

## 12章 糖尿病性大血管症

### Q 12-1 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？

#### 【ポイント】

- 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<sup>1-5)</sup>.

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. PAD に対する介入の有効性評価については 11 章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<sup>1-6)</sup>. 微量アルブミン尿を有する 2 型糖尿病患者を対象とした Steno-2 研究では, 7.8 年間の初期介入期間ののち, 21 年間の観察期間で包括的管理により 7.9 年の寿命延伸効果が得られている<sup>5)</sup>.

耐糖能異常やインスリン抵抗性は糖尿病発症前からすでに心血管イベントリスクを上昇させる<sup>7-10)</sup>. 非侵襲的スクリーニング検査である頸動脈エコー<sup>11)</sup>, 血流依存性血管拡張反応<sup>12)</sup>, 冠動脈 CT<sup>13)</sup> は心血管イベントリスクの層別化に有効であるとする報告がある. 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推奨される<sup>3)</sup>. 2020 年に日本循環器学会・日本糖尿病学会合同委員会が策定した「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」<sup>4)</sup> では, 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が作成されている. 2 型糖尿病のなかでも 40 歳未満かつ糖尿病罹病歴 10 年未満の場合は, 喫煙, 慢性腎臓病, 動脈硬化性疾患既往歴などを評価してハイリスクの場合に, PWV (pulse wave velocity) または CAVI (cardio ankle vascular index), ABI, 頸動脈エコー, 非造影冠動脈 CT などのスクリーニングを行うことが推奨されている. 40 歳以上または罹病歴 10 年以上の場合には症状がなくとも年 1 回の安静時心電図とともにこれらの検査を検討する. 検査異常が認められた場合, 循環器専門医へのコン

サルト、造影冠動脈 CT や負荷心エコー、負荷心筋シンチによる精査を行う。

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、無症候の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である。

心不全は糖尿病患者においてよくみられる合併症のひとつであり、2型糖尿病は心不全の独立したリスクである<sup>14)</sup>。加えて、糖尿病患者は男性で2倍、女性で5倍以上心不全発症リスクが高く<sup>15,16)</sup>、大血管症と同様に心不全のリスク管理が必要である。アメリカの報告では一般的な心不全のリスク因子は冠動脈疾患、弁膜症、高血圧、糖尿病、肥満、喫煙とされ<sup>17)</sup>、2型糖尿病患者を対象とした検討では、年齢、インスリン使用、虚血性心疾患、クレアチニン上昇<sup>14)</sup>が有意となると報告されており、これらのリスク因子への早期からの介入が重要である。多因子介入により、糖尿病患者の心不全による入院は7割抑制することができる<sup>18)</sup>。心不全には駆出率が低下した心不全 (heart failure with reduced ejection fraction : HFrEF) と保たれている心不全 (heart failure with preserved ejection fraction : HFpEF) があるが、糖尿病患者ではどちらも合併しやすい。心不全のスクリーニングには、症状観察ならびに年に1回の胸部X線と心電図検査が推奨される。症状ないし所見の異常がみられる場合、あるいはBNPないしNT-Pro BNPそれぞれ100 pg/mL以上、400 pg/mL以上の場合、循環器専門医による精査が推奨される<sup>b)</sup>。

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

### 【ポイント】

- すべての糖尿病症例はリスク管理の対象となり得る。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<sup>4,19,20)</sup>。

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得る。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<sup>21)</sup>。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<sup>3,4)</sup>。具体的には、家族性高コレステロール血症、非心原性脳梗塞、末梢動脈疾患 (PAD)、細小血管合併症 (網膜症、腎症)、メタボリックシンドローム、喫煙継続の存在は心血管イベントリスクを上昇させる<sup>c)</sup> (糖尿病網膜症、糖尿病性腎症の章参照)。微量アルブミン尿は糖尿病性腎症の診断に使用される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ることから定期的測定が推奨される<sup>22)</sup>。

一方で、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<sup>19, 20, 23)</sup>。

### **CQ** 12-3 生活習慣と肥満の改善は大血管症のリスクファクターの軽減に有効か？

#### **【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患や運動不足、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と肥満の改善は主要心血管イベントのリスクファクターを軽減するため推奨される<sup>24-26)</sup>。 **【推奨グレード A】** (合意率 100%)

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<sup>24-26)</sup>を改善し、心機能を改善<sup>27, 28)</sup>させ、心不全発症<sup>29, 30)</sup>を含む心血管イベント<sup>31-36)</sup>を減少させることが多く報告されている。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、食塩摂取<sup>37)</sup>、魚食<sup>38)</sup>、地中海食<sup>39, 40)</sup>、食物繊維摂取量<sup>41, 42)</sup>、身体活動強度<sup>43-49)</sup>、喫煙<sup>50, 51)</sup>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。ただ、こうした研究成果の一方で近年、より長期間の大規模臨床研究追跡調査により、数年間の生活習慣への介入は、心不全を含む心血管イベントの発症率に影響を及ぼさなかった<sup>52, 53)</sup>とする報告がみられており、どの程度の介入が長期的な健康寿命を改善させるかという点について結論は出ていない。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<sup>54)</sup>されている。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主要評価項目として実施された生活介入による RCT は少なく<sup>55)</sup>、アメリカのグループから発表された BMI 25 以上 (インスリン療法患者では 27 以上) の 2 型糖尿病患者 5,145 人を対象とした Look AHEAD では、主要評価項目 (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、血圧、脂質などのリスクファクターを改善させた<sup>56)</sup>。また、サブ解析においては 10% の体重減少が死亡、心不全リスクを有意に軽減させていた<sup>35)</sup>。Steno-2<sup>1)</sup> や日本で実施された JDCS<sup>57)</sup>、J-DOIT3<sup>4)</sup> では薬剤のみならず生活習慣改善を含めた包括的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<sup>58-64)</sup>、生活習慣改善による肥満の是正もまた、大血管症予防に有効であることが示唆される。一方で減量介入によっても減量効果がうまく得られずに心血管イベントが増加する場合があることや<sup>65)</sup>、意図しない体重減少が予後を悪化させる<sup>66)</sup> ことを認識しておく必要がある。

### 【抽出した PICO の概略】

- P：糖尿病患者
- I：生活習慣の改善
- C：非介入群との比較
- O：心血管イベント

### 【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 mellitus, life style, weight loss, smoking, smoking cessation, diet, exercise, cardiovascular diseases, heart failure) 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。

データベース：PubMed

検索に用いた言語：英語

検索期間：無期限

検索用語 (キーワード)：diabetes mellitus, life style, weight loss, smoking, smoking cessation, diet, exercise, cardiovascular diseases, heart failure

### 【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、生活習慣改善によるリスクファクターの変化を主要評価項目とした複数の RCT により、CQ は支持される。その他の項目 (益害バランス、患者の価値観、費用) も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 21 名、賛成 21 名、反対 0 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の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	生活習慣改善によるリスクファクターの変化を主要評価項目とした複数の RCT により、CQ は支持される。
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	生活習慣の改善は副作用が少ないと考えられることから、益が害を上回ると思われる。
③患者の価値観：患者の価値観は一樣か？	はい	生活習慣の改善と大血管症予防に関して患者の価値観は一樣と思われる。
④費用：費用は正味の利益 (益 - 害) に見合うものか？	はい	生活習慣の改善によるコストは患者により大きく異なると思われ、また費用効果を検討した MA もないため、判断が難しい。一方で生活習慣は正と肥満の是正により心不全予防効果が示されており、利益として見合うと考えられる。

## CQ 12-4 大血管症に血糖コントロールは有効か？

### 【ステートメント】

- 大血管症の発症抑制に糖尿病発症早期からの良好な血糖コントロールが推奨される<sup>67-69)</sup>

【推奨グレードA】（合意率 100%）

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<sup>67)</sup>。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<sup>68)</sup>。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<sup>70)</sup>。メンデルランダム化解析においても、血糖値18mg/dLの上昇により虚血性脳卒中のリスク比は1.48倍となる<sup>71)</sup>。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、非致命的（あるいは致命的）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<sup>72,73)</sup>。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<sup>74,75)</sup>。血糖降下薬を用いたRCTの近年のメタ解析においても、HbA1cの低下と心血管イベント抑制はよく相関し、HbA1c1%程度の低下は26~33%のリスク減少をもたらす<sup>76-78)</sup>。

厳格な血糖コントロールの影響は、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<sup>79,80)</sup>。2型糖尿病患者を対象とした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<sup>81)</sup>。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、その後有意に減少している<sup>69)</sup>。7つのRCTを含むメタ解析でも、糖尿病罹病期間が短く、心血管イベント既往がない患者において、血糖降下療法によるMACE抑制が顕著にみられることが示されている<sup>82)</sup>。

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<sup>68,72-75)</sup>。重篤な低血糖<sup>83)</sup>、不整脈の出現<sup>84)</sup>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<sup>19)</sup>。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<sup>4)</sup>。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<sup>85)</sup>、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<sup>86)</sup>。 $\alpha$ -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<sup>87)</sup>。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<sup>88-91)</sup>。これらの研究の一部では国内現行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<sup>92-95)</sup>。持続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<sup>96)</sup>。SGLT2 阻害薬と GLP-1 受容体作動薬のイベント抑制作用については次項に記載する。加えて、Steno-2 研究では、厳格な血糖コントロールを含む多因子介入が施行され 21.2 年の追跡期間ののち強化療法群において医療費の抑制が認められている<sup>97)</sup>。

### 【抽出した PICO の概略】

- P：糖尿病患者
- I：血糖コントロール
- C：非介入群との比較
- O：心血管イベント

### 【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, glycemic control, cardiovascular diseases, cardiovascular outcome, cardiovascular event, cardiovascular outcomes, myocardial infarction, stroke, peripheral artery disease) 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。

データベース：PubMed

検索に用いた言語：英語

検索期間：無期限

検索用語 (キーワード)：diabetes, glycemic control, cardiovascular diseases, cardiovascular outcome, cardiovascular event, cardiovascular outcomes, myocardial infarction, stroke, peripheral artery disease

