

## Ⅳ. 高年齢者糖尿病の合併症

### 1. 糖尿病網膜症

#### Q IV-1 高年齢者糖尿病では糖尿病網膜症をどのように評価するのか？

##### 【ポイント】

- 糖尿病網膜症は初期だけでなく、進行した段階でも自覚症状を欠くことが多い。
- 高年齢者糖尿病でも高血糖は糖尿病網膜症の発症や増悪の危険因子であるので、定期的に眼科を受診し、眼底検査などにて糖尿病網膜症の評価を行う。

高年齢者糖尿病でも高血糖は糖尿病網膜症の発症や増悪の危険因子である<sup>1)</sup>。また、J-EDIT 研究のサブ解析では、野菜摂取量の少ない高年齢者 2 型糖尿病患者において、塩分過剰摂取は糖尿病網膜症進行の危険因子であることが示された<sup>2)</sup>。

糖尿病網膜症は初期だけでなく進行した段階でも自覚症状を欠くことが多く、黄斑浮腫や硝子体出血、牽引性網膜剥離が起こったときにはじめて自覚症状を認めることが多い。そのため糖尿病の診断が確定もしくは疑われたときに眼科を受診し、糖尿病網膜症の有無と病期を評価することが重要である<sup>3,4)</sup>。高年齢者を含めた糖尿病患者において、はじめて糖尿病と診断された時点で約 20% に糖尿病網膜症があることが疫学調査で示されている<sup>5)</sup>。したがって、高年齢者糖尿病患者でも初診のみならず、定期的に眼科を受診して、糖尿病網膜症を評価し、眼科治療の機会を逸しないようにすることが、視力的に自立した ADL を維持するために重要である。

糖尿病網膜症は、眼底検査、蛍光眼底検査、光干渉断層計 (optical coherence tomography : OCT) などの検査で診断や重症度が評価できる。眼底検査は、糖尿病網膜症に特徴的な微小血管瘤、網膜出血、硬性白斑、軟性白斑などを評価でき、糖尿病網膜症の診断や病期分類に必要な検査である。蛍光眼底検査は、毛細血管瘤・毛細血管閉塞・網膜内細小血管異常・新生血管などの血管病変の確認や血管透過性の評価ができ、糖尿病網膜症の重症度評価に重要な検査である。OCT は、糖尿病黄斑浮腫の詳細な形態観察や網膜厚の定量化が可能であり、浮腫の増悪や治療効果を正確にできる検査である。

糖尿病網膜症は、①網膜症なし、②単純網膜症、③増殖前網膜症、④増殖網膜症、の 4 期に分類される。③増殖前網膜症以降では、眼科医の治療が必要となる。

眼科受診の頻度に関する介入試験は報告がないが、多くの高年齢者糖尿病を含めた大規模臨床研究において 1 年に 1 回の頻度で眼科受診が行われている<sup>6)</sup>。高年齢者糖尿病でも、糖尿病診

表 1 眼科受診間隔の目安

病期	眼科受診間隔
①網膜症なし	1回/1年
②単純網膜症	1回/6ヵ月
③増殖前網膜症	1回/2ヵ月
④増殖網膜症	1回/1ヵ月

(日本糖尿病学会(編・著). 糖尿病治療ガイド 2022-2023, 文光堂, 2022.<sup>a)</sup>より引用)

断時に必ず眼科受診を指導し、その後、病気に応じて、表 1 に示す間隔を目安として、定期的に眼科受診を指導する。

## 2. 糖尿病性腎症

### Q IV-2 高齢者糖尿病では糖尿病性腎症をどのように評価するのか？

#### 【ポイント】

- 高齢者糖尿病でも高血糖や高血圧が糖尿病性腎症の発症・進展の危険因子であるので、定期的に尿アルブミン値・尿タンパク量と糸球体濾過量 (GFR, 推算糸球体濾過量: eGFR で代用する) の測定により、糖尿病性腎症の評価を行う。
- 筋肉量の少ない高齢者では、血清クレアチニン値が低値となり、eGFR が実際の腎機能よりも高くなるため、血清シスタチン C (Cys-C) 値から算出した eGFR<sub>cys</sub> により腎機能进行评估する。

