

図1 糖尿病患者と非糖尿病患者の冠動脈疾患、虚血性脳梗塞、出血性脳梗塞発症を比較したメタアナリシスの結果(文献3より)

め、動脈硬化症予防が糖尿病コントロールの最重要部分を占めると言っても過言ではない⁵⁾。これに対し日本人糖尿病患者の筆頭死因は悪性新生物である⁶⁾。しかも冠動脈疾患に限れば、日本人糖尿病患者の絶対発症率は欧米人患者の3～7割程度とかなり低い^{7, 8)}。したがって日本人糖尿病患者の生命予後を改善するためには、動脈硬化疾患対策のみでは不十分で、検診や人間ドックなどを活用した癌の早期発見も必要である。

④ 血糖レベルと大血管症との関係

細小血管症と比較すると血糖コントロールの影響が小さい大血管症であるが、前向き観察疫学研究では、平均血糖レベルが大血管症の有意なリスク因子であることが示されている。2型糖尿病患者におけるメタアナリシス⁹⁾や欧米の観察研究¹⁰⁾では、HbA1c 1%あたり、冠動脈疾患と脳卒中の発症リスクはいずれも有意に約1.1～1.2倍高まることが報告されている。

わが国の大学病院または大病院の糖尿病外来に通院する2型糖尿病患者を対象にしたJDCSでは、HbA1c 1%上昇ごとに冠動脈疾患リスクは1.15 (95%信頼区間1.00～1.33)倍と、欧米の研究とほぼ同等の上昇を認め⁸⁾。またわが国の糖尿病専

門クリニックのデータをまとめたJDDMでも⁸⁾、動脈硬化疾患の発症リスクは、HbA1c値1%上昇ごとに1.28 (95%信頼区間1.04～1.57)倍上昇していた。またわが国の高コレステロール血症患者を対象にしたMEGA study¹¹⁾においても、HbA1c (NGSP) <6.0%の者に対し、HbA1c (NGSP) ≥6.5%の者では2.4 (95%信頼区間1.7～3.4)倍の有意な動脈硬化疾患リスクの上昇が認められている。

⑤ 血糖コントロール強化介入の効果

上記の結果からは、血糖コントロール強化により糖尿病大血管症を減少させられるのではないかと期待される。しかし、血糖コントロールのみを厳格化した介入研究のメタアナリシス結果¹²⁾では、強化療法群において従来療法群と比較して、非致死性心筋梗塞は17%、冠動脈心疾患は15%それぞれ有意に低下していたものの、総死亡率では有意な改善がみられなかった(図2)。

このメタアナリシスの結果には、近年米国から報告されたACCORD¹³⁾、ADVANCE¹⁴⁾、VADT¹⁵⁾の3試験の結果が強く影響している。たとえばACCORD¹³⁾では、北米のHbA1c 7.5%以上の動脈硬化疾患高リスク2型糖尿病患者10251人を、HbA1c 6.0%未満を目指す強化療法群と7.0