### 【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 (エビデンス総体の確実性、益害バランス、患者の価値観、費用対効果) 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 21 名、賛成 21 名、反対 0 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の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	大血管症を主要評価項目とする血糖コントロールによる RCT では CQ に十分答えていないが、多くの MA により総体の確実性が推定できる。
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	血糖コントロールの改善には副作用としての低血糖増加の懸念がある。一方、近年低血糖リスクの低い薬剤が多く使用可能となっており、益が害を上回ると判断できる。
③患者の価値観：患者の価値観は一樣か？	はい	血糖コントロールと心血管イベント、心不全を避ける患者の価値観は一樣と思われる。
④費用：費用は正味の利益 (益-害) に見合うものか？	はい	血糖コントロールを含む多因子介入試験により、費用対効果が証明されている。

## CQ 12-5 SGLT2 阻害薬は大血管症の抑制に有効か？

### 【ステートメント】

- 大血管症の二次予防に SGLT2 阻害薬が推奨される<sup>98-102)</sup>

【推奨グレード A】 (合意率 100%)

心血管疾患既往を含むハイリスクの2型糖尿病患者に対し SGLT2 阻害薬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 において, 標準治療群に比較して SGLT2 阻害薬投与群では MACE が 14% 有意に減少した<sup>98,99)</sup>。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ことに注意が必要である。ダパグリフロジンを用いた DECLAIR-TIMI 試験では一次予防症例が約6割含まれ, 心血管死もしくは心不全による入院を通常の MACE に加えた主要評価項目を用いて実施された。通常の MACE については優越性の証明にいたらなかったが, 心血管死もしくは心不全入院に関しては, ダパグリフロジンにより 17% の有意なリスク低下が認められた。これらの試験において SGLT2 阻害薬使用は共通して心不全による入院を減少させた<sup>101)</sup>。加えて, CKD を有する2型糖尿病患者における効果を検討した CRE-DENCE においてもカナグリフロジン群ではプラセボ群に比べ, 心血管死, 心筋梗塞, または脳卒中の複合発生リスク, および心不全による入院リスクが 20% 減少した<sup>103)</sup>。欧州6カ国の保険データを用い 139 万人の糖尿病患者を対象としたリアルワールド試験である CVD-REAL でも, SGLT2 阻害薬は心不全と全死亡を抑制していた<sup>100)</sup>。

CANVAS や CRE-DENCE の解析では, SGLT2 阻害薬は一次予防と二次予防で同等に有効であった<sup>104,105)</sup>。また, EMPA-REG OUTCOME や CRE-DENCE のサブ解析にて, これらはアジア人においても有効であることが判明している<sup>106,107)</sup>。エンパグリフロジンは高齢者でも心血管死, 心不全入院を減少させ腎アウトカムを改善させる<sup>108)</sup>。高齢者を対象としたメタ解析においても, 65 歳以上の群において SGLT2 阻害薬は 17% の心血管イベント抑制を示し 65 歳未満の群と比較しても同等ないしそれ以上のリスク減少を示した<sup>109)</sup>。腎障害により層別化した場合も, ダパグリフロジンは KDIGO リスクカテゴリーにかかわらず心保護効果を有する<sup>110)</sup>。

EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 のメタ解析においても, MACE は SGLT2 阻害薬により 11% 有意に抑制され, 心血管死 (16%) と心筋梗塞 (11%) に対しても有意な抑制が認められた<sup>102)</sup>。この効果は動脈硬化性心疾患の既往を有する患者において強く, 心血管イベントの内容としては, EMPA-REG の事前に予定された追加解析では致死性, 非致死性的心筋梗塞 (21%), 冠動脈 intervention (20%), 心不全による入院 (42%) の抑制が報告されている。

一方, EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI58 のメタ解析において, SGLT2 阻害薬により脳卒中は抑制されなかった<sup>102)</sup>。理由として SGLT2 阻害薬は動脈硬化への直接作用よりも, 体液量減少などのヘモダイナミックな効果から心負荷軽減, 交感神経の活性化抑制, 血圧低下, 腎保護などをもたらし心臓イベントを抑制する可能性が示唆されている<sup>102)</sup>。脳卒中については, 2型糖尿病患者における SGLT2 阻害薬の脳梗塞に対する効果を検討したメタ解析 (以下5つの RCT: EMPA-REG, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, CRE-DENCE

and VERTIS CV) でも、SGLT2 阻害薬は脳梗塞のサブタイプにかかわらず、有意な減少をもたらさなかった。しかし出血性脳梗塞に関しては保護的な作用を有する可能性がある<sup>111)</sup>。

さらに、21 の試験と 17 万人のメタ解析で GLP-1 受容体作動薬 (GLP-1RA) や DPP-4 阻害薬との比較が行われ、SGLT2 阻害薬は GLP-1RA と同等、DPP-4 阻害薬と比較して 12% 有意な心血管リスク減少をもたらした<sup>112)</sup>。以上より、SGLT2 阻害薬は糖尿病患者の一次予防、二次予防を問わず、CKD 病期 3 期以降であっても、またアジア人、高齢者においても心血管イベント抑制に有効である。また、日本人の疫学データの解析では SGLT2 阻害薬の薬剤間では心不全など循環器疾患の発症率は同等であり、SGLT2 阻害薬の効果は「クラスエフェクト」であることが示唆された<sup>113)</sup>。一方で、SGLT2 阻害薬にはケトアシドーシスの増加、脱水などのリスクがあり、またサルコペニアについても危惧される<sup>114)</sup>。「高齢者糖尿病診療ガイドライン 2023」<sup>4)</sup>において、高齢者、ADL 低下やアドヒアランス不良の場合は慎重な投与が推奨されている。発熱時や摂食不良時には内服中止を考慮する必要がある。日本糖尿病学会から「糖尿病治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation」<sup>6)</sup> が発表されている。

### 【抽出した PICO の概略】

- P：糖尿病患者
- I：SGLT2 阻害薬
- C：非介入群との比較
- O：心血管疾患、脳卒中、末梢血管疾患

### 【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 mellitus, SGLT2 inhibitor, cardiovascular diseases, peripheral artery disease, stroke, myocardial infarction) にて実施し、メタ解析、系統的レビュー、RCT および Real World の大規模 data に限定し、CQ に対し直接答えている文献を採用した。

データベース：PubMed

検索に用いた言語：英語

検索期間：無期限

検索用語 (キーワード)：diabetes mellitus, SGLT2 inhibitor, cardiovascular diseases, peripheral artery disease, stroke, myocardial infarction

### 【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 (エビデンス総体の確実性、益害バランス、患者の価値観、費用対効果) いずれも SGLT2 阻害薬使用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 14 名、賛成 14 名、反対 0 名、辞退 7 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の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	多くのRCT, MAにより, SGLT2 阻害薬による心血管イベント抑制作用が示されている。
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	SGLT2 阻害薬はケトアシドーシスの増加や体液量減少などの副作用があるが, これを上回る圧倒的な心血管イベント抑制の利益が存在する。
③患者の価値観：患者の価値観は一樣か？	はい	薬剤により心血管イベント, 心不全を避ける患者の価値観は一樣と思われる。
④費用：費用は正味の利益（益－害）に見合うものか？	はい	早期からの本薬剤による介入により, 医療コスト抑制につながるとの報告がある。

## CQ 12-6 SGLT2 阻害薬は心不全に有効か？

### 【ステートメント】

- 心不全の進行予防に SGLT2 阻害薬が推奨される<sup>98, 99, 101, 102, 115~120)</sup>

【推奨グレード A】 (合意率 100%)

前項の EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECALRE-TIMI 58 において, SGLT2 阻害薬はプラセボと比較して心血管死亡や心不全入院を有意に低下させた<sup>98, 99, 101)</sup>。心不全低減効果は一次予防群, 二次予防群いずれにおいても一貫しており<sup>104)</sup>、人種, 地域ごとのサブ解析でも同様の傾向が確認された<sup>121)</sup>。欧米のガイドラインでは心不全や慢性腎臓病を合併する2型糖尿病患者には SGLT2 阻害薬の積極的使用が推奨され, 日本においても2023年に発表された「2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム」において, 心不全や心血管疾患を有する場合に優先することとなっている<sup>1)</sup>。

加えて, 2019年に糖尿病合併の有無を問わず, 左室駆出率が低下した心不全 (heart failure with reduced ejection fraction: HFrEF) 患者を対象に実施された DAPA-HF と EMPEROR-Reduced において, ダパグリフロジンおよびエンパグリフロジンは, 2型糖尿病の有無にかかわらず心血管イベントを抑制した<sup>115~119)</sup>。DAPA-HF 試験においてダパグリフロジン群ではプラセボ群に比べ心不全増悪または心血管死のリスクを有意に減少させ [ダパグリフロジン群 386例 (16.3%) vs. プラセボ群 502例 (21.2%) : ハザード比 (HR) 0.74, 95%CI 0.65~0.85,  $p < 0.001$ ], 心不全増悪のイベントに限っても [231例 (9.7%) vs. 318例 (13.4%) : HR 0.70], 有意に減少していた。現在, 上記2剤は慢性心不全治療薬として承認され, 国内外の心不全治療ガイドラインでクラス I に位置づけられている。

加えて, LVEF の保たれた慢性心不全 (heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF) 患者を対象とした EMPEROR-Preserved においても, 患者の心血管死または心不全による入院の複合リスクを有意に低下させることが示された<sup>120)</sup>。13の臨床試験のメタ解析では, HFpEF 患者において SGLT2 阻害薬使用により心血管死のリスク減少には有意差がみられ

なかったが<sup>122)</sup>、心不全による入院は有意に減少していた。心不全のQOL評価であるKCCQ (The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) がダパグリフロジンにより有意に改善したという報告もあり<sup>123)</sup>、心不全重症化が予防されていることが示唆される。本試験においても心不全イベントの抑制は、糖尿病患者と非糖尿病患者で一貫していた。このため、アメリカ心不全学会の心不全ガイドライン2022年版では、HFpEFの治療薬としてSGLT2阻害薬が組み込まれた。

心不全改善の機序についてはまだ解明されてはおらず、糖代謝の改善や肥満の是正などという糖代謝を介する作用に加え、細胞外容積の減少、心室負荷の低下や血圧の改善があげられる。慢性心不全患者において推定細胞外容積、推定血漿容積を減少させたとする報告<sup>124)</sup>や、AMI後の急性心不全への投与により細胞外水分(ECW)や細胞内水分(ICW)の増大変化を弱めた報告もあり<sup>125)</sup>、体液量の変化はSGLT2阻害薬の有益な臨床効果の根底にある重要なメカニズムのひとつと考えられている。また、酸化ストレスや慢性炎症の改善など<sup>126,127)</sup>も報告されており、心臓リモデリング抑制につながるものが期待されている。