高齢者糖尿病でも、高血糖や高血圧は糖尿病性腎症の発症・進展の危険因子である<sup>7)</sup>。J-EDIT 研究のサブ解析では、高齢者 2 型糖尿病患者における糖尿病性腎症の進展に加齢が重要な危険因子であることが示され、さらに、低 HDL コレステロール血症や高尿酸血症も糖尿病性腎症の発症・進展の危険因子であることが示された<sup>8)</sup>。

古典的な糖尿病性腎症の臨床経過は、微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿、持続性タンパク尿へと進展し、さらに腎機能低下、末期腎不全へと進行する(表 2)。糖尿病患者のなかには、顕性タンパク尿を伴わず腎機能が低下する非典型的な糖尿病性腎症が増加し、この病態も高い死亡率と関連することが報告されている<sup>9)</sup>。典型的な糖尿病性腎症に加え、顕性アルブミン尿を伴わず腎機能が低下する非典型的な糖尿病関連腎疾患を含む大きな疾患概念が糖尿病性腎臓病 (diabetic kidney disease: DKD) と提唱されているが、その診断基準や病態は定義されていない<sup>10)</sup>。

表 2 糖尿病性腎症病期分類

病期	尿アルブミン値 (mg/gCr) あるいは 尿タンパク値 (g/gCr)	GFR (eGFR) (mL/min/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 持続性タンパク尿 (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	

(羽田勝計ほか. 糖尿病 2014; 57: 529-534. <sup>o</sup> より引用)

表 3 eGFRcre 推定式と eGFRcys 推算式

eGFRcre 推算式
男性: eGFRcrea (t mL/min/1.73m <sup>2</sup> ) = 194 × Cr <sup>-1.094</sup> × 年齢 (歳) <sup>-0.287</sup>
女性: eGFRcrea (t mL/min/1.73m <sup>2</sup> ) = 194 × Cr <sup>-1.094</sup> × 年齢 (歳) <sup>-0.287</sup> × 0.739
eGFRcys 推算式
男性: eGFRcys (mL/min/1.73m <sup>2</sup> ) = (104 × Cys-C <sup>-1.019</sup> × 0.996 <sup>年齢 (歳)</sup> ) - 8
女性: eGFRcys (mL/min/1.73m <sup>2</sup> ) = (104 × Cys-C <sup>-1.019</sup> × 0.996 <sup>年齢 (歳)</sup> × 0.929) - 8

(日本腎臓病学会 (編). 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. <sup>o</sup> を参考に作成)

糖尿病性腎症の確定診断は、腎生検による病理診断が最も正確であるが、実臨床では、全症例に腎生検を行うことは現実的ではない。したがって、臨床経過と検査結果から総合的に診断する必要がある。

糖尿病性腎症の診断は、尿アルブミン排泄量と腎機能を評価して病期分類 (表 2) を行い、糖尿病性腎症の進展度や重症度を把握する。随時尿にて尿中アルブミン/尿クレアチニン比 (albumin creatinine ratio : ACR) を測定し、尿中アルブミン排泄量を推定する。アルブミン尿の基準は、正常アルブミン尿は 30mg/gCr 未満、微量アルブミン尿は 30~299mg/gCr、顕性アルブミン尿は 300mg/gCr 以上と定義され、微量アルブミン尿が認められれば、早期腎症と診断する。しかし、尿中アルブミン値は採尿条件によって変動することから、複数回の検査により診断する。尿アルブミン排泄量の評価は 3~6 ヶ月に 1 回、定期的に行う。