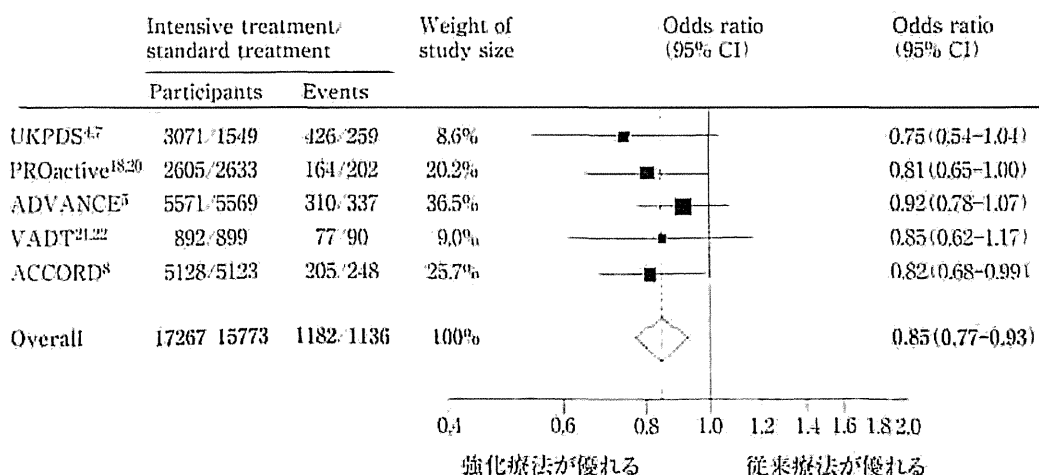
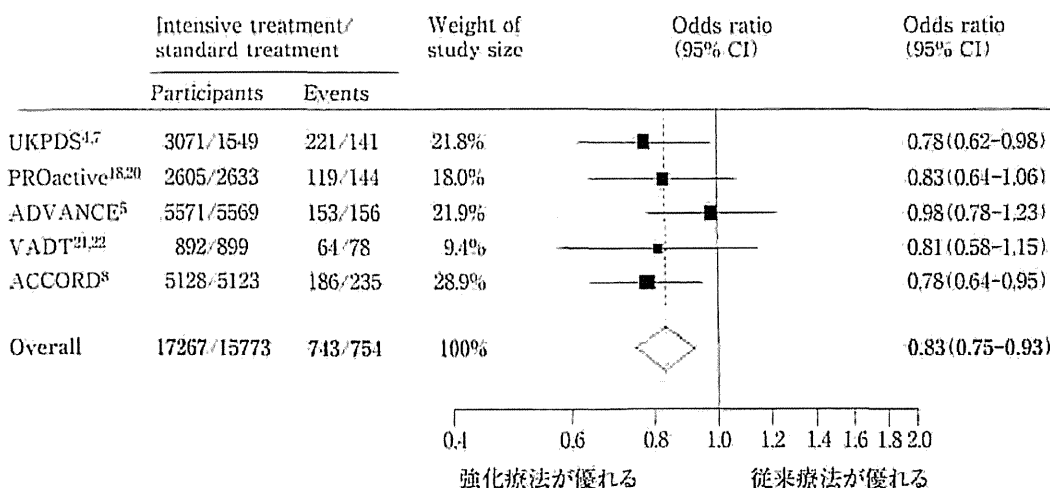


図2 2型糖尿病患者における血糖コントロール強化療法群と通常治療群での非致死性心筋梗塞、冠動脈疾患リスクを比較したメタアナリシスの結果(文献13より)
上段: 非致死性心筋梗塞 下段: 冠動脈疾患

~7.9%を目指す従来療法群に割り付け、大血管症発症とそれによる死亡を1次エンドポイントとして追跡を行った。その結果、強化療法群では、HbA1c中央値は開始時の8.1%から1年後に6.4%と改善したにも関わらず、従来療法群よりむしろ有意な死亡率上昇がみられ、試験は平均3.4年で中断された。

これらの米国の臨床試験の共通点として、強化療法群においては、肥満改善を図るための食事・運動療法を十分併用しないまま、HbA1cが目標値に達するように薬物やインスリンをやや機械的か

つ大量に使用するプロトコールになっていたことが挙げられる。これは、UKPDSを始めとするそれまでの介入試験で、HbA1cの群間差があまり開かなかった反省から、それより大きなHbA1cの差をつけようとしたためであると思われるが、結果的に、少なくともわが国の日常診療とはかけ離れた治療プロトコールになってしまったことは否めない。たとえば、体重増加は平均10kg以上、重篤な低血糖も16%となり死亡率上昇と関連した可能性が指摘されている。

