

been reported to be more effective in improving glycaemic control than ICT using R insulin and NPH insulin [21]. We should examine the effectiveness of novel insulin preparations and traditional insulin preparations in ICT in large scale Type 1 diabetes therapy, like this study. We did not examine hypoglycemic episodes, comparing the groups receiving R insulin and RA insulin analogues. Several researchers reported that RA insulin analogues reduced frequency of severe hypoglycemic episodes [17,18]. We should also examine the influence on hypoglycemic episodes of novel insulin preparations and traditional insulin preparations in large scale samples, like this study.

It is very interesting that the patients receiving ICT were markedly younger than the patients receiving CT and the duration of disease of the former patients was shorter than that of the latter patients. Together with the finding that serum CPR concentration was markedly lower in the patients treated with ICT than in the patients with CT, this study reconfirms that Type 1 diabetes is heterogeneous in clinical characteristics [22–24]. For some Type 1 diabetic patients, pancreatic  $\beta$ -cells are rapidly destroyed and ICT is necessary for glycaemic control within a short time of the disease onset; the extreme example is Fulminant Type 1 diabetes proposed by Imagawa et al. [25] and examined by a nationwide survey in Japan [26]. On the other hand, for some Type 1 diabetic patients,  $\beta$ -cells are gradually destroyed and pancreatic endocrine function are comparatively preserved [11]. Thus, CT can provide fair glycaemic control in these patients.

The number of ICT patients was six-times larger than that of CT patients (Fig. 1). In the present study, HbA1c level of the CT patients did not differ from that of the ICT patients, while in the diabetes control and complications trial (DCCT), glycaemic control with ICT was better than that with CT [27]. DCCT was prospective study on comparison of glycaemic control and the prevention of complications between ICT and CT in which the patients were recruited according to the diagnosis of Type 1 diabetes mellitus, but not considering the reserved pancreatic endocrine function in grouping. On the other hand, the present study was retrospective one in which medical doctors specialized in diabetes would be apt to treat patients with severe insulin deficiency by ICT. Glycaemic control would be largely depend on the reserve of the endogenous insulin secretion even in insulin treatment. Indeed, CPR levels of the ICT patients was markedly lower than that of the CT patients (Table 1B), suggesting that the pancreatic endocrine function in patients with ICT was more severely impaired than that in patients with CT. The

results suggest that fair glycaemic control can be obtained by CT even in Type 1 diabetic patient when the serum CPR level at postprandial condition is more than 1 ng/ml. We have to consider both the patient's life style and the degree of  $\beta$ -cell dysfunction in the selection of insulin treatment. However, Type 1 diabetic patients with postprandial serum CPR concentration of less than around 0.5 ng/ml should be given ICT to ensure strict glycaemic control.

In 56 patients of the whole Type 1 diabetic patients, whose clinical data were input into the CoDiC<sup>®</sup> database at an interval of at least 3 months over the 18-month period after registration in CoDiC<sup>®</sup>, glycaemic control rapidly improved with the insulin treatment and the arrangement of life style during the first 3 months of treatment after the first consultation. In patients who had not received any treatment before the registration, insulin treatment might start and in patients who had have CT treatment, insulin treatment might be changed from CT to ICT. After this initial 3-month treatment period, fair glycaemic control was maintained by gradual increase of insulin dose (Fig. 3). However, glycaemic control that met the criteria proposed by the committee of Japan Diabetes Society [3] was not achieved. Glycaemic control achieved is insufficient for prevention of chronic complications [27,28]. Insulin dose was not further increased even though adequate glycaemic control was not achieved, suggesting the risk of hypoglycemia with the traditional insulin preparations, although the risk become to be less with RA insulin analogues [18]. We will need to adopt therapy using newly developed insulin preparations in basal-bolus therapy in Type 1 diabetic patients to achieve desirable glycaemic control with less hypoglycemia.

In summary, intensive insulin therapy is actively performed and the rapid-acting insulin analogues are widely used in Type 1 diabetic patients in Japan. Although we have to consider both the patient's life style and the degree of  $\beta$ -cell dysfunction in the selection of insulin treatment, Type 1 diabetic patients with postprandial serum CPR concentration of less than around 0.5 ng/ml should receive basal-bolus therapy to ensure strict glycaemic control. In a clinical setting, it is difficult to obtain ideal glycaemic control with currently available insulin preparations in Type 1 diabetic patients. Thus, it is hoped novel insulin preparations continue to be developed. Furthermore, the effectiveness of these novel insulin preparations in basal-bolus therapy should be examined in the large scale clinical studies of patients with Type 1 diabetes similar to this study. Finally, CoDiC<sup>®</sup> is useful tool for large-scale surveys of diabetic patients at multiple institutions.