腎機能は糸球体濾過量 (glomerular filtration rate : GFR) で評価され、イヌリンクリアランス、クレアチンクリアランス、推算糸球体濾過率 (eGFR) などの評価法がある。最も正確に腎機能を評価できるのがイヌリンクリアランス測定であるが、手技が煩雑であり日常診療で行うのは困難である。また、クレアチンクリアランス測定も比較的正確な腎機能評価が可能であるが、24 時間蓄尿が必要であり日常診療で行うのは困難である。一方、eGFR は血清クレアチニン値、年齢、性別から算出するため (表 3)、より簡便な腎機能評価法として日常診療において広く使用されている。しかし、筋肉量の少ない高齢者では血清クレアチニンが低値となり、eGFR が実際の腎機能よりも高くなるため、やせ (BMI 低値) または筋肉量が少ない患者では、血清シスタチン C (Cys-C) 値から算出した eGFRcys (表 3) で腎機能を評価することが勧められる<sup>b,11)</sup>。一方、高齢者における eGFR 低下には純粋な加齢による腎機能低下例

も含まれており、高齢者糖尿病における CKD の過剰診断の可能性についても留意する必要がある<sup>12)</sup>。

高齢者を含む糖尿病患者の RCT の ADVANCE 試験や ACCORD 試験や J-DOIT3 試験においては、血糖コントロールの強化治療は微量アルブミン尿の発症、顕性アルブミン尿への進行、および末期腎不全への進行を抑制している<sup>13~15)</sup>。したがって、高齢者糖尿病においても糖尿病性腎症進行防止の観点から血糖コントロールを行う必要がある。

### 3. 糖尿病性神経障害

#### Q IV-3 高齢者糖尿病では糖尿病性神経障害をどのように評価するのか？

##### 【ポイント】

- 糖尿病性神経障害は、両足の感覚障害または両側アキレス腱反射や振動覚・触覚の低下のうち複数の異常の有無で評価するが、加齢による影響を十分考慮する。
- 高齢者は糖尿病性神経障害により、低血糖や低血圧、転倒などを起こしやすいため、定期的な評価が必要である。

糖尿病性神経障害には多発神経障害（広汎性左右対称性神経障害）と単神経障害があり、臨床的に高頻度にみられるのは高血糖の持続により発症・進展する多発神経障害である。多発神経障害では主に感覚・運動神経障害と自律神経障害の症状を呈する<sup>e,f)</sup>。進行すると知覚が低下し、足潰瘍や足壊疽（※Q-IV-5 参照）の原因となる。単神経障害では外眼筋麻痺および顔面神経麻痺が多く、発症は罹病年数あるいは血糖コントロールとは相関しない。

両足の感覚障害（しびれ、疼痛、知覚低下、異常知覚）または両側アキレス腱反射、両側の振動覚および触覚（モノフィラメント、ピンプリックなどで判定）のうち複数に異常があれば多発神経障害が示唆される。神経伝導検査や心拍変動検査を行えば、より客観的に診断できる。「糖尿病性多発神経障害の簡易診断基準」<sup>g)</sup>でも“高齢者については老化による影響を十分考慮する”という注意事項が追加されたが、年齢に応じた判定が必要である<sup>16,17)</sup>。たとえば、強く叩打した C128 音叉振動の内踝での感知時間 10 秒以下を、70 歳以下では振動覚低下とするが、70~80 歳では 9 秒以下、80 歳以上では 8 秒以下を低下とするのが妥当である。また心拍変動（心電図 R-R 間隔変動：CV<sub>R-R</sub>）も加齢に伴い低下するが、安静時において 2.0% 未満であれば心自律神経障害の存在が考えられる。

起立性低血圧、胃不全麻痺、排尿障害（神経因性膀胱）、下痢、便秘などの自律神経障害の症状は血糖コントロールが悪く糖尿病歴の長い高齢者に多い<sup>18)</sup>。また自律神経障害により発汗、動悸、手のふるえなどの症状が減弱し、無自覚性や重症の低血糖を起こしやすい<sup>19,20)</sup>。薬剤による低血圧、低血糖などには特に注意する。さらに糖尿病性神経障害が重症になると感

覚神経のみならず運動神経も障害される。神経障害による筋力低下やバランス能力低下と、糖尿病患者における易転倒性の関連も指摘されているため<sup>21,22)</sup>、定期的な評価が必要である。末梢神経障害によりバランス維持や歩行に問題のある高齢者への転倒予防やバランス運動などの指導は有効<sup>23-25)</sup>であり、欧米のガイドラインでも推奨されている<sup>h)</sup>。

