

15章 糖尿病に合併した脂質異常症

Q 15-1 糖尿病に合併した脂質異常症は大血管症のリスクファクターか？

【ポイント】

- 脂質異常症は大血管症のリスクファクターである¹⁾。
- 高 LDL-C 血症は冠動脈疾患発症の強いリスクファクターである²⁾。

LDL-C は日本人，欧米人に共通する糖尿病に合併する大血管症の強いリスクファクターであることが，複数の研究およびメタ解析から明らかとなっている。心血管疾患 (cardiovascular disease : CVD) 既往のない日本人 2 型糖尿病患者を対象とした JDCS の平均観察期間 7.8 年時の解析結果において，冠動脈疾患発症を最終評価項目としたとき，LDL-C が +1SD 上昇した場合のハザード比 (HR) は 1.49 であり LDL-C は強力なリスクファクターであった³⁾。同様に日本人 2 型糖尿病患者を対象とした Japan CDM では 65 歳未満の患者において，高 LDL-C 血症が冠動脈疾患発症のリスクを 22% 上昇させた⁴⁾。白人 2 型糖尿病患者を対象とした UKPDS23 では，高 LDL-C 血症患者において冠動脈疾患発症リスクが 2.2 倍上昇した²⁾。さらに JDCS や UKPDS を含む 16 種類の 2 型糖尿病を対象とした RCT のメタ解析によると，LDL-C が 39 mg/dL 増加するごとに，CVD 発症が 1.3 倍，CVD による死亡が 1.5 倍，それぞれ有意に上昇し，血圧や血糖値での補正後も，高 LDL-C 血症は独立した CVD リスクファクターであった¹⁾。

UKPDS23 では，HDL-C 38 mg/dL 未満の場合，致死性心筋梗塞が約 19% 増加した²⁾。一方，JDCS においては，低 HDL-C 血症は CVD 発症と有意な関連を示さなかった³⁾。Japan CDM では，低 HDL-C 血症を伴う 65 歳以上の 2 型糖尿病患者において脳血管疾患が約 2 倍に増加したが，冠動脈疾患については有意差がなかった⁴⁾。肥満あるいは過体重の 2 型糖尿病患者を対象にした Look AHEAD 研究では，TG や HDL-C のプロファイルの異常，とりわけ低 HDL-C 血症が心血管・冠動脈イベントの危険因子であった (低 HDL-C により各々 36%・46% 増加) が，脳卒中とは有意な相関はなかった⁵⁾。

高 TG 血症については，JDCS サブ解析において，TG の対数値が +1SD 上昇する毎に冠動脈疾患が 54% 増加したが，Japan CDM と UKPDS23 では高 TG 血症と冠動脈疾患発症に有意な関連は認めなかった²⁻⁴⁾。

糖尿病を合併した安定性冠動脈疾患患者を対象にした BARI 2D trial では，高 TG 血症は主要心血管イベント (心血管死・心筋梗塞・脳卒中といった Major adverse cardiovascular events : MACE) の独立した危険因子であり，TG が 50 mg/dL 上昇するごとに心血管イベントが 3.8%，心血管死が 6.4% 増加した⁶⁾。糖尿病患者が 41% 含まれるアメリカインディアンを対象に解析を行った Strong Heart Study では，高 TG かつ低 HDL-C 血症の群で CVD が 1.54

倍、脳卒中が2.13倍に増加した⁷⁾。日本国内で冠動脈疾患の既往のない糖尿病網膜症合併高コレステロール血症患者に対し行われたスタチンの介入試験 (EMPATHY 研究) において、ベースラインのTG値別に事後解析すると、高TG血症はMACEやCVDの独立した危険因子であった⁸⁾。また、FIELDサブ解析では、糖尿病患者のアポリポタンパクB (apoB) : アポリポタンパクA-I (apoA-I) 比が+1SD上昇すると、CVDが20%増加した⁹⁾。さらに、65歳以上の日本人2型糖尿病のnon-HDL-Cを対象とした解析において、163mg/dL以上の群と122mg/dL未満の群を比較すると、前者で脳卒中、糖尿病関連死と糖尿病関連イベントのリスクがそれぞれ有意に1%、1.9%、0.8%上昇した¹⁰⁾。

また、1型糖尿病患者を対象としたDCCTでも、LDL-C 10mg/dLの上昇ごとにCVDリスクが7%増加し、TGの対数値が1増加すると1.55倍のリスク増加をもたらした¹¹⁾。

以上より糖尿病に合併した脂質異常症は大血管症のリスクファクターとなるが、脂質の種類によってその寄与度は異なる。臨床研究のデザインや人種により必ずしも結果は一致しないものの、高LDL-C血症は日本、欧米人に共通する大血管症のリスクファクターといえる。



15-2 糖尿病に合併した脂質異常症は細小血管症のリスクファクターか？

【ポイント】

- 高TG血症は細小血管症のリスクファクターである¹²⁾。
- 低HDL-C血症は細小血管症のリスクファクターである¹³⁾。

高TG血症は網膜症、腎症、神経障害を含めた細小血管症のリスクファクターである。HIRDSMを用いたコホート研究では、2型糖尿病において、TGが1mg/dL上昇するごとに細小血管症のリスクが0.2%上昇した¹³⁾。さらに同研究において、TGコントロール目標値150mg/dL未満を達成していた群では、非達成群に比べて、細小血管症発症リスクが約15%低下した。高TG血症を伴う1型糖尿病患者をTG正常群と比較すると、糖尿病性腎症と網膜症の進行リスクがそれぞれ2.01倍、2.30倍であり、高TG血症は血压、糖代謝とは独立した進行リスクファクターであった¹⁴⁾。さらにEURODIAB Prospective Complication Studyでは、1,172人の1型糖尿病において、高TG血症は糖尿病末梢神経障害の進行リスクであった¹⁵⁾。平均罹病期間14年の2型糖尿病におけるケースコントロール研究では、LDL-Cが平均88.8mg/dLに管理されていた場合、TGが44mg/dL上昇する毎に糖尿病性腎症を合併するHRが1.23であった¹²⁾。15,362人の2型糖尿病を対象としたコホート研究では高TG血症はeGFRが30%以上低下するリスクを29%、アルブミン尿の発症を19%増加させた¹⁶⁾。

イタリアのコホート研究では、低HDL-C血症が腎症進行のリスクファクターであった^{16,17)}。逆に高HDL-C血症は2型糖尿病の細小血管症リスクを低下させることがHIRDSMを用いた観察研究で明らかとなった¹³⁾。平均罹病期間14年の2型糖尿病ではHDL-Cが7.7mg/dL上昇する毎に糖尿病性腎症を合併するHRが0.86であった¹²⁾。糖尿病性腎症の危険因子を解析した20件の研究に関するメタ解析では、低HDL-C血症や高TG血症は有意な危険因子であっ

た¹⁷⁾。また、正常～微量アルブミン尿の2型糖尿病症例におけるコホート内症例対照研究では、高HDL-C血症は慢性腎臓病の進行を低減させた¹⁸⁾。1型糖尿病を対象としたメタ解析でも、HDL-Cの増加は有意に腎症リスクを減少させた¹⁹⁾。また、糖尿病性神経障害と脂質との関連を検討した39件の研究についてのメタ解析では、高HDL-C血症は有意な進行抑制因子で、高TG血症と高LDL-C血症は有意な危険因子だった²⁰⁾。

TG/HDL-C比の高値は、2型糖尿病においてすべての細小血管症の独立した進行リスクファクターであることが報告されている²¹⁾。さらに、高non-HDL-C血症が細小血管症の、高apoB血症は腎症の、それぞれリスクファクターとなることも報告されている¹⁹⁾。

一方、脂質と糖尿病網膜症発症の関連を調べた7つの研究のメタ解析では、網膜症発症にはLDL-C高値がわずかに関与するが、TG値、TC値、HDL-C値との関連はないとの報告もある²²⁾。また、高LDL-C血症と網膜症を合併した一次予防の2型糖尿病症例を対象にしたEMPATHY研究のサブ解析では、レーザー治療に関するマーカーとして有意だったのは、TG値、TC値、LDL-C値、HDL-C値ではなくsmall dense LDL-C値であった²³⁾。糖尿病性神経障害の危険因子に関する16件の研究をまとめたメタ解析では、TG値とTC値は糖尿病性末梢神経障害に関する有意な因子ではなかった²⁴⁾。

このように脂質異常症と糖尿病性細小血管症との間には、高LDL-C血症と冠動脈疾患ほどの強力な因果関係はなく、関連なしとする報告も一部に存在するものの、糖尿病患者に伴う高TG血症と低HDL-C血症は、総じて糖尿病性細小血管症のリスクファクターと考えられる。

Q 15-3 糖尿病に合併した脂質異常症の治療開始値と治療目標値はいくつか？

【ポイント】

- LDL-C値のコントロール目標達成を第一目標とし、二次予防（冠動脈疾患またはアテローム血栓性脳梗塞の既往あり）では70mg/dL未滿を、一次予防で末梢動脈疾患（peripheral artery disease：PAD）や細小血管症（網膜症、腎症、神経障害）を合併、あるいは喫煙ありの場合は100mg/dL未滿を、これらの合併のない一次予防では120mg/dL未滿を目指す。
- TGは空腹時で150mg/dL未滿、随時で175mg/dL未滿を目指す。
- HDL-Cは40mg/dL以上を目指す。

糖尿病患者は高LDL-C血症、高TG血症、低HDL-C血症などの脂質異常症を合併しやすい。わが国の健康保険組合のレセプトデータをもとにした疫学研究において、高TG血症と低HDL-C血症を示す者の頻度は正常耐糖能でそれぞれ20.9%、4.8%、糖尿病患者で50.7%、10.9%と高い有病率を示している²⁵⁾。脂質異常症は大血管症、細小血管症のリスクファクターであり、治療介入によりその改善と合併症の抑制、予後の改善が期待できる²⁶⁾。日本動脈硬化学会が提唱する「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版」では、冠動脈疾患またはアテ

表 1 糖尿病に合併した脂質異常症の管理目標値

	管理目標値 (mg/dL)			
	LDL-C	non-HDL-C	TG	HDL-C
冠動脈疾患・アテローム血栓性脳梗塞の既往なし	< 120	< 150	< 150 (空腹時) < 175 (随時)	≥ 40
PAD・細小血管症・喫煙の合併なし				
PAD・細小血管症・喫煙のいずれかが合併あり	< 100	< 130		
冠動脈疾患またはアテローム血栓性脳梗塞の既往あり	< 70	< 100		

(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, 2022 より作成)

ローム血栓性脳梗塞の既往の有無や PAD, 細小血管症, 喫煙の合併に応じて, 糖尿病患者の脂質コントロール目標値を設定している (表 1)^{a)}. 脂質コントロール目標値を達成するために, 初診時より食事・運動療法を中心とした生活習慣指導を行い, 必要があれば薬物療法も考慮する. 冠動脈疾患やアテローム血栓性脳梗塞既往者などハイリスク患者は生活習慣改善指導と併行して薬物療法を考慮する.

