

# 糖尿病標準診療マニュアル

## 一般診療所・クリニック向け



作成：日本糖尿病・生活習慣病ヒューマンデータ学会 糖尿病標準診療マニュアル作成委員会

公開日：2019年4月1日(第15版\*) (第15版の使用は2020年3月31日までとする)

\*第13版までは国立国際医療研究センターによるマニュアルとして作成された

初版公開日：2010年3月11日

転載許可申請先：日本糖尿病・生活習慣病ヒューマンデータ学会

本マニュアルは、「糖尿病治療のエッセンス」<sup>A</sup>、「糖尿病治療ガイド」<sup>B</sup>、「糖尿病診療ガイドライン」<sup>C</sup>との併用を推奨するものであり、それらへの橋渡しとなることを目的とするものである。  
本マニュアルは個々の臨床状況での理論・経験に基づく医師の判断を拘束したり特定の方向付けを強制したりするものでなく、参考となる診療補助情報として活用されるべきものである。

## I. 診療マニュアルの背景

### (1) Evidence-Based Medicine (EBM) とは

臨床問題を解決する際に臨床研究による実証(エビデンス)を判断基準として重視する医療様式で、理論と経験則を主体とする従来の医療への補足的意義をもつ。

### (2) EBM による診療均てん化・疾病管理<sup>1-6</sup>

EBM 手法による実践的なマニュアルは学会ガイドラインを実地診療に導入する際の診療実用書としてケアの標準化・診療の均てん化に役立つ<sup>7-10</sup>。特に糖尿病による合併症の予防には、生涯を通じての適切な管理・治療および自己管理の教育・支援が重要である<sup>11-13</sup>。そのためには、かかりつけ医と糖尿病専門医および糖尿病療養指導士(看護師・管理栄養士・臨床検査技師・薬剤師・理学療法士)などとの連携による多角的チームによる継続的医療が必要とされる<sup>6, 14-18</sup>。実践的なマニュアルの利用は一般医-専門医の連携と同様な意味をもつ。そしてそれらを通じて得られた方針を個別化しチーム医療・地域連携パスの下で各患者のニーズに合わせていくことの有効性が実証されている<sup>19-21</sup>。医師は質の高いエビデンスを選択し、患者の意向と状況を加味して、治療方針を個別化することが望ましい。

## II. 本マニュアル<sup>1</sup>の作成手順

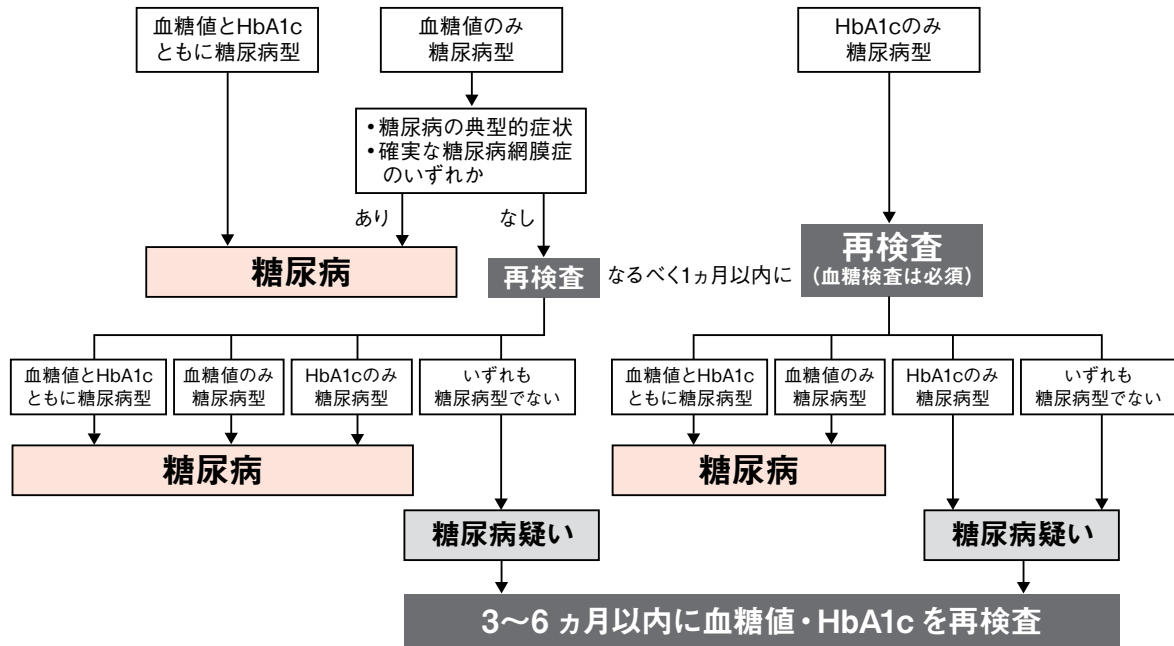
- (1) 一般クリニック・診療所での包括的2型糖尿病管理を念頭に、循環型地域連携パスの推進も目指した。
- (2) 参考図書<sup>A-F</sup>を基本に、さらに臨床アウトカムを評価したエビデンス<sup>22, 23</sup>に立脚して作成した。多数エビデンスが存在する場合やエビデンス不要の項目は引用を省略した。
- (3) エビデンスがない分野の推奨は専門領域でのコンセンサスに基づいた。
- (4) 同クラスの薬剤の選択に関しては、現時点での血管合併症に関するエビデンスの量と質に優れた薬剤を優先し、それが同じ場合は併用薬などの保険適用を考慮して選択した。
- (5) 商品名は参考図書<sup>A-F</sup>に記載されているものを優先し、それ以外は先発薬剤を記載した。同レベルの薬剤の記載は五十音順とした。なお、記載した薬剤で血糖、血圧、脂質などが目標値に達しない場合は、薬効の強い同種の別薬剤を適宜考慮することを前提としている。

# 1 糖尿病とは

## (1) 病態

インスリン作用不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝症候群である。1型糖尿病では自己免疫性あるいは特発性に膵β細胞が破壊されることがインスリン作用不足の主因である。2型糖尿病の発症には、インスリン分泌低下やインスリン抵抗性をきたす素因を含む複数の遺伝因子、過食・運動不足・肥満などの環境因子、加齢などが関係している。

## (2) 糖尿病診断基準<sup>24</sup>一部改変



- ①早朝空腹時血糖値 126 mg/dl 以上, ②75g 経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT) 2時間値 200mg/dl 以上, ③随時血糖値 200mg/dl 以上, ④HbA1c<sup>25</sup> 6.5% 以上, のうち①～③のいずれかと④が確認されれば, 糖尿病と診断する。[註: ストレスのない状態での高血糖の確認が必要]
- ①～④のいずれかひとつだけを認めた場合は「糖尿病型」と診断する。別の日に再検査を行い, 再び「糖尿病型」が確認されれば糖尿病と診断する。ただし, HbA1c のみの反復検査で糖尿病と診断することは不可とする。
- 血糖値が「糖尿病型」(①～③のいずれか)を示し, かつ次のいずれかの条件が満たされた場合は糖尿病と診断する。
  - ・糖尿病の典型的症状(口渴, 多飲, 多尿, 体重減少)の存在
  - ・確実な糖尿病網膜症の存在
- 過去において, 上記 1.～3. の条件が満たされていたことが確認できる場合には, 現在の検査値が上記の条件に合致しなくても, 糖尿病と診断するか, 糖尿病の疑いをもって対応する。
- 上記 1.～4. によっても糖尿病の判定が困難な場合には, 糖尿病の疑いをもって患者を追跡し, 時期をおいて再検査する。

註: 初回検査と再検査における判定方法の選択には, 以下に留意する。

- ・初回検査の判定に HbA1c を用いた場合, 再検査ではそれ以外の判定方法を含めることが診断に必須である。検査においては, 原則として血糖値と HbA1c の双方を測定するものとする。

- ・初回検査の判定が随時血糖値 200mg/dl 以上で行われた場合、再検査は他の検査方法によることが望ましい。
- ・HbA1c と平均的な血糖値とが乖離する可能性のある疾患・状況の場合には、必ず血糖値による診断を行う。

## 2 診療目的

糖尿病合併症、特に細小血管症(網膜症・腎症・神経障害)および大血管症などの発症・進展を防止し、日常生活の質(QOL)を維持し健康寿命を確保する。

### 一般診療所・クリニックでの糖尿病管理目標<sup>2</sup>一部改変

診療目的	: 血糖コントロールと合併症抑制
診断	: 糖尿病の病型診断(インスリン治療必要性の判断), 合併症診断
治療	: 食事療法, 運動療法, 薬物療法(いずれも合併症の抑制をターゲットとする)
教育と支援 <sup>26</sup>	: 自己管理, 食事, 運動, 生活習慣, 低血糖, シックデイ(p10 参照), 合併症
アウトカム	: 病識・アドヒアランス改善, 血糖・血圧・脂質の改善, 体重コントロール, 禁煙, 運動習慣の獲得, 生活の質(QOL)の向上, 糖尿病合併症予防, 健康寿命の延伸

