# 12 糖尿病（性）大血管症

## Q 12-1 糖尿病（性）大血管症の予防のために必要なリスク管理をいつからどのように始めるか？

【ステートメント】

● 糖尿病（性）大血管症のリスクファクターである耐糖能異常（impaired glucose tolerance：IGT），高血圧症，脂質異常症，肥満症，慢性腎臓病を早期に発見し，包括的に管理することが推奨される [1~4].

糖尿病性大血管症（diabetic macro-angiopathy）は，1950 年代に糖尿病患者の死体解剖の成績から Bell らによって確立された概念で，糖尿病性細小血管症（diabetic micro-angiopathy）に対応する用語であるが，その定義は曖昧であり，本章では「糖尿病に伴う動脈硬化症で，脳卒中，虚血性心疾患，末梢動脈疾患（peripheral arterial disease：PAD）」と定義する．本章では，介入の有効性を評価する場合はハードエンドポイントである脳卒中，心筋梗塞の発症と心血管死（以下 3-point MACE あるいは心血管イベントと表記する）を用いて評価した．大血管症に対する予防の観点からはリスクファクターの減少も含めて評価を行った．PAD に対する介入の有効性評価については「11．糖尿病（性）足病変」を参照いただきたい．

動脈硬化症は長期間を経て徐々に進行するため，予防のためには糖尿病，高血圧症，脂質異常症，慢性腎臓病，喫煙などの心血管リスクファクターを包括的に，かつ早期から厳格にコントロールすることが重要である [1~5]．耐糖能異常やインスリン抵抗性は糖尿病発症前に心血管イベントリスクを上昇させていることが知られている [6~9]．糖尿病には心不全の合併頻度が多いことが知られており [10]，大血管症と同様にリスク管理が必要である．

冠動脈造影などの侵襲的検査のみならず，非侵襲的スクリーニング検査である頸動脈エコー，脈波伝播速度，血流依存性血管拡張反応，心エコー，負荷心電図，負荷心筋シンチ，冠動脈 CT についても，無症状の症例や心電図異常のない症例に実施することの有用性にコンセンサスが得られていない [a]．したがって，実診療においては，狭心症症状や間欠性跛行，脳虚血前駆症状を丹念な問診により拾い上げることと，無症候な症例においても定期的な安静時心電図を実施するなどして精査を必要とする症例を見逃さないことが重要と考えられる [a]．

糖尿病網膜症，糖尿病性腎症など細小血管症の存在は心血管イベントリスクを上昇させる（8～11 章参照）．微量アルブミン尿は糖尿病性腎症の診断のみならず血管内皮障害を反映し生命予後の予測因子でもあり定期的測定が推奨される [11]．また，PAD のスクリーニング検査として下腿–上腕血圧比（ankle-brachial index：ABI）・足趾–上腕血圧比（toe-brachial pressure index：TBI）は意義があり，自覚症状のない糖尿病症例であっても検査が推奨される [b]．

## Q 12-2 リスク管理をどのような糖尿病患者に行えば糖尿病(性)大血管症の抑止に有益か？

【ステートメント】

● すべての糖尿病症例はリスク管理の対象となりうる．ただし，高齢者や血管症の進行した症例では，低血糖や低血圧に留意する必要がある[4,12,13]．

糖尿病は心血管イベントの重要なリスクファクターであるためすべての糖尿病症例はリスク管理の対象となりうる．動脈硬化症のリスクファクターは肥満症を背景としたメタボリックシンドロームとして集積する傾向がある[14]．これらリスクファクターが集積した症例では，大血管症の発症リスクが高い．そのため，リスクファクターが多数集積している症例に，厳格な包括的リスク管理を行うことで，大血管症の発症リスクを低下させることができると期待される[4]．しかしながら，これまでのハイリスク糖尿病患者を対象とした大規模臨床試験では，必ずしも良好な結果だけが報告されている訳ではない．特に，血管症が進行した症例，虚弱な高齢者に，厳格な血糖・血圧コントロールを行うことで，低血糖や低血圧を引き起こしやすくなり，心血管イベント発症や生命予後を悪化させることが報告されており懸念される[12,13]．

## CQ 12-3 生活習慣の改善と肥満の是正は糖尿病(性)大血管症に有効か？

【ステートメント】

● 耐糖能障害，高血圧症，脂質異常症，肥満症，慢性腎臓病などの疾病や運動不足，食塩摂取過剰，喫煙などの生活習慣が心血管イベントのリスクファクターである．糖尿病患者における生活習慣の改善と肥満の是正は心血管イベントのリスクファクターを改善するため推奨される[15~17]．**[推奨グレードA]**（合意率 90%）

食事，運動などの生活習慣の改善は，糖尿病治療の基本である．これら生活習慣の改善により，肥満症，IGT，高血圧症，脂質異常症などの心血管リスクファクターを改善させることが多く報告されている[15~17]．脳梗塞・心筋梗塞の発症と生活習慣の関連を調査した一般住民を対象としたコホート研究も数多くあり，塩分摂取[18]，魚食[19]，地中海食[20]，食物繊維摂取量[21]，身体活動強度[22~28]，喫煙[29,30]などの生活習慣がイベント発症と関連していることが報告されている．心筋梗塞後や心不全患者に運動療法を行うことでイベント発症の低下や生命予後を改善することが報告されている[c]．しかしながら，糖尿病患者に限定したコホート研究や，糖尿病性大血管症の発症を一次エンドポイントとして実施された生活介入によるランダム化比較試験は少なく[31]，近年アメリカより発表された BMI (body mass index) 25 以上（インスリン治療患者では 27 以上）の 2 型糖尿病患者 5,145 人による Look AHEAD 研究では，一次エンドポイント（心血管関連死，心筋梗塞，脳卒中，入院を要した狭心症）の発症を抑制しなかったも

のの，生活習慣介入は体重，血糖，血圧，脂質などのリスクファクターを改善させた[32]．Steno-2[1]や日本で実施された JDCS[33]，J-DOIT3[4]では薬剤のみならず生活習慣改善を含めた包括的治療介入が糖尿病性大血管症の発症リスクを減少させた可能性がある．心血管イベントをアウトカムにした生活習慣介入による RCT は，生活介入達成率の維持困難と，長期間の観察，非介入群での習慣変化など様々な要因によりエビデンスが見い出されにくいと考察できるが，高度肥満症患者に対する肥満外科治療が心血管イベント発症リスクを減少させることから[34,35]，生活習慣改善による肥満の是正も大血管症予防に有用であることが示唆される．食欲低下が期待される選択的セロトニン 2C 受容体活性化薬による CAROLLENA 研究では 12,000 名の高リスク肥満患者の体重を有意に減少させたが，追跡期間 3.3 年において心血管イベントは減少しておらず，肥満是正による効果発現には一定の期間が必要であることが予想される[36]．

