高く評価されている。

- 糖尿病データ管理ソフトCoDiC[®]を用いた多施設共同研究を実施する組織として2001年2月に発足
- 会員施設数：83医療機関
- データベース登録患者数：約100,000例

JDDM
Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group

有限責任
中間法人 糖尿病データマネジメント研究会

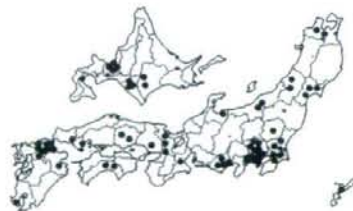


図1. 有限責任中間法人糖尿病データマネジメント研究会 (JDDM)

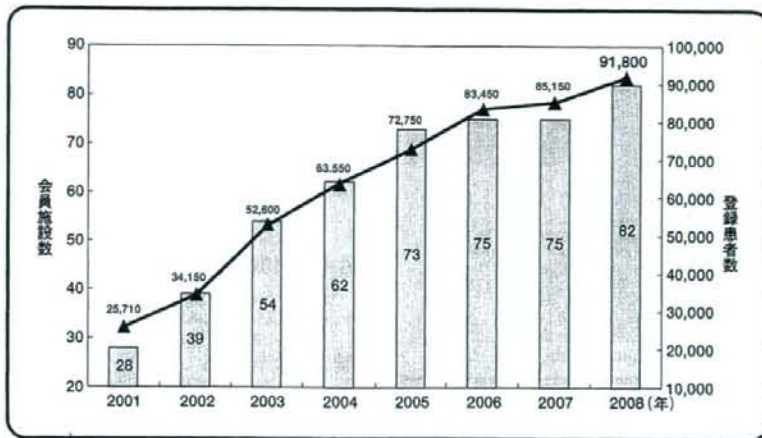


図2. JDDM 会員施設数と CoDiC への登録患者数の推移

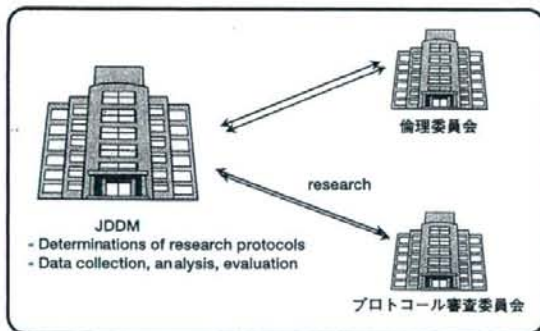


図3. JDDM の体制

JDDM では、研究の体制を図3に示すようにプロトコル委員会、外部委員を含む倫理委員会などを整備し、年2回の総会を開催。会員の研究プロトコルの説明や合併症の入力に関する検討などを行い、さらに前向きのコホート研究や介入研究への参加を募ることなども積極的に進めている。これらの研究結果は、糖尿病学会などをはじめ、種々の学会発表や、論文などにまとめ発信している。

II. JDDM の研究

JDDM の研究の中で一部興味のあるものを以下に紹介する。また、JDDM と他の研究との、特に外国の結果などとの比較なども含めて示す。

日本の糖尿病診療の現状を示すデータについては、毎年糖尿病学会に発表してきたが、図4に示すように平均 HbA_{1c} 値がしばらくの間7%であった²⁾。最近ではさらに改善し、2007年度には6.88%となっている。すなわち現在の日本では、専門医での血糖コントロールは6.9%程度であり、学会の目標値の6.5%以下にコントロールできるのは図5に示すように34%程度であり、あとの7割から合併症が発症する可能性が高いことになる¹⁴⁾。このような結果は、欧米の一般のコントロールと比較しても、このJDDMの結果のほうが良く、また最近のJ-DOIT2 (Japan Diabetes Outcome Intervention Trial 2) のかかりつけ医の成績でも HbA_{1c} も良く、専門医のJDDMの結果とはほぼ同じ程度であった。したがって、日本の全体の血糖コントロールは良好であるものと考えられる。しかし、それでも目標値の HbA_{1c} 6.5%までに平均値が達するには、これまでの傾向からまだ6年以上はかかるものと考えられる。ただ、GLP-1 (glucagon-like peptide-1) などさらに優れた薬剤の出現などで2型糖尿病では2年程度早く到達する可能性もある。