実際に ACCORD のサブ解析では、強化療法群

表1 JDCSにおける各種血清脂質マーカーの冠動脈合併症予測能の比較

	Men		Women	
	Multivariate-adjusted HR (95% CI)	AUC of ROC (95% CI)	Multivariate-adjusted HR (95% CI)	AUC of ROC (95% CI)
Total cholesterol	1.57 (1.25, 1.99)	0.697 (0.636-0.758)	1.58 (1.20, 2.06)	0.721 (0.644-0.798)
LDL cholesterol	1.59 (1.28, 1.98)	0.694 (0.629-0.758)	1.41 (1.06, 1.86)	0.705 (0.626-0.784)
HDL cholesterol	1.47 (1.09, 1.98)	0.669 (0.604-0.734)	1.03 (0.72, 1.48)	0.667 (0.577-0.756)
Triglycerides (log transformed)	1.42 (1.08, 1.85)	0.664 (0.595-0.733)	1.72 (1.21, 2.43)	0.708 (0.630-0.786)
Non-HDLc	1.78 (1.43, 2.21)	0.726 (0.664-0.787)	1.60 (1.21, 2.12)	0.715 (0.634-0.796)
TC/HDLc ratio	1.63 (1.36, 1.95)	0.718 (0.656-0.780)	1.48 (1.11, 1.95)	0.696 (0.609-0.782)
LDLC/HDLc ratio	1.52 (1.29, 1.79)	0.709 (0.646-0.772)	1.44 (1.09, 1.91)	0.695 (0.608-0.781)
TG/HDLc ratio	1.49 (1.20, 1.85)	0.680 (0.615-0.746)	1.36 (1.01, 1.85)	0.683 (0.597-0.769)

Multivariate-adjusted HR: 多変量補正ハザード比
 AUC of ROC: ROC 曲線下面積
 CI: 信頼区間

においてのみ HbA1c 高値の群や、急激に血糖コントロールが改善した群で死亡率が上昇しており¹⁶⁾、ADVANCE でも強化療法群は従来療法群と比較して、他因子で調節しても重篤な低血糖があった患者は、なかった患者に対して全死亡が 3.27 倍 (2.39 ~ 4.65)、動脈硬化疾患が 3.79 倍 (2.36 ~ 6.08) であったことが示されている¹⁷⁾。低血糖が、心血管疾患と有意に関連することは最近のメタアナリシス¹⁸⁾によっても確認されている。

このように大血管症の予防のためには、薬物療法で平均 HbA1c を正常に近づけさえすればよいというわけではなく、糖尿病治療の基本である生活習慣療法を強化し肥満を改善させること、低血糖を避けつつ食後血糖も抑制するなど、きめ細かい血糖コントロールが求められる。

⑥ 血清脂質レベルと大血管症との関係

糖尿病の有無や人種によらず、血中 LDL コレステロール値は冠動脈疾患の最も強力なリスク因子であり¹⁹⁾、これはわが国の糖尿病患者にも当

てはまる、わが国の JDCS の登録患者においても LDL コレステロール値が 1mmol/L (89mg/dl) 上昇するにつれて、冠動脈疾患リスクは 1.61 (1.30 ~ 1.98) 倍上昇していた⁸⁾。

一方、糖尿病に合併しやすい典型的な脂質異常症は、高トリグリセリド血症と低 HDL コレステロール血症であることが知られている。JDCS ではトリグリセリド値も LDL コレステロール値と同等の強い冠動脈疾患リスク因子であった⁸⁾。特に女性では、LDL コレステロール値よりもむしろ鋭敏に冠動脈疾患を予測していた²⁰⁾(表 1)。大血管症リスク因子としてのトリグリセリド値の重要性は、他の日本人⁸⁾あるいは東アジア人²¹⁾ 2 型糖尿病患者においても示されている。一方、HDL コレステロールも、高齢日本人糖尿病患者においては有意な大血管症リスク因子であったことが示されている²²⁾。

また JDCS 患者において、総コレステロール、HDL-C、TG、LDL-C (Friedwald 式による)、Non-HDL コレステロール、LDL-C/HDL-C 比、

TC/HDL-C比、TG/HDL-Cの8種類の脂質マーカーのうち、冠動脈疾患予測に適したものを検討したところ、Non-HDLコレステロール値は、男女とも予測能が比較的高く(表1)(図3)、LDLコレステロール値を上回る冠動脈疾患予測能を有していた²⁰⁾。Non-HDL-Cは、TCからHDL-Cを差し引いたもので、LDL-Cより簡単に計算でき、さらに空腹時採血でなくても算出できる利点もあり、臨床現場で用いやすい、TG画分やレムナントリポ蛋白など動脈硬化惹起性のリポタンパクをすべて含有するため、これらが上昇しやすい2型糖尿病では、LDLコレステロールより有用であったと考えられた。