**【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】**

文献検索は PubMed（キーワード：diabetes，life style，weight loss，smoking，diet，physical activity，cardiovascular outcomes，intervention）にて実施し，メタ解析，系統的レビュー，RCT に限定し，CQ に対し直接答えている文献を採用した．文献の一部は検索期間以降に論文化されているが，重要性が高いと判断し追記を行った．

**【推奨グレード判定の説明】**

推奨グレード決定のための 4 項目のうち，エビデンス総体の確実性については RCT が困難であるため確実性に乏しいが，前向きコホートの検討からは生活習慣の改善や肥満の是正は強く支持されている．その他の項目（益害バランス，患者の価値観，費用）はいずれも生活習慣の改善と肥満の是正を支持するものであり，強い推奨（推奨グレード A）と判定した．

投票 20 名，賛成 18 名，反対 2 名（合意率 90%）．

| 推奨グレード決定のための 4 項目 | 判定（はい･いいえ） | 判定根拠 |
|---|---|---|
| ①エビデンス総体の確実性：推奨決定に影響を与える文献にエビデンスレベルが 1 ＋または 1 のものが含まれているか？ | いいえ | 現時点まで，大血管症を一次エンドポイントとした RCT は少ないため MA/SR は見当たらない．しかしながら，前向きコホートの検討より，CQ は強く支持されている． |
| ②益害バランス：推奨の対象となる行為による益は害を上回るか？ | はい | 生活習慣や肥満の改善には副作用の頻度が少ないことから，益が害を上回る． |
| ③患者の価値観：患者の価値観は一様か？ | はい | 生活習慣改善と大血管症予防の関係に対する患者の価値観は一様と思われる． |
| ④費用：費用は正味の利益（益－害）に見合うものか？ | はい | 食事療法，運動療法，禁煙などの生活習慣改善に必要とするコストは患者により大きく異なることが予想される．一般論として，薬剤減量や入院などの医療費支出を抑制する効果が予測されるものの，日本における費用対効果に関する報告は見当たらないため，現時点では，費用は正味の利益に見合うものか否かは不確かである．一方で生活習慣の改善と肥満の是正がリスクファクターの改善のみならず心不全予防においても効果が示されており利益に見合うと考える． |

## CQ 12-4　糖尿病（性）大血管症に血糖コントロールは有効か？

【ステートメント】

● 糖尿病発症早期からの厳格な血糖コントロールは，糖尿病（性）大血管症の発症抑制に有効である[37,38]．**［推奨グレード A］**（合意率 95%）

持続する高血糖が大血管症の発症リスクと密接に関係することは，多くの疫学研究より明らかである[37]．UKPDS では，2 型糖尿病患者で HbA1c が 1%低下することで心筋梗塞の発症リスクが 14%減少することが報告されている[38]．メタ解析でも，HbA1c の 1%増加は，心血管疾患の発症を 1 型糖尿病患者で 15%，2 型糖尿病患者で 18%増加させる[39]．血糖コントロール強化療法により総死亡，心血管疾患関連死，脳卒中の発症抑制効果は認められないが，非致死的（あるいは致死的）心筋梗塞，下肢切断の発症リスクを低下させることが示されている[40,41]．高血糖以外の動脈硬化リスクファクターが比較的少ない 1 型糖尿病患者においても，厳格な血糖コントロールは心血管イベントを減少することが示唆されている[42,43]．

厳格な血糖コントロールは，介入試験終了後も持続するため，“metabolic memory” あるいは “legacy effect” と呼ばれ，早期介入の重要性が示唆されている[44,45]．2 型糖尿病を対象とした VADT 試験では 5.6 年の強化血糖降下療法は，介入直後では有意でなかったが，通常治療移行後約 5 年で有意に心血管イベントを抑制することがわかった[46]．1 型糖尿病患者を対象とした DCCT/EDIC でも介入後 15 年まで総死亡の減少は観察されなかったが，その後に有意に減少している[47]．一方，血糖コントロールの強化は低血糖リスクを上昇させる[38,40~43]．重篤な低血糖[48]，不整脈の出現[49]は総死亡あるいは心血管疾患の重要なリスクファクターであり，高齢者では特に注意を要する[12]．J-DOIT3 では厳格な血糖コントロールにもかかわらず，重篤な低血糖イベントは極めて少なかった[4]．低血糖イベントが少なかったことも J-DOIT3 における大血管症抑制効果に寄与していた可能性がある．

糖尿病治療薬の種類により大血管症発症に及ぼす影響が異なる可能性が示唆されている．メトホルミンは肥満 2 型糖尿病患者で大血管症の抑制効果が示されているが[50]，最近のメタ解析では，追跡期間が短いためか，単独療法の血管症抑制効果は認めていない[51]．α グルコシダーゼ阻害薬も大血管症発症リスクの低下を示唆する報告があるが十分なエビデンスはない[52]．これまで実施された DPP-4 阻害薬による大規模臨床試験ではいずれもプラセボに対して非劣性を示すも心血管イベント低下は示さなかった[53~56]．一方，GLP-1 受容体作動薬については，心血管イベントを抑制するとの成績[57~59]と，抑制を認めなかったとの報告[60,61]がある．これらの研究の一部では国内現行使用量と異なる用量の場合があることに注意を要する．また，メトホルミンとピオグリタゾンの併用療法でも大血管症発症リスクの低下を示唆する報告があるが，十分なエビデンスはない[62~65]．持効型溶解インスリン製剤を境界型糖尿病あるいは早期 2 型糖尿病患者 12,500 人に投与した ORIGIN では大血管症リスクを増加させないことが確認された[66]．大血管症の既往を含めたハイリスク糖尿病患者に対する SGLT2 阻害薬であるエンパグリフロジンの二次予防効果を検証した EMPA-REG OUTCOME，一次予防症例が約 3 割含まれた CANVAS 試験において，標準治療群に比較して SGLT2 阻害薬投与群では，一次エンドポイントである複合心血管イベントや心血管死などで有意なリスク減少効果を認め

ることが示された[67,68]．ただし，CANVAS 試験ではカナグリフロジン投与群の約 7 割が日本での常用量以上に投与されていた点は注意を要する．また，一次予防症例が約 6 割含まれたダパグリフロジンによる DECLAIR-TIMI 試験では複合心血管イベントの有意な低下を認めなかった．SGLT2 阻害薬使用が心不全による入院を減少する点では共通しており，利尿作用を含めた血糖降下以外の作用が寄与していると考えられている[67~70]．

