

●食事療法^{57,58} (日本糖尿病学会編：糖尿病食事療法のための食品交換表 第7版 参照)

- ▶管理栄養士による指導が有用である⁵⁹。
- ▶エネルギー摂取量 = 標準体重(身長[m] × 身長[m] × 22) × 身体活動量

身体活動量の目安	
軽労作(デスクワーク主体, 主婦など)	: 25~30kcal
普通の労作(立ち仕事が多い職業など)	: 30~35kcal
重い労作(力仕事の多い職業など)	: 35kcal

●運動療法⁶⁰⁻⁶⁵

- ▶歩行運動では1回15~30分間, 1日2回(1日の歩行数約8,000~9,000歩), 週に3日以上が望ましい。ただし, 日常生活において身体活動量を増やすだけでも長期間継続すれば効果がある。
- ▶レジスタンス運動も血糖コントロールに有効であり, 併用すると相乗効果がある⁶⁶。
- ▶運動禁止・制限が必要な場合
空腹時血糖値 250mg/dl 以上, 尿ケトン体陽性, 眼底出血, 腎不全, 心疾患, 骨・関節疾患, 壊疽, 急性感染症, 高度の自律神経障害など

●その他生活習慣改善・療養指導など²⁶

禁煙⁶⁷, 肥満改善^{57, 68, 69}, フットケア⁷⁰, 口腔内ケア・歯周病管理⁷¹ 指示, 自己管理教育¹⁰⁻¹²(インスリン非使用者にも血糖自己測定が望ましい⁷²), インフルエンザ予防接種^{73, 74}, 肺炎球菌ワクチン^{75, 76}(注: 脾摘後以外は保険適用外)。

●薬物療法

- ▶糖尿病の経過に伴い薬物治療およびその強化が必要となることが非常に多い⁷⁷⁻⁷⁹。
- ▶新規に経口血糖降下薬を開始する場合, 薬剤添付文書の〈患者さんへの説明内容〉などに基づいて説明し同意を得る。主なものはビグアナイド薬では消化器症状, SU薬では低血糖, チアゾリジン薬では浮腫と膀胱癌, α-グルコシダーゼ阻害薬では放屁増加, SGLT2 阻害薬では尿路感染症など。
- ▶冠動脈疾患および明らかな脳梗塞既往がある場合はアスピリン投与。
- ▶経口血糖降下薬の種類

作用	種類	主な副作用	低血糖リスク	体重増加	細小血管症合併症予防効果		大血管症合併症予防効果		主な禁忌
					アジア人	欧米人	アジア人	欧米人	
インスリン抵抗性改善	ビグアナイド薬	乳酸アシドーシス(1), 胃腸障害	小	なし		◎	○(日本人) ◎(中国人)	◎	乳酸アシドーシスの既往, 腎障害, 肝障害, 低酸素血症, (*)
	チアゾリジン薬	浮腫, 心不全, 骨折 ^{80, 81} , 膀胱癌 ⁸²⁻⁹¹ , 黄斑浮腫 ^{92, 93}	小	あり			△(日本人)	△	心不全, 膀胱癌, (*)
インスリン分泌促進	スルホニル尿素薬	肝障害	大	あり		◎		○	(*)
	グリニド系薬							○	(*)
	DPP-4 阻害薬	低血糖の増強, 胃腸障害 ⁹⁴ , 急性肺炎 ⁹⁵	小	なし			△(日本人)	△	(*)
食後高血糖改善	α-グルコシダーゼ阻害薬	肝障害, 胃腸障害(放屁・下痢・腹満・便秘)	小	なし				△	(*)
ブドウ糖排泄	SGLT2 阻害薬	尿路性器感染症, 脱水, 皮疹	小	なし					(*)

