2 糖尿病治療の目標と指針

Q 2-1 糖尿病治療の目標は？

【ステートメント】

- 糖尿病治療の目標は，高血糖に起因する代謝異常を改善することに加え，糖尿病に特徴的な合併症，および糖尿病に起こりやすい併発症の発症，増悪を防ぎ，健康人と変わらない生活の質（quality of life：QOL）を保ち，健康人と変わらない寿命を全うすることにある．

糖尿病はインスリン作用の不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝疾患群である．インスリン作用不足による代謝障害の程度が軽度であればほとんど症状は気づかれない．そのため長期間放置されることがある．しかし，血糖値が著しく高くなる代謝状態では口渇，多飲，多尿，体重減少がみられ，さらには急性合併症として意識障害から昏睡にいたり，効果的な治療が行われなければ死にいたることもある．代謝障害が軽度でも長く続けば特徴的な慢性合併症（網膜症，腎症，神経障害）を発症するリスクが高い．さらに，糖尿病では全身の動脈硬化症が促進され，これが心筋梗塞，脳梗塞，下肢の閉塞性動脈硬化症の原因となる．また，細菌感染に対する抵抗力の低下をもたらす．近年では，膵臓癌や肝臓癌などの悪性腫瘍の合併[1]，歯周疾患，骨折[2]や認知機能障害[3~5]リスクの増大など，多面的な併発しやすい疾患の存在が指摘されている．

糖尿病治療の目標は，これら糖尿病に特徴的な急性合併症と慢性合併症，および糖尿病に併発しやすい疾患の発症，増悪を防ぎ，健康者と変わらない QOL を保ち，健康者と変わらない寿命を全うすることである．

Q 2-2 糖尿病の基本的治療方針はどう考えるべきか？

【ステートメント】

- 基本的治療方針は，糖尿病の病型，病態，年齢，代謝障害や合併症の程度などにより異なる．
- インスリン依存状態，高血糖性の昏睡，妊娠時，全身管理が必要な外科手術，重篤な感染症，静脈栄養時などはインスリンの絶対的適応となる．また，著明な高血糖で経口血糖降下薬やGLP-1（glucagon-like peptide 1）受容体作動薬によっても目標の血糖コントロールが得られない場合ややせ形で栄養状態が低下している場合，ステロイド治療時などはインスリンの相対的適応となる．
- インスリン非依存状態においては，十分な食事療法，運動療法を2〜3ヵ月間行っても良好な血糖コントロールが得られない場合，経口血糖降下薬やGLP-1受容体作動薬により治療する．ただし，代謝障害の程度によっては最初から経口血糖降下薬やインスリンなどの薬物療法を，食事療法，運動療法に加えて開始する．
- 慢性疾患である糖尿病において，合併症の発症，増悪を防ぐには，継続的治療が必須であり，チーム医療による糖尿病教育は糖尿病治療の根幹を成すものである．

●基本的治療方針

インスリン依存状態（多くの1型糖尿病はこの状態にある．2型糖尿病でも代謝障害の著しいときはこの状態になりうる）では，直ちにインスリン治療を開始する．また，インスリン非依存状態でも，重篤な感染症，全身管理が必要な外科手術時，肝・腎などの合併症の程度によっては，インスリンによる治療を開始する．糖尿病患者の妊娠時や妊娠糖尿病においてはインスリン治療により厳格な血糖コントロールを目指すべきである．

その他のインスリン非依存状態においては，代謝障害がより高度であれば（随時血糖値250〜300 mg/dL程度またはそれ以上），最初から経口血糖降下薬やインスリン，あるいはGLP-1受容体作動薬による薬物療法を食事療法，運動療法に加えて開始する．

代謝障害が中等度以下の場合（随時血糖値250〜300 mg/dL程度またはそれ以下），まず，患者の病態を十分に把握して，適切な食事療法と運動療法を行う．この場合，生活習慣改善に向けて糖尿病教育を十分に行い，患者の治療への意識を高めることが大切である（詳細は後述）．

治療を2〜3ヵ月間程度続けても，なお，目標の血糖値を達成できない場合には，経口血糖降下薬またはインスリンやGLP-1受容体作動薬などを用いる（図1）．最近ではインスリン製剤や注射器材の進歩により，インスリン療法は，従来より患者に受け入れられやすくなってきている．薬物療法では投与量は少量から始め，必要に応じて徐々に増量する．体重の減量や生活習慣の改善により，代謝状態が改善し，薬物の投与量の減少〜中止が可能になることがある（経口血糖降下薬の使用に関しては「5．血糖降下薬による治療（インスリンを除く）」参照，インスリン療法に関しては「6．インスリンによる治療」参照）．