高齢者では他の疾患がまざれている可能性も高い。糖尿病以外の疾患による末梢神経障害を除外するため、家族歴の聴取、アルコール摂取量、胃切除後の既往などの問診を丁寧に行う。甲状腺機能低下症による末梢神経障害の除外も必要である。また長期にメトホルミンを使用している場合、ビタミンB<sub>12</sub>欠乏に伴う神経障害の悪化も報告されている<sup>26)</sup>。

糖尿病性神経障害のうち自発痛（穿刺痛、電撃痛、灼熱痛など）が生じる場合は、副作用に注意しながら投薬による治療を考慮する。神経障害はQOLの低下や社会活動の制限、うつ病、要介護、死亡などとの関連も指摘されている<sup>27,28)</sup>。

## 4. 脳・心血管疾患

### Q IV-4 高齢者糖尿病の動脈硬化性疾患の特徴は？

#### 【ポイント】

- 高齢者糖尿病患者の脳・心血管疾患は無症候性も多く、定期的な評価や包括的なマネジメントが必要である。
- 高齢者の脳・心血管疾患は、ADLやQOLの低下をきたす可能性が高い。

糖尿病患者は、脳・心血管疾患、また末梢動脈疾患（※Q-IV-5参照）などの動脈硬化性疾患のハイリスク群である。2型糖尿病は心筋梗塞既往例と同じ心血管事故リスクを有することが指摘され<sup>29)</sup>、また、メタ解析でも正常例に比べて脳卒中や心血管疾患が約2倍増えるとされている<sup>30)</sup>。高血糖以外にも、脂質異常症、高血圧、肥満、喫煙などに加え、高齢化そのものが動脈硬化の危険因子である<sup>31,32)</sup>。糖尿病歴、既往歴、現在の治療方針などを考慮した危険因子の包括的なマネジメントが必要である。

脳血管障害では脳梗塞が多く、また高齢者では無症候性も多い<sup>33)</sup>。糖尿病は皮質枝のアテローム性血栓性脳梗塞の発症に関係しているが、糖尿病患者では穿通枝領域のラクナ梗塞が多く、全体として小さな梗塞が多発する傾向がある<sup>34,35)</sup>。一過性脳虚血発作や軽い麻痺を繰り返し、徐々に脳血管性認知症にいたることもある。また脳血管障害により、麻痺、嚥下障害やうつ、廃用症候群にいたる場合もあり、高齢患者のADLやQOLの低下をきたす。薬剤による低血糖昏睡でも片麻痺などの巣症状を呈することがあり、脳血管障害との鑑別に注意を要する。脳血管障害のための検査には頸動脈雑音の聴取や頸動脈エコー、頭部MRI・MRA・CT、脳血流シンチグラフィなどがある。