図5に示すように、現在日本での治療法に関しては約半分が

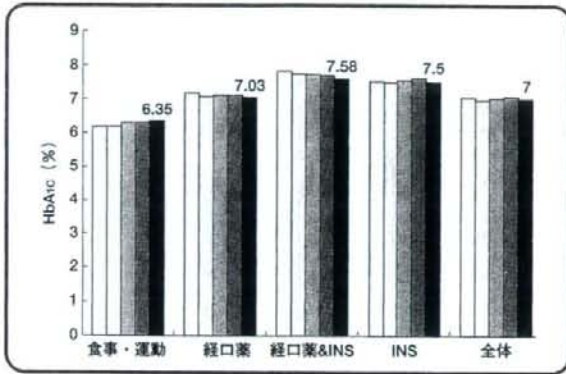


図4. 治療法別 HbA1c (年次測定値)

□: 2000 (15施設 8,724名), □: 2001 (28施設 13,260名),
 □: 2002 (38施設 18,470名), ■: 2003 (50施設 24,866名),
 ■: 2004 (50施設 26,288名)

(文献2より引用)

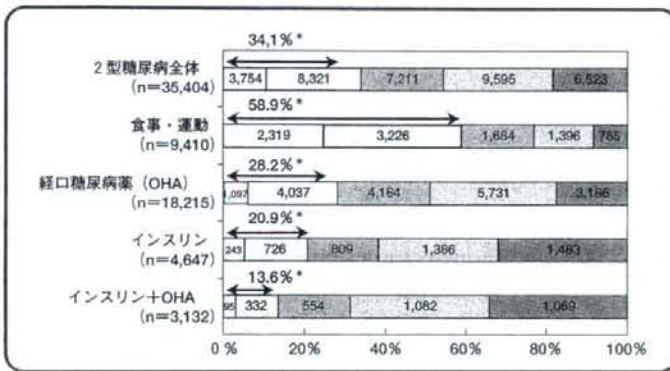


図5. 治療法別 HbA1c コントロール分布と6.5%未満の患者割合

□: 5.8%未満, □: 5.8~6.5%未満, □: 6.5~7.0%未満, □: 7.0~8.0%未満, ■: 8.0%以上

* HbA1c 値 6.5%未満の患者割合。グラフ内数値は症例数。

(文献14より引用)

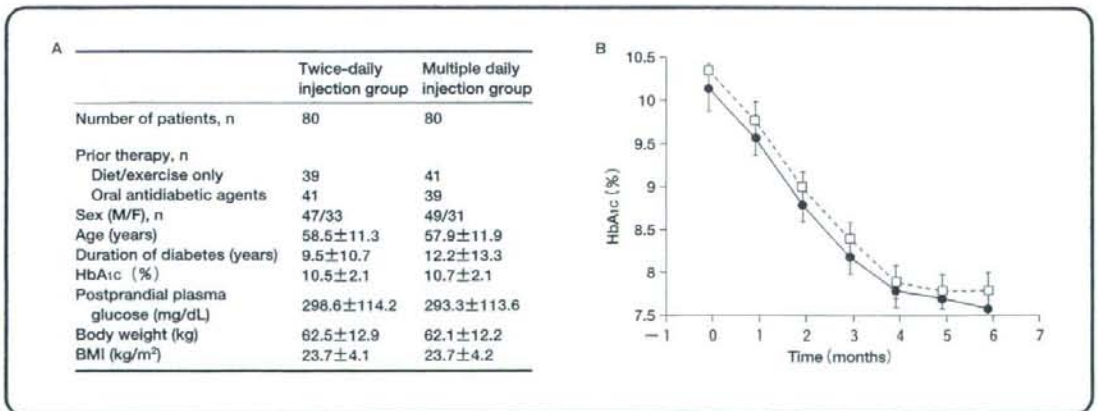


図6. 30 ミックスアスパルトと超速効型インスリンの6ヵ月間の前向きランダム割り当てによる比較

A: Baseline characteristics of patients (mean ± S.D.)

症例数は各群80例。背景情報は平等な割り付けを実施。

B: Mean (± S.E.) HbA1c in patients taking twice-daily injections (●, n=56) or multiple daily injections (□, n=61). Mean HbA1c steadily decreased to an approximately 2.5% reduction at 6 months. No statistical difference was noted between the two groups.