**【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】**

文献検索は PubMed（キーワード：diabetes，life style，weight loss，smoking，diet，physical activity，cardiovascular outcomes，intervention）にて実施し，メタ解析，系統的レビュー，RCT に限定し，CQ に対し直接答えている文献を採用した．

**【推奨グレード判定の説明】**

推奨グレード決定のための 4 項目のうち，費用は正味の利益に見合うか否かは明らかでないものの，その他の項目（エビデンス総体の確実性，益害バランス，患者の価値観）はいずれも血糖コントロール改善を支持するものであり，強い推奨（推奨グレード A）と判定した．

投票 20 名，賛成 19 名，反対 1 名（合意率 95%）．

| 推奨グレード決定のための 4 項目 | 判定（はい･いいえ） | 判定根拠 |
|---|---|---|
| ①エビデンス総体の確実性：推奨決定に影響を与える文献にエビデンスレベルが 1 ＋または 1 のものが含まれているか？ | はい | 大血管症を一次エンドポイントとした血糖コントロールによる RCT では CQ に十分に答えていない．Metabolic Memory を考慮した MA により総体の確実性が推定できると判定した． |
| ②益害バランス：推奨の対象となる行為による益は害を上回るか？ | はい | 血糖コントロールの改善には副作用である低血糖頻度上昇が懸念される．一方で，低血糖リスクが少ない薬剤が利用可能となっており，益が害を上回ると判断した． |
| ③患者の価値観：患者の価値観は一様か？ | はい | 血糖コントロール改善と大血管症予防の関係に対する患者の価値観は一様と思われる． |
| ④費用：費用は正味の利益（益－害）に見合うものか？ | いいえ | 大血管症による費用とその予防にかかるコストは，血糖コントロール改善に使用する薬剤により大きく異なることが予想される．日本における費用対効果に関する報告は見当たらないため，現時点では，費用は正味の利益に見合うものか否かは不確かである． |

## CQ 12-5　糖尿病（性）大血管症に血圧コントロールは有効か？

【ステートメント】

● 血圧コントロールは，糖尿病（性）大血管症の発症抑制に有効である[71,72]．

**［推奨グレード A］**（合意率 100%）

一般住民を用いたコホート研究により，高血圧は脳卒中，心筋梗塞などのリスクファクターであることが確認されている．糖尿病患者においても，収縮期血圧の 10 mmHg 低下により総死亡 13%，心血管イベント 11%，脳卒中 27%の減少が示されている[71,72]．しかしながら，最近のメタ解析の成績では，降圧治療による大血管症発症リスク抑制は，脳卒中でのみで認められ，総死亡や心筋梗塞などの冠動脈疾患に対する影響が少ない可能性が示されている[73~75]．脳卒中リスクは，降圧後の収縮期血圧が 115 mmHg まで直線的に低下するが，その他の心血管疾患の発症リスクには，J カーブが存在し，降圧後の収縮期血圧を 130 mmHg 未満にすると逆にリスクが上昇すると報告されている[74]．糖尿病患者を対象とした ACCORD-BP では収縮期血圧 120 mmHg への厳格降圧と標準的な 140 mmHg への降圧では大血管症の発生率に差はみられなかった[76]．一方，非糖尿病患者で行われた SPRINT 試験では厳格降圧群は標準降圧群に比べ有意にリスクが低く（ハザード比 0.75，95%CI 0.64～0.89，$p<0.001$）[77]，目標値の設定にはさらなるエビデンスの蓄積が必要である．また，積極的な降圧治療は，失神や低血圧のリスクを有意に増加させるため注意が必要である[71~73]．血圧コントロールと糖尿病性大血管症については「15．糖尿病に合併した高血圧」を参照のこと．

【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】

文献検索は PubMed（キーワード：diabetes，blood pressure，cardiovascular outcomes）にて実施し，メタ解析，系統的レビュー，RCT に限定し，CQ に対し直接答えている文献を採用した．文献の一部は検索期間以降に論文化されているが，重要性が高いと判断し追記を行った．

【推奨グレード判定の説明】

推奨グレード決定のための 4 項目のうち，費用は正味の利益に見合うか否かは明らかでないものの，その他の項目（エビデンス総体の確実性，益害バランス，患者の価値観）はいずれも血圧コントロール改善を支持するものであり，強い推奨（推奨グレード A）と判定した．

投票 20 名，賛成 20 名（合意率 100%）．

| 推奨グレード決定のための4項目 | 判定（はい・いいえ） | 判定根拠 |
|---|---|---|
| ①エビデンス総体の確実性：推奨決定に影響を与える文献にエビデンスレベルが1＋または1のものが含まれているか？ | はい | 大血管症を一次エンドポイントとした血圧コントロールによるMAで総体の確実性が推定できると判定した. |
| ②益害バランス：推奨の対象となる行為による益は害を上回るか？ | はい | 血圧コントロールの改善には副作用である起立性低血圧の頻度上昇が懸念されるが益が害を上回ると判断した. |
| ③患者の価値観：患者の価値観は一様か？ | はい | 血圧コントロール改善と大血管症予防の関係に対する患者の価値観は一様と思われる. |
| ④費用：費用は正味の利益（益－害）に見合うものか？ | いいえ | 大血管症による費用とその予防にかかるコストは，血圧コントロール改善に使用する薬剤により大きく異なることが予想される．日本における費用対効果に関する報告は見当たらないため，現時点では，費用は正味の利益に見合うものか否かは不確かである. |

## CQ 12-6　糖尿病（性）大血管症に脂質コントロールは有効か？

**【ステートメント】**

● 脂質コントロールは，糖尿病（性）大血管症の一次予防・二次予防に有効である[78,79].

**［推奨グレードA］**（合意率100%）

脂質異常症が，糖尿病性大血管症のリスクファクターであることは多くの疫学研究の成績より明らかである.