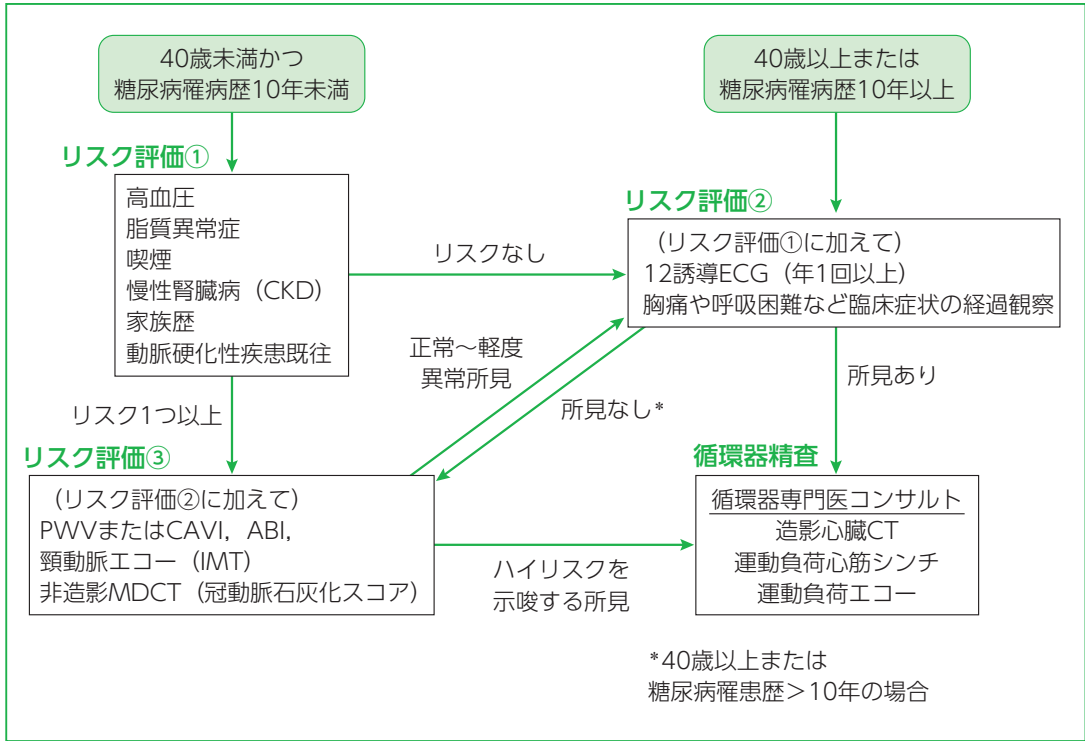


図1 糖尿病患者における冠動脈疾患の診断とリスク層別化のためのフローチャート

(日本循環器学会・日本糖尿病学会合同委員会(編). 糖代謝異常者における循環器病の診断・予防・治療に関するコンセンサスステートメント, 南江堂, 2020.<sup>1)</sup>より転載)

心血管疾患も無症候性で非典型的な症状をとることが多い<sup>36)</sup>。発症時にすでに病変の進行した例が多く、心不全や不整脈を起こしやすい。また、低血糖を起こしやすい糖尿病治療薬の使用は、心血管イベント発症や生命予後を悪化させるため、十分な注意が必要である。日本循環器学会・日本糖尿病学会合同委員会が、冠動脈疾患の診断とリスク層別化のためのフローチャート(図1)を作成している。糖尿病患者では経年的な観察も重要であり、毎年1回の心電図とともにABIや頸動脈エコーを実施することは、病変の進行評価と治療効果の判定のため推奨されている<sup>1)</sup>。



## 5. 末梢動脈疾患

### Q IV-5 高齢者糖尿病の足病変の特徴は？

#### 【ポイント】

- 糖尿病性足病変は、末梢動脈疾患と末梢神経障害が併存することで生じやすく、複合的な評価・管理が必要である。
- 重度の足病変で下肢切断にいたると、高齢者の ADL や QOL に影響する。
- フレイルを合併した糖尿病患者の足病変は予後不良である。

糖尿病患者は末梢動脈疾患（peripheral arterial disease：PAD）と末梢神経障害（☞Q-IV-3 参照）が併存することで足病変が生じやすい<sup>37)</sup>。糖尿病性足病変は、PAD のなかの下肢閉塞性動脈硬化性疾患（lower extremity aretery disease：LEAD）に分類され<sup>1)</sup>、年齢、高血圧、脂質異常症、喫煙、脳・心血管疾患、慢性腎臓病などが危険因子とされている。病期診断には Fontaine 分類（Ⅰ度：冷感・しびれ感、Ⅱ度：間欠性跛行、Ⅲ度：安静時疼痛、Ⅳ度：皮膚潰瘍）が汎用される。重度の足病変（潰瘍・壊疽）は内科的治療に抵抗し、血管内治療や外科的バイパスなどを必要とすることもあり、複合的な管理が必要である<sup>38,39)</sup>。下肢切断にいたると高齢者の ADL や QOL に影響する。