### 【抽出したPICOの概略】

- P：糖尿病患者
- I：SGLT2阻害薬
- C：非介入群との比較
- O：心不全

### 【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 mellitus, SGLT2 inhibitor, heart failure)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。

データベース：PubMed

検索に用いた言語：英語

検索期間：無期限

検索用語(キーワード)：diabetes mellitus, SGLT2 inhibitor, heart failure

### 【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(エビデンス総体の確実性、益害バランス、患者の価値観、費用対効果)いずれもSGLT2阻害薬使用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14名、賛成14名、反対0名、辞退7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の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	多くのRCT, MAにより, SGLT2阻害薬による心不全抑制作用が示されている。
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	SGLT2阻害薬はケトアシドーシスの増加や体液量減少などの副作用があるが, これを上回る圧倒的な心不全抑制の利益が存在する。
③患者の価値観：患者の価値観は一樣か？	はい	薬剤により心不全を避ける患者の価値観は一樣と思われる。
④費用：費用は正味の利益（益－害）に見合うものか？	はい	本薬剤による介入により, 心不全の医療コスト抑制につながるとの報告がある。

## CQ 12-7 GLP-1受容体作動薬 (GLP-1RA) は大血管症の進行抑制に有効か？

### 【ステートメント】

- 大血管症の進行抑制に GLP-1RA が推奨される<sup>128~131</sup>。【推奨グレード A】(合意率 100%)

GLP-1RAについては、心血管イベントを抑制するとの成績<sup>128~130</sup>と、抑制を認めなかったとの報告<sup>132,133</sup>がある。心血管リスクの高い2型糖尿病患者を対象としたLEADERにおいて、GLP-1RA リラグルチドはMACEを13%有意に抑制し、心血管死亡と全死亡も抑制した<sup>129</sup>。そのほかこれまでにELIXA (リキシセナチド<sup>133</sup>)、SUSTAIN6 (セマグルチド<sup>128</sup>)、PIONEER6 (経口セマグルチド<sup>134</sup>)、EXSCEL (エキセナチド<sup>132</sup>)、HARMONY Outcomes (アルビグルチド<sup>135</sup>)、REWIND (デュラグルチド<sup>130</sup>)、AMPLITUDE-O (エフエグレナチド<sup>136</sup>)の結果が報告されている。LEADER, SUSTAIN6, HARMONY, REWIND, AMPLITUDE-Oで主要心血管イベントの抑制が認められた一方で、ELIXAとEXSCELでは抑制作用は認められなかった。また、LEADERでは心血管死亡が減少したが、REWINDでは脳卒中が抑制されるなど、試験間で抑制される項目に相違がみられる。経口セマグルチドを用いたPIONEER6ではMACEの有意差はみられなかった。薬剤の構造として、リキシセナチドやエキセナチド、エフエグレナチドはアメリカドクトカゲの唾液腺から分離されたExendin-4骨格を有し、他の薬剤はヒトGLP-1を骨格としている。AMPLITUDE-O<sup>136</sup>はExendin-4骨格を有するGLP-1RAとしてイベント抑制作用が認められた最初の試験となった。

多くのメタ解析により、より詳細なエビデンスが供給されている。上記8試験のメタ解析では、MACEが14%、心血管死亡が13%、心筋梗塞が10%、脳卒中が17%、いずれも有意に抑制されることが示された<sup>131</sup>。また、全死亡と心不全による入院もそれぞれ12%と11%抑制された。GLP-1RAの構造による差異は認められず、重症低血糖・網膜症・腎臓副作用リスクの増加はなかった。また、人種差を検討した報告では、アジア人と白人のGLP-1RAによる心血管イベントHRは、それぞれ0.68 vs. 0.87であったと報告され、アジア人はGLP-1RA投

与による MACE 低下のベネフィットが大きい可能性がある<sup>137)</sup>。加えて年齢で層別化した解析でも、GLP-1RA は 65 歳以上、75 歳以上の患者においても心血管イベント抑制作用を有していた<sup>138)</sup>。また、GLP-1RA と SGLT2 阻害薬、DPP-4 阻害薬を比較したメタ解析が多く存在する。SGLT2 阻害薬と GLP-1RA の比較では、3P-MACE のリスクに差はなく、GLP-1RA と SGLT2 阻害薬は DPP-4 阻害薬と比較してイベント抑制効果を有していた。GLP-1RA のみがプラセボと比較して非致死性脳卒中のリスクを低下させた。また、重篤な腎イベントの抑制効果は SGLT2 阻害薬において認められた。SGLT2 阻害薬と GLP-1RA の有用性は、高齢者、アジア人、動脈硬化性心疾患が確立している患者、糖尿病罹病期間が長く血糖コントロールが悪い患者においてより顕著であった<sup>112, 139~142)</sup>。さらに、加えて、イギリスの大規模データバンクを用い 33 万人の 2 型糖尿病患者を対象とした研究では、GLP-1RA、SGLT2 阻害薬および SGLT2 阻害薬/GLP-1RA 併用療法により、MACE のオッズ比 (OR) はそれぞれ 0.93, 0.82, 0.70 と低下しており、併用療法が主要心・脳血管イベントおよび心不全の一次予防に有効である可能性が示されている<sup>143)</sup>。また、台湾のデータベース研究においても、GLP-1RA の長期使用と高用量は、虚血性脳卒中による入院のリスク低下と関連した<sup>144)</sup>。以上より GLP-1RA は心血管イベント抑制作用と、虚血性脳卒中抑制のエビデンスを有する。一方、心血管イベント抑制の詳細が試験によって異なることから、特定の患者サブグループにより効果に差がある可能性も示唆されている。

#### 【抽出した PICO の概略】

- P：糖尿病患者
- I：GLP-1RA
- C：非介入群との比較
- O：心血管イベント

#### 【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 mellitus, GLP-1, liraglutide, exenatide, lixisenatide, dulaglutide, semaglutide, cardiovascular diseases, stroke, myocardial infarction, peripheral artery disease) 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。

データベース：PubMed

検索に用いた言語：英語

検索期間：無期限

検索用語 (キーワード)：diabetes mellitus, GLP-1, liraglutide, exenatide, lixisenatide, dulaglutide, semaglutide, cardiovascular diseases, stroke, myocardial infarction, peripheral artery disease

#### 【推奨グレード判定の説明】

推奨グレード決定のための 3 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) が GLP-1RA 使用を支持し、費用対効果は不明の点が残るものの、強い推奨 (推奨グレード A) と判定した。

投票 17 名、賛成 17 名、反対 0 名、辞退 4 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の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	多くのRCT, MAにより, GLP-1RAによる心血管イベント抑制作用が示されている。
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	GLP-1RAはSGLT2阻害薬は消化器症状のほか大きな副作用が少なく, 血糖変動の抑制や体重減少などの利点が多く利益が上回ると考えられる。
③患者の価値観：患者の価値観は一樣か？	はい	薬剤により心血管イベントを避ける患者の価値観は一樣と思われる。
④費用：費用は正味の利益(益-害)に見合うものか？	いいえ	GLP-1RAによる介入による具体的なコスト削減効果を証明した研究はいまだない。

## CQ 12-8 大血管症に血圧コントロールは有効か？

### 【ステートメント】

- 大血管症の抑制に血圧コントロールが推奨される<sup>145~147)</sup>。【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10mmHg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<sup>145~147)</sup>。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<sup>148)</sup>。脳卒中リスクは、降圧後の収縮期血圧が115mmHg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130mmHg未満にすると逆にリスクが上昇すると報告されている<sup>149,150)</sup>。ONTARGETでは血圧160mmHg以上、120mmHg未満がいずれも心血管イベントと死亡リスクに関連すること、糖尿病患者はハイリスクであることから至適血圧に管理することが重要であることが示された<sup>149)</sup>。

糖尿病患者を対象としたACCORD-BPでは収縮期血圧120mmHgへの厳格降圧と標準的な140mmHgへの降圧では大血管症の発生率に差はみられなかった<sup>151)</sup>。サブ解析では収縮期血圧の厳格な低下により標準療法群では心血管複合疾患のリスクが低下したが(HR 0.76, 95%CI 0.59~0.98)強化療法群では低下しなかった(HR 1.06, 95%CI 0.81~1.40)<sup>152)</sup>。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(HR 0.75, 95%CI 0.64~0.89,  $p < 0.001$ )<sup>153)</sup>、この効果は空腹時血糖100mg/dL以上、未満にかかわらず同様に認められ<sup>154)</sup>、年齢による差異も認められなかった<sup>155)</sup>。これらのことから、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<sup>145~147)</sup>。血圧コントロールと糖尿病性大血管症については14章を参照のこと。

### 【抽出した PICO の概略】

- P：糖尿病患者
- I：血圧コントロール
- C：非介入群との比較
- O：心血管イベント

### 【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。

データベース：PubMed

検索に用いた言語：英語

検索期間：無期限

検索用語 (キーワード)：diabetes, blood pressure, cardiovascular outcomes

### 【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 21 名, 賛成 21 名, 反対 0 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の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	大血管症を主要評価項目とした血圧コントロールのメタ解析により総体としての確実性が保たれると判定した。
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副作用に起立性低血圧の頻度上昇があるが、益が害を上回ると判断する。
③患者の価値観：患者の価値観は一樣か？	はい	血圧コントロールにより心血管イベントを避ける患者の価値観は一樣と思われる。
④費用：費用は正味の利益 (益-害) に見合うものか？	いいえ	日本において、血圧コントロールによる大血管症抑制の費用対効果に関する報告はいまだない。

## CQ 12-9 大血管症に脂質コントロールは有効か？

### 【ステートメント】

- ① 大血管症の一次・二次予防に LDL-C 低下療法が推奨される<sup>156, 157)</sup>  
【推奨グレード A】 (合意率 100%)
- ② 高 TG 血症または低 HDL-C 血症を合併する糖尿病患者において、フィブラート系薬・EPA の投与は、心血管疾患の発症抑制に寄与し得る (CQ15-8 参照)<sup>158-162)</sup>  
【推奨グレード B】 (合意率 89%)