糖尿病患者を対象にスタチン治療による大血管症の発症予防効果を検証した大規模臨床試験[80~82]あるいはメタ解析[78,79]の成績では，スタチン治療による一次・二次予防効果が報告されている．スタチン治療によりLDL-C（low-density lipoprotein cholesterol）が37 mg/dL低下するごとに，総死亡リスクが9%，冠動脈イベントリスクが22%，脳卒中リスクが21%低下することが示されており，このリスク減少効果は非糖尿病患者と同程度であることがメタ解析[83]で示されているが，LDL-C低下効果の閾値は確認されていない．通常量スタチンと高用量スタチンによる二次予防効果を比較したメタ解析の成績では，高用量スタチン治療はイベント発症を9%上乗せして低下させることが示されている[79]．加えて，急性冠症候群発症10日以内の患者を対象にシンバスタチンへのエゼチミブ併用効果を検証したIMPROVE試験の糖尿病有無別サブ解析では，エゼチミブ併用により7年間の心血管イベントが有意に減少した（HR 0.85，95%CI 0.78～0.94）[84]．糖尿病網膜症を有する日本人2型糖尿病患者に対して実施されたEMPATHY試験ではLDL-Cを70 mg/dL以下を目標とした強化治療群はLDL-Cを約100 mg/dLを目標とした通常治療群に比し一次エンドポイントである複合心血管イベントに有意差はなかった[85]．維持透析中の2型糖尿病患者に対するスタチン治療の有効性にはエビデンスはない[86]．心筋梗塞・脳梗塞・末梢動脈疾患の既往者を対象としたPCSK9阻害薬（エボロクマブ（Fourier試験））による27,000例の検討では，スタチンへの上乗せ効果が示されて

おり，糖尿病患者と非糖尿病患者によるサブ解析では糖尿病の有無にかかわらず有用であると報告された[87]．

糖尿病患者を対象に，フィブラート系薬剤による大血管症の発症抑制効果を検証したFIELD試験では，一次エンドポイントである冠動脈疾患リスクを有意に抑制することができなかったが，二次エンドポイントである非致死的心筋梗塞と血行再建術でリスク減少効果が認められた[88]．同様に，フィブラート系薬剤によるランダム化比較試験のメタ解析でも，フィブラート系薬剤により非致死的心筋梗塞リスクの低下が認められるものの，その他の心血管イベントの発症抑制効果は認められなかった[89]．

糖尿病患者および境界型糖尿病症例を対象にn-3系脂肪酸の大血管症抑制効果を検証したORIGINでは，n-3系脂肪酸投与により，TG値を有意に低下させたが，イベント発症リスクは低下させなかった[90]．最近発表された糖尿病患者を対象としたn-3系脂肪酸による一次予防を目的としたASCENDでは，複合心血管イベント発症に差がなかった[91]．一方，日本で実施されたJELISでは，糖尿病/耐糖能異常患者のサブ解析において，スタチン治療中の高コレステロール血症患者に対するEPA（eicosapentaenoic acid）の追加投与が冠動脈イベント発症を22%低下させると報告されている[92]．欧米人を中心に行われたスタチン治療中の高中性脂肪患者に対するREDUCE-ITでも，EPA高用量の追加投与は複合心血管イベントを有意に減少させた[93]．

**【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】**

文献検索はPubMed（キーワード：diabetes，lipid-lowering therapy，statin，cardiovascular outcomes，cardiovascular events，stroke）にて実施し，メタ解析，系統的レビュー，RCTに限定し，CQに対し直接答えている文献を採用した．文献の一部は検索期間以降に論文化されているが，重要性が高いと判断し追記を行った．

**【推奨グレード判定の説明】**

推奨グレード決定のための4項目のうち，費用は正味の利益に見合うか否かは明らかでないものの，その他の項目（エビデンス総体の確実性，益害バランス，患者の価値観）はいずれも脂質コントロール改善を支持するものであり，強い推奨（推奨グレードA）と判定した．

投票20名，賛成20名（合意率100%）．

| 推奨グレード決定のための4項目 | 判定（はい·いいえ） | 判定根拠 |
|---|---|---|
| ①エビデンス総体の確実性：推奨決定に影響を与える文献にエビデンスレベルが1＋または1のものが含まれているか？ | はい | 大血管症を一次エンドポイントとした脂質コントロールによるMAで総体の確実性が推定できると判定した． |
| ②益害バランス：推奨の対象となる行為による益は害を上回るか？ | はい | 脂質コントロールの改善には副作用である筋痛などの頻度上昇が懸念されるが益が害を上回ると判断した． |
| ③患者の価値観：患者の価値観は一様か？ | はい | 脂質コントロール改善と大血管症予防の関係に対する患者の価値観は一様と思われる． |
| ④費用：費用は正味の利益（益－害）に見合うものか？ | いいえ | 大血管症による費用とその予防にかかるコストは，十分に正味の利益に見合うものと考えられる．しかしながら，日本における費用対効果に関する報告は見当たらないため，現時点では，費用は正味の利益に見合うものか否かは不確かである． |

## CQ 12-7　糖尿病（性）大血管症に抗血小板薬は有効か？

【ステートメント】

● 抗血小板薬の投与は，糖尿病（性）大血管症の二次予防に有効である[94]．

**［推奨グレード A］**（合意率 100%）

非糖尿病患者を含む心血管イベント既往者を対象とした二次予防に抗血小板薬が有用であることは多くの臨床研究・メタ解析の成績より示されている[95,96]．糖尿病患者のみを対象にアスピリンの二次予防効果を検証した RCT はないものの，RCT に登録された糖尿病患者のデータを抽出して検討されたメタ解析で，糖尿病患者の総死亡リスクがアスピリン投与により有意に減少することが報告されている[94]．

アスピリン以外の抗血小板薬による二次予防効果を検証した臨床試験として ADP 受容体阻害薬（クロピドグレル，チクロピジン）による二次予防効果を検証した RCT（CATS[97]，TASS[98]，CAPRIE[99]，PRoFESS[100]）中の糖尿病患者を抽出したサブ解析の報告はあるが一定の結論にいたっていない[101]．日本人を対象としたシロスタゾールによる二次予防試験のサブ解析では，シロスタゾールが脳卒中二次予防に有益である可能性が報告されている[102,103]．

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした少量アスピリンによる大血管症の一次予防試験である JPAD[104] では，アスピリン群で心血管イベントの発症リスクが 20%減少したが有意差を認めなかった．同様に，糖尿病患者のみを対象にアスピリンの一次予防効果を検証した 3 つの RCT[105~107] でも，その有効性は認められていない．さらに，アスピリンの一次予防効果を検証した臨床試験から糖尿病患者抽出したサブ解析[108~111] と先の RCT を含むメタ解析[94,99,112,113] いずれにおいてもアスピリンの一次予防効果は示されていない．60 歳以上の動脈硬化リスクファクターを有する日本人（14,464 人）を対象とした低用量アスピリンの一次予防効果を検証した JPPP[114] より糖尿病患者（4,903 人）を抽出したサブ解析でも，複合心血管イベントの減少は認められない．ただし，男性[112~114]，65 歳以上の高齢者[115]，食事療法のみの症例[116]，高血圧症例[117] などでは，アスピリンによる一次予防効果が認められるとの報告もある．一方，糖尿病患者では，非糖尿病患者と比べアスピリン投与による頭蓋外出血リスクが 55%高いと報告されている[96]．最近報告された，糖尿病患者を対象としたアスピリンの一次予防試験である ASCEND においても，アスピリン投与群で心血管イベントの有意な減少を認めたが，出血リスクも有意に増加したことが報告されている[118]．以上より，糖尿病患者の一次予防のためのアスピリン投与は推奨されない．