脂質異常症のなかでも高 LDL-C 血症は, 人種を問わず冠動脈疾患発症の最も強いリスクファクターである^{2,3)}. LDL-C の低下に伴い, 心血管イベントが低下する^{27,28)}. このため, LDL-C については, 患者のリスクに応じてコントロール目標値が細かく設定され, その達成が脂質コントロールにおける第一目標となる. 冠動脈疾患またはアテローム血栓性脳梗塞の既往がある二次予防の場合は LDL-C 70mg/dL 未満, 糖尿病患者で一次予防の場合には LDL-C 120mg/dL 未満を目標とする. ただし, 一次予防の糖尿病患者であっても PAD, 細小血管症, 喫煙といったリスクファクターを合併している場合は, 冠動脈疾患やアテローム血栓性脳梗塞の発症リスクが高いと予想されるため, LDL-C 100mg/dL 未満の目標を考慮する. 一方で, 網膜症を有する日本人 2 型糖尿病患者を対象とした強化療法群 (目標 LDL-C 70mg/dL 未満) と通常療法群 (目標 LDL-C 100~120mg/dL) との比較試験では, 複合心血管イベントに差が認められなかったと報告され²⁹⁾, 日本人糖尿病患者の一次予防において LDL-C 70mg/dL 未満を目標とした脂質降下療法の有用性は現時点では明らかではない.

日本人糖尿病患者を対象とした JDCS では, 血中 TG 値の上昇に伴い冠動脈疾患が増加した³⁾. 空腹時 TG は 150mg/dL 未満を, 随時 TG は 175mg/dL 未満を目標として管理を行う. HDL-C 値は, 40mg/dL 以上を目標とする.

特に, 高 TG 血症を伴う症例では, 動脈硬化惹起性のレムナントリポタンパクなども含めた non-HDL-C が, LDL-C に次ぐ指標として, CVD 予測に有効である^{9,10)}. 糖尿病患者に限定したエビデンスには乏しいが, LDL-C のコントロール目標達成後の二次目標として, LDL-C コントロール目標値 + 30mg/dL の non-HDL-C 値が推奨される^{b)}. non-HDL-C は食後や TG 400mg/dL 以上のときなど, Friedewald の式 ($LDL = TC - HDL - C - TG/5$) が使用できない場合にも算出が可能である.

なお, 動脈硬化性疾患予防とは関連しないが, 膵炎予防のため TG 500mg/dL 以上の高 TG 血症に対しては, 治療介入することを推奨する. 具体的には禁酒を含めた生活習慣改善の指導や脂肪制限食, 必要に応じ血中 TG 低下効果の強いフィブラート系薬や選択的 PPAR α モジュレーターなどの投与を考慮する.

CQ 15-4 食事療法は糖尿病患者の脂質異常症に有効か？

【ステートメント】

- ① 糖尿病患者の脂質異常症に対して食事療法が推奨される^{30~32)}
【推奨グレード A】 (合意率 95%)
- ② 一価・多価不飽和脂肪酸と食物繊維の摂取や適正なエネルギー制限が推奨される^{32~38)}
【推奨グレード A】 (合意率 90%)

ライフスタイルの改善は脂質異常症治療の基本である。食事療法による肥満の改善と運動には、直接的および糖代謝の是正を通じて間接的に脂質異常症を改善させる効果がある³⁰⁾。17件のRCTを用いて食事療法、運動療法、患者教育の効果を検討したメタ解析では、食事療法によりHbA1c、収縮期ならびに拡張期血圧、HDL-Cが改善することが確認されている³¹⁾。

脂質の摂取に関しては、その内容が重要となる。飽和脂肪酸(saturated fatty acid : SFA)と多価不飽和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid : PUFA)は同じ脂質に分類されるものの、心血管リスクに対する影響が異なる。それゆえ各栄養素の内容を考慮し、食事療法を実施することが大切である。

日本人2型糖尿病1,353人において、SFAの主たる摂取源である肉食について調べたコホート研究では、1日20g以上の肉類を摂取している患者群は、20g未満だった患者群に比べ、心血管疾患発症リスクが2.94倍高かった³⁹⁾。一方、23件のRCTをメタ解析したコクランレビューによると、2型糖尿病患者(1,075人)にn-3 PUFAを1日平均3.5g摂取させることで、糖代謝に影響を与えることなく、TGが40mg/dL、VLDL-Cが2.7mg/dL、それぞれ低下した³³⁾。PUFAを多く含む魚油の摂取に関する12件のRCTでのメタ解析では、2型糖尿病患者において空腹時血糖・インスリン、HbA1c、HOMA-IRには変化をもたらさなかったが、TG低下・HDL上昇では有意な効果が認められた⁴⁰⁾。

一価不飽和脂肪酸(monounsaturated fatty acids : MUFA)を含むナッツやオリーブオイルを多く使用する地中海食の有用性を検討したメタ解析では、HbA1c、体重、TCの改善効果が示された³²⁾。また、メタ解析でMUFAに富む食事では高炭水化物食と比較して、TGが27mg/dL減少、HDL-Cが2.3mg/dL有意に増加した³⁴⁾。

コレステロール摂取に関しては、糖尿病患者においてコレステロールの相対的含量が高い鶏卵を多く摂取した群で、冠動脈疾患の発症や死亡が増加するというメタ解析が複数報告されている^{41,42)}。糖尿病患者においても、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版」で推奨されるSFAを7%未満、コレステロール摂取を1日200mg未満に抑えることは妥当だと思われる⁴⁾。

炭水化物に関しては、低GI(glycemic index)・GL(glycemic load)食による血糖・脂質の改善効果が報告されている。食物繊維が豊富な低GI食により、2型糖尿病患者ではLDL-Cが有意に低下し、TGが上昇した^{36,37)}。耐糖能異常・1型糖尿病・2型糖尿病を含む42件の研究の系統的レビューでは、高食物繊維食はHbA1c、空腹時血糖、インスリン値、HOMA-IR、TC、LDL-C、TG、体重などを低下させた³⁸⁾。29件のRCTのメタ解析では、1型糖尿病・2型糖尿病両者を含む集団において、低GI・低GL食はHbA1c、空腹時血糖、LDL-C、non-

HDL-C, apoB, TG, 体重, 収縮期血圧を低下させた⁴³⁾。また, 糖尿病患者におけるベジタリアンの食事の効果に関する9つの研究をまとめたメタ解析では, HbA1c, 空腹時血糖, LDL-C, non-HDL-C, 体重, 腹囲の低下が認められているが, 空腹時インスリン値, TG, HDL-C, 血圧については変化がなかった⁴⁴⁾。

低炭水化物食については, 9件のRCTのメタ解析で, 2型糖尿病患者におけるHbA1cとTGの低下, HDL-Cの上昇が確認されたが, TCとLDL-Cは変化がなかった⁴⁵⁾。さらにケトン食については, 13件の研究における系統的レビューで, 2型糖尿病患者における血糖, HbA1cの改善のみならず, TG, TC, LDL-Cの低下とHDL-Cの上昇が確認された⁴⁶⁾。しかし, 日本糖尿病学会コンセンサスステートメントに記載されているように, 対象患者を選んで130~150g/日の軽度な糖質制限食を行うことは有効と考えられるが, 長期効果や長期の安全性に関してはまだ明確ではない点に留意が必要である⁹⁾。

総エネルギー制限については, 日本人糖尿病患者において1食をフォーミュラ食(240kcal)に置き換えることにより, TGが22.6mg/dL有意に低下したと報告されている³⁵⁾。

以上のように, 糖尿病患者におけるエビデンスは限られているものの, 食事療法は脂質異常症に対して有効と考えられ, 特に栄養素の種類を考慮した指導が効果的である。

【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 : 食事量・食事内容に介入する場合
- C : 食事量・食事内容に介入しない場合
- O : LDL-C値, TG値, HDL-C値, Lp(a)値

【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)

Diabetes, diet, dyslipidemia, fat, protein, carbohydrateを検索用語とし, 適宜検索を追加した。メタ解析, 系統的レビューを基本的に採用し, RCTも一報追加した。対象患者数100名以上を目標として検索したが, 食事療法に関するスタディは少なく, 少数の患者さんを対象とした試験も採用した。

データベース : PubMed

検索に用いた言語 : 英語

検索期間 : ~2023年5月

検索用語(キーワード) : Diabetes, diet, dyslipidemia, fat, protein, carbohydrate

【推奨グレード判定の説明】(ステートメント①)

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, すべてにおいて, 糖尿病患者における脂質異常症改善に対する食事療法が支持されるものであり, 強い推奨(推奨グレードA)と判定した。

投票21名, 賛成20名, 反対1名(合意率95%)。

推奨グレード決定のための 4項目	判定 (はい・いいえ)	判定根拠
①エビデンス総体の確実性：推奨決定に影響を与える文献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	質の高いMA/SR（エビデンスレベル1+）において、食事療法による脂質改善効果が示されている。
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	食事療法によるアウトカム抑制効果については不明だが、副作用の頻度が少ないことから、益が害を上回る。
③患者の価値観：患者の価値観は一樣か？	はい	食事療法による脂質改善効果や、副作用が少ないことに対す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	食事療法の費用は様々であると思われるが、工夫によりコストを抑えることは十分に可能であり、益が損を上回ると考えられる。

【推奨グレード判定の説明】（ステートメント②）

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、いずれにおいても、糖尿病患者における脂質異常症改善に対しての一価・多価不飽和脂肪酸と食物繊維の摂取や適正なエネルギー制限の有効性が支持されるものであり、強い推奨（推奨グレードA）と判定した。投票21名、賛成19名、反対2名（合意率90%）。