7 血清脂質コントロール介入の効果

強力なLDLコレステロール低下作用を有するスタチンは、糖尿病の有無によらず、動脈硬化疾患による死亡リスクを約1割、心血管イベントリスクを約2割それぞれ低下させることが示されている²³⁾。これはわが国の患者においても同様で、血管内超音波(IVUS)で観察される冠動脈プラークが、スタチン治療により有意に退縮したことが示されている²⁴⁻²⁶⁾。さらにイベントについても、わが国のMEGA Studyの糖尿病患者では、比較的小量のプラバスタチン(10~20mg)投与により大血管症が32%有意に抑制された²⁷⁾。

英国とアイルランドの2型糖尿病患者2838名を、アトルバスタチン10mgとプラセボ群に無作為割付けし平均3.9年追跡したCARDS²⁸⁾では、実薬群ではプラセボ群よりLDL-Cレベルが40%低下し、冠動脈性心疾患と脳卒中はそれぞれ37%、48%有意に抑制された。開始時LDLコレステロールの平均値は約115mg/dlであり、欧米人患者においては、わが国でこれまで高値と見なされなかったLDL-Cレベルでもさらに低下させる治療の有効性が示された。しかし、そのことが日本人糖尿病患者にも当てはまるかどうかはまだ明らかではない。

一方、高TG血症と低HDL-C血症に有効なフ

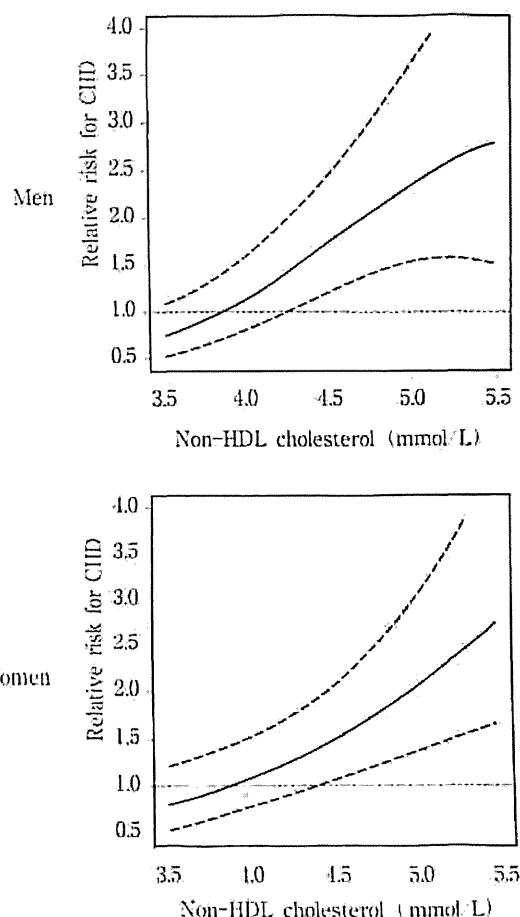


図3 JDACS登録2型糖尿病患者における男女別のNon-HDLコレステロール値と冠動脈疾患発症リスクとの関係(文献21より)

イブラート系薬は、前項の疫学研究結果から、東アジア人糖尿病患者において大血管症抑制効果が期待される。しかし主に欧米人でフィブラート系薬の効果を見たFIELD²⁹⁾やACCORD Lipid³⁰⁾では、必ずしもその有効性が十分証明されていない。日本人を含む東アジア人糖尿病患者を対象にした大規模臨床試験が期待される。

8 血圧コントロールと大血管症

高血圧は脳卒中の最も強いリスク因子であり、これは糖尿病患者にも当てはまる。糖尿病患者に対する降圧療法の効果を検討した31研究のメタアナリシス³¹⁾で、収縮期血圧を5mmHg低下

させるごとに脳卒中リスクは13%ずつ有意に低下した。わが国のJDCS登録患者においても血圧は、脳卒中の最強のリスク因子であり、収縮期血圧10mmHg上昇毎に、脳卒中リスクは1.18 (1.03～1.36) 倍上昇していた。

糖尿病と高血圧は独立した脳卒中リスク因子であり、さらに両方が合併すると、脳卒中死亡リスクは両方とも持たない者の約10倍にまで上昇することがフィンランドの研究で示されている³²⁾。わが国の久山町研究でも、耐糖能異常と高血圧は脳梗塞発症リスクを相乗的に高めており³³⁾、しかも糖尿病患者では非糖尿病患者と比較して、より低い血圧レベル(収縮期130mmHg以上)から動脈硬化疾患発症率を有意に上昇させていた³⁴⁾。