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より明らかである。

糖尿病患者を対象にスタチン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<sup>163-165)</sup>あるいはメタ解析<sup>156, 157)</sup>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 が 37mg/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<sup>166, 167)</sup>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<sup>156)</sup>。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-IT 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)<sup>168)</sup>。

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<sup>169)</sup>。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効であった<sup>170)</sup>。

糖尿病患者において LDL-C の治療目標を設定する根拠は今のところ乏しいが、冠動脈疾患の既往のない糖尿病患者において PAD、細小血管症合併 (網膜症、腎症、神経障害)、喫煙ありの場合、冠動脈疾患のリスクがさらに上昇する<sup>9)</sup>。加えて、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 70mg/dL 以下を目標とした強化治療群と LDL-C 100~120mg/dL を目標とした通常治療群の間で複合心血管イベントに有意差はなかったが、LDL-C の目標達成者のみのサブ解析では強化治療群で有意にリスク減少が得られていた<sup>171, 172)</sup>。また、CARDS<sup>164)</sup>、Steno-2<sup>1)</sup>などの腎症や網膜症を有する糖尿病患者を対象とした試験では、スタチンを含む介入により心血管イベント抑制効果が得られているが、強化治療群の LDL-C はそれぞれ平均 81.6mg/dL、86mg/dL まで低下しており、一次予防の糖尿病患者において 100mg/dL 未満まで LDL-C を下げることでリスク減少が得られる知見が蓄積されている。そこで「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022」<sup>9)</sup>では、「PAD、細小血管症合併 (網膜症、腎症、神経障害)、喫煙あり」の一次予防糖尿病患者は LDL-C 目標を 100mg/dL とし、糖尿病を有する冠動脈疾患二次予防では 70mg/dL を目標とすることとなった。詳しくは「糖尿病に合併した脂質異常症」の項を参照されたい。

一方、フィブラートに関する報告では、2型糖尿病患者を対象にフェノフィブラートの心血管症抑制効果を検証した FIELD 試験において、主要評価項目である主要冠動脈疾患イベントは有意に抑制されなかったが、副次評価項目である非致死的心筋梗塞と血行再建術についてリスク減少効果が認められた<sup>158)</sup>。VA-HIT 研究では3割程度糖尿病を含む集団でGemフィプロジルの効果が検討され、28%の有意なイベント抑制が得られた<sup>173)</sup>。加えて、これらの試験において、高TG血症と低HDL-C血症の患者に限ったサブ解析では、それぞれリスク減少効果が増強されていた<sup>174)</sup>。これらの研究においてはスタチン使用が少なく、FIELD 研究におけるスタチン使用はプラセボ17%、フィブラート群8%に過ぎない。

一方、スタチン使用中の患者については、2型糖尿病患者を対象とした ACCORD-LIPID 試験ではシンバスタチンへのフェノフィブラートの上乗せによる心血管イベント抑制効果は認められなかったが、TG 204mg/dL 以上かつ HDL-C 34mg/dL 未満の群におけるサブ解析においては抑制される傾向があった<sup>162)</sup>。しかしながら、TG 200mg/dL 以上、HDL-C 40mg/dL 未満でスタチン使用中の2型糖尿病患者10,497人を対象に、強力なTG低下作用を有する選択的 PPAR $\alpha$  モジュレーターであるペマフィブラートの効果を検討した PROMINENT<sup>175)</sup> においては、主要心血管イベントの抑制効果は認められなかった。

n-3系脂肪酸に関する研究では、糖尿病および境界型糖尿病患者を対象とした ORIGIN<sup>176)</sup>、糖尿病患者を対象とした ASCEND<sup>177)</sup> ではイベント発症リスクは低下しなかった。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%低下させた<sup>159)</sup>。欧米人を中心とするスタチン治療中の高TG血症患者を対象とし、6割の患者が糖尿病である 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<sup>160)</sup>。しかしながら、スタチン内服中で高TG血症、低HDL-C血症を有し、7割に糖尿病を合併する心血管イベントハイリスク患者13,078人を対象に、高用量(4g/日)の EPA/DHA (docosahexaenoic acid) の効果を検討した STRENGTH<sup>178)</sup> では、心血管イベント抑制効果は認められなかった。

加えて、高TG血症、または高TG血症に加え低HDL-C血症を有する患者に対しフィブラートやn-3 PUFAなどを用いた試験のメタ解析では、高TG血症で12%、高TG+低HDL-C血症の患者で29%の心血管イベント抑制が報告された<sup>179)</sup>。一方、コクランのメタ解析ではフィブラート系薬の複合血管イベント抑制作用が示されているが、脳卒中やスタチン内服例における効果は認められていない<sup>180)</sup>。近年、PROMINENT、STRENGTHも含めた19の臨床試験、91,285人を対象としたメタ解析が発表され、この解析ではTG低下療法は心血管イベントリスクを9%有意に低下させる(HR 0.91, 0.87~0.95,  $p < 0.001$ )と報告された。この報告でも脳卒中や死亡については抑制効果は認められなかった<sup>161)</sup>。

以上から、高TG、低HDL-C血症でスタチン非存在下ではフィブラート系薬によるイベント抑制効果が期待される。高TG血症、低HDL-C血症を有するスタチン内服患者においては ACCORD LIPID のサブ解析がフィブラートの、JELIS と REDUCE-IT が EPA のエビデンスと考えられる。

#### 【抽出した PICO の概略】(ステートメント①②共通)

P：糖尿病患者

I：脂質コントロール

C：非介入群との比較

O：心血管イベント

### 【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】（ステートメント①②共通）

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。

データベース：PubMed

検索に用いた言語：英語

検索期間：無期限

検索用語（キーワード）：diabetes, lipid-lowering therapy, statin, cardiovascular outcomes, cardiovascular events, stroke

### 【推奨グレード判定の説明】（ステートメント①②共通）

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LDL-C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。一方、TG低下療法は試験により結果が一定しないこと、サブ解析も多いことから、弱い推奨にとどまると判断した。

投票 21 名，賛成 21 名，反対 0 名（合意率 100%）[ステートメント①]

投票 18 名，賛成 16 名，反対 2 名，辞退 3 名（合意率 89%）[ステートメント②]

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の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	大血管症を主要評価項目としたLDL-Cに対する治療介入の多くのRCTやMAが存在する。フィブラートやn-3 PUFAを用いた研究において、心血管イベント抑制が得られた研究と得られなかった研究が混在している。MAの結果が総体としての推奨を確保するが、弱い推奨にとどまる。
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	脂質コントロールの副作用に筋肉痛などがあるが、益が害を上回ると判断する。
③患者の価値観：患者の価値観は一樣か？	はい	脂質コントロールにより心血管イベントを避ける患者の価値観は一樣と思われる。
④費用：費用は正味の利益（益－害）に見合うものか？	いいえ	日本において、脂質コントロールによる大血管症抑制の費用対効果に関する報告はいまだない。

## CQ 12-10 大血管症に抗血小板薬は有効か？

### 【ステートメント】

- 大血管症の二次予防にアスピリンの投与が推奨される<sup>181)</sup>

【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効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<sup>181,182)</sup>。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<sup>183)</sup>。

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, プラスグレル) による二次予防効果を検証した RCT (CATS<sup>184)</sup>, TASS<sup>185)</sup>, CAPRIE<sup>186)</sup>, PRoFESS<sup>187)</sup>, TRITON-TIMI38<sup>188)</sup>) 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<sup>189)</sup>。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<sup>190,191)</sup>。

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<sup>192)</sup> 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<sup>193-195)</sup>、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<sup>196-199)</sup> と先の RCT を含むメタ解析<sup>183,200,201)</sup>、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<sup>202)</sup> より糖尿病患者 (4,903 人) を抽出したサブ解析、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。ただし、男性<sup>200-202)</sup>、65 歳以上の高齢者<sup>203)</sup>、食事療法のみで症例<sup>204)</sup>、高血圧症例<sup>205)</sup> 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<sup>181)</sup>。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<sup>206)</sup>。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。

### 【抽出した PICO の概略】

- P：糖尿病患者
- I：抗血小板薬
- C：非介入群との比較
- O：心血管イベント

### 【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。

データベース：PubMed

検索に用いた言語：英語

検索期間：無期限

検索用語（キーワード）：diabetes, antiplatelet therapy, aspirin, clopidogrel, cardiovascular outcomes, cardiovascular events, stroke

### 【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 21 名，賛成 21 名，反対 0 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の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	大血管症を主要評価項目としたLDL-Cに対する治療介入の多くのRCTやMAが存在する。フィブラートやn-3 PUFAを用いた研究において，心血管イベント抑制が得られた研究と得られなかった研究が混在している。MAの結果が総体としての推奨を確保するが，弱い推奨にとどまる。
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	脂質コントロールの副作用に筋肉痛などがあるが，益が害を上回ると判断する。
③患者の価値観：患者の価値観は一様か？	はい	脂質コントロールにより心血管イベントを避け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	日本において，脂質コントロールによる大血管症抑制の費用対効果に関する報告はまだまだない。

## 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, Pedersen O: 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) Gaede P, Oellgaard J, Kruse C, et al: Beneficial impact of intensified multifactorial intervention on risk of stroke: outcome of 21 years of follow-up in the randomised Steno-2 Study. *Diabetologia* 62: 1575-1580, 2019
  - 6) Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, et al: Effect of early intensive 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
  - 7) 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
  - 8) 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
  - 9) 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
  - 10) 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
  - 11) Perez HA, Garcia NH, Spence JD, Armando LJ: Adding carotid total plaque area to the Framingham risk score improves cardiovascular risk classification. *Arch Med Sci* 12: 513-520, 2016
  - 12) Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM, et al: Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 41: 1769-1775, 2003
  - 13) Anand DV, Lim E, Hopkins D, et al: Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 27: 713-721, 2006
  - 14) Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB: Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 24: 1614-1619, 2001
  - 15) 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: 1893-1900, 2009
  - 16) Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP: Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 34: 29-34, 1974
  - 17) He J, Ogden LG, Bazzano LA, et al: Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 161: 996-1002, 2001
  - 18) Oellgaard J, Gaede P, Rossing P, et al: Reduced risk of heart failure with intensified multifactorial intervention in individuals with type 2 diabetes and microalbuminuria: 21 years of follow-up in the randomised Steno-2 study. *Diabetologia* 61: 1724-1733, 2018
  - 19) Miller ME, Williamson JD, Gerstein HC, et al: 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
  - 20) Odden MC, Peralta CA, Haan MN, Covinsky KE: Rethinking the association of high blood pressure with mortality in elderly adults: the impact of frailty. *Arch Intern Med* 172: 1162-1168, 2012
  - 21) Nakamura Y, Yamamoto T, Okamura T, et al: Combined cardiovascular risk factors and outcome: NIPPON DATA80, 1980-1994. *Circ J* 70: 960-964, 2006
  - 22) Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M, et al: 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
  - 23) Echouffo-Tcheugui JB, Kaze AD, Fonarow GC, Dagogo-Jack S: Severe hypoglycemia and incident heart failure among adults with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 107: e955-e962, 2022
  - 24) 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 [\[レベル 1\]](#)
  - 25) 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 [\[レベル 1\]](#)
  - 26) Look AHEAD Research Group; Wing RR: 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 [\[レベル 1\]](#)
  - 27) Balducci S, Haxhi J, Sacchetti M, et al: Relationships of changes in physical activity and sedentary behavior