糖尿病性足病変には、足趾間や爪の白癬症、足や足趾の変形や胼胝、足潰瘍および足壊疽まで幅広い病態が含まれ、外観の観察、足背動脈拍動の確認、神経障害や血流障害の評価など詳細な観察が必要である。PAD としての閉塞性病変に対しては下腿-上腕血圧比（ankle-brachial pressure index：ABI）の測定が、動脈血管壁硬化の評価には脈波伝播速度（pulse wave velocity：PWV）/心臓足首血管指数（cardio-ankle vascular index：CAVI）の測定が非侵襲的で有効であり<sup>40)</sup>、糖尿病患者の大血管症予後の評価にも有用である<sup>41)</sup>。糖尿病患者は末梢神経障害により虚血症状を自覚しにくいいため、ABI および PWV/CAVI 測定によるスクリーニングは年 1 回程度行うことが推奨される<sup>1)</sup>。リスクの高い患者はより頻回な診察が必要であり、自身で足の状態を確認できない視力の低下した高齢者などは個別の対応を行う。糖尿病性足潰瘍・足壊疽による足切断の予防には患者教育とあわせて、チーム医療によるフットケアが有効である<sup>42)</sup>。

平均年齢約 61 歳の日本人糖尿病患者 3,906 例（65 歳以上 1,612 例を含む）を対象とした検討では ABI 0.9 未満の頻度は 7.6%、65 歳以上の患者では 12.7% と報告されている<sup>43)</sup>。なお、ABI が 0.91 以上、0.99 以下の境界域の患者も将来 LEAD に移行するリスクが高く、注意が必要である<sup>44)</sup>。さらに精査が必要な場合は下肢動脈エコー、MRA、下肢動脈造影、皮膚灌流圧（skin perfusion pressure：SPP）などを行う。70 歳以上の糖尿病患者では約 3% に足潰瘍が認められるという報告もある<sup>45)</sup>。またドプラ法で測定された ABI 1.4 以上は高度の下肢動脈硬化を反映すると考えられ、ABI 0.9 未満と同様に全身の血管障害と関連している<sup>1)</sup>。高齢化に伴いフレイルが社会的問題となっているが、フレイルを合併した LEAD 患者は非合併患者に比

べて予後不良であり<sup>45)</sup>, フレイル自体が<sup>46)</sup> LEADの危険因子との報告もある<sup>46)</sup>.

## 文献

- 1) Araki A, Ito H, Hattori A, et al. Risk factors for development of retinopathy in elderly Japanese patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993; **16**: 1184-1186.
- 2) Horikawa C, Aida R, Tanaka S, et al. Sodium intake and incidence of diabetes complications in elderly patients with type 2 diabetes-analysis of data from the Japanese Elderly Diabetes Intervention Study (J-EDIT). *Nutrients* 2021; **13** (2).
- 3) Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. X. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. *Arch Ophthalmol* 1989; **107**: 244-249.
- 4) Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1989; **107**: 237-243.
- 5) Kostev K, Rathmann W. Diabetic retinopathy at diagnosis of type 2 diabetes in the UK: a database analysis. *Diabetologia* 2013; **56**: 109-111.
- 6) Ueki K, Sasako T, Kato M, et al. Design of and rationale for the Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular diseases (J-DOIT3): a multicenter, open-label, randomized, parallel-group trial. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2016; **4**: e000123.
- 7) Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, et al. Relationship between the achieved blood pressure and the incidence of cardiovascular events in Japanese hypertensive patients with complications: a sub-analysis of the CASE-J trial. *Hypertens Res* 2009; **32**: 248-254.
- 8) Araki S, Nishio Y, Araki A, et al. Factors associated with progression of diabetic nephropathy in Japanese elderly patients with type 2 diabetes: sub-analysis of the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. *Geriatr Gerontol Int* 2012; **12** (Suppl 1): 127-133.
- 9) Kramer H, Boucher RE, Leehey D, et al. Increasing mortality in adults with diabetes and low estimated glomerular filtration rate in the absence of albuminuria. *Diabetes Care* 2018; **41**: 775-781.
- 10) Wada T, Haneda M, Furuichi K, et al. Clinical impact of albuminuria and glomerular filtration rate on renal and cardiovascular events, and all-cause mortality in Japanese patients with type 2 diabetes. *Clin Exp Nephrol* 2014; **18**: 613-620.
- 11) Kusunoki H, Tsuji S, Kusukawa T, et al. Relationships between cystatin C- and creatinine-based eGFR in Japanese rural community-dwelling older adults with sarcopenia. *Clin Exp Nephrol* 2021; **25**: 231-239.
- 12) Chou Y-H, Chen Y-M. Aging and renal disease: old questions for new challenges. *Aging Dis* 2021; **12**: 515-528.
- 13) 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* 2017; **5**: 951-964.
- 14) Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010; **376**: 419-430.
- 15) Perkovic V, Heerspink HL, Chalmers J, et al. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 2013; **83**: 517-523.
- 16) Santos TRM, Melo JV, Leite NC, et al. Usefulness of the vibration perception thresholds measurement as a diagnostic method for diabetic peripheral neuropathy: Results from the Rio de Janeiro type 2 diabetes cohort study. *J Diabetes Complications* 2018; **32**: 770-776.
- 17) Potvin AR, Syndulko K, Tourtellotte WW, et al. Human neurologic function and the aging process. *J Am Geriatr Soc* 1980; **28**: 1-9.
- 18) Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, et al. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; **333**: 89-94.
- 19) Bremer JP, Jauch-Chara K, Hallschmid M, et al. Hypoglycemia unawareness in older compared with middle-aged patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; **32**: 1513-1517.
- 20) Meneilly GS, Cheung E, Tuokko H. Altered responses to hypoglycemia of healthy elderly people. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; **78**: 1341-1348.
- 21) Yang Y, Hu X, Zhang Q, Zou R. Diabetes mellitus and risk of falls in older adults: a systematic review and