## Acknowledgment

This study was supported by a grant from Japan Diabetes Foundation. We would like to thank Novo Nordisk Pharma Ltd. (Tokyo, Japan) for their support of providing the software system 'CoDiC' and collecting and analyzing the data.

## References

- [1] The Expert Committee on the Diagnosis, Classification of Diabetes Mellitus, Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, *Diabet. Care* 20 (1997) 1183–1197.
- [2] K.G. Alberti, P.Z. Zimmet, Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation, *Diabet. Med.* 15 (1998) 539–553.
- [3] Committee of Japan Diabetes Society for the Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus, Report of the Committee of Japan Diabetes Society on the Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus, *Japan Diab. Soc.* 42 (1999) 395–404 (in Japanese).
- [4] A. Lindholm, J. McEwen, A.P. Riis, Improved post-prandial glycemic control with insulin aspart, *Diabet. Care* 22 (1999) 801–805.
- [5] E. Ciszak, J.M. Beals, B.H. Frank, J.C. Baker, N.D. Carter, G.D. Smith, Role of C-terminal  $\beta$ -chain residues in insulin assembly: the structure of hexameric LysB28 ProB29 human insulin, *Structure* 3 (1995) 615–622.
- [6] K. Hermansen, M. Colombo, H. Storgaard, A. Ostergaard, K. Kolendorf, S. Madsbad, Improved postprandial glycemic control with biphasic insulin aspart relative to biphasic insulin lispro and biphasic human insulin in patients with type 2 diabetes, *Diabet. Care* 25 (2002) 883–888.
- [7] M. Kobayashi, K. Yamazaki, R. Hayashi, Diabetes campaign in Toyama prefecture and development of computerized diabetes care, *Int. Diabet. Monitor* (1999) 34–37.
- [8] M. Kobayashi, K. Yamazaki, K. Hirao, M. Oishi, K. Kanatsuka, M. Yamauchi, et al., The status of diabetes control and anti-diabetic drug therapy in Japan – Across-sectional survey of 17,000 patients with diabetes mellitus (JDDM1), *Diabet. Res. Clin. Pract.*, in press.
- [9] The Guideline for Epidemiology Study in Japan. The Ministry of Health, Labor and Welfare, June 30, 2003.
- [10] P.Z. Zimmet, T. Tuomi, I.R. Mackay, M.J. Rowley, W. Knowles, M. Cohen, et al., Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency, *Diabet. Med.* 11 (1994) 299–303.
- [11] T. Kobayashi, T. Maruyama, A. Shimada, A. Kasuga, A. Kanatsuka, I. Takei, et al., Insulin intervention to preserve beta cells in slowly progressive insulin-dependent (Type 1) diabetes mellitus, *Ann. New York Acad. Sci.* 958 (2002) 117–130.
- [12] T.R. Pieber, G.A. Brunner, W.J. Schnedl, S. Schattenberg, P. Kaufmann, G.J. Krejcs, Evaluation of a structured outpatient group education program for intensive insulin therapy, *Diabet. Care* 18 (1995) 625–630.
- [13] M. Berger, I. Muhlhauser, Implementation of intensified insulin therapy: a European perspective, *Diabet. Med.* 12 (1995) 201–208.
- [14] D.C. Howey, R.R. Bowsher, R.L. Brunelle, J.R. Woodworth, [Lys(B28), Pro(B29)]-human insulin: a rapidly absorbed analogue of human insulin, *Diabetes* 43 (1994) 396–402.
- [15] E. Torlone, C. Fanelli, A.M. Rambotti, G. Kassi, F. Modarelli, A. Di Vincenzo, et al., Pharmacokinetics, pharmacodynamics and glucose counterregulation following subcutaneous injection of the monomeric insulin analogue [Lys(B28), Pro(B29)] in IDDM, *Diabetologia* 37 (1994) 713–720.
- [16] L. Heinemann, T. Heise, L.C. Wahl, M.E. Trautmann, J. Ampudia, A.A.R. Starke, et al., Prandial glycemia after carbohydrate-rich meal in Type 1 diabetic patients: using the rapid acting insulin analogue [Lys(B28), Pro(B29)] human insulin, *Diabet. Med.* 13 (1996) 625–629.
- [17] S.K. Garg, J.A. Carmain, K.C. Braddy, J.H. Anderson, L. Vignati, M.K. Jennings, et al., Pre-meal insulin analogue insulin lispro vs. Humulin R insulin treatment in young subjects with Type 1 diabetes, *Diabet. Med.* 13 (1996) 47–52.
- [18] J.H. Anderson, R.L. Brunelle, V.A. Koivisto, A. Pfutzner, M.E. Trautmann, L. Vignati, et al., The Multicenter Insulin Lispro Study Group, Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin analog treatment, *Diabetes* 46 (1997) 265–270.
- [19] Holleman F, H. Schmitt, R. Rottiers, A. Rees, S. Symanowski, J.H. Anderson, The Benelux-UK Insulin Lispro Study Group, Reduce frequency of severe hypoglycemia and coma in well-controlled IDDM patients treated with insulin lispro, *Diabet. Care* 20 (1997) 1827–1832.
- [20] A.B.E. Ahmed, P.D. Home, The effect of insulin analog lispro on night time blood glucose control in Type 1 diabetic patients, *Diabet. Care* 21 (1998) 32–37.
- [21] K. Hermansen, P. Fontaine, K.K. Kukolja, V. Peterkova, G. Leth, M.-A. Gall, Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular insulin) in basal-bolus therapy for patients with Type 1 diabetes, *Diabetologia* 47 (2004) 622–629.
- [22] A.S. Kwolewski, J.H. Warram, L.I. Rand, C.R. Kahn, Epidemiologic approach to the etiology of type 1 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults, *N. Engl. J. Med.* 317 (1987) 1390–1398.
- [23] F.K. Gorus, Belgian Diabetes Registry, Diabetes registries and early biological markers of insulin-dependent diabetes mellitus, *Diabet. Metab. Rev.* 4 (1997) 247–274.
- [24] D. Pipeleers, Z. Ling, Pancreatic  $\beta$ -cells in insulin-dependent diabetes, *Diabet. Metab. Rev.* 8 (1992) 209–227.
- [25] A. Imagawa, T. Hanafusa, J. Miyagawa, Y. Matsuzawa, The Osaka IDDM Study Group, A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies, *N. Engl. J. Med.* 342 (2000) 301–307.
- [26] A. Imagawa, T. Hanafusa, Y. Uchigata, A. Kanatsuka, E. Kawasaki, T. Kobayashi, et al., Fulminant type 1 diabetes, *Diabet. Care* 26 (2003) 2345–2352.
- [27] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, The absence of glycemic threshold for the development of long-term complications, *Diabetes* 45 (1996) 1289–1298.
- [28] J. Pickup, M. Mattock, S. Kerry, Glycemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injection in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomized, controlled trials, *BMJ* 324 (2002) 705.