- ior with changes in physical fitness and cardiometabolic risk profile in individuals with type 2 diabetes: The Italian Diabetes and Exercise Study 2 (IDES\_2). *Diabetes Care* **45**: 213-221, 2022
- 28) Gulsin GS, Swarbrick DJ, Athithan L, et al: Effects of low-energy diet or exercise on cardiovascular function in working-age adults with type 2 diabetes: a prospective, randomized, open-label, blinded end point trial. *Diabetes Care* **43**: 1300-1310, 2020
  - 29) Ghosh-Swaby OR, Goodman SG, Leiter LA, et al: Glucose-lowering drugs or strategies, atherosclerotic cardiovascular events, and heart failure in people with or at risk of type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis of randomised cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* **8**: 418-435, 2020
  - 30) Patel KV, Bahnson JL, Gaussoin SA, et al: Association of baseline and longitudinal changes in body composition measures with risk of heart failure and myocardial infarction in type 2 diabetes: findings from the Look AHEAD Trial. *Circulation* **142**: 2420-2430, 2020
  - 31) Held C, Gerstein HC, Yusuf S, et al: Glucose levels predict hospitalization for congestive heart failure in patients at high cardiovascular risk. *Circulation* **115**: 1371-1375, 2007
  - 32) Dehghan M, Mente A, Teo KK, et al: Relationship between healthy diet and risk of cardiovascular disease among patients on drug therapies for secondary prevention: a prospective cohort study of 31 546 high-risk individuals from 40 countries. *Circulation* **126**: 2705-2712, 2007
  - 33) Salehi-Abargouei A, Maghsoudi Z, Shirani F, Azadbakht L: Effects of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-style diet on fatal or nonfatal cardiovascular diseases--incidence: a systematic review and meta-analysis on observational prospective studies. *Nutrition* **29**: 611-618, 2013
  - 34) Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB: 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
  - 35) Look AHEAD Research Group; Gregg EW, Jakicic JM, Blackburn G, 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
  - 36) Gusso S, Pinto T, Baldi JC, et al: Exercise training improves but does not normalize left ventricular systolic and diastolic function in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* **40**: 1264-1272, 2017
  - 37) Strazzullo P, D'Elia L, Kandala NB, Cappuccio FP: Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *BMJ* **339**: b4567, 2009
  - 38) 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
  - 39) 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
  - 40) Salas-Salvado J, Diaz-Lopez A, Ruiz-Canela M, et al: Effect of a lifestyle intervention program with energy-restricted mediterranean diet and exercise on weight loss and cardiovascular risk factors: one-year results of the PREDIMED-Plus Trial. *Diabetes Care* **42**: 777-788, 2019
  - 41) Schoenaker DA, Toeller M, Chaturvedi N, et al; Group EPCS: 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
  - 42) Barrett EM, Batterham MJ, Ray S, Beck EJ: Whole grain, bran and cereal fibre consumption and CVD: a systematic review. *Br J Nutr* **121**: 914-937, 2019
  - 43) 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
  - 44) 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
  - 45) 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
  - 46) 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
  - 47) Sone H, Tanaka S, Tanaka S, 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* **56**: 1021-1030, 2013
  - 48) 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

- 49) 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
- 50) 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
- 51) Qin R, Chen T, Lou Q, Yu D: 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
- 52) Goldberg RB, Orchard TJ, Crandall JP, et al: Effects of long-term metformin and lifestyle interventions on cardiovascular events in the Diabetes Prevention Program and Its Outcome Study. *Circulation* **145**: 1632-1641, 2022
- 53) Strelitz J, Lawlor ER, Wu Y, et al: Association between weight change and incidence of cardiovascular disease events and mortality among adults with type 2 diabetes: a systematic review of observational studies and behavioural intervention trials. *Diabetologia* **65**: 424-439, 2022
- 54) Look AHEAD Study Group: Association between change in accelerometer-measured and self-reported physical activity and cardiovascular disease in the Look AHEAD Trial. *Diabetes Care* **45**: 742-749, 2022
- 55) 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, 2022
- 56) Look AHEAD Research Group; Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al: Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **369**: 145-154, 2013
- 57) Sone H, Tanaka S, Iimuro S, et al: Long-term lifestyle intervention lowers the incidence of stroke in Japanese patients with type 2 diabetes: a nationwide multicentre randomised controlled trial (the Japan Diabetes Complications Study). *Diabetologia* **53**: 419-428, 2010
- 58) 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; discussion 556-558, 2013
- 59) Sjostrom 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
- 60) Berger SE, Huggins GS, McCaffery JM, et al: Change in cardiometabolic risk factors associated with magnitude of weight regain 3 years after a 1-year intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes mellitus: The Look AHEAD Trial. *J Am Heart Assoc* **8**: e010951, 2014
- 61) Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al: Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes: 5-year outcomes. *N Engl J Med* **376**: 641-651, 2017
- 62) Courcoulas AP, King WC, Belle SH, et al: Seven-year weight trajectories and health outcomes in the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Study. *JAMA Surg* **153**: 427, 2018
- 63) Syn NL, Cummings DE, Wang LZ, et al: Association of metabolic-bariatric surgery with long-term survival in adults with and without diabetes: a one-stage meta-analysis of matched cohort and prospective controlled studies with 174 772 participants. *Lancet* **397**: 1830-1841, 2021
- 64) Van Veldhuisen SL, Gorter TM, Van Woerden G, et al: Bariatric surgery and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* **43**: 1955-1969, 2021
- 65) de Vries TI, Dorresteyn JAN, van der Graaf Y, et al: Heterogeneity of treatment effects from an intensive lifestyle weight loss intervention on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: data from the Look AHEAD Trial. *Diabetes Care* **42**: 1988-1994, 2021
- 66) Lee AK, Woodward M, Wang D, et al: The risks of cardiovascular disease and mortality following weight change in adults with diabetes: results from ADVANCE. *J Clin Endocrinol Metab* **105**: 152-162, 2020
- 67) 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+]
- 68) 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]
- 69) Writing Group for the DERG, Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, et al: Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA* **313**: 45-53, 2015 [レベル 1]
- 70) 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
- 71) Benn M, Emanuelsson F, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG: Impact of high glucose levels and glucose lowering on risk of ischaemic stroke: a Mendelian randomisation study and meta-analysis. *Di-*

- betologia **64**: 1492-1503, 2021
- 72) 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
  - 73) 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
  - 74) Kahler 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**: e004806, 2014
  - 75) 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
  - 76) Huang CJ, Wang WT, Sung SH, et al: Revisiting 'intensive' blood glucose control: a causal directed acyclic graph-guided systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* **24**: 2341-2352, 2022
  - 77) Maiorino MI, Longo M, Scappaticcio L, et al: Improvement of glycemic control and reduction of major cardiovascular events in 18 cardiovascular outcome trials: an updated meta-regression. *Cardiovasc Diabetol* **20**: 210, 2021
  - 78) Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, et al: Glycemic control, preexisting cardiovascular disease, and risk of major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review with meta-analysis of cardiovascular outcome trials and intensive glucose control trials. *J Am Heart Assoc* **8**: e012356, 2019
  - 79) 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
  - 80) Gerstein HC, Miller ME, Ismail-Beigi F, et al: Effects of intensive glycaemic control on ischaemic heart disease: analysis of data from the randomised, controlled ACCORD trial. *Lancet* **384**: 1936-1941, 2014
  - 81) Hayward RA, Reaven PD, Emanuele NV, Investigators V: Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **373**: 978, 2015
  - 82) Prattichizzo F, de Candia P, De Nigris V, et al: Legacy effect of intensive glucose control on major adverse cardiovascular outcome: Systematic review and meta-analyses of trials according to different scenarios. *Metabolism* **110**: 154308, 2020
  - 83) 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
  - 84) 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
  - 85) 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). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet* **352**: 854-865, 1998
  - 86) 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
  - 87) Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, et al: Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD003639, 2005
  - 88) Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al: Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **373**: 232-242, 2015
  - 89) Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al: Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* **369**: 1317-1326, 2013
  - 90) White WB, Cannon CP, Heller SR, et al: Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* **369**: 1327-1335, 2013
  - 91) 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
  - 92) Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, 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* **366**: 1279-1289, 2005
  - 93) 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
  - 94) 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