推奨グレード決定のための 4項目	判定 (はい・いいえ)	判定根拠
①エビデンス総体の確実性：推奨決定に影響を与える文献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	質の高いMA/SR（エビデンスレベル1+）において、一価・多価不飽和脂肪酸と食物繊維の摂取やエネルギー制限により脂質改善効果が示されている。
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	一価・多価不飽和脂肪酸と食物繊維の摂取やエネルギー制限によるアウトカム抑制効果については不明だが、副作用の頻度が少ないことから、益が害を上回る。
③患者の価値観：患者の価値観は一樣か？	はい	一価・多価不飽和脂肪酸と食物繊維の摂取やエネルギー制限による脂質改善効果や副作用が少ないことに対す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	一価・多価不飽和脂肪酸と食物繊維の摂取やエネルギー制限の費用は様々であると思われるが、工夫によりコストを抑えることは十分に可能であり、益が損を上回ると考えられる。

CQ 15-5 運動療法は糖尿病患者の脂質異常症に有効か？

【ステートメント】

- 糖尿病患者の脂質異常症に対して有酸素運動やレジスタンス運動が推奨される^{47,48)}

【推奨グレード A】（合意率 71%）

2型糖尿病 2,808 人を対象にした 42 件の RCT のメタ解析では、監視下におかれた運動療法により、血圧が低下するとともに、HDL-C が 1.5mg/dL 有意に上昇し、LDL-C が 6.2mg/dL 有意に低下した⁴⁷⁾。有酸素運動とレジスタンス運動を併用した研究のメタ解析では、TC は改善しなかったが、体重減少とは独立して TG が 22mg/dL 有意に低下した⁴⁸⁾。また、39 人の 2 型糖尿病患者を対象に、週 3 回の運動（レジスタンス運動あるいは有酸素運動）を 4 ヶ月間実施したところ、TC が 23mg/dL、LDL-C が 14mg/dL、TG が 79mg/dL、それぞれ有意に低下し、HDL-C は 5mg/dL 有意に上昇した⁴⁹⁾。1 型糖尿病に限った系統的レビューでも、運動療法は成人において BMI や LDL-C を、小児においてインスリン注射量や腹囲、LDL-C や TG を改善させた⁵⁰⁾。このように、運動療法は脂質の改善効果を有すると考えられるため、運動制限のない患者に対しては指導が推奨される。

運動の種類に関しては、有酸素運動の 2 型糖尿病患者の脂質値に及ぼす効果を検討した 7 つの RCT のメタ解析の結果、LDL-C は有意に 5% 低下したが、TC、HDL-C、TC/HDL-C、TG については変化を認めなかった⁵¹⁾。有酸素運動とレジスタンス運動を比較した 12 件の RCT のメタ解析では、両種の運動間で脂質値に関する効果に有意差は認めなかった⁵²⁾。インスリン注射を行っていない 2 型糖尿病を対象にした 8 件の研究のメタ解析においても、両運動で血糖や脂質に関する効果に有意差を認めなかった⁵³⁾。

したがって、エビデンスは限られているものの、2 型糖尿病の脂質異常症に対しては、有酸素運動およびレジスタンス運動のいずれもが有効と考えられる。

【抽出した PICO の概略】

- P：糖尿病患者
- I：積極的な運動療法を行う場合
- C：運動に対して特別な介入を行わない場合
- O：LDL-C 値、TG 値、HDL-C 値、Lp(a) 値

【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】

diabetes, exercise, dyslipidemia を検索用語とし、適宜検索を追加した。メタ解析、系統的レビューを採用した。

データベース：PubMed

検索に用いた言語：英語

検索期間：～2023 年 5 月

検索用語（キーワード）：diabetes, exercise, dyslipidemia

【推奨グレード判定の説明】

エビデンス総体の確実性、益害バランス、患者の価値観、費用ともに、運動療法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 15 名，反対 6 名（合意率 71%）。

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	質の高い MA/SR（エビデンスレベル 1 +）において、運動療法による脂質改善効果を示されている。
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	運動療法によるアウトカム抑制効果については不明だが、副作用の頻度が少ないことから、益が害を上回る。
③患者の価値観：患者の価値観は一樣か？	はい	運動療法による脂質改善効果や、副作用が少ないことに対す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	運動療法の費用は様々であると思われるが、工夫によりコストを抑えることは十分に可能であり、益が損を上回ると考えられる。

CQ 15-6 糖尿病患者の脂質異常症に対するスタチンによる治療は、大血管症発症率や生命予後の改善に有効か？

【ステートメント】

- 薬物療法に関して、スタチンの投与は高 LDL-C 血症を合併した糖尿病患者の心血管疾患の発症を抑制し生命予後を改善することから、スタチンを第一選択とする⁵⁴⁻⁶⁵⁾。

【推奨グレード A】（合意率 100%）

14 件のスタチンの RCT (4S⁵⁴⁾, WOSCOP, CARE, Post-CABG, AFCAPS/TexCAPS, LIPID, GISSI-P, LIPS, HPS⁵⁵⁾, PROSPER, ALLHAT-LLT, ASCOT-LLA⁵⁶⁾, ALERT, CARDS⁵⁷⁾) をメタ解析した CTT Collaboration⁵⁸⁾ では、スタチンにより LDL-C を 39mg/dL 低下させることで、主要 CVD イベントが 21% 減少し、この効果は 1 型および 2 型を含む糖尿病患者 (18,686 人) と非糖尿病患者 (71,370 人) の間で差は認めなかった。さらに全死亡に関しても、LDL-C 39mg/dL の低下により、糖尿病患者では 9%、非糖尿病患者では 13%、それぞれ有意に減少した⁵⁸⁾。

CARDS では、LDL-C 160mg/dL 未満かつ TG 600mg/dL 未満で、糖尿病以外のリスクファクターをひとつ以上有する冠動脈疾患既往のない 2 型糖尿病患者を対象に、アトルバスタチン 10mg/日の効果が検討された⁵⁷⁾。アトルバスタチン投与は主要冠動脈疾患イベントを 37% 減少させ、全死亡も 27% 減少させるなど、顕著な有用性が示された。アルブミン尿を有する 2 型糖尿病患者に対して、脂質、血糖、血圧を包括的に強化治療する群と標準治療を行う群

を比較検討した Steno-2 の延長試験では、標準治療群に比べ強化治療群におけるスタチンの投与率が有意に高かったが、強化治療群において、CVD イベントの 59% 減少、全死亡の 46% 減少を認めた⁵⁹⁾。45~69 歳までの日本人 2 型糖尿病を対象に血糖、脂質、血圧の包括的な強化療法の有用性を検討した J-DOIT3⁶⁰⁾ では、強化治療群の 77.8%、通常治療群の 49.8% にスタチンが投与され、平均 LDL-C は強化治療群で 85mg/dL、通常治療群で 104mg/dL であったが、強化治療群で全死亡、冠動脈イベント、脳血管イベントからなる主要評価項目が補正後ではあるが 24% 有意に減少し、また事後解析では脳血管イベントが 58% 有意に減少した。HPS の糖尿病患者サブ解析では、LDL-C がほぼ正常の糖尿病患者約 6,000 人に対するシンバスタチン 40mg/日の投与により、LDL-C の 39mg/dL 低下が約 25% の初発 CVD イベント発症低下をもたらすことが示された⁵⁵⁾。これは、糖尿病患者においては LDL-C が高くなくとも、脂質低下療法が冠動脈疾患イベントのリスクを有意に低下させることを示したものである。さらに、約 23% の糖尿病患者を含む 10 件の RCT (WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS, PROSPER, ALLHAT-LLT, ASCOT-LLA, HPS, CARDS⁵⁷⁾, ASPEN⁶⁰⁾, MEGA, JUPITER) のメタ解析では、スタチンの投与は全死亡を 12% 減少させ、主要 CVD イベントも 30% 減少させた⁶¹⁾。

CVD 二次予防患者を対象とした 4S の糖尿病サブ解析でも、主要冠動脈疾患イベントが 55% 有意に減少した⁶²⁾。冠動脈疾患既往患者を対象とし、アトルバスタチン 80mg を投与して積極的脂質低下療法を行った群と 10mg 投与群を比較した TNT の糖尿病サブ解析では、80mg 投与群では 10mg 投与群と比較して、主要 CVD イベントが 25% 有意に減少した⁶³⁾。さらに、40% の糖尿病患者を含む日本人の安定狭心症患者においてピタバスタチン 1mg と 4mg の効果を比較した REAL-CAD では、LDL-C は 1mg 群 91.9mg/dL に対し 4mg 群では 76.6mg/dL まで低下し、心血管イベントリスクが 19% 減少した⁶⁴⁾。

また、5~30% の糖尿病患者を含む 65 歳以上の冠動脈疾患既往高齢糖尿病患者を対象とした 9 つの臨床試験のメタ解析では、スタチン系薬剤により全死亡が 22%、冠動脈疾患死が 30% 減少した⁶⁵⁾。

以上の事実より、年齢、冠動脈疾患既往の有無、1 型と 2 型の別に関係なく、糖尿病患者の脂質異常症に対するスタチンの投与は、CVD イベント抑制と生命予後改善に有効である。また、他の脂質低下薬と比べエビデンスが豊富であることから、スタチンは高 LDL-C 血症薬物治療の第一選択として推奨される。ただし、75 歳以上の糖尿病患者対象としてスタチンが CVD 発症抑制や生命予後を改善に有効であると示したエビデンスはない。

スタチン投与による、糖尿病新規発症リスクの増加^{67~70)}、糖尿病の進行⁷¹⁾ が報告されている。しかし、CVD イベント抑制と生命予後改善のエビデンスが明確であることから、CVD ハイリスクの糖尿病患者において脂質コントロール目標値の達成にスタチンの投与は有効と考えられる。また、スタチンの種類により糖尿病新規発症リスクは異なる可能性があり、ピタバスタチンにおけるリスクはアトルバスタチン、ロスバスタチンと比較して低い⁷²⁾、あるいは糖尿病発症リスクはない⁷³⁾ ことが示されている。

【抽出した PICO の概略】

P：糖尿病患者

I：スタチン治療

C：スタチン治療を行わない場合

O：総死亡，動脈硬化性心血管疾患，血糖コントロール

【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】

Diabetes, statin を検索用語とし，適宜検索を追加した．メタ解析，系統的レビュー，バイアスリスクの低い RCT 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：～2023年5月

