



# 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 2026

監修 — 日本循環器学会，日本糖尿病学会  
編集 — 日本循環器学会・日本糖尿病学会 合同委員会



Diagnosis, Prevention, and Treatment of Cardiovascular Diseases in People  
with Type 2 Diabetes and Pre-Diabetes: A Consensus Statement Jointed from  
The Japanese Circulation Society and The Japan Diabetes Society 2026,  
2nd Edition



南江堂



# 委員会一覽

## 監修

---

日本循環器学会  
日本糖尿病学会

## 編集

---

日本循環器学会・日本糖尿病学会 合同委員会

## 委員 (五十音順, \* : 代表)

---

### [日本循環器学会]

野出 孝一\* 佐賀大学  
石井 秀樹 群馬大学大学院医学系研究科内科学講座循環器内科学  
伊藤 浩 川崎医科大学総合医療センター総合内科学3  
絹川 弘一郎 富山大学大学院医学薬学研究部内科学第二  
佐田 政隆 徳島大学大学院医歯薬学研究部循環器内科学  
田中 敦史 佐賀大学医学部循環器内科  
室原 豊明 国立長寿医療研究センター研究所

### [日本糖尿病学会]

綿田 裕孝\* 順天堂大学大学院医学研究科代謝内分泌内科学  
稲垣 暢也 田附興風会医学研究所北野病院  
杉山 雄大 国立健康危機管理研究機構国立国際医療センター国際医療協力局グローバルヘルス政策研究センター  
鈴木 亮 東京医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科学  
矢部 大介 京都大学大学院医学研究科糖尿病・内分泌・栄養内科学  
山内 敏正 東京大学大学院医学系研究科内科学専攻生体防御腫瘍内科学

## 執筆協力者 (五十音順)

---

### [日本循環器学会]

今村 輝彦 富山大学大学院医学薬学研究部内科学第二  
沢見 康輔 東京大学医学部附属病院先端循環器医科学講座

### [日本糖尿病学会]

池田 香織 京都大学医学部附属病院先端医療研究開発機構/同糖尿病・内分泌・栄養内科学  
庄嶋 伸浩 東京大学大学院医学系研究科内科学専攻生体防御腫瘍内科学  
山岡 巧弥 国立健康危機管理研究機構国立国際医療研究所糖尿病情報センター  
山本 行子 国立健康危機管理研究機構国立国際医療研究所糖尿病情報センター

# 序文 (日本循環器学会)

現代においては、癌と脳卒中を含む循環器疾患が死因の多くを占めている。癌は内視鏡手術や分子標的薬などの治療法の進歩により治癒することがあり、すなわち癌の既往のある患者においては、治療前には癌があったが治療後には癌がない状態となることも多い。一方、循環器疾患の終末像である心不全は激増している。循環器疾患に対する治療法が改善するにつれて、死亡まで至らずにギリギリのところまで治療を受けている患者が増え、心不全により入退院を繰り返すこととなり、医療費を含む医療資源への圧迫が問題となっている。近年、心不全の治療薬が増え、心不全の予後がよくなったといわれるが、それらは心不全自体をなくす治療ではなく、死亡を含む心血管イベントの発生を先延ばしにするだけである。すなわち、循環器診療は癌とは異なり、病気そのものをなくすまでには至っていないのである。このため重要なことは、病気にならないこと、すなわち予防である。動脈硬化性循環器疾患の予防には、高血圧、脂質異常症、喫煙、糖尿病などのリスク因子の管理が重要である。なかでも糖尿病は動脈硬化を強力に進展させるものであり、その管理はきわめて重要である。これまでの研究で、糖尿病においては血糖の管理のみならず、多因子介入が血管合併症を抑制しうることが明らかとなっている。

2020年に日本循環器学会と日本糖尿病学会は、糖尿病と循環器疾患の密接な関連に鑑み、その病態・治療・予後に関する最新のエビデンスを踏まえ、『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』を発刊した。このたび6年を経過したことから、この間に蓄積された最新のエビデンスをもとに、前回と同様に日本循環器学会と日本糖尿病学会から推薦された委員からなる合同委員会によってアップデート版が作成され、両学会の理事会で承認された。糖代謝異常の診断と、それに関連する循環器疾患の診断、それらの予防・治療、紹介（連携）基準までが文献とともに記載され、包括的な内容となっている。大変多忙ななか本書を作成して下さった両学会の編集委員の先生方に感謝申し上げるとともに、本書が糖代謝異常者・糖尿病患者の循環器疾患の診療に役立ち、治療成績の向上につながることを心より祈念している。

2026年4月

日本循環器学会代表理事  
千葉大学大学院医学研究院循環器内科学  
**小林 欣夫**

# 序文 (日本糖尿病学会)

日本糖尿病学会では、糖尿病治療の目標を「健康な人と変わらない寿命とQOL」としており、そのために血管合併症の抑制を中心に据えている。幸いなことに、糖尿病治療薬の進歩や日本循環器学会の先生方の主導による血圧・脂質などのリスク管理の向上によって、糖尿病をもつ人において冠動脈疾患をはじめとする動脈硬化性疾患による死亡は減少傾向にある。しかしながら、高齢化も相まって動脈硬化性疾患の有病者数は必ずしも減少しておらず、心不全の有病率やそれによる死亡は増加を続けている。このような背景から、日本糖尿病学会と日本循環器学会は、2020年に当時の門脇孝理事長、小室一成代表理事のリーダーシップのもと、『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』を発刊した。同書により、両領域を専門としない医師における糖尿病と循環器疾患へのアプローチについての理解が深まったのみならず、両領域の専門医間の紹介基準や連携方法についても明確化され、糖尿病をもつ人の予後の向上に大いに貢献してきた。

一方で、初版の出版から6年が経過し、この間にさまざまな大規模臨床研究やリアルワールドデータが報告された。糖尿病領域の薬剤ではSGLT2阻害薬、GLP-1受容体作動薬、GIP/GLP-1受容体作動薬、循環器領域ではARNI、MRAなどについての、動脈硬化性疾患、心不全、慢性腎臓病における抑制効果や安全性に関するエビデンスが蓄積され、適切な使用法が明らかになりつつあることから、今般、両学会の合同委員会を再組織して、本書の改訂が行われた。今版では、ライフステージごとの管理の個別化にも留意しつつ、直近のエビデンスまで取り入れ、かつ非常にわかりやすくコンパクトに必要な事項がまとめられている。本書の執筆にあられた合同委員会のメンバー各位に深く御礼申し上げますとともに、ぜひ多くの医療従事者の皆様に活用いただき、できるだけ多くの糖尿病をもつ人が「健康な人と変わらない寿命とQOL」を達成できることを期待したい。

2026年4月

日本糖尿病学会理事長  
国立健康危機管理研究機構国立国際医療研究所

**植木 浩二郎**

# 利益相反に関して

日本循環器学会・日本糖尿病学会合同委員会では、委員および執筆協力者と企業との間の経済的関係につき、以下の基準で過去3年間の利益相反状況の申告を得た。

## <利益相反開示項目>

### A. 申告者の申告事項

1. 企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職の有無と報酬額（1つの企業・団体からの報酬額が年間100万円以上）
2. 株の保有と、その株式から得られる利益（1つの企業の年間の利益が100万円以上、あるいは当該株式の5%以上を保有する場合）
3. 企業や営利を目的とした団体から支払われた特許権使用料（1つの特許権使用料が年間100万円以上）
4. 企業や営利を目的とした団体から会議の出席（発表、助言など）に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当、講演料など（1つの企業・団体からの年間の講演料が合計50万円以上）
5. 企業や営利を目的とした団体がパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料（1つの企業・団体からの年間の原稿料が合計50万円以上）
6. 企業や営利を目的とした団体が提供する研究費（1つの企業・団体から医学系研究（共同研究、受託研究、治験など）に対して申告者が実質的に用途を決定し得る研究契約金の総額が年間100万円以上）
7. 企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金（1つの企業・団体から申告者個人または申告者が所属する講座・分野または研究室に対して申告者が実質的に用途を決定し得る寄附金の総額が年間100万円以上）
8. 企業などが提供する寄附講座に申告者らが所属している場合
9. 研究とは直接に関係しない旅行、贈答品などの提供（1つの企業・団体から受けた報酬総額が年間50万円以上）

### B. 申告者の配偶者、一親等内の親族、または収入・財産を共有する者の申告事項

1. 企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職の有無と報酬額（1つの企業・団体からの報酬額が年間100万円以上）
2. 株の保有と、その株式から得られる利益（1つの企業の年間の利益が100万円以上、あるいは当該株式の5%以上を有する場合）
3. 企業や営利を目的とした団体から支払われた特許権使用料（1つの特許権使用料が年間100万円以上）

### C. 申告者の所属する研究機関・部門の長にかかる institutional COI 開示事項

1. 企業や営利を目的とした団体が提供する研究費（1つの企業・団体からの研究費が年間1000万円以上）
2. 企業や営利を目的とした団体が提供する寄附金（1つの企業・団体からの寄附金が年間200万円以上）
3. その他（株式保有、特許使用料、あるいは投資など）

該当する場合は具体的な企業名（団体名）を記載。該当しない場合は「—」を記載する。

法人格は省略。企業名は2025年12月時点の名称とし、開示期間内に社名変更があった企業は旧社名を括弧内に記載する。

開示期間：2023年1月1日～2025年12月31日

役割	学会	氏名 (五十音順)	開示項目A			開示項目B	開示項目C
			1	2	3	1	1
			4	5	6	2	2
			7	8	9	3	3
執筆 協力者	糖尿病 学会	池田香織	—	—	—	—	—
			—	—	asken, UHA 味覚糖	—	—
			—	—	—	—	—
委員	循環器 学会	石井秀樹	—	—	—	—	—
			旭化成ゾールメディカル, アストラゼネカ, アムジェン, MSD, 大塚製薬, 興和, 第一三共, 田辺ファーマ(田辺三菱製薬), 日本ベーリンガーインゲルハイム, ノバルティス ファーマ, ノボ ノルディスク ファーマ, バイエル薬品, ファイザー, プリストルマイヤーズ スクイブ, 持田製薬	—	AMI	—	—
			カネカメディックス	—	—	—	—
委員	糖尿病 学会	稲垣暢也	—	—	—	—	バイエル薬品
			住友ファーマ, 田辺ファーマ(田辺三菱製薬), 日本イーライリリー, ノボ ノルディスク ファーマ, バイエル薬品	—	バイエル薬品	—	—
			—	—	—	—	—
執筆 協力者	循環器 学会	今村輝彦	—	—	—	—	—
			アストラゼネカ	—	—	—	—
			—	—	—	—	—
委員	循環器 学会	絹川弘一郎	—	—	—	—	—
			アストラゼネカ, アボットメディカルジャパン, 大塚製薬, 第一三共, ニプロ, 日本アビオメッド, 日本メトロニック, ノバルティス ファーマ, ノボ ノルディスク ファーマ, バイエル薬品	大塚製薬	—	—	—
			—	—	—	—	—
委員	循環器 学会	佐田政隆	—	—	—	—	—
			第一三共, ノバルティス ファーマ, ノボ ノルディスク ファーマ, 持田製薬	—	—	—	—
			—	—	—	—	—
執筆 協力者	循環器 学会	沢見康輔	—	—	—	—	—
			—	—	—	—	—
			—	タカラバイオ, トーアエイヨー, 日本ベーリンガーインゲルハイム, ネクセラファーマ(そーせいグループ), ノボ ノルディスク ファーマ, バイオストリーム	—	—	—
委員	糖尿病 学会	杉山雄大	—	—	—	—	—
			—	—	JMDC	—	—
			—	—	—	—	—
委員	糖尿病 学会	鈴木 亮	—	—	—	—	—
			アステラス製薬, H.U. フロンティア, MSD, グラクソ・スミスクライン, サノフィ, 住友ファーマ, 第一三共, 田辺ファーマ(田辺三菱製薬), 日本イーライリリー, 日本ベーリンガーインゲルハイム, ノボ ノルディスク ファーマ	—	アステラス製薬	—	—
			—	—	—	—	—
委員	循環器 学会	田中敦史	—	—	—	—	—
			アムジェン, 大塚製薬, ノボ ノルディスク ファーマ, 持田製薬	—	—	—	—
			プリストルマイヤーズ スクイブ	—	—	—	—

委員	循環器学会	野出孝一	—	—	—	—	—	
			大塚製薬, 第一三共, ノバルティスファーマ, ノボ ノルディスク ファーマ, 持田製薬	—	—	ノバルティス ファーマ, バイエル薬品, 富士薬品, 持田製薬	—	—
委員	循環器学会	室原豊明	—	—	—	—	—	
			アストラゼネカ, 日本ベーリンガーインゲルハイム, バイエル薬品	—	—	—	—	
委員	糖尿病学会	矢部大介	関西電力医学研究所, 関西メディカルネット	—	—	—	—	
			アストラゼネカ, アボットジャパン, アムジェン, 小野薬品工業, 興和, サノフィ, 住友ファーマ, 大正製薬, 田辺ファーマ (田辺三菱製薬), DEXCOM, 日本イーライリリー, 日本ベーリンガーインゲルハイム, ノボ ノルディスク ファーマ	—	—	アムジェン, H2, オリズルセラピューティクス, サノフィ, 住友ファーマ, 大幸薬品, 大正製薬, 田辺ファーマ (田辺三菱製薬), 日本ベーリンガーインゲルハイム, ノボ ノルディスク ファーマ	—	—
			—	アークレイ, 大正製薬, ノボ ノルディスク ファーマ	—	—	—	
委員	糖尿病学会	山内敏正	田辺ファーマ (田辺三菱製薬), 日本イーライリリー, 日本ベーリンガーインゲルハイム, ノボ ノルディスク ファーマ	—	—	興和, 日東紡績, ニプロ, 日本イーライリリー, ムドミライ	—	
			住友ファーマ	朝日生命保険, 小野薬品工業, 興和, 日東紡績, 日本ベーリンガーインゲルハイム, ノボ ノルディスク ファーマ	—	—	—	
委員	糖尿病学会	綿田裕孝	アボットジャパン, MSD, embecta (日本ベクトン・ディッキンソン), 協和キリン, グラクソ・スミスクライン, 興和, サノフィ, 三和化学研究所, 住友ファーマ, 第一三共, 大正製薬, 田辺ファーマ (田辺三菱製薬), 帝人ファーマ, 日本イーライリリー, 日本ベーリンガーインゲルハイム, ノボ ノルディスク ファーマ, バイエル薬品, ロッシュ DC ジャパン	—	—	SBIファーマ, 興和, 住友ファーマ, 大正製薬, 日本ベーリンガーインゲルハイム, ビオフェルミン製薬	—	
			興和, 三和化学研究所, 三和化学研究所, 住友ファーマ, 日本ベーリンガーインゲルハイム, LifeScan Japan	—	—	—	—	

下記の委員および執筆協力者については開示事項なし。

伊藤 浩, 庄嶋伸浩, 山岡巧弥, 山本行子  
日本循環器学会の開示項目にC-3は含まない。

## 組織としての利益相反

### 日本循環器学会

※本ガイドライン作成に掛かるすべての費用は日本循環器学会が負担しており、民間企業からの資金提供は受けていない。

### 日本糖尿病学会

開示期間：2023年1月1日～2025年12月31日

学術集会収入
<p>&lt;共催セミナー・シンポジウム&gt;</p> <p>アークレイマーケティング、アステラス製薬、アストラゼネカ、アボットジャパン、アムジェン、エーザイ、エキジファーマ・ジャパン、MSD、embecta (日本ベクトン・ディッキンソン)、大塚製薬、小野薬品工業、キエジファーマ・ジャパン、キッセイ薬品工業、協和キリン、クイデルオーソ・ジャパン (オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス)、グラクソスミスクライン、興和、コスミックコーポレーション、寿製薬、サノフィ、沢井製薬、三和化学研究所、シスメックス、住友ファーマ、第一三共、大正製薬、田辺ファーマ (田辺三菱製薬)、帝人ファーマ、帝人ヘルスケア、デクスコムジャパン、テルモ、日機装、日清食品、ニプロ、日本イーライリリー、日本ベーリンガーインゲルハイム、日本メトロニック、ノーベルファーマ、ノバルティスファーマ、ノボルディスクファーマ、バイエル薬品、ビオフェルミン製薬、ファイザー、フクダ電子、富士薬品、Provigat、マルホ、ミヤリサン製薬、メデイバルホールディングス、持田製薬、LifeScan Japan、レコルダティレア・ディージェズ・ジャパン、ロシュ・ダイアグノスティックス</p> <p>&lt;その他&gt;</p> <p>(なし)</p>
寄付金
<p>&lt;顕彰制度&gt;</p> <p>サノフィ、日本イーライリリー、ノボルディスクファーマ</p> <p>&lt;賛助会員&gt;</p> <p>アークレイマーケティング、アステラス製薬、アストラゼネカ、アボットジャパン、MSD、embecta (日本ベクトン・ディッキンソン)、小野薬品工業、キッセイ薬品工業、協和キリン、グローバルレギュラトリーパートナーズ、興和、サノフィ、三和化学研究所、塩野義製薬、住友ファーマ、積水メディカル、第一三共、大正製薬、田辺ファーマ (田辺三菱製薬)、帝人ファーマ、テルモ、東ソー、ニプロ、日本イーライリリー、日本成人病予防協会、日本ベーリンガーインゲルハイム、日本メトロニック、Noster、ノボルディスクファーマ、ハーバー研究所、PHC、堀場製作所、LifeScan Japan、ロシュ DC ジャパン</p>
研究助成・共同研究・受託事業
<p>&lt;研究助成&gt;</p> <p>アステラス製薬、アボットジャパン、MSD、サノフィ、住友ファーマ、帝人ファーマ、日本イーライリリー、日本ベーリンガーインゲルハイム、ノボルディスクファーマ、バイエル薬品</p> <p>&lt;共同研究&gt;</p> <p>(なし)</p> <p>&lt;受託事業&gt;</p> <p>(なし)</p>

※本ガイドライン作成に掛かるすべての費用は日本糖尿病学会が負担しており、民間企業からの資金提供は受けていない。



Introduction	1
--------------	---

## I 診断

1 糖代謝異常	4
2 循環器疾患	13
2-1 アテローム性動脈硬化性心血管疾患（とくに冠動脈疾患）	13
2-2 心不全	21
2-3 不整脈（心房細動と心臓突然死）	27

## II 予防・治療

1 糖代謝異常者における大血管障害（冠動脈疾患・末梢動脈疾患）の予防・治療	32
1-1 Lifestyle介入	32
A   運動療法	
B   禁煙・栄養・食事（体重管理を含む）・歯周病管理	
1-2 薬物療法	52
A   血圧・脂質・抗血小板薬・CKD管理	
B   糖尿病治療薬	
1-3 糖尿病患者における冠血行再建術	77
2 糖代謝異常者における心不全の予防・治療	83
2-1 Lifestyle介入	83
2-2 薬物療法	85
3 糖代謝異常者における心房細動の治療	93

## III 紹介（連携）基準

1 糖尿病を診療する医師から循環器疾患を診療する医師（とくに専門医）への紹介（連携）基準	104
2 循環器疾患を診療する医師から糖尿病を診療する医師（とくに専門医）への紹介（連携）基準	105
3 循環器疾患・糖尿病を診療する両医師間で糖尿病治療について連携する場面での留意点	106

索引	109
----	-----



# Introduction

糖尿病治療の最大の目的は、合併症の発症および進展を予防し、患者の健康寿命を延ばすとともに、生活の質（quality of life：QOL）を維持・向上させることである。その達成のためには、糖尿病およびその合併症に関連する多様なリスク因子を適切に評価し、早期から包括的な予防・治療戦略を実践していくことが重要である。

近年、糖尿病と循環器病の関連に関する基礎研究および臨床研究は大きく進展し、両疾患は共通の病態基盤を有する「心血管・代謝関連疾患（cardiometabolic disease）」として理解されるようになってきた。とくに心不全は、糖尿病患者において最初に出現する心血管系合併症である可能性が高く、動脈硬化性疾患とは独立した重要な管理課題と考えられている。さらに、心・腎・代謝（cardiovascular-kidney-metabolic：CKM）症候群という概念の浸透とともに、新たな薬物治療が心血管イベントの抑制のみならず、腎保護を含む包括的な臓器保護に寄与することが明らかとなり、糖尿病診療における治療戦略にも大きな変化が生じつつある。

糖尿病と循環器病は、その発症機序から臨床経過、さらには予後に至るまで密接に関連している。このため、両領域の専門医のみならず、一般臨床医にとっても、両疾患を統合的に理解したうえで診療にあたることが重要となっている。したがって、糖尿病診療と循環器診療の双方の視点から最新のエビデンスを整理し、日常診療に応用しやすい形で共有することが求められている。

こうした背景のもと、日本循環器学会と日本糖尿病学会は、2020年に公表した「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」を改訂することとした。本改訂版では、前版以降に蓄積された国内外のエビデンスを体系的に整理するとともに、J-DOIT3をはじめとする本邦独自の臨床研究の成果を重視し、本邦の医療環境に即した実践的な指針を提示している。なお、本ステートメントでは、耐糖能異常者のなかでも主として2型糖尿病患者を対象としている。

本書は、一般臨床医の日常診療の指針として活用していただくこと、さらに糖尿病専門医と循環器専門医の相互理解と連携を促進し、適切な紹介および共同診療の基盤となることを目的としてまとめたものである。内容は、①診断、②予防・治療、③紹介（連携）基準の3つのパートで構成し、最新の臨床研究の成果および関連ガイドラインを基盤として、本邦の実臨床に即した実践的な指針を示している。日本循環器学会と日本糖尿病学会の両学会においてコンセンサスを得たステートメントとして、糖代謝異常を有する患者における循環器病の管理、および循環器病患者における血糖管理の質向上に寄与し、エビデンスに基づいた質の高い医療の実践を通じて、合併症予防と予後改善に貢献することを期待する。



# I

---

# 診断

日本における心血管疾患 (cardiovascular disease : CVD) 死亡率は、10万人あたり191人と報告されているが<sup>1)</sup>、CVDのリスク因子として介入可能なものの代表が糖尿病である<sup>2)</sup>。40～69歳の日本人住民を対象とするコホート研究 (CIRCS study) では、CVD発生のうち、糖尿病の寄与率が1992～1995年開始コホートでは2.8%、1996～1999年開始コホートでは5.6%、2000～2003年開始コホートでは12.4%と、時代の進展とともに増大している<sup>3,4)</sup>。さらに、31～60歳の日本人男性11万人の後ろ向きコホート研究では、冠動脈疾患発生に対する糖尿病の影響がとくに30歳代で大きく、正常耐糖能者の17.3倍となっていた<sup>5)</sup>。日本人2型糖尿病患者に積極的な多因子介入を行ったJ-DOIT3研究では、冠動脈イベントの発生を有意ではない程度に低減したが<sup>6)</sup>、当時あまり一般的でなかったGLP-1 (glucagon-like peptide-1) 受容体作動薬やSGLT2 (sodium-glucose cotransporter 2) 阻害薬は心血管イベントの低減が期待される薬剤であり、現在は病態に応じて選択される薬剤の一つである<sup>7)</sup>。CVD対策のためには糖尿病を適切に診断し介入することが求められる。

## 1 糖代謝異常を早期に診断する意義

### 1) 糖尿病における血糖コントロールとCVDリスク

罹患歴の短い2型糖尿病患者を対象に行われたUnited Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) では、ヘモグロビンA1c (hemoglobin A1c : HbA1c) を1%低下させることにより、心筋梗塞の発症リスクが14%減少することが示されている<sup>8)</sup>。またUKPDS終了後10年間の観察研究では、スルホニル尿素 (sulfonylurea : SU) 薬およびインスリンでの強化療法群では従来療法群に比べて、トライアル終了後のHbA1cは同等であったにもかかわらず、細小血管障害や心筋梗塞の発症、糖尿病関連死や全死亡が有意に減少していた<sup>9)</sup>。13～39歳と若年の1型糖尿病患者を対象とし、糖尿病合併症に対する厳格な血糖コントロールの有用性を検証したDiabetes Control and Complications Trial (DCCT) 終了後の観察研究でも、介入後15年までは総死亡を低下させなかったが (死亡原因として心血管死が22.4%)、その後有意に減少したことが示されている<sup>10)</sup>。このように血糖コントロールを良好に維持することの効果は、介入終了後も長期にわたって持続し、その効果が明らかになるには長期間を要することから“metabolic memory”あるいは“legacy effect”と呼ばれ、血糖コントロールの早期介入の重要性を示唆するものと捉えられている。一方で、厳格な血糖コントロールは低血糖リスクを上昇させ、心血管イベントは減少するものの、心血管死、総死亡の減少には寄与しない、あるいはむしろ増加させる、といった報告も複数なされている<sup>11-14)</sup>。とくに低血糖に対して脆弱な高齢者糖尿病では、血糖コントロールの方法や目標設定に注意を要するが、動脈硬化性疾患の発症・進展を抑制するうえで、糖尿病を発症早期に診断し、適切な血糖コントロールを維持することが重要である。



る75g OGTTもある。また、ヘモグロビンのβ鎖N末端にグルコースが非酵素的に安定的に結合した糖化ヘモグロビンの比率を示すHbA1cは、採血前1～2ヵ月間の血糖の平均値を反映すると考えられ、慢性高血糖のよい指標となる。ただし、診断の際に用いる血糖値は静脈血漿での測定を行い、POCT (point of care testing) 機器や簡易血糖測定器 (持続グルコースモニタリングを含む) を用いた測定値は用いない。

## 1) OGTTを行わずに血液検査で糖尿病の診断が可能な場合

75g OGTTは、糖尿病の診断に有用ではあるが必須ではなく、血糖値が「早朝空腹時126mg/dL以上」あるいは「随時200mg/dL以上」であるとともに「HbA1cが6.5%以上」であれば診断できる。これらがともに1回の血液検査で示されれば、1回の血液検査で糖尿病の診断が確定できる。また、血糖値が基準値以上、すなわち、「早朝空腹時126mg/dL以上」あるいは「随時200mg/dL以上」であることが1回確認されかつ、慢性的な高血糖を表す所見を認める場合にも1回の血糖値をもとに糖尿病の診断が可能である。そのような所見とは、口渇、多飲、多尿、体重減少のような糖尿病の典型的症状や糖尿病網膜症である。

一方、血糖値が基準値以上であることが、異なる日に2回確認できればHbA1cがなくとも診断可能である。ただし、急性心筋梗塞時のように病態の影響で一過性高血糖を示すことがあるため<sup>19)</sup>、そのような病態下では血糖値のみよりHbA1cの併用が望ましい。

著しい高血糖状態で糖負荷試験を行うと、さらなる高血糖を引き起こす可能性があるため注意を要する。

## 2) 75g OGTTが推奨される場合

血糖値、HbA1cからは糖尿病の診断に至らなくても、下記の場合には現在糖尿病の疑いが否定できない例や将来糖尿病の発症リスクが高い例、また心血管イベント発症の高リスク群であるIGTが含まれる可能性があるため、75g OGTTを行い、より詳細に代謝状態を評価することが推奨される。高血圧症、脂質異常症、肥満など動脈硬化のリスクをもつものはとくに施行が望ましい。

### a) 強く推奨される場合 (現在糖尿病の疑いが否定できないグループ)

- 空腹時血糖値が110～125mg/dLのもの
- 随時血糖値が140～199mg/dLのもの
- HbA1cが6.0～6.4%のもの (明らかな糖尿病の症状が存在するものを除く)

上記のいずれかを満たす場合、75g OGTTの施行が強く推奨される。

### b) 行うことが望ましい場合 (将来糖尿病を発症するリスクが高いグループ)

- 空腹時血糖値が100～109mg/dLのもの (正常高値)
- HbA1cが5.6～5.9%のもの

上記を満たさなくても、濃厚な糖尿病の家族歴や肥満を有するもの。

上記のいずれかを満たす場合、75g OGTTの施行が望ましい。

### 3) 75g OGTTの手順

- ①検査日前日から当日朝まで10時間以上絶食の後、空腹のまま採血し血糖値を測定する。
- ②空腹時採血後、ブドウ糖（無水ブドウ糖75gを水に溶かしたものの、またはデンプン分解産物の相当量、たとえばトレーランG）を飲用させる。
- ③ブドウ糖負荷後、30分、1時間、2時間で採血し血糖値を測定する。

75g OGTTで負荷後30分、1時間の血糖値は糖尿病の診断基準には含まれないが、糖尿病高リスク群を見出すために役立つ。さらに75g OGTT施行時にインスリン値も同時に測定すると、インスリン初期分泌能の評価やインスリン分泌パターンの検討を行うことができ、糖尿病の病態や発症リスクの評価に有用である。

### 4) 75g OGTTによる糖代謝状態の分類

75g OGTTの結果、空腹時血糖値、75g OGTT 2時間値の組み合わせにより、被験者の耐糖能を正常型、境界型、糖尿病型に分類する(図2)。

#### a) 「糖尿病型」：①または②

- ①早朝空腹時血糖値126mg/dL以上
- ②75g OGTTで2時間値200mg/dL以上

糖尿病型を示し、以下の条件を満たす場合、糖尿病と診断できる。

- 糖尿病型を2回確認：一度「糖尿病型」を示し、別の日に行った検査で上記(①または②)あるいは随時血糖200mg/dL以上またはHbA1cが6.5%以上の場合、糖尿病と診断できる。
- 糖尿病型を1回確認+慢性高血糖症状：75g OGTTにより「糖尿病型」を示し、かつ口渇・多飲・多尿・体重減少・糖尿病網膜症といった慢性高血糖症状が確認される場合、糖尿病と診断できる。

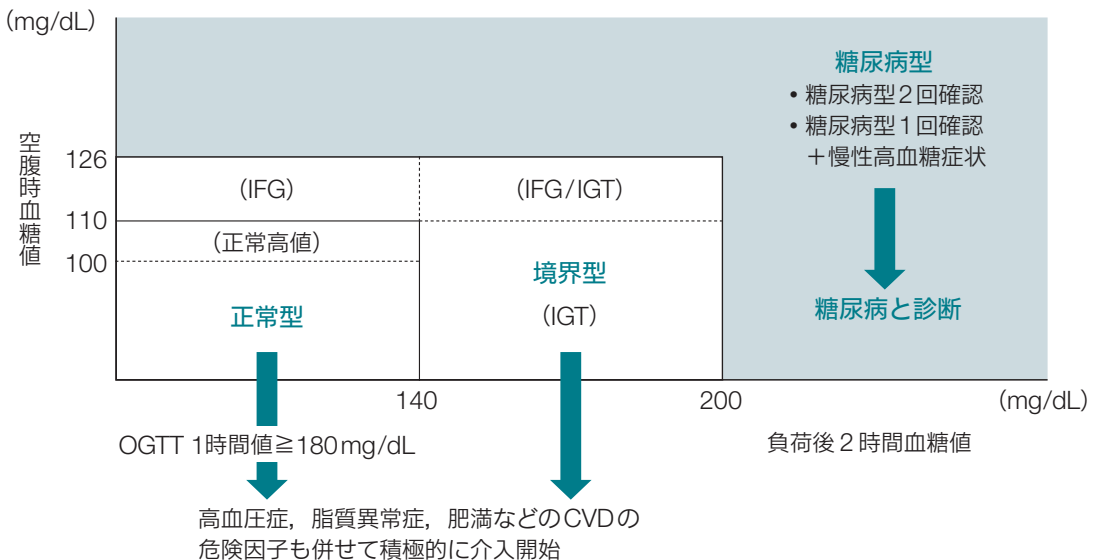


図2 空腹時血糖値および75g OGTTによる判定区分

## b) 「正常型」：③かつ④

③早朝空腹時血糖値110mg/dL未満

④75g OGTTで2時間値140mg/dL未満

正常型であっても75g OGTT 1時間値が180mg/dL以上の場合は、180mg/dL未満のものに比べて糖尿病に移行する危険性が高いので<sup>20,21)</sup>、境界型に準じて対応する。

## c) 「境界型」：「糖尿病型」にも「正常型」にも属さないもの

OGTT 2時間値140mg/dL未満で空腹時血糖値110~125mg/dLのものをIFGと呼び、OGTT 2時間値140~199mg/dLのものをIGTとして区別することもある。上述のとおり、IGTは心疾患のリスクとなりうることを示されており<sup>17)</sup>、高血圧症、脂質異常症、肥満などリスク因子を有する場合はそれらに対しても積極的に介入する。

学校健診などで尿糖陽性が指摘された際にも、上記の順に従い、まずは空腹時、随時血糖値およびHbA1cの測定を行う。その結果、診断に至らない場合も、上記推奨基準を目安に、75g OGTTの追加検査を検討する。

# 3 インスリン分泌能・インスリン抵抗性の指標

糖尿病は「インスリンの作用不足による慢性高血糖状態を主徴とする代謝疾患群」と定義される。1型糖尿病では、膵β細胞の破壊・消失によるインスリン分泌低下・枯渇が高血糖・代謝失調の原因であり、大部分の症例ではインスリン注射による治療を行わなければ生命が維持できない（インスリン依存状態）。2型糖尿病は、インスリン分泌低下やインスリン抵抗性の原因となる遺伝素因に、過食や運動不足、肥満、ストレスといった環境因子が加わり、インスリン作用不足に至る。多くの2型糖尿病患者では、インスリン治療は生命維持に必須でないが（インスリン非依存状態）、食事療法・運動療法・経口薬による薬物療法に加えて、良好な血糖コントロールを保つためにインスリン治療を必要とする症例もある。糖代謝異常を有する患者において、インスリン分泌能、インスリン抵抗性を評価することは、治療方針を選定するうえでも重要である。空腹時採血、75g OGTTの結果などを用いて以下の指標を算出することができる。

## 1) インスリン分泌能の指標

インスリン分泌は、空腹時にも認められる基礎分泌と、食物摂取に伴う血糖値や消化管ホルモンの上昇により増加する追加分泌とがある。インスリン依存状態にある1型糖尿病では基礎分泌・追加分泌とも低下・消失しており、2型糖尿病では追加分泌の低下・遅延が先行して認められる。

### a) インスリン分泌指数 (insulinogenic index)

75g OGTTで、負荷前から負荷後30分にかけての血中インスリン増加量を、血糖値の増加量で除した値をインスリン分泌指数 (insulinogenic index) といい、インスリン追加分泌のなかでも負荷後早期の分泌能 (初期分泌能) の指標となる。糖尿病患者ではこの値が0.4以下となり、境界型でも0.4以下のものは、糖尿病への進展率が高い。

$$\text{インスリン分泌指数} = \frac{\Delta \text{血中インスリン値 (30分値-0分値)} (\mu\text{U/mL})}{\Delta \text{血糖値 (30分値-0分値)} (\text{mg/dL})}$$

## b) Cペプチド

診断確定後の糖尿病患者では通常75g OGTTは行わない。またインスリン治療中は血中インスリン値を測定しても注射したインスリンが測定値に影響するため、インスリン分泌能の評価はできない。Cペプチドは、インスリンの前駆体が膵β細胞内で切断されることで生成され、インスリンと等モルで血中に分泌されるペプチドであり、インスリン分泌能の評価、とくに経時的なインスリン分泌能の変化やインスリン依存状態、非依存状態の目安として用いられる。空腹時Cペプチド値が0.6ng/mL未満、24時間尿中Cペプチド値が20μg/日以下であれば、インスリン依存状態の可能性が高い(表1)。清涼飲料水の過剰摂取による代謝失調や肥満によるインスリン抵抗性を合併する場合には、Cペプチド値が上記の基準を満たしていてもインスリン依存状態になっていることもある。Cペプチド値はあくまで目安であり、インスリン依存状態に関しては総合的に判断する必要があることに注意を要する。腎機能低下例では排泄が遅延し、血中Cペプチドは上昇、尿中Cペプチドは低下し、インスリン分泌能の評価は困難となる。さらに、アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬(angiotensin receptor neprilysin inhibitor: ARNI)を内服中の患者においては尿中Cペプチドの上昇が報告されており、インスリン分泌能の評価に用いることは難しい<sup>22)</sup>。また、血中Cペプチドについても上昇するという報告もあり注意が必要である<sup>23)</sup>。

CPR(C peptide reactivity)インデックスは、空腹時のCペプチド値を血糖値で補正することで求められるインスリン分泌の指標であり、CPRインデックスが0.8~1.0以下ではインスリン療法を要することが多いとの報告がなされている<sup>24,25)</sup>。

$$\text{CPRインデックス} = \frac{\text{空腹時血清Cペプチド} (\text{ng/mL}) \times 100}{\text{空腹時血糖値} (\text{mg/dL})}$$

**表1 インスリン依存状態/インスリン非依存状態の目安と注意点**

	インスリン依存状態	インスリン非依存状態
特徴	インスリン分泌が絶対的に欠乏し、生命維持のためインスリン治療が必須	インスリンの絶対的欠乏はなく、生命維持にインスリン治療は必須ではないが、血糖コントロールのため、インスリン治療が選択される場合もある
目安	空腹時血中Cペプチド<0.6ng/mL 24時間尿中Cペプチド≤20μg/日	
注意点	上記の目安を上回る値であっても、インスリン依存状態を否定できない。全身状態、代謝状態を踏まえて総合的に判断する 腎機能低下例では排泄が遅延し、血中Cペプチドは上昇、尿中Cペプチドは低下し、インスリン分泌能の評価は困難となる	インスリン非依存状態として治療中の患者でも、経年的にインスリン分泌能が低下している可能性があり、血糖コントロールの悪化を認めた場合、インスリンの減量・離脱を検討する場合などは、インスリン分泌能を評価する

[日本糖尿病学会(編・著):糖尿病治療ガイド2024, 文光堂, 2024より改変]

### c) 緩徐進行1型糖尿病

急性発症1型糖尿病は、一般的に高血糖症状出現後3ヵ月以内にケトosis・ケトアシドーシスをきたし、インスリン依存状態となる。一方、緩徐進行1型糖尿病 (slowly progressive type 1 diabetesあるいはslowly progressive insulin-dependent diabetes mellitus : SPID-DM) の症例では、糖尿病診断時にケトosisやケトアシドーシスには至らず、ただちには高血糖是正のためのインスリン療法を必要としないが、経過とともにインスリン分泌能が緩徐に低下する。経過のどこかの時点で、グルタミン酸脱炭酸酵素 (glutamic acid decarboxylase : GAD) 抗体あるいは膵島細胞抗体 (islet cell cytoplasmic antibody : ICA) といった膵島関連自己抗体が陽性となる。糖尿病の診断後、3ヵ月 (典型的には6ヵ月) を過ぎてからインスリン療法が必要になり、内因性インスリン欠乏状態 (空腹時血清Cペプチド<0.6ng/mL) が確認された時点で緩徐進行1型糖尿病の診断が確定する。2型糖尿病として加療中の患者で、とくに他の要因なく血糖コントロールの悪化を認めた場合には、血中CペプチドおよびGAD抗体の測定を行い、SPIDDMの可能性を検討する必要がある。

## 2) インスリン抵抗性の指標

### a) homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)

インスリン抵抗性の簡便な指標の一つとして、早朝空腹時の血中インスリン値と血糖値から計算されるHOMA-IRがある。空腹時血糖値140mg/dL以下の場合には、他の方法で求めたインスリン抵抗性の値とよく相関する。

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{空腹時インスリン値} (\mu\text{U/mL}) \times \text{空腹時血糖値} (\text{mg/dL})}{405}$$

HOMA-IRが1.6以下の場合には正常、2.5以上の場合にはインスリン抵抗性ありと判定する。血糖値が140mg/dLを超える場合やインスリン治療中の患者では正確に評価できない。

## 4 血糖値を反映するHbA1c以外の指標

HbA1cの値は患者の過去1~2ヵ月間の平均血糖値を反映しており、同一患者内での値のばらつきが少なく、糖代謝異常の判定および血糖コントロール状態の指標として重要性が高いため診断基準にも含まれる。その反面、急激な血糖コントロールの改善・悪化時や貧血の合併時など、HbA1c値が正確に血糖の平均を反映しない場合もある (表2)<sup>26)</sup>。そのような場合は、空腹時血糖値、随時血糖値、75g OGTTの結果などを総合的に判断し、糖代謝異常を診断する必要がある。

糖代謝異常の診断には用いられないが、主に治療介入後の血糖値を反映する指標として、以下に示すグリコアルブミンや1,5-アンヒドログルシトール、持続グルコースモニタリング (continuous glucose monitoring : CGM) が用いられる。それぞれ正確な血糖値を反映しない条件、病態が存在するため、結果の解釈には注意を要する。

表2 HbA1c値と平均血糖値の間に乖離があるとき

HbA1c値が高め	HbA1c値が低め	どちらにもなりうるもの
<ul style="list-style-type: none"> <li>急速に改善した糖尿病</li> <li>鉄欠乏状態</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>急速に発症・増悪した糖尿病</li> <li>鉄欠乏性貧血の回復期</li> <li>溶血（赤血球寿命↓）</li> <li>失血後（赤血球生成↑），輸血後</li> <li>エリスロポエチンで治療中の腎性貧血</li> <li>肝硬変</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>異常ヘモグロビン症</li> </ul>

[日本糖尿病学会（編・著）：糖尿病治療ガイド2024，文光堂，2024より改変]

## 1) グリコアルブミン (GA) (基準値：11～16%)

グリコアルブミン (glycoalbumin：GA) は過去約2週間の平均血糖値を反映する。治療内容を変更した際の短期間での効果判定や、貧血や異常ヘモグロビン症などHbA1cが平均血糖値と乖離する症例での平均血糖値評価に有用である。ネフローゼ症候群や甲状腺機能亢進症のようにアルブミンの半減期が短縮している場合に低値となり、実際の平均血糖値とは乖離を生じる。

## 2) 1,5-アンヒドログルシトール (1,5-AG) (基準値：14.0 $\mu$ g/mL以上)

1,5-アンヒドログルシトール (1,5-anhydroglucitol：1,5-AG) は、尿糖排泄量の増加に伴い血中濃度が低下する。このためHbA1c、GAとは逆に高血糖状態で低値となる。1,5-AGは、一過性の血糖上昇に対しても低下を示し、いったん低値になった後の上昇は緩徐であるため、食後高血糖のみを呈するIGTの段階から陽性（低値）となる。一方で、大量の尿糖排泄があるような状況では血糖コントロールの変化が1,5-AG値に反映されにくい。近年臨床で用いられるようになったSGLT2阻害薬は、近位尿細管のSGLT2を選択的に阻害することで尿糖の再吸収を抑制し、尿糖排泄を促すため、1,5-AGでの平均血糖値の評価は困難となる。1,5-AGは、HbA1cでは捉えきれない血糖変動を反映し、CVDを含む合併症のリスク指標として期待されていたが、他の血糖変動モニタリングの普及もあり、近年、使用機会は減少している。

## 3) 持続グルコースモニタリング (CGM)

患者が自身の日常の血糖値を把握するために用いるもので、皮下に留置したセンサーにより間質液中のグルコース濃度を継続的に自動測定し、グルコース値の変化を線状のグラフとして常時機器上に表示する。平均血糖値が同程度でも、血糖値のばらつきの大いケースと小さいケースを見分けることができる。静脈血糖値と比較して誤差があることに留意が必要である。

### 文献

- 厚生労働省：令和5年（2023）人口動態統計（確定数）の概況  
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei23/index.html> [2025年9月1日閲覧]
- Iso H：Cardiovascular disease, a major global burden：epidemiology of stroke and ischemic heart disease in Japan. *Glob Health Med* 2021；3：358-64.
- Hayama-Terada M et al：Diabetes trends and impact on risk of cardiovascular disease in middle-aged Japa-

- nese people : the CIRCS study. *Circ J* 2016;**80**:2343-8.
- 4) Takada M et al : Trends in population attributable fractions of major risk factors for cardiovascular disease in Japan, 1975 to 2014 : the Circulatory Risk in Communities Study. *Circulation* 2020;**141**:AP104.
  - 5) Fujihara K et al : Impact of glucose tolerance status on the development of coronary artery disease among working-age men. *Diabetes Metab* 2017;**43**:261-4.
  - 6) Ueki K et al : Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3) : an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;**5**:951-64.
  - 7) 坊内良太郎ほか : 2型糖尿病の薬物療法のアプローチ. *糖尿病* 2022;**65**:419-34.
  - 8) Stratton IM et al : Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35) : prospective observational study. *BMJ* 2000;**321**:405-12.
  - 9) Holman RR et al : 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;**359**:1577-89.
  - 10) Orchard TJ et al : Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA* 2015;**313**:45-53.
  - 11) Ray KK et al : Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus : a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;**373**:1765-72.
  - 12) Hemmingsen B et al : Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD008143.
  - 13) Kähler P 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* 2014;**4**:e004806.
  - 14) Fullerton B et al : Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD009122.
  - 15) DECODE Study Group et al : Glucose tolerance and cardiovascular mortality : comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001;**161**:397-405.
  - 16) Nakagami T et al : Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin. *Diabetologia* 2004;**47**:385-94.
  - 17) Tominaga M et al : Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose : the Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999;**22**:920-4.
  - 18) Chiasson JL et al : Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance : the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;**290**:486-94.
  - 19) Capes SE et al : Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes : a systematic overview. *Lancet* 2000;**355**:773-8.
  - 20) Oka R et al : One-hour plasma glucose as a predictor of the development of type 2 diabetes in Japanese adults. *Diabet Med* 2016;**33**:1399-405.
  - 21) Alyass A et al : Modelling of OGTT curve identifies 1 h plasma glucose level as a strong predictor of incident type 2 diabetes : results from two prospective cohorts. *Diabetologia* 2015;**58**:87-97.
  - 22) Kato T et al : Impact of the angiotensin receptor-neprilysin inhibitor in clinical diabetes management : potential benefits and pitfalls. *J Diabetes Investig* 2023;**14**:1038-40.
  - 23) Ishibashi T et al : Impact of angiotensin receptor neprilysin inhibitor on serum C-peptide levels in patients with type 2 diabetes. *Diabetol Int* 2024;**16**:194-8.
  - 24) Iwata M et al : Secretory units of islets in transplantation index is a useful predictor of insulin requirement in Japanese type 2 diabetic patients. *J Diabetes Investig* 2014;**5**:570-80.
  - 25) Funakoshi S et al : Utility of indices using C-peptide levels for indication of insulin therapy to achieve good glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig* 2011;**2**:297-303.
  - 26) 日本糖尿病学会 (編・著) : 糖尿病治療ガイド2024, 文光堂, 2024.