●継続的治療と糖尿病教育の重要性

糖尿病は複雑な慢性疾患であり，急性また慢性合併症は患者のQOLを低下させ，予後を悪

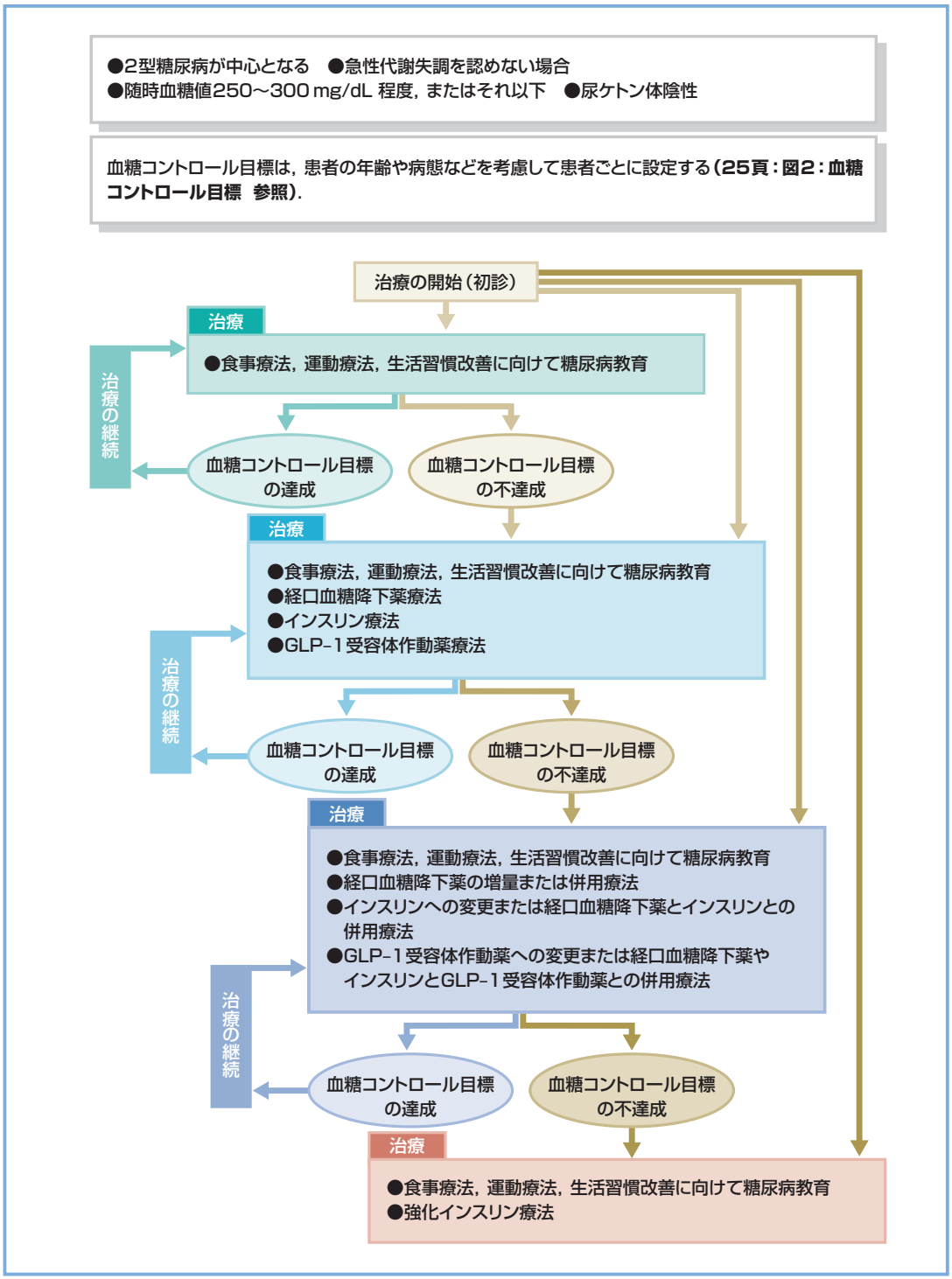


図1　2型糖尿病：インスリン非依存状態の治療

急性代謝失調を認めない（随時血糖値 250～300mg/dL 程度またはそれ以下で尿ケトン体陰性）場合の治療方針を示す．血糖コントロール目標は HbA1c 7.0%未満とするが，患者の病態や年齢などを考慮して個々に設定する．詳細については，Q2-3 および「3. 食事療法」「4. 運動療法」「5. 血糖降下薬による治療（インスリンを除く）」「6. インスリンによる治療」参照．