- 95) 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
- 96) ORIGIN Trial Investigators; Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al: Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 367: 319-328, 2012
- 97) Gaede J, Oellgaard J, Ibsen R, et al: A cost analysis of intensified vs conventional multifactorial therapy in individuals with type 2 diabetes: a post hoc analysis of the Steno-2 study. *Diabetologia* 62: 147-155, 2019
- 98) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373: 2117-2128, 2015 [\[レベル 1\]](#)
- 99) Neal B, Perkovic V, Matthews DR: Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 377: 2099, 2017 [\[レベル 1\]](#)
- 100) 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 [\[レベル 1\]](#)
- 101) Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al: Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 380: 347-357, 2019 [\[レベル 1\]](#)
- 102) Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, 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* 393: 31-39, 2019 [\[レベル 1+\]](#)
- 103) Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al: Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 380: 2295-2306, 2019
- 104) Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, et al: Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results from the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation* 137: 323-334, 2018
- 105) Mahaffey KW, Jardine MJ, Bompont S, et al: Canagliflozin and cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease in primary and secondary cardiovascular prevention groups. *Circulation* 140: 739-750, 2019
- 106) Kaku K, Wanner C, Anker SD, et al: The effect of empagliflozin on the total burden of cardiovascular and hospitalization events in the Asian and non-Asian populations of the EMPA-REG OUTCOME trial of patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes Obes Metab* 24: 662-674, 2022
- 107) Wada T, Mori-Anai K, Kawaguchi Y, et al: Renal, cardiovascular and safety outcomes of canagliflozin in patients with type 2 diabetes and nephropathy in East and South-East Asian countries: results from the canagliflozin and renal events in diabetes with established nephropathy clinical evaluation Trial. *J Diabetes Investig* 13: 54-64, 2022
- 108) Monteiro P, Bergenstal RM, Toural E, et al: Efficacy and safety of empagliflozin in older patients in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Age Ageing* 48: 859-866, 2019
- 109) Giugliano D, Longo M, Maiorino MI, et al: Efficacy of SGLT-2 inhibitors in older adults with diabetes: Systematic review with meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Diabetes Res Clin Pract* 162: 108114, 2020
- 110) Waijer SW, Vart P, Cherney DZI, et al: Effect of dapagliflozin on kidney and cardiovascular outcomes by baseline KDIGO risk categories: a post hoc analysis of the DAPA-CKD trial. *Diabetologia* 65: 1085-1097, 2022
- 111) Tsai WH, Chuang SM, Liu SC, et al: Effects of SGLT2 inhibitors on stroke and its subtypes in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 11: 15364, 2021
- 112) Lin DS, Lee JK, Hung CS, Chen WJ: The efficacy and safety of novel classes of glucose-lowering drugs for cardiovascular outcomes: a network meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetologia* 64: 2676-2686, 2021
- 113) Suzuki Y, Kaneko H, Okada A, et al: Comparison of cardiovascular outcomes between SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 21: 67, 2022
- 114) Koshizaka M, Ishikawa K, Ishibashi R, et al: Comparing the effects of ipragliflozin versus metformin on visceral fat reduction and metabolic dysfunction in Japanese patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin: a prospective, multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomized controlled study (PRIME-V study). *Diabetes Obes Metab* 21: 1990-1995, 2019
- 115) Docherty KF, Jhund PS, Anand I, et al: Effect of dapagliflozin on outpatient worsening of patients with heart failure and reduced ejection fraction: a prespecified analysis of DAPA-HF. *Circulation* 142: 1623-1632, 2020 [\[レベル 1\]](#)

- 116) McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al: Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* **381**: 1995-2008, 2019 [レベル 1]
- 117) Butt JH, Nicolau JC, Verma S, et al: Efficacy and safety of dapagliflozin according to aetiology in heart failure with reduced ejection fraction: insights from the DAPA-HF trial. *Eur J Heart Fail* **23**: 601-613, 2021 [レベル 1]
- 118) Petrie MC, Verma S, Docherty KF, et al: Effect of dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes. *JAMA* **323**: 1353-1368, 2020 [レベル 1]
- 119) Packer M, Anker SD, Butler J, et al: Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* **383**: 1413-1424, 2020 [レベル 1]
- 120) Anker SD, Butler J, Packer M: Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. Reply. *N Engl J Med* **386**: e57, 2022 [レベル 1]
- 121) Kaku K, Lee J, Mattheus M, et al: Empagliflozin and cardiovascular outcomes in asian patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease - results from EMPA-REG OUTCOME®. *Circ J* **81**: 227-234, 2022
- 122) Zhao L, Guo W, Huang W, et al: Benefit of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on survival outcome is related to the type of heart failure: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* **187**: 109871, 2022
- 123) Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, et al: The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med* **27**: 1954-1960, 2021
- 124) Jensen J, Omar M, Kistorp C, et al: Effects of empagliflozin on estimated extracellular volume, estimated plasma volume, and measured glomerular filtration rate in patients with heart failure (Empire HF Renal): a prespecified substudy of a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* **9**: 106-116, 2021
- 125) Hoshika Y, Kubota Y, Mozawa K, et al: Effect of empagliflozin versus placebo on body fluid balance in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus: subgroup analysis of the EMBODY Trial. *J Card Fail* **28**: 56-64, 2022
- 126) Requena-Ibanez JA, Santos-Gallego CG, Rodriguez-Cordero A, et al: Mechanistic Insights of empagliflozin in nondiabetic patients with HFrEF: From the EMPA-TROPISM Study. *JACC Heart Fail* **9**: 578-589, 2021
- 127) Omar M, Jensen J, Kistorp C, et al: The effect of empagliflozin on growth differentiation factor 15 in patients with heart failure: a randomized controlled trial (Empire HF Biomarker). *Cardiovasc Diabetol* **21**: 34, 2022
- 128) Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al: Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* **375**: 1834-1844, 2016 [レベル 1]
- 129) Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al: Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **375**: 311-322, 2016 [レベル 1]
- 130) Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al: Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* **394**: 121-130, 2019 [レベル 1]
- 131) Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al: Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* **9**: 653-662, 2021 [レベル 1+]
- 132) Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al: Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* **377**: 1228-1239, 2017
- 133) Pfeiffer MA, Claggett B, Diaz R, et al: Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* **373**: 2247-2257, 2015
- 134) Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al: Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* **381**: 841-851, 2019
- 135) Green JB, Hernandez AF, D'Agostino RB, et al: Harmony outcomes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effect of albiglutide on major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus-Rationale, design, and baseline characteristics. *Am Heart J* **203**: 30-38, 2018
- 136) Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, et al: Cardiovascular and renal outcomes with efglenatide in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **385**: 896-907, 2021
- 137) Lee MMY, Ghouri N, McGuire DK, et al: Meta-analyses of results from randomized outcome trials comparing cardiovascular effects of SGLT2is and GLP-1RAs in Asian versus white patients with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care* **44**: 1236-1241, 2021
- 138) Karagiannis T, Tsapas A, Athanasiadou E, et al: GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for older

- people with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* **174**: 108737, 2021
- 139) Staszewsky L, Baviera M, Tettamanti M, et al: Insulin treatment in patients with diabetes mellitus and heart failure in the era of new antidiabetic medications. *BMJ Open Diabetes Res Care* **10**: e002708, 2022
  - 140) Ueda P, Wintzell V, Dahlqvist E, et al: The comparative cardiovascular and renal effectiveness of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a Scandinavian cohort study. *Diabetes Obes Metab* **24**: 473-485, 2022
  - 141) Giugliano D, Longo M, Signoriello S, et al: The effect of DPP-4 inhibitors, GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors on cardiorenal outcomes: a network meta-analysis of 23 CVOTs. *Cardiovasc Diabetol* **21**: 42, 2022
  - 142) Qin J, Song L: Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials. *BMC Endocr Disord* **22**: 125, 2022
  - 143) Wright AK, Carr MJ, Kontopantelis E, et al: Primary prevention of cardiovascular and heart failure events with SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, and their combination in type 2 diabetes. *Diabetes Care* **45**: 909-918, 2022
  - 144) Yang YS, Chen HH, Huang CN, et al: GLP-1RAs for ischemic stroke prevention in patients with type 2 diabetes without established atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* **45**: 1184-1192, 2022
  - 145) 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 [\[レベル 2\]](#)
  - 146) 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 [\[レベル 1+\]](#)
  - 147) 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 [\[レベル 1+\]](#)
  - 148) 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
  - 149) Bohm M, Schumacher H, Teo KK, et al: Cardiovascular outcomes and achieved blood pressure in patients with and without diabetes at high cardiovascular risk. *Eur Heart J* **40**: 2032-2043, 2019
  - 150) Arguedas JA, Leiva V, Wright JM: Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* (10): CD008277, 2013
  - 151) Wright JT Jr, Whelton PK, Reboussin DM: A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* **374**: 2294, 2016
  - 152) Ilkun OL, Greene T, Cheung AK, et al: The influence of baseline diastolic blood pressure on the effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular outcomes and all-cause mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* **43**: 1878-1884, 2020
  - 153) SPRINT Research Group; Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al: A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* **373**: 2103-2116, 2015
  - 154) Bress AP, King JB, Kreider KE, 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* **40**: 1401-1408, 2017
  - 155) Byrne C, Pareek M, Vaduganathan M, et al: Intensive blood pressure lowering in different age categories: insights from the Systolic Blood Pressure Intervention Trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* **6**: 356-363, 2020
  - 156) 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 [\[レベル 1+\]](#)
  - 157) 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 [\[レベル 1+\]](#)
  - 158) Keech A, Simes RJ, Barter P, 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* **366**: 1849-1861, 2005 [\[レベル 2\]](#)
  - 159) Oikawa S, Yokoyama M, Origasa H, et al: 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 [\[レベル 2\]](#)
  - 160) Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al: Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyc-

- eridemia. *N Engl J Med* **380**: 11-22, 2019 [レベル 2]
- 161) Yang XH, Tu QM, Li L, et al: Triglyceride-lowering therapy for the prevention of cardiovascular events, stroke, and mortality in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* **2023**: 117187, 2023 [レベル 2]
- 162) ACCORD Study Group; Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al: Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* **362**: 1563-1574, 2010 [レベル 2]
- 163) Collins R, Armitage J, Parish S, et al; Heart Protection Study Collaborative G: 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
- 164) Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al: 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
- 165) Tajima N, Kurata H, Nakaya N, et al: 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
- 166) Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators; Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al: 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
- 167) Wang N, Fulcher J, Abeysuriya N, et al: Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol* **8**: 36-49, 2020
- 168) Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al: Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* **372**: 2387-2397, 2015
- 169) Wanner C, Krane V, Marz W, et al: Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* **353**: 238-248, 2005
- 170) 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
- 171) Itoh H, Komuro I, Takeuchi M, 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* **41**: 1275-1284, 2018
- 172) Itoh H, Komuro I, Takeuchi M, et al: Achieving LDL cholesterol target levels <1.81 mmol/L may provide extra cardiovascular protection in patients at high risk: Exploratory analysis of the Standard Versus Intensive Statin Therapy for Patients with Hypercholesterolaemia and Diabetic Retinopathy study. *Diabetes Obes Metab* **21**: 791-800, 2019
- 173) Robins SJ, Collins D, Wittes JT, et al: Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA* **285**: 1585-1591, 2019
- 174) Sampson UK, Fazio S, Linton MF: Residual cardiovascular risk despite optimal LDL cholesterol reduction with statins: the evidence, etiology, and therapeutic challenges. *Curr Atheroscler Rep* **14**: 1-10, 2012
- 175) Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, et al: Triglyceride lowering with pemafibrate to reduce cardiovascular risk. *N Engl J Med* **387**: 1923-1934, 2022
- 176) ORIGIN Trial Investigators; Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Wallendszus K, et al: n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* **367**: 309-318, 2012
- 177) ASCEND Study Collaborative Group; Bowman L, Mafham M, et al: Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med* **379**: 1540-1550, 2018
- 178) Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al: Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA* **324**: 2268-2280, 2020
- 179) Maki KC, Guyton JR, Orringer CE, et al: Triglyceride-lowering therapies reduce cardiovascular disease event risk in subjects with hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol* **10**: 905-914, 2016
- 180) Jakob T, Nordmann AJ, Schandelmaier S, et al: Fibrates for primary prevention of cardiovascular disease events. *Cochrane Database Syst Rev* (11): CD009753, 2016
- 181) 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 [レベル 2]