## 2-1 アテローム性動脈硬化性心血管疾患（とくに冠動脈疾患）

CVDのなかで、アテローム性動脈硬化性心血管疾患（atherosclerotic cardiovascular disease: ASCVD）は、①冠動脈疾患（急性心筋梗塞や不安定狭心症を含む急性冠症候群、労作性狭心症などの慢性冠症候群）、②アテローム血栓性脳梗塞、③下肢閉塞性動脈硬化症からなる3病態の疾患群が狭義の定義であり、糖尿病患者の罹患率が高く、主な死因の一つである。糖尿病は独立したASCVDのリスクであり、高血圧、高脂血症、慢性腎臓病（chronic kidney disease: CKD）、肥満などの合併症があるとさらにリスクが高くなる<sup>1)</sup>。たとえば、Finnish研究では2型糖尿病は心筋梗塞既往例と同じ冠動脈イベントリスクを有することが指摘されている<sup>2)</sup>。メタ解析でも2型糖尿病患者は正常例に比べて冠動脈疾患や脳卒中が1.5～3.6倍に増加するとされている<sup>3)</sup>。

ASCVDの発症を予防することは可能である。糖尿病への治療とともに血圧、脂質管理、CKDなど複数の心血管リスク因子を包括的に管理することで大きな効果が得られることが報告されている<sup>4-6)</sup>。そこで重要なのは、ASCVDに関連するイベントが発症する前に動脈硬化の存在や複数のリスクの集積から高リスク患者であることを診断することである。それがきっかけとなり、包括的な予防治療に踏み出すことができるからである。糖尿病患者のASCVDの罹患率や死亡率を減らす治療戦略が提唱されているにもかかわらず、当該ガイドラインで推奨される治療を受けていなかったり、受けていても治療目標を達成していない患者が多いという現実も問題である<sup>7)</sup>。

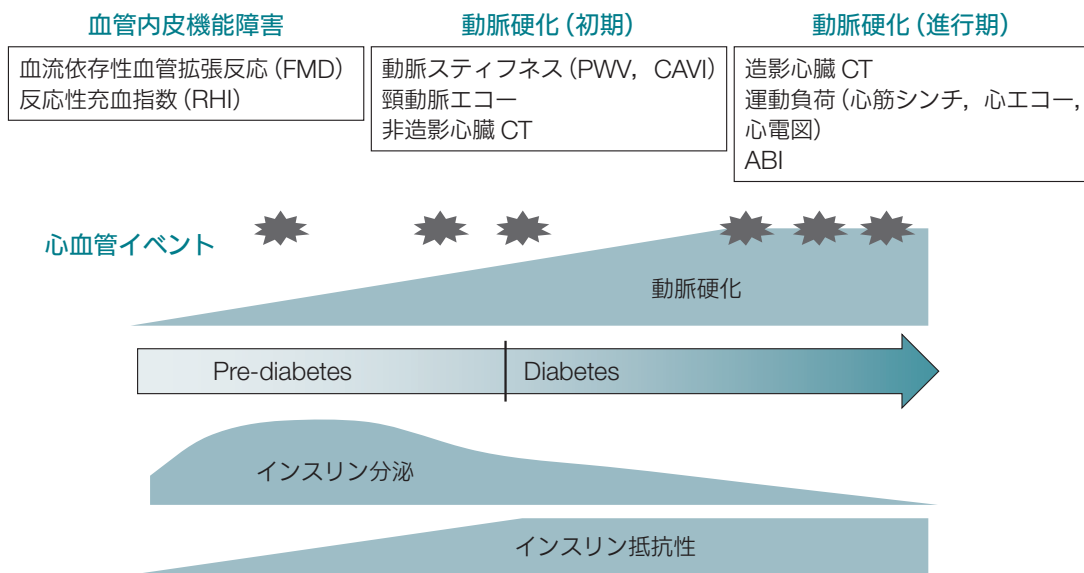
## 1 血管機能不全と動脈硬化のスクリーニング

### 1) 前糖尿病状態からの動脈硬化の進行と検査の関係

動脈硬化の進行経過と諸検査との関係を図1に示す。インスリン抵抗性は2型糖尿病発症の10年以上前から認められるが、インスリン分泌亢進のため血糖値は正常である。その段階から血管内皮機能障害が出現する。インスリン分泌が低下すると血糖値が上昇し、糖尿病が発症する。その前後で血管スティフネスが増加し、とくに収縮期血圧が上昇する。糖尿病罹病期間が長くなったり重症になったりするとアテロームが形成され、心血管イベントリスクがさらに上昇することになる。以下、図1の動脈硬化の進行プロセスに従って、検査法を説明する。

### 2) 12誘導心電図

12誘導心電図が正常であれば心筋梗塞の既往をほぼ否定できる。逆に、無症状でも新たな異常Q波や陰性T波があれば心筋梗塞の既往を疑うことができる。左室肥大などで非特異的



**図1 動脈硬化検査の意義と糖尿病ステージの関係**

前糖尿病 prediabetes の段階から血管内皮機能の低下，そして血管スティフネスの増加（硬化）が生じる．そして糖尿病になるとアテローム形成による血管閉塞が出現しやすくなる．心血管イベントは前糖尿病段階から生じ，糖尿病罹病期間が長くなるほどリスクが高くなる．

ABI : ankle-brachial pressure index, CAVI : cardio-ankle vascular index, FMD : flow-mediated dilation, IMT : intima-media thickness, MDCT : multidetector-row computed tomography, PWV : pulse wave velocity, RHI : reactive hyperemic index

な心電図変化を示す場合もあり，その感度は必ずしも高いものではない．それでも年に一度は12誘導心電図を記録するべきである．心房細動などの不整脈や左室肥大や左房負荷などの心不全に関連する異常を診断できるメリットもあるからである．ホルター心電図は心筋虚血の診断効率を高めることができるが，冠動脈疾患の診断感度は高くない（19～62%）<sup>8)</sup>．

### 3) 血管内皮機能検査

血管内皮機能の低下は動脈硬化の最も早い段階から認められる変化である．血管内皮機能は血流ずり応力に対する血管内皮の一酸化窒素 (nitric oxide : NO) 産生機能を血管平滑筋の弛緩として定量化したものである<sup>9)</sup>．現在，施行可能な検査として血流依存性血管拡張反応 (flow-mediated dilation : FMD) とエンドパットによる反応性充血指数 (reactive hyperemic index : RHI) がある．前者は超音波で上腕動脈径を計測し，安静時と5分間の前腕虚血後の反応性充血時との差を安静時の値で割ったものである．後者は両手の指2本にPATプローブを装着し，片方の上腕を5分駆血し再灌流後の指先の脈波を左右で比較するものである．FMD, RHIともリスクの集積とともに低下し，高リスク患者では将来の心血管イベントを予測できることが報告されている<sup>10)</sup>．FMDやRHIのメリットは，その低下が認められ始めた時期に治療介入できれば可逆的であり，動脈硬化の進行を予防できる可能性があることである．

#### 4) 脈波伝播速度

動脈硬化のなかでも“硬化”はその基盤となる病変である。加齢とともに血管スティフネスが上昇することから血管年齢とも呼ばれており、動脈硬化リスク因子の影響を受ける<sup>11,12</sup>。足関節上腕血圧比（ankle-brachial pressure index：ABI）計測時に血管スティフネスの指標である脈波伝播速度（pulse wave velocity：PWV）あるいは心臓足首血管指数（cardio-ankle vascular index：CAVI）を測定する。CAVIは血圧の影響を受けにくい指標であるとされている。血管スティフネスの亢進は心血管イベントのリスク上昇を意味するとともに収縮期高血圧の原因ともなる<sup>13,14</sup>。糖尿病患者のスクリーニングとして血管年齢を推定すれば、患者の病気への理解も深まるとともに治療介入のきっかけとなるので推奨される検査である。

#### 5) 頸動脈エコー

簡便かつ安価に施行できる。頸動脈の内膜中膜厚（intima-media thickness：IMT）は全身的なASCVDのマーカーとして使用されている。IMTの計測法には、①総頸動脈、頸動脈分岐、内頸動脈球のIMT計測、②総頸動脈IMTの自動計測、がある。IMTは非糖尿病患者と比較して2型糖尿病患者では有意に肥厚していたとする報告がある<sup>15</sup>。IMT肥厚は冠動脈イベント、脳卒中、末梢動脈硬化疾患の独立した予測因子である<sup>16,17</sup>。IMTの計測は糖尿病患者においてASCVDのスクリーニング検査として推奨されているが<sup>18</sup>、頸動脈エコーの限界として、IMT測定の検者間誤差や再現性、頸動脈球部および分岐部は形状の個人差が大きく超音波の評価が困難なことがある。それに対し、頸動脈の総プラークエリアを算出する方法ではFramingham risk scoreに加えるとリスク層別化に有用であったとされている<sup>19</sup>。さらに、メタ解析から頸動脈プラークの存在を診断するほうがIMTの計測よりも将来の心筋梗塞の発症の予測精度が高いといわれている<sup>20</sup>。

#### 6) 非造影心臓CT検査による冠動脈石灰化の評価

動脈壁石灰化は動脈硬化のプロセスでのみ形成され、加齢でも退行変性によるものでもない<sup>21</sup>。すなわち、冠動脈石灰化は動脈硬化病変の存在を示唆する。冠動脈石灰化は非造影心臓CT検査で簡単に評価できる。数秒の息止め、低被曝で撮影でき、自動的に定量的スコアが算出される。冠動脈石灰化の定量的評価は、石灰化病変の広がりCT値を加味したアガストンスコアで行われることが多い<sup>22</sup>。それ以外にもボリュームスコア、マススコアがある。

アガストンスコアの正常は“0”である。スコア0であれば、冠動脈疾患は否定的とされ、糖尿病患者であってもその後10年間のイベント発生リスクはきわめて低い<sup>23</sup>。アガストンスコアは生命予後や心血管イベントとの関連についてのデータが豊富であり、高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙、家族歴などの冠危険因子やFramingham risk scoreに比べても将来の心血管イベントに対する予測能力が高いとされている。アガストンスコアは冠動脈全体の動脈硬化量の指標と見なすこともできる<sup>24</sup>。アガストンスコアが高くなるほど、冠動脈に狭窄・閉塞病変が存在する可能性が高くなり、運動負荷検査や造影心臓CT検査を考慮するきっかけとなる。アガストンスコアが<100が低リスク {冠動脈イベントがアガストンスコア0に比べて2.1倍 [95%信頼区間 (95% confidence interval：95%CI) 1.6-2.9]}、100~400が中等度リスク

[同4.2倍(95%CI 2.5-7.2)], >400が高リスク[同7.2倍(95%CI 3.9-13.0)]とされている<sup>23)</sup>. 糖尿病患者でも同様の関係が認められるが<sup>25,26)</sup>, 同じスコアであれば非糖尿病患者に比べてイベント発症がより高率である<sup>27)</sup>. 米国糖尿病学会(American Diabetes Association: ADA) 2016ではコストと有効性のバランスの面から冠動脈石灰化をルーチン検査として推奨していないが<sup>28)</sup>, 中等度リスクの患者で冠動脈疾患を否定したいときあるいはリスク層別化をする際には考慮されるべきであろう.

## 7) 足関節上腕血圧比 (ABI)

ABIは足関節収縮期血圧/上腕収縮期血圧として計算され, 末梢動脈疾患(peripheral artery disease: PAD)のスクリーニングに用いられている. 間欠性跛行など症状がある患者にはクラスIの適応である. さらに, 50~64歳でASCVDのリスク因子(肥満, 糖尿病, 喫煙歴, 脂質異常症, 高血圧)やPADの家族歴をもつ患者あるいは50歳未満であっても糖尿病のほかASCVDのリスク因子を有する患者にはクラスIIaの適応でABIの計測が推奨されている<sup>29)</sup>. 正常値は1.00~1.40であるが, 0.90以下をカットオフとすることが多い<sup>30,31)</sup>. 0.9以下の値になると“末梢まで及んだ動脈硬化”のバイオマーカーと考えられ, 高リスクの指標である. ABIが低値になるほど冠動脈イベントが増加すること, そしてFramingham risk scoreよりも予測精度は高いことが報告されている<sup>24)</sup>. メタ解析によるとABI低値が冠動脈イベントを予測する感度は16.5%, 特異度は92.7%, 心血管死を予測する感度は41.0%, 特異度は87.9%であり<sup>32)</sup>, 感度は低いものの特異度は高値であった. 米国心臓病学会・米国心臓協会(American College of Cardiology: ACC/American Heart Association: AHA)のExpert Opinionガイドラインでも中等度リスクの患者のリスク評価に用いることを推奨している<sup>33,34)</sup>. ABI<0.40は重症の下肢動脈硬化病変の存在を示唆する. ABI>1.4も異常である. 慢性腎不全などで血管スティフネスが異常に亢進している場合, あるいは上肢の動脈に狭窄病変がある可能性を示唆される. 欠点として末梢動脈閉塞により収縮期血圧が40mmHg以下になると測定できないことがあげられる.

## 8) 運動あるいは薬剤負荷検査

多くの施設で冠動脈疾患のスクリーニングとして運動負荷心電図検査が行われている. 運動で誘発された心筋虚血から冠動脈狭窄を診断するものであるが, その感度, 特異度, 正診率は高いものではない. したがって, 結果が陰性であっても左脚ブロックや非特異的ST-T変化などの心電図異常を示す患者では, 負荷検査による判定が困難である. そのような症例には運動あるいは薬剤(アデノシン)負荷心筋シンチグラフィ, 運動負荷あるいはドブタミン心エコー図検査は有用である. 負荷心筋シンチグラフィ, 負荷心エコー図検査は運動負荷心電図に比べて冠動脈疾患の診断精度がはるかに高いうえに狭窄冠動脈に関する情報も提供してくれる. 薬剤負荷心筋シンチグラフィの診断感度, 特異度は80~90%, 75~90%<sup>35)</sup>であり, ドブタミン負荷エコーの診断感度と特異度は81%, 85%とほぼ同等であった<sup>36)</sup>. 負荷試験の問題は, 冠動脈硬化があっても狭窄が有意なものでなければ, 正常と診断されてしまうことである. 多くの冠動脈イベントは心筋虚血を生じないレベルの狭窄病変から発症している<sup>37,38)</sup>.

現在、冠動脈狭窄の診断とともに重要視されているのが、個々の糖尿病患者における動脈硬化の存在の診断と冠動脈イベントのリスク層別化である。頸動脈エコー、冠動脈CT、ABIそして運動負荷検査で動脈硬化の存在が指摘されたら、その患者はたとえ症状がなくても心血管イベントのリスクが高いことから、包括的な治療介入を考慮すべきである。

## 2 冠動脈疾患の診断のためのフローチャート (図2)

「糖尿病診療ガイドライン2024」<sup>39)</sup>では大血管症の非侵襲的スクリーニング検査として、FMD、頸動脈エコー、心エコー図検査、負荷心電図、負荷心筋シンチ、造影心臓CT検査をあげているが、無症状の症例や心電図異常のない症例に実施することはコンセンサスが得られていないとしている。

過剰な検査を避けるためにも対象患者を絞る必要がある。2型糖尿病患者のなかでも40歳未満あるいは罹病歴が短い患者であれば心血管イベントリスクは低いことが知られている<sup>40)</sup>。40歳以上あるいは10年以上の罹病歴の糖尿病患者、さらに高血圧、脂質異常症、CKD [推定糸球体濾過率 (estimated glomerular filtration rate : eGFR) < 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> あるいは微量アルブミン尿以上の尿蛋白] などの併存症を有する症例を対象として動脈硬化のスクリーニングを行うとよい。当然、腎症・網膜症・神経障害などの細小血管障害、喫煙もスクリーニング対象である。患者の症状や身体所見も重要である。非典型的な心臓関連の症状 (労作時呼吸困難、胸部不快感など)、頸動脈雑音、一過性脳虚血発作、間欠性跛行など血管系の症状を丹念に聴取する。新たな心電図変化が出現したときには冠動脈疾患のスクリーニングが推奨される。

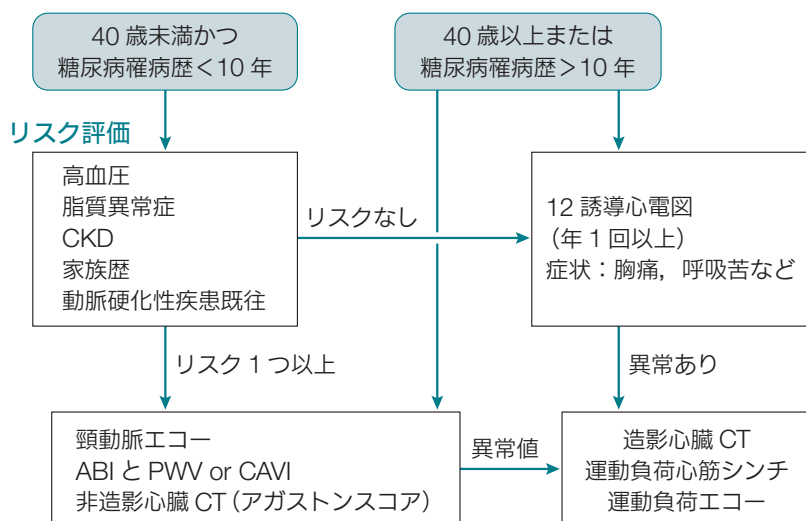


図2 糖尿病患者における冠動脈疾患のためのフローチャート

詳細は本文参照。

動脈硬化スクリーニングとしてPWV, CAVI, ABIあるいは頸動脈エコーを行うことは合理的である。自覚症状がなくてもABIが0.9未満(あるいは1.40以上)の患者あるいは年齢に比較して脈波伝播速度やCAVIが高値あるいは頸動脈エコーでIMT肥厚やプラークが認められた症例は非造影心臓CT検査による冠動脈石灰化の評価が推奨される。リスクが集積している症例や多列検出器CT (multidetector computed tomography : MDCT) 装置のある施設では非造影心臓CT検査を施行し、冠動脈石灰化の有無を評価することで、冠動脈硬化の評価が可能になる。その場合でも、きわめて低線量であるが被曝リスクを考慮して、Framingham risk score<sup>41)</sup>で中等度リスクの患者、長期にわたり高血糖が続いている患者、複数のリスク因子を有する患者、胸部症状を伴う患者に行うとよい。非造影心臓CT検査でアガストンスコアが400を超える患者は高リスクと考えられる。負荷心筋シンチまたは運動あるいはドブタミン負荷心エコー図検査で無症候性心筋虚血の有無をスクリーニングする2段階アプローチが勧められる。

これらの検査で冠動脈疾患が疑われたら、造影心臓CT検査が推奨される。陰性的中率はきわめて高く、造影心臓CT検査で冠動脈疾患が否定できれば、無駄な冠動脈造影検査を省くことができる<sup>42,43)</sup>。有意な冠動脈狭窄があれば経皮的冠動脈形成術 (percutaneous coronary intervention : PCI) や冠動脈バイパス術 (coronary artery bypass grafting : CABG) などの血行再建を考慮する。さらに、造影心臓CT検査は冠動脈プラークの性状を診断できる。冠動脈サイズの拡大、ソフトプラークの内部に微小石灰化が存在すれば不安定プラークが疑われる。不安定プラークがあればより厳格な治療介入が要求される。

糖尿病患者では経年的な観察も重要である。毎年1回の心電図とともにABIや頸動脈エコー検査を施行することは病変の進行評価と治療効果を判定するために推奨できる。明らかな進行が認められれば、非造影心臓CT検査による冠動脈石灰化の評価あるいは造影心臓CT検査も考慮する。放射線被曝と造影剤の影響を考慮し、造影心臓CT検査を毎年行うことは推奨されない。

### 3 心血管イベントリスクの評価

臨床的に重要なのは、個々の患者における急性冠症候群、脳卒中、心臓突然死 (sudden cardiac death : SCD) などの心血管イベントリスクの層別化である。リスク層別化に必要なのは動脈硬化病変の有無とリスクの集積、そして臓器障害の合併の有無である。

HbA1cの上昇とともに、脂質異常症 [非空腹時高中性脂肪 (triglyceride : TG) 血症, 低HDL-C (high-density lipoprotein cholesterol) 血症], LDL-C (low-density lipoprotein cholesterol) 上昇, CKDの進行 (血清クレアチニン上昇, eGFR低下, 微量アルブミン尿の出現<sup>44)</sup>) などの併存疾患が冠動脈イベントに関連するリスク因子である。

## 文献

- 1) Weng W et al : The prevalence of cardiovascular disease and antidiabetes treatment characteristics among a large type 2 diabetes population in the United States. *Endocrinol Diabetes Metab* 2019;2:e00076.
- 2) The Emerging Risk Factors Collaboration : Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease : a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215-22.
- 3) Haffner SM et al : Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
- 4) Gæde P 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* 2016;59:2298-307.
- 5) Gaede P et al : Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.
- 6) Khunti K et al : Legacy benefits of blood glucose, blood pressure and lipid control in individuals with diabetes and cardiovascular disease : time to overcome multifactorial therapeutic inertia? *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1337-41.
- 7) Mohebi R et al : Cardiovascular disease projections in the United States based on the 2020 Census estimates. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:565-78.
- 8) Djaberi R et al : Non-invasive cardiac imaging techniques and vascular tools for the assessment of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2008;51:1581-93.
- 9) Joannides R et al : Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995;91:1314-9.
- 10) Gokce N et al : Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1769-75.
- 11) Lakatta EG et al : Arterial and cardiac aging : major shareholders in cardiovascular disease enterprises : Part I : aging arteries : a 'set up' for vascular disease. *Circulation* 2003;107:139-46.
- 12) Simons PC et al : Common carotid intima-media thickness and arterial stiffness : indicators of cardiovascular risk in high-risk patients : the SMART Study (Second Manifestations of ARterial disease). *Circulation* 1999;100:951-7.
- 13) Störk S et al : Carotid artery plaque burden, stiffness, and mortality risk in elderly men : a prospective, population-based cohort study. *Circulation* 2004;110:344-8.
- 14) Willum-Hansen T et al : Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006;113:664-70.
- 15) Lee CD et al : Cardiovascular events in diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:855-60.
- 16) Bots ML et al : Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction : the Rotterdam Study. *Circulation* 1997;96:1432-7.
- 17) Cuspidi C et al : Cardiovascular risk stratification in hypertensive patients : impact of echocardiography and carotid ultrasonography. *J Hypertens* 2001;19:375-80.
- 18) Prevention Conference V : Beyond secondary prevention : identifying the high-risk patient for primary prevention : noninvasive tests of atherosclerotic burden : Writing Group III. *Circulation* 2000;101:E16-22.
- 19) Perez HA et al : Adding carotid total plaque area to the Framingham risk score improves cardiovascular risk classification. *Arch Med Sci* 2016;12:513-20.
- 20) Inaba Y et al : Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events : a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2012;22:128-33.
- 21) Sary HC et al : A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis : a report from the committee on vascular lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92:1355-74.
- 22) Agatston AS et al : Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827-32.
- 23) Hoff JA et al : The prevalence of coronary artery calcium among diabetic individuals without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1008-12.
- 24) Yeboah J et al : Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA* 2012;308:788-95.
- 25) Elkeles RS et al : Coronary calcium measurement improves prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes : the PREDICT study. *Diabet Med*. 2008;25:1289-95.
- 26) Anand DV 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* 2006;27:713-21.
- 27) Raggi P et al : Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes.

- J Am Coll Cardiol 2004;**43**:1663-9.
- 28) ADA Standards of Medical Care in. Diabetes-2016 : Summary of revisions. Diabetes Care 2016;**39** (Suppl 1) : S4-5.
  - 29) Gerhard-Herman MD et al : 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease : Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2017;**135**:e686-725.
  - 30) Resnick HE et al : Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality : the strong heart study. Circulation 2004;**109**:733-9.
  - 31) Criqui MH et al : The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). J Am Coll Cardiol 2010;**56**:1506-12.
  - 32) Doobay AV et al : Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to predict future cardiovascular outcomes : a systematic review. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;**25**:1463-9.
  - 33) Goff DC Jr et al : 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk. Circulation 2014;**129** (25 Suppl 2) :S49-73.
  - 34) Stone NJ et al : 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013;**129**:1-45.
  - 35) Paillore C et al : Detection of coronary artery disease in diabetic patients. Diabetologia 1995;**38**:726-31.
  - 36) Elhendy A et al : Safety and feasibility of dobutamine-atropine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease in diabetic patients unable to perform an exercise stress test. Diabetes Care 1998;**21**:1797-802.
  - 37) Ambrose JA et al : Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1988;**12**:56-62.
  - 38) Alpert JS : Myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries. Arch Intern Med 1994;**154**:265-9.
  - 39) 日本糖尿病学会 (編・著) : 糖尿病診療ガイドライン2024, 南江堂, 2024.
  - 40) Piepoli MF et al : 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice : the sixth joint task force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016;**37**:2315-81.
  - 41) D'Agostino RB et al : General cardiovascular risk profile for use in primary care : the Framingham Heart Study. Circulation 2008;**117**:743-53.
  - 42) Raff GL et al : Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. J Am Coll Cardiol 2005;**46**:552-7.
  - 43) Mollet NR et al : High-resolution spiral computed tomography coronary angiography in patients referred for diagnostic conventional coronary angiography. Circulation 2005;**112**:2318-23.
  - 44) Mahmoodi BK et al : Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension : a meta-analysis. Lancet 2012;**380**:1649-61.

## 2-2 心不全

心不全は、心臓の構造・機能的な異常により、うっ血や心内圧上昇、および/あるいは心拍出量低下、組織低灌流をきたし、呼吸困難、浮腫、倦怠感などの症状や運動耐容能低下を呈する症候群である。重要な点は、心不全がいったん発症すると、進行性であり、生命に関わる疾患であるということで、そのため心不全が発症する前の発症リスクのある段階から治療介入して、予防することが重要視されるようになった。

糖尿病患者の心不全は診療する医師の専門性によらず注目すべき合併症である。糖尿病患者において心不全は頻度が高いだけでなく、患者の生活の質 (quality of life : QOL) や生命予後を悪化させるからである。疫学調査の Framingham 研究では糖尿病患者の心不全発症リスクは非糖尿病に比べて男性で2倍、女性では5倍を超えるとされている<sup>1)</sup>。別の疫学調査でも、糖尿病患者の心不全は非糖尿病患者より高頻度であった (11.8 vs. 4.5%)<sup>2)</sup>。IGTの段階でも心不全の発症リスクは1.2~1.7倍に増加する<sup>3,4)</sup>。また、心不全は糖尿病患者にとって、最初に現れる心血管系の合併症である可能性が高い<sup>5,6)</sup>。糖尿病患者の最初の入院は心不全によるものが最も多いという報告もある<sup>7)</sup>。今後、2型糖尿病の患者が増加し、人口の高齢化が進行するにつれ、心不全の有病率はさらに増加すると予想される。心不全が医療システムに与える負担は今後も増加し続ける可能性が高く、対策が急がれる。

年齢、高血圧や肥満などの併存疾患を調整した後でも、糖尿病は心不全発症の独立したリスクである<sup>8)</sup>。糖尿病の罹病期間が長いほど心不全発症リスクが高くなる<sup>9,10)</sup>。ところが、糖尿病が心不全のリスクであることがあまり認識されていない。さらに、高齢、罹病期間、インスリン使用、冠動脈疾患の既往、CKD (血清クレアチニンの上昇、微量アルブミン尿以上の尿蛋白)そして血糖管理目標未達成は心不全発症の独立したリスク因子であり、糖尿病患者にこれらのリスクが加わることで心不全発症リスクがさらに上昇する<sup>2,11-13)</sup>。

## 1 原因と機序

### 1) 原因

糖尿病患者の心不全の原因として冠動脈疾患があげられるが、それとともに重要なのは糖尿病に由来する心筋疾患、すなわち糖尿病性心筋症である。その定義は「糖尿病患者で冠動脈疾患、高血圧、心臓弁膜症などの他の原因が存在しないにもかかわらず、心筋の構造・機能異常が存在すること」である<sup>14)</sup>。しかし、2型糖尿病患者の多くがCVDを合併しているという事実を鑑みると、糖尿病性心筋症を単に「他のCVDでは説明できない心疾患」と定義するとわかりやすい。糖尿病性心筋症は左室駆出率 (LVEF) が保たれた心不全 (heart failure with preserved ejection fraction : HFpEF) を呈することが多いが、LVEFが低下した心不全 (収縮不全) (heart failure with reduced ejection fraction : HFrEF) になることもある。

## 2) 機序

糖尿病性心筋症の機序として、心筋細胞への糖化産物の蓄積、間質性壊死とコラーゲン過剰形成、細胞内Ca<sup>2+</sup>恒常性の障害、心筋微小循環障害、細胞内エネルギー代謝の変化（遊離脂肪酸利用の増加、グルコース利用の低下）の変化が指摘されている<sup>8,14-19</sup>。血管スティフネスの上昇に伴う左室の後負荷増大も左室拡張能を低下させる要因となる。

糖尿病性心筋症の発症機序の概略を時系列的に述べる。心臓は体内のどの臓器よりも代謝が活発な臓器であり、エネルギー需要を満たすためにミトコンドリアで大量のアデノシン三リン酸（adenosine triphosphate：ATP）を産生する必要がある。そのためのエネルギー源として、脂肪酸（60～70%）、グルコース（20～30%）、乳酸（10%）などが使われる。2型糖尿病ではインスリン抵抗性（1型糖尿病はインスリンの絶対的欠如）のため、ブドウ糖を心筋細胞内に輸送するグルコーストランスポーター1および4が減少し、高血糖にもかかわらず、必要量のブドウ糖を取り込めなくなる。そのため、エネルギー源としてのブドウ糖の使用が制限されるが、ミトコンドリアのエネルギー代謝が脂肪酸のβ酸化にシフトすることでATP産生が維持される<sup>20</sup>。

ブドウ糖代謝に比べて脂肪酸のβ酸化はプロセスが複雑である。そのため、脂肪酸代謝が亢進していても脂肪酸の過剰な流入が持続するとTGやその脂質代謝物（セラミド、ジアシルグリセロールなど）が心筋細胞内に蓄積し、脂肪毒性を発揮するようになる<sup>8,21</sup>。その結果、ミトコンドリアのβ酸化能力が損なわれ、ATP産生が低下することで心筋の収縮・拡張機能が低下する。ミトコンドリア機能不全は活性酸素の発生を促し、Ca<sup>2+</sup>貯蔵をしている小胞体へのストレスが増大し、心筋アポトーシスの引き金となる。最終的には収縮機能も低下する。

心筋間質の線維化も心不全、とくにHFpEFの発症に関与する。心筋内のレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の活性化、高血糖による糖化最終産物はコラーゲンの発現と蓄積を刺激し、心筋線維化を生じる。また、糖尿病は微小血管希薄化、一酸化窒素の利用可能性の低下を引き起こし、血管機能不全から虚血を生じる<sup>22</sup>。これらはいずれも心筋スティフネスを増加させ、HFpEFの発症に関与する。もう一つ注目される病態が心不全患者の60%以上で認められるインスリン抵抗性である<sup>23</sup>。心不全が引き金で新規に糖尿病が発症することも少なくない<sup>4,24</sup>。そのため、心不全患者では糖尿病の合併が多い。心不全患者のなかで糖尿病の頻度は慢性心不全では25%、急性心不全では42%とされている<sup>25-27</sup>。入院を要する心不全および心室駆出率低下症（HFfrEF）の患者と心室駆出率が保たれている心室駆出率（HFpEF）の患者における糖尿病の有病率は両者とも62%であった<sup>28</sup>。

## 2 診断のフローチャート (図1,2)

### 1) 心不全のステージ分類

心不全の診断は、日本循環器学会・日本心不全学会合同作成「2025年改訂版心不全診療ガイドライン」を参考にするとよい<sup>29</sup>。心不全は徐々に悪化する進行性の症候群である。心不全のステージは、A～Dの4段階に分類される。ステージAは心疾患のないものの心不全発症

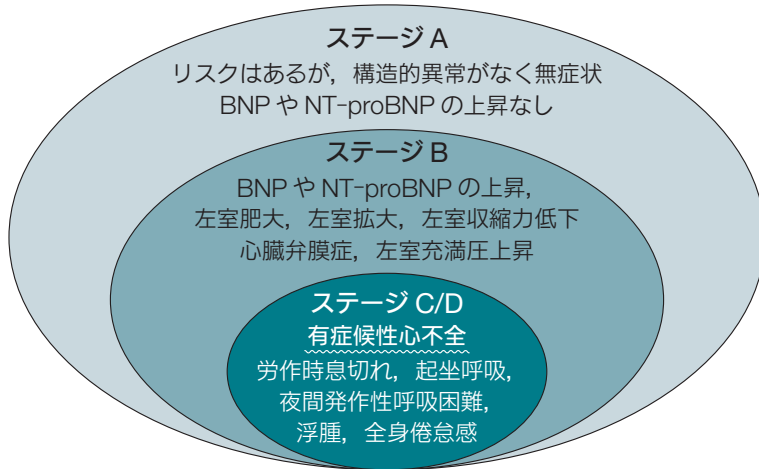


図1 糖尿病患者の心不全ステージ

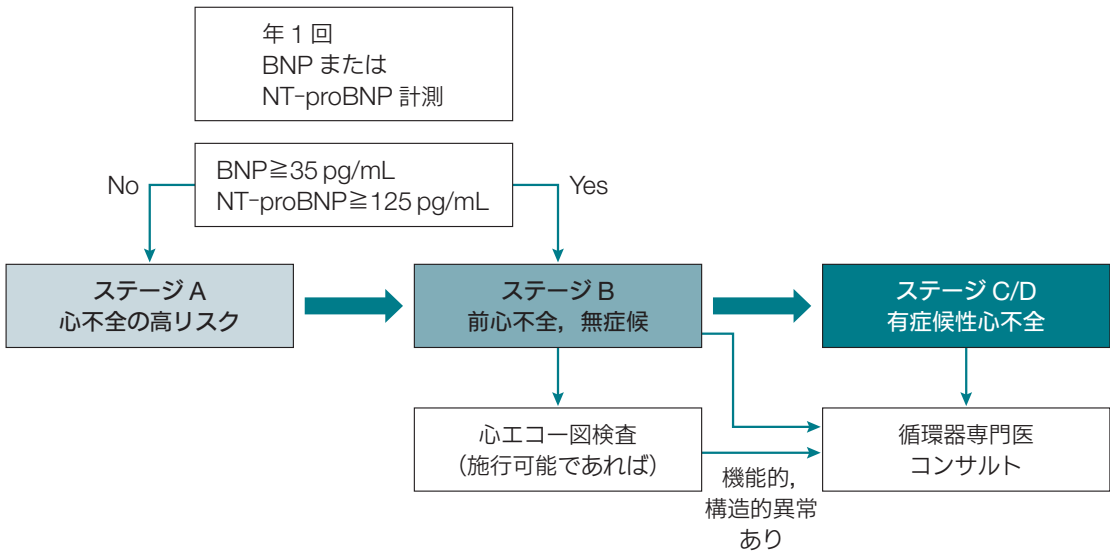


図2 糖尿病患者における心不全の診断フローチャート

糖尿病患者ではBNPあるいはNT-proBNPを計測し、上昇が認められたら循環器専門医にコンサルトする。可能であれば、心エコー図検査で器質的心疾患やLVEF、拡張能などの機能的異常をチェックする。血中バイオマーカーが正常でも、年に1回は検査し、心不全ステージBに移行していないかをチェックする。心不全症状や徴候が出現し、BNP $\geq$ 100pg/mLあるいはNT-proBNP $\geq$ 400pg/mLであればステージC以上に悪化している可能性が高いので、循環器専門医にコンサルトする。

リスクのある状態で、糖尿病患者でもみられやすい肥満、CKDも心不全のリスク因子である。ステージBは心肥大や心拡大、心機能低下、弁膜症、心筋梗塞の既往などの構造的疾患はあるが心不全症状はない状態であり、前心不全（pre-heart failure）とも呼ばれている（図1）。心不全症状や徴候が顕在化すればステージC/Dである。糖尿病患者の診療において肝心なのは症状のないステージAまたはBで診断し、治療介入することである。それができれば、有症

候性心不全への進行を予防または遅らせるための効果的な治療を実施できるからである。

糖尿病であれば、心不全発症のリスクがある、すなわちステージAである(図1)<sup>30)</sup>。糖尿病患者でもみられやすい肥満、CKDも心不全のリスク因子である。これは、糖尿病患者の治療において心不全の予防を常に意識すべきである、というメッセージでもある。

## 2) バイオマーカー検査

たとえ無症状であっても、糖尿病患者がすでにステージBに移行していないか、診断する必要がある。ステージBは心予備能が低下しており、有症候性のステージCに移行する可能性が高く、ステージBが前心不全と名づけられたのもそのためである。そのために、脳性Na利尿ペプチド(brain natriuretic peptide: BNP)あるいはヒト脳性Na利尿ペプチド前駆体N端フラグメント(N-terminal pro-brain natriuretic peptide: NT-proBNP)の計測が推奨される。BNP $\geq$ 35pg/mL、NT-proBNP $\geq$ 125pg/mLがステージBを疑う基準である(図2)<sup>31)</sup>。これらのバイオマーカーが高値であるほど心不全発症リスクが高くなるが<sup>32)</sup>、これらバイオマーカーが正常であっても、経過とともにステージが進行することがあるので年1回の検査が推奨される。

バイオマーカーには問題点もある。進行したCKDまたは心房細動によりBNP、NT-proBNP値が高くなる可能性がある。しかし、イベントリスク指標としては腎機能にかかわらずBNPと同等に有用である。とくにNT-proBNPは腎排泄のため、腎機能低下により著しく上昇する場合がある。また、肥満ではBNPの産生低下と分解亢進のため心不全であってもBNP、NT-proBNPともに血中濃度が低下し、正常値を示す場合もあるので注意を要する。

## 3) 心エコー図検査

これらのバイオマーカー検査でステージBが疑われたら、構造的あるいは機能的疾患を診断するため心エコー図検査を行う。左室径やLVEFはHFpEFとHFrEFを鑑別するうえで必須の検査である。左室心筋重量係数と左房サイズ(左房容積係数)はエビデンスも豊富でリスク層別化に有用である。HFrEF患者では、左室壁運動の低下が全周性か局所的であるかを評価し、冠動脈疾患の関与を診断する。HFpEF患者では左室拡張能の評価が必須である。洞調律症例では僧帽弁血流速波形の計測が必須である。左室拡張機能が悪化すると、僧帽弁血流速波形のE波がA波よりも減高する異常波形、さらに悪化するとE波がA波より逆に増高する偽正常波形を呈するようになる。僧帽弁輪移動速度( $e'$ )は左室が拡張期に長軸方向に伸展する速度と見なされ、左室弛緩能を反映する。正常値は8cm/sec以上であるが、それ未満の値になり、さらに低下するほど左室拡張障害が重症である。僧帽弁血流速早期成分E波と $e'$ 速度の比 $E/e'$ は左室充満圧の指標となる。 $E/e'$ が上昇するほど心不全症状は強くなり、生命予後は不良となる。これら心エコー図指標により、糖尿病患者の心不全発症リスク予測精度が向上する可能性がある。ステージBの診断は、心エコー図検査による①構造的疾患の証拠、②心機能異常、または③Na利尿ペプチド値の上昇の一つが該当すれば得られる<sup>33)</sup>。ステージBでは心不全発症を予防するような生活習慣指導、糖尿病治療薬の選択そして合併症の厳密なコントロールが求められる。

#### 4) その他

さらに心不全ステージが進行して心不全症状や徴候が出現すれば、ステージCとなり、循環器専門医への紹介が必要である。その際、BNPが100 pg/mLあるいはNT-proBNPが300 pg/mL以上であれば、患者の訴える症状や徴候が心不全によるものである可能性が高い。また、BNP/NT-proBNPが35~100/125~300 pg/mLの範囲にあってもすでに心不全を発症していることもある<sup>31)</sup>。留意すべきことは糖尿病患者では心不全症状や徴候を診断することが意外と難しいということである。心不全があっても、症状が出ないように活動や運動を自制していることが多い。患者が無症状と主張しても、本当に症状がないか確認することが大切である。定期受診時に確認すべき症状は、労作時息切れ、動悸、倦怠感、下腿浮腫、夜間頻尿あるいは夜間発作性呼吸困難、起坐呼吸などである。日常の活動性とともに関診するとよい。身体診察から心不全の徴候が見つかることもある。身体所見の異常（心拍数の増加、脈不整、ラ音出現、心雑音、Ⅲ音聴取、頸静脈怒張など）を見逃さないようにする。

BNPやNT-proBNPそして心エコー図検査は心不全の診断や病態評価とともに心不全への治療効果を判定できる。生活習慣の改善や薬剤治療介入によりBNPあるいはNT-proBNPが低下し、左室心筋重量係数や左房容積係数が低下することはその治療が心不全に対しても有効であることを示唆する。

#### 文献

- 1) Kannel WB et al : Role of diabetes in congestive heart failure : the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974; **34**:29-34.
- 2) Nichols GA et al : Congestive heart failure in type 2 diabetes : prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 2001; **24**:1614-9.
- 3) Thrainsdottir IS et al : Glucose abnormalities and heart failure predict poor prognosis in the population-based Reykjavík Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; **12**:465-71.
- 4) Thrainsdottir IS et al : The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavík Study. *Diabetes Care* 2005; **28**:612-6.
- 5) Dunlay SM et al : Type 2 diabetes mellitus and heart failure : a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America : this statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation* 2019; **140**:e294-324.
- 6) Ohkuma T et al : Diabetes as a risk factor for heart failure in women and men : a systematic review and meta-analysis of 47 cohorts including 12 million individuals. *Diabetologia* 2019; **62**:1550-60.
- 7) Shah AD et al : Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases : a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; **3**:105-13.
- 8) Kenny HC et al : Heart failure in type 2 diabetes mellitus. *Circ Res* 2019; **124**:121-41.
- 9) Brunvand L et al : Early reduced myocardial diastolic function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus a population-based study. *BMC Cardiovasc Disord* 2016; **16**:103.
- 10) Leung AA et al : Risk of heart failure in patients with recent-onset type 2 diabetes : population-based cohort study. *J Card Fail* 2009; **15**:152-7.
- 11) Bertoni AG et al : Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care* 2004; **27**:699-703.
- 12) Iribarren C et al : Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation* 2001; **103**:2668-73.
- 13) Barzilay JI et al : The association of fasting glucose levels with congestive heart failure in diabetic adults > or =65 years : the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**:2236-41.
- 14) Jia G et al : Diabetic cardiomyopathy : an update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circ Res* 2018; **122**:624-38.
- 15) Falcão-Pires I et al : Diabetes mellitus worsens diastolic left ventricular dysfunction in aortic stenosis through altered myocardial structure and cardiomyocyte stiffness. *Circulation* 2011; **124**:1151-9.