## 3 糖尿病に関する必須病歴聴取・診察・検査とタイミング

### (1) 初診時

#### 病歴聴取

- ・一般内科的病歴
- ・高血糖による症状(口渇, 多飲, 多尿, 体重減少, 易疲労感など)
- ・糖尿病合併症を疑う症状(視力低下, 下肢しびれ, 歩行時下肢痛, 勃起障害, 無月経, 発汗異常, 便秘, 下痢, 足潰瘍・壊疽など)
- ・体重の変遷(特に既往最大体重および20歳頃の体重), 高血圧/脂質異常症の有無, 大血管症(心血管疾患: 冠動脈疾患, 脳血管障害, 末梢動脈疾患/下肢閉塞性動脈硬化症)の既往と症状の有無, 歯周病の症状・既往の有無
- ・糖尿病の家族歴(特に遺伝傾向が強い場合や明らかな母系遺伝などの場合に特殊型を疑う)
- ・食生活, 身体活動度, 喫煙, 飲酒などの生活習慣・同居家族の有無など
- ・糖尿病治療歴(過去に受診中断した人にはその理由を尋ねる<sup>27, 28</sup>)

#### 診察

- ・通常の内科的診察および口腔内診察(歯周病)
- ・肥満度 BMI(体重[kg] ÷ 身長[m] ÷ 身長[m]); 25 以上が肥満, 血圧
- ・頸動脈雑音<sup>29-32</sup>, 腹部血管雑音, 足背動脈拍動
- ・皮膚
- ・足診察<sup>33-35</sup>
- ・神経所見(神経障害の項参照)

**検査**

- ・ 血糖, HbA1c, 空腹時脂質 (\* 推算 LDL-コレステロール<sup>F</sup>, 中性脂肪, HDL-コレステロール), 電解質 (Na, K, Cl), 腎機能 (BUN, クレアチニン), 肝酵素 (ALT,  $\gamma$ -GTP), 血算

\* 推算 LDL-コレステロール = 総コレステロール - (中性脂肪 ÷ 5) - HDL-コレステロール。  
(注: 中性脂肪 400 mg/dl 以上の場合には推算できないため実測する)

- ・ 検尿 (糖, 蛋白, ケトン体)
- ・ 1 型糖尿病 (緩徐進行型・劇症を含む) が疑われる場合は抗 GAD 抗体
- ・ 安静時心電図

**合併症精査**

- ・ **腎症**: 尿蛋白試験紙法陰性例では尿中アルブミン-クレアチニン比を測定する (微量アルブミン尿は陽性の場合 4 ヶ月ごとに再検し, 3 回中 2 回以上陽性であれば早期腎症と診断する)。随時尿で可 (ただし血糖コントロール不良時期や運動直後, 急性合併症・尿路感染症を認めるときなどの測定は避ける)。尿蛋白試験紙法陽性例では尿中蛋白-クレアチニン比を測定する。

糖尿病腎症病期分類と CKD 重症度分類との関係<sup>36</sup>

病期	尿アルブミン値 (mg/gCr) あるいは尿蛋白値 (g/gCr)	GFR (eGFR) (ml/分/1.73m <sup>2</sup> )
第 1 期 (腎症前期)	正常アルブミン尿 (30 未満)	30 以上
第 2 期 (早期腎症期)	微量アルブミン尿 (30~299)	30 以上
第 3 期 (顕性腎症期)	顕性アルブミン尿 (300 以上) あるいは持続性蛋白尿 (0.5 以上)	30 以上
第 4 期 (腎不全期)	問わない	30 未満
第 5 期 (透析療法期)	透析療法中	

- ・ **神経障害**: 自覚症状, 触覚<sup>37-39</sup>, 振動覚<sup>37</sup>, 腱反射, 筋力, 筋萎縮, 関節変形<sup>33</sup>・拘縮, 起立性低血圧
- ・ **網膜症**: 眼科受診 (できる限り血糖降下薬開始前に)
- ・ **大血管症**: 安静時心電図

**(2) 再診時**

- ・ **毎回** (薬物開始・変更・追加時は 2~4 週後, 安定期は 2~3 ヶ月ごとが目安)  
症状, 体重 (BMI), 血圧, 血糖, 食事, 運動, 飲酒, 喫煙
- ・ **1 ヶ月~数ヶ月ごと** (異常ない場合, 異常があれば適宜頻回)  
HbA1c (貧血がある場合はグリコアルブミン), 脂質  
薬物治療中適宜: 血清 K, 腎機能, ALT, CK
- ・ **最低 1 年ごと** (異常ない場合, 異常があれば適宜頻回)  
足診察, 神経所見, 血清クレアチニン (腎機能低下の場合は血算も), 尿蛋白-クレアチニン比 (尿蛋白試験紙法陰性例では尿中アルブミン-クレアチニン比), 安静時心電図, 眼底検査, 口腔ケア

## 4 治療方針

### (1) 治療目標<sup>40</sup>(絶対的な目標値ではなく、個々の症例で適切な値を設定する<sup>41-44</sup>。また、高齢者に対するエビデンスはない<sup>45-47</sup>)

体重	BMI 25 kg/m <sup>2</sup> 以上の場合：約 5% 減量 <sup>48-50</sup>	
血圧	130/80mmHg 未満 (75 歳以上では150/90mmHg 未満 <sup>D</sup> )	
血糖	HbA1c	7.0% 未満 <sup>B, C, 51-53</sup> (グリコアルブミン <sup>54, 55</sup> 約 20% 未満)
	空腹時血糖	130 mg/dl 未満
	食後 2 時間血糖	180 mg/dl 未満
脂質	LDL-コレステロール	120 mg/dl 未満；冠動脈疾患を合併する場合は 100 mg/dl 未満
	non HDL-コレステロール	150 mg/dl 未満；冠動脈疾患を合併する場合は 130 mg/dl 未満 <sup>F, 56, 57</sup>
	早朝空腹時中性脂肪	150 mg/dl 未満
	HDL-コレステロール	40 mg/dl 以上

註：個別化血糖目標例<sup>B, C, 41, 58 一部改変, 59</sup>

(過度の血糖低下により大血管症や死亡が増加する可能性がある<sup>60-63</sup>)

厳格 HbA1c < 6.0%	← 血糖コントロール HbA1c < 7.0% →	寛容 HbA1c < 8.0%
モチベーション高, アドヒアレンス高 病識・理解度高, 自己管理能力高	<b>社会・心理状態</b>	モチベーション低, アドヒアレンス低 病識・理解度低, 自己管理能力低
十分	<b>経済・支援状態</b>	不十分
低	<b>低血糖リスク</b>	高
短	<b>2 型糖尿病罹患期間</b>	長
長	<b>余命</b>	短
なし	<b>細小血管症</b>	高度, 重篤
なし	<b>大血管症</b>	既往あり
なし	<b>併発疾患</b>	多疾患, 重篤

### (2) 治療法

#### [1] 血糖

- インスリン治療の適応
  - ▶インスリン適応患者は専門医への紹介が望ましい。
  - ▶インスリン治療法についての詳細は参考図書<sup>B</sup>を参照。
    - <絶対適応> 1 型糖尿病, 糖尿病昏睡・ケトアシドーシス, 重症の肝障害・腎障害・感染症, 妊娠(妊娠計画期・妊娠中・授乳期)
    - <相対適応> 高血糖による症状, 著明な高血糖(約 300 mg/dl 以上), 尿ケトン体陽性, 経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分
- インスリン治療の適応でない場合
  - ▶食事・運動療法を基本とし, 経口血糖降下薬を適宜追加する。
- 薬物療法での血糖降下のスピードについて
  - ▶急速な血糖降下や低血糖を起こさないように薬物量や種類を調節する。
  - ▶特に網膜症を認める場合<sup>64</sup> や長期間にわたり HbA1c 高値が持続している場合は, 眼科専門医と緊密な連携の上, 血糖降下のスピードを制御する。一般的には網膜症や神経障害の急激な悪化を防ぐため緩徐な降下にする。
- 薬物投与有無にかかわらず食事・運動療法が治療の基本である。

- 食事療法<sup>65,66</sup> (日本糖尿病学会編：糖尿病食事療法のための食品交換表 第7版 参照)
  - ▶ 管理栄養士による指導が有用である<sup>67</sup>.
  - ▶ エネルギー摂取量 = 標準体重(身長[m] × 身長[m] × 22) × 身体活動量

身体活動量の目安 <sup>c</sup>	
軽労作(デスクワーク主体, 主婦など)	: 25~30 kcal
普通の労作(立ち仕事が多い職業など)	: 30~35 kcal
重い労作(力仕事の多い職業など)	: 35 kcal

- ▶ 不規則な食事摂取は高血糖の一因となる<sup>68</sup>.

● 運動療法<sup>69-74</sup>

- ▶ 歩行なら1回15~30分間, 1日2回(1日の歩数約8,000~9,000歩), 週に3日以上が望ましい. ただし, 日常生活において身体活動量を増やすだけでも長期間継続すれば効果がある.
- ▶ レジスタンス運動も血糖コントロールに有効であり, 歩行運動などと併用すると相乗効果がある<sup>75</sup>.
- ▶ 運動禁止・制限が必要な場合  
空腹時血糖値 250 mg/dl 以上, 尿ケトン体陽性, 眼底出血, 腎不全, 心疾患, 骨・関節疾患, 壊疽, 急性感染症, 高度の自律神経障害など

● その他生活習慣改善・療養指導など<sup>26</sup>

継続的な受診<sup>27,28</sup>, 禁煙<sup>76</sup>, 肥満改善<sup>65,77,78</sup>, フットケア<sup>79</sup>, 口腔内ケア・歯周病管理<sup>80</sup> 指示, 十分な睡眠, 自己管理教育<sup>11-13</sup>(保険適用外だが, インスリン非使用者でも血糖自己測定が血糖コントロールの改善に有用<sup>81</sup>), インフルエンザ予防接種<sup>82,83</sup>, 肺炎球菌ワクチン<sup>84,85</sup>(注: 脾摘後以外は保険適用外).