## 研究報告

# 強化インスリン療法における2型糖尿病に対する 超速効型インスリン(インスリン アスパルト)の 有効性に関する研究(JDDM 5)

—ヒトインスリンとの比較検討—

Takai Masahiko

高井 昌彦<sup>1)</sup>\*

Tanaka Noriko

田中 紀子<sup>2)</sup>

Kanazuka Azuma

金塚 東<sup>3)</sup>\*

Kobayashi Masashi

小林 正<sup>4)</sup>\*

糖尿病データマネジメント研究会

## 要 約

日本人2型糖尿病患者において、ヒトインスリン製剤による強化インスリン療法から超速効型インスリンによる強化インスリン療法に治療方法を切り替えた場合、血糖コントロールが改善するかという検討を行った。解析には、糖尿病データマネジメント研究会(JDDM)によって糖尿病患者情報集積ソフト“CoDiC<sup>®</sup>”を用いて収集された情報を用いた。ヒトインスリン製剤による強化インスリン療法を行っている2型糖尿病患者を対象とし、ヒトインスリン製剤から超速効型インスリンに治療法を切り替えた群(インスリン アスパルト群)と切り替えなかった群(ヒトインスリン群)におけるHbA<sub>1c</sub>とPPG(食後血糖)の経時変化率の比較を行った。切り替え後半はHbA<sub>1c</sub>、PPGともにヒトインスリン群に比べインスリン アスパルト群が有意な改善を認め、改善後も平均的に低い値を保持する結果となった。

## はじめに

2型糖尿病における強化インスリン療法は、Kumamoto Studyにてその有用性が十分に示されている<sup>1)</sup>。一方、2001年に超速効型インスリンが発売され、その薬理学的特性から利便性と食後血糖の低下作用が示されており<sup>2,3)</sup>、強化インスリン療法に広く用いられるようになってきている。しかし、治験データや一部臨床研究を除き、わが国では2型糖尿病患者の強化インスリン療法において、速効型ヒトインスリンを超速効型インスリンに変更して、血糖コントロールがどう変化したのかを示すデータはない。そこで、糖尿病患者情報集積ソフト“CoDiC<sup>®</sup>”によりJDDM(糖尿病データマネジメント研究会)に集積された全国59施設<sup>4)</sup>、63,550例の2型糖尿病患者のうち、データ提供および解析が可能であった32施設、40,150例において、ヒトインスリン