GLP-1：glucagon-like peptide 1

化させる．それらの予防，治療のためには，患者の自己管理によって生活習慣を適正に保つよう努力することが求められる．また，薬物療法を行っている場合には，これを適切に行うことが重要である．これらの目標を達成するためには，チーム医療を立ち上げることが望ましく，糖尿病患者はその医療チームのもとで自己管理を徹底して治療を継続すべきである．この医療チームには，糖尿病に関する十分な知識を有し，糖尿病患者に対する教育的，心理的配慮にたけた糖尿病療養指導士や看護師，管理栄養士，薬剤師，臨床検査技師，理学療法士などの参加が期待され，それとともに，必要に応じ眼科医，腎臓内科医，循環器科医，神経内科医，産科医，歯科医など，他分野の専門家や，他の職種にある者の協力が求められる．この包括的チームを主治医が主導する．

2005 年 2 月には各都道府県における糖尿病対策推進会議（日本医師会，日本糖尿病学会，日本糖尿病協会などが糖尿病の発症予防，標準的な治療の普及などを目指して共同して設立した会議）も設立・整備された．2015 年に発足した「日本健康会議」では 2017 年に，2020 年の数値目標を入れた「健康なまち・職場づくり宣言 2020」を取りまとめ，そのなかで「かかりつけ医等と連携して生活習慣病の重症化予防に取り組む自治体 800 市町村，広域連合を 24 団体以上とする．その際，糖尿病対策推進会議等の活用を図る．」と宣言された．これにより，具体的に糖尿病性腎症重症化予防プログラムが動き出すこととなった．

これらを有効に利用し，糖尿病のチーム医療を地域におけるレベルで実現することが重要である．初期，安定期の糖尿病治療を担う小規模の医療機関の場合，主治医は糖尿病に精通する看護師とともに糖尿病教育の実施を企画し，眼科医など他分野の専門家と緊密な連携を保持して最善の糖尿病医療を目指すべきである．血糖コントロールの悪化，合併症の進行，急性代謝失調発症時などには専門治療を担う医療機関との連携が欠かせない．すべての糖尿病患者が診断時に，また，治療の経過中に，糖尿病に関する知識を広く学んでいくことは，糖尿病治療の基本を成すものである．また，よい治療成果を得るには家族の協力も大切である．

Q 2-3 血糖コントロールの目標はどう設定すべきか？

【ステートメント】

- **血糖コントロールの目標は，可能な限り正常な代謝状態を目指すべきであり，治療開始後早期に良好な血糖コントロールを達成し，その状態を維持することができれば，長期予後の改善が期待できる[6]．**

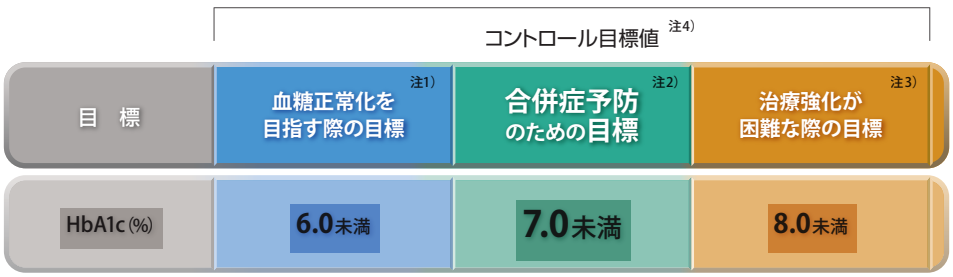
細小血管症を抑制するためには空腹時血糖値および HbA1c（過去 1，2 ヵ月間の平均血糖値を反映する）の是正が重要であり，大血管症を抑制するためにはさらに食後高血糖の是正も必要である[7,8]．ただし，血糖コントロールの急激な是正あるいは厳格過ぎる血糖コントロールは，ときに重篤な低血糖，細小血管症の増悪，突然死などを起こしうるので[9]，血糖コントロールの目標は，年齢，罹病期間，合併症の状態，低血糖のリスクならびにサポート体制などを考慮して，個別に設定すべきである（図 2）．すなわち，若年者，罹病期間が短い，併存疾患や血管症がない，低血糖のリスクが低い，サポート体制が整っている場合はより厳格な