検索用語（キーワード）：Diabetes, statin

【推奨グレード判定の説明】

エビデンス総体の確実性，益害バランス，患者の価値観，費用ともに，スタチン治療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 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	質の高い MA/SR, RCT（エビデンスレベル 1+）において，スタチン投与による脂質改善効果ならびに心血管疾患の発症抑制，生命予後の改善が示されている．
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	スタチンは安全性も高く安価な内服薬であり，豊富なエビデンスにより心血管イベント抑制効果が示されていることから，益が大きく害を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	スタチンによる脂質抑制効果や心血管アウトカムの改善作用に対す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	スタチンは安価であり，副作用も非常に低頻度であることから，正味の利益に見合うと考えられる．

CQ 15-7 糖尿病患者において、スタチン以外のコレステロール低下薬（エゼチミブ、PCSK9 阻害薬、レジン、プロブコール）による治療は、心血管疾患の発症率や生命予後の改善に有効か？

【ステートメント】

- ① 高 LDL-C 血症を有する糖尿病患者では、スタチンへのエゼチミブ追加投与は心血管疾患の発症を抑制し得ることから、スタチンへのエゼチミブ追加投与を考慮してよい^{74~76}。
【推奨グレード B】（合意率 100%）
- ② 脂質異常症、動脈硬化性疾患を合併するスタチン投与中の糖尿病患者では、PCSK9 阻害薬の投与により心血管疾患の発症を抑制し得ることから、PCSK9 阻害薬の投与を考慮してよい^{77~79}。
【推奨グレード B】（合意率 100%）

スタチン投与中の糖尿病患者に対し、エゼチミブを追加投与した 27 件の RCT のメタ解析では、LDL-C、TC、TG、non-HDL-C の低下、HDL-C の上昇など、脂質関連項目が改善した⁸⁰。スタチンが投与されている腎機能障害のある患者を対象にエゼチミブを上乗せ投与した SHARP では、糖尿病の有無にかかわらず心血管イベントが減少した⁷⁴。IMPROVE-IT では、シンバスタチン投与中の糖尿病を含むハイリスク患者に対するエゼチミブの追加投与により、主要 CVD イベントが約 6.4% 減少し、糖尿病患者に限ると 14.4% の減少を認めた⁷⁵。糖尿病患者と非糖尿病患者を比較した IMPROVE-IT のサブ解析では、非糖尿病患者における CVD イベント発症率が 29.6% であったのに対し、糖尿病患者で 39.9%、複数血管疾患を有する糖尿病患者で 60.0% と糖尿病患者におけるイベント発症リスクが高いことが改めて示されているが、糖尿病を含めたハイリスク群において、エゼチミブの追加はより強いイベント抑制効果をもたらすことが示された^{76, 81}。

ヒト抗 PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) モノクロナール抗体エボロクマブを用いた 3 つの RCT のメタ解析によると、脂質異常症を合併した 2 型糖尿病患者において、プラセボ群と比較し、LDL-C は 60% 低下、HDL-C は 8% 上昇、TG は 23% 低下していた。エゼチミブと比較した場合、LDL-C は 39% 低下、HDL-C は 8% 上昇、TG は 9% 低下していた⁸²。41 件の PCSK9 阻害薬を用いた RCT のメタ解析では、PCSK9 阻害薬により Lp(a) が 26.7% 低下したことが示されている⁸³ が、Lp(a) の低下による心血管イベントに対する効果を示したエビデンスはない。アテローム性動脈硬化性疾患の二次予防におけるエボロクマブの有用性を検討した Fourier 試験では、平均 2.2 年の観察期間でスタチンにエボロクマブを上乗せすることにより、LDL-C は中央値 92 mg/dL から 30 mg/dL まで低下し、心血管イベントリスクは 15% 抑制された⁷⁷。この試験では 40% の糖尿病患者が含まれていたが、糖尿病と非糖尿病患者で心血管イベント抑制率に差は認められなかった⁷⁸。急性冠症候群を対象としたアリロクマブを用いた ODYSSEY OUTCOMES 試験においても、心血管イベントリスクを 15% 抑制することが証明された⁷⁹。これら、PCSK9 阻害薬を用いたイベント試験のサブ解析にて、非糖尿病と比較し、糖尿病患者においてイベント発症リスクが高いこと、PCSK9 阻害薬により糖尿病患者においてより強い絶対リスクの低下が認められることが示された^{78, 84}。PCSK9 阻害薬は、家族性高コレステロール血症あるいは心血管イベントの発現リスクが高い

高コレステロール血症に対し、スタチンとの併用で投与するのが原則である。一方、副作用などでスタチン投与が不可能な場合は、単剤投与が可能である。

1984年に報告された陰イオン交換樹脂であるコレステラミンを用いた一次予防試験 LRC-CPPT では、平均 7.4 年追跡により、コレステラミン投与による TC 8.5%、LDL-C 12.6% の低下と、19% の冠動脈疾患発症低下を報告している⁸⁵⁾ が、総死亡ではプラセボ群と有意差を認めなかった。本試験の糖尿病症例によるサブ解析は報告されていない。日本人の脂質異常症を伴う冠動脈疾患患者（うち、42% が糖尿病）に対し、スタチンと抗酸化作用を有するプロブコールの併用効果を検証した PROSPECTIVE 試験では、併用群において LDL-C は 8.5 mg/dL 低下したが、心血管イベントの有意な抑制効果は認めなかった⁸⁶⁾。スタチンによる糖尿病新規発症リスクが増加することが示されていることから、エゼチミブや PCSK9 阻害薬による糖尿病新規発症のリスクについても検証されているが、糖尿病新規発症リスクが増加することを示す結果は報告されていない^{70, 87, 88)}。

【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：スタチン以外のコレステロール低下薬
- C：スタチン以外のコレステロール低下薬を用いない場合
- O：総死亡、動脈硬化性心血管疾患、血糖コントロール、Lp(a)、有害事象

【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）

diabetes, ezetimib, PCSK9 inhibitor, probucol, resin, ATP citrate lyase inhibitors を検索用語とし、適宜検索を追加した。メタ解析、系統的レビューならびに RCT 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：～2023 年 5 月

検索用語（キーワード）：diabetes, ezetimibe, PCSK9 inhibitor, probucol, resin, ATP citrate lyase inhibitors

【推奨グレード判定の説明】（ステートメント①）

エゼチミブはエビデンスレベルの強い RCT はあるが、その数がいまだ少ない状況である。益害バランス、患者の価値観、費用効果はほぼ一様とは考えられるものの、総合的に判断し、推奨グレード B と判定した。

投票 18 名、賛成 18 名、反対 0 名、辞退 3 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	RCT（エビデンスレベル 1）により、エゼチミブによる心血管イベント抑制効果は示されているが、試験の数は少ない。
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	エゼチミブは安全性も高く安価な内服薬であり、心血管イベント抑制効果が示されていることから、益が害を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	エゼチミブの心血管アウトカムの改善作用に関す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	エゼチミブは高価ではなく、副作用も低頻度であることから、正味の利益に見合うと考えられる。

【推奨グレード判定の説明】（ステートメント②）

PCSK9 阻害薬は RCT の数がいまだ少なく、高価な注射製剤であることから、益害バランス、患者の価値観、費用効果が症例ごとに多様である。総合的に判断し、推奨グレード B と判定した。

投票 18 名，賛成 18 名，反対 0 名，辞退 3 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	RCT（エビデンスレベル 1）により、PCSK9 阻害薬による心血管イベント抑制効果は示されているが、試験の数は少ない。
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	PCSK9 阻害薬は、安全性が高く、心血管イベント抑制効果が示されているが、高価であり、患者の社会状況などにより判断が必要である。
③患者の価値観：患者の価値観は一樣か？	いいえ	PCSK9 阻害薬の脂質抑制効果や心血管アウトカムの改善作用に対する患者の価値観は一樣と思われるが、費用ならびに PCSK9 阻害薬の自己注射についての見解は分かれると思われる。
④費用：費用は正味の利益（益－害）に見合うものか？	いいえ	PCSK9 阻害薬は高価な抗体製剤であるため、症例によっては害が必ずしも益に見合わない可能性がある。

CQ 15-8 高 TG 血症あるいは低 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、SPPARM α 、ニコチン酸誘導体、n-3 系多価不飽和脂肪酸による治療は心血管疾患の発症率や生命予後の改善に有効か？

【ステートメント】

- 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 (CQ12-9 参照)⁸⁹⁻⁹⁴。

【推奨グレード B】 (合意率 89%)

FIELD は、軽度の脂質異常 (フェノフィブラート群：総コレステロール 195 mg/dL, LDL-C 119 mg/dL, TG 154 mg/dL, HDL-C 43 mg/dL, 対照群：総コレステロール 195 mg/dL, LDL-C 119 mg/dL, TG 153 mg/dL, HDL-C 43 mg/dL) を伴う 2 型糖尿病患者約 10,000 人を対象に、主要評価項目を冠動脈疾患イベント (冠動脈疾患死, 非致死性心筋梗塞) として、フェノフィブラートの抑制効果を検証した前向き研究である⁸⁹。主要評価項目の心血管イベントには有意差を認めなかったものの、非致死性心筋梗塞の発症が有意に 24% 低下した。一方、冠動脈疾患死の発生率については有意差がなかった。また、細小血管症である糖尿病網膜症 (レーザー治療) と糖尿病性腎症 (アルブミン尿) の進行を有意に抑制することが脂質異常症治療薬としてはじめて示された。さらに、同試験の、無症候性心筋梗塞を有する 2 型糖尿病を対象としたサブ解析にて、フェノフィブラート投与により心筋梗塞発症が 78% 有意に減少することが示されている^{90,95}。また、VA-HIT, BIP, FIELD などを含む 8 種類の RCT の 2 型糖尿病を対象としたメタ解析では、主要評価項目とした冠動脈疾患イベント (非致死性心筋梗塞と冠動脈死) に関して、プラセボと比較してフィブラート系薬による 16% の有意な減少を認めた⁹¹。2 型糖尿病患者のみを対象とした DAIS では、フェノフィブラートの投与による冠動脈病変の進行抑制効果が確認された⁹²。ACCORD-Lipid では、ACCORD で登録された症例のうち、シンバスタチン (20~40 mg/日) が投与されていた 5,518 人を対象とし、フェノフィブラート (54 mg あるいは 160 mg/日) 投与・非投与の 2 群で動脈硬化性疾患発症について検討された⁹³。全体の解析では大血管症の発症や全死亡に有意差は認めなかったが、TG 204 mg/dL 以上かつ HDL-C 34 mg/dL 以下の群 (941 人) を抽出して解析したところ、CVD イベントに対して 31% のリスク低下が認められた。また、サブ解析では、非慢性腎臓病群における 44% の CVD イベントリスクの低下が示されたが、慢性腎臓病群における効果は認められなかった⁹⁶。ACCORD 試験のフォローアップを行った ACCORDION 研究では、ACCORD 試験でのフィブラート割り付け群におけるレガシー効果、高 TG かつ低 HDL における CVD イベントリスクの低下が示された^{97,98}。フェノフィブラートによる糖尿病網膜症進行の抑制は、ACCORD 試験のサブセットである ACCORD-EYE 試験⁹⁹、メタ解析¹⁰⁰ やリアルワールドデータ¹⁰¹ で、フィブラート系薬剤によるアルブミン尿の改善は DAIS 試験のサブ解析¹⁰² やメタ解析¹⁰³ においても確認された。一方、75 歳以上の糖尿病患者においては、フィブラート系薬の CVD 発症抑制や、糖尿病網膜症・糖尿病性腎症に対する有用性についての信頼できるエビデンスはない。