製剤による強化インスリン療法からインスリン アスパルト(製剤名：ノボラビッド<sup>®</sup>)に変更した患者群とヒトインスリン製剤による強化インスリン療法を継続した患者群について血糖コントロールを指標として比較検討を行った。

## 対象と方法

## 1. 対 象

研究目的等を説明の上、同意が得られ、CoDiC<sup>®</sup>によりJDDMに登録された2型糖尿病患者のうち、経口糖尿病薬の使用のない状態でヒトインスリン製剤を使用し、1日10単位以上で半年間以上にわたって強化インスリン療法を継続した上で、2001年12月から2002年8月までの間に、ヒトインスリン製剤をインスリン アスパルトに変更して1年以上経過観察を行った83例(以

1) 高井内科クリニック 2) 東京大学大学院医学系研究科クリニカルバイオインフォマティクス研究ユニット 3) 千葉中央メディカルセンター糖尿病センター 4) 富山大学医学部第一内科 \*糖尿病データマネジメント研究会



表1 0時点と0時点より6カ月前での患者背景

群		ヒトインスリン	インスリン アスパルト
n		564	83
年齢(歳)		60.5±12.0 (564)	54.4±14.0 (83)**
性別(男性/女性)(人)		308/256	50/33
罹病期間(年)		14.2± 9.5 (555)	13.7± 9.9 (83)
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	0時点	24.1± 3.7 (474)	24.5± 4.0 (73)
	0時点より半年前の平均	24.0± 3.6 (2,281)	24.2± 4.1 (317)
HbA <sub>1c</sub> (%)	0時点	7.5± 1.5 (552)	8.0± 1.7 (82)*
	0時点より半年前の平均	7.5± 1.4 (2,566)	7.7± 1.5 (362)*
PPG(mg/dL)	0時点	187 ± 87 (483)	210 ± 91 (78)*
	0時点より半年前の平均	184 ± 77 (2,209)	195 ± 83 (325)
FPG(mg/dL)	0時点	170 ± 69 (88)	263 ± 86 (9)**
	0時点より半年前の平均	180 ± 74 (88)	183 ± 84 (50)
インスリン投与量(単位/日)	0時点	31.5±16.2 (564)	40.9±19.7 (83)**
	0時点より半年前の平均	30.9±15.8 (2,519)	37.8±18.5 (358)**
切り替え前の投与パターン(%)			
	R-R-R-N	48.0	63.9
	R-R-R	19.0	16.9
	R-R-30R	11.7	3.6
	その他	21.3	15.6

平均±SD(測定者数)(0時点より半年前の平均では、(測定者数×時点))

\*: p<0.05, \*\*: p<0.01

下、インスリン アスパルト群)と同様の条件でヒトインスリン製剤による強化インスリン療法を継続した564例(以下、ヒトインスリン群)を研究対象とした。以上の研究対象には観察期間において、二相性インスリンアナログ製剤や持効型溶解インスリンアナログ製剤を使用する症例は含まれていない。

## 2. 評価項目

### 1) 観察期間

観察期間は18カ月、評価時点は19時点とした。まず、個々の患者ごとにベースライン(0時点)を設定した。インスリン アスパルトに切り替えた患者に関しては切り替え時点を0時点に設定し、ヒトインスリン製剤を継続した患者に関しては観察開始から6カ月目を0時点に設定した。

### 2) 評価時点

評価は1カ月に1回、外来での診察時に行った。評価項目は、インスリン投与回数、インスリン投与量、BMI、PPG(食後血糖)、HbA<sub>1c</sub>の5項目であった。切り替えが行われた患者に関しては、低血糖イベントの有無に関しても医師により観察と評価が行われた。

## 3. 治療法

0時点前までの6カ月間は全対象者がヒトインスリン製剤の強化インスリン療法を受けた。0時点におい

て、ヒトインスリン製剤をインスリン アスパルト(ノボラビッド®)に切り替えた患者群と、ヒトインスリン製剤を切り替えずに継続投与した患者群の2群に分かれ、0時点から12時点までは2種類の治療法が継続して行われた。

## 4. 統計解析

はじめに患者の背景因子を集計し、群間比較を行った。患者背景因子の群間比較にはWilcoxon検定を行った。次に、0時点より前の6カ月間のデータを用いて、線形混合モデルにより、前値として調整すべき要因(治療効果に関する交絡要因)の検討を行った。また、0時点以降得られたデータに個人の効果を変量効果とした線形混合効果モデルを当てはめ、12時点ごとに調整すべき要因で調整した最小二乗平均値の推定を行い、各群における経時の変化を比較した。モデルの当てはめを行うに当たり、HbA<sub>1c</sub>、PPGの値はともに対数変換を行い解析に用いた。