管理を目指すこととなる．逆に，高齢者，罹病期間が長い，重篤な併存疾患や血管症がある，低血糖のリスクが高い，サポート体制が整っていない場合は，管理をより寛容なものとする．この考え方は，アメリカ糖尿病学会（American Diabetes Association：ADA）やヨーロッパ糖尿病学会（European Association for the Study of Diabetes：EASD）が提唱する「Patient-Centered Approach」の考え[a]にも一致している（図 3）．

多くの患者には細小血管症予防の観点から HbA1c の目標値を 7.0％未満とする．また，適切な食事療法や運動療法だけで達成可能な場合や薬物療法中であっても低血糖などの副作用がなく達成可能であれば 6.0％未満を，逆に低血糖などの副作用やその他の理由で治療の強化が難しい場合には 8.0％未満を目標とする．

Kumamoto study において HbA1c 6.9％未満であれば細小血管症の出現する可能性が少ないことが報告[10]されている．Kumamoto study が少数例での検討であることや諸外国における目標値も考慮して[b]，HbA1c 7.0％未満を合併症予防のための目標値とした．対応する血糖値としては，空腹時血糖値 130 mg/dL 未満，食後 2 時間血糖値 180 mg/dL 未満をおおよその目安とする．これらは Kumamoto study の結果に加え，伊藤ら[11]，本田ら[12]による HbA1c と空腹時血糖値との関係から決定した．また，伊藤らによる，空腹時血糖値 126 mg/dL 以上で網膜症の罹患率や有病率が有意に上昇するとの成績[13]にもおおよそ符合した値となっている．

HbA1c 7.0％未満に加え，HbA1c 6.0％未満ならびに 8.0％未満という数値も日常診療において血糖コントロールの目安として意識すべき数値となる．HbA1c 6.0％という数値は血糖値の正常化を目指すという観点から目標とすべき数値であり，空腹時血糖値 110 mg/dL に対応す



治療目標は年齢，罹病期間，臓器障害，低血糖の危険性，サポート体制などを考慮して個別に設定する．

注1）適切な食事療法や運動療法だけで達成可能な場合，または薬物療法中でも低血糖などの副作用なく達成可能な場合の目標とする．
注2）合併症予防の観点からHbA1c の目標値を 7% 未満とする. 対応する血糖値としては，空腹時血糖値130mg/dL未満, 食後2時間血糖値180mg/dL未満をおおよその目安とする.
注3）低血糖などの副作用，その他の理由で治療の強化が難しい場合の目標とする.
注4）いずれも成人に対しての目標値であり，また妊娠例は除くものとする.