【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】

文献検索は PubMed（キーワード：diabetes，antiplatelet therapy，aspirin，clopidogrel，cardiovascular outcomes，cardiovascular events，stroke）にて実施し，メタ解析，系統的レビュー，RCT に限定し，CQ に対し直接答えている文献を採用した．

【推奨グレード判定の説明】

推奨グレード決定のための 4 項目のうち，患者の価値観については二次予防では一様と思われるが，一次予防では啓蒙活動の不足により一様ではないと考えられる．また，費用は正

味の利益に見合うか否かは明らかでない．エビデンス総体の確実性，益害バランスはいずれも抗血小板薬の使用は二次予防では有益で，一次予防では害が上回ると考えられるため，強い推奨（推奨グレードA）と判定した．

投票20名，賛成20名（合意率100%）．

| 推奨グレード決定のための4項目 | 判定（はい・いいえ） | 判定根拠 |
|---|---|---|
| ①エビデンス総体の確実性：推奨決定に影響を与える文献にエビデンスレベルが1＋または1のものが含まれているか？ | はい | 大血管症を一次エンドポイントとした抗血小板によるMAで総体の確実性が推定できると判定した． |
| ②益害バランス：推奨の対象となる行為による益は害を上回るか？ | はい | 抗血小板薬使用では副作用である消化性潰瘍や脳出血などの頻度上昇が懸念される．このため，二次予防では益が害を上回るが，一次予防では害が益上回ると判断した． |
| ③患者の価値観：患者の価値観は一様か？ | いいえ | 抗血小板薬と大血管症予防の関係に対する患者の価値観は二次予防では一様と思われるが一次予防に関しては必ずしも一様ではないと判断した． |
| ④費用：費用は正味の利益（益－害）に見合うものか？ | いいえ | 大血管症による費用とその予防にかかるコストは，二次予防においては抗血小板薬使用が大きく利益を有する．日本における費用対効果に関する報告は見当たらないため，現時点では，費用は正味の利益に見合うものか否かは不確かである． |

## 文献

［引用文献］


1) Gaede P, Vedel P, Larsen N et al：Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med **348**：383-393, 2003
2) Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH et al：Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med **358**：580-591, 2008
3) Gaede P, Oellgaard J, Carstensen B et al：Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria：21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. Diabetologia **59**：2298-2307, 2016
4) Ueki K, Sasako T, Okazaki Y et al：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
5) Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ et al：Effect of a multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION-Europe)：a cluster-randomised trial. Lancet **378**：156-167, 2011
6) 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
7) Park C, Guallar E, Linton JA et al：Fasting glucose level and the risk of incident atherosclerotic cardiovascular diseases. Diabetes Care **36**：1988-1993, 2013
8) Fujihara K, Igarashi R, Yamamoto M et al：Impact of glucose tolerance status on the development of coronary artery disease among working-age men. Diabetes Metab **43**：261-264, 2017
9) Fujihara K, Matsubayashi Y, Yamamoto M et al：Impact of body mass index and metabolic phenotypes on coronary artery disease according to glucose tolerance status. Diabetes Metab **43**：543-546, 2017
10) Tsuchihashi-Makaya M, Hamaguchi S, Kinugawa S et al：Characteristics and outcomes of hospitalized patients with heart failure and reduced vs preserved ejection fraction. Report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). Circ J **73**：1893-900, 2009

11）Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M et al：Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension：a meta-analysis. Lancet **380**：1649-1661, 2012
12）Miller ME, Williamson JD, Gerstein HC et al；ACCORD Investigators：Effects of randomization to intensive glucose control on adverse events, cardiovascular disease, and mortality in older versus younger adults in the ACCORD Trial. Diabetes Care **37**：634-643, 2014
13）Odden MC, Paralta CA, Haan MN et al：Rethinking the association of high blood pressure with mortality in elderly adults：the impact of frailty. Arch Intern Med **172**：1162-1168, 2012
14）Nakamura Y, Yamamoto T, Ueshima H et al：Combined cardiovascular risk factors and outcome：NIPPON DATA80, 1980-1994. Circ J **70**：960-964, 2006
15）Wing RR；Look AHEAD Research Group：Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus：four-year results of the Look AHEAD trial. Arch Intern Med **170**：1566-1575, 2010 **［レベル 1］**
16）Metz JA, Stern JS, Kris-Etherton P et al：A randomized trial of improved weight loss with a prepared meal plan in overweight and obese patients：impact on cardiovascular risk reduction. Arch Intern Med **160**：2150-2158, 2000 **［レベル 1］**
17）Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M et al：Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes：a randomized trial. Ann Intern Med **151**：306-314, 2009 **［レベル 1］**
18）Strazzullo P, D'Elia L, Kandala NB et al：Salt intake, stroke, and cardiovascular disease：meta-analysis of prospective studies. BMJ **339**：b4567, 2009
19）Chowdhury R, Stevens S, Gorman D et al：Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease：systematic review and meta-analysis. BMJ **345**：e6698, 2012
20）Sofi F, Macchi C, Abbate R et al：Mediterranean diet and health status：an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. Public Health Nutr **17**：2769-2782, 2014
21）Schoenaker DA, Toeller M, Chaturvedi N et al：EURODIAB Prospective Complications Study Group. Dietary saturated fat and fibre and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality among type 1 diabetic patients：the EURODIAB Prospective Complications Study. Diabetologia **55**：2132-2141, 2012
22）Hu FB, Stampfer MJ, Solomon C et al：Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. Ann Intern Med **134**：96-105, 2001
23）Hu G, Jousilahti P, Barengo NC et al：Physical activity, cardiovascular risk factors, and mortality among Finnish adults with diabetes. Diabetes Care **28**：799-805, 2005
24）Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R et al：Physical activity and mortality in individuals with diabetes mellitus：a prospective study and meta-analysis. Arch Intern Med **172**：1285-1295, 2012
25）Sone H, Tanaka S, Tanaka S et al；Japan Diabetes Complications Study Group：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 **56**：1021-1030, 2013
26）Blomster JI, Chow CK, Zoungas S et al：The influence of physical activity on vascular complications and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab **15**：1008-1012, 2013
27）Tielemans SM, Soedamah-Muthu SS, De Neve M et al：Association of physical activity with all-cause mortality and incident and prevalent cardiovascular disease among patients with type 1 diabetes：the EURODIAB Prospective Complications Study. Diabetologia **56**：82-91, 2013
28）Yates T, Haffner SM, Schulte PJ et al：Association between change in daily ambulatory activity and cardiovascular events in people with impaired glucose tolerance (NAVIGATOR trial)：a cohort analysis. Lancet **383**：1059-1066, 2014
29）Al-Delaimy WK, Manson JE, Solomon CG et al：Smoking and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med **162**：273-279, 2002
30）Qin R, Chen T, Lou Q et al：Excess risk of mortality and cardiovascular events associated with smoking among patients with diabetes：meta-analysis of observational prospective studies. Int J Cardiol **167**：342-350, 2013
31）Schellenberg ES, Dryden DM, Vandermeer B et al：Lifestyle interventions for patients with and at risk for type 2 diabetes：a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med **159**：543-551, 2013
32）Wing RR, Bolin P, Brancati FL et al；Look AHEAD Research Group：Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. N Engl J Med **369**：145-154, 2013
33）Sone H, Tanaka S, Iimuro S et al；Japan Diabetes Complications Study Group：Long-term lifestyle intervention lowers the incidence of stroke in Japanese patients with type 2 diabetes：a nationwide multicen-