選択的 PPAR α モジュレーター (SPPARM α) は、PPAR α が作用する遺伝子のなかで、TG および HDL 代謝にかかわる遺伝子の転写を選択的に調節する薬剤で、ペマフィブラート 0.4 mg/日の内服により約 50% の TG 低下と約 15% の HDL-C 上昇効果が認められる。日本で行われた第 II 相、第 III 相試験の post-hoc 解析 (2 型糖尿病症例 35.8%、スタチン併用症例 54.0%) では、ペマフィブラート投与群における空腹時血糖、空腹時インスリン、HOMA-IR の低下と肝機能の改善が報告されており、フィブラート系薬剤に比べて、スタチンとの併用に関しても安全性が高いことが示唆されている¹⁰⁴⁾。日本人 2 型糖尿病を対象としたペマフィブラートの第 III 相試験においても TG、non-HDL-C の低下、HDL-C の上昇と HOMA-IR の低下が認められた¹⁰⁵⁾。一方、高 TG かつ低 HDL-C を示す 2 型糖尿病患者を対象とし、ペマフィブラートによる CVD イベント抑制効果を検討した PROMINENT 試験では、ペマフィブラート投与群で 31.3%、プラセボ群で 10.5% の TG 低下を認めたが、心血管イベントの抑制効果は認められなかった¹⁰⁶⁾。

低用量スタチン服用中の高コレステロール血症例に EPA エステル 1.8g を併用した JELIS では、全体の解析で対照群に対し 19% の CVD イベントリスク低下を認めたが、血糖高値群 (糖尿病および空腹時血糖異常 (impaired fasting glucose : IFG)) を対象としたサブ解析でも 22% の有意なリスク低下を認めた⁹⁴⁾。さらに、58% の糖尿病患者を含み、冠動脈疾患二次予防あるいは糖尿病を含む複数の危険因子を有するハイリスクの一次予防症例のうち TG 135~499 mg/dL かつ LDL-C 41~100 mg/dL の患者を対象とした REDUCE-IT では、EPA エステル 4g/日の投与により複合心血管イベントが 25% 抑制され、主要評価項目において n-3 脂肪酸製剤の有用性が示された¹⁰⁷⁾。

一方、IFG、耐糖能異常 (impaired glucose tolerance : IGT)、糖尿病の患者を対象に EPA/DHA (docosahexaenoic acid) 合剤 (1g-Capsule/日、少なくとも 900mg 以上の n-3 脂肪酸を含む) が投与された ORIGIN では、EPA/DHA 投与群で TG の有意な低下を認めたが、心血管病発症に関しては非投与群との差異が認められなかった¹⁰⁸⁾。一次予防の糖尿病患者を対象に 1g の EPA/DHA 合剤 (EPA 460mg、DHA 380mg を含む) が投与された ASCEND では、心血管病発症に関してプラセボ群との差異が認められなかったが、探索的検討では心血管死の抑制が認められた (HR 0.82)¹⁰⁹⁾。しかしながら、70% の糖尿病患者を含む CVD ハイリスク症例を対象とし、4g/日の EPA/DHA (omega-3CA (カルボン酸)) とコーンオイルを比較した STRENGTH 試験は、心血管イベントに対する効果を認めず早期終了となった¹¹⁰⁾。まとめると、EPA 単独では抑制効果が示唆されているが EPA/DHA 製剤では確立しておらず、n-3 系多価不飽和脂肪酸総体でのイベント抑制効果は確立していないと考えられる。なお、ニコチン酸誘導体のイベント抑制効果を、糖尿病や IGT の患者において検討した試験は存在しなかった。

【抽出した PICO の概略】

P : 糖尿病患者

I : スタチン以外の脂質異常症治療薬

C : スタチン以外の脂質異常症治療薬を用いない場合

O : 総死亡、動脈硬化性心血管疾患、血糖コントロール、Lp(a)、有害事象

【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】

diabetes, fibrate, SPPARM alpha, nicotinic acids, delta-5 fatty acid desaturase を検索用語とし、適宜検索を追加した。メタ解析、系統的レビューならびに RCT 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：～2023年5月

検索用語（キーワード）：diabetes, fibrate, SPPARM alpha, nicotinic acids, delta-5 fatty acid desaturase

【推奨グレード判定の説明】

フィブラートはイベント抑制効果がみられなかった研究があり、イベント抑制効果を示した RCT の数は少ない、また EPA イベント抑制効果は RCT のサブ解析により示されていることからエビデンスのレベルがやや低いと考え、総合的に推奨グレード B と判定した。

投票 18 名、賛成 16 名、反対 2 名、辞退 3 名（合意率 89%）。

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？	いいえ	フィブラートの心血管イベント抑制効果は、メタ解析や RCT（エビデンスレベル 1）で示されているが、主要評価項目で有意差にいたらなかった研究が複数みられる。EPA による心血管イベント抑制効果は RCT のサブ解析により示されており、試験の数も少ない。
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	フィブラートおよび EPA は安全性も高く安価な内服薬であり、心血管イベント抑制効果が示している研究があることから、益は害を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	フィブラートおよび EPA の脂質抑制効果や心血管アウトカムの改善作用に対す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	フィブラートおよび EPA は高価ではなく、副作用も低頻度であることから、正味の利益に見合うと考えられる。

文献

【引用文献】

- 1) Wang Y, Lammi-Keefe CJ, Hou L, et al: Impact of low-density lipoprotein cholesterol on cardiovascular outcomes in people with type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Res Clin Pract* **102**: 65-75, 2013
- 2) Turner RC, Millns H, Neil HA, et al: Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* **316**: 823-828, 1998
- 3) Sone H, Tanaka S, Tanaka S, et al: Serum level of triglycerides is a potent risk factor comparable to LDL cholesterol for coronary heart disease in Japanese patients with type 2 diabetes: subanalysis of the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *J Clin Endocrinol Metab* **96**: 3448-3456, 2011
- 4) Hayashi T, Kawashima S, Itoh H, et al: Low HDL cholesterol is associated with the risk of stroke in elder-

- ly diabetic individuals: changes in the risk for atherosclerotic diseases at various ages. *Diabetes Care* **32**: 1221-1223, 2009
- 5) Kaze AD, Santhanam P, Musani SK, et al: Metabolic dyslipidemia and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes mellitus: findings from the Look AHEAD Study. *J Am Heart Assoc* **10**: e016947, 2021
 - 6) Nelson AJ, Navar AM, Mulder H, et al: Association between triglycerides and residual cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease (From the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes [BARI 2D] Trial). *Am J Cardiol* **132**: 36-43, 2020
 - 7) Lee JS, Chang PY, Zhang Y, et al: Triglyceride and HDL-C dyslipidemia and risks of coronary heart disease and ischemic stroke by glycemic dysregulation status: The Strong Heart Study. *Diabetes Care* **40**: 529-537, 2017
 - 8) Tada H, Kawashiri MA, Nomura A, et al: Serum triglycerides predict first cardiovascular events in diabetic patients with hypercholesterolemia and retinopathy. *Eur J Prev Cardiol* **25**: 1852-1860, 2018
 - 9) Taskinen MR, Barter PJ, Ehnholm C, et al: Ability of traditional lipid ratios and apolipoprotein ratios to predict cardiovascular risk in people with type 2 diabetes. *Diabetologia* **53**: 1846-1855, 2010
 - 10) Araki A, Iimuro S, Sakurai T, et al: Non-high-density lipoprotein cholesterol: an important predictor of stroke and diabetes-related mortality in Japanese elderly diabetic patients. *Geriatr Gerontol Int* **12** (Suppl 1): 18-28, 2012
 - 11) Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group: Risk factors for cardiovascular disease in type 1 diabetes. *Diabetes* **65**: 1370-1379, 2016
 - 12) Sacks FM, Hermans MP, Fioretto P, et al: Association between plasma triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol and microvascular kidney disease and retinopathy in type 2 diabetes mellitus: a global case-control study in 13 countries. *Circulation* **129**: 999-1008, 2014
 - 13) Toth PP, Simko RJ, Palli SR, et al: The impact of serum lipids on risk for microangiopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* **11**: 109, 2012
 - 14) Hadjadj S, Duly-Bouhanick B, Bekherras A, et al: Serum triglycerides are a predictive factor for the development and the progression of renal and retinal complications in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab* **30**: 43-51, 2004
 - 15) Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, et al: Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* **352**: 341-350, 2005
 - 16) Russo GT, De Cosmo S, Viazzi F, et al: Plasma triglycerides and HDL-C levels predict the development of diabetic kidney disease in subjects with type 2 diabetes: The AMD Annals Initiative. *Diabetes Care* **39**: 2278-2287, 2016
 - 17) Jiang W, Wang J, Shen X, et al: Establishment and validation of a risk prediction model for early diabetic kidney disease based on a systematic review and meta-analysis of 20 cohorts. *Diabetes Care* **43**: 925-933, 2020
 - 18) Bruno G, Merletti F, Biggeri A, et al: Progression to overt nephropathy in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diabetes Care* **26**: 2150-2155, 2003
 - 19) Chen Y, Zhi Y, Li C, et al: HDL cholesterol and risk of diabetic nephropathy in patient with type 1 diabetes: a meta-analysis of cohort studies. *Diabetes Res Clin Pract* **122**: 84-91, 2016
 - 20) Cai Z, Yang Y, Zhang J: A systematic review and meta-analysis of the serum lipid profile in prediction of diabetic neuropathy. *Sci Rep* **11**: 499, 2021
 - 21) Zoppini G, Targher G, Chonchol M, et al: Higher HDL cholesterol levels are associated with a lower incidence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **19**: 580-586, 2009
 - 22) Zhou Y, Wang C, Shi K, et al: Relationship between dyslipidemia and diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* **97**: e12283, 2018
 - 23) Nakayama A, Morita H, Sato T, et al: Small dense low-density lipoprotein cholesterol is a potential marker for predicting laser treatment for retinopathy in diabetic patients. *J Atheroscler Thromb* **29**: 678-691, 2022
 - 24) Liu X, Xu Y, An M, et al: The risk factors for diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis. *PLoS One* **14**: e0212574, 2019
 - 25) 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
 - 26) Costa J, Borges M, David C, et al: Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* **332**: 1115-1124, 2006
 - 27) Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al: Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing

- intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* **48**: 438-445, 2006
- 28) Cholesterol Treatment Trialists Collaborators; Baigent C, Blackwell L, et al: Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* **376**: 1670-1681, 2010
- 29) 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
- 30) Heilbronn LK, Noakes M, Clifton PM: Effect of energy restriction, weight loss, and diet composition on plasma lipids and glucose in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **22**: 889-895, 1999 [\[レベル 2\]](#)
- 31) Huang XL, Pan JH, Chen D, et al: Efficacy of lifestyle interventions in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* **27**: 37-47, 2016 [\[レベル 1+\]](#)
- 32) Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, et al: A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses. *BMJ Open* **5**: e008222, 2015 [\[レベル 1+\]](#)
- 33) Hartweg J, Perera R, Montori V, et al: Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*: CD003205, 2008 [\[レベル 1+\]](#)
- 34) Qian F, Korat AA, Malik V, et al: Metabolic effects of monounsaturated fatty acid-enriched diets compared with carbohydrate or polyunsaturated fatty acid-enriched diets in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* **39**: 1448-1457, 2016 [\[レベル 2\]](#)
- 35) Shirai K, Saiki A, Oikawa S, et al: The effects of partial use of formula diet on weight reduction and metabolic variables in obese type 2 diabetic patients--multicenter trial. *Obes Res Clin Pract* **7**: e43-e54, 2013 [\[レベル 1\]](#)
- 36) Wolever TM, Gibbs AL, Chiasson JL, et al: Altering source or amount of dietary carbohydrate has acute and chronic effects on postprandial glucose and triglycerides in type 2 diabetes: Canadian trial of Carbohydrates in Diabetes (CCD). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **23**: 227-234, 2013 [\[レベル 1\]](#)
- 37) Kodama S, Saito K, Tanaka S, et al: Influence of fat and carbohydrate proportions on the metabolic profile in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* **32**: 959-965, 2009 [\[レベル 2\]](#)
- 38) Reynolds AN, Akerman AP, Mann J: Dietary fibre and whole grains in diabetes management: Systematic review and meta-analyses. *PLoS Med* **17**: e1003053, 2020 [\[レベル 1+\]](#)
- 39) Horikawa C, Kamada C, Tanaka S, et al: Meat intake and incidence of cardiovascular disease in Japanese patients with type 2 diabetes: analysis of the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *Eur J Nutr* **58**: 281-290, 2019
- 40) Gao C, Liu Y, Gan Y, et al: Effects of fish oil supplementation on glucose control and lipid levels among patients with type 2 diabetes mellitus: a Meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis* **19**: 87, 2020
- 41) Rong Y, Chen L, Zhu T, et al: Egg consumption and risk of coronary heart disease and stroke: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ* **346**: e8539, 2013
- 42) Shin JY, Xun P, Nakamura Y, et al: Egg consumption in relation to risk of cardiovascular disease and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* **98**: 146-159, 2013
- 43) Chiavaroli L, Lee D, Ahmed A, et al: Effect of low glycaemic index or load dietary patterns on glycaemic control and cardiometabolic risk factors in diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* **374**: n1651, 2021
- 44) Vigiouliouk E, Kendall CW, Kahleova H, et al: Effect of vegetarian dietary patterns on cardiometabolic risk factors in diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* **38**: 1133-1145, 2019
- 45) Meng Y, Bai H, Wang S, et al: Efficacy of low carbohydrate diet for type 2 diabetes mellitus management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* **131**: 124-131, 2017
- 46) Yuan X, Wang J, Yang S, et al: Effect of the ketogenic diet on glycemic control, insulin resistance, and lipid metabolism in patients with T2DM: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Diabetes* **10**: 38, 2020
- 47) Hayashino Y, Jackson JL, Fukumori N, et al: Effects of supervised exercise on lipid profiles and blood pressure control in people with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* **98**: 349-360, 2012 [\[レベル 2\]](#)
- 48) Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA: Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*: CD002968, 2006 [\[レベル 1+\]](#)
- 49) Cauza E, Hanusch-Enserer U, Strasser B, et al: The relative benefits of endurance and strength training on the metabolic factors and muscle function of people with type 2 diabetes mellitus. *Arch Phys Med Rehabil*

86: 1527-1533, 2005

- 50) Ostman C, Jewiss D, King N, et al: Clinical outcomes to exercise training in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* **139**: 380-391, 2018
- 51) Kelley GA, Kelley KS: Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Public Health* **121**: 643-655, 2007
- 52) Yang Z, Scott CA, Mao C, et al: Resistance exercise versus aerobic exercise for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* **44**: 487-499, 2014
- 53) Nery C, Moraes SRA, Novaes KA, et al: Effectiveness of resistance exercise compared to aerobic exercise without insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Braz J Phys Ther* **21**: 400-415, 2017
- 54) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* **344**: 1383-1389, 1994 [レベル 1]
- 55) Collins R, Armitage J, Parish S, et al: 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 [レベル 1]
- 56) Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, et al: Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* **28**: 1151-1157, 2005 [レベル 2]
- 57) 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 [レベル 1]
- 58) 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 [レベル 1+]
- 59) Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al: Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **358**: 580-591, 2008 [レベル 2]
- 60) Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, et al: Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* **29**: 1478-1485, 2006 [レベル 2]
- 61) Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al: The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* **338**: b2376, 2009 [レベル 1+]
- 62) Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, et al: Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* **20**: 614-620, 1997 [レベル 3]
- 63) Shepherd J, Barter P, Carmena R, et al: Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* **29**: 1220-1226, 2006 [レベル 3]
- 64) Taguchi I, Iimuro S, Iwata H, et al: High-Dose Versus Low-Dose Pitavastatin in Japanese Patients With Stable Coronary Artery Disease (REAL-CAD): a randomized superiority trial. *Circulation* **137**: 1997-2009, 2018 [レベル 1]
- 65) Afilalo J, Duque G, Steele R, et al: Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* **51**: 37-45, 2008 [レベル 1+]
- 66) 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
- 67) Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al: Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* **375**: 735-742, 2010
- 68) Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al: Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* **305**: 2556-2564, 2011
- 69) Casula M, Mozzanica F, Scotti L, et al: Statin use and risk of new-onset diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **27**: 396-406, 2017
- 70) Khan SU, Rahman H, Okunrintemi V, et al: Association of lowering low-density lipoprotein cholesterol with contemporary lipid-lowering therapies and risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* **8**: e011581, 2019
- 71) Mansi IA, Chansard M, Lingvay I, et al: Association of statin therapy initiation with diabetes progression:

- a retrospective matched-cohort study. *JAMA Intern Med* **181**: 1562-1574, 2021
- 72) Seo WW, Seo SI, Kim Y, et al: Impact of pitavastatin on new-onset diabetes mellitus compared to atorvastatin and rosuvastatin: a distributed network analysis of 10 real-world databases. *Cardiovasc Diabetol* **21**: 82, 2022
- 73) Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Kurogi K, et al: Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. *Atherosclerosis* **241**: 409-418, 2015
- 74) Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al: The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* **377**: 2181-2192, 2011 [レベル 1]
- 75) 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 [レベル 1]
- 76) Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al: Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* **137**: 1571-1582, 2018 [レベル 2]
- 77) Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al: Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* **376**: 1713-1722, 2017 [レベル 1]
- 78) 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 [レベル 2]
- 79) Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al: Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* **379**: 2097-2107, 2018 [レベル 1]
- 80) Leiter LA, Betteridge DJ, Farnier M, et al: Lipid-altering efficacy and safety profile of combination therapy with ezetimibe/statin vs. statin monotherapy in patients with and without diabetes: an analysis of pooled data from 27 clinical trials. *Diabetes Obes Metab* **13**: 615-628, 2011
- 81) Bonaca MP, Gutierrez JA, Cannon C, et al: Polyvascular disease, type 2 diabetes, and long-term vascular risk: a secondary analysis of the IMPROVE-IT trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* **6**: 934-943, 2018
- 82) Sattar N, Preiss D, Robinson JG, et al: Lipid-lowering efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab (AMG 145) in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Diabetes Endocrinol* **4**: 403-410, 2016
- 83) Farmakis I, Doundoulakis I, Pagiantza A, et al: Lipoprotein(a) reduction with proprotein convertase Subtilisin/Kexin type 9 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* **77**: 397-407, 2021
- 84) Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, et al: Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* **7**: 618-628, 2019
- 85) The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* **251**: 351-364, 1984
- 86) Yamashita S, Arai H, Bujo H, et al: Probuocol Trial for Secondary Prevention of Atherosclerotic Events in Patients with Coronary Heart Disease (PROSPECTIVE). *J Atheroscler Thromb* **28**: 103-123, 2021
- 87) Chiu SW, Pratt CM, Feinn R, et al: Proprotein convertase Subtilisin/Kexin type 9 inhibitors and ezetimibe on risk of new-onset diabetes: a systematic review and meta-analysis of large, double-blinded randomized controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* **25**: 409-417, 2020
- 88) Monami M, Sesti G, Mannucci E: PCSK9 inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis of metabolic and cardiovascular outcomes in patients with diabetes. *Diabetes Obes Metab* **21**: 903-908, 2019
- 89) 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 1]
- 90) Burgess DC, Hunt D, Li L, et al: Incidence and predictors of silent myocardial infarction in type 2 diabetes and the effect of fenofibrate: an analysis from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Eur Heart J* **31**: 92-99, 2010 [レベル 3]
- 91) Allemann S, Diem P, Egger M, et al: Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomised controlled trials. *Curr Med Res Opin* **22**: 617-623, 2006 [レベル 1+]
- 92) Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atheroscle-

- rosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* **357**: 905-910, 2001 [\[レベル 2\]](#)
- 93) 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 [\[レベル 1\]](#)
 - 94) 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 [\[レベル 2\]](#)
 - 95) Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al: Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* **370**: 1687-1697, 2007
 - 96) Papademetriou V, Lovato L, Tsioufis C, et al: Effects of high density lipoprotein raising therapies on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, with or without renal impairment: the action to control cardiovascular risk in diabetes study. *Am J Nephrol* **45**: 136-145, 2017
 - 97) Elam MB, Ginsberg HN, Lovato LC, et al: Association of fenofibrate therapy with long-term cardiovascular risk in statin-treated patients with type 2 diabetes. *JAMA Cardiol* **2**: 370-380, 2017
 - 98) Zhu L, Hayden A, Bell KJL: Legacy effect of fibrate add-on therapy in diabetic patients with dyslipidemia: a secondary analysis of the ACCORDION study. *Cardiovasc Diabetol* **19**: 28, 2020
 - 99) ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group; Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, et al: Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **363**: 233-244, 2010
 - 100) Preiss D, Spata E, Holman RR, et al: Effect of fenofibrate therapy on laser treatment for diabetic retinopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* **45**: e1-e2, 2022
 - 101) Lin YC, Chen YC, Horng JT, et al: Association of fenofibrate and diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients: a population-based retrospective cohort study in Taiwan. *Medicina (Kaunas)* **56**: 385, 2020
 - 102) Ansquer JC, Foucher C, Rattier S, et al: Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Kidney Dis* **45**: 485-493, 2005
 - 103) Hadjivasilis A, Kouis P, Kousios A, et al: The effect of fibrates on kidney function and chronic kidney disease progression: a systematic review and meta-analysis of randomised studies. *J Clin Med* **11**: 768, 2022
 - 104) Yokote K, Yamashita S, Arai H, et al: Effects of pemafibrate on glucose metabolism markers and liver function tests in patients with hypertriglyceridemia: a pooled analysis of six phase 2 and phase 3 randomized double-blind placebo-controlled clinical trials. *Cardiovasc Diabetol* **20**: 96, 2021
 - 105) Araki E, Yamashita S, Arai H, et al: Effects of pemafibrate, a novel selective PPAR α modulator, on lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes and hypertriglyceridemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care* **41**: 538-546, 2018
 - 106) 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
 - 107) Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al: Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* **380**: 11-22, 2019
 - 108) Investigators OT, Bosch J, Gerstein HC, et al: n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* **367**: 309-318, 2012
 - 109) 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
 - 110) 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

[参考とした資料]

- a) 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. 2022
- b) Shimano H, Arai H, Harada-Shiba M, et al: Proposed guidelines for hypertriglyceridemia in Japan with non-HDL cholesterol as the second target. *J Atheroscler Thromb* **15**: 116-121, 2008
- c) 山内敏正, 神谷英紀, 宇都宮一典ほか(日本糖尿病学会コンセンサスステートメント策定委員会): 糖尿病患者の栄養食事指導—エネルギー・炭水化物・タンパク質摂取量と栄養食事指導. *糖尿病* **63**: 91-109, 2020