図 2　血糖コントロール目標
（65 歳以上の高齢者については 324 ページ参照）

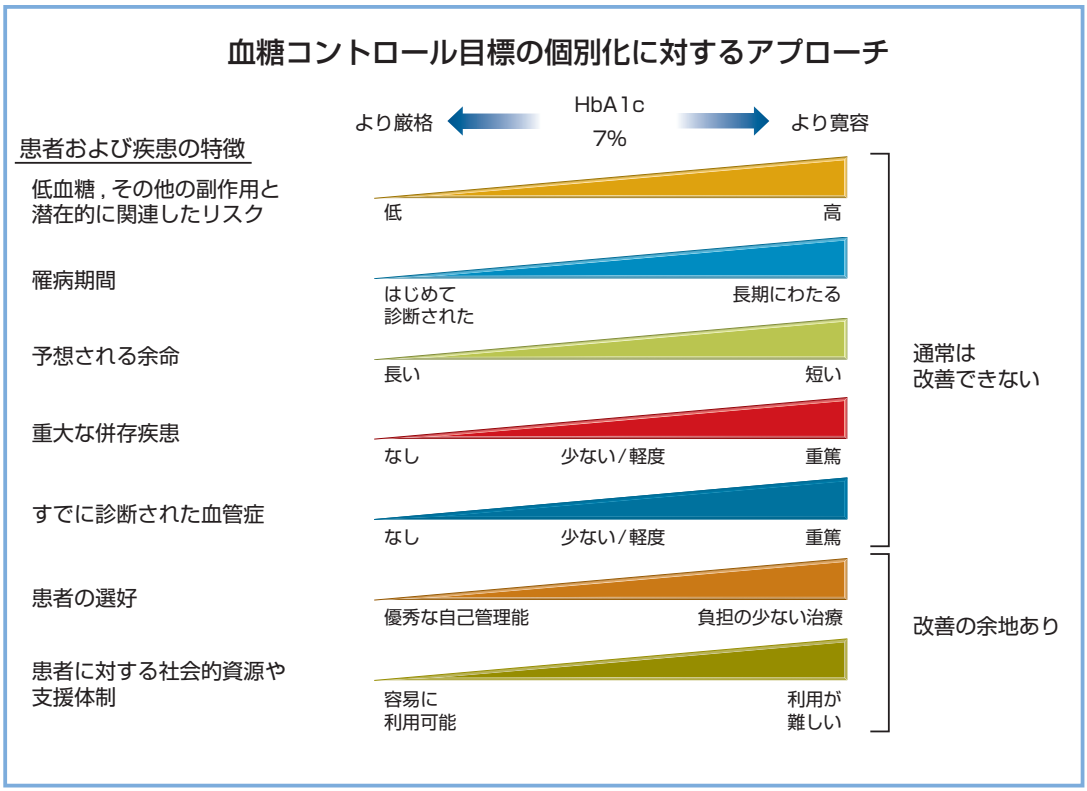


図３　アメリカ糖尿病学会（ADA）/ヨーロッパ糖尿病学会（EASD）の共同声明による２型糖尿病への個別化した高血糖コントロールへのアプローチ「Patient-Centered Approach」
（American Diabetes Association：Diabetes Care 42 (Suppl 1)：S61-S70, 2019 [a] より改変引用）

る．罹病期間の短い，心血管系に異常のない若年者などにおいて目標となる数値である．実際，糖尿病罹病歴の短い患者を対象としたUKPDSでは，HbA1c 6.0％程度までは，細小血管症・大血管症ともに発症リスクが低下している[7]．

一方，HbA1c 8.0％は低血糖その他の理由で治療の強化が難しい場合においても最低限達成が望ましい目標値であり，この数値以上が続いていれば，治療の変更を考慮することが必要である．治療変更後は約2〜3ヵ月経過を観察し，改善がなければ介入を強化する．このようにして血糖コントロールの目標を達成する．HbA1cと細小血管症出現との関係には連続性が認められ，閾値はないが，たとえばDCCTにおいてもHbA1c 8.0％を超えると網膜症のリスク増加の傾きが大きくなること[14]，UKPDSの従来療法群ではそのHbA1cの中央値が7.9％で，この群において有意に糖尿病細小血管症の発症が多かったこと[6]から，HbA1c 8.0％をひとつの区切りとした．また，アメリカ老年医学会は，虚弱高齢者や余命5年以下と推定される高齢者の血糖コントロールの目標としている[c]．

以上の評価は主に細小血管症に対するリスクの観点からのものである．75g経口ブドウ糖負荷試験（oral glucose tolerance test：OGTT）2時間血糖値が心血管疾患における，血圧，脂質とは独立したリスクファクターであることがDECODE[15]により明らかにされた．なお，ACCORD[9]あるいはADVANCE[16]の結果を考慮すると，現時点では，心血管障害の既往を

有する場合には，特に低血糖を避け徐々に血糖値を低下させることが重要である．食後高血糖と大血管症については他項を参照されたい（「12．糖尿病（性）大血管症」参照）．

以上とは別に，妊娠（妊娠前から分娩までの間）に際しては厳格な血糖コントロールが必要であることを銘記すべきである（「17．妊婦の糖代謝異常」参照）．また，高齢者の糖尿病については，他項を参照されたい（「19．高齢者の糖尿病（認知症を含む）」参照）．

Q 2-4　糖尿病の慢性合併症の予防・進行抑制はどう行うか？

【ステートメント】

- **糖尿病の慢性合併症の予防，進行抑制のためには，単に血糖コントロールのみでなく[6]，肥満を解消し[17,18]，禁煙を遵守し，血圧や脂質代謝のコントロールを目指す[19,20]．**

多くの疫学的解析から，血糖コントロールが良好なほど，細小血管症あるいは大血管症の発症・進行のリスクが減少することは明らかである．どの程度まで血糖コントロールを改善すれば合併症の発症が抑制できるかについての明確な基準はないが，日本からは HbA1c 6.9％未満であれば細小血管症の発症・進行はほぼ抑制できるというエビデンスが報告されている[10]．ACCORD，ADVANCE，UKPDS および VADT をまとめたメタ解析では，強化療法にて HbA1c を 0.90％低下させると，腎症を 20％，網膜症を 13％抑制したと報告された[21]．