● 薬物療法

- ▶ 糖尿病の経過に伴い薬物治療およびその強化が必要となることが非常に多い<sup>86-88</sup>.
- ▶ 新規に経口血糖降下薬を開始する場合, 薬剤添付文書などに基づいて副作用などについて説明し同意を得る. 主な副作用はビグアナイド薬では消化器症状, SU薬では低血糖, チアゾリジン薬では浮腫と癌, α-グルコシダーゼ阻害薬では放屁増加, SGLT2 阻害薬では尿路感染症など.
- ▶ 冠動脈疾患および明らかな脳梗塞既往がある場合はアスピリン投与.

作用	種類	主な副作用	低血糖リスク <sup>89</sup>	体重変化 <sup>89</sup>	細小血管症合併症抑制効果		大血管症合併症抑制効果		主な禁忌・適応外
					アジア人	欧米人	アジア人	欧米人	
インスリン抵抗性改善	ビグアナイド薬	乳酸アシドーシス(*), 胃腸障害, ビタミンB <sub>12</sub> 低下症	低	→		◎	○(日本人) ◎(中国人)	◎	乳酸アシドーシスの既往, 過度の飲酒, (*)
	チアゾリジン薬	浮腫, 心不全, 骨折 <sup>90,91</sup> , 発癌の可能性 <sup>92-100</sup> , 黄斑浮腫 <sup>101,102</sup>	低	↑			△(日本人)	△	心不全, 膀胱癌, (*)
インスリン分泌促進	スルホニル尿素薬	肝障害	高	↑		◎		○	(*)
	グリニド系薬		中					○	(*)
	DPP-4 阻害薬	低血糖の増強, 胃腸障害 <sup>103</sup> , 急性膵炎 <sup>104</sup> , 心不全 <sup>105,106</sup>	低	→				△	(*)
食後高血糖改善	α-グルコシダーゼ阻害薬	肝障害, 胃腸障害(放屁・下痢・腹満・便秘)	低	→				△	(*)
ブドウ糖排泄促進	SGLT2 阻害薬	尿路性器感染症, 脱水, 皮疹, ケトアシドーシス, 下肢切断 <sup>107,108</sup> , 骨折 <sup>107</sup>	低	↓			○	◎	(*)
注射薬	インスリン	低血糖	高	↑	◎	◎		○	低血糖症状
	GLP-1 受容体作動薬	低血糖の増強, 胃腸障害	低	↓				◎	(*)

(\*) 1型糖尿病(一部薬剤除く), 糖尿病昏睡・ケトアシドーシス, 重度の肝障害・腎障害・感染症, 妊娠.

(\*\*) 適正使用条件下ではリスクは増加しない<sup>109-113</sup>.

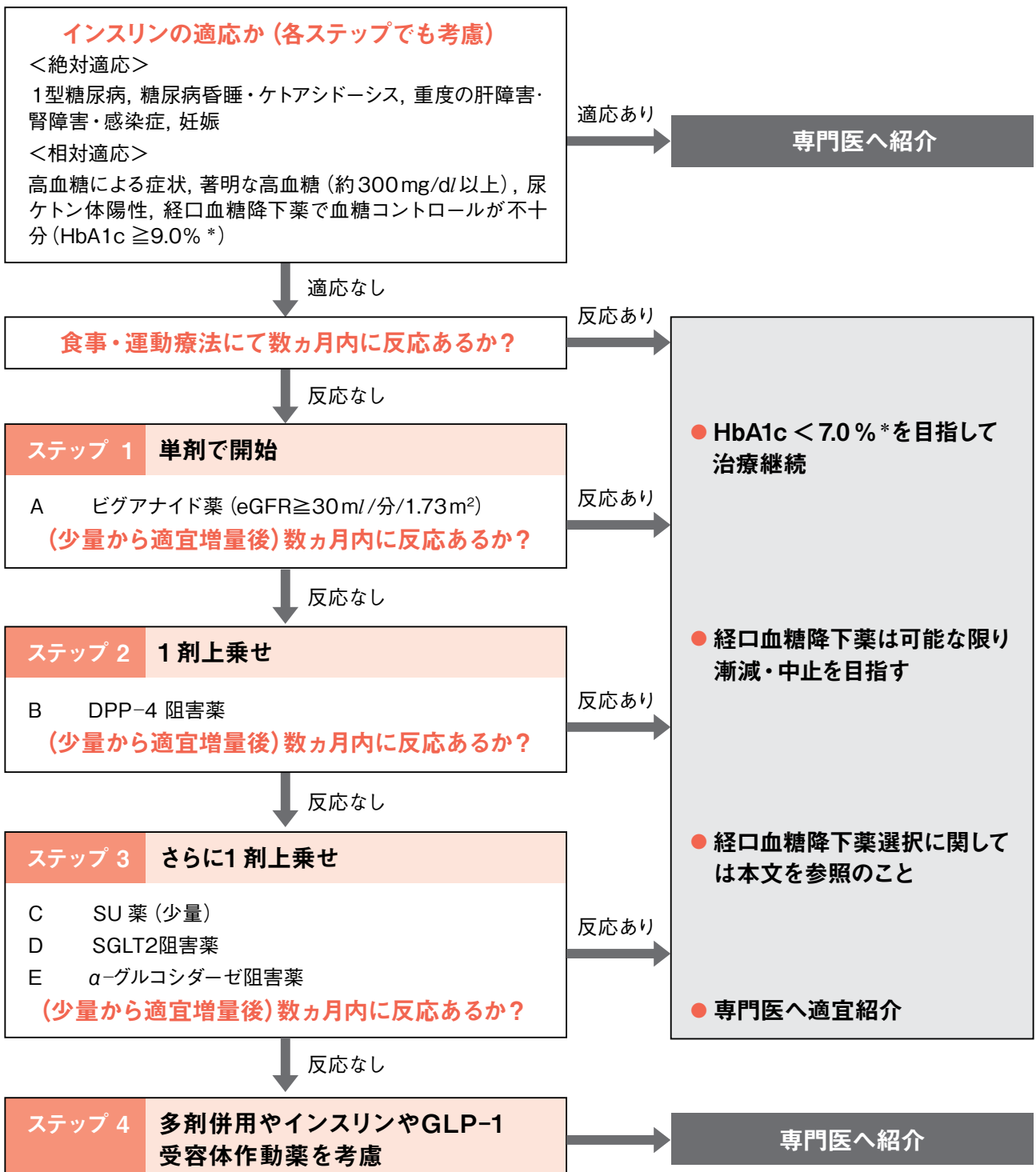
◎実証されている. ○示唆されている. △有効性は実証されていない. 空欄 出版エビデンスなし.

▶ 経口血糖降下薬の選択(前表・次図参照).

薬剤選択は血管合併症・低血糖に関するエビデンスの有無により判断した. 薬物療法は第1ステップから開始し, その先のステップではそれぞれの薬剤を上乗せする. 第1ステップの薬剤を処方できない場合は第2ステップから開始する.

## 糖尿病の治療の流れ

薬剤選択は血管合併症・低血糖に関するエビデンスの有無により判断した. 薬物療法は第1ステップから開始し, その先のステップではそれぞれの薬剤を上乗せする. 第1ステップの薬剤を処方できない場合は第2ステップから開始する. 詳細は本文を参照のこと.



\*目標値については症例によって個別に定める (本文参照)

第1ステップ

A ビグアナイド薬<sup>114-128</sup>

- ・ 最少量から開始。eGFR<30ml/分/1.73m<sup>2</sup>では投与しない。年齢75歳以上では原則として新規の患者への投与は推奨しない。
- ・ 不定の消化器症状が出現することがある。
- ・ ヨード系造影剤使用時や全身手術時は投与を一時的に中止し(緊急の場合を除く)、施術後48時間は投与を再開しない。
- ・ 経口摂取が困難な患者や寝たきりなど、全身状態が悪い患者には投与しない。また、利尿作用を有する薬剤(利尿薬, SGLT2 阻害薬など)との併用時には特に脱水に対する注意が必要である<sup>129</sup>。

処方例) メトホルミン<sup>114-127</sup> (メトグルコ) 500mg 分2~1,500mg 分3

第2ステップ

B DPP-4 阻害薬<sup>105, 106, 130-140</sup>

- ・ 最少量から開始。
- ・ 特に高齢者や腎機能低下者ではスルホニル尿素薬との併用で低血糖を起こしやすいので注意。
- ・ スルホニル尿素薬服用患者に追加投与する際は、スルホニル尿素薬投与量を半減する。

一般名	シタグリブチン	ビルダグリブチン	アログリブチン	リナグリブチン	テネリグリブチン	アナグリブチン	サキサグリブチン	トレラグリブチン	オマリグリブチン	
商品名	ジャヌビア グラクティブ	エクア	ネシーナ	トラゼンタ	テネリア	スイニー	オングリザ	ザファテック	マリセブ	
通常量	腎機能障害なし/軽度	50mg	100mg	25mg	5mg	20mg	200mg	5mg	100mg 週に1回	25mg 週に1回
	腎機能障害中等度	25mg	50mg	12.5mg				50mg 週に1回		
	腎機能障害高度(eGFR<30)/末期腎不全	12.5mg		6.25mg				禁忌	12.5mg 週に1回	
大血管症エビデンス*	△		△	△			△		△	

\* △有効性は実証されていない。空欄 出版エビデンスなし。

第3ステップ

C スルホニル尿素(SU)薬<sup>86, 141, 142</sup> およびグリニド系薬<sup>143</sup>

- ・ 最少量から開始。腎機能低下や高齢では低血糖のリスクが高まる。
- ・ グリベンクラミド(オイグルコン・ダオニール)およびグリメピリドは特に高齢者(75歳以上)では低血糖を起こしやすい<sup>144, 145</sup>。
- ・ SU薬服用下で意識障害を伴う低血糖を起こした場合には、必ず入院可能な施設に紹介する。