高リスク2型糖尿病患者に対する収縮期血圧120mmHg未満を目標とした厳格降圧療法の効果を検討したACCORD Blood pressure³⁵⁾では、通常降圧療法と比較して脳卒中は抑制したものの、心疾患を含む主要心血管イベントは有意に抑制しなかった。さらに、収縮期血圧120mmHg未満への厳格血圧コントロールの妥当性を検討したメタアナリシス³⁶⁾においても、脳卒中リスクの低下は収縮期血圧<120mmHgの領域まで連続的に認められていたものの、収縮期血圧<130mmHgでは重篤な有害事象も40%増加した。このような結果から最近、欧米では、糖尿病患者であっても収縮期血圧目標値を140mmHgにするといった動きもある³⁷⁾。しかし、もともと脳卒中が多いわが国の糖尿病患者を対象に、降圧療法の効果をみた研究はまだ少なく、コントロール目標値については、リスク状況による個別化なども含め、さらに検討が必要である。

9) 大血管症リスクとしての細小血管症

慢性腎臓病 (CKD) は動脈硬化疾患のリスク因子であり、糖尿病腎症も大血管症のリスクを高める。わが国のJDDM³⁸⁾では、アルブミン尿とeGFR低下が、独立して大血管症と関連することが示されている。2型糖尿病患者におけるeGFRと脳卒

中との関連は、わが国の別の研究³⁹⁾でも示されており、この関係に尿アルブミンが介在することも示唆されている。また香港の研究⁴⁰⁾でも2型糖尿病患者において、アルブミン尿は高血糖と相加的に虚血性脳卒中リスクを高めることが報告されている。

わが国のJDCSでは、軽度でも網膜症のある患者では、大血管症のリスクが上昇することも示されている⁴¹⁾。軽度から中等度の非増殖性網膜症であっても、冠動脈疾患、脳卒中のリスクは、それぞれ1.69倍 (95%信頼区間1.17～2.97)、2.69倍 (同1.03～4.86) 高値であることが示された。

10) ウエスト周囲長やメタボリックシンドロームと大血管症

わが国のJDCSの結果⁴²⁾では、大血管症の予知マーカーとして、ウエスト周囲長の有用性は高くない。さらにわが国の基準を含む主要なメタボリックシンドローム診断基準は、大血管症の予測にあまり適していないことも示されており^{43, 44)}、この結果は、英国のUKPDSでも同様であった⁴⁵⁾。

一方、わが国の研究でも久山町研究⁴⁶⁾では、糖尿病とメタボリックシンドロームを合併した者では、いずれも持たない者あるいは糖尿病のみを持つ者の脳梗塞リスクと比較して5倍以上に上昇しており、両者を重ねて診断することの意義が示唆されている。わが国の患者におけるこれらの違いの理由は明らかでないが、前者が病院で経過観察中の患者、後者が一般住民を対象にしていることなどに関連しているのかもしれない。

11) 生活習慣と大血管症

食事や運動などの生活習慣改善介入が糖尿病合併症を抑制し得たというエビデンスは、欧米を含む海外ではほとんどみられない。わが国のJDCSでは、2型糖尿病患者を従来治療群と強化治療群とに無作為割付けし、前者では専門施設のそれまでの外来治療を継続し、後者ではそれに、食事・運動療法などの生活習慣教育を中心とした強化治