有意水準は5%とし、解析ソフトウェアにはSAS ver.8.2を用いた。

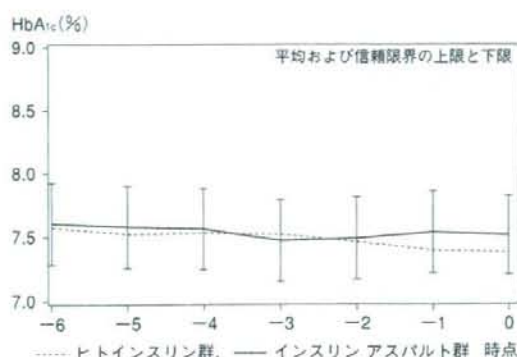


図1 2群における切り替え前6カ月間の平均的HbA<sub>1c</sub>の推移

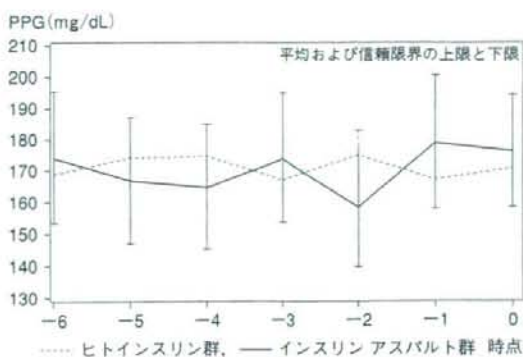


図2 2群における切り替え前6カ月間の平均的PPGの推移

表2 欠測状況

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

(ヒトインスリン群/インスリンアスパルト群)