処方例) グリクラジド<sup>143, 145-148</sup> (グリミクロン) 20mg 分1~80mg 分2

または

処方例) グリメピリド<sup>144, 146</sup> (アマリール) 0.5mg 分1~2mg 分2



- ・腎機能低下・高齢など低血糖を起こしやすい場合、グリクラジドまたはグリニド系薬（速効型インスリン分泌促進薬）の少量からの慎重投与を考慮。
- ・スルホニル尿素薬とグリニド系薬併用は不可。

処方例) レパグリニド<sup>143</sup> (シュアポスト) 0.75 mg～1.5 mg 分3(毎食直前)

#### D SGLT2 阻害薬<sup>107, 149-154</sup>

- ・最少量から開始。腎機能低下患者では、糸球体濾過率が低下しているため効果が減弱し、よい適応ではない。また、腎不全と透析例には使用しない。
- ・インスリンやSU薬などインスリン分泌促進薬と併用する場合には、低血糖に十分留意して、それらの用量を減じる。患者にも低血糖に関する教育を十分行うこと。
- ・75歳以上の高齢者あるいは65歳から74歳で老年症候群(サルコペニア、認知機能低下、ADL低下など)のある場合には慎重に投与する。
- ・脱水防止について患者への説明も含めて十分に対策を講じること。利尿薬の併用の場合には特に脱水に注意する。
- ・発熱・下痢・嘔吐などがあるときないしは食思不振で食事が十分摂れないような場合(シックデイ)には必ず休薬する。
- ・全身倦怠・悪心嘔吐・体重減少などを伴う場合には、血糖値が正常に近くてもケトアシドーシスの可能性があるため、血中ケトン体を確認すること。(糖質の摂取量が少ない場合にはケトアシドーシスが助長される)
- ・本剤投与後、薬疹を疑わせる紅斑などの皮膚症状が認められた場合には速やかに投与を中止し、皮膚科にコンサルトすること。また、必ず副作用報告を行うこと。
- ・尿路感染・性器感染については、適宜問診・検査を行って、発見に努めること。問診では質問紙の活用も推奨される。発見時には、泌尿器科、婦人科にコンサルトすること。

処方例) エンパグリフロジン<sup>151, 152</sup> (ジャディアンス) 10 mg～25 mg 分1

または

処方例) カナグリフロジン<sup>107</sup> (カナグル) 100 mg 分1

#### E $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬<sup>155, 156</sup>

- ・最少量から開始。
- ・低血糖発症時にはブドウ糖を投与する。

処方例) アカルボース<sup>155</sup> (グルコバイ) 150 mg～300 mg 分3(毎食直前)

#### F チアゾリジン薬<sup>157-162</sup> (ステップ3のオプション)

- ・体重増加・浮腫に注意して最少量から投与開始する[ピオグリタゾン(アクトス) 15 mg～30 mg 分1]。
- ・発癌リスク増加の可能性<sup>92-100</sup>があるので薬剤添付文書に基づいて説明し処方すること。
- ・メトホルミンとの併用により体重増加は軽減可能<sup>114</sup>。

##### ▶薬物開始・変更・増量にあたって

- ・食事・運動療法で数ヵ月以内に血糖コントロール改善傾向がなければ薬物療法を開始する。
- ・コントロール不良の要因を追究する(悪性腫瘍や感染症の合併は特に要注意)。

- ・併用：単剤増量で目標とする血糖コントロールが得られなければ、漸次、作用機序の異なる薬剤を追加する。特にHbA1c 9.0%以上が持続するならインスリン治療導入<sup>163</sup>を積極的に考慮する(前図参照)。

### ●低血糖とシックデイ

- ▶ 低血糖(血糖値 60~70 mg/dl 以下または血糖値 70~90 mg/dl でも典型的な低血糖症状あり)が頻繁に出現するようなら薬剤を逆順に減量する。単独で重症低血糖の原因となりうるのは特にSU薬とインスリンである。
- ▶ 第三者の助けが必要な低血糖が一度でも起こったら、ただちに連絡するよう指示しておく。もしそうしたことが起こったらできるだけ速やかに来院してもらい、状況(血糖自己測定していれば血糖値、症状など)を把握して血糖降下作用のある薬剤の減量を指示する。
- ▶ シックデイとは治療中に発熱、嘔吐などで食欲が低下したり摂食量が減少したりする場合のこと。血糖降下作用のある薬剤を使用中にこのようなことが起こった場合は、必ずかかりつけ医に連絡するよう、普段から指示しておく。必要に応じ専門医へ紹介する。また、インスリン治療中の場合は自己判断でインスリン注射を中止しないよう指導しておく。

## [2] 糖尿病腎症

- ▶ 厳格な血糖<sup>86, 164</sup>・血圧<sup>165</sup>コントロールは腎障害の発症進展阻止、軽症腎障害の寛解に有効。血圧が正常であっても糖尿病腎症を合併する場合はアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)またはアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)投与により腎保護を図る(両者併用は効果なく、高K血症などのリスクが増加する<sup>166, 167</sup>。また、両者ともアリスキレン(ラジレス)との併用は避ける<sup>168</sup>)。
- ▶ 両者とも投与後はeGFRとKを2週間~1ヵ月以内に測定し、その後もフォローをする。eGFRが前値の30%以上低下した場合や、Kが5.5mEq/l以上に上昇した場合は薬剤を減量または中止する<sup>E</sup>。

ACEI(註：保険適用外)

処方例) エナラプリル<sup>169-172</sup>(レニベース) 5mg~10mg 分1

ARB(註：血圧正常では保険適用外)

処方例) イルベサルタン<sup>173, 174</sup>(アバプロ・イルベタン) 50mg~200mg 分1

または

処方例) ロサルタン<sup>175, 176</sup>(ニューロタン) 50mg~100mg 分1

- ▶ 中等度以上の腎症(血清クレアチニン約1.5 mg/dl以上)に対しては塩分制限(8g以下)<sup>177, 178</sup>、K制限(2g以下)、蛋白制限食(体重1kgあたりの蛋白摂取量0.8~1.0g)。重労働を避ける指導。

## [3] 糖尿病網膜症

- ▶ 眼科医との密接な連携が不可欠。全く正常でも定期的(少なくとも年1回)な精査が必要。
- ▶ 厳格な血糖<sup>86, 164</sup>・血圧<sup>179</sup>コントロールは特に網膜症発症・進行予防、軽症網膜症の改善に有効。

## [4] 糖尿病神経障害

血糖コントロールに加え、対症療法として神経障害治療薬、抗うつ薬、抗てんかん薬の単独または併用投与<sup>180-182</sup>が有用である。いずれも最少量から投与開始する。

## ▶ 神経障害治療薬

処方例) プレガバリン(リリカ) 150mg～600mg 分2

- ・ 有痛性末梢神経障害に有効.

## ▶ 抗うつ薬

処方例) デュロキセチン(サインバルタ) 20mg～60mg 分1

処方例) アミトリプチリン\*(トリプタノール) 10mg～150mg 分1 眠前

\*投与開始前に心電図で QTc 延長がないことを確認.

## ▶ 抗てんかん薬

処方例) バルプロ酸(デパケン) 400mg～1,200mg 分2～3

(註: 保険適用外)

処方例) カルバマゼピン(テグレトール) 200mg～800mg 分1～2

(註: 保険適用外)

## [5] 血圧

130～140/80～90mmHgであれば3～6ヵ月間生活習慣改善と減塩(原則として6g/日以下)指導をする. コンスタントに130/80mmHg以下に到達しなければ降圧薬による治療を開始する. 140/90mmHg以上であれば生活習慣改善と同時に降圧薬による治療を開始する. 収縮期圧120mmHgにまで低下させる意義は未確立<sup>183, 184</sup>. また, 高齢者では明確なエビデンスがなく, 起立性低血圧や立ちくらみなどの所見と自覚症状に注意して過度の降圧を避ける.

## 第1 選択薬

▶ ACEI<sup>185, 186</sup> または ARB

- ・ 両者とも投与後はeGFRとKを2週間～1ヵ月以内に測定し, その後もフォローをする. eGFRが前値の30%以上低下した場合や, Kが5.5mEq/l以上に上昇した場合は薬剤を減量または中止する<sup>E</sup>.
- ・ 両者併用は効果なく, 高K血症などのリスクが増加する<sup>166, 167, 187</sup>.
- ・ 両者ともアリスキレン(ラジレス)との併用は避ける<sup>168</sup>.

## ACEI

処方例) エナラプリル<sup>172</sup>(レニベース) 5mg～10mg 分1

## ARB

処方例) ロサルタン<sup>175, 176, 188</sup>(ニューロタン) 50mg～100mg 分1

## ▶ 冠動脈疾患合併の場合はβ遮断薬も投与.

- ・ 低血糖症状隠蔽に注意.

処方例) メトプロロール<sup>189</sup>(セロケン・ロプレソール) 60mg～120mg 分3

**第2 選択薬(追加薬)**

- ▶ サイアザイド<sup>190</sup>系類似利尿薬：少量
- ・ eGFR<30の場合にはループ利尿薬を投与.