- meta-analysis. *Age Ageing* 2016; **45**: 761-767.
- 22) Wang Z, Peng S, Zhang H, et al. Gait parameters and peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; **13**: 891356.
  - 23) Gu Y, Dennis SM. Are falls prevention programs effective at reducing the risk factors for falls in people with type-2 diabetes mellitus and peripheral neuropathy: a systematic review with narrative synthesis. *J Diabetes Complications* 2017; **31**: 504-516.
  - 24) Allet L, Armand S, de Bie RA, et al. The gait and balance of patients with diabetes can be improved: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2010; **53**: 458-466.
  - 25) Morrison S, Colberg SR, Mariano M, et al. Balance training reduces falls risk in older individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; **33**: 748-750.
  - 26) Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the diabetes prevention program outcomes study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; **101**: 1754-1761.
  - 27) Sadosky A, Schaefer C, Mann R, et al. Burden of illness associated with painful diabetic peripheral neuropathy among adults seeking treatment in the US: results from a retrospective chart review and cross-sectional survey. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013; **6**: 79-92.
  - 28) Vági OE, Svébis MM, Domján BA, et al. Association of cardiovascular autonomic neuropathy and distal symmetric polyneuropathy with all-cause mortality: a retrospective cohort study. *J Diabetes Res* 2021; **2021**: 6662159.
  - 29) Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; **339**: 229-234.
  - 30) Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; **375**: 2215-2222.
  - 31) Huang ES, Laiteerapong N, Liu JY, et al. Rates of complications and mortality in older patients with diabetes mellitus: the diabetes and aging study. *JAMA Intern Med* 2014; **174**: 251-258.
  - 32) Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2004; **43**: 1239-1245.
  - 33) Nomura K, Hamamoto Y, Takahara S, et al. Relationship between carotid intima-media thickness and nominal cerebral infarction in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; **33**: 168-170.
  - 34) Iso H, Imano H, Kitamura A, et al. Type 2 diabetes and risk of non-embolic ischaemic stroke in Japanese men and women. *Diabetologia* 2004; **47**: 2137-2144.
  - 35) Zunker P, Schick A, Buschmann HC, et al. Hyperinsulinism and cerebral microangiopathy. *Stroke* 1996; **27**: 219-223.
  - 36) Valensi P, Pariès J, Brulport-Cerisier V, et al. Predictive value of silent myocardial ischemia for cardiac events in diabetic patients: influence of age in a French multicenter study. *Diabetes Care* 2005; **28**: 2722-2727.
  - 37) Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia* 2007; **50**: 18-25.
  - 38) Song P, Rudan D, Zhu Y, et al. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. *Lancet Glob Health* 2019; **7**: e1020-e1030.
  - 39) Higashi Y, Miyata T, Shigematsu H, et al. Baseline characterization of Japanese peripheral arterial disease patients: Analysis of Surveillance of Cardiovascular Events in Antiplatelet-Treated Arteriosclerosis Obliterans Patients in Japan (SEASON). *Circ J* 2016; **80**: 712-721.
  - 40) Cardoso CRL, Melo JV, Santos TRM, et al. Traditional and non-traditional risk factors for peripheral artery disease development/progression in patients with type 2 diabetes: the Rio de Janeiro type 2 diabetes cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2021; **20**: 54.
  - 41) Maeda Y, Inoguchi T, Etoh E, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity predicts all-cause mortality and cardiovascular events in patients with diabetes: the Kyushu Prevention Study of Atherosclerosis. *Diabetes Care* 2014; **37**: 2383-2390.
  - 42) Krishnan S, Nash F, Baker N, et al. Reduction in diabetic amputations over 11 years in a defined U.K. population: benefits of multidisciplinary team work and continuous prospective audit. *Diabetes Care* 2008; **31**: 99-101.
  - 43) Maeda Y, Inoguchi T, Tsubouchi H, et al. High prevalence of peripheral arterial disease diagnosed by low ankle-brachial index in Japanese patients with diabetes: the Kyushu Prevention Study for Atherosclerosis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; **82**: 378-382.