両群とも半年間で約2.5%のHbA1c低下を記録し、有意差はなかった。

(文献12より引用)

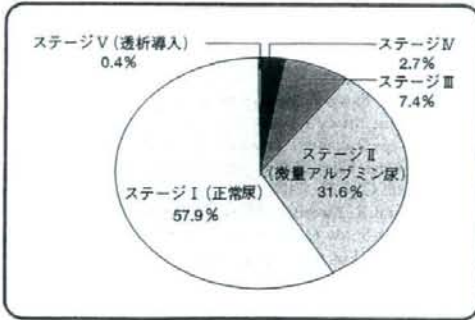


図7. 日本人2型糖尿病患者での各糖尿病性腎症のステージの頻度

対象：日本人の2型糖尿病患者 8,897例
 方法：尿中微量アルブミン排泄量を測定し、血清クレアチニンの状態から、対象を糖尿病性腎症のステージI～Vに分類した。

(文献11より作図)

経口血糖降下薬、後の半分の4割程度がインスリン治療で、インスリン治療の中で半分がヒトインスリンであと半分はインスリンアナログを使用していることが明らかとなり、また経口薬の種類も年々変化していることもわかった¹⁴⁾。

JDDMでは薬剤の効果に関して、前向きに比較する研究も行っているが、その1つの例として混合型のインスリン製剤1日2回と超速効型1日3回注射の比較では、6ヵ月経過中HbA1cに関して図6に示すように有意差はなかった¹⁵⁾。

合併症に関しては、糖尿病性腎症でのステージ分類では、図7に示すように、微量アルブミン尿を呈するステージIIの状態にある患者が31.6%と、海外の報告に比較し、多い結果を報告した¹⁶⁾。腎症が多い日本でステージIIの状態も多く、この状態でも十分血糖や血圧のコントロールが必要である。

さらに診療所での糖尿病診療と他の高血圧や脂質異常症などの代謝疾患と比較し、糖尿病のほうが時間などが余分にかかるとの報告¹⁷⁾などもあり、現在も種々のプロトコールが組み立てられ、研究が行われている。



筆者プロフィール

小林 正

- 1967年 大阪大学医学部卒業
大阪大学医学部附属病院 研修医
 - 1970年 米国 St. Louis University Medical School 内科
 - 1973年 米国 Kansas University Medical School 内分泌 Fellow
 - 1976年 米国 Stanford University Medical Center NIH Fellow
 - 1978年 滋賀医科大学第3内科助手
 - 1981年 同 講師
 - 1982年 同 病棟医長
 - 1992年 富山医科薬科大学第1内科教授
 - 1999年 富山医科薬科大学附属病院副院長
 - 2000年 同 院長・副学長
 - 2004年 国立大学法人富山医科薬科大学理事・副学長・病院長、第一内科教授兼任
- 研究内容：① Insulin Receptor 異常症、②インスリンの作用機序、③2型糖尿病の成因、④糖尿病地域医療

おわりに

JDDMは日本の糖尿病診療の実態を明らかにし、また日本人糖尿病の診療のあり方に対し、あらゆる角度から解析分析し、治療のあり方の新しい指標を提示し、日本の糖尿病診療の質の向上に貢献するものと期待できる。

◎文 献

1. Kobayashi M, Yamasaki K, Hayashi R : Diabetes campaign in Toyama prefecture and development of computerized diabetes care. International Diabetes Monitor 34-38, 1999
2. Kobayashi M, Yamazaki K, Hirao K, et al : 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 (JDDM1) Diabetes Res Clin Pract 73 : 198-204, 2006
3. Sone H, Kawai K, Takagi H, 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
4. Kanatsuka A, Kawai K, Hirao K, et al : Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group : 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 Pract* 72 : 277-283, 2006
5. Oishi M, Yokoyama H, Abe N, et al : Time and cost involved in the care of newly registered patients with diabetes mellitus and other lifestyle diseases at diabetes clinics in Japan (JDDM4). *Diabetic Med* 24 : 1149-1155, 2007
 6. 高井昌彦, 田中紀子, 金塚 東, 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 (JDDM5) *Progress in Medicine* 26 : 168-173, 2006
 7. 武田 浩, 高木廣文, 横山宏樹, 他 : 2型糖尿病患者におけるbaPWVの検討 (JDDM6). *Progress in Medicine* 26 : 199-202, 2006
 8. 金塚 東, 川井絃一, 平尾絃一, 他 : 2型糖尿病患者における薬物療法に関する実態調査 (II) -薬物療法と血糖コントロール- (JDDM7). *糖尿病* 49 : 919-927, 2006
 9. 金塚 東, 川井絃一, 平尾絃一, 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- (JDDM8). *糖尿病* 49 : 409-415, 2006
 10. 川井絃一, 他 : 2型糖尿病患者におけるNPHインスリン1日1~2回投与からノボラビッド30ミックス1日2回投与へ切り替え時の臨床的有用性 (JDDM9). *クリニカル プラクティス* 25 : 1098-1104, 2006
 11. 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 : 2175-2176, 2007
 12. Hirao K, Arai K, Yamauchi M, et al : Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group : 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). *Diabetes Res Clin Pract* 79 : 171-176, 2008
 13. Yokoyama H, Kawai K, Ohishi M, et al : on behalf of Japan Diabetes Data Management Study Group: Familial predisposition to cardiovascular risk and disease contributes to cardiovascular risk and disease interacting with other cardiovascular risk factors in diabetes - implication for common soil Atherosclerosis, 2008 (in press)
 14. 小林 正, 他 : 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. *糖尿病診療マスター* 5 : 401-406, 2007