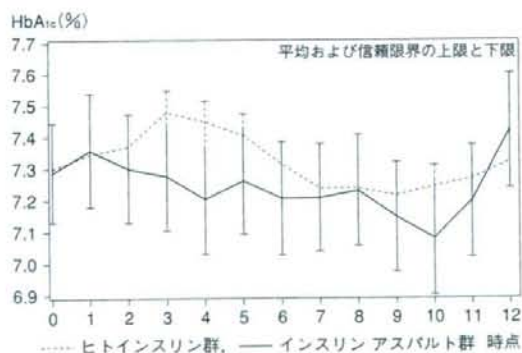


図3 2群における切り替え後12カ月間の平均的HbA<sub>1c</sub>の推移

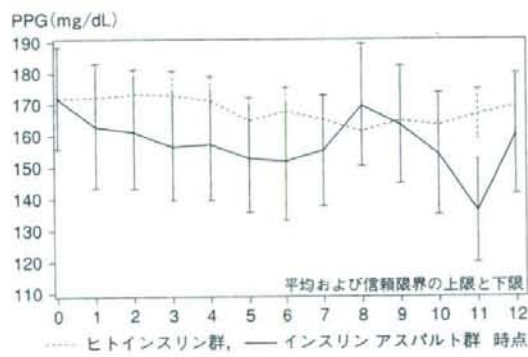


図4 2群における切り替え後12カ月間の平均的PPGの推移

## 結 果

### 1. 患者背景

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

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

### 2. 欠 測

切り替え後12カ月の経時測定を行った変数において

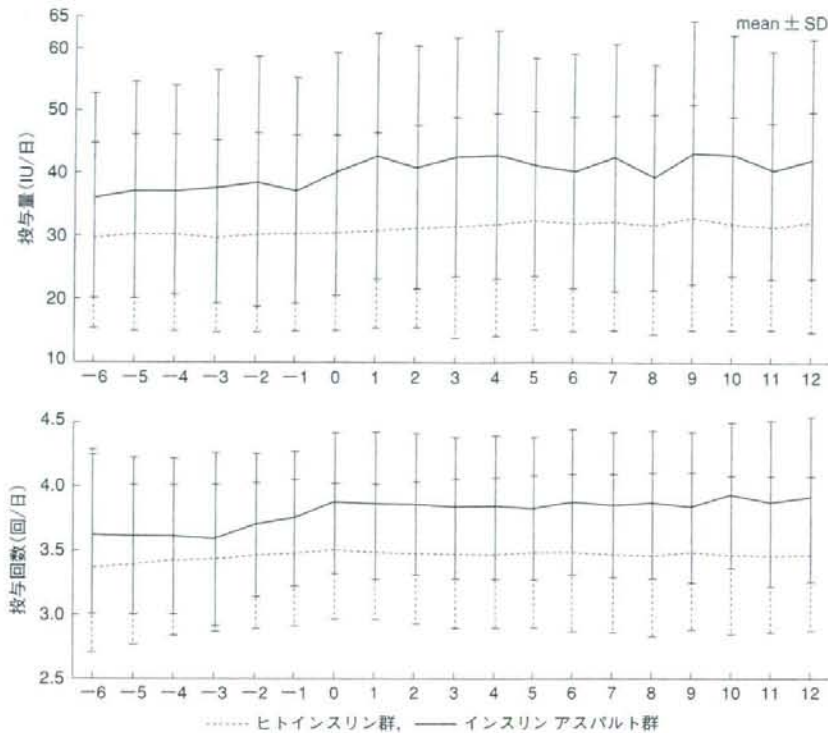


図5 2群における切り替え前6カ月, 切り替え後12カ月の平均的インスリン投与量, 投与回数の推移

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

### 3. 血糖コントロール

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

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

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

### 4. インスリン投与量および投与回数の推移

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

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

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



表3 各群における前6カ月および後6カ月のインスリン投与量、投与回数の平均

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

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

†: -6時点から-1時点における6測定点の平均, ‡: 0時点から5時点における6測定点の平均.

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

## 考 察

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

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

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

患者や高齢の患者については治療法を変えない傾向があったと考えられる。

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

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

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

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

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

## 謝 辞

本調査研究推進のために資金援助頂きました日本糖尿病財団に深謝申し上げます。

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

萬田記念病院(萬田直紀、小森克俊)、栗原内科(栗原義夫)、種田内科(種田紳二)、市立千歳総合病院(長谷川敏)、八雲総合病院(今野孝彦)、自由が丘横山内科クリニック(横山宏樹)、工藤内科クリニック(工藤幹彦)、奥口内科クリニック(奥口文宣)、藤谷内科クリニック(藤谷 浩)、川井クリニック(川井紘一)、那珂記念クリニック(運野井健、斎藤美代子)、加曾利病院(金塚 東)、高村内科クリニック(高村 宏)、東京医科大学(能登谷洋子、三輪 隆)、新宿恒心クリニック(朝長 修)、HECサイエンスクリニック(平尾紘一、前田 一、山本律子)、武田クリニック(武田 浩)、新潟こぼり病院(佐々木英夫)、富山医科薬科大学(小林 正、山崎勝也)、しみず町内科(鷹田美智代)、済生会松阪総合病院(林 弘)、大石内科クリニック(大石まり子)、河原医院(河原 啓)、岩崎内科医院(岩崎皓一)、服部内科(服部嘉之)、内科阿部医院(阿部信行)、杉本クリニック(杉本英克)、岡田内科クリニック(岡田 朗、黒坂 謙)、南昌江内科クリニック(南昌江)、福元医院(福元良英)、屋宜内科(屋宜宣治)

(敬称略、データ収集当時の施設名称および協力医師名)

## 文 献

- Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1995; **28**: 103-117.
- Kaku K, Matsuda M, Urae A, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin aspart, a rapid-acting analog of human insulin, in healthy Japanese volunteers. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2000; **49**: 119-126.
- 浦江明憲ほか: 超速効型インスリン製剤LY275585の臨床第I相試験—速効型ヒトインスリン製剤との比較—。臨床医薬 2000; **16**: 1601-1611.
- 川井紘一: CoDiCを用いた患者管理。Diabetes Frontier 2005; **16**: 186-191.
- 岩本安彦ほか: Basal-Bolus療法を実施中の1型糖尿病(IDDM)患者におけるインスリンアスパルトと速効型ヒトインスリンの比較—国内第Ⅲ相臨床試験成績—。糖尿病 2001; **44**: 799-811.
- Home PD, et al: Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in Type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabet. Med.* 2000; **17**: 762-770.
- 葛谷 健ほか: 1型および2型糖尿病患者の頻回注射療法におけるインスリンリスプロと速効型ヒトインスリン製剤の比較—本邦における臨床試験成績—。臨床医薬 2000; **16**: 1613-1630.
- Anderson JH, et al: Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Diabetes* 1997; **46**: 265-270.
- 栗田征一郎ほか: 2型糖尿病の血糖コントロールにおける超速効型インスリンアナログの有用性について。プラクティス 2004; **21**: 207-212.
- 弘世貴久ほか: 超速効型インスリンを用いた2型糖尿病患者の外來インスリン導入の試み。プラクティス 2004; **21**: 85-90.
- Nosek, et al: No increase in the duration of action with rising doses of insulin aspart. *Diabetes* 2003; **52** (Suppl. 1): A128.