tre randomised controlled trial (the Japan Diabetes Complications Study). Diabetologia **53**：419-428, 2010
34) Johnson BL, Blackhurst DW, Latham BB et al：Bariatric surgery is associated with a reduction in major macrovascular and microvascular complications in moderately to severely obese patients with type 2 diabetes mellitus. J Am Coll Surg **216**：545-556, 2013
35) 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
36) Bohula EA, Wiviott SD, McGuire DK et al；CAMELLIA–TIMI 61 Steering Committee and Investigators：Cardiovascular Safety of Lorcaserin in Overweight or Obese Patients. N Engl J Med **379**：1107-1117, 2018
37) Roussel R, Steg PG, Mohammedi K et al：Prevention of cardiovascular disease through reduction of glycaemic exposure in type 2 diabetes：A perspective on glucose-lowering interventions. Diabetes Obes Metab. **20**：238-244, 2018 **[レベル 1＋]**
38) 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 **[レベル 2]**
39) Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G et al：Meta-analysis：glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Ann Intern Med **141**：421-431, 2004
40) Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M 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 **343**：d4169, 2011
41) Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C et al：Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev **11**：CD008143, 2013
42) Kähler P, Grevstad B, Almdal T et al：Targeting intensive versus conventional glycaemic control for type 1 diabetes mellitus：a systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials. BMJ Open **4**(8)：e004806, 2014
43) Fullerton B, Jeitler K, Seitz M et al：Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev **2**：CD009122, 2014
44) 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
45) Gerstein HC, Miller ME, Ismail-Beigi F et al；ACCORD Study Group：Effects of intensive glycaemic control on ischaemic heart disease：analysis of data from the randomised, controlled ACCORD trial. Lancet **384**：1936-1941, 2014
46) Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL et al；VADT Investigators：Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med **372**：2197-2206, 2015
47) Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B et al；DCCT/EDIC Research Group：Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. JAMA **313**：45-53, 2015
48) Goto A, Arah OA, Goto M et al：Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease：systematic review and meta-analysis with bias analysis. BMJ **347**：f4533, 2013
49) Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C et al：Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). Am J Cardiol **114**：1217-1222, 2014
50) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group：Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet **352**：854-865, 1998
51) Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T et al：Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes：a meta-analysis of randomised controlled trials. PLoS Med **9**：e1001204, 2012
52) Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP et al：Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus.Cochrane Database Syst Rev **18**：CD003639, 2005
53) Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB et al：Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med **373**：232-242, 2015
54) Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG et al：Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. N Engl J Med **369**：1317-1326, 2013
55) White WB, Cannon CP, Heller SR et al：Alogliptin after Acute Colonary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. N Eng J Med **369**：1327-1335, 2013
56) Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE 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 **321**：69-79, 2019

57）Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P et al：Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med **375**：311-322, 2016
58）Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG et al：Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med **375**：1834-1844, 2016
59）Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al；REWIND Investigators：Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet **394**：121-130, 2019
60）Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP et al：Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med **377**：1228-1239, 2017
61）Pfeffer MA et al：Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Eng J Med **373**：2247-2257, 2015
62）Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al；PROactive investigators：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 **366**：1279-1289, 2005
63）Kaku K, Daida H, Kashiwagi A 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 **25**：2925-2932, 2009
64）Yoshii H, Onuma T, Yamazaki T 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 **21**：563-573, 2014
65）Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A 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 **5**：887-897, 2017
66）The ORIGIN Trial Investigators：Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med **67**：319-332, 2012
67）Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al；EMPA-REG OUTCOME Investigators：Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med **373**：2117-2128, 2015
68）Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al：Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med **377**：644-657, 2017
69）Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ 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 **136**：249-259, 2017
70）Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al：Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med **380**：347, 2019
71）Adler AI, Stratton IM, Neil HA et al：Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36)：prospective observational study. BMJ **321**：412-419, 2000 **［レベル 2］**
72）Emdin CA, Rahimi K, Neal B et al：Blood pressure lowering in type 2 diabetes：a systematic review and meta-analysis. JAMA **313**：603-615, 2015 **［レベル 1＋］**
73）Reboldi G, Gentile G, Angeli F et al：Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes：a meta-analysis in 73,913 patients. J Hypertens **29**：1253-1269, 2011
74）McBrien K, Rabi DM, Campbell N et al：Intensive and Standard Blood Pressure Targets in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus：Systematic Review and Meta-analysis. Arch Intern Med **172**：1296-1303, 2012
75）Arguedas JA, Leiva V, Wright JM：Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev **10**：CD008277, 2013
76）Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM et al：A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med **373**：2103-2116, 2015
77）Bress AP, King JB, Kreider KE, Beddhu S et al：Effect of Intensive Versus Standard Blood Pressure Treatment According to Baseline Prediabetes Status: A Post Hoc Analysis of a Randomized Trial. Diabetes Care 2017 Aug 9. pii: dc170885. doi: 10.2337/dc17-0885［Epub ahead of print］
78）de Vries FM, Denig P, Pouwels KB et al：Primary prevention of major cardiovascular and cerebrovascular events with statins in diabetic patients：a meta-analysis. Drugs **72**：2365-2373, 2012 **［レベル 1＋］**
79）de Vries FM, Kolthof J, Postma MJ et al：Efficacy of standard and intensive statin treatment for the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events in diabetes patients：a meta-analysis. PLoS One **9**：e111247, 2014 **［レベル 1＋］**
80）Collins R, Armitage J, Parish S et al：Heart Protection Study Collaborative Group：MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes：a randomised