しかし，大血管症については，食後の血糖値だけが高い耐糖能異常の段階から発症・進行するリスクが高い[8]．したがって，血糖コントロールの理想的な目標は，1 日を通じて高血糖，低血糖なく空腹時および食後高血糖が是正され，その結果 HbA1c 値が正常化することである．糖尿病の診断後早期の血糖コントロールが，長期間の合併症発症や死亡に関連する（legacy effect，metabolic memory）ので，治療は遅滞なく行うことが重要である[22～26]．特に，糖尿病の未治療での放置や治療中断は，患者の長期予後に悪影響がある．また，血糖コントロールの急激な是正あるいは厳格過ぎる血糖コントロールにより，細小血管症や死亡率が増加するとの報告もある[9,27]．急性冠症候群発症後に，低血糖を発症した場合には心血管イベントリスクが高まったとの報告もされている[28]．日本人を対象とした観察研究では，SU 薬やインスリン治療で HbA1c 7.0％以下あるいは 8.0％を超える場合，食事療法で HbA1c 7.0％以下を達成している場合と比べて，心血管疾患のリスクが 2～6 倍高まることが報告されている[29]．

肥満は，脂肪組織が過剰に蓄積した状態であり，男女とも BMI（body mass index＝体重（kg）÷［身長（m）］^{2}）25 以上を肥満と定義している．糖尿病患者では，体重のコントロールは重要である．なかでも内臓脂肪の蓄積は，血圧，脂質代謝，血糖のコントロールに悪影響を及ぼし，心血管イベントのリスクファクターとされている．まず，肥満の原因を生活環境，食習慣，運動習慣，精神的要因などの面から分析し，是正できるものを見い出して減量に対する動機づけを行う．体重コントロール目標の目安となる BMI は 22（65 歳以上では 22～25）程度であり，年齢や病態によって異なるが，肥満した糖尿病患者では，生活習慣の積極的な改善により，少しでも肥満を解消することが重要である．BMI が 23 以上の 2 型糖尿病患者ではタンパク尿が出現する率が高い[d]．また，糖尿病患者における心血管イベントのリスクファクターの閾値は BMI 23 であると報告されている[30]．また，肥満 2 型糖尿病患者では減量の程

度と心血管疾患発症抑制とが関連する可能性も報告された[18]．

実際には減量のための治療の継続は困難なことも多いが，体重に見合う総エネルギー摂取量と個別化した目標体重を設定し，病型，年齢や体組成，患者のアドヒアランスや代謝状態の変化を踏まえ，適宜変更する．たとえ目標を達成できなくても，1 kg でも 2 kg でも減量すると糖尿病に関連する代謝の改善を認めることが多い．また，最近では高度肥満を伴う糖尿病に各種の外科手術が試みられ，良好な成績が欧米から報告されている[17,31~33]（「14．肥満を伴う糖尿病（メタボリックシンドロームを含む）」参照）．

血圧のコントロールに関しては，「高血圧診療ガイドライン」が 2019 年 4 月に改訂となったが，糖尿病患者の目標血圧は従来どおり 130/80 mmHg 未満（家庭血圧 125/75 mmHg 未満）である．合併症の防止には血圧コントロールが必要であり，1 日中正常血圧を維持することが重要である．特に糖尿病性腎症がある場合には，十分な降圧を図るべきである．血圧のコントロールにおいても，食塩摂取制限も含めて生活習慣の改善を指導することが基本的に重要である．高血圧の薬物治療については，今日では作用機序の異なる降圧薬が多数市販されているので，それらの特性を吟味し，さらに患者の病態や合併症を考慮して使用すべきである（「15．糖尿病に合併した高血圧」参照）．