## 研究報告

2型糖尿病患者におけるbaPWVの検討  
(JDDM6)Takeda Hiroshi Takagi Hirofumi Yokoyama Hiroki Kobayashi Masashi  
武田 浩<sup>1)</sup>、\* 高木 廣文<sup>2)</sup> 横山 宏樹<sup>3)</sup>、\* 小林 正<sup>4)</sup>、\*

糖尿病データマネジメント研究会

## はじめに

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

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

## 対象および方法

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

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

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

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

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

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

表1 baPWV測定開始時の患者背景

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

平均±S.D.(範囲)

表2 臨床パラメータの変化

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

Wilcoxon's signed rank test

表3 平均baPWVと各臨床パラメータとの相関

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

r: baPWVに対するSpearmanの相関係数

とした。

## 結 果

### 1. 患者背景(表1)

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

### 2. 各種パラメータの変化(表2)

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

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

### 3. baPWVと各種パラメータとの相関(表3, 図1)

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

## 考 察

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



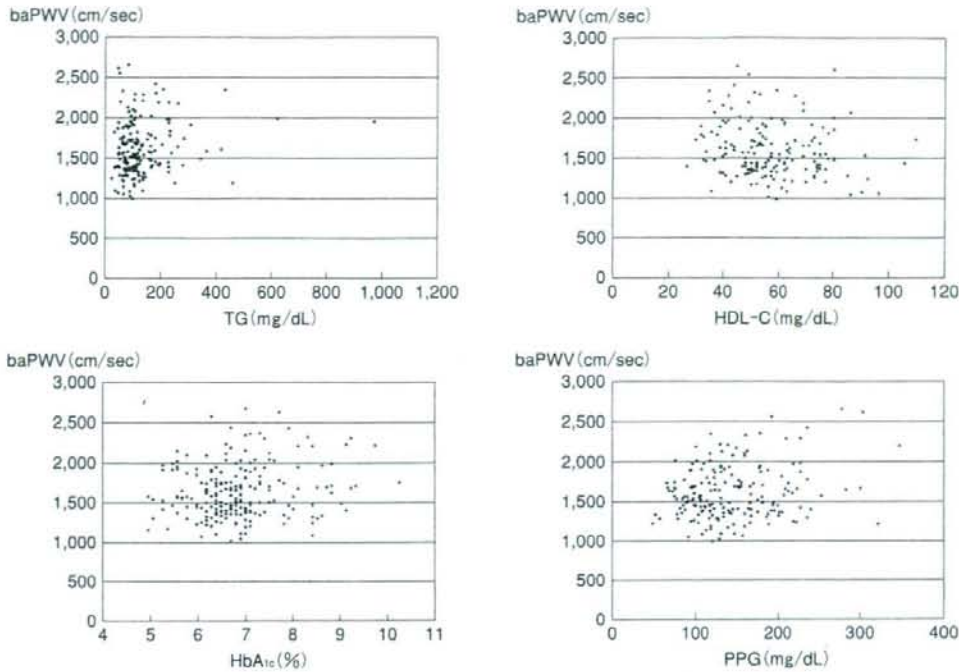


図1 平均baPWVと各臨床パラメータとの関係

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

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

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

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

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

#### 謝 辞

本調査研究推進のために資金援助頂きました日本糖尿病財団に深謝申し上げます。

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

尿病データマネジメント研究会会員の先生方に深謝申し上げます。

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

(敬称略, データ収集当時の施設名称および協力医師名).

## 文 献

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



## 2型糖尿病患者における薬物療法に関する実態調査(I)

## —薬物療法と使用薬剤—

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

有限責任中間法人 糖尿病データマネジメント研究会(JDDM)

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

Key words: ①2型糖尿病 ②経口血糖降下剤 ③インスリン製剤 ④観察研究

(糖尿病 49(6): 409~415, 2006)

## はじめに

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

可能になった。

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

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

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

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

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

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

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

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

受付日 2005年10月4日

採択日 2006年2月10日

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

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

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

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

Percent presented in parenthesis

OHA: oral hypoglycemic agent

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

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

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

Percent presented in parenthesis

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

病診療における使用薬剤を行う際の指針として有用である。

### 対象と調査方法

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

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

### 統計分析

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



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

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

SU: Sulfonylurea, GI:  $\alpha$ -glucosidase inhibitor, BG: Biguanide, TZD: Thiazolidinedione  
Percent presented in parenthesis

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

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

## 結果

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

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

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

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

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

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

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

## 考察

本邦での2型糖尿病患者における薬物療法の実態に

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

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

SU: Sulfonylurea, GI:  $\alpha$ -glucosidase inhibitor, BG: Biguanide, TZD: Thiazolidinedione  
Percent presented in parenthesis

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

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

Insulin preparation	Patient number (n)		
	2002	2003	2004
30R	991(35.0)	1,064(31.4) <sup>a</sup>	898(24.6) <sup>c, e</sup>
R+NPH	390(13.7)	409(12.1)	329(9.0) <sup>c, e</sup>
NPH	375(13.2)	374(11.0) <sup>a</sup>	344(9.4) <sup>c, f</sup>
RA+NPH	302(10.6)	522(15.4) <sup>a</sup>	466(12.8) <sup>c, e</sup>
R	148(5.2)	157(4.6)	134(3.6) <sup>c</sup>
30R+R	118(4.1)	148(4.3)	126(3.4)
RA	86(3.0)	183(5.4)	237(6.6) <sup>c</sup>
RA+LA	—	—	295(8.1)
Others	417(14.7)	523(15.4)	809(22.3) <sup>c, e</sup>
Total	2,827	3,380	3,638