生活習慣病・糖尿病の合併症抑制に向けての戦略研究

小林 正 ● KOBAYASHI Masashi

富山大学理事・副学長・附属病院長

糖尿病あるいはメタボリックシンドロームを中心とする特定健診の非常にむずかしい時期に当たり、内科の先生方の責任あるいは義務は非常に重くなるという時期なので、先生方も、厚生労働省に押されっ放しにならずに、声を出してより良いものになるように頑張っていたらいいと思います。

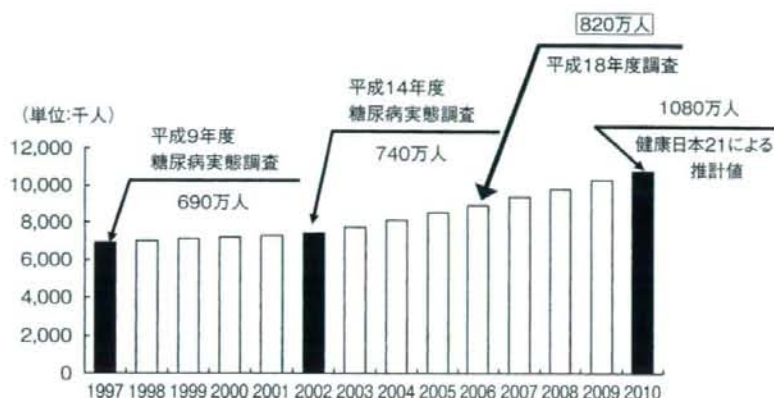
厚生労働省の戦略研究のDOIT 2のパイロットスタディーが去年の12月に終わったので、その結果も含め、どのように生活習慣病を扱っていったらいいか。また、これから特定健診が始まるが、それに対して、この結果から何かヒントがないかということを書いてみたいと思います。

1. 糖尿病患者の増加と診療体制

糖尿病の患者はどんどん増え、図1に示すように、現在2006年度の調査では820万人と報告され、最近でもその増加は著明であり、2010年には1000万人を超えるとされています。このような多くの患者をだれがみているかというと、先生方ご自身です。すなわち、開業医、かかりつけ医が糖尿病の患者の80%をみていて、残りの約20%を糖尿病専門医がみていることとなります。

しかも、この820万人のうち、図2に示すように410万人は医療機関にかかっていません。1998年の調査では、全糖尿病患者のうち45%ぐらいしか医療機関にかかっていない、すなわち治療していないということがわかっています。したがって、実際は820万人のうち410万人程度はみているが、あとの410万人は、健診にいかない、あるいは途中で中断して、そのままの状態に放置されているということになります。そのような患者から合併症が出てきます。実際に我々がきちんと患者をコントロールする前に治療中断を含め健診を受けないことなどがあり、これをまず何とかしなければいけないというのが厚生労働省戦略研究の考え方です。したがって、そのうちの一つの原因である中断をなるべくさせないようにするにはどうしたらいいのかということが、後で述べる研究の主な主題です。

日本や米国で一体どのような人が糖尿病をみておられるのか。まず糖尿病の患者数は、以前のデータですが表1に示すように米国と日本を比較すると、米国では1380万人、日本が740万人で、ちょうど人口割と同じ米国の2分の1に当たります。ところが、糖尿病の予算は米国では15兆円、日本はたったの2兆円です。これは医療費をみても同様で、米国よりもずっと低いのが現実です。先進30カ国のなかでも日本は下のほうです。したがって、米国あるいは先進国に比べて、我々の使っている医療費は非常に少ないということも現実問題です。