処方例) インダパミド<sup>165</sup>(テナキシル・ナトリックス) 0.5mg~1mg 分1

- ▶ 持続型ジヒドロピリジン系 Ca拮抗薬

処方例) アムロジピン<sup>190,191</sup>(アムロジン・ノルバスク) 2.5mg~5mg 分1

**[6] 脂質**

- ▶ 高LDL-コレステロール血症：生活習慣改善により数ヵ月間で目標値に到達しなければ第1 選択薬としてスタチン系薬剤(HMG-CoA 還元酵素阻害薬)を投与する。スタチン単独で管理目標値<sup>192</sup>を達成できない場合やスタチンを用いることができない症例では、エゼチミブ<sup>193-197</sup>やレジン<sup>198</sup>を併用または単独で使用する。

処方例) シンバスタチン<sup>198-200</sup>(リポバス) 5mg~20mg 分1夕食後

- ▶ 高中性脂肪血症：生活習慣改善によっても400 mg/dl以上が持続するなら膝炎予防のために第1 選択薬としてフィブラート系薬剤<sup>201</sup>を投与(大血管症予防のエビデンスは乏しい<sup>202-204</sup>)。ただし、スタチンとの併用は横紋筋融解症のリスクを高めるので原則禁忌である(併用意義も認められていない<sup>205</sup>)。この場合は多価不飽和脂肪酸製剤を考慮する。

## フィブラート系

- ・ 血清クレアチニン2.5 mg/dl以上では禁忌。

処方例) フェノフィブラート(トライコア・リピディル) 106.6mg~160mg 分1

多価不飽和脂肪酸<sup>206-208</sup>

処方例) イコサペント酸エチル<sup>209,210</sup>(エパデール) 1,800mg 分3

- ▶ 低HDL-コレステロール血症：生活習慣改善, 特に運動不足の解消と禁煙を指導する。

**5 専門医・拠点病院への紹介の適応とタイミング<sup>B</sup>**

- ・ 1型糖尿病・妊娠・2次性糖尿病
- ・ 糖尿病急性合併症の出現：糖尿病ケトアシドーシス(DKA), 高血糖・低血糖による意識障害, 中~重症感染症の合併
- ・ HbA1c 9.0%以上が2回以上または断続的に持続
- ・ 頻回低血糖などコントロール不安定
- ・ インスリン治療の導入時
- ・ 慢性合併症の詳細な評価・治療
- ・ 治療抵抗性の高血圧・脂質異常症・肥満の評価・治療
- ・ 悪性腫瘍の精査
- ・ 療養指導, フットケア(糖尿病療養指導士をはじめとするチーム指導体制が効果的である)
- ・ 教育入院

## 参考図書

- A. 日本糖尿病対策推進会議：糖尿病治療のエッセンス 2017. 文光堂, 2016.
- B. 日本糖尿病学会：糖尿病治療ガイド 2018-2019. 文光堂, 2018.
- C. 日本糖尿病学会：糖尿病診療ガイドライン 2016. 南江堂, 2016.
- D. 日本腎臓学会：エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018. 東京医学社, 2018.
- E. 日本高血圧学会：高血圧治療ガイドライン 2014. ライフサイエンス出版, 2014.
- F. 日本動脈硬化学会：動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版. 日本動脈硬化学会, 2017.

## 引用文献

1. Noto H, et al. A Cluster-randomized Trial to Improve the Quality of Diabetes Management: The Study for the Efficacy Assessment of the Standard Diabetes Manual (SEAS-DM). *J Diabetes Investig* 2016; 7: 539-543. ランダム化介入研究により, 本マニュアルが糖尿病診療の質を向上させることが示された.
2. Ellrodt G, et al. Evidence-based disease management. *JAMA* 1997; 278: 1687-1692.
3. Carey M, et al. The cycle of change: implementing best-evidence clinical practice. *Int J Qual Health Care* 2009; 21: 37-43.
4. Pimouguet C, et al. Effectiveness of disease-management programs for improving diabetes care: a meta-analysis. *CMAJ* 2011; 183: E115-127.
5. Disease Management of Association of America. DMAA Definition of Disease Management. <http://carecontinuum.org/> (DMAA: 米国疾患管理協会)
6. Tricco AC, et al. Effectiveness of quality improvement strategies on the management of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 2252-2261.
7. Harris SB, et al. Teleconferenced educational detailing: diabetes education for primary care physicians. *J Contin Educ Health Prof* 2005; 25: 87-97.
8. Glasgow RE, et al. A practical randomized trial to improve diabetes care. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 1167-1174.
9. Davidson MB. The case for "outsourcing" diabetes care. *Diabetes Care* 2003; 26: 1608-1612.
10. Davidson MB. More evidence to support "outsourcing" of diabetes care. *Diabetes Care* 2004; 27: 995.
11. Rachmani R, et al. Teaching patients to monitor their risk factors retards the progression of vascular complications in high-risk patients with Type 2 diabetes mellitus—a randomized prospective study. *Diabet Med* 2002; 19: 385-392.
12. Gary TL, et al. Meta-analysis of randomized educational and behavioral interventions in type 2 diabetes. *Diabetes Educ* 2003; 29: 488-501.
13. Warsi A, et al. Self-management education programs in chronic disease: a systematic review and methodological critique of the literature. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1641-1649.
14. Raji A, et al. A randomized trial comparing intensive and passive education in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1301-1304.
15. Trento M, et al. Group visits improve metabolic control in type 2 diabetes: a 2-year follow-up. *Diabetes Care* 2001; 24: 995-1000.
16. Renders CM, et al. Interventions to improve the management of diabetes in primary care, outpatient, and community settings: a systematic review. *Diabetes Care* 2001; 24: 1821-1833.
17. Dargis V, et al. Benefits of a multidisciplinary approach in the management of recurrent diabetic foot ulceration in Lithuania: a prospective study. *Diabetes Care* 1999; 22: 1428-1431.
18. Sadur CN, et al. Diabetes management in a health maintenance organization. Efficacy of care management using cluster visits. *Diabetes Care* 1999; 22: 2011-2017.
19. Peterson KA, et al. Improving Diabetes Care in Practice: findings from the TRANSLATE trial. *Diabetes Care* 2008; 31: 2238-2243.
20. Rothe U, et al. Evaluation of a diabetes management system based on practice guidelines, integrated care, and continuous quality management in a Federal State of Germany: a population-based approach to health care research. *Diabetes Care* 2008; 31: 863-868.
21. Canavan RJ, et al. Diabetes- and nondiabetes-related lower extremity amputation incidence before and after the introduction of better organized diabetes foot care: continuous longitudinal monitoring using a standard method. *Diabetes Care* 2008; 31: 459-463.
22. Krumholz HM, et al. Redefining quality-implications of recent clinical trials. *N Engl J Med* 2008; 358: 2537-2539.
23. Berger M, et al. Diabetes care and patient-oriented outcomes. *JAMA* 1999; 281: 1676-1678.
24. 日本糖尿病学会糖尿病診断基準に関する調査検討委員会. 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告 (国際標準化対応版). *糖尿病* 2012; 55: 485-504.
25. Kashiwagi A, et al. International clinical harmonization of glycated hemoglobin in Japan: From Japan Diabetes Society to National Glycohemoglobin Standardization Program values. *J Diabetes Invest* 2012; 3: 39-40. HbA1c (NGSP) 値は国際標準値. 2012年4月1日から日本でも HbA1c (NGSP) 値が使用されることとなった. 従来使用されてきた日本糖尿病学会の標準化による HbA1c (JDS) 値のほうが HbA1c (NGSP) 値より約 0.4% 低く表示される. 本マニュアルでは (NGSP) 表記は略.
26. Woodcock AJ, et al. Diabetes care from diagnosis: effects of training in patient-centred care on beliefs, attitudes and behaviour of primary care professionals. *Patient Educ Couns* 1999; 37: 65-79.
27. Hayashino Y, et al. A cluster randomized trial on the effect of a multifaceted intervention improved the technical quality of diabetes care by primary care physicians: The Japan Diabetes Outcome Intervention Trial-2 (J-DOIT2). *Diabet Med* 2016; 33: 599-608.
28. 「糖尿病受診中断対策包括ガイド」作成ワーキンググループ. 糖尿病受診中断対策マニュアル. 2014.
29. Costanzo P, et al. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 2006-2020. 治療開始後の頸動脈エコーの予後判定値は認めない (メタアナリシス).
30. Lorenz MW, et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2012; 379: 2053-2062. 治療開始後の頸動脈エコーの予後判定値は不明.
31. Den Ruijter HM, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 308: 796-803. 頸動脈狭窄症診断についての頸動脈エコーの付加価値は稀少.
32. 福井次矢 ほか. ハイテク医療の中で の 身体診察. 日内会誌 1997; 86: 83-102. 頸動脈狭窄症診断の感度 36%, 特異度 98%.
33. van Baal J, et al. Mortality associated with acute charcot foot and neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care* 2010; 33: 1086-1089.
34. Iversen MM, et al. History of Foot Ulcer Increases Mortality Among Individuals With Diabetes: Ten-year follow-up of the Nord-Trøndelag Health Study, Norway. *Diabetes Care* 2009; 32: 2193-2199.
35. Boulton AJ, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes Care* 2008; 31: 1679-1685.
36. 糖尿病性腎症合同委員会. 2013. 主要変更点: CKD 重症度分類の組み入れ, 3期 A・B の廃止, GFR 30 ml/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満はすべて腎不全.
37. Kanji JN, et al. Does this patient with diabetes have large fiber peripheral neuropathy? *JAMA* 2010; 303: 1526-1532.
38. Dros J, et al. Accuracy of monofilament testing to diagnose peripheral neuropathy: a systematic review. *Ann Fam Med* 2009; 7: 555-558.
39. Perkins BA, et al. Prediction of Incident Diabetic Neuropathy Using the Monofilament Exam: A 4-year Prospective Study. *Diabetes Care* 2010; 33: 1549-1554.
40. Ueki K, et al. Effect of Intensified Multifactorial Intervention on Cardiovascular Outcomes and Mortality in Patients with Type 2 Diabetes in J-DOIT3, a Multicenter, Randomized, Parallel-Group Trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 951-964. 2型糖尿病における血糖・血圧・脂質に対する強化療法 (目標 HbA1c 6.2% 未満, 血圧 120/75 mmHg 未満, LDL-コレステロール 80 mg/dl [(冠動脈疾患の既往がない場合)]) と本マニュアル推奨の標準治療では, 8.5年 (中央値) の追跡期間で主要評価項目 (心筋梗塞・冠動脈血行再建術・脳卒中・脳血管血行再建術・死亡) に統計学的有意差はなかった.
41. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41: S55-S64.
42. Seaquist ER, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013; 36: 1384-1395.
43. Raz I, et al. Personalized management of hyperglycemia in