placebo-controlled trial. Lancet **361**：2005-2016, 2003
81) Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al；CARDS investigators：Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)：multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet **364**：685-696, 2004
82) Tajima N, Kurata H, Nakaya N et al；Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA) Study：Pravastatin reduces the risk for cardiovascular disease in Japanese hypercholesterolemic patients with impaired fasting glucose or diabetes：diabetes subanalysis of the Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA) Study. Atherosclerosis **199**：455-462, 2008
83) Kearney PM, Blackwell L, Collins R et al；Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators：Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins：a meta-analysis. Lancet **371**：117-125, 2008
84) Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A et al：Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med **372**：2387-2397, 2015
85) Itoh H, Komuro I, Takeuchi M：Intensive Treat-to-Target Statin Therapy in High-Risk Japanese Patients With Hypercholesterolemia and Diabetic Retinopathy：Report of a Randomized Study. Diabetes Care **41**：1275-1284, 2018
86) Wanner C, Krane V, März W et al；German Diabetes and Dialysis Study Investigators：Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. N Engl J Med **353**：238-248, 2005
87) Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD et al：Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes：a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol **5**：941-950, 2017
88) Keech A, Simes RJ, Barter P et al；FIELD study investigators：Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study)：randomised controlled trial. Lancet **366**：1849-1861, 2005
89) Saha SA, Arora RR：Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus：a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. Int J Cardiol **141**：157-166, 2010
90) Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR et al：ORIGIN Trial Investigators：n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. N Engl J Med **367**：309-318, 2012
91) ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K et al：Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. N Engl J Med **379**：1540-1550, 2018
92) Oikawa S, Yokoyama M, Origasa H et al；JELIS Investigators：Japan. Suppressive effect of EPA on the incidence of coronary events in hypercholesterolemia with impaired glucose metabolism：Sub-analysis of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). Atherosclerosis **206**：535-539, 2009
93) Bhatt DL, Steg PG, Miller M et al：Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. N Engl J Med **380**：11-22, 2019
94) Simpson SH, Gamble JM, Mereu L et al：Effect of aspirin dose on mortality and cardiovascular events in people with diabetes：a meta-analysis. J Gen Intern Med **26**：1336-1344, 2011 **[レベル 1＋]**
95) Baigent C, Blackwell L, Collins R et al；Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease：collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet **373**：1849-1860, 2009
96) Antithrombotic Trialists' Collaboration：Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ **324**：71-86, 2002
97) Gent M, Blakely JA, Easton JD et al：The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. Lancet **333**：1215-1220, 1989
98) Hass WK, Easton JD, Adams HP Jr et al：A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. N Engl J Med **321**：501-507, 1989
99) Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT et al：Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. Am J Cardiol **90**：625-628, 2002
100) Sacco RL, Diener HC, Yusuf S et al；PRoFESS Study Group：Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. N Engl J Med **359**：1238-1251, 2008
101) Valentine N, Van de Laar FA, van Driel ML：Adenosine-diphosphate (ADP) receptor antagonists for the prevention of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev **11**：CD005449, 2012

102）Shinoda-Tagawa T, Yamasaki Y, Yoshida S et al：A phosphodiesterase inhibitor, cilostazol, prevents the onset of silent brain infarction in Japanese subjects with Type II diabetes. Diabetologia **45**：188-194, 2002
103）Shinohara Y, Gotoh F, Tohgi H et al：Antiplatelet cilostazol is beneficial in diabetic and/or hypertensive ischemic stroke patients. Subgroup analysis of the cilostazol stroke prevention study. Cerebrovasc Dis **26**：63-70, 2008
104）Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T et al；Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators：Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes：a randomized controlled trial. JAMA **300**：2134-2141, 2008
105）Zabel-Langhennig R, Ruttmann B, Schiele I et al：5-year controlled therapy study on the prevention of diabetic angiopathy with the platelet-function inhibitor acetylsalicylic acid. Z Gesamte Inn Med **37**：661-665, 1982 (Article in German)
106）ETDRS Investigators：Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. JAMA **268**：1292-1300, 1992
107）Belch J, MacCuish A, Campbell I et al；Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group；Diabetes Registry Group；Royal College of Physicians Edinburgh：The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial：factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. BMJ **337**：a1840, 2008
108）Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group：Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. N Engl J Med **321**：129-135, 1989
109）Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al：Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension：principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet **351**：1755-1762, 1998
110）Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC et al；PPP Collaborative Group：Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients：results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. Diabetes Care **26**：3264-3272, 2003
111）Ridker PM, Cook NR, Lee IM et al：A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. N Engl J Med **352**：1293-1304, 2005
112）De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF et al：Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes：meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ **339**：b4531, 2009
113）Xie M, Shan Z, Zhang Y et al：Aspirin for primary prevention of cardiovascular events：meta-analysis of randomized controlled trials and subgroup analysis by sex and diabetes status. PLoS One **9**：e90286, 2014
114）Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T et al：Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors：a randomized clinical trial. JAMA **312**：2510-2520, 2014
115）Ong G, Davis TM, Davis WA：Aspirin is associated with reduced cardiovascular and all-cause mortality in type 2 diabetes in a primary prevention setting：the Fremantle Diabetes study. Diabetes Care **33**：317-321, 2010
116）Okada S, Morimoto T, Ogawa H et al；Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes Trial Investigators：Differential effect of low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in diabetes management：a subanalysis of the JPAD trial. Diabetes Care **34**：1277-1283, 2011
117）Soejima H, Ogawa H, Morimoto T et al；JPAD Trial Investigators：Aspirin reduces cerebrovascular events in type 2 diabetic patients with poorly controlled blood pressure. Subanalysis from the JPAD trial. Circ J **76**：1526-1532, 2012
118）ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K et al：Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. N Engl J Med **379**：1529-1539, 2018

［参考とした資料］

a）American Diabetes Association：Standards of medical care in diabetes-2016 Cardiovascular Disease and Risk Management. Diabetes Care **39** (Suppl)：S60-S71, 2016
b）TASC Working Group，日本脈管学会：下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針，日本脈管学会（編），メディカルトリビューン，東京，2007
c）心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン（2012 年改訂版）　http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_nohara_h.pdf（2018 年 3 月 9 日検索）