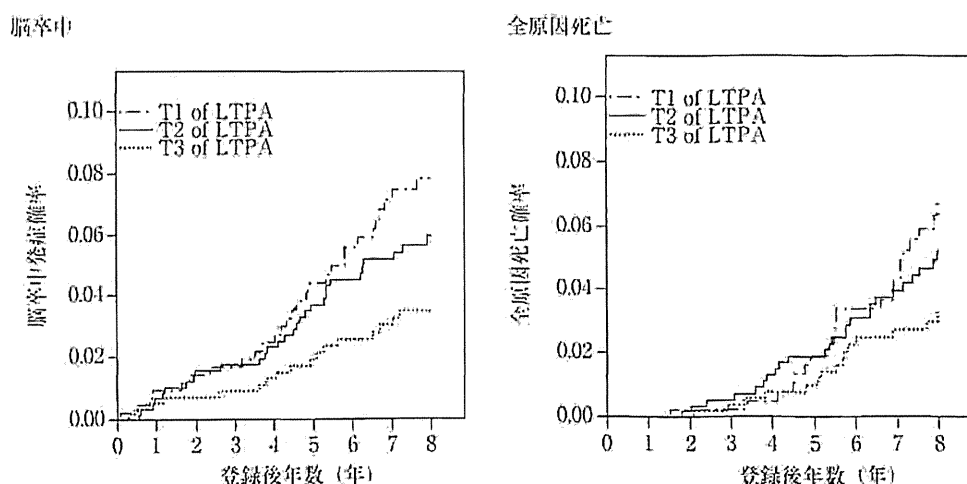


図4 JDCS登録2型糖尿病患者における余暇時間身体活動量(LTPA)の3分位(T1:最低群, T2:中間群, T3:最高群)別の、脳卒中、全原因死亡発症リスクのカプランマイヤー解析(文献49より)

療を加えて8年間追跡した⁴⁷⁾。その結果、強化治療群では脳卒中リスクが従来治療群の0.62(95%信頼区間0.39~0.98)倍に有意に低下していた。

さらに、日常生活や仕事を除く余暇時間に実施した運動量によって対象者を3分位に分けて検討したところ⁴⁸⁾、最も運動量が少ない3分の1の患者(平均的にほとんど運動をしていなかった)群と比較して、最も多い3分の1の患者(時速約6kmの速歩換算で1日30分以上の者で、平均値は1日約70分)群では、脳卒中および全原因死亡のリスクがいずれも約半分に減少していた(図4)。一方、冠動脈疾患リスクは3分位間では有意差が認められなかった。脳卒中と冠動脈疾患に対する運動の影響の乖離は、わが国の高齢2型糖尿病患者を対象にしたJapan Elderly Diabetes Intervention Study(J-EDIT)⁴⁹⁾でも認められているが、わが国以外ではあまり見られないパターンである。わが国の糖尿病患者における動脈硬化合併症の背景や発症メカニズム、あるいは予防対策を考える上で興味深い。

12 未診断糖尿病と大血管症

わが国においても、糖尿病や耐糖能異常を持つ

ことを知らないまま(すなわち糖尿病未診断の状態)大血管症を発症する患者が多いことが問題になっている。急性冠症候群患者のうち糖尿病未診断者に糖負荷試験を行うと、47%と10%の者がそれぞれ耐糖能異常と糖尿病を示したことが報告されており⁵⁰⁾、脳卒中発症者においてもそれらの割合は35%と25%であった⁵¹⁾。したがって健診で未診断糖尿病患者を発見し定期受診に結びつけることは、わが国の動脈硬化疾患全体を減らすのに有効なはずである。無症候の糖尿病患者に冠動脈疾患のスクリーニングを行うことは、医療経済的にも有効である可能性がわが国においても指摘されている⁵²⁾。

13 わが国に適した大血管症対策へ

日本人患者、欧米人患者いずれにおいても、大血管症には血糖値、血清脂質、血圧、生活習慣など多くの因子が関与する。しかし、その発症パターンやリスク因子の詳細については日本人患者と欧米人患者とで異なる部分も多い。昨年発表された米国と欧州の糖尿病学会が合同で発表した血糖降下療法に関するステートメント⁵³⁾でも、患者ごとに治療を個別化することの重要性が強調され

ている。これは血糖コントロールに限らず、上記各因子について、人種、年齢、糖尿病進行度、合併症の状況、生活環境などに応じた治療目標や方法を考える必要性を示す。治療に関してもたとえば、経皮的冠動脈インターベンション後の生存率が日米の糖尿病患者に差がみられることが報告されており³⁴⁾、日本人患者の治療対策を立てる上でも、日本人の大規模前向きデータを今後さらに充実させる必要がある。