- 182) Antithrombotic Trialists' Collaboration: Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al: 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
- 183) Simpson SH, Gamble JM, Mereu L, Chambers T: Effect of aspirin dose on mortality and cardiovascular events in people with diabetes: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* **26**: 1336-1344, 2011
- 184) Gent M, Blakely JA, Easton JD, et al: The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* **1**: 1215-1220, 1989
- 185) 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
- 186) 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
- 187) Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al: Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* **359**: 1238-1251, 2008
- 188) Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al: Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* **118**: 1626-1636, 2008
- 189) 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
- 190) 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
- 191) 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
- 192) Ogawa H. [Series, clinical study from Japan and its reflections; Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi* **100**: 218-223, 2011
- 193) Zabel-Langhennig R, Ruttman 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
- 194) Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. ETDRS Investigators. *JAMA* **268**: 1292-1300, 1992
- 195) Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al: 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
- 196) Steering Committee of the Physicians' Health Study Research G: Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* **321**: 129-135, 1989
- 197) 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
- 198) Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, et al: 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
- 199) 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
- 200) 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
- 201) 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
- 202) 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
- 203) 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
- 204) Okada S, Morimoto T, Ogawa H, et al: 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
- 205) Soejima H, Ogawa H, Morimoto T, et al: 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
- 206) 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) 日本脈管学会（編）：下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針 II，メディカルトリビューン，2007
- b) 日本循環器学会，日本糖尿病学会（監修）：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
- c) 日本動脈硬化学会（編）：動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版，日本動脈硬化学会，p.34-38，2022
- d) 日本老年医学会，日本糖尿病学会（編・著）：高齢者糖尿病ガイドライン 2023，南江堂，2023
- e) 日本糖尿病学会「SGLT2 阻害薬の適正使用に関する委員会」：糖尿病治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation (2022 年 7 月 26 日改訂)  
<http://www.jds.or.jp/uploads/files/recommendation/SGLT2.pdf> [2024 年 4 月 22 日閲覧]
- f) 坊内良太郎，近藤龍也，太田康晴ほか：2 型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム（第 2 版）．*糖尿病* **66**: 715-733, 2023