- 16) Wong TC et al : Myocardial extracellular volume fraction quantified by cardiovascular magnetic resonance is increased in diabetes and associated with mortality and incident heart failure admission. *Eur Heart J* 2014;**35**:657-64.
- 17) Shimizu I et al : Excessive cardiac insulin signaling exacerbates systolic dysfunction induced by pressure overload in rodents. *J Clin Invest* 2010;**120**:1506-14.
- 18) Levelt E et al : Cardiac energetics, oxygenation, and perfusion during increased workload in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2016;**37**:3461-9.
- 19) Bugger H et al : Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia* 2014;**57**:660-71.
- 20) Huo JL et al : Diabetic cardiomyopathy : Early diagnostic biomarkers, pathogenetic mechanisms, and therapeutic interventions. *Cell Death Discov* 2023;**9**:256.
- 21) Bayeva M et al : Taking diabetes to heart : deregulation of myocardial lipid metabolism in diabetic cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2013;**2**:e000433.
- 22) Giamouzis G et al : Growing evidence linking microvascular dysfunction with heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc* 2016;**5**:e003259.
- 23) AlZadjali MA et al : Insulin resistance is highly prevalent and is associated with reduced exercise tolerance in nondiabetic patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:747-53.
- 24) Preiss D et al : Eplerenone and new-onset diabetes in patients with mild heart failure : results from the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *Eur J Heart Fail* 2012;**14**:909-15.
- 25) Stratton IM et al : Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35) : prospective observational study. *BMJ* 2000;**321**:405-12.
- 26) Metra M et al : Cardiovascular and non-cardiovascular comorbidities in patients with chronic heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2011;**12**:76-84.
- 27) MacDonald MR et al : Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure : an analysis of the Candesartan in Heart failure : Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Eur Heart J* 2008;**29**:1377-85.
- 28) Kristensen SL et al : Prevalence of prediabetes and undiagnosed diabetes in patients with HFpEF and HFrEF and associated clinical outcomes. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017;**31**:545-9.
- 29) 日本循環器学会 : 2025年改訂版心不全診療ガイドライン.  
[https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2025/03/JCS2025\\_Kato.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2025/03/JCS2025_Kato.pdf) [2025年9月1日閲覧]
- 30) Yancy CW et al : 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure : a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:e147-239.
- 31) 日本心不全学会 : 血中BNPやNT-proBNPを用いた心不全診療に関するステートメント2023年改訂版.  
<https://www.jhfs.or.jp/statement-guideline/files/statement20231017.pdf> [2025年9月1日閲覧]
- 32) Jarolim P et al : Serial measurement of natriuretic peptides and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes in the EXAMINE trial. *Diabetes Care* 2018;**41**:1510-5.
- 33) Bozkurt B et al : Universal definition and classification of heart failure : a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail* 2021;**23**:352-80.

## 2-3 不整脈 (心房細動と心臓突然死)

糖尿病では、心血管リスク因子 (高血圧, 肥満, CKD など), CVD (冠動脈疾患, 過去の心筋梗塞, 心不全, 脳卒中など) および血糖コントロールや糖尿病性神経障害などの糖尿病に関連する因子により, 不整脈が発症するリスクが高くなる<sup>1-3)</sup>。本項では, 不整脈のなかでも糖尿病患者における心房細動とSCDに関して述べる。

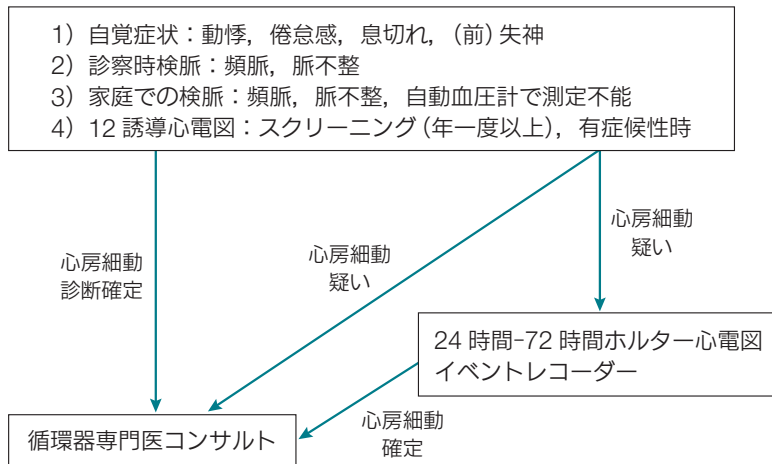
### 1 心房細動

糖尿病患者の不整脈のなかで最も多く, そして臨床的に問題になるのが心房細動である。糖尿病患者は一般人に比べても心房細動の合併が多く<sup>4)</sup>, 高齢になるほど心房細動の発症が増加する<sup>5)</sup>。疫学調査からも糖尿病は心房細動の独立したリスク因子であり, 心房細動の頻度が1.4~1.6倍に増加することが報告されている<sup>6-8)</sup>。糖尿病の罹病期間も心房細動と関連しており, 糖尿病の罹病年数が1年長くなるごとに心房細動のリスクが3%増加する<sup>9)</sup>。反対に心房細動患者からみると, 多い基礎疾患が高血圧と糖尿病である<sup>10)</sup>。

糖尿病はインスリン抵抗性を基盤として, IGT, 炎症や酸化ストレスの亢進, 凝固能亢進, 血小板活性亢進, 高血圧や心筋線維化, 自律神経障害などさまざまな機序を介して心房細動の発症に関与する<sup>11,12)</sup>。さらに心不全を合併すれば左房負荷が増大し, 心房細動の発症を促すことになる。

さらに, 糖尿病は心房細動患者における脳梗塞の発症頻度を増加させる。心房細動患者の脳梗塞発症リスクを層別化するCHADS<sub>2</sub>スコア<sup>13)</sup>では高血圧, 75歳以上, 心不全, 脳梗塞/一過性脳虚血発作とともに糖尿病が, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコア<sup>14)</sup>でも糖尿病がリスクとしてあげられている。直接経口抗凝固薬 (direct oral anti-coagulants : DOACs) の時代になり, 心房細動患者は糖尿病があるだけで脳梗塞予防にDOACsを服用するメリットがある群でもあるといえる。

心房細動は脳梗塞とともに心不全発症のトリガーになる。さらに2型糖尿病と心房細動が合併した場合, 総死亡率, 心筋梗塞や心不全などの心血管イベントが非心房細動患者に比べて増加する<sup>15,16)</sup>。これは心房細動が単なる不整脈ではなく, 糖尿病患者のなかでも高リスクであることを示すバイオマーカーであることを示している<sup>17)</sup>。逆にいえば, 心房細動が見つければ, CVDリスクが高く, 生活習慣の改善や薬物による包括的管理でより利益を得る可能性が高いのが糖尿病患者と見なすこともできる。しかしながら, 現実には糖尿病患者に合併する心房細動に対する医師の関心が必ずしも高くない。



**図1 糖尿病患者における心房細動の診断と対処のフローチャート**

詳細は本文参照.

## 2 心房細動の診断フローチャート (図1)

糖尿病患者が動悸症状を訴えたら心房細動を疑うという姿勢が重要である。とくに心房細動発症当初は頻脈による動悸を訴えていても、持続性心房細動に移行すると症状を訴えなくなることが多い。そのため、実際には無症候性心房細動が多い。症状があっても脱力感、易疲労性、労作時呼吸困難、(前)失神など非特異的なことが少なくないため、医師も患者も心房細動に対する関心が薄れがちである。症状はなくても、心房細動それ自体が脳梗塞や心不全、心血管イベントそして死亡のリスクを上げることから、心房細動を積極的に診断していく姿勢が大切である。

診察ごとに不整脈に関する問診と検脈を行うことが大切である。患者には毎日自動血圧計で血圧を計測することを勧めるとともに、その際に計測エラーが出たか聞くだけでも心房細動の情報になる。12誘導心電図を最低1年に一度記録することも推奨される。もし外来で患者が動悸を訴えれば積極的に12誘導心電図を記録する。すでに症状が消失していたら、ホルター心電図を考慮する。24時間ホルター心電図では診断できないことが多い。72時間あるいは1週間ホルター心電図でより長い記録をすることの有用性も検討されている。あるいは患者が症状を自覚したときに記録ボタンを押して心電図を記録する非ループ式イベントレコーダーの使用も考慮されるべきである。糖尿病患者に対しては心房細動を見つけに行く、という認識がきわめて重要である。

## 3 心臓突然死

糖尿病患者はSCDのリスクが高く、そのリスクも考慮し診療する必要がある<sup>18,19)</sup>。34万6,356人の参加者と5,647のSCD症例を含む14の研究のメタ解析では、糖尿病患者のSCDリ

スクは非糖尿病例と比べて2倍高かった [調整ハザード比 (hazard ratio : HR) 2.25, 95%CI 1.70-2.97]<sup>20)</sup>。したがって、個々の糖尿病患者においてSCDのリスクを予測することも大切である。そして、SCDの主たる原因は心室頻拍と心室細動であるので、これらの不整脈と関連する可能性のある器質的心疾患と心室性不整脈にも注意する必要がある。

糖尿病患者では低血糖と高血糖の両方がSCDと関係する。低血糖と心室性不整脈の関係を直接示すデータは乏しいが、持続血糖測定とホルター心電図モニタリングを使用した小規模な2型糖尿病コホートでの観察研究では、低血糖エピソードは一般的であることが示されている。多くの場合無症状であるが、さまざまな不整脈に関連していることも示されている。日中に比べて夜間で低血糖エピソードが多く、徐脈または心房性期外収縮とともに心室性不整脈も一般的に認められた<sup>21,22)</sup>。インスリン注射による低血糖は、1型糖尿病における夜間死亡(デッドインベッド症候群)と関連しており、2型糖尿病でもインスリン注射に関連する不整脈死亡は報告されている<sup>23-25)</sup>。

低血糖が目されがちであるが、高血糖も心室性不整脈のリスクと関連している<sup>26)</sup>。高血糖が心室筋の電気的不安定性を引き起こす機序には、交感神経活性の亢進、心筋細胞の細胞質Ca含有量の増加などが考えられている<sup>27)</sup>。ここで重要なポイントは、不整脈によるSCDのリスクは通常、低血糖や高血糖あるいは心室期外収縮に関連するが、それとともにその基礎にある冠動脈疾患や心不全にも関連していることである。とくに低心機能の心不全患者であれば植込み型除細動器の適応も検討する必要がある。

## 4 SCDのリスク予測

SCDスクリーニングのための糖尿病患者特有のプロトコルはない。糖尿病患者で、不整脈を示唆する症状(動悸、前失神、または失神)がある場合は、12誘導心電図やホルター心電図検査とともに、冠動脈病変や併存するCVDリスクまたは構造的な心疾患の評価をする必要がある<sup>27)</sup>。そして、頻繁な心室期外収縮、非持続性心室頻拍のエピソード、または心不全症状がある場合は、基礎にある構造的な心疾患の存在について検査し、植込み型除細動器の適応を評価する必要がある。これは、糖尿病の有無にかかわらず、心不全患者の管理における一般的な原則と同じである。もし、持続性心室頻拍が認められたら、低カリウム血症など電解質異常などの誘発因子をチェックし、それが特定できない場合は、通常、心エコー図検査や心臓核磁気共鳴検査、冠動脈造影法による器質的心疾患の診断が必要である。

### 文献

- 1) American Diabetes Association Professional Practice Committee : 10. Cardiovascular Disease and Risk Management : Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022;45 (Suppl 1) :S144-74.
- 2) Tse G et al : Molecular and electrophysiological mechanisms underlying cardiac arrhythmogenesis in diabetes mellitus. *J Diabetes Res* 2016;2016:2848759.
- 3) Scirica BM et al : Prognostic implications of biomarker assessments in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk : a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2016;1:989-98.
- 4) Movahed MR et al : Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addi-

- tion to other cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2005;**105**:315-8.
- 5) Hofman A et al : The Rotterdam study : 2012 objectives and design update. *Eur J Epidemiol* 2011;**26**:657-86.
  - 6) Benjamin EJ et al : Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort : the Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;**271**:840-4.
  - 7) Iguchi Y et al : Prevalence of atrial fibrillation in community-dwelling Japanese aged 40 years or older in Japan : analysis of 41,436 non-employee residents in Kurashiki-city. *Circ J* 2008;**72**:909-13.
  - 8) Huxley RR et al : Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2011;**108**:56-62.
  - 9) Dublin S et al : Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation. *J Gen Intern Med* 2010;**25**:853-8.
  - 10) Murphy NF et al : A national survey of the prevalence, incidence, primary care burden and treatment of atrial fibrillation in Scotland. *Heart* 2007;**93**:606-12.
  - 11) Tayebjee MH et al : Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and -2 in type 2 diabetes : effect of 1 year's cardiovascular risk reduction therapy. *Diabetes Care* 2004;**27**:2049-51.
  - 12) Lim HS et al : Diabetes mellitus, the renin-angiotensin-aldosterone system, and the heart. *Arch Intern Med* 2004;**164**:1737-48.
  - 13) Gage BF et al : validation of clinical classification schemes for predicting stroke : results of the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;**285**:2864-70.
  - 14) Lip GY et al : Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach : the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;**137**:263-72.
  - 15) Forouzanfar H et al : Worldwide epidemiology of atrial fibrillation : a global burden of disease 2010 study. *Circulation* 2014;**129**:837-47.
  - 16) Marini C et al : Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke : results from a population-based study. *Stroke* 2005;**36**:1115-9.
  - 17) Gallagher C et al : Lifestyle management to prevent and treat atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2016;**14**:799-80.
  - 18) Eranti A et al : Diabetes, glucose tolerance, and the risk of sudden cardiac death. *BMC Cardiovasc Disord* 2016;**16**:51.
  - 19) Kucharska-Newton AM et al : Diabetes and the risk of sudden cardiac death, the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Acta Diabetol* 2010;**47**:161-8.
  - 20) Zaccardi F et al : Diabetes mellitus and risk of sudden cardiac death : a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014;**177**:535-7.
  - 21) Chow E et al : Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes* 2014;**63**:1738-47.
  - 22) Hay L et al : Unrecognized hypo- and hyperglycemia in well-controlled patients with type 2 diabetes mellitus : the results of continuous glucose monitoring. *Diab Technol Therap* 2003;**5**:19-26.
  - 23) Mellbin LG et al : Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? : a report from the ORIGIN trial. *Eur Heart J* 2013;**34**:3137-44.
  - 24) Gorenek B et al : European Heart Rhythm Association (EHRA) position paper on arrhythmia management and device therapies in endocrine disorders, endorsed by Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace* 2018;**20**:895-6.
  - 25) Cushman WC et al : Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011;**364**:818-24.
  - 26) Chen-Scarabelli C et al : Suboptimal glycemic control, independently of QT interval duration, is associated with increased risk of ventricular arrhythmias in a high-risk population. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;**29**:9-14.
  - 27) Marfella R et al : Hyperglycemia and QT interval : time for re-evaluation. *Diabetes Nutr Metab* 2001;**14**:63-6.

# II

---

## 予防・治療

## 1-1 Lifestyle介入

### A 運動療法

#### 1 一次予防としての運動療法

2型糖尿病患者において、有酸素運動やレジスタンス運動、あるいはその組み合わせによる運動療方は、血糖コントロールやCVDのリスク因子を改善する。2型糖尿病患者に対する有酸素運動とレジスタンス運動は、ともに単独で血糖コントロールに有効であり、併用によりさらに効果が高まる。

##### 1) 運動療法の効果

2型糖尿病に対する運動療方は、血糖コントロールを改善し<sup>1-6)</sup>、CVDのリスク因子である肥満<sup>7)</sup>、内臓脂肪の蓄積<sup>8,9)</sup>、インスリン抵抗性<sup>10)</sup>、脂質異常症<sup>8,11-15)</sup>、高血圧症<sup>7,13,14,16)</sup>、慢性炎症<sup>15,17)</sup>を改善する。血糖改善効果は、その介入期間や強度、頻度、運動の種類により異なるが、8週間以上の運動療法に関するメタ解析(平均3.4回/週、18週間)では、有意な体重減少は認められなかったが、HbA1cは有意に改善(-0.66%)したと報告されている<sup>2)</sup>。

また、運動療方が2型糖尿病患者の心肺機能に及ぼす影響についてのメタ解析では、平均して最大酸素摂取量の50~75%の強度の運動を1回約50分間、週に3~4回、20週間行った場合、最大酸素摂取量は有意に増加(11.8%)したと報告されている<sup>18)</sup>。

近年では高強度インターバルトレーニングの有用性が示されつつある。高強度インターバルトレーニングの効果を検討したメタ解析では<sup>19)</sup>、メタボリックシンドロームや2型糖尿病に対する2~16週間の介入で、対照群に比べ、空腹時血糖やHbA1cの改善効果を認めたが、持続的な運動を行った群との比較では有意な改善効果は認められなかった。短時間の高強度運動のより長期的な血糖コントロール改善効果や安全性については不明であり、臨床導入する根拠が不足している。

これらのエビデンスより、現在のところ、週に3~4日、計150分以上(活動がない日が連続して2日を超えないように)の中等度~強度の有酸素運動を行うことが勧められる。また、若年者や心肺機能が高い患者は、高強度またはインターバルトレーニング運動であれば、より少ない時間(75分/週)でも同様の効果が得られる可能性がある<sup>20,21)</sup>。

近年、レジスタンス運動のエビデンスが蓄積されてきた。レジスタンス運動は、筋肉量や筋力を増加させるとともにインスリン抵抗性を改善し、血糖コントロールを改善する<sup>1,2,5,6,8)</sup>。一般的には週に2~3日、主要な筋肉群を含んだ8~10種類のレジスタンス運動を10~15回繰り返す。

返す（1セット）ことより開始し、徐々に強度やセット数を増加させていくことが推奨されている<sup>20)</sup>。有酸素運動単独、レジスタンス運動単独と、それらの組み合わせを比較した検討では、両者を組み合わせることでHbA1c低下効果が高まることも示されている<sup>11,22)</sup>。また、レジスタンス運動のHbA1c低下効果が、有酸素運動に劣らないことも示されており<sup>23,24)</sup>、高齢者などの有酸素運動の実施が困難な患者で選択肢となる可能性がある。実際に、高齢者においても有効性を示すエビデンスがあり<sup>25)</sup>、今後、より積極的な導入が期待される。

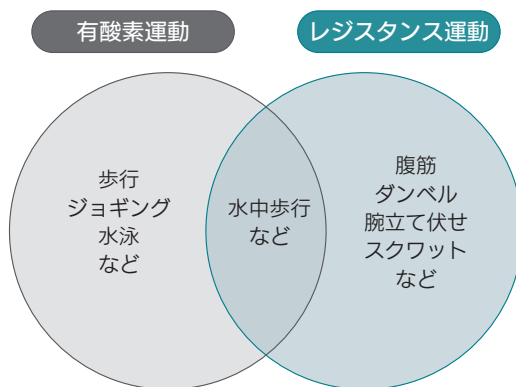
また、運動のみならず、日常生活内において生活活動を増加させることも体重の減少や予後改善に促進的に働くことが示唆されている。日常生活活動によるエネルギー消費（non-exercise activity thermogenesis：NEAT）は、肥満者と標準体重の者では大きな差があり、それが肥満の形成に大きく影響することが示唆されているほか、日常生活において座位の時間が長いほど死亡率とCVDが増加することも示されている<sup>26)</sup>。2型糖尿病患者においては、30分に一度軽い運動を行うと、座位を保持したときよりも食後高血糖が改善することが示されており<sup>27)</sup>、座位時間が30分を超えたら一度座位を中断し、軽い運動を行うことが勧められる。さらに、疫学的に糖尿病患者で運動と生活活動を併せた身体活動が高い人ほどCVDの発症や総死亡率が低いことが示されている<sup>28)</sup>。

## 2) 運動療法開始前の医学的評価（メディカルチェック）

運動療法を開始する前に、網膜症、腎症、神経障害などの合併症や、整形外科的疾患などを含む身体状態を把握し、運動制限の必要性を検討することが重要である<sup>21)</sup>。

CVDのスクリーニングに関しては、一般的には無症状、かつ、行う運動が軽度～中強度の運動（速歩など日常生活活動の範囲内）であれば必要ないが、普段よりも高強度の運動を行う場合や、CVDリスクの高い患者では、主治医によるスクリーニングと、必要に応じて運動負荷試験などを考慮する<sup>29)</sup>。

糖尿病網膜症の前増殖網膜症以上の症例では、ジャンプ、身体に衝撃の加わる活動、頭位を下げるような活動、呼吸を止めていきむような活動（Valsalva手技）を控える<sup>21)</sup>。顕性アルブミン尿を有する患者では、運動後に一時的に尿蛋白量が増える可能性があるが、腎症の進行には影響しないと考えられており、むしろある程度の身体活動が腎症の発症や進展に抑制的に働く可能性も示唆されている。顕性腎症以上の患者の場合でも、運動は身体機能やQOLを改善するため、基本的に身体活動を高めるような指導が勧められるが、症例ごとの検討が必要である。末梢神経障害患者では、身体活動により足潰瘍の発生などに注意が必要で、適切なフットケアが求められる。自律神経障害を有する患者は、運動負荷に対する循環応答の低下、起立性低血圧、体温調節障害、視力障害などの要因により、運動誘発性の有害事象が多いとされる。とくに心血管系の自律神経障害は、心血管死や無症候性心筋梗塞の独立したリスク因子であり、その程度により運動療法の可否を決定する<sup>21)</sup>。骨・関節疾患がある場合には、整形外科と連携しながら、柔軟運動や疾患関節のレジスタンス運動など、負荷をかけ過ぎない適度な運動を行う<sup>21)</sup>。



運動は有酸素運動とレジスタンス運動に分類される	
有酸素運動	酸素の供給に見合った強度の運動で、継続して行うことによりインスリン感受性が增大する
レジスタンス運動	おもりにや抵抗負荷に対して動作を行う運動で、強い負荷強度で行えば無酸素運動に分類されるが、筋肉量を増加し、筋力を増強する効果が期待できる

**図1 有酸素運動とレジスタンス運動**

[日本糖尿病対策推進会議(編): 糖尿病治療のエッセンス2022年版. <http://www.med.or.jp/dl-med/tounyoubyou/essence2022.pdf> (2025年9月1日閲覧) より引用]

### 3) 運動療法の具体的な方法

運動療法は有酸素運動とレジスタンス運動に分けられる。有酸素運動、レジスタンス運動はともにインスリン抵抗性と血糖コントロール改善効果を有し、双方を行うことによりさらなる血糖コントロールの改善が期待される。その一方で、有酸素運動には全身持久力の向上、レジスタンス運動には骨格筋量、筋力増加がそれぞれ期待され、双方の運動を行うことが勧められる<sup>20)</sup>(**図1**)。

有酸素運動は、中強度で週に150分かそれ以上、週に3回以上、運動をしない日が2日間以上続かないように行い、レジスタンス運動は、連続しない日程で週に2~3回行うことがそれぞれ勧められ、禁忌でなければ両方の運動を行う。また、日常の座位時間が長くないようにして、軽い活動を合間に行うことが勧められる<sup>20,21)</sup>。

#### a) 有酸素運動

有酸素運動の目標とする運動強度はリスクと効果の観点から中強度(最大酸素摂取量の40~60%)が勧められる。運動強度の一般的な指標として、Borg指数で表される自覚的運動強度(rating of perceived exertion: RPE)(**表1**)や心拍数が用いられる。運動療法を開始する場合の強度は、軽度から徐々に増やすことが勧められる。たとえば、有酸素運動を新たに導入するときは、中強度の範囲でも強度がそれほど強くないもの[最大心拍数の50~60%, Borg指数11~12(楽である程度)]が目安となる。運動強度が強いほど、HbA1c低下が期待できるため<sup>30)</sup>、運動に慣れてきたらやや強い強度[最大心拍数の60~70%, Borg指数12~13(ややきつい程度), 4~6メッツ程度](**図2**)の導入を考慮する。ただし、自律神経障害を伴う場合や

表1 Borg 指数と自覚的運動強度 (RPE)

指数 (Scale)	自覚的運動強度 RPE (Ratings of Perceived Exertion)	運動強度
20	もう限界	100
19	非常に辛い (very very hard)	95
18		
17	かなり辛い (very hard)	85
16		
15	辛い (hard)	70
14		
13	やや辛い (somewhat hard)	55 (ATに相当)
12		
11	楽である (fairly light)	40
10		
9	かなり楽である (very light)	20
8		
7	非常に楽である (very very light)	5
6		

AT：嫌気性代謝閾値

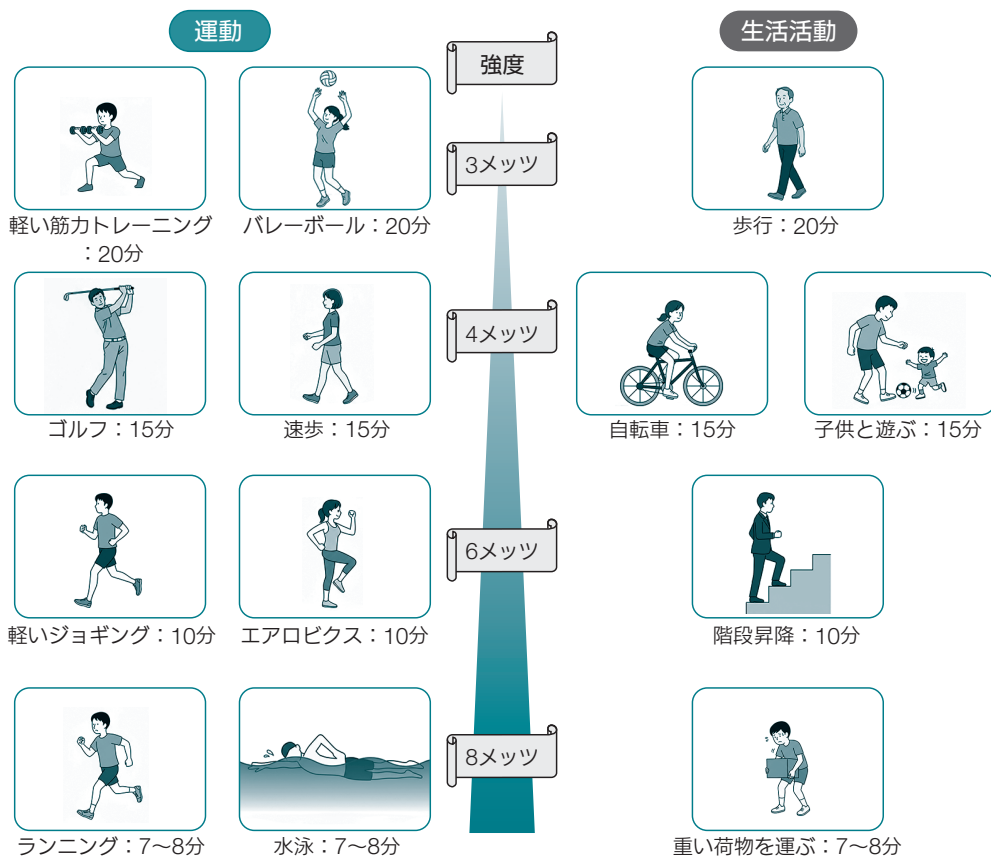


図2 1エクササイズに相当する活発な身体活動

高齢者、降圧薬（ $\beta$ 遮断薬）を内服している場合などでは、脈拍数で運動強度を決定することは難しい。

監視下の有酸素運動のメタ解析から、週150分以上の運動群でそれ未満よりもHbA1cの低下効果大きいことなどから<sup>1)</sup>、有酸素運動は週に150分以上を目安とする。頻度に関しては、運動によるインスリン感受性増加は運動時だけではなく、運動後24～48時間程度持続するということから、少なくとも運動をしない日が2日間以上続かないようにして、週3回以上行うべきである。1回の運動時間は少なくとも10分以上、最終的には10～30分程度かそれ以上が望ましいとされている。

一方で、食後に30分おきに3分間の軽い有酸素運動（歩行）を行うと食後高血糖が改善する報告もある<sup>27)</sup>。有酸素運動に取り組むこととは別に、座位時間をできるだけ短くし、少なくとも30分に一度は軽度の活動をすること、生活活動を増加させることも勧められる。

### b) レジスタンス運動

一般的には、連続しない日程で週2～3日、上半身、下半身の筋肉を含んだ8～10種類のレジスタンス運動を行う。負荷としては、10～15回繰り返すことができる程度の負荷を1セット行う程度から開始する。その後負荷を徐々に増加し8～12回繰り返す負荷で1～3セット行うことを目標にする。

### c) 運動療法の実際

運動療法は各個人の体力レベル（持久的および筋力）に加え、年齢、合併症、生活スタイルなどに合わせて処方する。有酸素運動で最も多く行われている運動は歩行であり、実際にメタ解析により歩行運動だけでも血糖コントロールが改善することが示されている<sup>7)</sup>。運動強度は、脈拍数で設定する場合、簡易的には50歳未満では1分間に100～120拍、50歳以上では100拍未満が目安となる。自覚強度としては、導入時には「楽である」～「やや楽である」程度で行い、運動に慣れてきたら、「ややきつい」程度の強度まで増加させるかを患者の状態により検討する。また、運動の最初の5分と最後の5分はウォームアップ、クールダウンとしてそれぞれ徐々に負荷を上げ下げする。

有酸素運動は1週間に150分程度を目標とする。最近では、時間を目標として指導したときよりも、目標歩数を提示し歩数計で自己管理したほうが運動療法のアドヒアランスや血糖低下効果が良好であったことが示された<sup>31)</sup>。メタ解析でも、歩数計や活動量計の使用が活動量増加に有効であることが示されている<sup>32)</sup>。歩数を指標にする場合、1週間に150分の有酸素運動は約15,000歩の歩行と同等であるため、毎日均等に歩数を増加させるとすると、1日に+2,000歩を超える程度が目標となる。最終的には、1日トータルで8,000歩程度が歩数の目安となる<sup>33)</sup>。

ただし、インスリンやSU薬などの低血糖リスクの高い薬物治療中の患者では、空腹時に運動を行うと低血糖を起こす可能性があるので注意を要する。また、運動前の血糖値が低値である場合は補食を指示する。

レジスタンス運動についても、目標値に沿ってマシン、フリーウェイト、バンド（ラバーやシリコン）、自重を利用したものが勧められる<sup>21)</sup>。高齢の糖尿病患者において、非糖尿病患者に比べて筋量の低下が生じやすいことも示唆されており<sup>34)</sup>、今後の高齢化社会において強調されるべき運動様式と考えられる。一方で、高齢者の運動耐性はバリエーションがあるため、高

高齢者においてはスクワット、踵上げ、つま先上げ、立位困難な場合はペットボトルを用いた上肢の運動や座位での膝曲げ伸ばしなど、日常で可能な範囲の運動を提案することも可能である。

## 2 二次予防としての運動療法

### 1) 心臓リハビリテーションとは

日本心臓リハビリテーション学会では「心臓リハビリテーション」を次のように定義している。「心臓リハビリテーションとは、CVD患者の身体的・心理的・社会的・職業的状態を改善し、基礎にある動脈硬化や心不全の病態の進行を抑制あるいは軽減し、再発・再入院・死亡を減少させ、快適で活動的な生活を実現することをめざして、個々の患者の『医学的評価・運動処方に基づく運動療法・冠危険因子是正・患者教育およびカウンセリング・最適薬物治療』を多職種チームが協調して実践する長期にわたる多面的・包括的プログラムをさします」。内容として、運動療法と学習活動・生活指導・相談（カウンセリング）などを含む。心不全、心筋梗塞、狭心症、心臓手術後などの患者は、心臓の働きが低下し、また安静生活を続けたことによって運動能力や身体の調節の働きも低下している。そのため退院してからすぐには強い活動はできず、またどの程度活動しても大丈夫なのかがわからないために不安もある。これらに対して心臓リハビリテーションで適切な運動療法を行うことが役に立つ。さらに、心臓病の原因となる動脈硬化の進行を防止することを目指して、食事指導や禁煙指導も行う。心臓リハビリテーションでは、専門知識をもった医師、理学療法士、看護士、薬剤師、臨床心理士、臨床検査技師、作業療法士、臨床工学技士、健康運動指導士、管理栄養士、社会福祉士など多職種が協力して実践する。

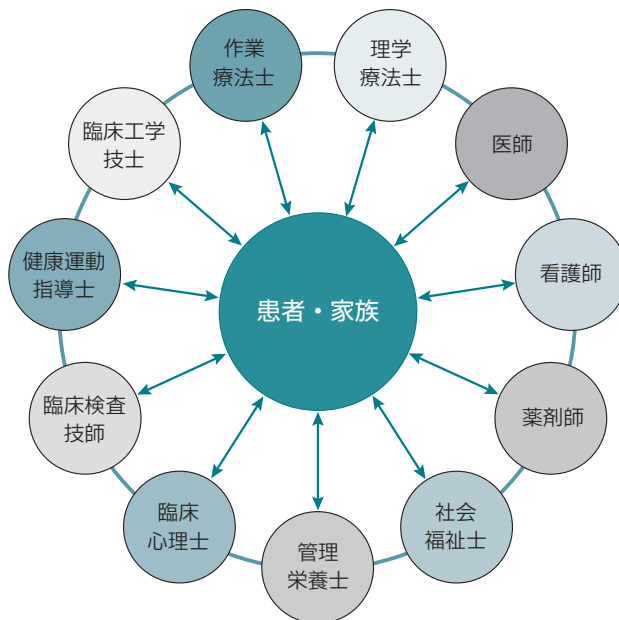


図3 心臓リハビリテーションチーム

技師，作業療法士，健康運動指導士など多職種の専門医療職が関わって，患者一人ひとりの状態に応じた効果的なりハビリテーションプログラムを提案し実施する（図3）。

## 2) 心臓リハビリテーションの効果のエビデンス

運動療法を中心とする心臓リハビリテーションが，虚血性心疾患の二次予防に有効であることに関しては多くの報告がある<sup>35,36</sup>。1982年Mayらは6つの大規模無作為試験をメタ解析し，21～32%の死亡率の減少が期待できることを報告した<sup>37</sup>。2011年Heranらは，Cochrane Databaseの47の研究から10,794例を対象にした冠動脈疾患の二次予防に関するシステムティックレビューを行った<sup>38</sup>。運動を基本とする心臓リハビリテーションによって全死亡率を6～12ヵ月の間に18%，1年以上の間に13%減少させた。また，1年以上の心血管死に関しては26%，12ヵ月以内の再入院を31%心臓リハビリテーションが減少させた<sup>38</sup>。van Halewijnらは，急性冠症候群に対する治療法が大きく進歩した後の，2010～2015年に発表された18のランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）の7,691例を対象としてメタ解析を行った<sup>39</sup>。全死亡は減少しなかったものの，心血管死は58%，心筋梗塞は30%，脳血管障害は60%も減少したという<sup>39</sup>。また，そのなかでも6個以上のリスク因子の管理を含めた包括的心臓リハビリテーションでは，全死亡率が37%も減少することがわかった<sup>39</sup>。Dibbenらは，40のRCTをメタ解析して，心臓リハビリテーションによって身体活動が向上すると報告している<sup>40</sup>。このように包括的心臓リハビリテーションは，心疾患をもつ患者の健康寿命の延伸のためには必須であると考えられる。

とくに，2型糖尿病患者の二次予防には各種冠動脈危険因子の改善を含めた包括的心臓リハビリテーションが有効である。運動療法はインスリン抵抗性を改善し，IGT，食後高血糖を改善することが報告されている<sup>41-43</sup>。1994～2010年に米国Olmsted郡（ミネソタ州）でPCIを施行された患者の後方視的研究によると，中間値8.1年のフォローアップで，糖尿病患者では心臓リハビリテーションに参加することで総死亡率が44%も低下しており，死亡，心筋梗塞，血行再建術の複合エンドポイントは23%低下していた。非糖尿病患者では，心臓リハビリテーションによって総死亡33%，心死亡が33%低下しており，糖尿病であっても，非糖尿病患者と同程度の心臓リハビリテーションによる死亡率低下が期待される<sup>44</sup>。しかし，心臓リハビリテーションに参加したのは，非糖尿病群が45%であったのに対して，糖尿病群では38%と有意に低かった。欧米に比較して，日本では心臓リハビリテーションの普及率が低いといわれており，今後，心疾患をもった糖尿病患者の生命予後，QOLの改善のため，心臓リハビリテーションの普及が必要と思われる。

## 3) 心臓リハビリテーションの実際

現在日本では，「心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン」が2021年に改訂され，基本的な方針や実施概要は記載されている<sup>36</sup>。また，日本心臓リハビリテーション学会では，国内で行われている心臓リハビリテーション医療の質を担保するため，心筋梗塞急性期・回復期（2013年）と心不全（2017年），急性冠症候群（2023年）に対する標準プログラムをホームページ上で公開している。各施設でガイドライン，標準プログラムを参照して，

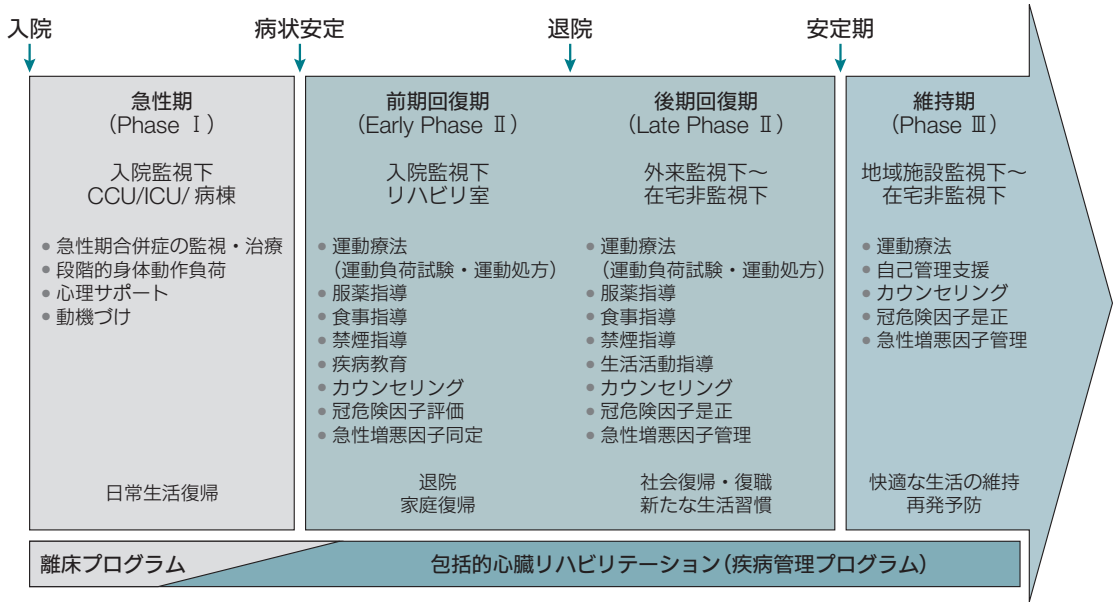


図4 心臓リハビリテーションの時的区分

[文献45)より改変]

心臓リハビリテーションを推進していただきたい。

心臓リハビリテーションは包括的かつ長期の介入プログラムである。現在、離床や社会復帰などのリハビリテーションの形態（監視レベル）や内容で分類すべきと考えられており、発症（手術）当日から離床までの「急性期（第Ⅰ相）」、離床後の「回復期（第Ⅱ相）」（前期回復期、後期回復期）、社会復帰以後生涯を通じて行われる「維持期（第Ⅲ相）」に分類されている（図4）<sup>45)</sup>。2000年代に急性期、回復早期の期間が短縮され、生涯にわたる予防を見据えた考え方になったことが重要である。心臓リハビリテーションは、運動療法のみならず再発予防のための生活指導や冠危険因子の是正が体系的に実施されるべきであり、急性期から慢性期までの包括的疾患管理プログラムとして期待されている。本邦において、入院における心臓リハビリテーションは近年急速に普及するようになったが、外来における実施率が低いことが問題視されている<sup>46)</sup>。後期回復期、維持期の外来での心臓リハビリテーションが保険収載され、さらに普及することが望まれる。

具体的な運動基準としては、2013年に、厚生労働省の運動所要量・運動指針の策定検討会により作成されたものが「健康づくりの身体活動基準2013」であり、その普及を目的にした運動の手引きが「健康づくりのための身体活動指針（アクティブガイド）」である。なお、エクササイズガイド2006では、「エクササイズ：Ex（メッツ×運動時間）」という運動量の単位を設定し、生活習慣病を防ぐには1週間に計23Ex以上行い、うち少なくとも4Exはスポーツなどの活発な運動とすることを目標としている。図2に1Exに相当する運動量を示した。