謝辞

JDCSは、下記糖尿病専門施設の共同研究であり、ご参加いただいている多くの先生方・関係者・患者さんのご尽力に深謝いたします。

JDCS グループ

主任研究者：曾根博仁（筑波大学）

評価委員：赤沼安夫（朝日生命成人病研究所）

山田信博（筑波大学）

分担協力研究者（所属は当時を含む）：網頭慶太、齋藤雅昭、伊藤博史（旭川医科大学）、橋本尚武、金塚東、齋藤康、櫻井健一、高橋和男、八木一夫、横手幸太郎（千葉大学医学部）、竹越忠美、若杉隆伸（福井県立病院）、豊岡重剛（福井赤十字病院）、番度行弘（福井県済生会病院）、仲井継彦、笈田耕治、鈴木仁弥（福井医科大学）、福本泰明、鶴見誠一（医療法人ガラシア病院）、栗屋智一、江草玄上、藤川るみ、大久保政通、山根公則（広島大学医学部）、小池隆夫、吉岡成人（北海道大学医学部）、赤沼安夫、穴井元暢、本田律子、菊池方利（朝日生命成人病研究所）、石橋俊（自治医科大学）、川上正紜、生井一之、為本清至、豊島秀男（自治医科大学大宮医療センター）、根本昌実、佐々木敬（東京慈恵会医科大学）、河盛隆造、田中逸（順天堂大学医学部）、石田俊彦（香川医科大学医学部）、河合俊英、武井泉（慶応大学医学部）、藤田芳郎、田中敬司、矢島義忠（北里大学医学部）、岸川秀樹、豊永哲至、水瀧添寛（熊本大学）、今村洋一、牧田善三、野中其平、山田研太郎（久留米大学医学部）、中村直登、中津幸治（京都府立医科大学医学部）、井口登典志、名和田新（九州大学大学院医学研究院）、松島保久（松山立病院）、高橋秀夫（みなみ赤塚クリニック）、豊島博行（筑前市立病院）、赤澤昭一、川崎英一、長瀬

重信（長崎大学医学部附属病院）、林登志雄、堀田鏡、中村二郎（名古屋大学医学部）、土居健太郎、原納優、榎野久士、吉政康直（国立循環器病センター）、林洋一（日本大学医学部）、及川眞一（日本医科大学）、阿部隆三（太田記念病院）、清野弘明、鈴木進、山田大四郎（太田西ノ内病院）、星充、今野英一、渡會隆夫（大阪厚生年金病院）、今泉昌利、東堂龍平（国立大阪病院）、小杉圭右、清水靖久、馬屋原豊（大阪警察病院）、松久宗英、宮川潤一郎、難波光義、沖田孝平、竹村芳、山崎義光（大阪大学）、瀧美義仁、細川和広、松岡健平（済生会糖尿病臨床研究センター）、仲野淳子、梅津啓孝（済生会福島総合病院）、星乃明彦、西山敏彦、野上哲史（済生会熊本病院）、布目英男（水戸済生会総合病院）、片山茂裕、栗原進、富樫厚仁（埼玉医科大学）、山田研一（ちば生活習慣病内科クリニック 国立佐倉病院）、荒木信一、柏木厚典、西尾善彦（滋賀医科大学）、吉村幸雄（四国大学）、井上達秀（静岡県立総合病院）、貴田岡正史（公立昭和病院）、北田俊雄、白井章夫、渡部良一郎（竹田総合病院）、宮川高一（多摩センタークリニックみらい 立川相互病院）、茂久田修、岡崎亮、坂本美一（帝京大学市原病院）、石垣泰、高橋和真（東北大学大学院医学系研究科）、宮下洋、白井厚治（東邦大学附属佐倉病院）、田中明（東京医科歯科大学）、藤田美明（東京都老人研究所）、井藤英喜（東京都老人医療センター）、岩本安彦、河原玲子、大森安忠、佐藤麻子（東京女子医科大学）、森保道、村勢敏郎、野田光彦、小田原雅人（虎の門病院）、小林正、浦風雅春（富山医科薬科大学）、合田麗、藤井仁美、飯室聡、門脇孝、大橋靖雄、大須賀淳一、大内尉義、高橋あかね、田中佐智子、田中司朗（東京大学）、山下亀次郎（筑波大学）、川崎良、山下英俊（山形大学）、関原久彦、宇内康夫（横浜市立大学医学部）、西川哲男（横浜労災病院）、吉田浩人、南條輝志男（和歌山県立医科大学）

文 献

- 1) Sone H et al: Lancet 361: 85, 2003.
- 2) Kodama K et al: Diabetes Care 36: 1789, 2013.
- 3) Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N et al: Lancet 375: 2215, 2010.
- 4) Doi Y et al: Stroke 41: 203, 2010.
- 5) Vijan S, Hayward RA: Ann Intern Med 138: 593, 2003.