## アブストラクトテーブル

| 論文コード | 対象 | 方法 | 結果 | バイアスリスクは低いか（MA/SR, RCT 共通） | 臨床疑問に直接答えている（MA/SR, RCT 共通） | 研究結果はほぼ一致している（MA/SR のみ） | 誤差は小さく精確な結果か（MA/SR, RCT 共通） | 出版バイアスは疑われない（MA/SR のみ） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 15) Look AHEAD 2010<br>RCT<br>[レベル 1] | アメリカ 16 センターで BMI 25 以上（インスリン治療患者では 27 以上）の 2 型糖尿病患者（5,145 人）．平均年齢 58.8 歳 | 生活習慣改善強化介入群 vs. 通常療法群．一次評価項目：体重，運動適応性，血糖，血圧，脂質レベル［観察期間 4 年］ | 生活習慣改善強化介入群では，体重，運動適応性，血糖，血圧，脂質レベルが改善した | はい | はい | — | はい | — |
| 16) Metz 2000<br>RCT<br>[レベル 1] | BMI 25 以上の脂質異常症と高血圧を有する患者（183 人）と 2 型糖尿病患者（119 人）．平均年齢 54.2 歳．アメリカ | 冠動脈疾患リスクを減らすために推奨されている栄養素を満たした食事による介入群 vs. 通常食群［52 週間追跡］ | 食事介入群で，体重減少，血圧，TC，LDL-C，HbA1c，生活の質が有意に改善し，糖尿病食群では血糖値も改善した | はい | はい | — | はい | — |
| 17) Esposito 2009<br>RCT<br>[レベル 1] | BMI 25 以上で未治療の新規発症肥満 2 型糖尿病患者（215 人）．平均年齢 52.2 歳．イタリア | 低炭水化物地中海食群 vs. ADA 推奨低脂肪食群．一次評価項目：糖尿病薬の開始，二次評価項目：体重・血糖・心血管リスクファクターの変化［観察期間 4 年］ | 低炭水化物地中海食群では，糖尿病薬の開始率，体重，血糖，心血管リスクファクターの有意な減少が認められた | はい | はい | — | はい | — |
| 37) Roussel 2018<br>MA<br>[レベル 1 +] | ADVANCE，ACCORD，VADT，UKPDS，DCCT KUMAMOTO，TECOSm SAVOR，ELIXA，ORIGIN，LOOK AHEAD などの 2 型糖尿病患者を対象とした大規模臨床試験 | 大規模臨床試験における HbA1c の群間差をグラフより読み取り，介入期間との積により推定高血糖曝露期間（% HbA1c x 年）を計算し心血管イベント発症との関係を検討 | 推定高血糖曝露期間差は複合心血管イベントと負に相関していた（$r^2 = 0.89$，$p < 0.05$） | はい | はい | はい | はい | はい |
| 38) Stratton 2000<br>前向きコホート<br>[レベル 2] | イギリスで実施されている UKPDS に登録された 2 型糖尿病患者（3,642 人） | 前向き観察研究．主要評価項目：糖尿病関連イベント，糖尿病関連死，総死亡．副次評価項目：心筋梗塞，脳卒中，四肢切断，細小血管症 | HbA1c 値 1%減少により，糖尿病関連イベントの発症リスクが 21%，糖尿病関連死 31%，心筋梗塞 14%，細小血管症 37%減少した | はい | はい | — | はい | — |
| 71) Adler 2000<br>前向きコホート<br>[レベル 2] | 新規発症 2 型糖尿病患者を対象に実施された UKPDS に参加症例（3,642 人）．イギリス | 治療介入方法に関係なく，平均収縮期血圧 120mmHg 未満群を対照に，10mmHg 毎のイベント発症の RR を評価．主要評価項目：糖尿病合併症あるいは関連死，総死亡．副次評価項目：心筋梗塞，脳卒中，下肢切断，細小血管症［追跡期間 10.5 年（中央値）］ | 平均収縮期血圧が 10mmHg 減少すると，糖尿病合併症（12%），糖尿病関連死（15%），心筋梗塞（11%）のリスク減少がほぼ直線的に認められた | はい | はい | — | はい | — |
| 72) Emdin 2015<br>MA<br>[レベル 1 +] | 糖尿病患者を含めた血圧強化療法による心血管イベント抑制効果を検証した 40 件の RCT（100,354 人）［日本人を対象とした研究を含む］ | 降圧治療，治療薬別に，総死亡，心血管死，心血管イベント（心筋梗塞，突然心臓死，脳卒中，心不全）との関連を検討 | 収縮期血圧が 10mmHg 低下することで，総死亡 13%，心血管イベント 11%，脳卒中 27%リスクが減少した．観察開始時 140/90mmHg 以上の症例でリスク減少効果が認められたが，140/90mmHg 未満症例では脳卒中でのみ有意差が認められた | はい | はい | はい | はい | はい |

| 論文コード | 対象 | 方法 | 結果 | バイアスリスクは低いか（MA/SR, RCT 共通） | 臨床疑問に直接答えている（MA/SR, RCT 共通） | 研究結果はほぼ一致している（MA/SR のみ） | 誤差は小さく精確な結果か（MA/SR, RCT 共通） | 出版バイアスは疑われない（MA/SR のみ） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 78）de Vries 2012<br>MA<br>［レベル 1 +］ | 糖尿病患者を対象に，スタチンによる一次予防効果を検証した 4 件の RCT（10,187 人） | スタチン vs. プラセボ．主要評価項目：主要心血管イベント（心血管死，心筋梗塞，脳卒中，狭心症，血行再建術） | スタチン群で，主要心血管イベントの発症リスクが 25％低下した（RR 0.75，95% CI 0.67 ～ 0.85） | はい | はい | はい | はい | はい |
| 79）de Vries 2014<br>MA<br>［レベル 1 +］ | 心血管疾患の既往を有する糖尿病患者を対象に通常量スタチンによる二次予防効果を検証した 5 件の RCT（4,351 人）と高用量スタチンによる二次予防効果を検証した 4 件の RCT（4,805 人） | 通常量スタチン vs. プラセボ，あるいは高用量スタチン vs. 通常量スタチン．主要評価項目：複合主要心・脳血管疾患（心筋梗塞，脳卒中，血行再建術あるいは入院を要した狭心症） | 主要評価項目の発症リスクは，通常量スタチンで 15％低下（RR 0.85，95% CI 0.79 ～ 0.91）したが，高用量スタチンでは通常量スタチンと比較して，さらに 9 ％（RR 0.91，95% CI 0.84 ～ 0.98）減少した | はい | はい | はい | はい | はい |
| 94）Simpson 2011<br>MA<br>［レベル 1 +］ | アスピリンの一次 / 二次予防効果を検証した 17 件の RCT と 4 つのコホート研究から糖尿病患者のみを対象（17,522 人）［日本人を対象とした研究を含む］ | アスピリン群 vs. 非アスピリン群．一次エンドポイント：総死亡，二次評価項目：心血管疾患死，心筋梗塞，脳卒中 | アスピリンによる一次予防効果は認められなかったが，二次予防効果は認められた（RR 0.82，95% CI 0.69 ～ 0.98） | はい | はい | はい | はい | はい |