一般的に、心疾患患者の運動療法には運動処方が必要である。運動処方の構成要素として、①運動の種類、②運動強度、③運動の継続時間、④運動の頻度、⑤身体活動度の増加に伴う

**表2 Duke Activity Status Index (DASI) 質問票**

	項 目	点数
1	身体の身の回りのこと（食事、着替え、入浴、トイレ）は自分でできますか？	2.75
2	家の中を歩くことはできますか？	1.75
3	平地を200m程度歩くことはできますか？	2.75
4	階段で2階以上に上がることはできますか？	5.5
5	少しの距離でも走ることはできますか？	8
6	簡単な家事（棚にたまった埃を拭いたり、払ったりすることや食器洗いなど）はできますか？	2.7
7	負担が中程度の家事（掃除機をかけること、床をほうきで掃くこと、食料品店で買い物かごをもって移動など）はできますか？	3.5
8	負担が大きな家事（床磨き、重い家具の持ち上げまたは移動など）はできますか？	8
9	庭仕事（熊手を使って落ち葉を掃くこと、草むしり、草刈り機での草刈りなど）はできますか？	4.5
10	性交渉はできますか？	5.25
11	中程度の運動（ゴルフ、ボーリング、ダンス、ダブルステニス、ボール投げ）はできますか？	6
12	重度の運動（水泳、シングルステニス、サッカー、バスケットボール、スキー）はできますか？	7.5

[文献49)より引用]

再処方<sup>35)</sup>の5つがあげられる<sup>35)</sup>。トレーニングの構成内容はウォームアップ、持久性運動、レジスタンストレーニング、レクリエーションなどの追加運動、クールダウンから構成される。持久力トレーニングは週3～5回行い、レジスタンストレーニングは週2～3回補足的に行うことが推奨されている<sup>36,47)</sup>。

運動処方の決定には、トレッドミルや自転車エルゴメータを用いた多段階漸増負荷試験が用いられるが、心電図、心拍数・血圧反応以外に呼気ガス分析による最高酸素摂取量や嫌気性代謝閾値（anaerobic threshold：AT）の測定も有用である<sup>35)</sup>。運動強度としてはATレベル以下の有酸素運動で、最大酸素摂取量の50～70%（最大心拍数の40～60%に相当）が用いられる<sup>48)</sup>。わが国では呼気ガス分析併用運動負荷試験（心肺運動負荷試験）が広く普及しており、AT到達時の心拍数をもとに運動処方がされる（AT処方）ことが多い<sup>35)</sup>。また心拍数によらない運動強度の処方としてBorg指数11～13相当の運動が推奨される（表1）<sup>35,36)</sup>。患者の自己申告からの医師による運動耐容能の主観的判断は、検者間のばらつきが大きく、運動耐容能を過小評価されやすいため、Duke Activity Status Index (DASI) が開発された<sup>49)</sup>。DASIスコアは12項目からなる質問票（表2）であり、運動耐容能を客観的に評価し、最大酸素消費量とも有意に関連するとされている<sup>49)</sup>。METsへの変換式は、

$$\text{METs} = \frac{(\text{DASIスコア} \times 0.43) + 9.6}{3.5}$$

とされ、大まかな目安として10点＝約4METs、34点＝約7METsとなる。

また、有酸素運動に加えて、最近レジスタンストレーニングの有効性が注目されている。最大筋力の60～80%で繰り返し行う筋力トレーニングは安全で効果的である。有酸素運動にレジスタンストレーニングを加えた運動療法が推奨され、包括的心臓リハビリテーションの一部として行われる<sup>35,36)</sup>。

## 文献

- 1) Umpierre D et al : Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes : a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;**305**:1790-9.
- 2) Boule NG et al : Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus : a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001;**286**:1218-27.
- 3) Pai LW et al : The effectiveness of regular leisure-time physical activities on long-term glycemic control in people with type 2 diabetes : a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;**113**:77-85.
- 4) Boniol M et al : Physical activity and change in fasting glucose and HbA1c : a quantitative meta-analysis of randomized trials. *Acta Diabetol* 2017;**54**:983-91.
- 5) MacLeod SF et al : Exercise lowers postprandial glucose but not fasting glucose in type 2 diabetes : a meta-analysis of studies using continuous glucose monitoring. *Diabetes Metab Res Rev* 2013;**29**:593-603.
- 6) Snowling NJ et al : Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients : a meta-analysis. *Diabetes Care* 2006;**29**:2518-27.
- 7) Qiu S et al : Impact of walking on glycemic control and other cardiovascular risk factors in type 2 diabetes : a meta-analysis. *PLoS One* 2014;**9**:e109767.
- 8) Thomas DE et al : Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD002968.
- 9) Sabag A et al : Exercise and ectopic fat in type 2 diabetes : a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 2017;**43**:195-210.
- 10) Way KL et al : The effect of regular exercise on insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus : a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab J* 2016;**40**:253-71.
- 11) Schwingshackl L et al : Impact of different training modalities on glycaemic control and blood lipids in patients with type 2 diabetes : a systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia* 2014;**57**:1789-97.
- 12) Kelley GA et al : Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins in adults with type 2 diabetes : a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Public Health* 2007;**121**:643-55.
- 13) Hayashino Y 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* 2012;**98**:349-60.
- 14) Chudyk A et al : Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes : a meta-analysis. *Diabetes Care* 2011;**34**:1228-37.
- 15) Hayashino Y et al : Effects of exercise on C-reactive protein, inflammatory cytokine and adipokine in patients with type 2 diabetes : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism* 2014;**63**:431-40.
- 16) Figueira FR et al : Association between physical activity advice only or structured exercise training with blood pressure levels in patients with type 2 diabetes : a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2014;**44**:1557-72.
- 17) Melo LC et al : Physical exercise on inflammatory markers in type 2 diabetes patients : a systematic review of randomized controlled trials. *Oxid Med Cell Longev* 2017;**2017**:8523728.
- 18) Boule NG et al : Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2003;**46**:1071-81.
- 19) Jelleyman C et al : The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance : a meta-analysis. *Obes Rev* 2015;**16**:942-61.
- 20) American Diabetes Association : 4. Lifestyle management : standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;**41**:S38-50.
- 21) Colberg SR et al : Physical Activity/Exercise and Diabetes : a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016;**39**:2065-79.
- 22) Oliveira C et al : Combined exercise for people with type 2 diabetes mellitus : a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;**98**:187-98.
- 23) Yang Z et al : Resistance exercise versus aerobic exercise for type 2 diabetes : a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2014;**44**:487-99.
- 24) Nery C 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* 2017;**21**:400-15.
- 25) Hovanec N et al : Resistance training and older adults with type 2 diabetes mellitus : strength of the evidence. *J Aging Res* 2012;**2012**:284635.
- 26) Katzmarzyk PT et al : Sitting time and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer. *Med Sci Sports Exerc* 2009;**41**:998-1005.
- 27) Dempsey PC et al : Benefits for type 2 diabetes of interrupting prolonged sitting with brief bouts of light walking or simple resistance activities. *Diabetes Care* 2016;**39**:964-72.
- 28) Kodama S et al : Association between physical activity and risk of all-cause mortality and cardiovascular

- disease in patients with diabetes : a meta-analysis. *Diabetes Care* 2013;**36**:471-9.
- 29) Colberg SR et al : Exercise and type 2 diabetes : the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association : joint position statement. *Diabetes Care* 2010;**33**:e147-67.
  - 30) Liubaerjijin Y et al : Effect of aerobic exercise intensity on glycemic control in type 2 diabetes : a meta-analysis of head-to-head randomized trials. *Acta Diabetol* 2016;**53**:769-81.
  - 31) Dasgupta K et al : Physician step prescription and monitoring to improve ARTERial health (SMARTER) : a randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Obes Metab* 2017;**19**:695-704.
  - 32) Baskerville R et al : Impact of accelerometer and pedometer use on physical activity and glycaemic control in people with type 2 diabetes : a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2017;**34**:612-20.
  - 33) 厚生労働省 : 健康づくりのための身体活動基準 2013.  
<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002ygig-att/2r9852000002ygnd.pdf> [2025年9月1日閲覧]
  - 34) Park SW et al : Excessive loss of skeletal muscle mass in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;**32**:1993-7.
  - 35) 日本循環器学会ほか : 急性冠症候群ガイドライン (2018年改訂版).  
[https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2018/11/JCS2018\\_kimura.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2018/11/JCS2018_kimura.pdf) [2025年9月1日閲覧]
  - 36) 日本循環器学会ほか : 2021年改訂版心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン.  
[https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021\\_Makita.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021_Makita.pdf) [2025年9月1日閲覧]
  - 37) May GS et al : Secondary prevention after myocardial infarction : a review of long-term trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1982;**24**:331-52.
  - 38) Heran BS et al : Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD001800.
  - 39) van Halewijn G et al : Lessons from contemporary trials of cardiovascular prevention and rehabilitation : a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017;**232**:294-303.
  - 40) Dibben GO et al : Cardiac rehabilitation and physical activity : systematic review and meta-analysis. *Heart* 2018;**104**:1394-402.
  - 41) Dylewicz P et al : Beneficial effect of short-term endurance training on glucose metabolism during rehabilitation after coronary bypass surgery. *Chest* 2000;**117**:47-51.
  - 42) Eriksson KF et al : Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise : the 6-year malmo feasibility study. *Diabetologia* 1991;**34**:891-8.
  - 43) Schneider SH et al : Ten-year experience with an exercise-based outpatient life-style modification program in the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1992;**15**:1800-10.
  - 44) Jiménez-Navarro MF et al : Benefits of cardiac rehabilitation on cardiovascular outcomes in patients with diabetes mellitus after percutaneous coronary intervention. *J Am Heart Assoc* 2017;**6**:e006404.
  - 45) Izawa H et al : Japanese Association of Cardiac Rehabilitation Standard Cardiac Rehabilitation Program Planning Committee : Standard Cardiac Rehabilitation Program for Heart Failure. *Circ J* 2019;**83**:2394-8.
  - 46) Komiyama J et al : Hospital-level variation in cardiac rehabilitation after myocardial infarction in Japan during fiscal years 2014-2015 using the National Database. *Circ Rep* 2023;**5**:177-86.
  - 47) Thomas RJ et al : AACVPR/ACC/AHA 2007 performance measures on cardiac rehabilitation for referral to and delivery of cardiac rehabilitation/secondary prevention services endorsed by the American College of Chest Physicians, American College of Sports Medicine, American Physical Therapy Association, Canadian Association of Cardiac Rehabilitation, European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, Inter-American Heart Foundation, National Association of Clinical Nurse Specialists, Preventive Cardiovascular Nurses Association, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2007;**50**:1400-33.
  - 48) Fletcher GF et al : Exercise standards for testing and training : a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;**104**:1694-740.
  - 49) Hlatky MA et al : A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). *Am J Cardiol* 1989;**64**:651-4.

## 1-1 Lifestyle介入

## B 禁煙・栄養・食事（体重管理を含む）・歯周病管理

## 1 禁煙

多くの疫学研究より、喫煙は大血管障害と因果関係があることが示されている。糖尿病患者に限っても、喫煙と大血管障害の因果関係は国内外の多くの研究で示されている<sup>1,2)</sup>。前方視的コホート研究を用いたメタ解析によると<sup>3)</sup>、糖尿病患者における喫煙はCVDのリスク因子であり、とくにPADでリスク比が高かった（すべての心血管病変：リスク比1.44, 95%CI 1.34-1.54, 冠動脈疾患：リスク比1.51, 95%CI 1.41-1.62, PAD：リスク比2.15, 95%CI 1.62-2.85）。禁煙がその後のCVDリスクを下げることも、多くのコホート研究やそのメタ解析において示されている<sup>4-7)</sup>。

禁煙は一般集団・糖尿病患者を問わず体重増加をもたらすことが知られており、体重増加に伴う代謝異常は想定される懸念事項であるが、体重増加にかかわらず禁煙はCVDリスクを増やさない、もしくは減らすことが多くの研究で示されている<sup>5,8)</sup>。地域住民を長期追跡した前向きコホート研究では、最近（4年以内）禁煙を行った者において禁煙前後の体重変化で調整しても心血管イベントのHRの点推定値は変わらなかったと報告している<sup>5)</sup>。

喫煙は糖尿病発症や脂質プロファイルの変化（総コレステロール・TG・LDL-Cの上昇とHDL-Cの低下）を通じて大血管症のリスクを高めることも知られている<sup>9)</sup>。とくに糖尿病予備群患者においては、糖尿病発症を通じての大血管障害発症リスク上昇を避けるという観点からも、禁煙が強く推奨される。禁煙の2型糖尿病発症リスクは、禁煙後5年前後では一時的にむしろ喫煙者よりも高くなり、その後徐々に低下し長期の経過（禁煙後10年以上）で喫煙者よりも低下することが国内外の研究で示されている<sup>10,11)</sup>。禁煙後の一時的な糖尿病発症リスク上昇は、禁煙後の体重増加量と関連する可能性が海外では報告されているが<sup>12)</sup>、日本人では体重増加の少ない群でむしろリスクが上昇していたとする報告があり<sup>13)</sup>、現時点で定まった見解はない。

新型タバコ（加熱式タバコや電子タバコなど）は国内でも需要が広がっており、その健康リスクについても懸念が高まっている。海外ではニコチンを含む水溶液の販売が行われており、「e-cigarette」とは主にニコチンを含む水溶液を蒸発させる形態のものを指すことが多い。一方で、本邦ではニコチンを含む水溶液の国内販売が薬機法で規制されているため、タバコの葉を温めて蒸気を発生させる「加熱式タバコ」の普及が一般的である、本邦で販売されている「電子タバコ」は原則としてニコチンを含まない液体を蒸発させる形態のものである。そのため、海外でのe-cigaretteに関するエビデンスを、そのまま本邦の加熱式タバコや電子タバコに外挿できるかは不明な部分も多い。また、e-cigaretteについては長期的な心血管イベントのリスクに関する確実なエビデンスは蓄積の途上である。一方で、e-cigaretteがウエスト周囲長やTGなどの代謝関連指標を悪化させる可能性が報告されている<sup>14-16)</sup>。さらに、従来の紙巻き

タバコとe-cigaretteの両方を使用する喫煙者は、紙巻きタバコ単独の使用よりも心血管イベントや代謝異常のリスクを高めるという報告もある<sup>17,18)</sup>。これらはいずれも一般集団における限定的な知見ではあるものの、加熱式タバコや電子タバコなどの有害性を示唆しており、とくに非喫煙者におけるこれらの使用や、喫煙者における紙巻きタバコと加熱式タバコ・電子タバコなどの併用は避けることが推奨される。

## 2 栄養・食事（体重管理を含む）

糖尿病、糖尿病予備群、肥満症、高血圧症、脂質異常症はいずれも大血管障害のリスク因子であり、これらのリスク因子の改善は心血管イベントを減少させることが多く報告されている。一方で、とくに食事管理に関しては、結論の出ていない臨床的疑問も多くあり、今後のさらなる知見の蓄積と議論の展開が望まれる。「糖尿病診療ガイドライン2024」では、食事療法における蓄積された近年のエビデンスを踏まえつつ、個別の病態に応じた柔軟な目標設定を行うことを強調している。エネルギー摂取量や主要栄養素について特定の摂取比率・摂取量にとらわれた指導をすることなく、患者の病態や合併症の状態、代謝の変化など各種パラメーターを参照し、患者のリスクに応じた医学的齟齬のない範囲で、それぞれの患者の嗜好を尊重した食事療法を実践していく必要がある。

### 1) 体重管理

Diabetes Prevention Program (DPP) 研究において、減量を中心としたプログラムが前糖尿病（日本での糖尿病予備群に相当）における糖尿病発症を抑制したことが示されている<sup>19,20)</sup>。また、Look AHEAD 研究において、減量を中心とした介入群において糖尿病患者における血糖コントロールが改善した<sup>21)</sup>。これらのことから、糖尿病予備群と糖尿病患者においては、運動と食事を通じて適切な体重管理を行うことが推奨されている。具体的には、わが国の肥満患者において現体重からの3%の減量を目標とすることが適当と考えられる。

一方で、同じLook AHEAD 研究において、過体重もしくは肥満の2型糖尿病成人患者に対して減量を中心とした介入を行ったが、心血管イベント（心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、狭心症による入院）の発生率は介入群と対照群で差がなく、中間解析で中止となった（HR 0.95, 95%CI 0.83-1.09）<sup>21)</sup>。この原因として、介入群における体重管理の遵守率がよくなかったことなどがあげられている。

### 2) 食事パターン

いくつかの食事・栄養素摂取パターンは、心血管イベントの低下と有意に関連していることが報告されている。

地中海食<sup>22)</sup>やDASH食 (Dietary Approaches to Stop Hypertension)<sup>23)</sup> はもともと糖尿病対策のためにつくられたものではないが、前糖尿病患者<sup>24,25)</sup>、糖尿病患者<sup>25,26)</sup> においてもCVDリスクの低減に有効であるとの報告がある。一方で、主要栄養素の望ましい割合については、

議論が定まっていない。とくに低炭水化物食に関しては、少なくとも短期的に血糖コントロールを改善することが知られている<sup>27)</sup>一方で、長期的には高炭水化物食と同様に死亡率上昇と関連があるという研究もあり<sup>28)</sup>、長期的に低炭水化物食を継続することの有用性は明らかではない。近年では、低炭水化物食において、同時に摂取する脂質やタンパク質の質を高めることが死亡率低減につながるという報告もみられている<sup>29-31)</sup>。このため、食事療法の際には炭水化物のみではなく脂質やタンパク質の内容についても総合的に配慮した栄養管理が望ましい。

### 3) 食物繊維

積極的な食物繊維摂取は、全死因死亡率および心血管関連死亡率の低下に関与していることが知られている。食物繊維摂取量と生活習慣病との関連について185の前向き研究および58の介入研究をまとめたメタ解析によると、食物繊維摂取量が多い集団は少ない集団と比べて、全死亡率、心血管疾患死、冠動脈疾患、脳卒中、2型糖尿病、大腸癌のリスクが15~30%低かった<sup>32)</sup>。糖尿病患者においても食物繊維の摂取量と死亡率低下に相関があるというエビデンスは国内外から得られている<sup>33,34)</sup>。前述のメタ解析では1日あたり25~29gの食物繊維摂取が生活習慣病のリスク低減に寄与すると報告されており<sup>32)</sup>、厚生労働省も「少なくとも1日あたり25g」の食物繊維摂取を推奨している。しかしながらこの目標値は、現在の日本人の食物繊維摂取量と大きな乖離があり、実臨床ではより個別化した目標値の設定が望ましい。実施可能性に配慮した性年齢別の食物繊維目標量については、「日本人の食事摂取基準（2025年版）」を参照されたい<sup>35)</sup>。

### 4) 脂質

糖尿病患者において、脂質異常症が大血管障害のリスク因子であることは多くの研究から明らかである。しかしながら、大血管症のリスク低減に有効な脂質の摂取量に関しては、これまでの研究から、十分に一貫した見解は得られていない。「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版」では飽和脂肪酸の摂取割合を7%未満、コレステロール摂取を1日200mg未満に抑えることを推奨している<sup>36)</sup>。一方で、飽和脂肪酸・コレステロールともに、摂取量と心血管イベントとの関連を支持しない国内外の報告もある<sup>37-39)</sup>。本項では現行のエビデンスを踏まえ、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版」に沿った推奨を維持するが、今後の知見の蓄積に応じて、さらなる議論を検討する余地がある。

飽和脂肪酸と多価不飽和脂肪酸のCVDリスクに対する影響はそれぞれ異なり、飽和脂肪酸の摂取はCVDリスク増大との関連が示唆される一方、多価不飽和脂肪酸はリスク低減に寄与する可能性が知られている。世界保健機関（world health organization：WHO）が行ったメタ解析では、総エネルギーの5%に相当する飽和脂肪酸を多価不飽和脂肪酸に置き換えた場合、死亡率および冠動脈疾患発生率の有意な低下を認めている<sup>40)</sup>。また糖尿病患者においてn-3系多価不飽和脂肪酸の摂取量が多いほど死亡率が低下するという報告もあり<sup>41)</sup>、摂取する脂質の種類ごとにその摂取量に留意することは意義があると考えられる。

コレステロール摂取が血中脂質に及ぼす影響は複合的で個人差があるとされているが、糖尿病患者においてはコレステロール摂取量と大血管症または死亡リスクが有意に相関していたと

いう報告が複数ある<sup>42,43)</sup>。これを踏まえ、糖尿病患者にガイドラインに沿ったコレステロール摂取制限を推奨することは一定の有用性があると考えられる。

## 5) タンパク質

タンパク質の摂取については、複数のメタ解析が、一般集団において植物性タンパク質の摂取量とCVDリスクに負の相関があることを報告している<sup>44,45)</sup>。日本国内の大規模前向き研究では植物性タンパク質摂取量が高い群は最も低い群に比べて心血管死亡率が約27～30%低下すると報告されている<sup>46)</sup>。糖尿病患者においても、植物や魚由来のタンパク質を多く摂取することと死亡率の低下に有意な関連があったとする報告があり<sup>47)</sup>、タンパク質の内容に配慮することは有用と考えられる。

一方、タンパク質の望ましい摂取量については定まったエビデンスはない。糖尿病患者においても、多量のタンパク質摂取が2型糖尿病の発症リスクを高めるという報告はあるものの<sup>48)</sup>、摂取量の推奨について定まった見解は得られていない。ただし、高齢糖尿病患者においては、サルコペニア予防の観点から一定量以上のタンパク質摂取が推奨される場合がある。英国の高齢者においてサルコペニア、とくにサルコペニア肥満（サルコペニアと肥満もしくは体脂肪の増加を併せもつ状態）でCVDによる死亡と総死亡のリスクが上昇したという報告があり<sup>49)</sup>、また韓国の横断研究においてサルコペニアやサルコペニア肥満とFramingham risk score高値との関連が示されているなど<sup>50)</sup>、CVDとサルコペニアの関連が示唆されている。「サルコペニア診療ガイドライン2017年版（一部改訂）」では、サルコペニアの発症予防・抑制において1日に適正体重1kgあたり1.0g以上のタンパク質摂取がサルコペニアの発症予防に有効な可能性があるとして推奨している<sup>51)</sup>。ただし、腎疾患を合併する場合には別途配慮を要する可能性があり、個別の判断が望ましい。

## 6) 食塩・カリウム

食塩摂取過剰は血圧上昇と関連することがよく知られている<sup>52)</sup>。糖尿病と高血圧はいずれも確立した大血管疾患のリスク因子であり、糖尿病に高血圧が合併すると大血管症の発症頻度はさらに増加する。糖尿病患者における食塩摂取制限が心血管イベント抑制効果をもたらすというエビデンスは国内外から得られている<sup>53,54)</sup>。WHOや欧州高血圧学会は食塩摂取量の目標を5g/day未満と定めている。日本高血圧学会および日本腎臓学会においても高血圧合併患者とCKD患者では6g/day未満の摂取目標量を推奨している。厚生労働省は、現在の日本人の食塩摂取量を考慮し、さらなる減塩を目指す必要があるとしつつも、2025年の食事摂取基準では男性7.5g/day未満、女性6.5g/day未満を目標量としている<sup>35)</sup>。

また、K摂取はNaの血圧上昇作用に拮抗して作用するため、併せて考慮すべき要素である。近年国内外の多くの研究で、尿中Na/K比が高いほどCVDリスクが有意に高いことが報告されている<sup>55,56)</sup>。糖尿病患者においてもK摂取量が主要有害心血管イベント（major adverse cardiovascular event：MACE）または死亡率と負の相関があることが報告されており<sup>57,58)</sup>、腎疾患をもつ場合には別途配慮が必要ではあるものの、積極的なK摂取を促すことは有用と考えられる。WHOは生活習慣病の予防のために3,510mg/dayのK摂取を推奨している。日本

人の食事摂取基準では男性3,000mg/day, 女性2,600mg/dayをK摂取の目標量としている<sup>35)</sup>。

### 3 包括的治療介入

上で述べた禁煙や体重管理, さらには薬物療法なども含めて, 包括的治療介入を行った臨床試験が国内外で報告されている。

Steno-2<sup>59-61)</sup>, JDCS<sup>62)</sup>といったRCTでは, 介入群における心血管イベント発症率低下を認めた。とくにSteno-2では, 介入終了時(平均追跡期間7.8年)における主要心血管イベントの有意な低下(HR 0.47, 95%CI 0.24-0.73,  $p=0.008$ )に加え<sup>59)</sup>, 長期追跡(13.3年)における心血管イベントの低下(HR 0.41, 95%CI 0.25-0.67,  $p<0.001$ )<sup>60)</sup>, さらに超長期追跡(21.2年)における生存期間の延長(7.9年, 95%CI 2.2-9.6)および初回心血管イベント発症までの期間延長(8.1年, 95%CI 4.0-12.6)が示されている<sup>61)</sup>。

J-DOIT3研究では, 主要アウトカム(心筋梗塞, 脳卒中, 血行再建術, 死亡)については統計的有意差を認めなかった(HR 0.81, 95%CI 0.63-1.04,  $p=0.094$ )<sup>63)</sup>。主解析で有意差が出なかった原因としては, 糖尿病患者における合併症の発生率が集団として年々低下していて検出力が予想以上に低下したことに加え, ベースライン時の喫煙者が有意に介入群で多かったこと(介入群25.8%, 対照群21.0%)も考えられている。この点を踏まえ, 喫煙を含む前もって定められたいくつかの因子で調整した解析では介入群において有意な低下を認めた(HR 0.76, 95%CI 0.59-0.99,  $p=0.042$ )。このように, 長期間にわたる大規模臨床研究追跡調査の結果から, 包括的介入による心血管イベント抑制作用は示されているものの, 具体的な介入の程度や最適な目標値については定まった結論が出ていない。

### 4 歯周病管理

大血管障害と関連している生活習慣として, 口腔内の衛生管理も注目されている。

歯周病が大血管症のリスク因子であることは多くの研究が示しており<sup>64,65)</sup>, 糖尿病患者を対象としたシステマティックレビューにおいても, 歯周病のある患者はない患者と比べて, 心血管イベントや死亡のリスクが有意に高いことが示されている<sup>66)</sup>。

歯周治療は血中炎症マーカーや血管内皮活性化マーカーの改善をもたらすことが報告されているが, 長期的にCVDリスクを抑制するかどうかについては研究ごとに結果が異なり, 現時点で一貫したエビデンスの確立には至っていない<sup>67,68)</sup>。一方で, 歯周治療が糖尿病患者の血糖指標改善に寄与することを示した研究は多くあり, Cochrane Databaseにおける35件のRCTを用いたメタ解析では, 積極的歯周治療の3・6・12ヵ月後にそれぞれHbA1cは0.43%・0.30%・0.50%減少したと報告されている<sup>69)</sup>。このことを踏まえると, 歯周治療は血糖コントロール改善を通じてCVDリスク低減に寄与する可能性があり, 糖尿病患者においては積極的な治療が推奨される。

**表1 糖代謝異常者における大血管障害予防のための生活習慣：喫煙・食事・歯周病管理**

喫煙		<ul style="list-style-type: none"> <li>禁煙が強く推奨される</li> <li>非喫煙者における加熱式タバコや電子タバコなどの使用や、および喫煙者における紙巻きタバコと加熱式タバコ・電子タバコなどとの併用は避けることが推奨される</li> </ul>
食事療法	体重	<ul style="list-style-type: none"> <li>肥満患者においては、運動と食事を通じて、現体重から3%の減量を当面の目標とする</li> <li>一方で、サルコペニアやサルコペニア肥満に関しても注意する</li> <li>目標体重や総エネルギー摂取量の設定方法に関しては、年齢、肥満度、身体活動量、病態などのさまざまな要素を考慮して設定する</li> </ul>
	食事パターン	<ul style="list-style-type: none"> <li>DASH食や地中海食が糖尿病患者においても有効という報告がある</li> <li>一方で、主要栄養素の望ましい比率については、結論が定まっていない</li> </ul>
	食物繊維	<ul style="list-style-type: none"> <li>1日あたり25gを目標に積極的な摂取が推奨される</li> </ul>
	脂質	<ul style="list-style-type: none"> <li>エビデンスは不足しているが、以下を一つの目安とする</li> <li>飽和脂肪酸の摂取割合を7%未満</li> <li>コレステロール摂取を1日200mg未満</li> </ul>
	タンパク質	<ul style="list-style-type: none"> <li>タンパク質の質に配慮し、植物や魚由来のタンパク質を増やす</li> <li>高齢患者では体重1kgあたり1.0g以上のタンパク質摂取を一つの目安としつつ、併存疾患に配慮して個別に調整する</li> </ul>
	食塩	<ul style="list-style-type: none"> <li>高血圧合併患者、顕性腎症期以降の患者：6g/day未満</li> <li>その他の患者：男性7.5g/day未満、女性6.5g/day未満</li> </ul>
	カリウム	<ul style="list-style-type: none"> <li>腎機能が正常であれば、男性3,000mg/day、女性2,600mg/dayを目標に積極的に摂取する</li> </ul>
歯周病管理		<ul style="list-style-type: none"> <li>積極的な歯周治療が推奨される</li> <li>歯磨きや歯間フロス、マウスウォッシュによるセルフケアを促す</li> </ul>

また、歯科衛生におけるセルフケアが大血管障害や糖尿病のリスク低下に寄与することは、システマティックレビューをはじめ複数報告されており<sup>70,71)</sup>、歯磨きや歯間フロス、マウスウォッシュの使用を患者に推奨することも生活指導の一環として有効と考えられる。

## 5 まとめ

本項では、糖代謝異常者における大血管障害予防のための生活習慣として、禁煙、栄養・食事（体重管理を含む）、歯周病管理を概説した。概要について表1に示す。

### 文献

- 1) Zhu P et al : Cigarette smoking, diabetes, and diabetes complications : call for urgent action. Curr Diab Rep 2017;17:78.
- 2) DCCT/EDIC Research Group : Risk factors for cardiovascular disease in type 1 diabetes. Diabetes 2016;65:1370-9.
- 3) Pan A et al : Relation of smoking with total mortality and cardiovascular events among patients with diabetes mellitus : a meta-analysis and systematic review. Circulation 2015;132:1795-804.
- 4) Mons U et al : Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults : meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES

- consortium. *BMJ* 2015;**350**:h1551.
- 5) Clair C et al : Association of smoking cessation and weight change with cardiovascular disease among adults with and without diabetes. *JAMA* 2013;**309**:1014-21.
  - 6) Jeong SM et al : Smoking behavior change and risk of cardiovascular disease incidence and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2023;**22**:193.
  - 7) Walicka M et al : Influence of quitting smoking on diabetes-related complications : a scoping review with a systematic search strategy. *Diabetes Metab Syndr* 2024;**18**:103044.
  - 8) Liu G et al : Smoking cessation and weight change in relation to cardiovascular disease incidence and mortality in people with type 2 diabetes : a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;**8**:125-33.
  - 9) Nakamura M et al : Relationships between smoking status, cardiovascular risk factors, and lipoproteins in a large Japanese population. *J Atheroscler Thromb* 2021;**28**:942-53.
  - 10) Akter S et al : Smoking and the risk of type 2 diabetes in Japan : a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol* 2017;**27**:553-61.
  - 11) Pan A et al : Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;**3**:958-67.
  - 12) Hu Y et al : Smoking cessation, weight change, type 2 diabetes, and mortality. *N Engl J Med* 2018;**379**:623-32.
  - 13) Oba S et al : Smoking cessation increases short-term risk of type 2 diabetes irrespective of weight gain : the Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *PLoS One* 2012;**7**:e17061.
  - 14) Górna I et al : Electronic cigarette use and metabolic syndrome development : a critical review. *Toxics* 2020;**8**:105.
  - 15) Lim D et al : Association between e-cigarette smoking and insulin resistance using the triglyceride-glucose index in Korean adults : Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Korean J Fam Med* 2024.
  - 16) Jee Y et al : The effect of heated tobacco products on metabolic syndrome : a cohort study. *Tob Induc Dis* 2024;**22**:194490.
  - 17) Glantz SA et al : Population-based disease odds for e-cigarettes and dual use versus cigarettes. *NEJM Evid* 2024;**3**:EVIDoa2300229.
  - 18) Choi DW et al : Association between smoking behavior patterns and glycated hemoglobin levels in a general population. *Int J Environ Res Public Health* 2018;**15**:2260.
  - 19) Hamman RF et al : Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care* 2006;**29**:2102-7.
  - 20) Diabetes Prevention Program Research Group; Knowler WC et al : 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009;**374**:1677-86.
  - 21) Wing RR et al : Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;**369**:145-54.
  - 22) Sofi F et al : Mediterranean diet and health status : an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutr* 2014;**17**:2769-82.
  - 23) Salehi-Abargouei A et al : 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* 2013;**29**:611-8.
  - 24) Filippatos TD et al : Mediterranean diet and 10-year (2002-2012) incidence of diabetes and cardiovascular disease in participants with prediabetes : the ATTICA study. *Rev Diabet Stud* 2016;**13**:226-35.
  - 25) Salas-Salvadó J 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* 2019;**42**:777-88.
  - 26) Campbell AP : DASH eating plan : an eating pattern for diabetes management. *Diabetes Spectr* 2017;**30**:76-81.
  - 27) Meng Y 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* 2017;**131**:124-31.
  - 28) Seidemann SB et al : Dietary carbohydrate intake and mortality : a prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2018;**3**:e419-28.
  - 29) Hu Y et al : Low-carbohydrate diet scores and mortality among adults with incident type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2023;**46**:874-84.
  - 30) Mita T et al : Relationship of carbohydrate intake proportion to cardiovascular events in Japanese people with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2025;dgaf179.
  - 31) Wan Z et al : Associations of moderate low-carbohydrate diets with mortality among patients with type 2 diabetes : a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;**107**:e2702-9.
  - 32) Reynolds A et al : Carbohydrate quality and human health : a series of systematic reviews and meta-analy-

- ses. *Lancet* 2019;**393**:434-45.
- 33) Reynolds AN et al : Dietary fibre and whole grains in diabetes management : systematic review and meta-analyses. *PLoS Med* 2020;**17**:e1003053.
  - 34) Tanaka S et al : Intakes of dietary fiber, vegetables, and fruits and incidence of cardiovascular disease in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;**36**:3916-22.
  - 35) 厚生労働省 : 「日本人の食事摂取基準 (2025年版) 策定」検討会報告書, 2025.
  - 36) 日本動脈硬化学会 : 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版, 2022.
  - 37) Astrup A et al : Saturated fats and health : a reassessment and proposal for food-based recommendations : JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;**76**:844-57.
  - 38) Yamada S et al : Saturated fat restriction for cardiovascular disease prevention : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JMA J* 2025;**8**:395-407.
  - 39) Drouin-Chartier JP et al : Egg consumption and risk of cardiovascular disease : three large prospective US cohort studies, systematic review, and updated meta-analysis. *BMJ* 2020;**368**:m513.
  - 40) Reynolds AN et al : Saturated fat and trans-fat intakes and their replacement with other macronutrients : a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *World Health Organization* 2022.
  - 41) Barbaresko J et al : Dietary factors and all-cause mortality in individuals with type 2 diabetes : a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Diabetes Care* 2023;**46**:469-77.
  - 42) Zhao B et al : Associations of dietary cholesterol, serum cholesterol, and egg consumption with overall and cause-specific mortality : systematic review and updated meta-analysis. *Circulation* 2022;**145**:1506-20.
  - 43) Jang J et al : Longitudinal association between egg consumption and the risk of cardiovascular disease : interaction with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Diabetes* 2018;**8**:20.
  - 44) Naghshi S et al : Dietary intake of total, animal, and plant proteins and risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality : systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ* 2020;**370**:m2412.
  - 45) Qi XX et al : Associations of dietary protein intake with all-cause, cardiovascular disease, and cancer mortality : a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020;**30**:1094-105.
  - 46) Budhathoki S et al : Association of animal and plant protein intake with all-cause and cause-specific mortality in a Japanese cohort. *JAMA Intern Med* 2019;**179**:1509-18.
  - 47) Jayedi A et al : Patterns of protein intake and mortality in patients with type 2 diabetes : results from NHANES. *Sci Rep* 2024;**14**:26644.
  - 48) Schulze MB et al : Protein intake and type 2 diabetes mellitus : an umbrella review of systematic reviews for the evidence-based guideline for protein intake of the German Nutrition Society. *Eur J Nutr* 2024;**63**:33-50.
  - 49) Atkins JL et al : Sarcopenic obesity and risk of cardiovascular disease and mortality : a population-based cohort study of older men. *J Am Geriatr Soc* 2014;**62**:253-60.
  - 50) Byeon CH et al : Sarcopenia is associated with Framingham risk score in the Korean population : Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2010-2011. *J Geriatr Cardiol* 2015;**12**:366-72.
  - 51) サルコペニア診療ガイドライン作成委員会 : サルコペニア診療ガイドライン2017年版一部改訂, ライフサイエンス, 2020.
  - 52) Intersalt Cooperative Research Group : Intersalt : an international study of electrolyte excretion and blood pressure : results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* 1988;**297**:319-28.
  - 53) Horikawa C et al : Dietary sodium intake and incidence of diabetes complications in Japanese patients with type 2 diabetes : analysis of the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *J Clin Endocrinol Metab* 2014;**99**:3635-43.
  - 54) Wang Y et al : Usage of table salt and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality among patients with diabetes : a national population-based cohort study. *Diabetol Metab Syndr* 2024;**16**:266.
  - 55) Ma Y et al : 24-hour urinary sodium and potassium excretion and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2022;**386**:252-63.
  - 56) Okayama A et al : Dietary sodium-to-potassium ratio as a risk factor for stroke, cardiovascular disease and all-cause mortality in Japan : the NIPPON DATA80 cohort study. *BMJ Open* 2016;**6**:e011632.
  - 57) Yeung SMH et al : Low urinary potassium excretion is associated with higher risk of all-cause mortality in patients with type 2 diabetes : results of the Dutch Diabetes and Lifestyle Cohort Twente (DIALECT). *J Nutr* 2023;**152**:2856-64.
  - 58) Liu JJ et al : Estimated potassium intake and major adverse cardiovascular events in individuals with type 2 diabetes : a prospective cohort study with trans-ethnic validation. *Cardiovasc Diabetol* 2024;**23**:451.
  - 59) Gæde P et al : Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;**348**:383-93.
  - 60) Gaede P et al : Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;

358:580-91.

- 61) Gæde P 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* 2016;**59**:2298-307.
- 62) Sone H 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* 2010;**53**:419-28.
- 63) Ueki K et al : Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3) : an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;**5**:951-64.
- 64) Alwathanani N : Periodontal diseases and heart diseases : a systemic review. *J Pharm Bioallied Sci* 2023;**15** (Suppl 1):S72-8.
- 65) Xu S et al : The association between periodontal disease and the risk of myocardial infarction : a pooled analysis of observational studies. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;**17**:50.
- 66) Nguyen ATM et al : The association of periodontal disease with the complications of diabetes mellitus : a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;**165**:108244.
- 67) Peng CH et al : Periodontal treatment and the risks of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes : a retrospective cohort study. *Intern Med* 2017;**56**:1015-21.
- 68) Saffi MAL et al : Periodontal therapy and endothelial function in coronary artery disease : a randomized controlled trial. *Oral Dis* 2018;**24**:1349-57.
- 69) Simpson TC et al : Treatment of periodontitis for glycaemic control in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;**4**:CD004714.
- 70) Church L et al : Impact of oral hygiene practices in reducing cardiometabolic risk, incidence, and mortality : a systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2024;**21**:1319.
- 71) Park HJ et al : Association of tooth brushing behavior with risks of major chronic health outcomes : a scoping review. *BMC Oral Health* 2025;**25**:943.