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

Percent presented in parenthesis

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

について、多施設における多数症例の薬物療法に関するデータを解析した。JDDMで作成されたプロトコルに従い、糖尿病診療を専門とする医師によって臨床データがCoDiC<sup>®</sup>に入力されたこと、参加施設は全国におよびかつ大学付属病院、公立および私立病院、診療所であることから専門医による糖尿病診療の全国規模での実態をよく反映していると考えられる。糖尿病診療における使用薬剤に関する大規模な実態調査は、2003年に、米国において保険会社のデータを解析した実態調査が報告されているが<sup>4)</sup>、われわれの知る限り本邦では報告されていない。

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

された通りで、2004年において経口剤単剤による療法患者が減少し、経口剤複剤と経口剤とインスリン製剤による併用療法患者数が増加した。米国における調査結果と比較すると<sup>4)</sup>、インスリン療法の頻度が日本でやや高頻度である他はほぼ同程度である。経口剤による治療が70%、インスリン療法が20%、そして経口剤とインスリン製剤による併用療法が10%の割合は、今後も続くと思われる。しかし、経口剤単剤による治療の頻度が減少し、同複剤あるいは経口剤とインスリン製剤による併用療法の頻度が増加すると予測される。

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



単独使用の頻度が年々低下し、一方、他経口剤の使用が増加している。 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤あるいはナテグリニド剤、ビグアナイド剤は2002年9%前後から12%前後に増加し、チアゾリジン誘導体も頻度は低いが増加傾向がある。2型糖尿病の病態の多様性を考慮した薬物療法が進んでいることが示唆される。また、ビグアナイド剤の使用頻度の増加は、UKPDSにおける同剤の治療効果に関する報告が反映されていると考えられる<sup>3)</sup>。なお、米国の処方<sup>4)</sup>と比較すると、日本では、スルフォニル尿素剤単独処方の頻度が高く、ビグアナイド剤とチアゾリジン誘導体の処方例が少ない。

経口剤複剤による併用療法の頻度が増加している。2型糖尿病は進行性疾患であるから<sup>6)</sup>、たとえ治療開始時に経口剤単剤で血糖コントロールが得られても経過中に第2、第3の経口剤が必要になる症例が多い。スルフォニル尿素剤にビグアナイド剤が併用される例が最も高頻度であることは米国と同様である<sup>4)</sup>。また、スルフォニル尿素剤にチアゾリジン誘導体が併用されている。これらの併用療法は2型糖尿病の病態に適した治療法といえ<sup>7)</sup>。今後、併用療法が増加すると考えられる。さらに、3剤併用療法が増加すると思われる。

経口剤とインスリン製剤による併用療法が10ないし11%と多くの2型糖尿病患者に行われている実態が明らかになった。米国では、8.2%の症例に併用療法が行われた<sup>4)</sup>。インスリン製剤にスルフォニル尿素剤が併用される例と $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤あるいはビグアナイド剤が併用される症例が大部分である。前者の場合はその有効性が報告されているが<sup>8)</sup>、特にインスリン分泌障害の著明な症例に有効と思われる。ビグアナイド剤併用の場合は、血糖コントロールの改善とインスリン使用量の減少が報告されている<sup>9)</sup>。インスリン抵抗症を考慮した治療法として有用である。しかし、われわれは経口剤とインスリン製剤による併用療法症例では、経口剤とインスリン製剤による単独療法患者に比較して血糖コントロールがより不良であることを報告した<sup>10)</sup>。今後、詳細な実態の解明とコントロール不良である原因を検討する必要がある。

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

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

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

## 謝 辞

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

## 付 記

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

## 文 献

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

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



Abstract

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### はじめに

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

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

糖尿病データマネジメント研究会(Japan Dia-

betes Clinical Data Management Study Group: JDDM)<sup>3,4)</sup>は、糖尿病診療データ管理ソフトのCoDiC®を用いて、全国の糖尿病診療を専門とする施設より糖尿病診療に関する臨床データを集積し、解析をすることにより種々の臨床研究を実施・報告してきた<sup>5)</sup>。今回は、NPH 1日1～2回投与からBIAsp 30 1日2回投与への切り替えを前向き介入研究として行ったので、その臨床結果を報告する。

### 対象・方法

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

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

連絡先: 川井 紘一(かわい こういち)

川井クリニック 院長

〒305-0812 茨城県つくば市東平塚715-1