- type 2 diabetes: reflections from a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care* 2013; 36: 1779-1788.
44. Riddle MC, Karl DM. Individualizing targets and tactics for high-risk patients with type 2 diabetes: practical lessons from ACCORD and other cardiovascular trials. *Diabetes Care* 2012; 35: 2100-2107.
  45. Kirkman MS, et al. Diabetes in older adults. *Diabetes Care* 2012; 35: 2650-2664.
  46. Lipska KJ, et al. National trends in US hospital admissions for hyperglycemia and hypoglycemia among Medicare beneficiaries, 1999 to 2011. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1116-1124.
  47. Tseng CL, et al. Assessing potential glycemic overtreatment in persons at hypoglycemic risk. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 259-268.
  48. Norris SL, et al. Long-term effectiveness of lifestyle and behavioral weight loss interventions in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Am J Med* 2004; 117: 762-774.
  49. Klein S, et al. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Diabetes Care* 2004; 27: 2067-2073.
  50. Wing RR, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 1481-1486.
  51. Ray KK, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373: 1765-1772.
  52. Hemmingsen B, et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2011; 343: d6898.
  53. Boussageon R, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011; 343: d4169.
  54. Nathan DM, et al. Relationship of glycated albumin to blood glucose and HbA1c values and to retinopathy, nephropathy, and cardiovascular outcomes in the DCCT/EDIC study. *Diabetes* 2014; 63: 282-290.
  55. Selvin E, et al. Fructosamine and glycated albumin for risk stratification and prediction of incident diabetes and microvascular complications: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 279-288.
  56. Sone H, et al. Comparison of various lipid variables as predictors of coronary heart disease in Japanese men and women with type 2 diabetes: subanalysis of the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2012; 35: 1150-1157.
  57. Eliasson B, et al. Clinical usefulness of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in type 2 diabetes: a report from the Swedish National Diabetes Register. *Diabetes Care* 2011; 34: 2095-2100.
  58. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019; 42: S1-S193.
  59. Moreno G, et al. Guidelines abstracted from the American Geriatrics Society Guidelines for Improving the Care of Older Adults with Diabetes Mellitus: 2013 update. *Journal of the American Geriatrics Society* 2013; 61: 2020-2026.
  60. Goto A, et al. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ* 2013; 347: f4533.
  61. Tsujimoto T, et al. Vital Signs, QT Prolongation, and Newly Diagnosed Cardiovascular Disease during Severe Hypoglycemia in Type 1 and Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care* Published online before print August 12, 2013.
  62. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study G. Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-2559.
  63. Chow E, et al. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes* 2014; 63: 1738-1747.
  64. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 874-886.
  65. UK Prospective Diabetes Study 7: response of fasting plasma glucose to diet therapy in newly presenting type II diabetic patients, UKPDS Group. *Metabolism* 1990; 39: 905-912.
  66. Turner RC, et al. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999; 281: 2005-2012.
  67. Pastors JG, et al. The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. *Diabetes Care* 2002; 25: 608-613.
  68. Jakubowicz D, et al. Fasting until noon triggers increased postprandial hyperglycemia and impaired insulin response after lunch and dinner in individuals with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2015; 38: 1820-1826.
  69. Balducci S, et al. Is a long-term aerobic plus resistance training program feasible for and effective on metabolic profiles in type 2 diabetic patients? *Diabetes Care* 2004; 27: 841-842.
  70. Boule NG, et al. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001; 286: 1218-1227.
  71. Thomas DE, et al. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD002968.
  72. Sigal RJ, Kenny GP. Combined aerobic and resistance exercise for patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2010; 304: 2298-2299.
  73. Church TS, et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 2253-2262.
  74. Sone H, et al. Leisure-time physical activity is a significant predictor of stroke and total mortality in Japanese patients with type 2 diabetes: analysis from the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *Diabetologia* 2013; 56: 1021-1030.
  75. Schwingshackl L, et al. Impact of different training modalities on glycaemic control and blood lipids in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia* 2014; 57: 1789-1797.
  76. Haire-Joshu D, et al. Smoking and diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1887-1898.
  77. Pi-Sunyer X, et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care* 2007; 30: 1374-1383.
  78. Rejeski WJ, et al. Lifestyle change and mobility in obese adults with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 366: 1209-1217.
  79. Malone JM, et al. Prevention of amputation by diabetic education. *Am J Surg* 1989; 158: 520-523; discussion 523-524.
  80. Darre L, et al. Efficacy of periodontal treatment on glycaemic control in diabetic patients: A meta-analysis of interventional studies. *Diabetes Metab* 2008; 34: 497-506.
  81. Jansen JP. Self-monitoring of glucose in type 2 diabetes mellitus: a Bayesian meta-analysis of direct and indirect comparisons. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 671-681.
  82. Colquhoun AJ, et al. Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions in people with diabetes. *Epidemiol Infect* 1997; 119: 335-341.
  83. Looijmans-Van den Akker I, et al. Clinical effectiveness of first and repeat influenza vaccination in adult and elderly diabetic patients. *Diabetes Care* 2006; 29: 1771-1776.
  84. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1997; 46: 1-24.
  85. Moberley SA, et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD000422.
  86. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837-853.
  87. Kahn SE, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427-2443.
  88. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes* 1995; 44: 1249-1258.
  89. American Diabetes A. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41: S73-S85.
  90. WHO. Pioglitazone. Long-term treatment associated with increased incidence of fractures in women. *WHO Pharmaceuticals Newsletter* 2007; 3: 5.
  91. Loke YK, et al. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180: 32-39.
  92. Piccinni C, et al. Assessing the association of pioglitazone use and bladder cancer through drug adverse event reporting. *Diabetes Care* 2011; 34: 1369-1371.
  93. Hillaire-Buys D, et al. Pioglitazone and bladder cancer. *Lancet* 2011; 378: 1543-1544.
  94. Actos. Product information as approved by the CHMP on 20 October 2011, pending endorsement by the European Commission (updated 20 December 2011). [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2011/07/WC500109185.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/07/WC500109185.pdf). 2011. European Medicines AgencyによるRCTのメタアナリシス HR 2.64(1.11-6.31).
  95. Neumann A, et al. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia* 2012; 55: 1953-1962.
  96. Mamtani R, et al. Association between longer therapy with thiazolidinediones and risk of bladder cancer: a cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2011; 104: 1411-1421.
  97. Zhu Z, et al. Increased risk of bladder cancer with pioglitazone therapy in patients with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 98: 159-163.
  98. Colmers IN, et al. Use of thiazolidinediones and the risk of bladder cancer among people with type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2012; 184: E675-683.
  99. Fujimoto K, et al. Possible link of pioglitazone with bladder cancer in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 99: e21-23.