## 1-2 薬物療法

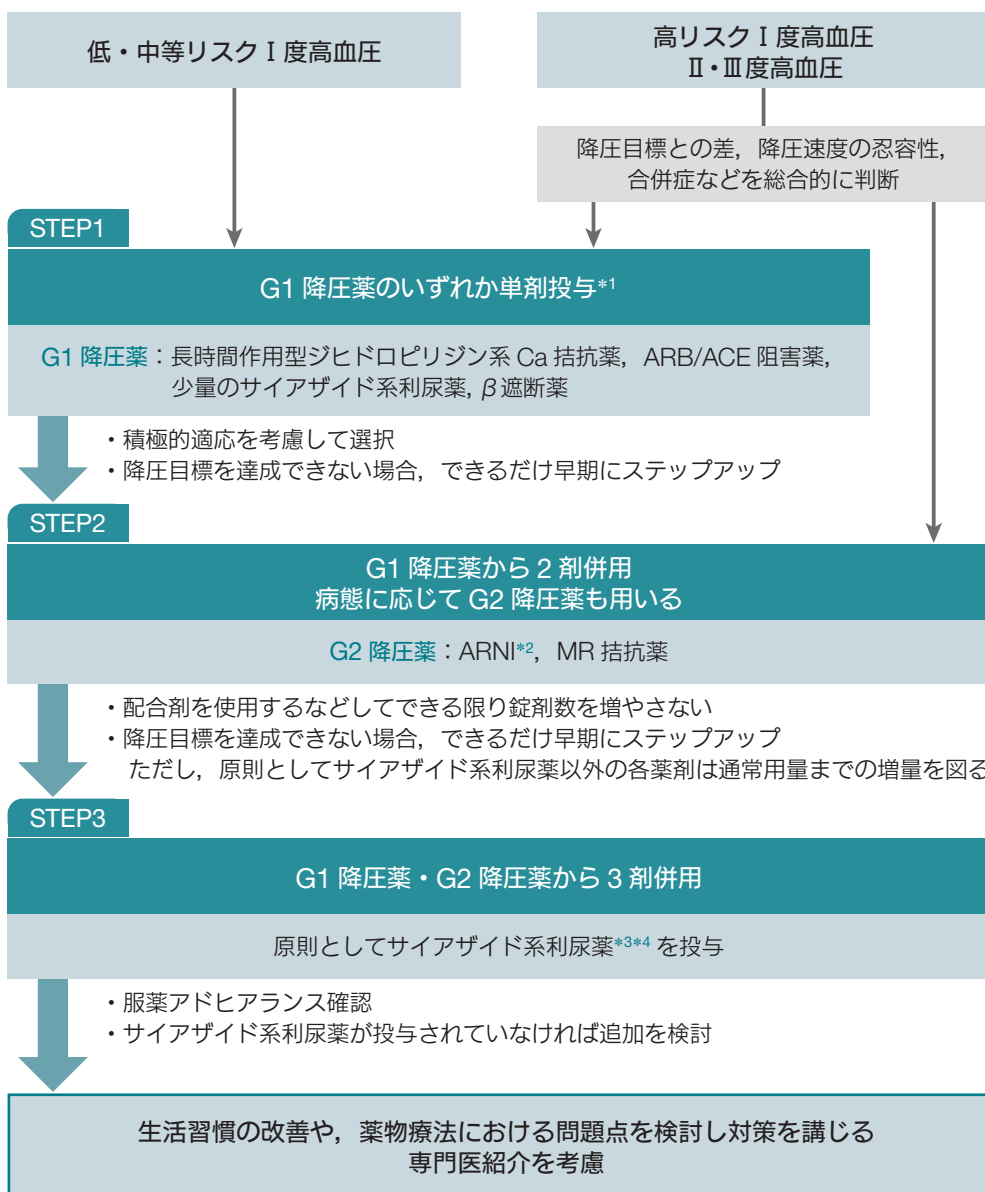
### A 血圧・脂質・抗血小板薬・CKD管理

#### 1 高血圧の薬物治療

糖尿病患者では非糖尿病患者に比べて高血圧の頻度が高く、高血圧が合併すると大血管疾患発症、心房細動、心不全および死亡のリスクが上昇する<sup>1)</sup>。また、糖尿病性細小血管障害のリスクも高血圧によって増大する<sup>2)</sup>。それらに伴い、高血圧は糖尿病性腎症の重要なリスク因子にもなる。したがって、糖尿病患者における高血圧の管理・治療はきわめて重要である<sup>3)</sup>。

糖尿病合併高血圧患者の降圧目標値は、診察室血圧で130/80mmHg未満、家庭血圧で125/75mmHg未満とする。よって、糖尿病患者では、外来血圧が130/80mmHg以上(家庭血圧が125/75mmHg以上)で治療を開始する<sup>4)</sup>。このうち血圧が140/90mmHg以上では、ただちに降圧薬を開始するが、130~139/80~89mmHgでは、1ヵ月を超えない範囲で生活習慣の改善による介入を試みる。まずは栄養・食事・運動指導による有酸素運動を中心とした運動療法、適正な体重のコントロール、1日6gの減塩維持、さらに喫煙者であれば禁煙・受動喫煙の回避などの生活習慣の改善を強力に行い、降圧目標である130/80mmHg未満が達成できない場合には、速やかに薬物療法を考慮する。なお、どの段階の血圧値であっても、生活習慣の修正は継続する。降圧薬選択にあたっては、基本的には降圧薬治療STEP(図1)に準拠し、高リスクⅠ度高血圧およびⅡ・Ⅲ度高血圧に対する降圧薬の使い方を参考にする<sup>4)</sup>。なお、微量アルブミン尿(30mg/gCr以上)または蛋白尿(0.15g/gCr以上)を合併している場合には、腎症の進行抑制を目的にレニン-アンジオテンシン系(renin-angiotensin system:RAS)阻害薬であるアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(angiotensinⅡreceptor blocker:ARB)またはアンジオテンシン変換酵素(angiotensin converting enzyme:ACE)阻害薬を最初に考慮する。合併していない場合には、RAS阻害薬に加え、Ca拮抗薬、少量のサイアザイド系利尿薬、β遮断薬の単剤が選択可能である。効果が不十分の場合には、増量や2~3剤の併用を行う。RAS阻害薬は降圧効果に加えて、臓器保護作用やインスリン抵抗性改善作用、新規糖尿病発症抑制作用などを有することが多くの研究で立証されている<sup>5)</sup>。一般的に糖尿病に合併した高血圧では、降圧薬単剤療法では十分なコントロールが得られない場合が多い。

β遮断薬は、高血圧薬物療法の中の過程においても、心不全(とくにHFrEF)、労作性狭心症、心筋梗塞後、心房細動、頻拍などの合併症がある場合には併用を考慮する。それら以外の場合は、インスリン抵抗性を悪化させたり中性脂肪を増加させる作用があり、第一選択薬とはならない。2~3剤を含有する配合剤の使用は、患者の薬剤アドヒアランスを改善させる可能性があるため、使用を積極的に考慮する。以上のような治療でも降圧が図れない場合や、二次性高血圧症などが疑われる場合には、速やかに高血圧専門医に紹介すべきである。



II  
予  
防  
・  
治  
療

\*1 75 歳以上の高齢者や腎機能低下例（CKD ステージ 4 以上，eGFR 30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満）では一般的に通常用量の半量の単剤から開始する。  
 \*2 ARNI と ACE 阻害薬を併用しない。ACE 阻害薬から ARNI への切替え時には 36 時間以上の休業期間をおく。添付文書上，原則として 1 剤目として投与しない。  
 \*3 eGFR 30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満ではループ利尿薬。  
 \*4 ナトリウム排泄作用を有する ARNI，MR 拮抗薬も可。

**図1 高血圧に対する降圧薬治療STEP：降圧目標を達成するための降圧薬の使い方**

[日本高血圧学会高血圧管理・治療ガイドライン委員会（編）：高血圧管理・治療ガイドライン2025，ライフサイエンス出版，p97，図8-1より改変]

## 2 脂質異常症の薬物治療

糖尿病患者は高LDL-C血症，低HDL-C血症，高TG血症などの脂質異常症を合併しやすい<sup>6)</sup>。LDL-Cは糖尿病患者において，大血管症の最も強いリスク因子である<sup>7,8)</sup>。CVD既往のない日本人2型糖尿病患者を対象としたJDCSの解析によると，最も強力な冠動脈疾患発症のリスク因子は，LDL-Cであった<sup>8)</sup>。一方で，糖尿病患者におけるHDL-CやTGとCVD発症に関する研究では，低HDL-Cおよび高TG血症で大血管障害が増えるという報告がある一方で<sup>7,9)</sup>，そうではないとする研究結果もあり<sup>8-10)</sup>，統一された結論は出ていない。ただし，高TG血症や，低HDL-C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因子となりうる<sup>11,12)</sup>。

脂質コントロールの目標値については，日本動脈硬化学会の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版」において，冠動脈疾患の既往の有無に応じて糖尿病患者の治療目標値を設定している（表1，図2）。

これらの患者は，まずは食事・運動療法・禁煙を含めた生活習慣の改善指導を行い，そのうえで薬物療法を考慮する<sup>13)</sup>。冠動脈疾患・アテローム血栓性脳梗塞の既往のない一次予防の患者で糖尿病がある場合には，高リスク群と見なし，LDL-Cの治療目標値はPAD・細小血管症・喫煙の合併がない場合120mg/dL未満，いずれかの合併がある場合100mg/dL未満となる。一方で，冠動脈疾患またはアテローム血栓性脳梗塞の既往のある二次予防の糖尿病患者では，LDL-Cの治療目標値は70mg/dL未満となる。

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。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。

治療薬であるが，まずはLDL-Cに対するスタチンの投与が基本となる<sup>14)</sup>。CTT Collaboration Studyでのメタ解析では，脂質異常症に対するスタチンの投与によりLDL-Cを39mg/dL低下させることで，主要心血管イベントを21%減少させることが示された<sup>15)</sup>。また糖尿病患者では，LDL-Cが高くない患者群でも，スタチンによるLDL-C低下療法により冠動脈疾患リスクを有意に低下できることが示されている<sup>16)</sup>。年齢，冠動脈疾患の既往の有無，1型・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抑制と生命予後改善に有効であり，第一選択薬として推奨される。

スタチンが投与されている糖尿病患者に対し，エゼチミブを追加投与した27件のRCTのメタ解析では，脂質関連項目がいずれも改善した。IMPROVE-IT試験では，シンバスタチン投与中の糖尿病を含む高リスク患者に対してエゼチミブの追加投与により，主要心血管イベントが約6.4%減少し，糖尿病患者では14.4%の減少となった<sup>17)</sup>。

ASCVDの既往もしくは高リスクのスタチン不耐患者に対して，新規のLDL-C低下薬であるベムペド酸の有用性を検討したCLEAR Outcomes試験では，プラセボと比較してLDL-Cを22mg/dL低下させ，主要心血管イベントのリスクを13%抑制した<sup>18)</sup>。また，同試験全体の45%を占める糖尿病合併例のみを対象としたサブ解析においても，主要心血管イベントのリス

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	PAD・細小血管症・喫煙の合併なし	<120	<150	<150 (空腹時) <175 (随時)	≥40
	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]

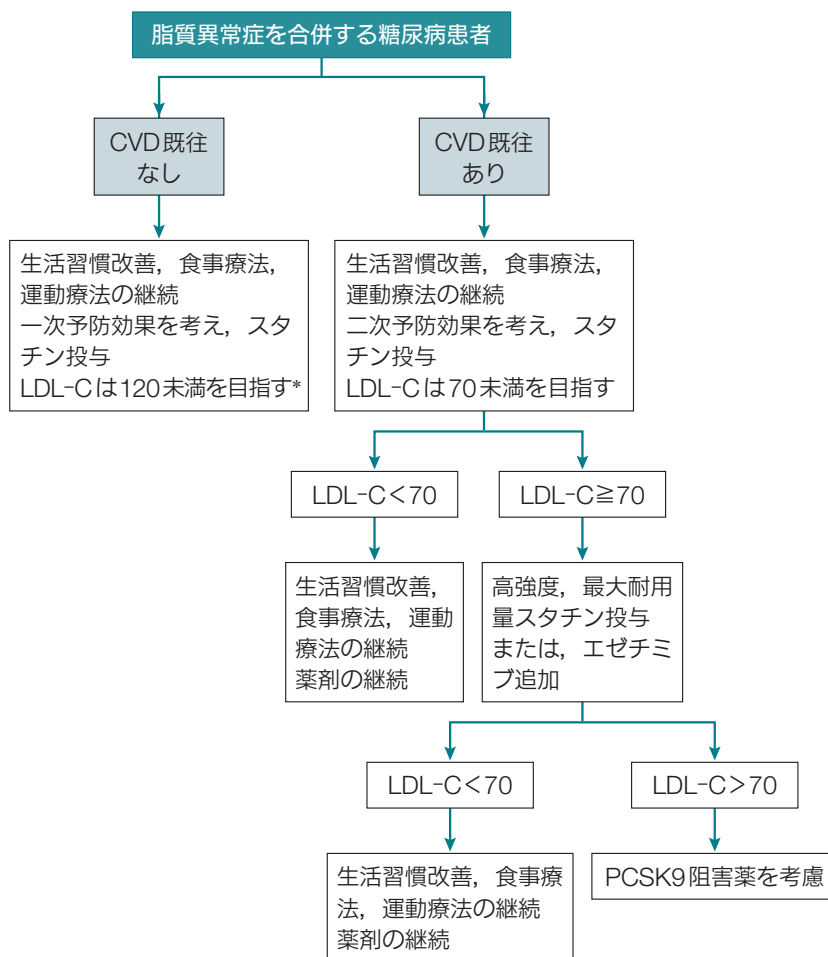


図2 脂質異常症（高LDL-C血症）を合併する糖尿病患者の治療アルゴリズム

\*：PAD，細小血管障害（網膜症，腎症，神経障害）合併時，または喫煙ありの場合には，100未満を考慮する。

スタチンで効果不十分，またはスタチンによる副作用の既往などで使用が困難な患者には，ヘムド酸の処方を考慮する。

クを17%抑制した<sup>19)</sup>。なお、ベムペド酸は糖代謝への影響が少ないことが報告されている<sup>19,20)</sup>。

ヒト抗PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) 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%もの低下、HDL-Cは8%上昇、TGは23%低下していた。ASCVD合併の二次予防患者におけるエボロクマブの有用性を検討したFOURIER試験では、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92mg/dLから30mg/dLまで低下し、心血管イベントは15%抑制された。この試験では40%の糖尿病患者が含まれていたが、糖尿病と非糖尿病グループで、イベント抑制率には有意差はなかった。LDL-C 70mg/dL未満を目指すべき、家族性高コレステロール血症合併糖尿病患者などの高リスク群では、PCSK9阻害薬を用いて積極的にLDL-Cの低下を図るべきである<sup>21)</sup>。この場合、禁忌例を除いて、最大耐用量のスタチンの処方をおろそかにしておくことが必要である。またPCSK9阻害薬は、糖尿病の状態を悪化させないことも確認されている<sup>21)</sup>。

TGへの介入についてはどうか。軽度の脂質異常症を伴う2型糖尿病患者を対象に行われたFIELD試験では、フェノフィブラートの投与により、主要評価項目の複合心血管イベントに有意差は認められなかったものの、非致死的心筋梗塞発症が24%有意に抑制された<sup>22)</sup>。また、糖尿病性網膜症と糖尿病腎症の進展を有意に抑制した。さらに、8つのRCTの糖尿病患者を対象としたメタ解析によってもフィブレート系薬剤の投与は複合冠動脈疾患イベントを16%有意に抑制した<sup>23)</sup>。選択的ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 $\alpha$ モジュレーター (selective peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  modulator : SPPARM $\alpha$ ) のペマフィブレートは本邦で開発され、スタチンとの併用でも安全性が高いことが示唆されている。高TGかつ低HDL-Cを示す2型糖尿病患者を対象としたPROMINENT試験では、ペマフィブレート投与群で有意なTGの低下を認めたが、心血管イベントの抑制効果はプラセボ群と比較して認められなかった<sup>24)</sup>。

最後に、n-3系多価不飽和脂肪酸製剤全体 [エイコサペンタエン酸 (eicosapentaenoic acid : EPA) 単独またはEPA・ドコサヘキサエン酸 (docosahexaenoic acid : DHA) 製剤] では、心血管イベント抑制効果は確立していないが、高用量のEPA単独介入で行われた臨床試験では抑制効果が示唆されている。

以上のように、高TGまたは低HDL-C血症を合併する糖尿病患者では、フィブレート系薬剤や高用量EPAの投与は、心血管イベントの抑制に一定程度寄与しうるため、処方を考慮してもよい。

### 3 抗血小板薬

動脈硬化疾患の重要なリスク因子として、糖尿病はとくに注目すべきものである。糖尿病患者では、血小板機能の亢進がみられる。トロンビン生成増加、トロンボキサン<sub>A2</sub>産生増加、P2Y<sub>12</sub>受容体シグナリング増加、活性酸素種産生増加<sup>25)</sup>などの機序が考えられている。

糖尿病患者では、動脈硬化疾患を合併することが多いため抗血小板薬の投与が必要になるこ

とも多いが、抗血小板薬投与により出血リスクが上昇することにも留意が必要である。

抗血小板薬投与にあたっては、虚血イベント抑制ベネフィットと出血イベント増大リスクのトレードオフをよく検討する必要がある。

抗血小板薬投与のフローチャートを図3~5に示す。ASCVDの既往があるかどうか、また標的臓器障害が進行した場合など、個別に抗血小板薬の検討が必要とされることがあるので注意を要する。

## 1) 一次予防

2型糖尿病の日本人2,529例〔低用量アスピリン群（81mgまたは100mg/day, 1,262例）と非アスピリン群（1,267例）に無作為割り付け〕を対象とした、JPAD研究<sup>26)</sup>が参考になる。フォローアップ中央値4.37年における、低用量アスピリンによる動脈硬化性イベントの一次予防効果の検討では、低用量アスピリンは、一次エンドポイントの動脈硬化性イベントの有意な低下をもたらさなかったものの（HR 0.80, 95%CI 0.58-1.10, log-rank test  $p=0.16$ ）、二次エンドポイントのうち冠動脈疾患による死亡と脳血管疾患による死亡の有意な低下をもたらした（HR 0.10, 95%CI 0.01-0.79,  $p=0.0037$ ）。また65歳以上のサブグループにおいて、動脈硬化性イベントを有意に大きく低下させた。

しかし、JPAD研究を延長して、フォローアップ中央値10.3年で検討したところでは、アスピリン投与群において、心血管イベントを低減することはなかった〔per-protocol cohort

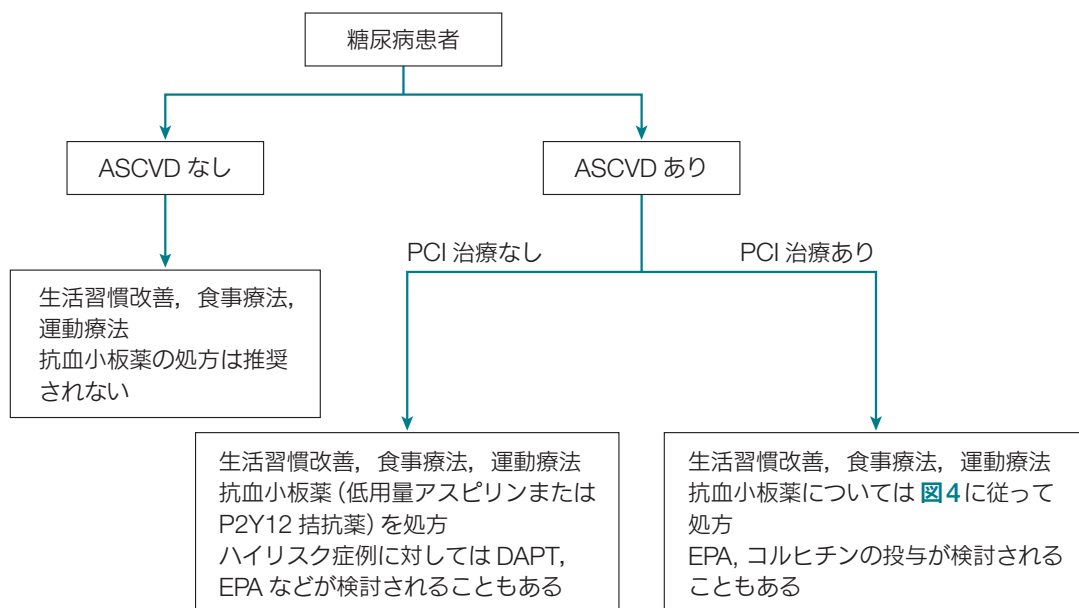


図3 糖尿病患者における抗血小板薬投与に関するフローチャート

ASCVDの既往があるかどうかで、抗血小板薬投与についての推奨が変わる。PCI施行症例については図4参照。ESCのガイドラインなど（Eur Heart J 2021;42:3227-337）では、ASCVDがある糖尿病症例で、標的臓器障害が進行した症例において、dual antiplatelet therapy (DAPT) やエイコサペンタエン酸 (EPA) の投与が検討される場合があると記載されている。

(HR 1.14, 95%CI 0.91-1.42)]. さらに、上部消化管および頭蓋内出血の発生が統計学的に有意に増加した(2% vs. 0.9%,  $p=0.03$ )<sup>27)</sup>.

2014年に発表されたJPPP (Japanese Primary Prevention Project) 試験<sup>28,29)</sup>では、高血圧、糖尿病、脂質異常症を合併しているがCVDの既往はない60歳以上の高齢者約14,464例を、低用量アスピリン群(100mg/day)と非投与群にオープンラベルでランダムに割り付けし、心血管イベントの発生を中央値で5.02年間追跡した。心血管死、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞の複合累積イベント発生率は2.77% vs. 2.96% (HR 0.94, 95%CI 0.77-1.15,  $p=0.54$ )であり、アスピリンの一次予防有効性は示されなかった。二次エンドポイントである非致死性心筋梗塞(HR 0.53, 95%CI 0.31-0.91,  $p=0.02$ )、一過性脳虚血発作(transient ischemic attack : TIA)(HR 0.57, 95%CI 0.32-0.99,  $p=0.04$ )について、アスピリン群が有意に低率であったものの、輸血または入院を要した重篤な頭蓋外出血についてアスピリン群が有意に高率だった(HR 1.85, 95%CI 1.22-2.81,  $p=0.004$ )。

これらの結果より、ハイリスク症例などの個別の検討は必要であるが、ルーチンにアスピリンを一次予防として投与することは推奨されない。

## 2) 二次予防

JPAD研究を含む、21個のアスピリン二次予防効果を検証したRCT(総数17,522例の検討)に対して、糖尿病患者について抽出したサブ解析<sup>30)</sup>において、アスピリン投与は有意に総死亡率リスク低下が示されている。

これらの検討を踏まえ、「糖尿病治療ガイドライン2024」では、「大血管症の二次予防にアスピリン投与が推奨される」となっている。

糖尿病患者に限定したP2Y12拮抗薬のデータについて、その報告は限られており、エビデンスは十分ではない。しかしながら、糖尿病ではP2Y12阻害薬活性への影響も示唆されており、クロピドグレルの効果が減弱する可能性が指摘されている<sup>31)</sup>。TRITON-TIMI 38試験において、ACS患者に対してクロピドグレルとプラスグレル(プラスグレル群ではローディング60mgでその後10mg/dayの投与と、本邦での投与量とは異なっていることに注意が必要)のイベント抑制効果が検討され、そのサブ解析で糖尿病患者における脳心血管イベントに対しては、プラスグレル群ではとくに有効性があることが報告されている<sup>32)</sup>。

冠動脈疾患患者(とくにPCI治療後)について、糖尿病を合併している際に、抗血小板薬投与について以下の点に留意する必要がある。

日本人における血栓リスクの評価指標では、血栓イベントおよびステント血栓症のリスク因子に共通するものとして、糖尿病は重要である<sup>33)</sup>。また糖尿病は、CREDO-Kyoto血栓リスク(心筋梗塞・ステント血栓症・虚血性脳卒中)予測スコアにあげられる。一方、本邦でとくに出血に注意を要すると考えられる因子として、低体重・フレイル、心不全、貧血、末梢血管疾患、CKD(透析を含む)があげられているが、糖尿病患者でもこれらの因子を合併することが多く、抗血小板薬の投与、減量、DAPTからSAPTへの変更などについて個々の症例についてリスク・ベネフィットについてよく検討することが必要である。

また、心房細動や人工弁置換後などで抗凝固薬を服用している際には、とくに抗血小板薬投

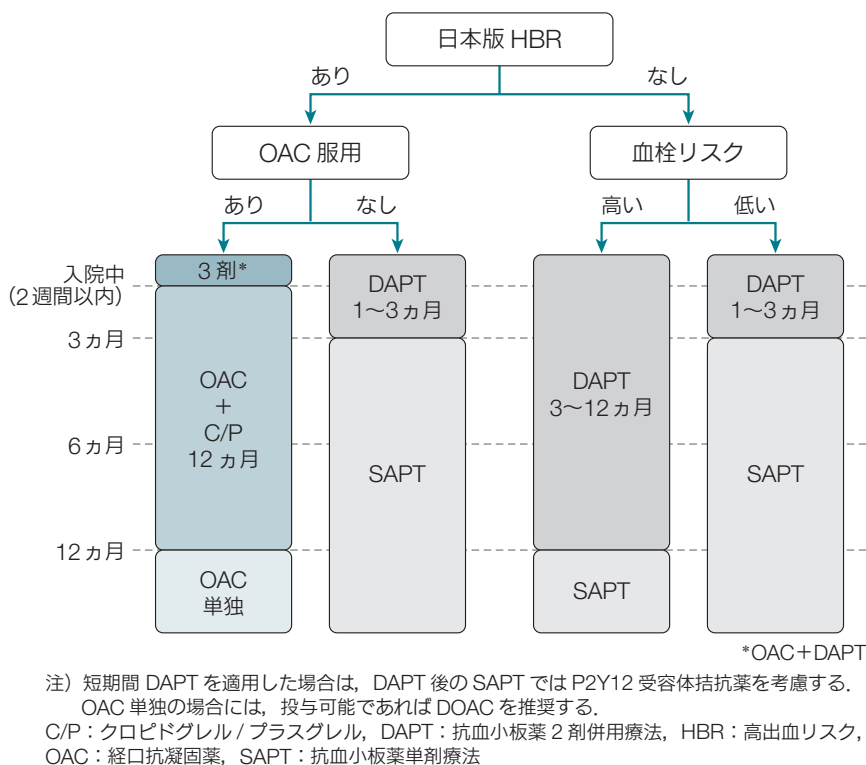


図4 PCI治療後、抗血小板薬投与に関するフローチャート

糖尿病は心房細動の発症にも強く関わる (J Diabetes Complications 2018;32:501-11) ことに留意する。また、ステント血栓症の予測因子として糖尿病患者は高リスクである。その一方、糖尿病患者はCKD合併が多いことやPAD合併率も高く、高出血リスク (high bleeding risk: HBR) に該当する項目に当てはまることも多い。抗血小板薬投与に際してはこれらのことも参考にすることが肝要である。

[日本循環器学会: 2020年JCSガイドラインフォーカスアップデート版冠動脈疾患患者における抗血栓療法。 [https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/04/JCS2020\\_Kimura\\_Nakamura.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/04/JCS2020_Kimura_Nakamura.pdf) (2025年9月1日閲覧) より引用]

与の必要性も含めての判断が必要である。

## 4 CKD合併の薬物療法

糖尿病は心血管、腎疾患を進行させることが知られている。また、CVDが腎臓へ悪影響を及ぼし、腎機能が低下すればCVDリスクとなるという心腎連関の概念も浸透してきている。そのような状況のなか、AHAは2023年に「心・腎・代謝 (CKM) 症候群」の概念を提唱した<sup>34)</sup>。これは、代謝リスク因子 (2型糖尿病、肥満など)、CKD、心血管系の病態生理学的な相互作用を特徴とする全身性疾患である。CKMの発症・死亡リスクが高い個人を特定し、早期に介入することで、心血管イベントや、透析などのリスクを抑制する可能性がある。また、CVD、腎臓病、貧血は互いに悪影響があり、悪循環となるCRA (cardio-renal anemia



#### 主要項目

- 低体重・フレイル
- CKD (eGFR 高度低下, 透析)
- 貧血
- 心不全
- 抗凝固薬の長期服用
- 末梢血管病変 (PVD)
- 非外傷性出血の既往
- 脳血管障害 (6ヵ月以内の中等度または重度の虚血性脳卒中など)
- 血小板数減少症
- 活動性悪性腫瘍
- 門脈圧亢進症を伴う肝硬変
- 慢性的出血性素因
- DAPT 期間中の延期不可能な大手術
- PCI 施行前30日以内の大手術または大きな外傷

#### 副次項目

- 年齢 (75歳以上, とくに80歳以上)
- CKD (eGFR 中等度低下)
- 軽度貧血
- NSAIDs, ステロイド服用
- 脳血管障害 (主要項目に該当しない虚血性脳卒中の既往)

### 図5 日本版高出血リスク (HBR)

グローバルのHBRリスクとは、PCI施行後1年以内のBARC出血基準タイプ3またはタイプ5の出血リスクが4%以上、または頭蓋内出血リスクが1%以上の場合と定義されている。本邦ではグローバル基準を当てはめると、イベント発生率が高くなることが知られているものの、HBR定義自体を適応することは妥当とされている。少なくとも主要項目を1つ、あるいは副次項目を2つ満たした場合にHBRと定義される。

左図はHBR因子。内側の丸は本邦でとくに出血に注意を要すると考えられるものを示す。主要項目・副次項目を示すものではないことに注意されたい。

[日本循環器学会：2020年JCSガイドラインフォーカスアップデート版冠動脈疾患患者における抗血栓療法。https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/04/JCS2020\_Kimura\_Nakamura.pdf (2025年9月1日閲覧) より改変]

syndrome) 症候群や、腎機能低下に伴う血管石灰化なども踏まえた対策が必要であり、その面からCKD合併糖尿病患者に対する薬物療法はきわめて重要である。

糖尿病に合併するCKDに対しては、病因を考慮した治療戦略が重要であるが、個々の患者によって病態が多岐にわたるといった特徴がある。病態を把握し、病因を診断するにあたっては、腎生検が必要なこともある。しかしながら実臨床の現場において、腎生検を行うことが難しいこともある。そのため、臨床の現場では病態把握が不十分なこともままある。

そのような状況のなか、diabetic kidney disease (DKD) という概念が広がっている。日本糖尿病学会と日本腎臓学会の両学会から、DKDは「糖尿病関連腎臓病」と訳される。この概念は、典型的糖尿病性腎症に加え、顕性アルブミン尿を伴わないままGFRが低下する非典型的な糖尿病関連腎疾患を含んでいる。

## 1) アルブミン尿・蛋白尿を検査する意義

推定糸球体濾過量だけでなく、アルブミン尿・蛋白尿があると心血管イベントを進行・悪化させ、予後予測マーカーとしても重要である。アルブミン尿・蛋白尿の存在は、血管内皮細胞障害、全身の血管障害を示すことも示唆される<sup>35)</sup>。

本邦における糖尿病患者において、アルブミン尿・蛋白尿が心血管イベントと関連することを示す多施設共同前向き観察研究として、JDDM54がある<sup>36)</sup>。eGFR 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上の2型糖尿病患者2,953例が検討された。eGFR 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>と尿中アルブミン・クレアチニン比 (urinary albumin-to-creatinine ratio : UACR) 30mg/gCrをカットオフとして4分割し、それぞれの群における生命・心血管・腎予後の関係が検討された。心血管イベントがないUACR 30mg/gCr未満ではeGFR $\geq$ 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>とeGFR $<$ 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>を比較して、全死亡・CVD、そして腎不全への進展について統計学的な差は認めなかった。アルブミン尿がない糖尿病症例では、それらのイベントに対してeGFRの関連性が少ない可能性がある。一方、eGFR $\geq$ 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>かつUACR 30mg/gCr以上であるとeGFR $<$ 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>かつUACR 30mg/gCr未満と比較しても、全死亡・CVDが生じやすく、eGFR低下がみられた。糖尿病患者では、心血管イベントや腎予後についてeGFRと比較しUACRのインパクトが強い。

## 2) CVD予防を見据えた2型糖尿病合併CKD患者に対する薬物治療

日本腎臓学会「CKD診療ガイド2024」<sup>37)</sup>では、DKD患者に対して、腎予後の改善と心血管イベント発症抑制が期待されるSGLT2阻害薬が第一選択薬とされる。具体的に、eGFR $<$ 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>もしくは微量アルブミン尿 (UACR 30mg/gCr以上)のある症例に投与が推奨される。高血圧合併症例には、ACE阻害薬もしくはARBが推奨される。また、アルブミン尿が持続する場合には非ステロイド型ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (mineralocorticoid receptor antagonist : MRA) が推奨される。また肥満、血糖管理が不十分な場合には、GLP-1受容体作動薬が推奨される。

「2023 ESC Guidelines for the Management of Cardiovascular Disease in Patients with Diabetes」<sup>38)</sup>では、「2型糖尿病患者における心血管疾患の管理」において、2型糖尿病およびCKDがある場合には、CVDリスクおよび腎不全のリスクの抑制についての治療を行うことが推奨され、SGLT2阻害薬 (カナグリフロジン、エンパグリフロジン、ダパグリフロジン) とフィネレノンがクラスIとされる。

「KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease」<sup>39)</sup>では、CKD治療とリスクへの総合アプローチの第一選択薬として、SGLT2阻害薬 (透析または腎移植まで継続) を投与、それに加え高血圧に対してアルブミン尿があれば最大耐用量のRAS阻害薬を用い収縮期血圧を120mmHg未満に維持すること [アルブミン尿がなければジヒドロピリジン系Ca拮抗薬 (dihydropyridine calcium channel blocker : CCB) または利尿薬も考慮]、ASCVDリスクの脂質管理に対してはスタチン療法 (中~高用量スタチン) が推奨されている。また、RAS阻害薬が投与されている2型糖尿病でeGFR $\geq$ 25、高カリウム血症なし、UACR $\geq$ 30mg/gCrであれば、非ステロイド性MRAが

提案されている。2型糖尿病合併CKDで、メトホルミン+SGLT2阻害薬でも血糖コントロールが不十分であれば、長時間作用型GLP-1受容体作動薬の使用が推奨されている。

以下、各薬剤について概説する。

#### a) SGLT2阻害薬

腎アウトカムを一次エンドポイントとして設定した初研究であるCREDESCENCE<sup>40)</sup>試験（投与量が本邦承認用量と異なることに注意）では、アルブミン尿がある2型糖尿病合併CKD患者において、持続的eGFRを40%以上低下、末期腎不全、腎死の腎複合リスクを47%低下させた。その後、EMPA-KIDNEY<sup>41)</sup>、DAPA-CKD<sup>42)</sup>を含め、SGLT2阻害薬に関しては多くの試験で心不全や腎臓に関するアウトカムで有効性が示された。eGFR低下抑制やアルブミン尿を減少させることがわかっている。

糖尿病を合併するかどうかにかかわらず心不全治療薬としてダパグリフロジン、エンパグリフロジンは確固としたエビデンスが多数出しており、CVD高リスク症例に対する推奨度は高い。日本循環器学会/日本心不全学会合同ガイドライン「2025年改訂版心不全診療ガイドライン」<sup>43)</sup>において、糖尿病あるいはCKD合併心不全患者に対する投与は、推奨クラスI（エビデンスレベルA）である（なお、CKD合併心不全患者に対するSGLT2阻害薬としてはダパグリフロジンあるいはエンパグリフロジンとの記載あり）。

SGLT2阻害薬は投与初期のinitial dipといわれるGFR低下がみられることが多いが、過度の低下があった際には中止も含めた検討が必要となる。

#### b) 非ステロイド性MRA

非ステロイド性MRAであるフィネレノンについて、FIGARO-DKD<sup>44)</sup>とFIDELIO-DKD<sup>45)</sup>において、心血管複合エンドポイントならびに腎複合エンドポイントの発現リスクが有意に低下していることも明らかとなっている。

高カリウム血症について十分配慮しながらの投与が必要である。

#### c) GLP-1受容体作動薬

2型糖尿病患者に対するGLP-1受容体作動薬投与により、腎症の進展を抑制するという研究結果が報告されている。

FLOW試験<sup>46)</sup>では、腎アウトカムが主要評価項目であったが、セマグルチドはプラセボと比較して主要腎疾患イベントの発生が少なく、腎特異的イベントや心血管死・心筋梗塞・脳卒中の複合エンドポイント、全死因死亡のリスクを低減させることが明らかとなった。

GLP-1受容体作動薬は、これまでのASCVD予防について多くのエビデンスがあるが、腎症進展予防効果も踏まえて、高リスク患者に対して使用頻度が高くなっている。

---

## 文献

- 1) Kengne AP et al : Systolic blood pressure, diabetes and the risk of cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. *J Hypertens* 2007;25:1205-13.
- 2) Liu Y et al : Glycemic exposure and blood pressure influencing progression and remission of diabetic retinopathy : a longitudinal cohort study in GoDARTS. *Diabetes Care* 2013;36:3979-84.
- 3) Abe M et al : Intensive blood pressure-lowering treatment to prevent cardiovascular events in patients with diabetes : a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res* 2025;48:2024-33.
- 4) 日本高血圧学会高血圧管理・治療ガイドライン委員会（編）：高血圧管理・治療ガイドライン2025，ライフサ

イエンス出版, 2025.

- 5) Julius S et al: VALUE trial group: Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;**363**:2022-31.
- 6) Costa J et al: Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2006;**332**:1115-24.
- 7) Turner RC et al: Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998;**316**:823-8.
- 8) Sone H et al: Japan Diabetes Complications Study Group: 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* 2011;**96**:3448-56.
- 9) Hayashi T et al: Japan CDM Group: Low HDL cholesterol is associated with the risk of stroke in elderly diabetic individuals: changes in the risk for atherosclerotic diseases at various ages. *Diabetes Care* 2009;**32**:1221-3.
- 10) Kaze AD et al: Metabolic dyslipidemia and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes mellitus: findings from the Look AHEAD study. *J Am Heart Assoc* 2021;**10**:e016947.
- 11) Sacks FM 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* 2014;**129**:999-1008.
- 12) Toth PP et al: The impact of serum lipids on risk for microangiopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2012;**11**:109.
- 13) Heilbronn LK et al: Effect of energy restriction, weight loss, and diet composition on plasma lipids and glucose in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;**22**:889-95.
- 14) Colhoun HM et al: CARDS investigators: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;**364**:685-96.
- 15) Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators: Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;**371**:117-25.
- 16) Collins R et al: Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;**361**:2005-16.
- 17) Cannon CP et al: IMPROVE-IT Investigators: Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;**372**:2387-97.
- 18) Nissen SE et al: Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 2023;**388**:1353-64.
- 19) Ray KK et al: Efficacy and safety of bempedoic acid among patients with and without diabetes: prespecified analysis of the CLEAR Outcomes randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024;**12**:19-28.
- 20) Masson W et al: Effect of bempedoic acid on new onset or worsening diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;**168**:108369.
- 21) Sabatine MS 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* 2017;**5**:941-50.
- 22) Keech A et al: FIELD study investigators: Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;**366**:1849-61.
- 23) Allemann S 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* 2006;**22**:617-23.
- 24) Das Pradhan A et al: PROMINENT Investigators: Triglyceride lowering with pemafibrate to reduce cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2022;**387**:1923-34.
- 25) Nicholls SJ et al: The role of adipose tissue in cardiovascular health and disease. *Nat Rev Cardiol* 2019;**16**:113-30.
- 26) Ascend Study Collaborative Group: Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes. *JAMA* 2008;**300**:2134-41.
- 27) Saito Y et al: Low dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Circulation* 2017;**135**:659-70.
- 28) Ikeda Y 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* 2014;**312**:2510-20.
- 29) Uchiyama S et al: JPPP Study Group: Aspirin for stroke prevention in elderly patients with vascular risk factors: Japanese Primary Prevention Project. *Stroke* 2016;**47**:1605-11.

- 30) Briel M et al : Aspirin for preventing cardiovascular events in patients with diabetes : a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med* 2011;**26**:1336-44.
- 31) Angiolillo DJ et al : Impaired responsiveness to the platelet P2Y12 receptor antagonist clopidogrel in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:1005-14.
- 32) Gurbel PA et al : The effect of prasugrel versus clopidogrel on platelet reactivity in patients with type 2 diabetes mellitus and stable coronary artery disease. *Circulation* 2008;**118**:1626-36.
- 33) 日本循環器学会 : 2020年JCSガイドラインフォーカスアップデート版冠動脈疾患患者における抗血栓療法. [https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/04/JCS2020\\_Kimura\\_Nakamura.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/04/JCS2020_Kimura_Nakamura.pdf) [2025年9月1日閲覧]
- 34) Yancy CW et al : 2023 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2023;**148**:1606-35.
- 35) Go AS et al : Chronic kidney disease and the risks of cardiovascular disease and mortality in type 2 diabetes. *Nat Rev Cardiol* 2009;**6**:301-11.
- 36) Yokoyama H et al : Cardiovascular and renal events in patients with type 2 diabetes and nonalbuminuric diabetic kidney disease : a multicenter, prospective cohort study (JDDM 54). *Diabetes Care* 2020;**43**:1102-10.
- 37) 日本腎臓学会 (編) : CKD診療ガイド2024, 東京医学社, 2024.
- 38) Marx N et al : 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 2023;**44**:4043-140.
- 39) KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International* 2024;**105** (Suppl 4S) : S117-314.
- 40) Perkovic V et al : Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;**380**:2295-306.
- 41) Wheeler DC et al : Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023;**388**:117-27.
- 42) Heerspink HJL et al : Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;**383**:1436-46.
- 43) 日本循環器学会 : 2025年改訂版心不全診療ガイドライン. [https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2025/03/JCS2025\\_Kato.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2025/03/JCS2025_Kato.pdf) [2025年9月1日閲覧]
- 44) Pitt B et al : Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;**385**:2252-63.
- 45) Bakris GL et al : Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;**383**:2219-29.
- 46) Gerstein HC et al : Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2024;**391**:109-21.