糖尿病患者にみられる脂質異常症は心血管イベントのリスクファクターである[19,34]．動脈硬化性疾患予防ガイドラインが 2017 年に改訂され，糖尿病患者で冠動脈疾患を有しない場合には，LDL-C（low-density lipoprotein cholesterol）120 mg/dL 未満と目標値は従来通りであったが，冠動脈疾患を有する患者では従来の LDL-C 100 mg/dL 未満という目標値に加えて，さらに喫煙，メタボリックシンドローム，慢性腎臓病，末梢動脈疾患，非心原性脳梗塞，あるいは主要危険因子の重複がある場合にはより厳格な目標値 LDL-C 70 mg/dL 未満が提唱された．また，TG（triglyceride）は 150 mg/dL 未満，HDL-C（high-density lipoprotein cholesterol）は 40 mg/dL 以上，non- HDL-C は 150 mg/dL 未満を目標とする．まず食事療法，運動療法の実行が基本的に重要であるが，薬物療法が必要な場合には，高 LDL-C 血症に対しては HMG-CoA（hydroxymethylglutaryl-coenzyme A）還元酵素阻害薬やエゼチミブ，使用に制限があるが抗 PCSK9（proprotein convertase subtilisin/kexin type 9）抗体などを，また，高 TG 血症に対してはフィブラート系薬を考慮する（「16．糖尿病に合併した脂質異常症」参照）．

心血管イベントリスクが高い 2 型糖尿病患者に対しては，SGLT2 阻害薬[35~37]や GLP-1 作動薬[38,39]が，その発症を抑制する可能性が報告されている．

糖尿病患者では動脈硬化が進みやすいことから禁煙とすべきであり，メタ解析でも禁煙の有効性が報告されている[40]．アルコールの摂取は血糖や血清脂質のコントロールを乱しがちであることから，少ないほどよく，肝疾患や合併症など問題のある症例では禁酒とする（「3．食事療法」参照）．

日本人 2 型糖尿病を対象とした J-DOIT3 研究では，血糖コントロール（従来療法群 HbA1c 7.2%，強化療法群 HbA1c 6.8%），血圧（従来療法群 129/74 mmHg，強化療法群 123/71 mmHg）・脂質（LDL-C：従来療法群 104 mg/dL，強化療法群 85 mg/dL）・禁煙・運動習慣など多因子に介入を加えた．その結果，一次エンドポイントである心血管イベントが 24%低下（補正後），事後解析で脳血管イベントは 58%低下，さらに二次エンドポイントである腎症および網膜症の発症または増悪がそれぞれ 32%，14%低下した[20]．実臨床では，これら多面的な要素に対して総合的に介入や指導を行い，代謝状態全般を良好に導くことが糖尿病合併症を抑制することにつながる可能性がある．

文献

［引用文献］

1）Goto A, Noto H, Noda M et al：Report of the Japan diabetes society/Japanese cancer association joint committee on diabetes and cancer, Second report. Cancer Sci **107**：369-371, 2016
2）Moayeri A, Mohamadpour M, Mousavi SF et al：Fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus and possible risk factors：a systematic review and meta-analysis. Ther Clin Risk Manag **13**：455-468, 2017
3）Cheng G, Huang C, Deng H et al：Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment：a meta-analysis of longitudinal studies. Intern Med J **42**：484-491, 2012
4）Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos CG et al：Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment：a systematic review and meta-analysis. Am J Psychiatry **172**：323-334, 2015
5）Lu FP, Lin KP, Kuo HK：Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes：a systematic review and meta-analysis. PLoS One **4**：e4144, 2009
6）United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group：Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet **352**：837-853, 1998
7）Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al：Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35)：prospective observational study. BMJ **321**：405-412, 2000
8）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 **22**：920-924, 1999
9）Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group)：Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med **358**：2545-2559, 2008
10）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 **28**：103-117, 1995
11）Ito C, Maeda R, Ishida S et al：Correlation among fasting plasma glucose, two-hour plasma glucose levels in OGTT and HbA1c. Diabetes Res Clin Pract **50**：225-230, 2000
12）Yamamoto-Honda R, Kitazato H, Hashimoto S et al：Distribution of blood glucose and the correlation between blood glucose and hemoglobin A1c levels in diabetic outpatients. Endocr J **55**：913-923, 2008
13）Ito C, Maeda R, Ishida S et al：Importance of OGTT for diagnosing diabetes mellitus based on prevalence and incidence of retinopathy. Diabetes Res Clin Pract **49**：181-186, 2000
14）The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group：The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications：the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes **45**：1289-1298, 1996
15）Balkau B, Hu G, Qiao Q et al；DECODE Study Group：European Diabetes Epidemiology Group)：Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor. The DECODE Study. Diabetologia **47**：2118-2128, 2004
16）Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al (ADVANCE Collaborative Group)：Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med **358**：2560-2572, 2008
17）Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP et al：Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes--3-year outcomes. N Engl J Med **370**：2002-2013, 2014
18）Look ARG, Gregg EW, Jakicic JM et al：Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes：a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. Lancet Diabetes Endocrinol **4**：913-921, 2016
19）Sone H, Tanaka S, Tanaka S et al：Serum level of triglycerides is a potent risk factor comparable to LDL cholesterol for coronary heart disease in Japanese patients with type 2 diabetes：subanalysis of the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). J Clin Endocrinol Metab **96**：3448-3456, 2011
20）Ueki K, Sasako T, Okazaki Y et al；Group JDS：Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3)：an open-label, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol **5**：951-964, 2017
21）Zoungas S, Arima H, Gerstein HC et al：Collaborators on Trials of Lowering Glucose g：Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes：a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. Lancet Diabetes Endocrinol **5**：431-437, 2017
22）Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al：10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes.