## アブストラクトテーブル [12章]

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)
24) Metz JA, 2000 RCT [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	—
25) Esposito K, 2009 RCT [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: 糖尿病治療薬の開始, 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, 糖尿病治療薬の開始率, 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	—
26) Look AHEAD, 2010 RCT [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	—
67) Roussel R, 2018 MA [レベル 1+]	A D V A N C E, 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 × 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
68) Stratton IM, 2000 前向きコホート [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	—
69) DCCT/EDIC, 2015 RCT [レベル 1]	アメリカとカナダで実施されている DCCT/EDIC に登録された 1 型糖尿病患者 (1,441 人)	集中治療 vs. 従来治療. 主要評価項目: 総死亡率と原因別死亡率 [追跡期間 27 年]	集中治療群では全死因死亡リスクが低かった (HR 0.67, 95 % CI 0.46 ~ 0.99, $p = 0.045$ )	はい	はい	—	はい	—
98) Zinman B, 2015 RCT [レベル 1]	心血管イベントリスクが高くかつ標準治療を受けている 2 型糖尿病患者 (7,028 人)	エンパグリフロジン (10 mg or 25 mg) vs. プラセボ. 主要評価項目: 心血管疾患死, 非致死的心筋梗塞, 非致死の脳卒中. 副次評価項目: 主要評価項目 + 不安定狭心症による入院	エンパグリフロジン群での主要評価項目はプラセボ群に比較し非劣性であった (HR 0.86, 95 % CI 0.74 ~ 0.99, 非劣性 $p < 0.001$ , 優越性 $p = 0.04$ ). エンパグリフロジン群では, 心血管疾患による死亡 (HR 0.62, 95 % CI 0.49 ~ 0.77, $p < 0.001$ ), 心不全による入院 (HR 0.65, 95 % CI 0.50 ~ 0.85, $p = 0.002$ ), 全死亡率 (HR 0.68, 95 % CI 0.57 ~ 0.82, $p < 0.001$ ) が有意に低かった. 副次評価項目でもプラセボ群との非劣性が示された (優越性 $p = 0.08$ )	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)
99) Neal B, 2017 RCT [レベル1]	心血管イベントリスクの高い2型糖尿病患者 (10,142人)	カナグリフロジン (100 mg, or 300mg) vs. プラセボ. 主要評価項目: 心血管死, 非致死的心筋梗塞, 非致死的心脳卒中の複合エンドポイント. 副次評価項目: 全死亡, 腎合併症の進行	カナグリフロジン群での主要評価項目はプラセボ群に比較し有意に低下した (HR 0.86, 95% CI 0.75 ~ 0.97, 非劣性 $p < 0.001$ , 優越性 $p = 0.02$ ). 副次評価項目であるアルブミン尿の進行リスク (HR 0.73, 95% CI 0.67 ~ 0.79), eGFR40%低下, 腎代替療法の必要性, 腎疾患による死亡 (HR 0.60, 95% CI 0.47 ~ 0.77) が少なかった	はい	はい	—	はい	はい
100) Kosiborod M, 2017 RCT [レベル1]	SGLT2 阻害薬もしくは他の血糖降下薬を新規に処方された2型糖尿病患者 (1,392,254人)	レトロスペクティブ, 観察研究. 6カ国の健康記録データから傾向スコアマッチング法を用いて SGLT2 阻害薬と他の血糖降下薬の治療群をマッチングさせた. 一次アウトカムは心不全による入院, 二次アウトカムは全死因による死亡および心不全による入院と全死亡の複合アウトカム	SGLT2 阻害薬群では他の血糖降下薬投与群と比較し一次アウトカムである心不全による入院は少なかった (HR 0.61, 95% CI 0.51 ~ 0.73, $p < 0.001$ ). 二次アウトカムも同様に SGLT2 阻害薬群では低リスクであった (HR 0.54, 95% CI 0.48 ~ 0.60, $p < 0.001$ )	はい	はい	—	はい	はい
101) Wiviott SD, 2019 RCT [レベル1]	動脈硬化性心血管疾患を有するもしくはそのリスクが高い2型糖尿病患者 (17,160人)	ダパグリフロジン (10mg/日) vs. プラセボ. 一次有効性アウトカムは主要心血管イベント (MACE: 心血管死, 心筋梗塞, 虚血性脳卒中), 心血管死および心不全による入院. 二次有効性アウトカムは腎複合アウトカム, 全死亡	ダパグリフロジン群での一次アウトカムである MACE はプラセボ群と比較して低下を認めなかった (HR 0.93, 95% CI 0.84 ~ 1.03, $p = 0.17$ ). 一方で心血管死および心不全による入院は, 心不全による入院減少を反映し有意に低下した (HR 0.83, 95% CI 0.73 ~ 0.95, $p = 0.005$ )	はい	はい	—	はい	はい
102) Zelniker TA, 2019 MA [レベル1+]	EMPA-REG OUTCOME98, CANVAS Program99, DELAIRE-TIMI58100の2型糖尿病患者 (34,322人)	2018年9月24日までに報告された2型糖尿病患者に対するランダム化プラセボ対照心血管アウトカム試験を抽出し, 主要心血管イベント (MACE: 心血管死, 心筋梗塞, 虚血性脳卒中), 心血管死および心不全による入院, 腎疾患の進行について検討	SGLT2 阻害薬群ではプラセボ群と比較して MACE リスクを 11% 低下させた (HR 0.89, 95% CI 0.83 ~ 0.96, $p = 0.0014$ ) が, この効果は動脈硬化性疾患の既往のある患者でしか認められなかった. 心血管死および心不全による入院リスクは SGLT2 阻害薬群で 23% 低下させた (HR 0.77, 95% CI 0.71 ~ 0.84, $p < 0.0001$ ). この効果は心不全および心血管疾患の既往の有無で変わらなかった	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)
115) Docherty KF, 2020 RCT [レベル 1]	18 歳以上の HFrEF 症例 (LVEF ≤ 40%, NYHA 心機能分類 II ~IV 度, NT-proBNP 上昇) で心不全の標準治療を受けている 4,744 例	ダパグリフロジン群 vs. プラセボ群。主要アウトカム: 心不全の悪化のエピソード (心不全による入院または静脈内治療を必要とする緊急の心不全の来院), または心血管死のいずれか早いほうのエピソードの複合。探索的アウトカム: 主要な結果に加えて, 新しい経口治療の開始または既存の経口治療の増強につながる心不全の症状 / 徴候の悪化	プラセボと比較して, ダパグリフロジンは, 外来での心不全の悪化により経口心不全治療の強化が必要となるエピソードリスクを 26% 低減することを明らかにした	はい	はい	はい	—	—
116) McMurray JJV, 2019 RCT [レベル 1]	18 歳以上の HFrEF 症例 (LVEF ≤ 40%, NYHA 心機能分類 II ~IV 度, NT-proBNP 上昇) で心不全の標準治療を受けている 4,744 例	ダパグリフロジン群 vs. プラセボ群。主要アウトカム: 心不全の悪化のエピソード (心不全による入院または静脈内治療を必要とする緊急の心不全の来院), または心血管死のいずれか早いほうのエピソードの複合	心不全で駆出率が低下している患者では, 糖尿病の有無にかかわらず, プラセボを投与された患者よりもダパグリフロジンを投与された患者のほうが心不全の悪化または心血管系の原因による死亡のリスクが低かった	はい	はい	はい	—	—
117) Butt JH, 2021 RCT [レベル 1]	18 歳以上の HFrEF 症例 (LVEF ≤ 40%, NYHA 心機能分類 II ~IV 度, NT-proBNP 上昇) で心不全の標準治療を受けている 4,744 例, 病因を虚血性または非虚血性として分類され解析	ダパグリフロジン群 vs. プラセボ群。主要アウトカム: 心不全の悪化のエピソード (心不全による入院または静脈内治療を必要とする緊急の心不全の来院), または心血管死のいずれか早いほうのエピソードの複合	ダパグリフロジンは, 虚血性および非虚血性の病因を持つ患者と同様に, HF の悪化と死亡のリスクを軽減し, 症状を改善した	はい	はい	はい	—	—
118) Petrie MC, 2020 RCT [レベル 1]	18 歳以上の HFrEF 症例 (LVEF ≤ 40%, NYHA 心機能分類 II ~IV 度, NT-proBNP 上昇) で心不全の標準治療を受けている 4,744 例, 2 型糖尿病の有無で分類され比較	ダパグリフロジン群 vs. プラセボ群。主要アウトカム: 心不全の悪化のエピソード (心不全による入院または静脈内治療を必要とする緊急の心不全の来院), または心血管死のいずれか早いほうのエピソードの複合	ダパグリフロジンは, 糖尿病の状態とは無関係に, HFrEF 患者において心血管疾患の罹患率と死亡率を低下させ, 駆出率を低下させるのに効果的であった	はい	はい	はい	—	—
119) Packer M, 2020 RCT [レベル 1]	NYHA クラス II ~IV の LVEF ≤ 40% の心不全標準治療を受けている 3,730 例	エンパグリフロジン群 vs. プラセボ群。主要アウトカム: 心血管死または心不全の悪化による入院の複合	心不全標準治療を受けている患者のうち, エンパグリフロジン群の患者は, 糖尿病の有無にかかわらず, プラセボ群の患者よりも心血管死または心不全による入院のリスクが低かった	はい	はい	—	はい	—
120) Anker SD, 2022 RCT [レベル 1]	NYHA クラス II ~IV の LVEF > 40% の心不全標準治療を受けている 5,988 例	エンパグリフロジン群 vs. プラセボ群。主要アウトカム: 心血管死または心不全の悪化による入院の複合	エンパグリフロジンは, 糖尿病の有無に関係なく, HFpEF 患者の心血管死または心不全による入院の複合リスクを低下させました	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)
128) Marso SP, 2016 RCT [レベル1]	2型糖尿病患者 3,297例(20カ国, 230施設)。糖尿病 治療未治療また は2剤以上による 治療を受けていな い者、HbA1c 7%以上, 50歳以上で心血管 疾患・心不全(NYHA ⅡまたはⅢ)・ステ ージ3以上の慢性腎不 全を有する者、また は60歳以上で1つ 以上の心血管疾患リ スク因子を有する者	心血管疾患の状 況、インスリン治 療、推算糸球体濾 過量(eGFR)に より層別化した後、 semaglutide群(週 1回皮下注射1,648 例)、プラセボ群 (1,649例)に無作 為に割り付けた。主 要評価項目は心血 管死+非致死性心筋 梗塞+非致死性脳 卒中とした。用量は 0.25mgを4週間投 与した後、0.5mgを 4週間投与し、維持 用量に達するまで増 量した	主要評価項目の発症 率は、semaglutide 群6.6%、プラセボ 群8.9%であった(HR 0.74, 95% CI 0.58 ~ 0.95, 非劣性の p < 0.001)	はい	はい	—	はい	—
129) Marso SP, 2016 RCT [レベル1]	心血管疾患リスクの 高い2型糖尿病患者 (HbA1c $\geq$ 7.0%) 9,340例(32カ国, 410施設)	標準治療への追 加投与として、 liraglutide群(1日 1回1.8mg皮下注 射、4,668例)、プ ラセボ群(4,672例) に無作為に割り付け た。主要評価項目は、 心血管死+非致死性 心筋梗塞+非致死性 脳卒中とした	主要評価項目の発症 率は、liraglutide群 (608例[13.0%]) で、プラセボ群(694 例[14.9%])に比 して有意に低かった(HR 0.87, 95% CI 0.78 ~ 0.97, 非劣性の p < 0.001)	はい	はい	—	はい	—
130) Gerstein HC, 2019 RCT [レベル1]	50歳以上の2型糖 尿病患者9,901例 (24カ国, 371施設)	dulaglutide群(週 1回1.5mg皮下注射 2,202例)、プラセ ボ群(2,199例)に 無作為に割り付けた。 主要評価項目は、心 血管死+非致死性心 筋梗塞+非致死性脳 卒中とした	主要評価項目の発症 率は、dulaglutide 群(12.0%)でプラ セボ群(13.4%)に 比べ、有意に低かつ た(HR 0.88, 95% CI 0.79 ~ 0.99, p = 0.026)	はい	はい	—	はい	—
131) Sattar N, 2021 MA [レベル1+]	2型糖尿病患者に対 する、注射または経 口GLP-1受容体作 動薬に関する無作為 化プラセボ対照試験 のデータをMAし、 60,080人の患者を 対象とした	LEADER, ELIXA, SUSTAIN 6, PIONEER 6, EXSCIEL, HARMONY Outcomes, REWIND, AMPLITUDE-Oの 8試験に対してMA を行い、ランダム効 果モデルを用いて、 MACE, その構成要 素、全死亡、心不全 による入院の全HR を推定した	GLP-1受容体作動薬 はMACEを14%減 少させ(HR 0.86, 95% CI 0.80 ~ 0.93, p < 0.0001), 全死亡を12%(HR 0.88, 95% CI 0.82 ~ 0.94, p = 0.0001), 心不全に よる入院を11%(HR 0.89, 95% CI 0.82 ~ 0.98, p = 0.013) 抑制した	はい	はい	いいえ	はい	はい
145) Adler AI, 2000 前向きコホート [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	前向き観察研究。収 縮期血圧と糖尿病合 併症、糖尿病関連死、 心筋梗塞、細小血管 合併症の関連を検討	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%)、細小血管 合併症のリスク減少 を認め、収縮期血圧 120mmHg未満の 患者において最もリ スクが低かった	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)
146) Emdin CA, 2015 MA [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, 治療別に, 総死亡, 心血管疾患死, 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140/90 mmHg以上の症例でリスク減少効果が認められたが, 140/90 mmHg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
147) Reboldi G, 2011 MA [レベル1+]	31の介入試験で無作為化された合計73,913人の糖尿病患者(295,652人・年)。イタリア	糖尿病患者における心筋梗塞(MI)および脳卒中のリスクに対する血圧降下の効果の検討	メタ回帰分析では, 脳卒中のリスクはSBPが5mmHg減少するごとに13%(95%CI 5~20, p = 0.002), DBPが2mmHg減少するごとに11.5%(95%CI 5~17, p < 0.001)低下した。一方, MIのリスクは血圧の低下程度との関連を示さなかった(SBP: p = 0.793, DBP: p = 0.832)	はい	はい	はい	はい	はい
156) de Vries FM, 2014 MA [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
157) de Vries FM, 2012 MA [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(心血管疾患死, 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
158) Keech A, 2005 RCTサブ解析 [レベル2] FIELD研究のサブ解析	軽度の脂質異常症を有する2型糖尿病患者9795人を対象にFenofibrateの心血管イベント抑制効果を検討	Fenofibrate vs. プラセボ。主要評価項目: 心血管関連死亡, 非致死性心筋梗塞	主要冠動脈疾患イベントは有意に抑制されなかったが, 副次評価項目の非致死的心筋梗塞(HR 0.76, 0.62~0.94, p = 0.010)についてリスク減少効果が認められた	はい	はい	いいえ	はい	はい
159) Oikawa S, 2009 RCT [レベル2] JELISのサブ解析	脂質異常症患者を対象型糖尿病患者を対象としたスタチンへのEPAの上乗せによる心血管イベント抑制効果の検討, 日本の研究	EPA vs. プラセボ, 主要評価項目: 心臓突然死, 致命的または非致死的心筋梗塞, 不安定狭心症, 冠動脈形成術, ステント留置, 冠動脈バイパス術	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の追加投与が冠動脈イベント発症を22%低下させた	はい	はい	いいえ	はい	はい
160) Bhatt DL, 2009 RCT [レベル2] REDUCE-it研究	欧米人を中心とするスタチン内服中の高TG血症患者を対象とし, 6割の患者が糖尿病であるREDUCE-itスタチンへのEPAの上乗せによる心血管イベント抑制効果の検討	EPA vs. プラセボ, 心血管死亡・心筋梗塞・脳卒中・冠血行再建術・不安定狭心症	EPA高用量の追加投与は複合心血管イベントを有意に25%減少させた	はい	はい	いいえ	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 く正確な結 果か (MA/SR, RCT共通)	出版バイア スは疑われ ない (MA/SR のみ)
161) Yang XH. 2023 MA [レベル2]	PROMINENT, STRENGTH も含めた 19 の臨床試験, 91,285 人を対象とした MA	19 の RCT の MA	この解析では TG 低下療法は心血管イベントリスクを 9% 有意に低下させた (HR 0.91, 0.87 ~ 0.95, p = 0.000)	はい	はい	いいえ	はい	はい
166) Ginsberg HN, 2010 RCT [レベル2] ACCORD-LIPID 試験のサブ解析	2 型糖尿病患者を対象としたシンバスタチンへのフェノフィブラートの上乗せによる心血管イベント抑制効果の検討	FenofibrateTG vs. プラセボ, 主要評価項目: 心血管関連死亡, 非致死性心筋梗塞, 非致死性脳梗塞	主要評価項目に有意さがみられなかったが, TG 204 mg/dL 以上かつ HDL-C 34 mg/dL 未満の群を対象としたサブ解析では Fenofibrate により心血管イベントが抑制される傾向があった	はい	はい	いいえ	はい	はい
181) Antithrombotic Trialists' Collaboration MA [レベル2]	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, 主要評価項目: 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