## 1-2 薬物療法

## B 糖尿病治療薬

本項では、介入による大血管障害に対する有効性の評価指標として、心血管死・脳卒中・心筋梗塞からなる複合ハードエンドポイント（以下、心血管イベントと表記する）に対する治療効果の観点を中心に、血糖の低下と心血管イベントの発症低下との関連についてまとめたうえで、糖尿病治療薬の各クラスにおける特徴について述べる。なお、本項の大部分の記載は大規模臨床試験の結果に基づいており、対象患者は個々の臨床試験により異なるものの、一般にはASCVDの既往を有する、もしくは複数のリスク因子を有する2型糖尿病患者が対象となっていることから、本項での「心血管疾患高リスクの2型糖尿病患者」とはそのような患者像を想定している。また、個々の薬剤の用法・用量や安全性に関する情報は本項では割愛されているため、各添付文書等を適宜参照されたい。

## 1 血糖の低下と心血管イベント

血糖（HbA1c）の低下により細小血管障害の発症抑制が明確に示されている一方、血糖（HbA1c）の低下と大血管障害（心血管イベント）の発症低下との関連について、従来統一した見解は得られていなかった<sup>1-6)</sup>。そのなかで、厳格な血糖コントロールの影響は、介入試験終了から後年に心血管イベントを抑制する“metabolic memory”あるいは“legacy effect”として知られてきたが<sup>2,7,8)</sup>、その後の長期追跡研究においてはその効果の存在について一部相反する報告があり、議論が続いている<sup>9-12)</sup>。一方、糖尿病治療薬を用いたRCTの近年のメタ解析においては、HbA1cの低下が心血管イベントの抑制に有意に関連することが示されている<sup>13-15)</sup>。

## 2 血糖降下薬の各クラスにおける特徴

心血管イベントの発症および再発予防を見据えた糖尿病治療薬の選択は、年齢や糖尿病罹患歴、併存疾患・合併症などの患者背景やCVDリスクを十分に評価すると同時に、糖尿病治療薬の薬理学的特性や心血管系に対する影響および臨床試験の結果（表1～3）を考慮したうえでの薬剤選択が望ましく、このアプローチ法は欧米の関連するガイドラインでのコンセプトと同様である<sup>16,17)</sup>。そのうえで、各クラスの特徴を以下に述べる。

## 1) ビグアナイド薬

ビグアナイド薬（メトホルミン）は、医療経済的な点も考慮され欧米では糖尿病治療における第一選択薬として長年認識されてきた。メトホルミンは用量依存的な血糖降下作用を低コス

**表1 心血管イベントを評価した大規模臨床試験の比較 (α-グルコシダーゼ阻害薬・チアゾリジン薬・DPP-4阻害薬)**

	α-グルコシダーゼ阻害薬		チアゾリジン薬		
	STOP-NIDDM (アカルボース)	ACE (アカルボース)	PROactive (ピオグリタゾン)	IRIS (ピオグリタゾン)	TOSCA-IT (ピオグリタゾン)
比較対象	プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ	SU薬
対象患者数	1,429	6,522	5,238	3,876	3,028
観察期間 (中央値・年)	3.3 (平均)	5.0	2.9 (平均)	4.8	4.8
患者背景	IGT	冠動脈疾患のある IGT	CVD既往のある T2DM	インスリン抵抗性の ある脳梗塞・ TIA患者	メトホルミンで 血糖管理目標 未達成のT2DM
平均年齢	55	64	62	64	62.3
平均BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31	25.4	30.9	—	30.3
CVDの既往 (%)	5	100	100	100	11
心不全の既往 (%)	—	4	—	—	0
平均eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	—	88 (中央値)	—	—	—
UACR (中央値・mg/gCr)	—	—	—	—	—
ベースラインの 平均HbA1c (%)	—	5.9	7.8	5.8	7.68
インスリン投与 (%)	0	0	34	—	0
メトホルミン投与 (%)	0	0	62	—	100
スタチン投与 (%)	—	93	45	82	52
RAAS阻害薬投与 (%)	—	59	—	55	64
結果 [HR (95%CI)]					
主要心血管イベント (MACE*)	0.51 [0.28-0.95]	0.95 [0.81-1.19]	0.84 [0.72-0.98]	0.76 [0.62-0.93]	0.96 [0.74-1.26]
心血管死	0.55 [0.05-6.11]	0.89 [0.71-1.11]	—	—	2.24 [0.69-7.28]
心筋梗塞	0.09 [0.01-0.72]	1.12 [0.87-1.46]	0.83 [0.65-1.06]	0.75 [0.52-1.07]*3	0.87 [0.48-1.55]
脳梗塞	0.56 [0.10-3.07]	0.97 [0.70-1.33]	0.81 [0.61-1.07]	0.82 [0.61-1.10]	0.79 [0.41-1.53]
全死亡	—	0.98 [0.81-1.19]	0.96 [0.78-1.18]	0.93 [0.73-1.17]	1.10 [0.75-1.61]
心不全入院	—	0.89 [0.63-1.24]	1.41 [1.10-1.80]*4	—*5	—*6
複合腎イベント	—	0.81 [0.54-1.23]	—	—	—

\*1: 臨床試験により定義が異なる。

STOP-NIDDM: 冠動脈疾患・心血管死・心不全・脳卒中・PADの複合イベント

IRIS: 脳卒中もしくは心筋梗塞の複合イベント

TOSCA-IT: 3-point MACEと緊急冠血行再建の複合イベント

その他の試験: 3-point MACE

\*2: 片側検定の上限值。

\*3: 急性冠症候群として不安定狭心症を含む。

\*4: 心不全入院を含む「serious heart failure」。

\*5: 心不全入院を含む「serious heart failure」: 2.6% (ピオグリタゾン) vs. 2.2% (プラセボ), p = 0.35。

\*6: 入院を問わない心不全イベント: 1% (ピオグリタゾン) vs. 1% (SU薬), p = 0.22。

T2DM: type 2 diabetes, TIA: transient ischemic attack, UACR urine albumin-to-creatinine ratio, RAAS: renin angiotensin aldosterone system, HR: hazard ratio, CI: confidence interval, MACE: major adverse cardiovascular events, SU: sulfonylurea

	DPP-4阻害薬				
	SAVOR-TIMI 53 (サキサグリブチン)	EXAMINE (アログリブチン)	TECOS (シタグリブチン)	CARMELINA (リナグリブチン)	CAROLINA (リナグリブチン)
	プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ	グリメピリド
	16,492	5,380	14,671	6,979	6,033
	2.1	1.5	3.0	2.2	6.3
	CVD 高リスクT2DM	急性冠症候群で 入院したT2DM	CVD 高リスクT2DM	CVD高リスク CKD合併T2DM	CVD 高リスクT2DM
	65	61 (中央値)	66	66	64
	31.2	28.7 (中央値)	30.2	31.4	30.1
	79	100	100	57	42
	13	28	18	27	5
	73 (mL/min)	71 (中央値)	75	55	76.8
	1.9 (mg/mmol)	—	10.6	162	9.7
	8.0	8.0	7.2	7.9	7.2
	41	30	23	58	0
	70	66	82	55	84
	78	90	80	72	65
	82	82	79	81	76
	1.00 [0.89-1.12]	0.96 [1.16]*2	0.99 [0.89-1.11]	1.02 [0.89-1.17]	0.98 [0.84-1.14]
	1.03 [0.87-1.22]	0.85 [0.66-1.10]	1.03 [0.89-1.19]	0.96 [0.81-1.14]	1.00 [0.81-1.24]
	0.95 [0.80-1.12]	1.08 [0.88-1.33]	0.95 [0.81-1.11]	1.12 [0.90-1.40]	1.01 [0.80-1.28]
	1.11 [0.88-1.39]	0.91 [0.55-1.50]	0.97 [0.79-1.19]	0.91 [0.67-1.23]	0.87 [0.66-1.15]
	1.11 [0.96-1.27]	0.88 [0.71-1.09]	1.01 [0.90-1.14]	0.98 [0.84-1.13]	0.91 [0.78-1.06]
	1.27 [1.07-1.51]	1.07 [0.79-1.46]	1.00 [0.83-1.20]	0.90 [0.74-1.08]	1.21 [0.92-1.59]
	1.08 [0.88-1.32]	—	—	0.98 [0.82-1.18]	—

**表2 心血管イベントを評価した大規模臨床試験の比較  
(GLP-1 受容体作動薬・GIP/GLP-1 受容体作動薬)**

	GLP-1 受容体作動薬					
	1日1回投与					週1回投与
	ELIXA (リキシセナチド)	LEADER (リラグルチド)	FREEDOM-CVO (Exenatide <sup>*1</sup> )	PIONEER 6 (経口セマグルチド)	SOUL (経口セマグルチド)	SUSTAIN-6 (セマグルチド)
投与量	10 or 20 $\mu$ g	1.8mg	60 $\mu$ g	14 mg	14mg	0.5 or 1 mg
比較対象	プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ
対象患者数	6,068	9,340	4,156	3,183	9,650	3,297
観察期間 (中央値・年)	2.1	3.8	1.3	1.3	4.1	2.1
患者背景	急性冠症候群で入院したT2DM	CVD 高リスクT2DM	CVD 高リスクT2DM	CVD 高リスクT2DM	CVDの既往 CKD合併T2DM	CVD 高リスクT2DM
平均年齢	60	64	63 (中央値)	66	66	65
平均BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30.1	32.5	32 (中央値)	32.3	31.1	32.8
CVDの既往 (%)	100	81	76	85	冠動脈疾患71 脳卒中15	83
心不全の既往 (%)	22	14	16	12	23	24
平均eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	76.0	80.0	79.5	74.0	73.8	76.1
UACR (中央値・mg/gCr)	149.8	228.2	112.4	—	—	38.6
ベースラインの平均HbA1c (%)	7.7	8.7	8.0 (中央値)	8.2	8.0	8.7
インスリン投与 (%)	39	45	35	61	51	58
メトホルミン投与 (%)	66	76	85	77	76	73
スタチン投与 (%)	93	72	67	—	—	73
RAAS阻害薬投与 <sup>*2</sup> (%)	85	83	76	—	80	84
結果 [HR (95%CI)]						
主要心血管イベント (MACE)	1.02 [0.89-1.17] <sup>*3</sup>	0.87 [0.78-0.97]	1.24 [0.90-1.70]	0.79 [0.57-1.11]	0.86 [0.77-0.96]	0.74 [0.58-0.95]
心血管死	0.98 [0.78-1.22]	0.78 [0.66-0.93]	1.22 [0.70-2.12]	0.49 [0.27-0.92]	0.93 [0.80-1.09]	0.98 [0.65-1.48]
心筋梗塞	1.03 [0.87-1.22]	0.86 [0.73-1.00]	1.33 [0.82-2.17]	1.18 [0.73-1.90]	0.74 [0.61-0.89]	0.74 [0.51-1.08]
脳梗塞	1.12 [0.79-1.58]	0.86 [0.71-1.06]	1.00 [0.56-1.79]	0.74 [0.35-1.57]	0.88 [0.70-1.11]	0.61 [0.38-0.99]
全死亡	0.94 [0.78-1.13]	0.85 [0.74-0.97]	1.20 [0.79-1.81]	0.51 [0.31-0.84]	0.91 [0.80-1.02]	1.05 [0.74-1.50]
心不全入院	0.96 [0.75-1.23]	0.87 [0.73-1.05]	0.95 [0.48-1.88]	0.86 [0.48-1.55]	0.86 [0.69-1.08] <sup>*4</sup>	1.11 [0.77-1.61]
複合腎イベント <sup>*5</sup>	0.44 [0.11-1.73]	0.86 [0.07-1.05]	—	—	0.86 [0.66-1.10]	1.09 [0.75-1.58]

\*1: 2025年7月時点で本邦未承認もしくは販売が終了している薬剤は英語で示す。

\*2: サクビトリル・バルサルタンを含む。

\*3: 不安定狭心症を含む。

\*4: 心不全による緊急受診を含む。

\*5: 腎代替療法の導入, eGFR < 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> の持続, ベースラインから 50% 以上の eGFR 低下, 腎死亡の複合イベント。  
GLP-1RA: glucagon-like peptide-1 receptor agonist, HR: hazard ratio, CI: confidence interval

GLP-1 受容体作動薬						GIP/GLP-1 受容体作動薬
週1回投与						週1回投与
EXSCEL (Exenatide* <sup>1</sup> )	HARMONY (Albiglutide* <sup>1</sup> )	REWIND (デュラグルチド)	AMPLITUDE-O (Epeglenatide* <sup>1</sup> )	SELECT (セマグルチド)	FLOW (セマグルチド)	SURPASS-CVOT (チルゼパチド)
2mg	30 or 50mg	1.5mg	4 or 6mg	2.4mg	1.0mg	15mg
プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ	デュラグルチド
14,752	9,463	9,901	4,076	17,604	3,533	13,299
3.2	1.6	5.4	1.8	3.3	3.4	4.0
CVD 高リスクT2DM	CVD 既往の あるT2DM	CVD 高リスクT2DM	CVDの既往 CKD合併T2DM	CVD 既往の ある肥満患者 (T2DMなし)	CKD 合併T2DM	CVD 既往のある T2DM
62 (中央値)	64	66	65	62	67	64
32.7	32.3	32.3	32.7	33.3	32.0	32.6
73	100	31	90	100	23	100
16	20	9	18	24	19.2	20.3
76.8	79.0	76.9	72.4	82.4	47.0	78.9
23.0	—	16.3	28.3	7.4	576.6	22.0
8.0	8.7	7.3	8.9	5.8	7.8	8.4
46	59	24	63	0	61	49
77	74	81	73	0	—	81
74	84	66	81	88	—	86
80	82	81	80	75	97	—
0.91 [0.83-1.00]	0.78 [0.68-0.90]	0.88 [0.79-0.99]	0.73 [0.58-0.92]	0.80 [0.72-0.90]	0.82 [0.68-0.98]	0.92 [0.83-1.01]
0.88 [0.76-1.02]	0.93 [0.73-1.19]	0.91 [0.78-1.06]	0.72 [0.50-1.03]	0.85 [0.71-1.01]	0.71 [0.56-0.89]	0.89 [0.77-1.02]
0.97 [0.85-1.10]	0.75 [0.61-0.90]	0.96 [0.79-1.15]	0.78 [0.55-1.10]	0.72 [0.61-0.85]	0.80 [0.55-1.15]	0.86 [0.74-1.00]
0.85 [0.70-1.03]	0.86 [0.66-1.14]	0.76 [0.62-0.94]	0.80 [0.48-1.31]	0.93 [0.74-1.15]	1.22 [0.84-1.77]	0.91 [0.76-1.09]
0.86 [0.77-0.97]	0.95 [0.79-1.16]	0.90 [0.80-1.01]	0.78 [0.58-1.06]	0.81 [0.71-0.93]	0.80 [0.67-0.95]	0.84 [0.75-0.94]
0.94 [0.78-1.13]	0.71 [0.53-0.95]	0.93 [0.77-1.12]* <sup>4</sup>	0.61 [0.38-0.98]	0.79 [0.60-1.13]	0.74 [0.58-0.94]	—
0.88 [0.74-1.05]	2.00 [0.37-10.87]	0.61 [0.46-0.80]	0.91 [0.20-4.91]	0.62 [0.33-1.15]	0.79 [0.66-0.94]	—

表3 心血管イベントを評価した大規模臨床試験の比較 (SGLT2阻害薬)

	SGLT2阻害薬					
	CVD高リスクT2DM				心不全	
	EMPA-REG OUTCOME (エンパグリフロジン)	CANVAS Program*1 (カナグリフロジン)	DECLARE-TIMI 58 (ダバグリフロジン)	VERTIS CV (Ertugliflozin*2)	DAPA-HF (ダバグリフロジン)	DELIVER (ダバグリフロジン)
投与量	10 or 25mg	100 or 300mg	10mg	5 or 15mg	10mg	10mg
比較対象	プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ
対象患者数	7,020	10,142	17,160	8,246	4,774	6,263
観察期間 (中央値・年)	3.1	2.4	4.2	3.0	1.5	2.3
患者背景	CVD既往のあるT2DM	CVD高リスクT2DM	CVD高リスクT2DM	CVD既往のあるT2DM	HFrEF (T2DM 45%)	HFpEF (T2DM 50%)
平均年齢	63	63	64	64	66	72
平均BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31	32	32	32	28	30
CVDの既往 (%)	100	66	41	100	56*3	—
心不全の既往 (%)	10	14	10	24	100	100
平均eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	74	77	85	76	66	61
UACR (中央値・mg/gCr)	17.7	12.3	13.1	19.0	—	—
ベースラインの平均HbA1c (%)	8.1	8.2	8.3	8.2	—	—
インスリン投与 (%)	48	50	41	47	—	—
メトホルミン投与 (%)	74	77	82	76	—	—
スタチン投与 (%)	77	75	75*4	82	—	—
RAAS阻害薬投与*5 (%)	81	80	81	81	94	78
結果 [HR (95%CI)]						
主要心血管イベント (MACE)	0.86 [0.74-0.99]	0.86 [0.75-0.97]	0.93 [0.84-1.03]	0.99 [0.88-1.12]	—	—
心血管死	0.62 [0.49-0.77]	0.87 [0.72-1.06]	0.98 [0.82-1.17]	0.92 [0.77-1.10]	0.82 [0.69-0.98]	0.88 [0.74-1.05]
心筋梗塞	0.87 [0.70-1.09]	0.85 [0.69-1.05]	0.89 [0.77-1.01]	1.04 [0.86-1.26]	—	—
脳梗塞	1.18 [0.89-1.56]	0.90 [0.71-1.15]	1.01 [0.84-1.21]	1.00 [0.76-1.32]	—	—
全死亡	0.68 [0.57-0.82]	0.87 [0.74-1.01]	0.93 [0.82-1.04]	0.93 [0.80-1.08]	0.83 [0.71-0.97]	0.94 [0.83-1.07]
心不全入院	0.65 [0.50-0.85]	0.67 [0.52-0.87]	0.73 [0.61-0.88]	0.70 [0.54-0.90]	0.70 [0.59-0.83]	0.77 [0.67-0.89]
複合腎イベント*7	0.51 [0.35-0.76]	0.61 [0.45-0.83]	0.55 [0.39-0.76]	0.76 [0.49-1.19]	0.73 [0.39-1.34]	0.87 [0.54-1.39]

\*1: CANVASとCANVAS-Rのプール解析。

\*2: 2025年7月時点で本邦未承認の薬剤は英語で示す。

\*3: 虚性心疾患による心不全の割合。

\*4: エゼチミブを含む。

\*5: サクビトリル・バルサルタンを含む。

\*6: 心不全による緊急受診を含む。

\*7: 腎代替療法の導入, eGFR < 15mL/min/1.73m<sup>2</sup>の持続, ベースラインから50%以上のeGFR低下, 腎死亡の複合イベント。  
HFrEF: heart failure with reduced ejection fraction, HR: hazard ratio, CI: confidence interval

SGLT2阻害薬						
心不全			CKD			
EMPEROR-Reduced (エンバグリフロジン)	EMPEROR-Preserved (エンバグリフロジン)	SOLOIST-WHF (Sotagliflozin <sup>*2</sup> )	CREDESCENCE (カナグリフロジン)	SCORED (Sotagliflozin <sup>*2</sup> )	DAPA-CKD (ダバグリフロジン)	EMPA-KIDNEY (エンバグリフロジン)
10mg	10mg	200 or 400mg	100mg	200 or 400mg	10mg	10mg
プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ
3,730	5,988	1,222	4,401	10,584	4,304	6,609
1.3	2.2	0.8	2.6	1.3	2.4	2
HFrEF (T2DM 50%)	HFpEF (T2DM 49%)	T2D hospitalized for heart failure	CKD合併T2DM	CKD合併CVD 高リスクT2DM	CKD (T2DM 68%)	CKD (T2DM 46%)
67	72	70	63	69	62	64
28	30	31	31	32 (中央値)	30	30
52 <sup>*3</sup>	35 <sup>*3</sup>	—	50	心筋梗塞20 脳卒中9	37	27
100	100	100	15	31	11	10
62	61	51	56	44	43	37
22.1	21	—	927	74	949	329
—	—	7.2	8.3	8.3 (中央値)	—	—
—	—	35	66	64	—	—
—	—	52	58	55	—	—
—	69	—	69	—	65	—
89	83	91	99	89	98	85
—	—	—	0.80 [0.67-0.95]	0.77 [0.65-0.91]	—	—
0.92 [0.75-1.12]	0.88 [0.73-1.07]	0.84 [0.58-1.22]	0.78 [0.61-1.00]	0.90 [0.73-1.12]	0.81 [0.58-1.12]	0.84 [0.60-1.19]
—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—
0.92 [0.77-1.10]	1.00 [0.87-1.15]	0.82 [0.59-1.14]	0.83 [0.68-1.02]	0.99 [0.83-1.18]	0.69 [0.53-0.88]	0.87 [0.70-1.08]
0.69 [0.59-0.81]	0.71 [0.60-0.83]	0.64 [0.49-0.83] <sup>*6</sup>	0.61 [0.47-0.80]	0.67 [0.55-0.82] <sup>*6</sup>	—	—
0.52 [0.26-1.03]	0.82 [0.53-1.27]	—	0.64 [0.52-0.79]	0.71 [0.46-1.08]	0.57 [0.45-0.73]	0.55 [0.44-0.71]

トで得ることができ、とくにインスリン抵抗性が想定される肥満を伴う2型糖尿病患者に適すると考えられるが、日本人においては非肥満症例においても肥満症例と同程度のHbA1c低下作用を示すことから<sup>18)</sup>、本邦における2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズムにおいては肥満の有無にかかわらずその使用が推奨されている<sup>19)</sup>。そのなかで、肥満例において、心血管イベントの抑制効果が示されているが<sup>20)</sup>、これらの結果は糖尿病の病態やメトホルミンの投与量などが本邦とは異なる欧米で実施された試験である点に留意する必要がある。

近年の糖尿病治療薬を用いた心血管アウトカム試験では、CVD高リスクの2型糖尿病患者におけるメトホルミンへの上乗せ治療効果が検証されており、新規糖尿病治療薬と比べたメトホルミン単独での心血管イベントの抑制効果は不明である。過去の臨床試験のなかからメトホルミンとプラセボ（または非薬物療法）のそれぞれのサブ集団を抽出し実施されたメタ解析では、脳卒中を除いたアウトカム（総死亡、心血管死、心筋梗塞、PAD）の発症を抑制する傾向にはあったものの、プラセボと比べて有意な抑制効果は認められなかった<sup>21)</sup>。

## 2) $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬

$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬による食後高血糖の是正は、IGT患者（主にCVDの一次予防群）において、心筋梗塞などの大血管障害の予防に有用である。一方、2型糖尿病に対する心血管イベント抑制・生命予後改善<sup>22,23)</sup>や、CVDの二次予防群における有用性、クラスエフェクトの有無などに関するエビデンスは確立しておらず、近年の新たなエビデンスに乏しいのが現状である。

## 3) チアゾリジン薬

ピオグリタゾン<sup>24)</sup>はCVD高リスクのインスリン抵抗性が強い糖代謝異常者における心血管イベントの予防に一定のエビデンスを有する<sup>24)</sup>。さらに、動脈硬化のサロゲート指標である冠動脈プラークや頸動脈内中膜複合体厚（IMT）などに対してSU薬と比べて有意な退縮/進展抑制効果が示されており<sup>25,26)</sup>、抗動脈硬化作用を有する糖尿病治療薬と考えられるが、近年の新たなエビデンスに乏しく、また、処方の際には心不全の増悪リスクに注意が必要であり、ステージC以降の症候性心不全に対して禁忌である。

## 4) DPP-4阻害薬

CVD高リスクの2型糖尿病患者においてDPP-4阻害薬が心血管イベントを直接抑制する効果は否定されているが、安全性は示されていることから<sup>27-31)</sup>、一次予防群に対する早期からの本剤の治療介入による血糖コントロールを通じて、長期的な心血管イベントの発症予防に有効である可能性がある。

## 5) GLP-1受容体作動薬

CVD高リスクを対象にこれまで実施された心血管腎アウトカム試験（EXSCEL、LEADER、REWIND、ELIXA、Harmony Outcomes、FLOW、AMPLITUDE-O、SUSTAIN-6、FREEDOM-CVO、PIONEER-6）のメタ解析において<sup>32)</sup>、GLP-1受容体作動薬は複合心血

管イベント（心血管死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中）の発症リスクを13%，心血管死を14%，非致死性心筋梗塞を10%，非致死性脳卒中を13%それぞれ有意に抑制し，複合心血管イベントに対する効果はCVDの既往を有する患者において大きい傾向であった。

これまでのGLP-1受容体作動薬の心血管アウトカム試験では，注射剤のみが用いられ，その薬剤特性（短時間作用型 vs. 長時間作用型，1日1回 vs. 週1回など）の差異に留意が必要であった。2025年に報告された経口セマグルチドを用いたSOUL試験では<sup>33)</sup>，経口セマグルチドは，CVD高リスクの2型糖尿病患者の複合心血管イベントの発症リスクを14%，非致死性心筋梗塞を26%有意に抑制すると同時に，急性または慢性下肢虚血による入院のリスクを29%有意に抑制したが，非致死性脳卒中に対しては明らかな発症予防効果を認めなかった。SOUL試験を含めたメタ解析では<sup>34)</sup>，各心血管アウトカムに対して前述のメタ解析<sup>35)</sup>とほぼ同様の効果が認められたと同時に，心血管イベントリスクの抑制効果は投与経路（皮下注射 vs. 経口）による差異はないことが示された。

以上より，GLP-1受容体作動薬は，CVD高リスク（とくにCVDの既往を有する）の2型糖尿病患者において，ASCVDを含む心血管イベントの発症抑制に有用と考えられる。

## 6) GIP/GLP-1受容体作動薬

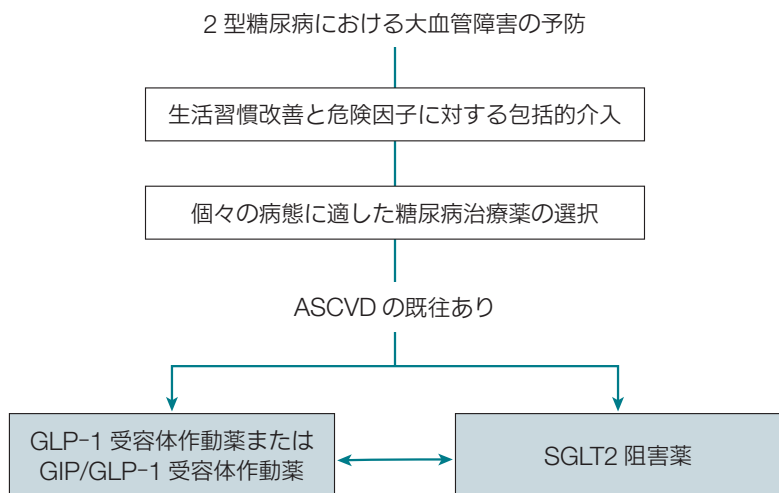
ASCVDを含む心血管イベントの発症抑制に有用であることが示されているGLP-1受容体作動薬デュラグルチドとの非劣性を検証する心血管アウトカム試験（SURPASS-CVOT）において，チルゼパチドは複合心血管イベント（心血管死，心筋梗塞，脳卒中）に対して非劣性を示した<sup>35)</sup>。

## 7) SGLT2阻害薬

CVD高リスクの2型糖尿病を対象にこれまで実施された心血管腎アウトカム試験（EMPA-REG OUTCOME, CANVAS program, DECLARE-TIMI 58, CREDENCE, VERTIS CV）のメタ解析において<sup>36)</sup>，SGLT2阻害薬は複合心血管イベント（心血管死，心筋梗塞，脳卒中）の発症リスクを10%，心血管死を15%，心筋梗塞を9%それぞれ有意に抑制し，それらの効果はASCVDの既往を有する患者において大きい傾向であった。その一方で，脳卒中に対しては，明らかな発症予防効果を認めなかった。以上より，SGLT2阻害薬はCVD高リスク（とくにASCVDの既往を有する）2型糖尿病患者において，脳卒中を除く心血管イベントの予防に有用と考えられる。

# 3 糖尿病治療薬の選択にあたって

一般に，2型糖尿病患者に対して糖尿病治療薬を投与する際には，特定の薬剤に限定することなく，個々の患者の病態に適した薬剤を用いると同時に，低血糖のリスクなども十分に考慮する必要がある<sup>19)</sup>。併せて，上記の臨床試験などの結果から，とくにASCVDの既往を有する2型糖尿病患者において，GLP-1受容体作動薬またはGIP/GLP-1受容体作動薬，および



**図1 2型糖尿病における大血管障害の予防へ向けた糖尿病治療薬の選択**

ASCVDの既往をもつ2型糖尿病におけるGLP-1受容体作動薬またはGIP/GLP-1受容体作動薬、およびSGLT2阻害薬の選択に際しては、各薬剤の臨床試験での心血管アウトカム試験の結果および糖代謝や体重への影響に加え、各薬剤の剤形および投与方法などの適否を個別に考慮する。

SGLT2阻害薬は心血管イベントの抑制が期待される(図1)。そのうえで、血糖や体重に対する影響の違いや、各薬剤の剤形および投与方法などの適否を個別に考慮した薬剤選択が望ましい。

欧米のガイドラインにおいて<sup>16,17)</sup>、両薬剤の推奨は並列の記載であるが、治療効果に対する人種差をみた報告では<sup>37-39)</sup>、白人と比べてアジア人のほうがGLP-1受容体作動薬による心血管イベントの抑制は大きかった一方で、SGLT2阻害薬による心血管イベントの抑制に明確な人種差は認められなかった。GLP-1受容体作動薬による脳卒中の発症抑制効果を踏まえると、少なくとも日本人を含むアジア人におけるCVD高リスクの2型糖尿病患者においては、ASCVDの発症抑制にGLP-1受容体作動薬の有用性が大きい可能性がある。また、両薬剤の作用機序は大きく異なるため、両者の併用は心血管イベントの抑制効果を高める可能性もあるが<sup>40)</sup>、それを支持する明確なエビデンスには乏しいのが現状である。

両薬剤(GLP-1受容体作動薬およびSGLT2阻害薬)ともに、高齢者やフレイルを合併した症例に対する有効性・安全性のエビデンスは一部あるものの<sup>41-44)</sup>、個人差が大きい高齢者の特性も考慮し、適応について個別かつ慎重な検討が必要である。また、SGLT2阻害薬の心血管イベントに対する有効性は、非肥満[肥満指数(body mass index : BMI) < 25.0 kg/m<sup>2</sup>]の2型糖尿病患者において減弱する可能性が本邦から報告されている<sup>45)</sup>。さらに、CVDリスクの低い2型糖尿病患者に対して各薬剤が心血管イベントの抑制に有効であるかどうかは十分検証されていない。

## 4 まとめ

以上より、ASCVDの既往を有する2型糖尿病患者に対して、心血管イベントの抑制には、GLP-1受容体阻害薬またはGIP/GLP-1受容体作動薬、およびSGLT2阻害薬が有用であると考えられる。そのうえで、両薬剤による心血管イベントの発症予防効果について、長期的な効果の検証や、より至適な対象患者の特定など、本邦でのさらなるエビデンス蓄積が必要である。

### 文献

- 1) Sardar P et al : Effect of intensive versus standard blood glucose control in patients with type 2 diabetes mellitus in different regions of the world : systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001577.
- 2) Gerstein HC et al : Effects of intensive glycaemic control on ischaemic heart disease : analysis of data from the randomised, controlled ACCORD trial. *Lancet* 2014;384:1936-41.
- 3) Hemmingsen B et al : Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes : systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2011;343:d6898.
- 4) Boussageon R 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* 2011;343:d4169.
- 5) Turnbull FM et al : Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288-98.
- 6) Ray KK et al : Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus : a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765-72.
- 7) Holman RR et al : 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
- 8) Hayward RA et al : Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;372:2197-206.
- 9) Zoungas S et al : Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014;371:1392-406.
- 10) ACCORD Study Group : Nine-year effects of 3.7 years of intensive glycemic control on cardiovascular outcomes. *Diabetes Care* 2016;39:701-8.
- 11) Reaven PD et al : Intensive glucose control in patients with type 2 diabetes : 15-year follow-up. *N Engl J Med* 2019;380:2215-24.
- 12) Adler AI et al : Post-trial monitoring of a randomised controlled trial of intensive glycaemic control in type 2 diabetes extended from 10 years to 24 years (UKPDS 91). *Lancet* 2024;404:145-55.
- 13) Huang CJ et al : Revisiting 'intensive' blood glucose control : a causal directed acyclic graph-guided systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2022;24:2341-52.
- 14) Hasebe M et al : Efficacy of antihyperglycemic therapies on cardiovascular and heart failure outcomes : an updated meta-analysis and meta-regression analysis of 35 randomized cardiovascular outcome trials. *Cardiovasc Diabetol* 2023;22:62.
- 15) Kunutsor SK et al : Glycaemic control and macrovascular and microvascular outcomes : a systematic review and meta-analysis of trials investigating intensive glucose-lowering strategies in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2024;26:2069-81.
- 16) Marx N et al : 2023 ESC Guidelines for the Management of Cardiovascular Disease in Patients with Diabetes. *Eur Heart J* 2023;44:4043-140.
- 17) American Diabetes Association Professional Practice Committee : 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment : Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care* 2025;48 (Suppl 1):S181-206.
- 18) Odawara M et al : Longterm treatment study of global standard dose metformin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Int* 2017;8:286-95.
- 19) 日本糖尿病学会（編）：2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム（第2版）。*糖尿病* 2023;66:715-33.
- 20) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
- 21) Griffin SJ et al : Impact of metformin on cardiovascular disease : a meta-analysis of randomised trials

- among people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2017;**60**:1620-9.
- 22) van de Laar FA et al : Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes : results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2005;**28**:154-63.
  - 23) Hanefeld M et al : Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients : meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004;**25**:10-6.
  - 24) Nesti L et al : Rethinking pioglitazone as a cardioprotective agent : a new perspective on an overlooked drug. *Cardiovasc Diabetol* 2021;**20**:109.
  - 25) Mazzone T et al : Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes : a randomized trial. *JAMA* 2006;**296**:2572-81.
  - 26) Nissen SE et al : Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes : the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 2008;**299**:1561-73.
  - 27) White WB et al : Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;**369**:1327-35.
  - 28) Scirica BM et al : Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;**369**:1317-26.
  - 29) Green JB et al : Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;**373**:232-42.
  - 30) Rosenstock J 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* 2019;**321**:69-79.
  - 31) Rosenstock J et al : Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes : the CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;**322**:1155-66.
  - 32) Badve SV et al : Effects of GLP-1 receptor agonists on kidney and cardiovascular disease outcomes : a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2025;**13**:15-28.
  - 33) McGuire DK et al : Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in high-risk type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2025;**392**:2001-12.
  - 34) Lee MMY et al : Cardiovascular and kidney outcomes and mortality with long-acting injectable and oral glucagon-like peptide 1 receptor agonists in individuals with type 2 diabetes : a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Diabetes Care* 2025;**48**:846-59.
  - 35) Nicholls SJ et al : Cardiovascular outcomes with tirzepatide versus dulaglutide in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2025;**393**:2409-20.
  - 36) McGuire DK et al : Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes : a meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021;**6**:148-58.
  - 37) Lee MMY 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* 2021;**44**:1236-41.
  - 38) Lee MMY et al : Comparative efficacy of glucagon-like peptide 1 receptor agonists for cardiovascular outcomes in Asian versus white populations : systematic review and meta-analysis of randomized trials of populations with or without type 2 diabetes and/or overweight or obesity. *Diabetes Care* 2025;**48**:489-93.
  - 39) Kani R et al : Racial and regional differences in efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiorenal outcomes : a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2025;**426**:133079.
  - 40) Neuen BL et al : Estimated lifetime cardiovascular, kidney, and mortality benefits of combination treatment with SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, and nonsteroidal MRA compared with conventional care in patients with type 2 diabetes and albuminuria. *Circulation* 2024;**149**:450-62.
  - 41) Lin DS et al : The efficacy and safety of novel classes of glucose-lowering drugs for cardiovascular outcomes : a network meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetologia* 2021;**64**:2676-86.
  - 42) Karagiannis T 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* 2021;**174**:108737.
  - 43) Yabe D et al : Efficacy and safety of the sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor empagliflozin in elderly Japanese adults ( $\geq 65$  years) with type 2 diabetes : a randomized, double-blind, placebo-controlled, 52-week clinical trial (EMPA-ELDERLY). *Diabetes Obes Metab* 2023;**25**:3538-48.
  - 44) Kutz A et al : Comparative cardiovascular effectiveness and safety of SGLT-2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, and DPP-4 inhibitors according to frailty in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2023;**46**:2004-14.
  - 45) Mori Y et al : Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and cardiovascular events among patients with type 2 diabetes and low-to-normal body mass index : a nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2024;**23**:372.

## 1-3 糖尿病患者における冠血行再建術

糖尿病・糖代謝異常の患者では、冠動脈は多枝病変、びまん性、慢性閉塞病変などの重症病変が多い。また、脳血管障害やPAD、CKDを含めた生活習慣病の合併頻度も高い。低心機能患者もあり、冠血行再建術について特別な配慮が必要である。冠血行再建術としてどのような治療法を選択するかということも含めて慎重な判断が必要である。

### 1 糖尿病と虚血性心疾患

糖尿病・耐糖能障害は虚血性心疾患の予後ときわめて強い関連がある。北欧フィンランドで行われたFINNISH研究18年の経過をみた結果として、糖尿病は心筋梗塞の既往と同等の冠動脈関連死のリスク因子であることが知られている。加えて糖尿病と心筋梗塞の既往の両方があると、イベントは約2倍にもなることが報告された<sup>1)</sup>。糖代謝として考えると、耐糖能障害といわれる時点から大血管障害発症のリスクが高まることが本邦の研究からも報告されている<sup>2)</sup>。糖尿病の前段階から、高血糖を是正すること、また高インスリン血症に目を向けることの重要性が示唆されるものである。

日本心血管インターベンション治療学会(CVIT)が行っているPCIレジストリーであるJ-PCIによれば<sup>3)</sup>、2023年に行ったPCI施行患者の47%強が糖尿病であった。この10年でみても、その割合は少しずつではあるが増加傾向にある。耐糖能障害を含めると糖代謝異常患者は相当数に上ると考えられる。

本邦で行われた冠血行再建術に関連した糖尿病・非糖尿病の比較試験は多くはなく、しかも最近のデータはきわめて少ないが、PCI後<sup>4)</sup>でもCABG後<sup>5)</sup>でも、糖尿病患者では非糖尿病患者よりも有意に予後が悪いとされる。

### 2 慢性冠症候群における冠血行再建術

本ステートメントの初版刊行後に、慢性冠症候群に対して、冠血行再建術を至適薬物治療(optimal medical therapy: OMT)と比較するさまざまな検討が発表された。これらは、糖尿病患者のみを対象とした試験ではないが、冠血行再建術に関して、近年の動向に大きな影響を与えている点でとくに重要であるISCHEMIA試験とREVIVED-BCIS2研究についてまず概説する。なお、OMTとは、適度な運動、食生活の見直し、適正体重を維持し、禁煙などの永続的な生活習慣の是正に加え、血圧、脂質などにおいてガイドラインの目標値達成を目指す、薬物療法を含めた内科的治療を指すように変化している。

## 1) ISCHEMIA試験<sup>6)</sup>

負荷試験によって中等度以上の虚血を有する（心筋シンチグラフィでリスクエリアが10%以上相当と考えられる）慢性冠症候群患者5,179名が登録，年齢中央値64歳の多施設共同ランダム化試験であり，冠血行再建を早期に施行する群（早期侵襲治療群）と保存治療群が比較された（糖尿病は早期侵襲治療群41.4%，保存治療群42.2%）。ISCHEMIA試験は，冠血行再建群としてPCIのみならずCABGも含めての検討（約3/4がPCI，1/4がCABG）であった。心筋虚血証明後，早期侵襲治療（1ヵ月以内の冠動脈造影に続き，3ヵ月以内にPCIあるいはCABGによる冠血行再建を実施）群と，外来での保存治療戦略に割り当てられた群が比較された。中央値3.2年の追跡期間で，主要評価項目（心血管死，心筋梗塞，不安定狭心症による入院，心不全，心肺停止）について，早期侵襲治療群の調整後HRは0.93（95%CI 0.80-1.08， $p=0.34$ ）であり，保存治療群との間に有意な差はないという衝撃的な結果であった。その後，中央値5.7年の解析を行ったISCHEMIA-EXTEND<sup>7)</sup>が発表された。3.2年の追跡期間を2.5年延長した中央値5.7年の解析である。その結果は，557例が死亡（心血管死343例，非心血管死192例，分類不能の死亡22例）し，そのうち268例は延長追跡期間中に死亡していた。7年全死因死亡率には統計学的な差は認めなかった（早期侵襲治療群12.7%，保存治療群13.4%，調整HR 1.00，95%CI 0.85-1.18）が，心血管死の7年死亡率をみたら早期侵襲治療群は保存治療群より低い（6.4% vs. 8.6%，調整HR 0.78，95%CI 0.63-0.96）ことが明らかとなった。一方，早期侵襲治療群では，7年の非心血管死亡率が高かった（5.6% vs. 4.4%，同1.44，1.08-1.91）。

## 2) REVIVED-BCIS2試験<sup>8)</sup>

700例の重度虚血性左室収縮機能不全患者（LVEF 35%以下）で，心筋生存能がある者を対象に，PCI+OMT群（PCI群）とOMT単独群（OMT群）に割り付け，主要複合評価項目は全死因死亡または心不全による入院として検討した（糖尿病はPCI群39%，OMT群43%）。

追跡期間中央値41ヵ月での主要複合評価項目発生率は，PCI群が37.2%，OMT群が38.0%であった（HR 0.99，95%CI 0.78-1.27， $p=0.96$ ）。そして，6ヵ月および12ヵ月時点のLVEFについては両群同等であり，PCIによる左室機能改善効果がみられなかった。生活の質スコアについて，6ヵ月および12ヵ月でPCI群のほうが良好であったが，この差は24ヵ月時点には縮小した。

これらの結果から，慢性冠症候群には冠血行再建術の必要性がないという誤解が生じている。しかしながら，左主幹部病変の高度狭窄や，多枝病変で虚血領域が大きい場合には予後改善のためには冠血行再建が必要であり，加えてOMTで症状の改善がない場合には冠血行再建が必要であることに変わりはない。

### 3 糖尿病患者における冠血行再建術：PCI vs. CABG

現在、冠血行再建術としてPCIが非常に多く行われており、デバイスの進歩とともにPCIの成績が向上しているのは確かである。一方、上述のように糖尿病患者では多枝病変が多く、左主幹部病変がみられることも多い。こういった病変をもつ患者に対して、短期的にPCIの治療成績は良好ではあるが、長期的には不十分な成績であることも否めない。これまでの多くの研究において、糖尿病患者における冠血行再建術ではCABGの長期予後がPCIより優れていることが示されている。

PCIは冠動脈病変部の局所治療であり、それ以外の病変進行を予防することができない一方、CABGでは通常冠動脈の遠位部にバイパスをつなぐため、そのバイパスが長期的に開存していれば、手術後に標的冠動脈の近位部の狭窄が進行あるいは閉塞した場合でもその冠動脈支配領域に心筋虚血が進行しにくい。ただし、CABGでは手術成功について術者の技量に影響されることが多く、また周術期の合併症が予後悪化に関与する。

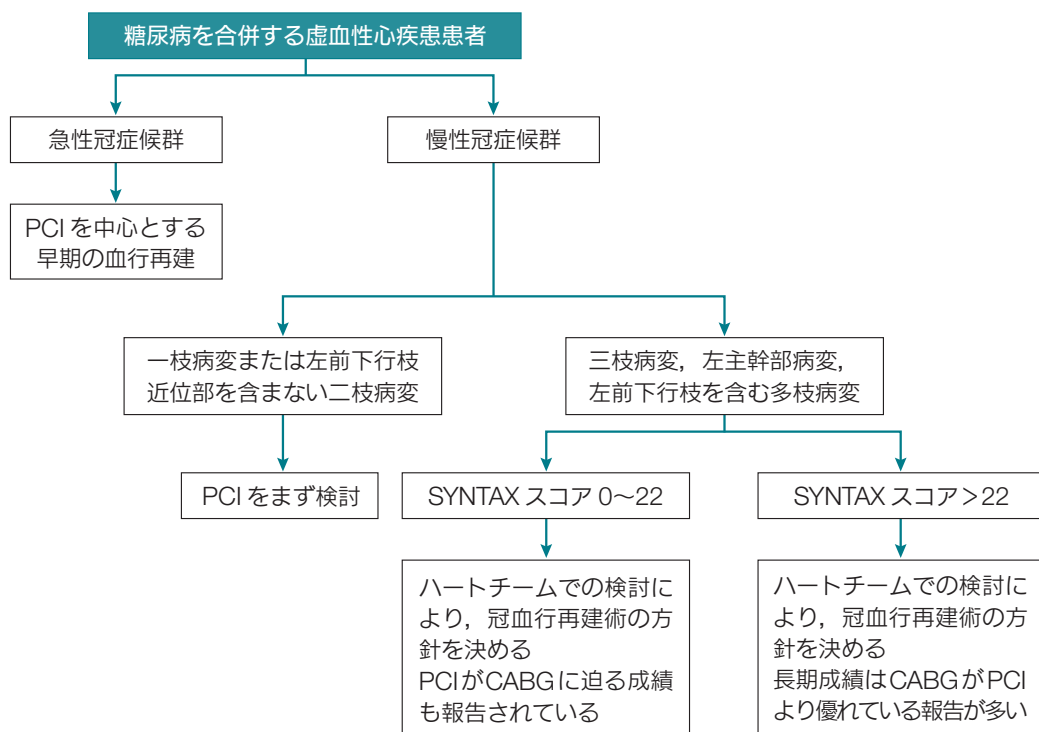
どのような患者や病変に対して、どのような冠血行再建を行うべきかを判断する際には、①併存する心疾患(弁膜症、心房細動など)、②各々のデバイスの進化、③OMTが広く行われるようになったこと、④積極的脂質低下療法(スタチン、エゼチミブ、PCSK9阻害薬など)が行われること、⑤SGLT2阻害薬、GLP-1受容体作動薬、ピオグリタゾンなど糖尿病治療薬として使用される薬剤に心血管イベント抑制効果が認められるようになったことなども含めた検討が必要である。加えて、CKD、フレイルなどにも配慮する。

初版のステートメント発刊後、慢性冠症候群に関する血行再建術については、2021年ACC/AHA/米国心血管インターベンション治療学会(Society for Cardiovascular Angiography and Interventions：SCAI)より「冠血行再建術ガイドライン」、2024年欧州心臓病学会(European Society of Cardiology：ESC)より「慢性冠症候群管理ガイドライン」<sup>9)</sup>が発表された。従来、慢性冠症候群に対する冠血行再建術をPCIにするかCABGにするかについてはSYNTAXスコア<sup>10)</sup>を使用して治療方針を検討しており、新たなガイドラインでもSYNTAXスコアで解剖学的な解釈を行うことは高い推奨度となっている。

ESCガイドラインで、2019年から2024年に変更となった点として、糖尿病がある多枝病変慢性冠症候群患者について以下のとおり記載された。

- 1) 有意な多枝病変があり、ガイドラインに則った薬物療法に対する反応が不十分である場合には、症状と予後の改善のためCABGが薬物療法あるいはPCIと比較し、推奨される(class I, エビデンスレベルA)。
- 2) 手術リスクがきわめて高い場合、症状や有害事象を減ずるため、PCIが薬物療法単独を超えて検討すべきである(class II a, エビデンスレベルB)。

2019年ガイドラインではSYNTAXスコア0~22患者：CABG class I (エビデンスレベルA)、PCI class II b (エビデンスレベルA)、またSYNTAXスコア22を超える患者：CABG class I (エビデンスレベルA)、PCI class III (エビデンスレベルA)であったところから変更されている。原則冠動脈病変が複雑であり、外科手術リスクが低ければCABGが推奨されるが、手術



**図1 糖尿病患者における冠血行再建フローチャート**

SYNTAXスコアとは、冠動脈病変の解剖学的複雑性を評価する指標で、次の3ステップからなる。①左右冠動脈の優位性評価、②病変部位の評価、③病変形態の評価 (<http://www.syntaxscore.com/>)。

冠血行再建術の方法については、SYNTAXスコアに加え、年齢、腎機能、LVEF、他の心疾患・血管疾患の合併、呼吸機能なども考慮し、shared decision making (SDM) を実践することが肝要である。

患者の状態により、たとえばfrailtyが進行している場合や運動耐用量が非常に低い場合などには、保存療法も選択される可能性があることに留意する。

ハートチームとは、循環器内科医、心臓カテーテル治療医、心臓外科医、麻酔科医など、心臓治療に関わる医師のみならず、看護師、放射線技師、臨床工学技士、リハビリテーションに関わるスタッフ、栄養士などの多職種で構成され、治療にあたるシステムのことである。

リスクが高い場合にはハートチームあるいは患者も含めたshared decision making (SDM) により、PCIも検討する方向になっている(図1)。SDMは、日本語では「共同意思決定」、「協働的意思決定」と訳されることが多く、患者と医師・医療スタッフが協力して医療に関する意思決定を行うことである。SDMの重要性については、2021年ACC/AHA/SCAI「冠血行再建術ガイドライン」でも強調されており、2022年日本循環器学会ガイドライン「フォーカスアップデート版安定冠動脈疾患の診断と治療」でもその意義について言及されている。

冠血行再建について、PCI/CABGを検討するツールとして、前述のごとくSYNTAXスコアが使用される。それに臨床的特徴を加えたのがSYNTAXスコアII<sup>11)</sup>であり、解剖学的SYNTAXスコア、左冠動脈主幹部病変、年齢、クレアチニンクリアランス(creatinine clearance: Ccr)、LVEF、末梢血管疾患、慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease: COPD)、女性、という8つの予測因子で構成されていた。そして、2020年新たにSYNTAXスコアII 2020<sup>12)</sup>が提唱され、10年死亡リスクと、5年主要有害心血管イベントリ

スクが予測される。具体的に、PCIとCABGを適用した場合の10年総死亡および5年主要心血管イベントのリスク差(得られる利益差)が示される。構成因子としては、SYNTAXスコア、病変のタイプ(三枝病変か左冠動脈主幹部病変か)、年齢、Ccr、LVEF、末梢血管疾患、COPD、現在喫煙、薬物治療されている糖尿病から構成されている。複雑な冠動脈病変を有する患者に対して、最適な血行再建術を選択するための意思決定ツールとして重宝されるが、糖尿病も非常に重要な因子であることを再認識したい。

血行再建後のOMTもしっかり行う必要があることは言うまでもない。この際、糖尿病では、非糖尿病患者と比較し、しっかりと脂質低下療法を行わないと冠動脈プラーク退縮効果が得られにくいことに注意を要する<sup>13)</sup>。

## 4 糖代謝異常患者における冠動脈病変の特徴

糖尿病・耐糖能障害の患者では、解剖学的に多枝病変、びまん性、慢性閉塞病変などの重症病変が多いことは先述のとおりである。加えて、冠動脈プラークは炎症細胞や脂質成分に富んで不安定であることも多く、すなわち急性冠症候群発症に関連するプラーク破綻を生じやすいことが知られている<sup>14)</sup>。慢性冠症候群として脂質・炎症細胞が多い冠動脈プラークに対するPCI治療を行う際には、周術期心筋梗塞が多く発生しうるため、糖尿病・糖代謝異常がある患者に対するPCIでは十分な注意が必要である。

一方、糖尿病の罹病期間が長くなると、冠動脈に高度石灰化がみられることも多くなることにも注意する。

### 文献

- 1) Juutilainen A et al : Type 2 diabetes as a "coronary heart disease equivalent" : an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care* 2005;28:2901-7.
- 2) Tominaga M et al : Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose : the Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999;22:920-4.
- 3) 日本心血管インターベンション治療学会 : レジストリー年次報告.  
[https://www.cvit.jp/\\_new/registry/annual\\_report/](https://www.cvit.jp/_new/registry/annual_report/) [2025年9月1日閲覧]
- 4) Kasai T et al : Influence of diabetes on >10-year outcomes after percutaneous coronary intervention. *Heart Vessels* 2008;23:149-54.
- 5) Motomura N et al : First report on 30-day and operative mortality in risk model of isolated coronary artery bypass grafting in Japan. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1866-72.
- 6) Maron DJ et al : Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2020;382:1395-407.
- 7) Hochman JS et al : Survival after invasive or conservative management of stable coronary disease. *Circulation* 2023;147:8-19.
- 8) Perera D et al : Percutaneous revascularization for ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2022;387:1351-60.
- 9) Lübbering-van Hout E et al : 2024 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization. *Eur Heart J* 2024;45:3415-537.
- 10) Serruys PW et al : Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:961-72.
- 11) Farooq V et al : Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients : development and validation

- of SYNTAX score II. *Lancet* 2013;**381**:639–50.
- 12) Takahashi K et al : Redevelopment and validation of the SYNTAX score II to individualise decision making between percutaneous and surgical revascularisation in patients with complex coronary artery disease : secondary analysis of the multi centre randomised controlled SYNTAXES trial with external cohort validation. *Lancet* 2020;**396**:1399–412.
  - 13) Tomas Kovarnik et al : Plaque volume and plaque risk profile in diabetic vs. non-diabetic patients undergoing lipid-lowering therapy : a study based on 3D intravascular ultrasound and virtual histology. *Cardiovasc Diabetol* 2017;**16**:156.
  - 14) Amano T et al : Abnormal glucose regulation is associated with lipid-rich coronary plaque : relationship to insulin resistance. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;**1**:39–45.