- 44) Natsuaki C, Inoguchi T, Maeda Y, et al. Association of borderline ankle-brachial index with mortality and the incidence of peripheral artery disease in diabetic patients. *Atherosclerosis* 2014; **234**: 360-365.
- 45) Takeji Y, Yamaji K, Tomoi Y, et al. Impact of frailty on clinical outcomes in patients with critical limb ischemia. *Circ Cardiovasc Interv* 2018; **11**: e006778.
- 46) Okuyama M, Takeuchi H, Uchida HA, et al. Peripheral artery disease is associated with frailty in chronic hemodialysis patients. *Vascular* 2018; **26**: 425-431.

#### 【参考にした資料】

- a) 日本糖尿病学会（編・著）. 糖尿病治療ガイド 2022-2023, 文光堂, 2022.
- b) Araki E, Goto A, Kondo T, et al. Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes 2019. *Diabetol Int* 2020; **11**: 165-223.
- c) 羽田勝計, 宇都宮和典, 古家大祐, ほか. 糖尿病性腎症合同委員会. 糖尿病性腎症病期分類 2014 の策定 (糖尿病性腎症病期分類改訂) について. *糖尿病* 2014; **57**: 529-534.
- d) 日本腎臓病学会（編）. 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) Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; **33**: 2285-2293.
- f) Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: a Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; **40**: 136-154.
- g) 糖尿病性神経障害を考える会. 糖尿病性多発神経障害の簡易診断基準の改訂について. *末梢神経* 2006; **17**: 101-103.
- h) LeRoith D, et al. Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; **104**: 1520-1574.
- i) 日本循環器学会・日本糖尿病学会合同委員会（編）. 糖代謝異常者における循環器病の診断・予防・治療に関するコンセンサスステートメント, 南江堂, 2020
- j) 日本循環器学会 / 日本血管外科学会合同ガイドライン末梢動脈疾患ガイドライン 2022 年改訂版.  
[https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2022/03/JCS2022\\_Azuma.pdf?msclkid=13f433d7cf6c11eca3603e69157c6e86](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2022/03/JCS2022_Azuma.pdf?msclkid=13f433d7cf6c11eca3603e69157c6e86) [2023 年 4 月閲覧]
- k) 厚生労働省健康局. 平成 14 年度糖尿病実態調査報告 (平成 16 年 6 月).  
<https://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/03/s0318-15.html> [2023 年 4 月閲覧]
- l) Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012; **126**: 2890-2909.