- 6) Hotta N et al : J Diabet Invest 1-2 : 66, 2010.
- 7) Yokoyama H et al : Diabet Med 28 : 1221, 2011.
- 8) Sone H et al : J Clin Endocrinol Metab 96 : 3448, 2011.
- 9) Selvin E et al : Ann Intern Med 141 : 421, 2004.
- 10) Eeg-Olofsson K et al : J Intern Med 268 : 471, 2010.
- 11) Nishimura R et al : Cardiovasc Diabetol 10 : 58, 2011.
- 12) Ray KK et al : Lancet 373 : 1765, 2009.
- 13) Gerstein HC et al : N Engl J Med 358 : 2545, 2008.
- 14) Ray KK et al : Lancet 373 : 1765, 2009.
- 15) Duckworth W et al : N Engl J Med 360 : 129, 2009.
- 16) Riddle MC et al : Diabetes Care 33 : 983, 2010.
- 17) Zoungas S et al : N Engl J Med 363 : 1410, 2010.
- 18) Goto A et al : BMJ 347 : f4533, 2013.
- 19) Asia Pacific Cohort Studies Collaboration : Diabetologia 50 : 2289, 2007.
- 20) Sone H et al : Diabetes Care 35 : 1150, 2012.
- 21) Chan WB et al : Diabetes Metab Res Rev 21 : 183, 2005.
- 22) Hayashi T et al : Diabetes Care 32 : 1221, 2009.
- 23) Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM et al : Lancet 371 : 117, 2008.
- 24) Hiro T et al : J Am Coll Cardiol 54 : 293, 2009.
- 25) Okazaki S et al : Circulation 110 : 1061, 2004.
- 26) Takayama T et al : Circ J 73 : 2110, 2009.
- 27) Tajima N et al : Atherosclerosis 199 : 455, 2008.
- 28) Colloun HM et al : Lancet 364 : 685, 2004.
- 29) Keech A et al : Lancet 366 : 1849, 2005.
- 30) ACCORD Study Group, Ginsberg HN et al : N Engl J Med 362 : 1563, 2010.
- 31) Reboldi G et al : J Hypertens 29 : 1253, 2011.
- 32) Hu G et al : Stroke 36 : 2538, 2005.
- 33) 大村隆夫, 他 : 糖尿病 36 : 17, 1993.
- 34) 清原 裕 : 糖尿病合併症 14 : 80, 2000.
- 35) ACCORD Study Group, Cushman WC et al : N Engl J Med 362 : 1575, 2010.
- 36) Bangalore S et al : Circulation 123 : 2799, 2011.
- 37) ESH Scientific Council : Eur Heart J 34 : 2159, 2013.
- 38) Yokoyama H et al : Diabet Med 25 : 1426, 2008.
- 39) Bouchi R et al : Hypertens Res 32 : 381, 2009.
- 40) Yang X et al : Diabetes Care 31 : 2294, 2008.
- 41) Kawasaki R et al : Ophthalmology 120 : 574, 2013.
- 42) Sone H et al : Obesity 17 : 585, 2009.
- 43) Sone H et al : Diabetes Care 28 : 1463, 2005.
- 44) Sone H et al : Diabetes Care 29 : 145, 2006.
- 45) Cull CA et al : Circulation 116 : 2119, 2007.
- 46) Doi Y et al : Stroke 40 : 1187, 2009.
- 47) Sone H et al : Diabetologia 53 : 419, 2010.
- 48) Sone H et al : Diabetologia 56 : 1021, 2013.
- 49) Iijima K et al : Geriatr Gerontol Int 12 Suppl 1 : 77, 2012.
- 50) Hashimoto K et al : Diabetes Care 28 : 1182, 2005.
- 51) Urabe T et al : Stroke 40 : 1289, 2009.
- 52) Hayashino Y et al : Int J Cardiol 118 : 88, 2007.
- 53) Inzucchi SE et al : Diabetologia 55 : 1577, 2012.
Diabetes Care 35 : 1364, 2012. (両誌同時掲載)
- 54) Kohsaka S et al : Diabetes Care 35 : 654, 2012.