## 2-1 Lifestyle介入

糖代謝異常の有無にかかわらず、健康的な生活習慣の継続は、一般的な心不全予防において重要であり、その詳細については、「2025年改訂版心不全診療ガイドライン」<sup>1)</sup>を参考にされたい。そのなかで、心不全の発症リスクは、BMIと正の相関があり<sup>2)</sup>、身体活動強度と負の相関があることから<sup>3,4)</sup>、減量や運動療法などのLifestyle介入を通じた包括的なリスク管理は、糖代謝異常者での心不全予防においても重要である。

肥満の2型糖尿病患者において、カロリー摂取制限および身体活動量の増強による減量を目的とした強化Lifestyle介入が心血管イベントおよび死亡率に及ぼす影響を検証したLook AHEAD試験<sup>5)</sup>では、複合一次エンドポイント（心血管死+非致死性心筋梗塞+非致死性脳卒中+狭心症による入院）をはじめとしたいずれの心血管イベントの発症および死亡率も改善することはできなかったものの、通常介入群と比べた強化Lifestyle介入群の心不全発症に対するHRは0.80（95%CI 0.62-1.04,  $p=0.10$ ）と、すべてのアウトカムのなかで最も改善傾向を示す結果であった。同試験におけるベースラインから1年後までの体重変化やフィットネス量の変化などにより層別化したサブ解析<sup>6)</sup>では、体重が10%以上減少した患者では、体重が増加もしくは安定していた患者と比べて、複合一次エンドポイントの発生率が21%低く、一次エンドポイントにCABG、頸動脈内膜切除、PCI、うっ血性心不全による入院、末梢血管疾患および全死亡を加えた複合二次エンドポイントの発生率も24%低下した。また、フィットネス量の増加は、一次エンドポイントおよび二次エンドポイントの発生率低下と有意に関連し、とくにフィットネス量が2METs以上増加した症例では、フィットネス量が低下もしくは不変の症例と比べて、二次エンドポイントの発生率が23%低下した。さらに、HbA1c (<7%)・血圧 (<140/90 mmHg)・腎機能 (UACR <30 mg/g, eGFR  $\geq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) などに加えて、ウエスト周囲長 (女性 <88 cm, 男性 <102 cm) をそれぞれ適切に管理することにより、2型糖尿病患者における心不全の発症リスクが相乗的に低下することも示されている<sup>7)</sup>。

Steno-2試験は、微量アルブミンを有する2型糖尿病患者において、生活習慣の改善および血圧や脂質、血糖 (HbA1c) などに対する段階的な薬物強化療法を実施した集中的多因子介入療法の心血管イベントおよび細小血管障害イベントに対する有効性を長期にわたり検証した試験であり、糖尿病患者に対する包括的な介入の重要性を示す代表的な試験である<sup>8-10)</sup>。そのなかで、糖尿病患者における集中的多因子介入の心不全に対する効果の検証は従来明らかにされていなかったが、同試験の開始当初から7.8年にわたって実施された集中的多因子介入により、当初通常介入が実施された対照群と比較して、平均21.2年の観察期間における心不全入院の発生率が70%低下したことが2018年に報告された<sup>11)</sup>。とくに介入開始から2年間におけるNT-proBNP値の増大が大きいくほど、その後の長期にわたる心不全発症リスクも増大することも示されており、心不全予測の面からもバイオマーカー測定の意義が強調される。一方で、

本邦において実施された同様の集中的多因子介入試験であるJ-DOIT3<sup>12)</sup>においては、心不全の発症頻度に通常治療群と有意な差は認められなかった。

以上より、フィットネス量の増加や食事量の制限などを中心とした十分な体重減少が、心不全の発症予防に対する有効性を示す直接的なエビデンスはいまだ十分確立していないのが現状である。しかし、Lifestyleへの介入に加えて、血圧や脂質、血糖などに対する薬物療法も含めた包括的なリスク管理は、糖尿病治療に必須であり、心不全の発症予防に対しても有用である可能性が高いと考えられる。

---

## 文献

- 1) 日本循環器学会ほか：2025年改訂版心不全診療ガイドライン。  
[https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2025/03/JCS2025\\_Kato.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2025/03/JCS2025_Kato.pdf) [2025年9月1日閲覧]
- 2) Aune D et al : Body mass index, abdominal fatness, and heart failure incidence and mortality : a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2016;133:639-49.
- 3) Pandey A et al : Dose-response relationship between physical activity and risk of heart failure : a meta-analysis. *Circulation* 2015;132:1786-94.
- 4) Echouffo-Tcheugui JB et al : Association of physical activity or fitness with incident heart failure : a systematic review and meta-analysis. *Circ Heart Fail* 2015;8:853-61.
- 5) Wing RR et al : Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145-54.
- 6) Gregg EW 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* 2016;4:913-21.
- 7) Patel KV et al : Optimal cardiometabolic health and risk of heart failure in type 2 diabetes : an analysis from the Look AHEAD trial. *Eur J Heart Fail* 2022;24:2037-47.
- 8) Gaede P et al : Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
- 9) Gaede P et al : Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.
- 10) Gaede P 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* 2016;59:2298-307.
- 11) Oellgaard J 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* 2018;61:1724-33.
- 12) Ueki K et al : Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3) : an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:951-64.

## 2-2 薬物療法

本項では、主に心不全のステージAとBの心不全発症前における2型糖尿病患者を対象に、糖尿病治療薬の心不全に対する影響について言及する。一方で、ステージC以降の症候性心不全に対しては、個々の病態に即した糖尿病治療に加えて、心不全の標準治療が必要となる。なお、心不全に対する予防アルゴリズムや標準治療は、リスク因子や基礎疾患、ならびにLVEFなどの臨床指標に基づく病態により異なるため、その詳細については「2025年改訂版心不全診療ガイドライン」<sup>1)</sup>を参考にされたい。

### 1 糖尿病治療薬

#### 1) 糖尿病の治療目標

心不全合併の有無にかかわらず糖尿病患者に対する厳格な血糖管理が心不全の発症予防に有効であるかどうかについては明確な結論が出ていない<sup>2-5)</sup>。2型糖尿病患者の心不全リスクは、体重の変化とよく相関している一方で、糖尿病治療薬のクラスごとに異なり、血糖の変化と相関しないことがメタ解析で示されている<sup>6,7)</sup>。これは、2型糖尿病患者に対する心不全予防において、体重管理の重要性を示すと同時に、薬剤クラスによる心不全への影響の違いが大きいこと、および低血糖による交感神経の賦活化や炎症などを介した心血管系への悪影響も示唆している<sup>8)</sup>。したがって、低血糖を避け、個別の薬剤における心不全に対するエビデンスをもとに、個別にHbA1cの管理目標値を設定することが妥当である。米国では、心不全合併症例（妊婦を除く）におけるHbA1cの管理目標を7%未満と設定していたが<sup>9)</sup>、本邦の糖尿病治療ガイドにおける「糖尿病の合併症予防のための管理目標」に相当している。

#### 2) 糖尿病治療薬と心不全

糖尿病治療薬を用いた初期の心血管アウトカム試験では、心不全入院を中心とした心不全関連アウトカムは副次的な評価項目として扱われてきたが、近年の心血管アウトカム試験では、糖尿病の有無にかかわらず心不全患者（一部の試験では腎不全患者）に対して、心不全関連イベントに対する影響が主要評価項目として検証されてきた。以下に、心不全とのリスク/ベネフィットにかかわらず関連が指摘されている主な糖尿病治療薬と非ステロイド型MRAであるフィネレノンについて、心不全関連イベントに対するクラスごとの見解を示す（「II-1-2-B. 糖尿病治療薬」の表1～3参照）。

##### a) SGLT2阻害薬

CVD高リスクの2型糖尿病を対象にこれまで実施された心血管腎アウトカム試験（EMPA-REG OUTCOME, CANVAS program, DECLARE-TIMI 58, CREDENCE, VERTIS CV）のメタ解析において<sup>10)</sup>、SGLT2阻害薬は各試験で一貫して心不全入院のリスクを有意に抑制した。また、SGLT2阻害薬の心不全入院または心血管死に対する抑制効果は、ASCVD

や心不全の既往の有無を問わず<sup>10,11)</sup>、CKDを合併した2型糖尿病患者においても認められた<sup>12,13)</sup>。さらに、症候性の心不全患者を対象にこれまで実施された4つの臨床試験(DAPA-HF, EMPEROR-Reduced, DELIVER, EMPEROR-Preserved)のメタ解析において<sup>14)</sup>、SGLT2阻害薬は心不全入院および心血管死のリスクを有意に抑制すると同時に、その効果はLVEFや糖尿病の有無を含む幅広い患者背景に一貫して認められ、症候性の心不全患者に対する標準治療薬の一つに位置づけられている<sup>1)</sup>。

#### b) GLP-1受容体作動薬

CVD高リスクの2型糖尿病を対象にこれまで実施された心血管腎アウトカム試験(EXSCEL, LEADER, REWIND, ELIXA, Harmony Outcomes, FLOW, AMPLITUDE-O, SUSTAIN-6, FREEDOM-CVO, PIONEER-6)のメタ解析において<sup>15)</sup>、GLP-1受容体作動薬は心不全入院のリスクを13%有意に抑制することが示されている。しかし、Harmony Outcomes [albiglutide (日本未承認)], FLOW (セマグルチド), AMPLITUDE-O [efpeglenatide (日本未承認)]の3試験を除く個々の試験では、心不全入院リスクが有意に抑制されていない。さらに、2025年に報告された経口セマグルチドを用いたSOUL試験においても<sup>16)</sup>、CVD高リスクの2型糖尿病における心不全イベントのリスクは抑制されなかった。一方、肥満(BMI $\geq$ 30kg/m<sup>2</sup>)を伴う2型糖尿病を合併するHFpEF患者を対象としたSTEP-HFpEF DMにおいては<sup>17)</sup>、注射製剤のセマグルチドが心不全に関連する症状および身体的制限を改善し、同薬を用いた4つの臨床試験(SELECT, FLOW, STEP-HFpEF, STEP-HFpEF DM)のHFpEF症例(平均BMI 34kg/m<sup>2</sup>、約25%が2型糖尿病合併例)を対象としたメタ解析では<sup>18)</sup>、心不全増悪イベントが41%有意に抑制された。なお、HFrEFの急性心不全を対象としたFIGHT (リラグルチド)では<sup>19)</sup>、糖尿病合併例において心不全リスクの増大傾向が認められた。

以上より、GLP-1受容体作動薬による心不全リスクへの影響について、一部の薬剤と病態によっては、個別に心不全に対するベネフィットとリスクへの配慮が必要である。とくにCVD高リスクの2型糖尿病患者に対しては、個々の試験結果とメタ解析の結果が必ずしも一致していないことから明確な結論が得られていない。また、2型糖尿病を合併したHFrEFに対しては、心拍数の増加および不整脈などによる心不全増悪リスクが考慮されるため<sup>20,21)</sup>、投与は推奨されない。一方、糖尿病の有無にかかわらず肥満を伴うHFpEFに対しては、注射製剤のセマグルチドにより心不全の臨床症状および予後を改善する可能性が示唆される<sup>22)</sup>。しかしながら、本邦でのGLP-1受容体作動薬の心不全に対する安全性・有効性に関するエビデンスはいまだ十分ではなく、さらなる検証が必要である。

#### c) GIP/GLP-1受容体作動薬

本邦で処方可能な同クラスの薬剤であるチルゼパチドについて、2025年12月時点で2型糖尿病患者に限定した心不全に対する影響を検証した臨床試験の結果は存在しない。肥満(BMI $\geq$ 30kg/m<sup>2</sup>)を伴うHFpEF患者(約半数が2型糖尿病合併例)を対象としたSUMMITにおいて<sup>23)</sup>、心血管死または心不全増悪イベントの抑制と、関連する臨床症状の改善が報告されており、それらの効果は2型糖尿病の有無によらず一貫していた<sup>24)</sup>。なお、同試験は心血管アウトカム試験としては小規模であることも踏まえ、さらなる検証が必要である。

**d) DPP-4阻害薬**

CVD高リスクの2型糖尿病患者を対象としたSAVOR-TIMI 53(サキサグリプチン)<sup>25)</sup>では、心不全入院がサキサグリプチン群において有意に増加し、急性冠症候群を発症した2型糖尿病患者を対象としたEXAMINE(アログリプチン)<sup>26)</sup>においても増加傾向であった。一方、CVD高リスクの2型糖尿病患者を対象としたTECOS(シタグリプチン)<sup>27)</sup>およびCAROLINA(リナグリプチン)<sup>28)</sup>や、腎機能低下を伴いCVD高リスクの2型糖尿病患者を対象としたCARMELINA(リナグリプチン)<sup>29)</sup>においては、心不全入院のリスク増加は認められなかった。DPP-4阻害薬による心不全への影響は、一部の薬剤間で異なる可能性も示唆されるが、その詳細な機序は不明である。少なくともシタグリプチンとリナグリプチンの安全性は示されていることから、心不全のリスクを有するもしくは症候性心不全を有する2型糖尿病患者に対する糖尿病治療薬としての使用に臨床的な制限はない<sup>30)</sup>。

**e) ビグアナイド薬**

ビグアナイド薬(メトホルミン)は乳酸アシドーシスの懸念から心血管系と肺機能に高度の障害を有する患者などに対して禁忌である。近年の研究で、心不全合併糖尿病においてメトホルミン薬が心不全入院や総死亡を有意に低下したことから<sup>31-35)</sup>、欧米では禁忌が解除され、腎機能( $eGFR > 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ )および血行動態が安定した心不全合併糖尿病患者に対する糖尿病治療薬として推奨されている<sup>30)</sup>。しかし、欧米においても急性心不全など血行動態が不安定な心不全には禁忌であり、本邦でも心不全患者における有効性を示すエビデンスが乏しいことから原則禁忌とされている。また、本邦における心不全の一次予防効果についても明らかにされていない。

**f) チアゾリジン薬**

チアゾリジン薬はステージC以降の症候性心不全に対して禁忌である。主たる理由は、腎臓でのNa再吸収亢進による体液貯留であり、チアゾリジン薬が心機能抑制や心筋障害を惹起する報告はない。心不全発症前においてその使用を制限するエビデンスに乏しいが、浮腫など体液貯留に応じて用量調整や塩分制限、利尿薬による体液管理を併せて実施する必要がある。2型糖尿病患者に対するメタ解析では<sup>6)</sup>、ASCVDの発症抑制が示唆される一方で、心不全イベントリスクを有意に増大させたことから、心不全のリスクを有するもしくは症候性心不全を有する2型糖尿病患者に対しては投与すべきではない。

**g) その他の糖尿病治療薬**

インスリン、SU薬、グリニド薬、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬は、心不全に対する明らかな有効性および有害性は示されておらず、一般にその使用に臨床的な制限はないが、低血糖や体重増加に注意が必要である。

**h) フィネレノン**

フィネレノンは糖尿病治療薬ではないが、CKDを合併した2型糖尿病患者に対する2つの心血管腎アウトカム試験(FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD)の統合解析(FIDELITY)において<sup>36-38)</sup>、心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、心不全入院からなる複合心血管イベントのリスクおよび心不全入院の発生率を14%と22%それぞれ有意に抑制した。LVEF $\geq 40\%$ の心不全患者(約半数が2型糖尿病を合併)を対象としたFINEARTS-HFにおいて<sup>39)</sup>、

フィネレノンには心不全増悪イベントの発生リスクを有意に抑制すると同時に、2型糖尿病の有無にかかわらず心血管死との複合リスクも有意に抑制した<sup>40)</sup>。さらに、FIDELIO-DKD、FIGARO-DKD、FINEARTS-HFの統合解析(FINE-HEART)<sup>41)</sup>のなかで全体の約8割を占める2型糖尿病合併例を対象とした解析において<sup>42)</sup>、フィネレノンはHbA1cや糖尿病治療薬などの患者背景によらず心不全入院および心血管腎イベントの発症リスクを有意に抑制した。なお、2型糖尿病非合併症例のみを対象としたFINEARTS-HFのサブ解析では<sup>43)</sup>、プラセボ群と比べてフィネレノン群において新規の糖尿病発症リスクが24%有意に抑制された。

以上より、フィネレノンは2型糖尿病を合併するCKDに対して心不全の発症予防が期待される。また、FINEARTS-HFの結果に基づき2025年12月には慢性心不全(LVEF $\geq$ 40%)への適応が追加されたことから、本剤は糖代謝異常の有無にかかわらず当該心不全患者に対する新たな治療選択肢として位置づけられる。

## 2 心不全治療薬と糖尿病

心不全治療でエビデンスが確立しているACE阻害薬、ARB、 $\beta$ 遮断薬の効果について、糖尿病を合併する心不全症例のみを対象として評価した臨床試験は報告されていない。しかし、ACE阻害薬やARBを用いた大規模試験のサブ解析では、糖尿病の有無にかかわらず同等の効果が報告されている<sup>44-46)</sup>。 $\beta$ 遮断薬についても、糖尿病の有無にかかわらず同等の有効性が期待される<sup>47,48)</sup>。その一方で、 $\beta$ 遮断薬は糖代謝への悪影響や低血糖症状をマスクすると危惧されたが、同薬がもつ死亡率低下効果を考慮すると、糖尿病合併の症候性慢性心不全(とくに心筋梗塞合併例)の治療において $\beta$ 遮断薬を中止すべきではない。また、 $\beta$ 遮断薬が糖代謝に及ぼす影響はすべての $\beta$ 遮断薬で同等ではなく、高血圧患者におけるカルベジロールとメトプロロール酒石酸塩の比較では、カルベジロール投与群においてインスリン抵抗性の改善と微量アルブミン尿の減少が報告されている<sup>49)</sup>。したがって、現在心不全治療に広く用いられているカルベジロールやビソプロロールなど糖代謝への影響が少ない薬剤を適切に選択する<sup>50)</sup>。ARNIについては、糖代謝の改善および血糖低下作用が知られていると同時に<sup>51)</sup>、血清・尿中Cペプチドレベルを上昇させることが報告されていることから<sup>52,53)</sup>、ARNI投与中にそれらの指標により膵臓 $\beta$ 細胞機能を評価する場合には注意が必要である。同薬の心血管アウトカム試験においても、HbA1cの低下、インスリン導入やその他の糖尿病治療薬導入リスクの抑制に加え、低血糖リスクの増加が報告されているが<sup>54)</sup>、心不全に対する治療効果は糖尿病の有無にかかわらず同等である<sup>55,56)</sup>。また、SGLT2阻害薬およびフィネレノンを含むMRAは、糖尿病の有無にかかわらず心不全への有効性が認められている<sup>14,57)</sup>。さらに、イバブラジンやベルイシグアトについても糖尿病の有無にかかわらず心不全への有効性が報告されている<sup>58,59)</sup>。

以上より、標準的な心不全治療薬は、糖尿病の有無にかかわらず心不全に有効である。

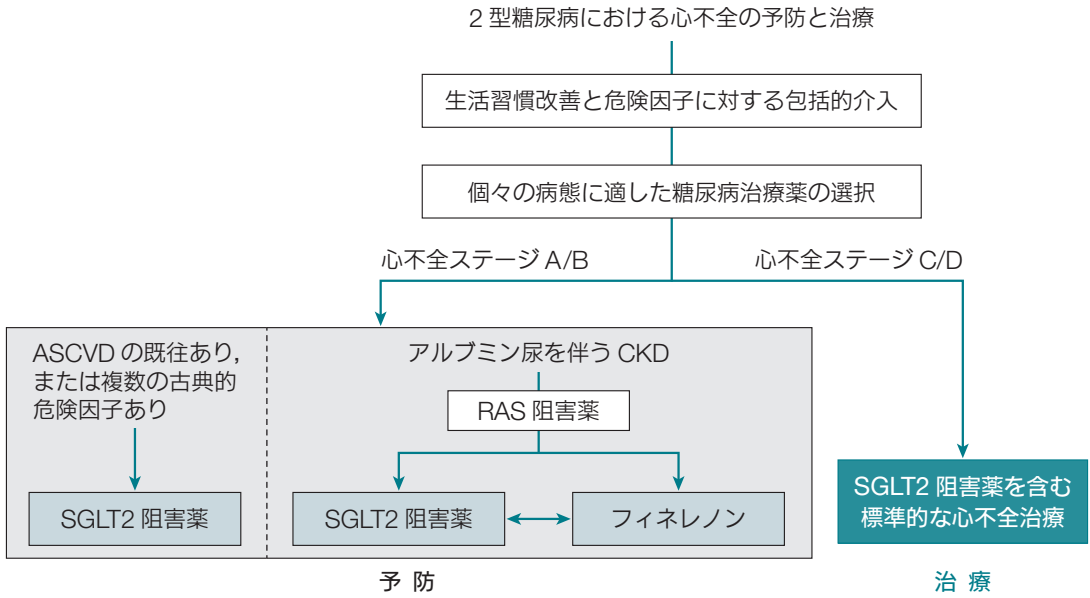


図1 2型糖尿病における心不全予防・治療

### 3 まとめ (図1)

心不全を発症する前の2型糖尿病患者における心不全予防を考慮した糖尿病治療として、生活習慣改善とリスク因子に対する包括的介入に加えて、ASCVDの既往や古典的な心血管リスク因子（高血圧、脂質異常症、喫煙など）を複数有するCVD高リスクの患者に対しては、SGLT2阻害薬が推奨される。高度腎機能障害や有害事象への懸念などによりSGLT2阻害薬の適応に乏しい例や、糖尿病治療薬の追加が必要な症例では、心機能や心不全に対して有害性が少ない薬剤を病態に応じて選択する。さらに、アルブミン尿を伴うCKD合併例に対しては、RAS阻害薬に加えて、SGLT2阻害薬またはフィネレノンによる心不全予防およびCKDの増悪抑制が期待され、フィネレノンとエンパグリフロジンの併用療法は各単独療法と比べて尿中アルブミンを早期にかつ相加的に低下させることが示されている<sup>60)</sup>。また、GLP-1受容体作動薬による心不全予防の有効性が一部示唆されるが、投与が推奨される患者群の同定などさらなる検証が必要である。なお、アルブミン尿を伴う2型糖尿病患者に対して、SGLT2阻害薬、GLP-1受容体作動薬、フィネレノンの併用が相加的に心不全入院および心血管イベントのリスクを抑制することが既存の臨床試験データを元にした統合解析で推定されている<sup>61)</sup>。最後に、「II-1-2-B. 糖尿病治療薬」の項目にもあるように、高齢者やフレイルを合併した症例に対しては適応について個別かつ慎重な検討が必要である。さらに、CVDおよび腎疾患のリスクが低い2型糖尿病患者に対して特定の薬剤が心不全予防に有効であるかどうかは十分検証されていない。

なお、心不全発症後の2型糖尿病患者に対しては、SGLT2阻害薬を含む標準的な心不全治

療薬を非糖尿病患者と同様に用いることが推奨される。

## 文献

- 1) 日本循環器学会ほか：2025年改訂版心不全診療ガイドライン。  
[https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2025/03/JCS2025\\_Kato.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2025/03/JCS2025_Kato.pdf) [2025年9月1日閲覧]
- 2) Iribarren C et al : Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation* 2001; **103**:2668-73.
- 3) Aguilar D et al : Relationship of hemoglobin A1C and mortality in heart failure patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2009; **54**:422-8.
- 4) Turnbull FM et al : Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; **52**:2288-98.
- 5) Elder DH et al : Mean HbA1c and mortality in diabetic individuals with heart failure : a population cohort study. *Eur J Heart Fail* 2016; **18**:94-102.
- 6) Ghosh-Swaby OR 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* 2020; **8**:418-35.
- 7) Hasebe M et al : Efficacy of antihyperglycemic therapies on cardiovascular and heart failure outcomes : an updated meta-analysis and meta-regression analysis of 35 randomized cardiovascular outcome trials. *Cardiovasc Diabetol* 2023; **22**:62.
- 8) Connelly KA et al : Cardiovascular implications of hypoglycemia in diabetes mellitus. *Circulation* 2015; **132**:2345-50.
- 9) Bozkurt B et al : Contributory risk and management of comorbidities of hypertension, obesity, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and metabolic syndrome in chronic heart failure : a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016; **134**:e535-78.
- 10) McGuire DK et al : Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes : a meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021; **6**:148-58.
- 11) Zelniker TA 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* 2019; **393**:31-9.
- 12) Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group : SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium : Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes : collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022; **400**:1788-801.
- 13) Theodorakopoulou MP et al : Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on heart failure events in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2024; **10**:329-41.
- 14) Vaduganathan M et al : SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure : a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet* 2022; **400**:757-67.
- 15) Badve SV et al : Effects of GLP-1 receptor agonists on kidney and cardiovascular disease outcomes : a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2025; **13**:15-28.
- 16) McGuire DK et al : Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in high-risk type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2025 Mar 29; pii : NEJMoa2501006.
- 17) Kosiborod MN et al : Semaglutide in patients with obesity-related heart failure and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2024; **390**:1394-407.
- 18) Kosiborod MN et al : Semaglutide versus placebo in patients with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction : a pooled analysis of the SELECT, FLOW, STEP-HFpEF, and STEP-HFpEF DM randomised trials. *Lancet* 2024; **404**:949-61.
- 19) Margulies KB et al : Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction : a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; **316**:500-8.
- 20) Neves JS et al : Risk of adverse events with liraglutide in heart failure with reduced ejection fraction : a post hoc analysis of the FIGHT trial. *Diabetes Obes Metab* 2023; **25**:189-97.
- 21) Ussher JR et al : Glucagon-like peptide 1 receptor agonists : cardiovascular benefits and mechanisms of action. *Nat Rev Cardiol* 2023; **20**:463-74.
- 22) Tanaka A et al : Disease modifying therapies in heart failure : an update. *QJM* 2025 Mar 1; pii : hcaf060.
- 23) Packer M et al : Tirzepatide for heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N Engl J Med* 2025; **392**:427-37.
- 24) Packer M et al : Influence of type 2 diabetes on the effects of tirzepatide in patients with heart failure and a preserved ejection fraction with obesity : a prespecified stratification-based analysis. *J Am Coll Cardiol*

- 2025;86:696-707.
- 25) Scirica BM et al : Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
  - 26) White WB et al : Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35.
  - 27) Green JB et al : Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42.
  - 28) Rosenstock J et al : Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes : the CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;322:1155-66.
  - 29) Rosenstock J 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* 2019;321:69-79.
  - 30) Marx N et al : 2023 ESC Guidelines for the Management of Cardiovascular Disease in Patients with Diabetes. *Eur Heart J* 2023;44:4043-140.
  - 31) Eurich DT et al : Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 2005;28:2345-51.
  - 32) Andersson C et al : Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure : a retrospective nationwide cohort study. *Diabetologia* 2010;53:2546-53.
  - 33) Aguilar D et al : Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circ Heart Fail* 2011;4:53-8.
  - 34) Eurich DT et al : Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes and heart failure : systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail* 2013;6:395-402.
  - 35) Crowley MJ et al : Clinical outcomes of metformin use in populations with chronic kidney disease, congestive heart failure, or chronic liver disease : a systematic review. *Ann Intern Med* 2017;166:191-200.
  - 36) Bakris GL et al : Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:2219-29.
  - 37) Pitt B et al : Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;385:2252-63.
  - 38) Agarwal R et al : Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease : the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022;43:474-84.
  - 39) Solomon SD et al : Finerenone in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2024;391:1475-85.
  - 40) Butt JH et al : Finerenone, glycaemic status, and heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction : a prespecified analysis of the FINEARTS-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2025 Apr 10;pii : ejhf.3649.
  - 41) Vaduganathan M et al : Finerenone in heart failure and chronic kidney disease with type 2 diabetes : FINE-HEART pooled analysis of cardiovascular, kidney and mortality outcomes. *Nat Med* 2024;30:3758-64.
  - 42) Ostrominski JW et al : Efficacy and safety of finerenone in type 2 diabetes : a pooled analysis of trials of heart failure and chronic kidney disease. *Diabetes Care* 2025;48:745-55.
  - 43) Butt JH et al : Finerenone and new-onset diabetes in heart failure : a prespecified analysis of the FINEARTS-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2025;13:107-18.
  - 44) Granger CB et al : Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors : the CHARM-alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-6.
  - 45) McMurray JJ et al : Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors : the CHARM-added trial. *Lancet* 2003;362:767-71.
  - 46) Shekelle PG et al : Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status : a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1529-38.
  - 47) Deedwania PC et al : Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure : experiences from MERIT-HF. *Am Heart J* 2005;149:159-67.
  - 48) Haas SJ et al : Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? : a meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am Heart J* 2003;146:848-53.
  - 49) Bakris GL et al : Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension : a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2227-36.
  - 50) Arnold SV et al : Type of beta-blocker use among patients with versus without diabetes after myocardial infarction. *Am Heart J* 2014;168:273-9.e1.
  - 51) Esser N et al : Neprilysin inhibition : a new therapeutic option for type 2 diabetes? *Diabetologia* 2019;62:

1113-22.

- 52) Ishibashi T et al : Impact of angiotensin receptor neprilysin inhibitor on serum C-peptide levels in patients with type 2 diabetes. *Diabetol Int* 2024;**16**:194-8.
- 53) Kondo K et al : Longitudinal monitoring of urinary C-peptide levels following discontinuation of sacubitril/valsartan in a type 2 diabetes patient : a case report and literature review. *Diabetol Int* 2025;**16**:580-5.
- 54) Wijkman MO et al : Effects of sacubitril/valsartan on glycemia in patients with diabetes and heart failure : the PARAGON-HF and PARADIGM-HF trials. *Cardiovasc Diabetol* 2022;**21**:110.
- 55) McMurray JJ et al : Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;**371**:993-1004.
- 56) Solomon SD et al : Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;**381**:1609-20.
- 57) Jhund PS et al : Mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure : an individual patient level meta-analysis. *Lancet* 2024;**404**:1119-31.
- 58) Komajda M et al : Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure and diabetes : an analysis from the SHIFT trial. *Eur J Heart Fail* 2015;**17**:1294-301.
- 59) Khan MS et al : Vericiguat and cardiovascular outcomes in heart failure by baseline diabetes status : insights from the VICTORIA trial. *JACC Heart Fail* 2024;**12**:1750-9.
- 60) Agarwal R et al : Finerenone with empagliflozin in chronic kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2025 Aug 7;393(6) : 533-43.
- 61) Neuen BL et al : Estimated lifetime cardiovascular, kidney, and mortality benefits of combination treatment with SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, and nonsteroidal MRA compared with conventional care in patients with type 2 diabetes and albuminuria. *Circulation* 2024;**149**:450-62.

2型糖尿病患者は心房細動の合併率が高いことが報告されている<sup>1)</sup>。心房細動は動悸や胸部不快感といった症状の原因となるばかりでなく、心原性脳塞栓症やうっ血性心不全の原因となる。2型糖尿病患者では心房細動による症状は自覚しにくいものの、血栓症や心不全の発症リスクは非常に高く、心房細動の合併は糖尿病患者の生命予後とQOLを大きく左右すると考えられている。近年、心房細動の薬物ならびに非薬物治療には大きな進歩がある。糖尿病患者の心房細動を早期に発見して、適切な治療を受けられるよう配慮することはきわめて重要である。

維持透析患者はDOACsが禁忌である。また、ワルファリンを投与することは、出血を増やすのみならず、塞栓症をも増やす可能性が指摘されているため、日本透析医学会では維持透析患者に対するワルファリン投与を原則禁忌としている<sup>2)</sup>。

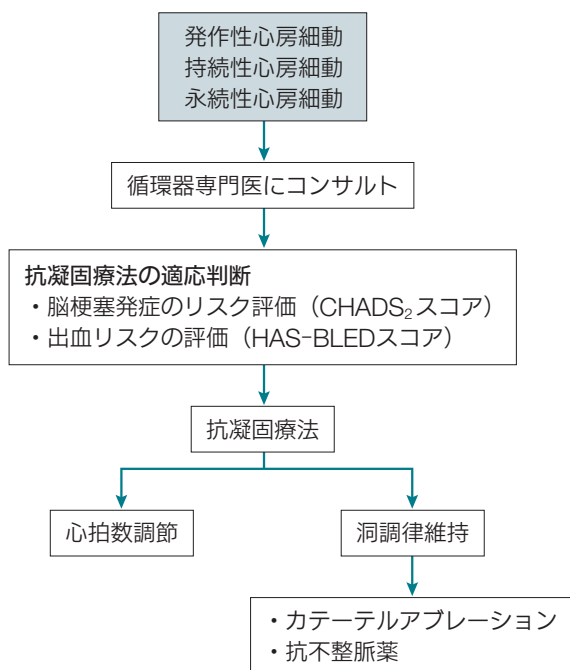
## 1 心房細動の発症予防

心房細動発症のリスク因子としては、糖尿病以外に、高齢（65歳以上）、高血圧、肥満<sup>3)</sup>、睡眠時無呼吸症候群、高尿酸血症、喫煙<sup>4)</sup>、大量飲酒<sup>5)</sup>、ストレス、心疾患（心不全、心筋梗塞、弁膜症、心筋症）などが知られている。日頃から正しい食生活と適度な運動<sup>6)</sup>、禁煙、節酒を心がけるように働きかける必要がある。糖尿病ならびに耐糖能障害患者においては、血糖の管理のみでなく、心房細動の誘因となりうるリスクの厳格なコントロールが望まれる。また最近では、糖尿病治療薬であるSGLT2阻害薬<sup>7)</sup>やGLP-1受容体作動薬<sup>8)</sup>の使用が心房細動の新規発症を抑制したという報告があり、注目されている。

## 2 心房細動の治療における方針の立て方

糖尿病の人は、糖尿病でない人に比べ、心房細動を合併することが多いことが知られている。2型糖尿病の人でインスリン抵抗性やIGT、炎症や酸化ストレス、血小板機能や凝固能の亢進、心臓組織の線維化などが起こりやすくなり、これらが心房細動の発症につながりやすいと考えられている。さらに、糖尿病は心筋梗塞や心不全のリスク因子であるが、2型糖尿病と心房細動を合併するとその危険性がさらに高まることも知られている。良好な血糖コントロールを維持し、心房細動の治療においては細心の注意が必要である。

心房細動の管理上、最も注意しなければならないことは脳塞栓症（心原性脳梗塞）の合併であり、その発症頻度を低下させるため、まず抗凝固療法の禁忌がないと判断されたら抗凝固療法を開始する（**図1**）<sup>9)</sup>。その後、状況に応じ洞調律維持あるいは心拍数調節を選択する。心房細動では洞調律が維持された場合でも、塞栓症高リスク例には抗凝固療法を終生継続することが必要である<sup>10)</sup>。



**図1 心房細動の治療における方針の立て方**

洞調律維持のために用いる、抗不整脈薬には無視しえない重篤な副作用の発現があり、長期的展望に立つと洞調律維持には限界がある。最近、急速に広まっているカテーテルアブレーションは、器具の改良、手技の向上もあり、安全かつ有効に実施できる専門施設が日本に多数ある。発作性ばかりでなく、持続性心房細動でも洞調律維持が期待でき、脳梗塞のリスク軽減効果や生命予後の改善が期待される<sup>11)</sup>。心房細動の診断をつけたなら、脳塞栓症や左房の拡大が生じる前に、積極的にカテーテルアブレーションの適応について循環器専門医にコンサルトすることが望まれる。

### 3 抗凝固療法の適応と方法

抗凝固療法の適応と方法を定めるうえでは、脳梗塞発症と出血のリスクを適切に評価する必要がある<sup>9)</sup>。

#### 1) 脳梗塞発症のリスク評価

非弁膜症性心房細動では、脳梗塞のリスク評価を行ったうえで適切な抗血栓療法を選択することが奨励される。脳梗塞のリスクを評価する方法として日本では一般的にCHADS<sub>2</sub>スコアが使用されている。「弁膜症性」心房細動とはリウマチ性僧帽弁疾患（主に狭窄症）、人工弁（機械弁、生体弁）置換術後を指す。非弁膜症性心房細動では、脳梗塞発症のリスクが集積する

表1 CHADS<sub>2</sub>スコア

	リスク因子		スコア
C	Congestive heart failure/LV dysfunction	心不全, 左室機能不全	1
H	Hypertension	高血圧	1
A	Age $\geq$ 75y	75歳以上	1
D	Diabetes mellitus	糖尿病	1
S <sub>2</sub>	Stroke/TIA	脳梗塞, TIAの既往	2
	合 計		0~6

TIA：一過性脳虚血発作

[文献12)より引用]

と脳梗塞の発症率が上昇することが注目され、CHADS<sub>2</sub>スコア(0~6点)が提唱されている(表1)<sup>12)</sup>。これはCongestive heart failure, Hypertension, Age $\geq$ 75, Diabetes mellitus, Stroke/TIAの頭文字をとって命名されたスコアで、脳梗塞年間発症率が5~8%/yr程度である前4つの項目で各1点を、12%/yrに達するStroke/TIAの既往には2点を付与し、合算して算出する。

CHADS<sub>2</sub>スコアは簡便で有用であり、まず行うべき脳梗塞のリスク評価方法であるが、非弁膜症性心房細動患者の半数が抗凝固療法の有効性が確立していない0点や1点である。CHADS<sub>2</sub>スコア1点以下の群における脳梗塞発症率は2点以上のそれと比較して低いものの、絶対数が多いため脳梗塞発症絶対数は相当数に達することになる。本スコア法は簡便で広く用いられ高リスク群の抽出に優れているが、真の低リスク症例の抽出力が弱く、0点や1点の群から脳梗塞の発症例が少なくないことが問題として指摘されている。そのため、低リスクの抽出のためにCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコアが開発されたが、複雑な指標は実際には使用困難であり、実地診療ではより簡便なCHADS<sub>2</sub>スコアを用いながら、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコアを補完的に使用することが現実的と思われる。

本邦で行われた5つのレジストリの統合解析であるJ-RISKが行われ、日本人の非弁膜症性心房細動患者の脳梗塞発症率を予測するための新たな指標として、HELT-E<sub>2</sub>S<sub>2</sub>スコアが提唱された<sup>2,13,14)</sup>。高血圧(Hypertension)、年齢75~84歳(Elderly)、BMI 18.5 kg/m<sup>2</sup>未満(Low BMI)、持続性/永続性心房細動(Type of AF)を1点、年齢85歳以上(Extreme elderly)、脳卒中既往(previous Stroke)を2点とする合計7点(年齢のEが2つあるが配点は互いに背反)で評価する(表2)。HELT-E<sub>2</sub>S<sub>2</sub>スコア別の脳梗塞発症率は、抗凝固療法なしの場合、0点で0.57%/yr、1点で0.73%/yr、2点で1.37%/yr、3点で2.59%/yr、4点で3.96%/yr、5点以上で5.82%/yrとはっきりと点数依存性に上昇した。抗凝固薬の有無で脳梗塞発症をHELT-E<sub>2</sub>S<sub>2</sub>スコア別に検討すると、HELT-E<sub>2</sub>S<sub>2</sub>スコア2点以上の患者で、抗凝固療法による有意なハザード低下を認めた。

## 2) 抗凝固療法中の出血リスクの評価と対策

各種出血リスク因子から出血を予測するスコアとして、比較的簡便なHAS-BLEDスコアが提唱された(表3)<sup>15)</sup>。HAS-BLEDスコア(0~9点)で0点を低リスク(年間の重大な出血発症

**表2 HELT-E<sub>2</sub>S<sub>2</sub>スコア**

	リスク因子		点数
H	Hypertension	高血圧	1
E	Elderly, age 75-84 years	年齢75~84歳	1
L	Low BMI (<18.5kg/m <sup>2</sup> )	BMI 18.5未満	1
T	Type of AF (persistent/permanent)	持続性/永続性心房細動	1
E <sub>2</sub>	Extreme elderly, age ≥85 years	年齢85歳以上	2
S <sub>2</sub>	previous Stroke	脳卒中既往	2

[文献13]より改変]

**表3 HAS-BLEDスコア**

	臨床像	ポイント
H	高血圧* <sup>1</sup>	1
A	腎機能障害, 肝機能障害 (各1点)* <sup>2</sup>	2
S	脳卒中	1
B	出血* <sup>3</sup>	1
L	不安定な国際標準比 (INR)* <sup>4</sup>	1
E	高齢者 (>65歳)	1
D	薬剤, アルコール (各1点)* <sup>5</sup>	2
	合計	9

\*<sup>1</sup>: 収縮期血圧>160mmHg

\*<sup>2</sup>: 腎機能障害: 慢性透析や腎移植, 血清クレアチニン>200μmol/L (2.26mg/dL) 以上  
肝機能障害: 慢性肝障害 (肝硬変など) または検査値異常 (ビリルビン値>正常上限×2倍, AST/ALT/ALP>正常上限×3倍)

\*<sup>3</sup>: 出血歴, 出血傾向 (出血素因, 貧血など)

\*<sup>4</sup>: INR不安定, 高値またはTTR (time in therapeutic range) <60%

\*<sup>5</sup>: 抗血小板薬やNSAIDs併用, アルコール依存症

[文献15]より引用]

リスク1%), 1~2点を中等度リスク (同2~4%), 3点以上を高リスク (同4~6%) と評価する<sup>16)</sup>.