アブストラクトテーブル [15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)
30) Heilbronn LK, 1999 RCT [レベル 2]	白人肥満 2 型糖尿病 患者 (35 人)	異なる食事内容 (炭 水化物, MUFA, 飽 和脂肪酸のいずれか が中心) で 12 週に わたりエネルギー制 限を行った	エネルギー制限は血 糖を改善させ、飽和 脂肪酸以外の食事内 容で脂質異常の改善 が得られた	はい	はい	—	はい	—
31) Huang XL, 2016 MA [レベル 1+]	17 の RCT から抽出 した計 10,305 人の 2 型糖尿病患者 (平 均年齢 50 ~ 67.3 歳)	食事療法群、運動療 法、患者教育群と通 常療法群を比較	食事療法で HbA1c, 収縮期、拡張期圧、 HDL-C が、運動療法 で HbA1c と拡張期 圧が有意に改善	はい	はい	はい	はい	はい
32) Esposito K, 2015 SR [レベル 1+]	2 型糖尿病患者を 対象とし地中海食の 有効性を検討した 8 件の MA と 5 件の RCT	通常食群と地中海食 群を比較	地中海食群で HbA1c, TC, 体重 の減少がみられた	はい	はい	はい	はい	はい
33) Hartweg J, 2008 MA [レベル 1+]	23 の RCT より抽出 した欧米人 2 型糖尿 病患者 (1,075 人)	n-3 PUFA を平均 3.5g/日 で摂取し、 血清脂質値に与える 影響を評価 [平均追 跡期間 8.9 週間]	n-3 PUFA 摂取群で TG 値 0.45 mmol/L, VLDL 0.07 mmol/ L と有意に低下し、 LDL-C 値 0.11 mmol/L 上昇し た。TC, HDL-C 値、 空腹時血糖値、イン スリン値、HbA1c 値、 体重には影響がみら れなかった	はい	はい	はい	はい	はい
34) Qian F, 2016 MA [レベル 2]	2 型糖尿病患者 1,460 人を対象とし た 24 件の RCT	高 MUFA 食と高炭 水化物食を比較	高 MUFA 群で TG が 27 mg/dL 減少、 HDL-C が 2.3 mg/ dL 有意に増加した	はい	はい	はい	いいえ	はい
35) Shirai K, 2013 RCT [レベル 1]	日本における肥満を 伴う糖尿病患者 238 人	1 食をフォーミュラ食 (240kcal) に置き換 える	TG が 22.6 mg/dL 有意に低下した	はい	はい	—	はい	はい
36) Wolever TM, 2013 RCT [レベル 1]	欧米の食事療法のみ の 2 型糖尿病患者 104 人	高炭水化物 / 高 GI 食、高炭水化物 / 低 GI 食、低炭水化物 / 高一価不飽和脂肪酸 食に無作為に分け、 食後の反応を評価し た	低炭水化物食や低 GI 食は、短期的にも長 期的にも血糖値と中 性脂肪に影響を与え た	はい	はい	—	はい	はい
37) Kodama S, 2009 MA [レベル 2]	2 型糖尿病患者 306 人	低脂肪 / 高炭水化 物食 (LFHC) と高 脂肪 / 低炭水化物食 (HFHC) の効果を比 較した	LFHC は HFHC と比 較して空腹時インス リンと TG を有意に 増加させ、HDL-C を 低下させた	はい	いいえ	はい	はい	はい
38) Reynolds AN, 2020 MA [レベル 1+]	1 型・2 型糖尿病患 者における 2 件の 前向きコホート研究 (8,300 人) と耐糖 能異常・1 型・2 型 糖尿病患者における 42 件の MA (1,789 人)	食物繊維摂取量と死 亡率の関係。食物繊 維摂取量増加が血糖 や心血管疾患の危険 因子に及ぼす影響を 検討した	食物繊維の摂取量 が多いグループは早 期死亡リスクが低 かった。食物繊維 摂取量の増加は血 糖やコレステロール や体重などの心 血管疾患リスクを 改善させた	はい	はい	はい	はい	はい
47) Hayashino Y, 2012 MA [レベル 2]	18 歳以上を対象とし た 41 件の RCT から 抽出された 2 型糖尿 病患者 (2,808 人、 日本人対象試験含ま ず)	監視型運動療法が 心血管リスクファク ターに与える影響を 評価 [平均追跡期間 22.5 週]	監視型運動療法は有 意に LDL-C 値を減少 させ、HDL-C 値を増 加させた (血圧も改 善させた)	はい	はい	いいえ	いいえ	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)
48) Thomas DE, 2006 MA [レベル 1+]	14 件の RCT から抽出された成人 2 型糖尿病患者 (377 人、日本人対象試験含まず)	有酸素運動、レジスタンス運動または両者の併用が 2 型糖尿病患者に与える影響を運動しない場合と比較し評価 [追跡期間 2~12 ヶ月]	運動を行うことは、体重減少と独立して TG 値、HbA1c、内臓および皮下脂肪を有意に減少させた。TC 値は変化がみられなかった	はい	はい	はい	はい	はい
54) 4S, 1994 RCT [レベル 1]	冠動脈疾患を既往に持ち、脂質降下薬を内服していない 35~70 歳のヨーロッパ人 (4,444 人；うち糖尿病患者 202 人)	シンバスタチン 20~40 mg/日 vs. プラセボ群 [追跡期間 5.4 年]	シンバスタチン群はプラセボ群に比較し、総死亡相対リスクは 0.70、冠動脈イベント発症相対リスクは 0.66 と有意に低下した	はい	はい	—	はい	—
55) Collins R, 2003 RCT [レベル 1]	40~80 歳のイギリス人糖尿病患者と閉塞性動脈疾患を持つ非糖尿病患者 (各々 5,963 人、14,573 人)。糖尿病患者の平均 LDL-C 124 mg/dL	シンバスタチン投与群 (40 mg/日) vs. プラセボ群 [追跡期間 5 年]	シンバスタチンは心血管合併症がない、あるいは LDL が管理された糖尿病患者の初発心血管イベントを 33%、27% と有意に低下させ、心血管合併症のある非糖尿病患者と同等のイベント抑制効果がみられた	はい	はい	—	はい	—
57) Colhoun HM, 2004 RCT [レベル 1]	40~75 歳で心血管疾患の既往がなく、LDL-C \leq 160 mg/dL の 2 型糖尿病患者 (2,838 人)。イギリス、アイルランドで実施	アトルバスタチン投与群 (10 mg/日) (1,428 人) vs. 非投与群 (1,410 人) [追跡期間中央値 3.9 年]	LDL-C が高くない 2 型糖尿病患者において、アトルバスタチン 10 mg/日は心血管イベントの発生を 37% 低下させた。総死亡率は 27% 減少した	はい	はい	—	はい	—
58) CTT Collaborators, 2008 MA [レベル 1+]	14 件の RCT から抽出した 2 型糖尿病患者 (18,686 人：1 型 1,466 人 55.1 歳、2 型 17,220 人 63.8 歳) と非糖尿病患者 (71,370 人 63.1 歳)。日本人対象試験含まず	スタチンの投与によって LDL-C 1 mmol/L (約 39.8 mg/dL) の低下が心血管イベントに及ぼす効果を検証 [平均追跡期間 4.3 年]	糖尿病患者に対するスタチンの投与は非糖尿病患者と同等のイベント抑制、死亡率抑制効果を認め、その効果は LDL-C 値が低いほど大きかった	はい	はい	はい	はい	はい
61) Brugts JJ, 2009 MA [レベル 1+]	10 の RCT から抽出した心血管疾患の既往がないが、リスクファクターを持つ患者 (平均 63 歳、70,388 人うち糖尿病患者 16,078 人。日本人対象 MEGA study 含む) [日本人を対象とした研究を含む]	スタチン治療による死亡率と心血管イベント発症に及ぼす効果を検証 (平均追跡期間 4.1 年)	スタチンの使用により生存率は有意に改善し、主要な心血管イベントは減少した。また、悪性腫瘍の発生も増加させなかった	はい	はい	はい	はい	はい
64) Taguchi I, 2018 RCT [レベル 1]	日本人の安定狭心症で、LDL-C 120 mg/dL 未満の患者 13,054 人、40% に糖尿病を合併	ピタバスタチン (1 mg/日) 群 vs. ピタバスタチン (4 mg/日) 群 [追跡期間中央値 3.9 年]	ピタバスタチン 1 mg、4 mg 群で LDL-C はそれぞれ 76.6 mg/dL、91.0 mg/dL まで低下。主要心血管イベントは 4 mg 群で 19% 減少	はい	はい	—	はい	—
65) Afilalo J, 2008 MA [レベル 1+]	9 の RCT から抽出した 65 歳以上、冠動脈疾患のある患者 (19,569 人；うち糖尿病患者は 5~30%。日本人対象試験は含まず)	高齢者に対するスタチン投与の心血管イベント抑制効果を検討	高齢者においてもスタチンの投与は全死亡率を 22%、冠動脈疾患 30%、非致死性心筋梗塞 26%、再血管内治療 30%、脳卒中 25% 抑制した	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)
74) Baigent C, 2011 RCT [レベル1]	40歳以上で虚血性心疾患の既往がないCKD患者9,270人(3,023人が透析患者、18カ国多施設研究) [東アジア人含む]	シンバスタチン20mg+エゼチミブ10mg vs. プラセボとして、動脈硬化関連イベントを主要評価項目とした [平均追跡期間4.9年]	シンバスタチン+エゼチミブによりLDL-Cは安全に0.85mmol/L低下し、動脈硬化関連イベントは17%減少した。これらは糖尿病、非糖尿病ともに同じ結果を認めた。しかし、生存率に有意差は認めなかった	はい	はい	—	はい	—
75) Cannon CP, 2015 RCT [レベル1]	50歳以上の急性冠症候群による入院から10日以内のハイリスク症例で、脂質低下治療歴のないLDL-C 50~125mg/dLもしくは治療歴のある50~100mg/dLの患者18,144人(39カ国1,158施設) [東アジア人含む]	シンバスタチン(40mg/日)+エゼチミブ(10mg/日) vs. シンバスタチン(40mg/日)。心血管死、心筋梗塞、不安定狭心症による再入院、脳卒中、血行再建術の複合エンドポイントを主要評価項目とした [追跡期間中央値: 併用群5.9年、シンバスタチン群6.0年]	主要評価項目は併用群(32.7%) vs. シンバスタチン群(34.7%)で併用群で有意なイベント抑制効果を認めた。構成イベントで有意差があったのは、心筋梗塞(13.1% vs. 14.8%)、脳卒中(3.4% vs. 4.1%)、心血管死・心筋梗塞・脳卒中(20.4% vs. 22.2%)であった。有害事象は両群同等であった	はい	はい	—	はい	—
76) Giugliano RP, 2018 RCTサブ解析 [レベル2]	50歳以上の急性冠症候群による入院から10日以内のハイリスク症例で、脂質低下治療歴のないLDL-C 50~125mg/dLもしくは治療歴のある50~100mg/dLの患者18,144人(39カ国1,158施設) [東アジア人含む]。糖尿病患者は4933人(27%)	シンバスタチン(40mg/日)+エゼチミブ(10mg/日) vs. シンバスタチン(40mg/日)。心血管死、心筋梗塞、不安定狭心症による再入院、脳卒中、血行再建術の複合エンドポイントを主要評価項目とした [追跡期間中央値: 併用群5.9年、シンバスタチン群6.0年]。さらに糖尿病患者と非糖尿病患者で比較した	糖尿病群で7年間の主要評価項目は併用群でシンバスタチン単独群と比較して絶対頻度5.5%減少、非糖尿病群では0.7%減少した。糖尿病患者では心筋梗塞が24%、虚血性脳卒中が39%、併用により減少したが、これらのリスク減少は非糖尿病群と比較しても大きかった	はい	はい	—	はい	—
77) Sabatine MS, 2017 RCT [レベル1]	冠動脈疾患を有し、LDL-C 70mg/dL以上でスタチン内服中の27,564人	抗ヒトPCSK9モノクローナル抗体エボロクマブ群 vs プラセボにて、心血管死亡、心筋梗塞、脳卒中、不安定狭心症による入院、冠動脈血行再建術を主要評価項目とし、平均2.2年間追跡し比較した	エボロクマブ群ではプラセボ群と比較して平均LDL-Cは95から30mg/dLへ減少した。心血管イベントはエボロクマブ群で15%有意に減少した。投与前のLDL-Cの値にかかわらず、エボロクマブ群で心血管イベント抑制効果が認められた	はい	はい	—	はい	—
78) Sabatine MS, 2017 事前設定RCT サブ解析 [レベル2]	冠動脈疾患を有し、LDL-C 70mg/dL以上でスタチン内服中の27,564人	Fourier研究の27,564人のデータを用い、糖尿病、非糖尿病に分割して解析した	11,031人(40%)が糖尿病、16,533人(60%)が非糖尿病であった。実薬群の心血管イベントリスク減少率は糖尿病患者で17%、非糖尿病患者では13%だった。エボロクマブによる糖尿病の新規発症や血糖コントロールの増悪はみられなかった	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)
79) Schwartz GG, 2018 RCT [レベル1]	12ヵ月以内に急性 管症候群を発症し、 スタチン投与中で、 LDL-C 70 mg/dL 以上あるいは Non- HDL-C 100 mg/dL 以上あるいは ApoB 80 mg/dL 以上 の 18,924人、糖尿病 患者は 29%	抗ヒトPCSK9モノク ロナル抗体アリロク マブ群 vs プラセボ にて、心血管死亡、 心筋梗塞、脳卒中、 不安定狭心症による 入院を主要評価項目 とし、平均2.8年間 追跡し比較した	心血管イベントは アリロクマブ群で 15%有意に減少し た。投与前のLDL-C 100mg/dL以上の 群で心血管イベント 抑制効果より強く認 められた	はい	はい	—	はい	—
89) Keech A, 2005 RCT [レベル1]	オーストラリア、 ニュージーランド、 フィンランドの63施 設において登録され た50～75歳の軽度 脂質代謝異常を有 する2型糖尿病患者 (平均HbA1c 6.9%) (9,795人)	フェノフィブラート 200mg/日投与群 vs. プラセボ投与群 [追跡期間5年]	主要評価項目で冠動 脈イベントの発生に 有意差を認めなかつ たが、一次予防患者 において心血管イベ ントを有意に減少さ せた。また、糖尿病 網膜症、アルブミン 尿の進行を抑制した	はい	はい	—	はい	—
90) Burgess DC, 2010 事後的RCT サブ解析 [レベル3]	オーストラリア、 ニュージーランド、 フィンランドの63施 設において登録され た50～75歳の軽度 脂質代謝異常を有 する2型糖尿病患者 (平均HbA1c 6.9%) (9,795人)	2型糖尿病患者で無 症候性心筋梗塞(心 電図でQ波を評価) を示した患者を同定 し、フィブラートの 発症抑制効果を検討 [平均追跡期間5年]	心筋梗塞の発症は 19%抑制したが、無 症候性心筋梗塞発症 に有意な差はみられ なかつたが、その後 の症候性心筋梗塞の 発症は有意に抑制し た(HR 0.22)	いいえ	はい	—	はい	—
91) Allemann S, 2006 MA [レベル1+]	8のプラセボ対 照RCTから抽出し た2型糖尿病患者 (12,249人。日本人 対象試験含まず)	60,395人・年中の 冠動脈疾患発症数 924を用いてフィブ ラートによる発症抑 制効果を検討[追跡 期間2～6.2年]	10年間での冠動脈 疾患発症抑制NNT は二次予防群9人と 一次予防群26人で あった。冠動脈疾患 発生率について全体 ではフィブラートは 有意な抑制効果を認 めたが、各イベント ごとの解析では有意 差はみられなかつた	はい	はい	はい	はい	はい
92) DAIS, 2001 RCT [レベル2]	40～65歳、カナ ダ、フィンランド、ス ウェーデンおよびフ ランス在住の2型糖 尿病(418人:96% が白人)	フェノフィブラート (200 mg/dL) vs. プラセボ [追跡期間 3年以上]	フェノフィブラート 群で、冠動脈細小血管 内径の減少や狭窄度 の増加が有意に抑制 された	はい	いいえ	—	はい	—
93) ACCORD, 2010 RCT [レベル1]	米・カナダで実施 されたACCORDに登 録された症例でシン バスタチンが投与さ れていた40～79 歳の2型糖尿病患者 (5,518人)	ランダムにフェノフィ ブラート投与とプラ セボに分け、心筋梗 塞、脳卒中、心血管 死を主要評価項目と して検討 [平均追跡 期間4.7年]	主要評価項目発症率 はフェノフィブラー ト群2.2%、プラセ ボ群2.4%と差異な し。脂質値によるサ ブ解析 (n = 941、 TG ≥ 204 mg/dL + HDL-C ≤ 34 mg/ dL) では31%のリス ク低下であった	はい	はい	—	はい	—
94) Oikawa S, 2009 RCTサブ解析 [レベル2]	総コレステロール値 250mg/dL以上の 日本人18,645人(男 性:40～75歳、女 性:閉経後～75歳) を対象に行われた JELIS研究。糖尿 病もしくは空腹時血 糖高値を示した血糖 高値群4,565人	基礎治療としてスタ チン(プラバスタチン) を投与後、ランダム にEPA1,800mg/日 投与群と対照群に分 け(オープンラベル)、 平均4.6年追跡し、 心血管イベントを比 較した	心血管イベントは JELIS研究全体で EPA群で19%、血 糖高値群で22%優 位に抑制された	はい	はい	—	はい	—