引用:平成9年度糖尿病実態調査[<http://www1.mhlw.go.jp/toukei/touyou/>]
 平成14年度糖尿病実態調査[<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/03/s0318-15.html>]
 健康日本21[<http://www.kenkoujippon21.gr.jp/kenkoujippon21/about/kakuron/index.html>]

図1 糖尿病患者数の推移
糖尿病実態調査および推計値

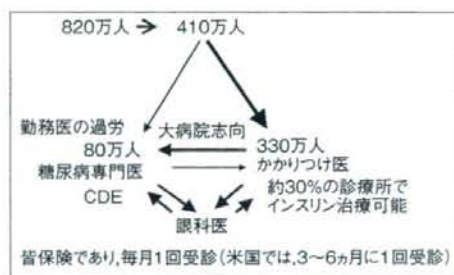


図2 糖尿病患者の受療状況

表1 日本・米国での専門医・療養指導士

	米国	日本
糖尿病患者	1380万人	740万人
糖尿病予算	15兆円(\$14million)	2兆円
CDE	1万5千人	1万5千人
平均HbA1c	7.8%	7.2%
診療目標達成度	7%	13%
専門医	4,000人?	3,300人

(2005年6月 米国糖尿病学会 会長講演)

それからHbA1cは血糖値の過去2～3ヵ月の平均値なので、医療の質を表すものとしても重要です。日本の専門医の間では7.0%。後で述べるDOIT 2などのかかりつけ医の先生方も7.1%ぐらい。今は少しこの値よりも良いのですが、この当時(2005年)では日本では7.2%といわれています。米国では7.8%というのが、あるNHANESのcohort studyの結果であり、日本のほうが優れています。

それから、診療目標達成度というのは、血圧や高脂血症あるいは血糖など、診療行為がきちんとなされているのが何パーセントぐらいかという、100%が一番良いのですが、日本では13%、

米国ではその半分の7%しかありません。

糖尿病の専門医は米国で4000人ぐらいで、日本でも3700人ぐらいと同等です。専門の知識をもった看護師の糖尿病療養指導士(CDE)は、日本ではローカルも中央も含めて約1万5000人、米国も大体1万5000人活躍しています。

このようにみていくと、日本は資金はあまり使わずに、きちんと血糖コントロールをしているというのがわかります。これには、実は皆保険であるということが非常に重要なことなのです。毎月、割合リーズナブルな値段で治療を受けられる。この皆保険の制度がいま、少しづつついてきます。後期高齢者の患者さんがどうなるのかということ

も非常に心配ですが、一応いまの状態では機能しています。結局、かかりつけ医あるいは専門医も非常にうまく働いて、しかも皆保険制度の助けもあって、きちんと血糖コントロールされています。しかし、我々にとっても医療費抑制政策は厳しく、本当にこれが長続きするのかというのが現状だろうと考えています。

以上のような環境のなかで変化を求める場合にはデータが必要になります。厚生労働省に物申すとき必ず問題になるのは、一体どういうデータがあってこういうことをいうのかという質問がくることです。したがって、我々としては、現実にかかりつけ医の皆さん、あるいは我々専門医が行っている日常診療のデータを集めるということが医療経済のみならず政策的な面でも重要になります。

図3に示すように我々は全国の糖尿病専門医の仲間と中間法人を設立し、糖尿病の臨床データを集め、その解析を行い、糖尿病の病態・治療に関する研究論文にまとめ、医療の質の向上に貢献す

ることを目的としています。約7万人の糖尿病患者をレジストレーションし、データを収集しているのです。専門医は病院もあり、クリニックもあり、自発的にデータを集め研究題目を決めて、そのプロジェクトに登録していただくことで、研究が遂行されています。

そのデータを中心に最近の現状を図4に示します。2005年の5～7月のデータでは、現在の糖尿病の治療の現状ではOHA (oral hypoglycemic agent, 経口血糖降下剤) が大体51%と半分ぐらい。それから、あとの半分の半分が食事・運動療法。それから、インスリンがその半分で約22%ということになります。すなわち、4分の1はインスリンで、4分の1は食事・運動で、経口血糖降下剤が約半分ということです。かかりつけ医のところでは、インスリンの部分と食事・運動療法が少し少なくなって、経口血糖降下剤が増加しています。

インスリンも、アナログというものをどんどん使うようになり、ランタスとかレベミル、あるい



データ出典: 小林 正, 他: 糖尿病診療マスター 5 (4): 401-406, 2007

図3 有限責任中間法人糖尿病データマネジメント研究会 (JDDM)