### 3) 抗凝固療法の実際

抗凝固療法による脳梗塞のリスク軽減効果が, 出血リスクを上回ると判断される場合は, 抗凝固療法を積極的に行うべきである<sup>9)</sup>. 糖尿病患者では, 糖尿病であるという点からすでにCHADS<sub>2</sub>スコアが1点以上あり, ほとんどの症例が抗凝固療法の適応である. 心房細動症例に対して, 抗凝固薬でなく, アスピリンなどの抗血小板薬が用いられていることを見かける. しかし, アスピリンは, 心房細動症例に投与しても脳梗塞予防効果はなく, 重篤な出血性合併症を増やすことが示されている<sup>17)</sup>. 心房細動患者の脳塞栓症予防のために, 抗血小板薬は投与すべきでない.

#### a) ワルファリン

ワルファリン療法を行う場合は, 年齢によらず, プロトロンビン時間国際標準化比 (pro-

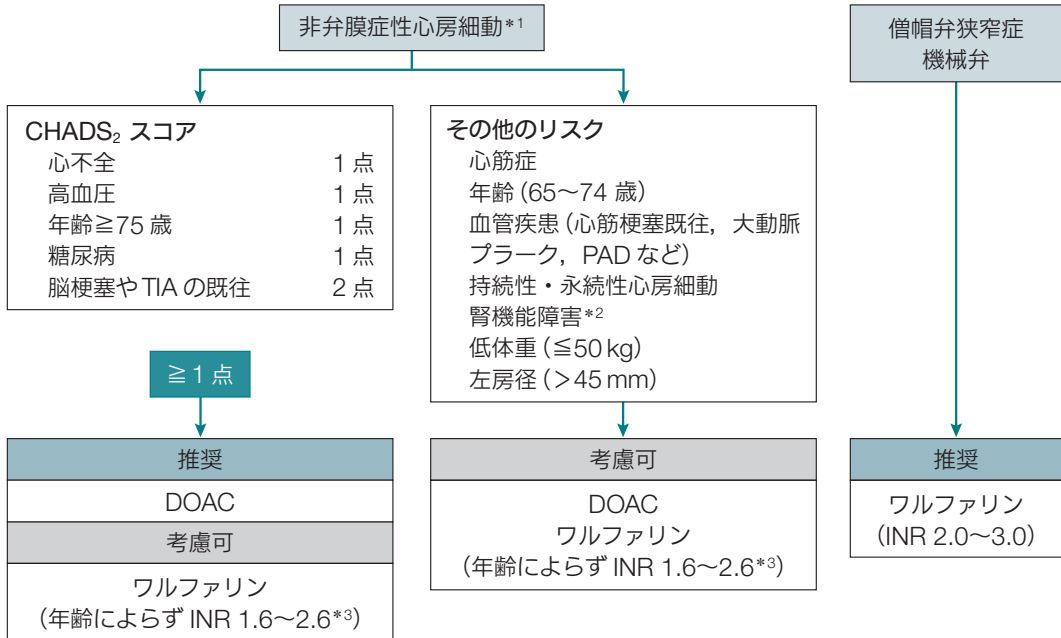


図2 心房細動における抗凝固療法の推奨

\*1: 生体弁は非弁膜症性心房細動に含める。

\*2: 腎機能に応じて抗凝固療法を検討する。

\*3: 非弁膜症性心房細動に対するワルファリンのINR 1.6~2.6の管理目標については、なるべく2に近づけるようにする。脳梗塞既往を有する二次予防の患者や高リスク (CHADS<sub>2</sub>スコア3点以上) の患者に対するワルファリン療法では、年齢70歳未満ではINR 2.0~3.0を考慮する。

[日本循環器学会/日本不整脈心電学会: 2021年JCS/JHRSガイドラインフォーカスアップデート版不整脈非薬物治療. [https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020\\_Ono.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020_Ono.pdf) (2025年9月1日閲覧) より引用]

thrombin time-international normalized ratio : PT-INR) 1.6~2.6でのコントロールが推奨される<sup>9)</sup>。欧米で行われた6つのRCTのメタ解析によると、非弁膜症性心房細動におけるワルファリン療法は脳梗塞の発症を68%減少させた<sup>18)</sup>。CHADS<sub>2</sub>スコア1点以下の例にワルファリン療法を選択した場合、脳梗塞予防効果が出血性合併症のリスクを上回って有効といえないため、CHADS<sub>2</sub>スコア1点ではワルファリン療法は「考慮可」とどまる(図2)。ワルファリン療法中の急性重篤出血時、または重大な出血が予想される緊急を要する手術・処置の施行時の出血傾向の抑制を目的に、プロトロンビン複合体製剤やビタミンKの投与、新鮮凍結血漿の投与が勧められる。

#### b) 直接経口抗凝固薬 (DOACs)

ワルファリンは50年近くにわたり唯一の経口抗凝固薬として使用されてきたが、2011年にダビガトランがDOACsとして発売されて以降、現在4種類が使用可能である(表4)。いずれも、ワルファリンを比較対照とした国際第Ⅲ相試験で、有効性と安全性を示した<sup>19-23)</sup>。DOACsはトロンビンや第Xa因子を選択的に阻害することで抗凝固作用を示すため、効果に食事による影響がほとんどない。ワルファリンと比較した新規経口抗凝固薬のメリットは、効果判定のための定期的な採血が不要であることや患者により投与量の頻回の調整が不要である

**表4 非弁膜症性心房細動の腎機能に応じた抗凝固療法**

		正常腎機能～中等度腎機能障害 (Ccr $\geq$ 30mL/分)	重度腎機能障害 (Ccr<30mL/分)		維持透析 導入後
			(15 $\leq$ Ccr<30)	(Ccr<15)	
DOACs	ダビガトラン	投与可能	禁忌	禁忌	禁忌
	リバーロキサバン	投与可能	投与可能	禁忌	禁忌
	アピキサバン	投与可能	投与可能	禁忌	禁忌
	エドキサバン	投与可能	投与可能	禁忌	禁忌
ワルファリン		投与可能	投与可能	投与可能	原則禁忌

[日本循環器学会/日本不整脈心電学会：2021年JCS/JHRSガイドラインフォーカスアップデート版不整脈非薬物治療. [https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020\\_Ono.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020_Ono.pdf) (2025年9月1日閲覧) より引用]

**表5 直接経口抗凝固薬 (DOACs)**

製品名	プラザキサ	イグザレルト	エリキュース	リクシアナ
一般名	ダビガトラン	リバーロキサバン	アピキサバン	エドキサバン
標的因子	トロンピン	第Xa因子	第Xa因子	第Xa因子
規格	75mg/110mg	10mg/15mg	2.5mg/5mg	15mg/30mg/60mg
通常1日量 (非弁膜症性心房細動に対して)	300mg または 220mg	15mg	10mg	60mg
内服回数	1日2回	1日1回	1日2回	1日1回
減量基準	必要に応じて(以下の患者では110mg/day, 2回を考慮して, 慎重投与) <ul style="list-style-type: none"> <li>• 30<math>\leq</math>Ccr<math>\leq</math>50mL/min</li> <li>• P-糖蛋白阻害薬併用</li> <li>• 70歳以上</li> <li>• 消化管出血の既往を有する患者</li> </ul>	30 $\leq$ Ccr<50mL/min (ただし, 15 $\leq$ Ccr<30mL/minは慎重投与)	以下の基準の2つ以上に該当(80歳以上, 体重60kg以下, 血清クレアチニン1.5mg/dL以上)	以下の基準の1つ以上が該当(体重60kg以下, 30 $\leq$ Ccr<50mL/min, P-糖蛋白阻害薬併用, ただし, 15 $\leq$ Ccr<30mL/minは慎重投与)
減量時, 1日量	220mg	10mg	5mg	30mg
禁忌	Ccr<30mL/min	Ccr<15mL/min	Ccr<15mL/min	Ccr<15mL/min
他の剤型		細粒あり		OD錠あり
中和薬	イダルシズマブ	アンデキサネット アルファ		

Ccr (クレアチニンクリアランス) は, Cockcroft-Gault の計算式を用いて算出すること。

こと, 頭蓋内出血発生率がかなり低いこと, 他の薬剤との相互作用が少ないこと, 効果が速やかに現れ, 半減期が短いことため術前へパリンへの置換が不要ないしは短期間であることなどがあげられる。一方, デメリットとして, 高度腎機能低下例では投与できないことや, 半減期が短く服用忘れによる効果低下が早いこと, 薬価が高く患者の負担増加となることなどがある。また, 各種減量基準があるので注意を要する。高度腎機能低下例では, 禁忌となり注意が必要である(表4)。

近年, DOACs に対する中和薬が使用可能となった(表5)。ダビガトランに対する特異的な中和抗体イダルシズマブ, FXa 阻害薬(アピキサバン, エドキサバン, リバーロキサバン)に対する中和薬であるアンデキサネット アルファが用いられる。非大出血などに対する安易な

中和薬使用は控えるべきである一方で、生命を脅かす出血または止血困難な出血の発現時は、経口抗凝固薬内服患者すべてに中和薬が適切に投与されるべきである。

### c) 抜歯や手術時の抗凝固療法

抗血栓薬継続下での抜歯の安全性はRCTや観察研究として報告されている<sup>24)</sup>。2010年には、日本の歯科3学会合同の「科学的根拠に基づく抗血栓療法患者の抜歯に関するガイドライン」が作成され、抜歯前72時間以内にPT-INRを測定しPT-INRが3.0以下であることを確認し、ワルファリン療法継続下で抜歯を行うことが推奨された<sup>25)</sup>。最近の研究によると、出血のリスクはワルファリン継続下でのリスクと同等と考えられ、DOACを中断することなく抜歯することが推奨されている<sup>26)</sup>。

体表の小手術で、術後出血への対応が容易な場合は抜歯と同様の対策が望まれる。白内障手術時は、角膜や水晶体には血管がなく出血を伴いにくいことから、多くの眼科医が抗血栓療法継続下での手術を実践している<sup>9)</sup>。

大手術の場合は、入院のうえ、ワルファリンを中止しヘパリンを開始する<sup>9)</sup>。ヘパリンは活性化部分トロンボプラスチン時間(activated partial thromboplastin time: APTT)を対照の1.5~2.5倍に延長するように投与量を調整する。手術の4~6時間前にヘパリンを中止するかプロタミンでヘパリンの効果を中和し、術前にAPTTを確認する。術後は可及的速やかにヘパリンとワルファリンを再開し、PT-INRが治療域に入ったらヘパリンを中止する。ダビガトランについてはCcrが50mL/min以上であれば1~2日、30~49mL/minであれば2~4日間投与を中止し、中止12時間後から必要に応じてヘパリン置換を行う。リバーロキサバン、エドキサバンは24時間前の中止と必要に応じたヘパリン置換を行う。アピキサバンは出血のリスクに応じて24~48時間の中止とヘパリン置換を考慮する。

抗血栓療法をできるだけ継続する立場から、抗血栓薬を中断する場合に半減期の短いヘパリンでのブリッジがしばしば行われる。ヘパリンはAPTTを対照の1.5~2.5倍に延長するように投与量を調整する。ヘパリンブリッジの有用性は確立していないが、ヘパリンでブリッジする場合はヘパリンの用量管理を厳重に行うべきであろう<sup>9)</sup>。

2012年、日本消化器内視鏡学会の「抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン」が改訂された<sup>27)</sup>。①通常消化器内視鏡(観察)、②内視鏡的粘膜生検(超音波内視鏡下穿刺吸引術を除く)、③出血低危険度の消化器内視鏡(バルーン内視鏡、マーキング、消化管・膵管・胆管ステント留置術、内視鏡的乳頭バルーン拡張術)、④出血高危険度の消化器内視鏡(ポリペクトミー、内視鏡的粘膜切除術など)の4つである。内視鏡的粘膜生検や出血低危険度の内視鏡の場合には、抗血小板薬、抗凝固薬のいずれか1剤を服用している場合には休薬せずに施行してもよい。2017年には、「抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン 直接経口抗凝固薬(DOACs)を含めた抗凝固薬に関する追補2017」<sup>28)</sup>が発表された。出血高危険度の消化器内視鏡において、DOACs服用者は前日まで内服を継続し、処置当日の朝から内服を中止する。内服は翌日の朝から再開することが推奨されている。

ワルファリンの場合は、PT-INRが通常の治療域であることを確認して生検する。2剤以上を併用している場合には症例に応じて慎重な対応が求められ、抗凝固薬はヘパリン置換が原則である。出血高危険度の消化器内視鏡検査では、大手術に準じた一時的中止と必要に応じてヘ

パリン置換を行う。

## 4 心拍数調節の適応と方法

器質的心疾患がなくても、高頻度の心拍数の心房細動が持続すると心不全となるおそれがある。これを予防するために心房細動中の心拍数を110拍/min以上にしなことが重要である。心拍数調節には、 $\beta$ 遮断薬、非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬（ベラパミル、ジルチアゼム）、ジギタリスが選択される。しかし、ジギタリスによる心拍数調節では死亡率が高くなることが各種の研究で示唆されており、他の薬物で心拍数がどうしてもコントロールできない場合に限られると思われる<sup>29)</sup>。複数の薬剤を使用しても心拍数調節がうまくいかないか、抗不整脈薬あるいはカテーテルアブレーションによる肺静脈隔離術によっても洞調律維持がうまくいかない例では、房室結節のカテーテルアブレーションとペースメーカー併用による心拍数調節を図ることもまれに選択されるが、適応については、循環器専門医にコンサルトすることが望まれる。

## 5 薬物による洞調律維持

心房細動よりも洞調律のほうが、異常な頻脈や不規則な心拍の不快感が避けられるうえ、心臓のポンプ機能に与える心房収縮のブースター効果を期待できる点で望ましい<sup>9)</sup>。何よりも、心房内血栓が形成されなくなることのメリットが大きい。しかし、安易な薬物的除細動、電気的除細動、抗不整脈薬による再発予防には、生命に関わる重篤な副作用をきたす場合もあり、慎重な検討を迫られる<sup>30)</sup>。洞調律維持を図ることが望まれる場合は、循環器専門医にコンサルトして、長期的な治療方針を決定するのが妥当と思われる(図1)。心房細動に対するカテーテルアブレーションの成功率が向上し、安全性が高まった現在、積極的にカテーテルアブレーションを勧めるのが長期予後を改善するうえで重要と思われる。

## 6 カテーテルアブレーション

現在、発作性心房細動もしくは持続性心房細動に対するカテーテルアブレーションの成績が向上して、急速に普及してきている。発作性心房細動に対する第一選択治療としてのバルーンアブレーションの有効性を示した3つのRCTの結果が発表され、「2024年JCS/JHRSガイドラインフォーカスアップデート版不整脈治療」では、症候性再発性の発作性心房細動に対する第一選択治療として、カテーテルアブレーションを行う（患者がアブレーションを希望した場合、他の選択肢や治療のリスクなどの十分な説明を行ったうえで選択する）ことが推奨クラスI・エビデンスレベルAとされている<sup>2)</sup>。

また、カテーテルアブレーションが発作性心房細動から持続性および永続性心房細動への移

行を抑制することも2つのRCTで示唆されている。また、心不全を合併した心房細動に対するカテーテルアブレーションの有効性が高いことが示されている。糖尿病の患者に心房細動を発見したら、適切な抗凝固療法を開始したうえで、時機を逸しないうちにカテーテルアブレーションの適応について循環器専門医にコンサルトすることが望ましい。

## 7 左心耳閉鎖

長期的な抗凝固療法が必要ではあるが、出血リスクが高く抗凝固療法が適切ではない患者においては、左心耳閉鎖デバイスを用いた経皮的左心耳閉鎖術や胸腔鏡下左心耳閉鎖術を症例に応じて考慮してもよい<sup>2)</sup>。

## 8 心房細動を合併した糖尿病患者の治療における注意点

抗不整脈薬のうち、シベンゾリンは重篤な低血糖発作を誘発することがあるので注意を要する。また、糖尿病治療薬のうち、SU薬、ビッグアニド薬、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬は、ワルファリンの作用を増強することが報告されており注意を要する。一方で、糖尿病治療薬にはDOACsの減量基準に関連するP-糖蛋白阻害薬は含まれない。心拍数調節のための $\beta$ 遮断薬には、カルベジロールやビソプロロールなど糖代謝への影響が少ない薬剤を適切に選択する。

### 文献

- 1) Tadic M et al : Type 2 diabetes mellitus and atrial fibrillation : from mechanisms to clinical practice. Arch Cardiovasc Dis 2015;108:269-76.
- 2) 日本循環器学会ほか : 2024年改訂版不整脈治療ガイドライン.  
[https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020\\_Ono.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020_Ono.pdf) [2025年9月1日閲覧]
- 3) Ball J et al : Diabetes mellitus and atrial fibrillation : systematic review and meta-analysis of population-based cohort studies. J Am Heart Assoc 2018;7:e008414.
- 4) Chamberlain AM et al : Association of atrial fibrillation with incident cardiovascular events in patients with diabetes mellitus. Am Heart J 2017;185:74-84.
- 5) McManus DD et al : Incident atrial fibrillation and subsequent stroke in patients with type 2 diabetes mellitus. J Am Heart Assoc 2016;5:e004060.
- 6) Buckley JR et al : Association of diabetes mellitus with incident atrial fibrillation and cardiovascular outcomes : a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J Open 2025;5:oeaf025.
- 7) Sinha R et al : Diabetes mellitus and atrial fibrillation : a systematic review. Cureus 2024;16:e69711.
- 8) Saglietto A et al : Diabetes mellitus is an independent predictor of new-onset atrial fibrillation in a long-term follow-up study. Eur J Clin Invest 2024;54:e14292.
- 9) 日本循環器学会ほか : 2020年改訂版不整脈薬物治療ガイドライン.  
[https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020\\_Ono.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020_Ono.pdf) [2025年9月1日閲覧]
- 10) Katoh T et al : Multicenter prospective nonrandomized study of long-term antiarrhythmic drug therapy in patients with tachyarrhythmias : Japanese Antiarrhythmics Long-Term Study-2 (JALT-2 Study). Jpn Circ J 2001;65:275-8.
- 11) Della Rocca DG et al : Percutaneous treatment of non-paroxysmal atrial fibrillation : a paradigm shift from pulmonary vein to non-pulmonary vein trigger ablation? Arrhythm Electrophysiol Rev 2018;7:256-60.
- 12) Gage BF et al : Validation of clinical classification schemes for predicting stroke : results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA 2001;285:2864-70.

- 13) Okumura K et al : A novel risk stratification system for ischemic stroke in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. *Circ J* 2021;85:1254-62.
- 14) Yamauchi T et al : External validation of the HELT-E2S2 score in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation : a pooled analysis of the RAFFINE and SAKURA registries. *Circ J* 2023;87:1777-87.
- 15) Pisters R et al : A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation : the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093-100.
- 16) Lip GY et al : Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation : the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:173-80.
- 17) Sato H et al : Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation : Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. *Stroke* 2006;37:447-51.
- 18) Hart RG et al : Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Neurology* 1998;51:674-81.
- 19) Connolly SJ et al : Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
- 20) Giugliano RP et al : Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104.
- 21) Patel MR et al : Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
- 22) Granger CB et al : Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
- 23) Hori M et al : Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation : the J-ROCKET AF study. *Circ J* 2012;76:2104-11.
- 24) Evans IL et al : Can warfarin be continued during dental extraction? : results of a randomized controlled trial. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002;40:248-52.
- 25) 日本有病者歯科医療学会ほか : 科学的根拠に基づく抗血栓療法患者の抜歯に関するガイドライン, 学術社, 2010.
- 26) 日本有病者歯科医療学会 : 抗血栓療法患者の抜歯に関するガイドライン2025年度版, 2025.
- 27) 藤本一真ほか : 抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン. *Gastroenterol Endosc* 2012;54:2075-102.
- 28) 加藤元嗣ほか : 抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン 直接経口抗凝固薬 (DOAC) を含めた抗凝固薬に関する追補2017. *Gastroenterol Endosc* 2017;59:1547-58.
- 29) van Veldhuisen DJ et al : Digoxin for patients with atrial fibrillation and heart failure : paradise lost or not? *Eur Heart J* 2013;34:1468-70.
- 30) Ogawa S et al : Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation : J-RHYTHM study. *Circ J* 2009;73:242-8.

# III

---

## 紹介（連携）基準

循環器疾患と糖尿病が同一の患者に併存しているとき、一人の医師または一つの診療科が両領域の疾患の診療にあたる場合も多いが、複数の医療機関・医師が連携して診療にあたる場合もある。後者では両領域の専門性を活かしたより高度な医療を提供できる可能性がある一方で、両者の間での緊密な連携が必要となる。

糖尿病患者に対する循環器診療では、冠動脈疾患を疑うような胸部症状や不整脈、心不全などの有症候時のみならず、無症候であっても冠危険因子の評価や心電図などの検査結果をもとに循環器疾患を診察する医師（とくに専門医）への紹介を柔軟に検討する必要がある、その後も連携を継続することが望ましい。

循環器疾患をもつ患者に対する糖尿病診療では、病態や治療薬の選択に応じた治療目標や副作用に関する相互理解のもと、糖尿病を診察する医師（とくに専門医）への紹介、継続した連携が求められる。

地域の医療資源や患者背景も考慮しつつ、両者が協働して柔軟かつ継続的な連携体制を構築することが重要である。

## 1 糖尿病を診察する医師から循環器疾患を診察する医師（とくに専門医）への紹介（連携）基準

### 1) 無症候時の紹介（連携）基準

患者の年齢や糖尿病の罹病期間に応じて、冠危険因子〔喫煙、高血圧、脂質異常症、CKD、家族歴、肥満、動脈硬化性疾患の既往など〕の評価、胸部X線、心電図、BNPもしくはNT-proBNP測定、血管機能検査、頸動脈エコー、心エコー、非造影MDCT（冠動脈石灰化の評価）などを自施設において可能な範囲で実施し、それらの結果や経時的な変化などを参考に循環器専門医への紹介の要否を総合的に検討する。その場合、本ステートメントに記載された各循環器疾患の診断フローチャートなどを参考にする。とくに糖尿病患者では無症候性心筋虚血を有している可能性が高いため、糖尿病罹病期間が長い症例や、冠危険因子の重積症例などでは、循環器専門医による精査を積極的に検討する。

上記の検査結果の解釈が困難な場合、および自施設にて実施困難な場合なども、循環器疾患を診察する医師（とくに専門医）への紹介を検討する。

### 2) 有症候時の紹介（連携）基準（本人の自覚症状がない場合を含む）

- 管理目標値への到達が困難な高血圧の場合
- 冠動脈疾患を疑う胸部症状や心電図変化を認めた場合
- 心房細動（無症候性を含む）や、その他の不整脈を疑う症状や心電図所見を認めた場合
- 息切れや下腿浮腫などの心不全徴候や、胸部X線での心胸郭比の拡大や肺うっ血、BNP（ $\geq 35$  pg/mL）もしくはNT-proBNP（ $\geq 125$  pg/mL）の上昇など、心不全を疑う検査所見を認めた場合
- 下肢閉塞性動脈硬化症を疑う下肢症状や、ABIの低下（ $\leq 0.9$ ）もしくは高値（ $>1.4$ ）を認め

た場合

以上の基準を参考に、施設・地域の医療状況や、社会的リソース・サポート体制などの患者背景を考慮し、循環器疾患を診療する医師（とくに専門医）への紹介を柔軟に判断する。また、紹介後は診断結果に応じて併診を行い、糖尿病と循環器疾患の治療をそれぞれ継続する。さらに、その後の治療経過に応じて糖尿病を診療する医師へ逆紹介する場合には、当該循環器疾患に関するその後の必要な対応も含めて情報提供を行う。

## 2 循環器疾患を診療する医師から糖尿病を診療する医師（とくに専門医）への紹介（連携）基準

### 1) 循環器疾患の定期受診をするなかで、糖尿病を新たに発症した場合の紹介（連携）基準

- 血糖コントロールの目標未達成の場合：たとえば、口渇・多尿・体重減少などの症状がある場合や、空腹時血糖250mg/dL以上、随時血糖350mg/dL以上
- 1型糖尿病が疑われる場合：尿ケトン体陽性、GAD抗体陽性、空腹時血中Cペプチド $\leq 0.5$ ng/mLなどが1型糖尿病発症の目安の例としてあげられる
- 糖尿病の患者教育が必要になった場合：糖尿病の基本的な疾患概念や、他の糖尿病合併症（腎症・網膜症・神経障害）、そのほか糖尿病自己管理に対する患者教育が必要になった場合など
- 検査や治療の方針が不明な場合など

これらの場合、紹介後は併診、あるいは一定期間の後に循環器疾患を診療する医師による糖尿病治療の継続を考慮する。

### 2) 循環器疾患を診療する医師において糖尿病治療を行っているなかで、血糖改善のために糖尿病治療の変更などが望まれる場合の紹介（連携）基準

[紹介後併診または一定期間後に循環器医師による糖尿病治療継続を考慮するケース]

- 血糖コントロール目標が未達成で一定期間持続する場合：通常はHbA1c 8.0%以上、高齢者はHbA1c 8.5%以上の3ヵ月以上の持続を目安
- 糖尿病治療の見直しを要する場合：重症低血糖のリスクとなる薬剤（SU薬やインスリン療法）の使用開始を考慮する場合
- 糖尿病急性増悪の場合もしくは急性合併症：ステロイド使用や、膵疾患（膵癌、膵摘出後）、感染症に伴い血糖値の急激な悪化を認めた場合、あるいは糖尿病ケトアシドーシス<sup>\*</sup>、高浸透圧高血糖状態、乳酸アシドーシスなどの急性代謝失調状態
- 周術期あるいは手術に備えて血糖コントロールを必要とする場合

<sup>\*</sup>：SGLT2阻害薬使用患者では、血糖値が正常に近くてもケトアシドーシス（正常血糖ケトアシドーシス）の可能性があるので注意が必要。

- 糖尿病の患者教育があらためて必要になった場合：糖尿病の基本的な疾患概念や、他の糖尿病合併症（腎症・網膜症・神経障害）、その他糖尿病自己管理に対する患者教育があらためて必要になった場合など

- 糖尿病治療による有害事象（低血糖など）が発生した場合

[糖尿病専門医による継続管理が望ましく、両医師による継続的な併診体制を検討するケース]

- 内因性インスリン分泌が高度に枯渇している可能性がある場合：1型糖尿病、低血糖を頻回に繰り返す症例、ブリットル糖尿病（血糖変動が顕著）、膵切除後症例、空腹時血中Cペプチド<0.6ng/mLの症例など

以上の基準を参考に、いずれの場合においても施設・地域の医療状況や、社会的リソース・サポート体制などの患者背景を考慮し、糖尿病を診療する医師（とくに専門医）への紹介と連携を柔軟に判断する。

### 3 循環器疾患・糖尿病を診療する両医師間で糖尿病治療について連携する場面での留意点

近年の糖尿病治療薬の進歩により、循環器疾患の一次予防・二次予防に有効な糖尿病治療薬の選択が可能になっている。そのため、循環器疾患を診療する医師が「大血管症の進行抑制を期待してGLP-1受容体作動薬」、「心不全の進行抑制を期待してSGLT2阻害薬」などの目的で処方を検討する場合がある。しかし、糖尿病診療が他の医師によって行われている場合もあり、このような場合に両医師間で連携をとらずに処方を行うと、血糖の過度な低下や二重投薬が発生する懸念があることから、循環器疾患・糖尿病を診療する両医師間で投薬について十分な連携をとることが大切である。GLP-1受容体作動薬やSGLT2阻害薬などの処方開始後も、意図しない血糖変動や低血糖、心不全症状の経過に十分注意し、投薬継続や中止などの観点も含め、双方の連携を継続しながら治療にあたるのが望ましい（図1）。

血糖コントロールの目標や治療方針などの治療の考え方についても、診療情報提供書や糖尿病連携手帳、地域医療連携の電子カルテ情報共有システムなどを通じて情報共有し、両医師間で共通認識をもっておくことが、患者とのコミュニケーションのうえでも望ましい。また、治療の考え方について地域全体で共通認識を高めておくことも、円滑な連携につながる。

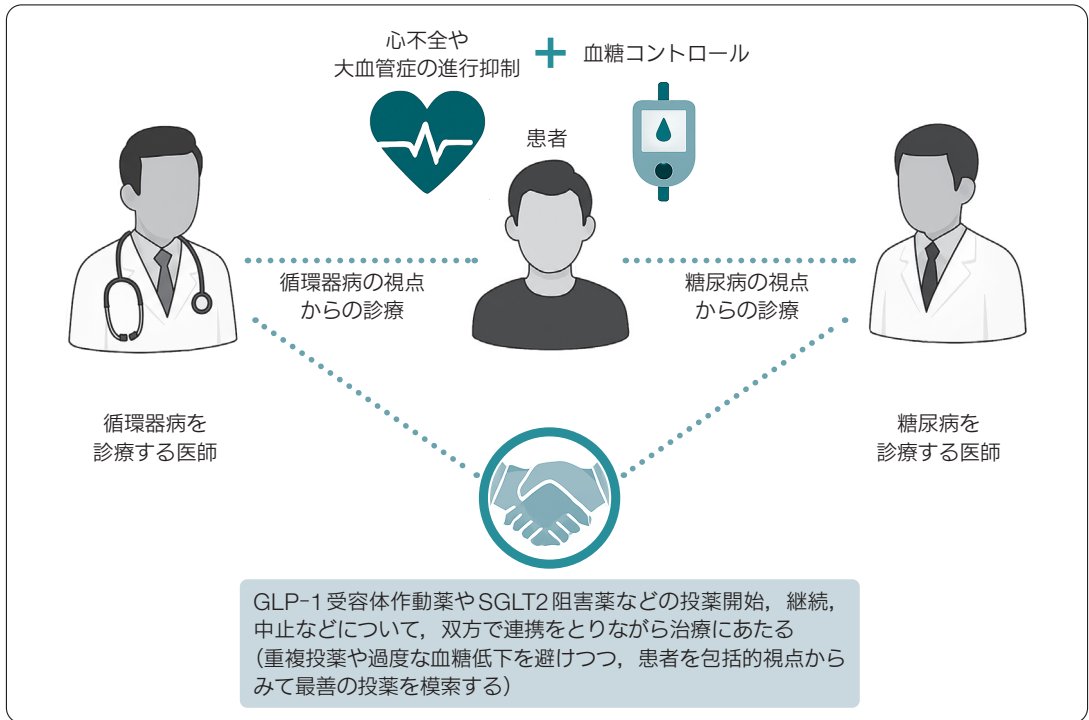


図1 循環器疾患・糖尿病を診察する医師の連携



## 数字・欧文

- 1,5-アンヒドログルシトール (1,5-AG) 11  
 2型糖尿病合併CKD患者 61  
 12誘導心電図 13  
 75g OGTT 推奨基準 5  
 cardiometabolic disease 1  
 Ca拮抗薬 52  
 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコア 27  
 CHADS<sub>2</sub>スコア 27, 95  
 CIRCS study 4  
 CPR インデックス 9  
 CRA (cardio-renal anemia syndrome) 症候群  
 59  
 CVDリスク 4  
 Cペプチド 9  
 DASH食 44  
 DPP-4阻害薬 72, 87  
 Duke Activity Status Index (DASI) 質問票 40  
 FLOW試験 62  
 FOURIER試験 56  
 GIP/GLP-1受容体作動薬 73, 86  
 GLP-1受容体作動薬 4, 62, 72, 86  
 HAS-BLEDスコア 96  
 HELT-E<sub>2</sub>S<sub>2</sub>スコア 96  
 HFpEF <sup>☞</sup>「心不全」  
 HFrEF <sup>☞</sup>「心不全」  
 HOMA-IR 10  
 initial dip 62  
 ISCHEMIA試験 78  
 J-DOIT3 4, 47, 84  
 JPAD研究 57  
 JPPP試験 58  
 legacy effect 4  
 Lifestyle介入 32, 83  
 metabolic memory 4  
 METs 40  
 PCSK9阻害薬 56  
 PROMINENT試験 56  
 REVIVED-BCIS2試験 78  
 SGLT2阻害薬 4, 62, 73, 85  
 shared decision making (SDM) 80  
 SOUL試験 73  
 Steno-2試験 83  
 STOP-NIDDM 5  
 SYNTAXスコア 80  
 UKPDS 4  
 Valsalva手技 33

## 和文

## あ

- アガストンスコア 15  
 アスピリン 57  
 アデノシン三リン酸 (ATP) 22  
 アテローム血栓性脳梗塞 13  
 アテローム性動脈硬化性心血管疾患 (ASCVD)  
 13  
 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬 5, 72  
 アルブミン尿 61  
 アンジオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB) 52  
 アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬  
 (ARNI) 9  
 アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬 52  
 アンデキサネット アルファ 98  
 イダルシズマブ 98  
 一過性脳虚血発作 (TIA) 58  
 イバブラジン 88  
 インスリン抵抗性 10

インスリン分泌能 8  
植込み型除細動器 29  
運動負荷心電図検査 16  
運動療法 32  
エイコサペンタエン酸 (EPA) 56  
栄養 44  
エゼチミブ 54  
エボロクマブ 56  
エンパグリフロジン 62

## か行

下肢閉塞性動脈硬化症 13  
家庭血圧 52  
カテーテルアブレーション 100  
カナグリフロジン 61  
加熱式タバコ 43  
カリウム 46  
冠血行再建術 79  
間欠性跛行 16  
冠動脈疾患 13  
冠動脈石灰化 15  
急性冠症候群 13  
急性心筋梗塞 13  
共同意思決定 80  
虚血性心疾患 77  
禁煙 43  
グリコアルブミン 11  
グルタミン酸脱炭酸酵素 (GAD) 抗体 10  
クロピドグレル 58  
頸動脈エコー 15  
頸動脈プラーク 15  
血管機能不全 13  
血管スティフネス 14  
血管内皮機能検査 14  
血糖コントロール 4  
血流依存性血管拡張反応 (FMD) 14  
嫌気性代謝閾値 (AT) 40  
抗凝固療法 94  
高強度インターバルトレーニング 32  
口腔内衛生管理 47  
高血圧 13, 52

抗血小板薬 56  
高脂血症 13

## さ行

サイアザイド系利尿薬 52  
座位時間 33  
左心耳閉鎖 101  
サルコペニア 46  
サルコペニア肥満 46  
ジギタリス 100  
脂質 45  
脂質異常症 54  
歯周病管理 47  
持続グルコースモニタリング (CGM) 11  
至適薬物治療 (OMT) 77  
脂肪毒性 22  
紹介 (連携) 基準 104  
食塩 46  
食後高血糖 5  
食事パターン 44  
食物繊維 45  
心・腎・代謝 (CKM) 症候群 1, 59  
心エコー図検査 24  
心筋間質の線維化 22  
心血管・代謝関連疾患 1  
心血管イベント 65  
心腎関連 59  
心臓足首血管指数 (CAVI) 15  
心臓突然死 (SCD) 18, 28  
心臓リハビリテーション 37  
身体活動 33  
心肺運動負荷試験 40  
心拍数調節 100  
心不全 21  
——のステージ分類 22  
LVEFが保たれた—— (HFpEF) 21  
LVEFが低下した—— (HFrEF) 21  
心房細動 27, 93  
膵島細胞抗体 (ICA) 10  
スタチン 54  
セマグルチド 73

選択的ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 $\alpha$ モジュ  
レーター (SPPARM  $\alpha$ ) 56  
足関節上腕血圧比 (ABI) 16

## た行

---

体重管理 44  
耐糖能障害 77  
ダバグリフロジン 62  
多列検出器CT (MDCT) 18  
タンパク質 45  
蛋白尿 61  
チアゾリジン薬 72, 87  
地中海食 44  
直接経口抗凝固薬 (DOACs) 27, 97  
チルゼパチド 73  
低炭水化物食 44  
デッドインベッド症候群 29  
電子タバコ 43  
洞調律維持 100  
糖尿病型 7  
糖尿病関連腎臓病 (DKD) 60  
糖尿病性心筋症 21  
糖尿病治療薬 65  
糖尿病網膜症 7  
糖尿病連携手帳 106  
ドコサヘキサエン酸 (DHA) 製剤 56

## な行

---

内膜中膜厚 (IMT) 15  
日常生活活動によるエネルギー消費 (NEAT) 33  
乳酸アシドーシス 87  
尿中アルブミン・クレアチニン比 (UACR) 61  
脳梗塞 94

## は行

---

ハートチーム 80  
バイオマーカー検査 24  
反応性充血指数 (RHI) 14  
ビグアナイド薬 65, 87

非造影心臓CT検査 15  
肥満 13  
非ループ式イベントレコーダー 28  
不安定狭心症 13  
フィネレノン 61, 87  
フェノフィブラート 56  
不整脈 27  
フットケア 33  
プラーク破綻 81  
プラスグレル 58  
プロトロンビン時間国際標準化比 (PT-INR) 96  
 $\beta$ 遮断薬 52  
ペマフィブラート 56  
ベムペド酸 56  
ヘモグロビンA1c (HbA1c) 4  
ベルイシグアト 88  
包括的治療介入 46  
飽和脂肪酸 45  
ホルター心電図 14

## ま行

---

末梢動脈疾患 (PAD) 16  
慢性冠症候群 13, 77  
慢性腎臓病 (CKD) 13, 59  
ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (MRA) 62  
脈波伝播速度 (PWV) 15  
無症候性心筋虚血 18

## や行

---

薬剤負荷心筋シンチグラフィ 16  
有酸素運動 32, 34

## ら行

---

レジスタンス運動 32, 36  
レニン-アンジオテンシン系 (RAS) 阻害薬 52  
労作性狭心症 13

## わ行

---

ワルファリン 96

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2026 (改訂第2版)

2020年3月20日 第1版第1刷発行  
2026年5月30日 改訂第2版発行

監修者 日本循環器学会, 日本糖尿病学会  
編集者 日本循環器学会・日本糖尿病学会  
合同委員会

発行者 小立健太

発行所 株式会社 南江堂

〒113-8410 東京都文京区本郷三丁目42番6号

電話 (出版) 03-3811-7198 (営業) 03-3811-7239

ホームページ <https://www.nankodo.co.jp/>

印刷・製本 日経印刷

装丁 ワタナベイラストレーションズ

Diagnosis, Prevention, and Treatment of Cardiovascular Diseases in People with Type 2  
Diabetes and Pre-Diabetes : A Consensus Statement Jointed from The Japanese Circulation  
Society and The Japan Diabetes Society 2026, 2nd Edition

© The Japanese Circulation Society, The Japan Diabetes Society, 2026

定価は表紙に表示してあります。

Printed and Bound in Japan

落丁・乱丁の場合はお取り替えいたします。

ISBN 978-4-524-27343-0

ご意見・お問い合わせはホームページまでお寄せください。

本書の無断複製は、著作権法上での例外を除き禁じられています。

本書の複写・転載・複製・翻訳・翻案・データベースへの取り込みおよび公衆送信(送信可能化を含む)  
に関する許諾権は(一社)日本循環器学会および(一社)日本糖尿病学会が保有しています。

本書をスキャン、デジタルデータ化するなどの複製を無許諾で行う行為は、著作権法上での限られた例外  
([私的使用のための複製]など)を除き禁じられています。大学、病院、企業などにおいて、内部的に業務  
上使用する目的で上記の行為を行うことは私的使用には該当せず違法です。また私的使用のためであつて  
も、代行業者等の第三者に依頼して上記の行為を行うことは違法です。