N Engl J Med **359**：1577-1589, 2008
23）Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY et al：Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med **353**：2643-2653, 2005
24）Group DER, Aiello LP, Sun W et al：Intensive diabetes therapy and ocular surgery in type 1 diabetes. N Engl J Med **372**：1722-1733, 2015
25）Diabetes C, Complications Trial/Epidemiology of Diabetes I, Complications Study Research G：Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes：The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. Diabetes Care **39**：686-693, 2016
26）Herman WH, Ye W, Griffin SJ et al：Early detection and treatment of type 2 diabetes reduce cardiovascular morbidity and mortality：a simulation of the results of the Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People With Screen-Detected Diabetes in Primary Care (ADDITION-Europe). Diabetes Care **38**：1449-1455, 2015
27）Davis TM, Chubb SA, Bruce DG et al：Metabolic memory and all-cause death in community-based patients with type 2 diabetes：the Fremantle Diabetes Study. Diabetes Obes Metab **18**：598-606, 2016
28）Heller SR, Bergenstal RM, White WB et al；Investigators E：Relationship of glycated haemoglobin and reported hypoglycaemia to cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and recent acute coronary syndrome events：The EXAMINE trial. Diabetes Obes Metab **19**：664-671, 2017
29）Harada M, Fujihara K, Osawa T et al：Association of treatment-achieved HbA1c with incidence of coronary artery disease and severe eye disease in diabetes patients. Diabetes Metab 2018 Sep 10. pii: S1262-3636(18)30167-8. doi: 10.1016/j.diabet.2018.08.009. [Epub ahead of print]
30）清原　裕：地域住民中の糖尿病者における循環器疾患発症とその危険因子の関連―久山町研究．糖尿病合併症 **14**：80-84, 2000
31）Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A et al：Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. N Engl J Med **366**：1577-1585, 2012
32）Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P et al：Association of Bariatric Surgery With Long-term Remission of Type 2 Diabetes and With Microvascular and Macrovascular Complications. JAMA **311**：2297-2304, 2014
33）Carlsson LMS, Sjoholm K, Karlsson C et al：Long-term incidence of microvascular disease after bariatric surgery or usual care in patients with obesity, stratified by baseline glycaemic status：a post-hoc analysis of participants from the Swedish Obese Subjects study. Lancet Diabetes Endocrinol **5**：271-279, 2017
34）Turner RC, Millns H, Neil HA et al：Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus：United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 23). BMJ **316**：823-828, 1998
35）Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al；Investigators E-RO：Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med **373**：2117-2128, 2015
36）Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al；Group CPC：Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med **377**：644-657, 2017
37）Birkeland KI, Jorgensen ME, Carstensen B et al：Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic)：a multinational observational analysis. Lancet Diabetes Endocrinol **5**：709-717, 2017
38）Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al；Investigators LT：Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med **375**：311-322, 2016
39）Marso SP, Bain SC, Consoli A et al；Investigators S-：Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med **375**：1834-1844, 2016
40）Pan A, Wang Y, Talaei M et al：Relation of smoking with total mortality and cardiovascular events among patients with diabetes mellitus：a meta-analysis and systematic review. Circulation **132**：1795-1804, 2015

［参考とした資料］

a）American Diabetes Association：Glycemic Targets：standards of medical care in diabetes 2018. Diabetes Care **41** (Suppl 1)：S55-S64, 2018
b）Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al：Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes：a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy：a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care **32**：193-203, 2009
c）Brown AF, Mangione CM, Saliba D et al：Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. J Am Geriatr Soc **51**：S265-S280, 2003
d）赤沼安夫：宿題報告 2―糖尿病の病態と治療．日内会誌 **88**：27-38, 1999