100. Lewis JD, et al. Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer and Other Common Cancers in Persons With Diabetes. *JAMA* 2015; 314: 265–277. ビオグリタゾンと膀胱癌の関連性は認めなかったが、膀胱と前立腺癌のリスクが増加していた。
101. Fong DS, et al. Glitazone use associated with diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2009; 147: 583–586.
102. Idris I, et al. Association between thiazolidinedione treatment and risk of macular edema among patients with type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1005–1011.
103. Amori RE, et al. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 298: 194–206.
104. Tkac I, et al. Combined Analysis of Three Large Interventional Trials With Gliptins Indicates Increased Incidence of Acute Pancreatitis in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40: 284–286.
105. White WB, et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327–1335. プラセボ対照のランダム化試験で有意な大血管症の2次予防効果を認めなかった。
106. Scirica BM, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317–1326. プラセボ対照のランダム化試験で有意な大血管症の2次予防効果を認めなかった。
107. Neal B, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 2099. メトホルミンへの追加薬としてカナグリフロジンはプラセボと比較して大血管症/心血管疾患死を有意に低下させることが示唆された(大血管症高リスクの肥満者対象)が骨折と下肢切断が有意に増加した。
108. Udell JA, et al. Cardiovascular Outcomes and Risks After Initiation of a Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor: Results From the EASEL Population-Based Cohort Study (Evidence for Cardiovascular Outcomes With Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Real World). *Circulation* 2018; 137: 1450–1459.
109. Bodmer M, et al. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care* 2008; 31: 2086–2091.
110. Salpeter SR, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2594–2602.
111. Salpeter SR, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 4: CD002967.
112. Scale T, et al. Diabetes, metformin and lactic acidosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74: 191–196.
113. Lazarus B, et al. Association of Metformin Use With Risk of Lactic Acidosis Across the Range of Kidney Function: A Community-Based Cohort Study. *JAMA Intern Med* 2018; 178: 903–910. 2コホートにおいて、メトホルミンはeGFR $\geq$ 30であれば乳酸アシドーシスの有意なリスク増加とは関連していないことが認められた。
114. Strowig SM, et al. Improved glycemic control without weight gain using triple therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1577–1583.
115. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 854–865.
116. Rosenstock J, et al. Efficacy and safety of acarbose in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 2050–2055.
117. Inzucchi SE, et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1998; 338: 867–872.
118. Horton ES, et al. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1660–1665.
119. Rao AD, et al. Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality?: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 2008; 31: 1672–1678. ビグアナイド薬とスルホニル尿素薬の併用による大血管症リスクの増大は実証されていない。
120. Saenz A, et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD002966.
121. Selvin E, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2070–2080.
122. Roussel R, et al. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1892–1899. 動脈硬化性疾患の既往のある約2万人の2型糖尿病患者(日本人約1,600人を含む)においてメトホルミン服用者の死亡リスクは有意に低かった。
123. Hong J et al. Effects of Metformin Versus Glipizide on Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. *Diabetes Care* 2012; 36: 1304–1311.
124. Roumie CL, et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 157: 601–610.
125. Berkowitz SA, et al. Initial choice of oral glucose-lowering medication for diabetes mellitus: a patient-centered comparative effectiveness study. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1955–1962.
126. Bennett WL, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011; 154: 602–613.
127. Tanabe M, et al. Reduced vascular events in type 2 diabetes by biguanide relative to sulfonylurea: study in a Japanese Hospital Database. *BMC Endocr Disord* 2015; 15: 49. SU薬と比較しビグアナイド薬は大血管症の一次・二次予防において有意に抑制することが示唆された(日本人対象の観察研究)
128. Maruthur NM, et al. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016; 164: 740–751.
129. ビグアナイド薬の適正使用に関する委員会. ビグアナイド薬の適正使用に関するRecommendation. 2014.
130. Gross JL, et al. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011; 154: 672–679.
131. Green JB, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232–242. プラセボ対照のランダム化試験で有意な大血管症の2次予防効果を認めなかった。
132. Amate J, et al. Effectiveness and safety of glimepiride and iDPP4, associated with metformin in second line pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2015; 69: 292–304. 短期介入研究のメタアナリシス: SU薬のほう血糖降下作用が有意に大きい低血糖リスクも高い。
133. Morgan CL, et al. Combination therapy with metformin plus sulphonylureas versus metformin plus DPP-4 inhibitors: association with major adverse cardiovascular events and all-cause mortality. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 977–983. メトホルミンとDPP-4阻害薬の併用はSU薬との併用と比較して全死亡リスク・大血管症リスクとも有意に低い可能性が示唆された。注:製薬企業社員が著者に含まれているため割り引いて解釈する必要がある。
134. Ou SM, et al. Effects on Clinical Outcomes of Adding Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors Versus Sulfonylureas to Metformin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med* 2015; 163: 663–672.
135. Zhou JB, et al. The benefits and risks of DPP4-inhibitors vs. sulfonylureas for patients with type 2 diabetes: accumulated evidence from randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2016; 70: 132–141.
136. Bain S, et al. Cardiovascular events and all-cause mortality associated with sulphonylureas compared with other antihyperglycaemic drugs: A Bayesian meta-analysis of survival data. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 329–335.
137. Gantz I, et al. A randomized, placebo-controlled study of the cardiovascular safety of the once-weekly DPP-4 inhibitor omarigliptin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular diabetology* 2017; 16: 112. ランダム化比較試験でプラセボと比較して大血管症リスクに有意差を認めなかった(試験途中で製造会社の事業上の理由でFDA承認申請中止となったため96週で早期中止)。
138. Rosenstock J, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 321: 69–79. 心腎疾患ハイリスク患者対象のランダム化試験(プラセボ対照)において有意差を認めなかった。
139. O'Brien MJ, et al. Association of Second-line Antidiabetic Medications With Cardiovascular Events Among Insured Adults With Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open* 2018; 1: e186125.
140. Vashisht R, et al. Association of Hemoglobin A1c Levels With Use of Sulfonylureas, Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors, and Thiazolidinediones in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Metformin: Analysis From the Observational Health Data Sciences and Informatics Initiative. *JAMA Netw Open* 2018; 1: e181755.
141. Stratton IM, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405–412. スルホニル尿素薬による冠動脈疾患減少が示唆された。
142. Holman RR, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–1589. スルホニル尿素薬による冠動脈疾患減少が示唆された。
143. Schramm TK, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011; 32: 1900–1908. グリクラジドとレバグリニドの死亡率低下効果はメトホルミンと同等であった(1次・2次予防とも)。
144. Holstein A, et al. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17: 467–473.
145. Gangji AS, et al. A systematic review and meta-analysis of

- hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care* 2007; 30: 389–394.
146. Zeller M, et al. Impact of type of preadmission sulfonylureas on mortality and cardiovascular outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4993–5002.
  147. Monami M, et al. Are sulphonylureas all the same? A cohort study on cardiovascular and cancer-related mortality. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23: 479–484.
  148. Simpson SH, et al. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 43–51. グリベンクラミドと比較して全死亡率が有意に低いことが示唆された。
  149. Zelniker TA, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393: 31–39. SGLT2 阻害薬は心血管疾患に対し有意な二次予防効果を認めるが一次予防効果には有意差を認めなかった(メタアナリシス)。
  150. Wiviott SD, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347–357. ランダム化比較試験においてダパグリフロジンはプラセボと比較して心血管イベント抑制効果に有意差を認めなかった。心血管死・心不全入院(複合エンドポイント)は有意に低下することが示唆された。
  151. Zinman B, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–2128. メトホルミンへの追加薬としてエンパグリフロジンはプラセボと比較して大血管症/心血管疾患死/全死亡を有意に低下させた(肥満者対象の2次予防)。
  152. Kaku K, et al. Empagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Asian Patients With Type 2 Diabetes and Established Cardiovascular Disease- Results From EMPA-REG OUTCOME (R). *Circ J* 2017; 81: 227–334. EMPA-REG OUTCOME スタディのサブグループ解析にて、アジア人でも大血管症/心血管疾患死の有意なリスク低下を認めた。
  153. Kosiborod M, et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation* 2017; 136: 249–259. 約30万人対象の観察研究において、SGLT2 阻害薬使用は他経口血糖降下薬と比較して心不全入院・総死亡リスクの有意な低下と関連していた。
  154. SGLT2 阻害薬の適正使用に関する委員会. SGLT2 阻害薬の適正使用に関するRecommendation. 2016.
  155. Hanefeld M, et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004; 25: 10–16. 未公開データを含むメタ解析(エビデンスレベルなし)。
  156. Van de Laar FA, et al. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD003639. 合併症予防や予後改善の効果は不詳(メタアナリシス)。
  157. Yoshii H, et al. Effects of pioglitazone on macrovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus at high risk of stroke: the PROFIT-J study. *J Atheroscler Thromb* 2014; 21: 563–573. 日本人約600人を対象としたピオグリタゾン投与有無の無作為化比較試験。大血管症予防効果は認めなかった。
  158. Kaku K, et al. Long-term effects of pioglitazone in Japanese patients with type 2 diabetes without a recent history of macrovascular morbidity. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2925–2932. 日本人約600人を対象としたピオグリタゾン投与有無の無作為化比較試験。大血管症予防効果は認めなかった。
  159. Dormandy JA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279–1289. 大血管症再発予防効果を認めなかった(一次エンドポイント)。
  160. Lincoff AM, et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007; 298: 1180–1188. 未公開データを含むメタ解析(エビデンスレベルなし)。
  161. Richter B, et al. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD006060. 大血管症抑制効果の可能性が示唆されているが実証はされていない。
  162. Vaccaro O, et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 887–897. SU薬と比較したRCTで心血管イベントに有意差がなかった。
  163. Weng J, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet* 2008; 371: 1753–1760. 早期インスリン治療開始によりβ細胞機能が保持されることが示唆された。
  164. Ohkubo Y, 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.
  165. Patel A, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829–840.
  166. Yusuf S, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–1559.
  167. Makani H, et al. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2013; 346: f360. ACEIとARBの併用により全死亡率の低下は認めず、高K血症・低血圧・腎不全のリスクが有意に増加した(メタアナリシス)。
  168. Parving HH, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 2204–2213.
  169. Sano T, et al. Effects of long-term enalapril treatment on persistent microalbuminuria in normotensive type 2 diabetic patients: results of a 4-year, prospective, randomized study. *Diabet Med* 1996; 13: 120–124.
  170. Ravid M, et al. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993; 118: 577–581.
  171. Ravid M, et al. Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 982–988.
  172. Sano T, et al. Effects of long-term enalapril treatment on persistent micro-albuminuria in well-controlled hypertensive and normotensive NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994; 17: 420–424.
  173. Parving HH, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870–878.
  174. Lewis EJ, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–860.
  175. Brenner BM, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–869.
  176. Chan JC, et al. Renin angiotensin aldosterone system blockade and renal disease in patients with type 2 diabetes. An Asian perspective from the RENAAL Study. *Diabetes Care* 2004; 27: 874–879.
  177. Kasiske BL, et al. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 954–961. 蛋白摂取量制限により腎機能悪化の進行がわずかに抑えられる。
  178. Pijs LT, et al. The effect of protein restriction on albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1445–1453.
  179. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317: 703–713.
  180. Gilron I, et al. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet*, 2009; 374: 1252–1261.
  181. Boyle J, et al. Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. *Diabetes Care* 2012; 35: 2451–2458.
  182. Griebeler ML, Morey-Vargas OL, Brito JP, et al. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: An umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 161: 639–649.
  183. Cushman WC, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575–1585.
  184. Cooper-DeHoff RM, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010; 304: 61–68.
  185. Wu HY, et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. *BMJ* 2013; 347: f6008.
  186. Cheng J, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 773–785.
  187. Fried LF, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 369: 1892–1903.
  188. Lindholm LH, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004–1010.
  189. Malmberg K, et al. Effects of metoprolol on mortality and late infarction in diabetics with suspected acute myocardial infarction. Retrospective data from two large studies. *Eur Heart J* 1989; 10: 423–428.



190. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-2997. 少量サイアザイド・ACEI・持続型ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬間で冠動脈疾患発症率・総死亡率に有意差はなかった(糖尿病患者サブグループ解析も含む)。また、少量サイアザイドの血清K、中性脂肪、尿酸値への影響はほとんどなかった。

191. Nakao K, et al. Role of diabetes and obesity in outcomes of the candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan (CASE-J) trial. *Hypertens Res* 2010; 33: 600-606.

192. Itoh H, et al. Intensive Treat-to-Target Statin Therapy in High-Risk Japanese Patients With Hypercholesterolemia and Diabetic Retinopathy: Report of a Randomized Study. *Diabetes Care* 2018; 41: 1275-1284. 網膜症を合併した日本人2型糖尿病患者では、LDL-Cの標準管理群(100-120 mg/dL)と強化管理群(<70 mg/dL)を比較した(RCT)結果、心血管疾患一次予防効果に有意差を認めなかった。

193. Cannon CP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387-2397.

194. Baigent C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181-2192.

195. Rossebo AB, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1343-1356.

196. Kastelein JJ, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358: 1431-1443.

197. Fleg JL, et al. Effect of statins alone versus statins plus ezetimibe on carotid atherosclerosis in type 2 diabetes: the SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 2198-2205.

198. Collins R, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-2016.

199. Pyorala K, et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997; 20: 614-620.

200. Naci H, et al. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; 6: 390-399.

201. Ooi TC, et al. Efficacy and safety of a new hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor, atorvastatin, in patients with combined hyperlipidemia: comparison with fenofibrate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1793-1799.

202. Rubins HB, et al. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). *Arch Intern Med* 2002; 162: 2597-2604.

203. Keech A, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849-1861.

204. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 2001; 357: 905-910.

205. Ginsberg HN, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563-1574.

206. Bowman L, et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018; 379: 1540-1550. 糖尿病患者対象のランダム化試験において、DHA/EPAはプラセボと比較して有意な心血管イベント抑制効果を認めなかった。

207. Aung T, et al. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks: Meta-analysis of 10 Trials Involving 77917 Individuals. *JAMA Cardiol* 2018; 3: 225-234. DHA/EPAによる心血管イベント抑制効果は認められなかった(メタアナリシス)。

208. Manson JE, et al. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 23-32. ランダム化比較試験でDHA/EPAによる心血管イベント抑制効果は認められなかった。

209. Mita T, et al. Eicosapentaenoic acid reduces the progression of carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2007; 191: 162-167. 2型糖尿病で動脈硬化抑制が示唆された(臨床アウトカムは評価対象外)。

210. Bhatt DL, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380: 11-22.

■利益相反に関して

日本糖尿病・生活習慣病ヒューマンデータ学会 糖尿病標準診療マニュアル作成委員会では、「糖尿病標準診療マニュアル(一般診療所・クリニック向け)」第15版作成にかかわった研究者と糖尿病および関連疾患に関する企業との間の経済的関係につき、下記の基準で各研究者より利益相反状況の申告を得た。

1. 報酬額(1つの企業・団体から年間100万円以上のもの)
2. 株式の利益(1つの企業から年間100万円以上、あるいは当該株式の5%以上保有)
3. 特許使用料(1つにつき年間100万円以上のもの)
4. 講演料(1つの企業・団体から年間合計50万円以上のもの)
5. 原稿料(1つの企業・団体から年間合計50万円以上のもの)
6. 研究費・助成金などの総額(1つの企業・団体から、医学系研究(共同研究、受託研究、治験など)に対して、申告者が実質的に用途を決定し得る研究契約金の総額が年間100万円以上のもの)
7. 奨学(奨励)寄付などの総額(1つの企業・団体から、申告者個人または申告者が所属する講座・分野または研究室に対して、申告者が実質的に用途を決定し得る寄附金の総額が年間100万円以上のもの)
8. 企業などが提供する寄付講座(実質的に用途を決定し得る寄附金の総額が年間100万円以上のもの)
9. 旅費、贈答品などの受領(1つの企業・団体から年間5万円以上のもの)

研究者はすべて、「糖尿病標準診療マニュアル(一般診療所・クリニック向け)」第15版の内容に関して、糖尿病および関連疾患の医療・医学の専門家あるいは専門医として、科学的および医学的公正さと妥当性を担保し、対象となる疾患の診療レベルの向上、対象患者の健康寿命の延伸・QOLの向上を旨として作成を行った。利益相反の扱いに関しては、日本内科学会および関連学会の「臨床研究の利益相反(COI)に関する共通指針」に従った。申告された企業名は下記の通りである(対象期間は2018年4月~2019年3月まで)。企業名は2019年3月現在の名称とした(五十音順)。なお、中立の立場にある出版社や団体は含まない。

氏名	利益相反開示項目				
	開示項目 1	開示項目 2	開示項目 3	開示項目 4	開示項目 5
	開示項目 6	開示項目 7	開示項目 8	開示項目 9	—
	該当なし	該当なし	該当なし	MSD株式会社、 ノボ ノルディスク ファーマ株式会社	該当なし
編集委員 野田 光彦 (委員長)	該当なし	アステラス製薬株式会社、アストラセネカ株式会社、MSD株式会社、協和発酵キリン株式会社、興和製薬株式会社、第一三共株式会社、大日本住友製薬株式会社、武田薬品工業株式会社、田辺三菱製薬株式会社、帝人ファーマ株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、ノボ ノルディスク ファーマ株式会社	該当なし	該当なし	—

氏名	利益相反開示項目					
	開示項目 1	開示項目 2	開示項目 3	開示項目 4	開示項目 5	
	開示項目 6	開示項目 7	開示項目 8	開示項目 9	—	
編集委員	能登 洋 (事務局)	該当なし	該当なし	該当なし	MSD 株式会社, サノフィ株式会社, 日本イーライリリー株式会社	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	—
	浅原 哲子	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	—
	曾根 博仁	該当なし	該当なし	該当なし	MSD 株式会社, ノバルティス ファーマ株式会社	該当なし
		アステラス製薬株式会社	MSD 株式会社, 小野薬品工業株式会社, 協和発酵キリン株式会社, 興和創業株式会社, 第一三共株式会社, 大正富山医薬品株式会社, 大日本住友製薬株式会社, 武田薬品工業株式会社, 帝人ファーマ株式会社, 日本ペーリンガーインゲルハイム株式会社	該当なし	該当なし	—
	辻本 哲郎	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	—
	中神 朋子	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	—
	西村 理明	該当なし	該当なし	該当なし	アステラス製薬株式会社, キッセイ薬品工業株式会社, サノフィ株式会社, 武田薬品工業株式会社, 日本イーライリリー株式会社, 日本ペーリンガーインゲルハイム株式会社, 日本メドトロニック株式会社, ノボノルディスクファーマ株式会社	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	—
	林野 泰明	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	—
	本田 律子	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	—
	松久 宗英	該当なし	該当なし	該当なし	アステラス製薬株式会社, サノフィ株式会社, 武田薬品工業株式会社, 田辺三菱製薬株式会社, 日本イーライリリー株式会社, ノバルティス ファーマ株式会社, ノボノルディスク ファーマ株式会社	該当なし
		株式会社徳島データサービス, シスメックス株式会社, 日本水産株式会社	アステラス製薬株式会社, 第一三共株式会社, 田辺三菱製薬株式会社, 日本ペーリンガーインゲルハイム株式会社	該当なし	該当なし	—
評価委員	相澤 徹	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	—
	田中 隆久	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	—
	吉岡 成人	該当なし	該当なし	該当なし	MSD株式会社, サノフィ株式会社, ノボノルディスクファーマ株式会社	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	—

「糖尿病標準診療マニュアル (一般診療所・クリニック向け)」第15版

■ 作 成

日本糖尿病・生活習慣病ヒューマンデータ学会 糖尿病標準診療マニュアル作成委員会

<委員長・編集委員>

野田 光彦 国際医療福祉大学市川病院 糖尿病・代謝・内分泌内科 病院教授

<委員会事務局・編集委員>

能登 洋 聖路加国際病院 内分泌代謝科 部長

<編集委員 (五十音順)>

- 浅原 哲子 国立病院機構京都医療センター 内分泌代謝高血圧研究部長
- 曾根 博仁 新潟大学大学院医歯学総合研究科 血液・内分泌・代謝内科学分野 教授
- 辻本 哲郎 国立国際医療研究センター病院 糖尿病内分泌代謝科
- 中神 朋子 東京女子医科大学 糖尿病センター 教授
- 西村 理明 東京慈恵会医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科医 准教授
- 林野 泰明 天理よろづ相談所病院 内分泌内科 部長
- 本田 律子 虎の門病院 健康管理センター 医長
- 松久 宗英 徳島大学 糖尿病臨床・研究開発センター センター長・教授

<評価委員 (五十音順)>

- 相澤 徹 慈泉会相澤病院 糖尿病センター 顧問
- 田中 隆久 田中内科 大宮糖尿病クリニック 院長
- 吉岡 成人 NTT 東日本札幌病院 病院長