(*)全経口血糖降下薬共通: 1型糖尿病, 糖尿病昏睡・ケトアシドーシス, 重症の肝障害・腎障害・感染症, 妊娠(インスリン治療の絶対適応である)。

(1)適正使用条件下ではリスクは増加しない⁹⁶⁻⁹⁹。

◎実証されている¹⁰⁰⁻¹⁰²(日本人¹⁰³や中国人¹⁰⁴も含む)。

○示唆されている^{105, 106}。

△有効性は実証されていない(日本人も含む^{107, 108})¹⁰⁹⁻¹¹⁴。

空欄 出版エビデンスなし

▶ 経口血糖降下薬の選択(前表・次図参照)。

薬剤選択は血管合併症に対するエビデンスの有無により判断した。

第1 選択薬

A ビグアナイド薬

- ・ 最少量から開始. 血清クレアチニン1.2mg/dl以上または年齢80歳以上では投与しない¹¹⁵. 年齢75歳以上では原則として新規の患者への投与は推奨しない.
- ・ 不定の消化器症状が出現することがある.
- ・ ヨード系造影剤使用時や全身手術時は2日前に投与を中止し(緊急の場合を除く), 施術後2日間は投与を再開しない.
- ・ 経口摂取が困難な患者や寝たきりなど, 全身状態が悪い患者には投与しない¹¹⁶.

処方例) メトホルミン ^{100-104, 117-122} (メトグルコ)	500mg 分2~1,500mg 分3
(グリコラン・メデット)	500mg 分2~750mg 分3

第2 選択薬¹²³

B スルホニル尿素(SU)薬^{77, 105, 124}

- ・ 最少量から開始. 腎機能低下や高齢では低血糖のリスクが高まる.
- ・ グリベンクラミド(オイグルコン・ダオニール)およびグリメピリドは低血糖を起こしやすい^{125, 126}.
- ・ SU薬服用下で意識低下を伴う低血糖を起こした場合には, 必ず入院可能な施設に紹介する.

処方例) グリクラジド ^{106, 126-128} (グリミクロン)	20mg 分1~80mg 分2
--	-----------------

または

処方例) グリメピリド ^{125, 127} (アマリール)	0.5mg 分1~2mg 分2
---	-----------------

- ・ 腎機能低下・高齢など低血糖を起こしやすい場合, グリクラジドまたはグリニド系薬(速効型インスリン分泌促進薬)の少量からの慎重投与を考慮.
- ・ スルホニル尿素薬とグリニド系薬併用は不可.

処方例) レバグリニド ¹⁰⁶ (シュアポスト)	0.75mg~1.5mg 分3(毎食直前)
-------------------------------------	-----------------------

C α -グルコシダーゼ阻害薬^{111, 112}

- ・ 最少量から開始.
- ・ 低血糖発症時にはブドウ糖を投与する.

処方例) アカルボース ¹¹¹ (グルコバイ)	150mg~300mg 分3(毎食直前)
------------------------------------	----------------------

D DPP-4 阻害薬^{108, 114}

- ・ 最少量から開始.
- ・ 高齢者や腎機能低下者, スルホニル尿素薬との併用で低血糖を起こしやすいので注意.
- ・ スルホニル尿素薬と併用する際は, スルホニル尿素薬投与量を半減する.

一般名	シタ グリプチン	ビルダ グリプチン	アロ グリプチン	リナ グリプチン	テネリ グリプチン	アナ グリプチン	サキサ グリプチン	
商品名	ジャヌビア	エクア	ネシーナ	トラゼンタ	テネリア	スイニー	オングリザ	
	グラクティブ							
併用制限	なし	なし	なし	なし	なし	グリニド系薬*・ インスリン併用不可	なし	
通常量	腎機能障害なし/ 軽度	50 mg	100 mg	25 mg	5 mg	20 mg	200 mg	5 mg
	腎機能障害 中等度	25 mg	50~100 mg	12.5 mg			100 mg	2.5 mg
	腎機能障害高度/ 末期腎不全	12.5 mg		6.25 mg				
大血管症エビデンス **			△				△	

* ミチグリニド(グルファスト)のみ追加併用可

** △有効性は実証されていない。空欄 出版エビデンスなし

E チアゾリジン薬(ステップ 2, 3 のオプション)

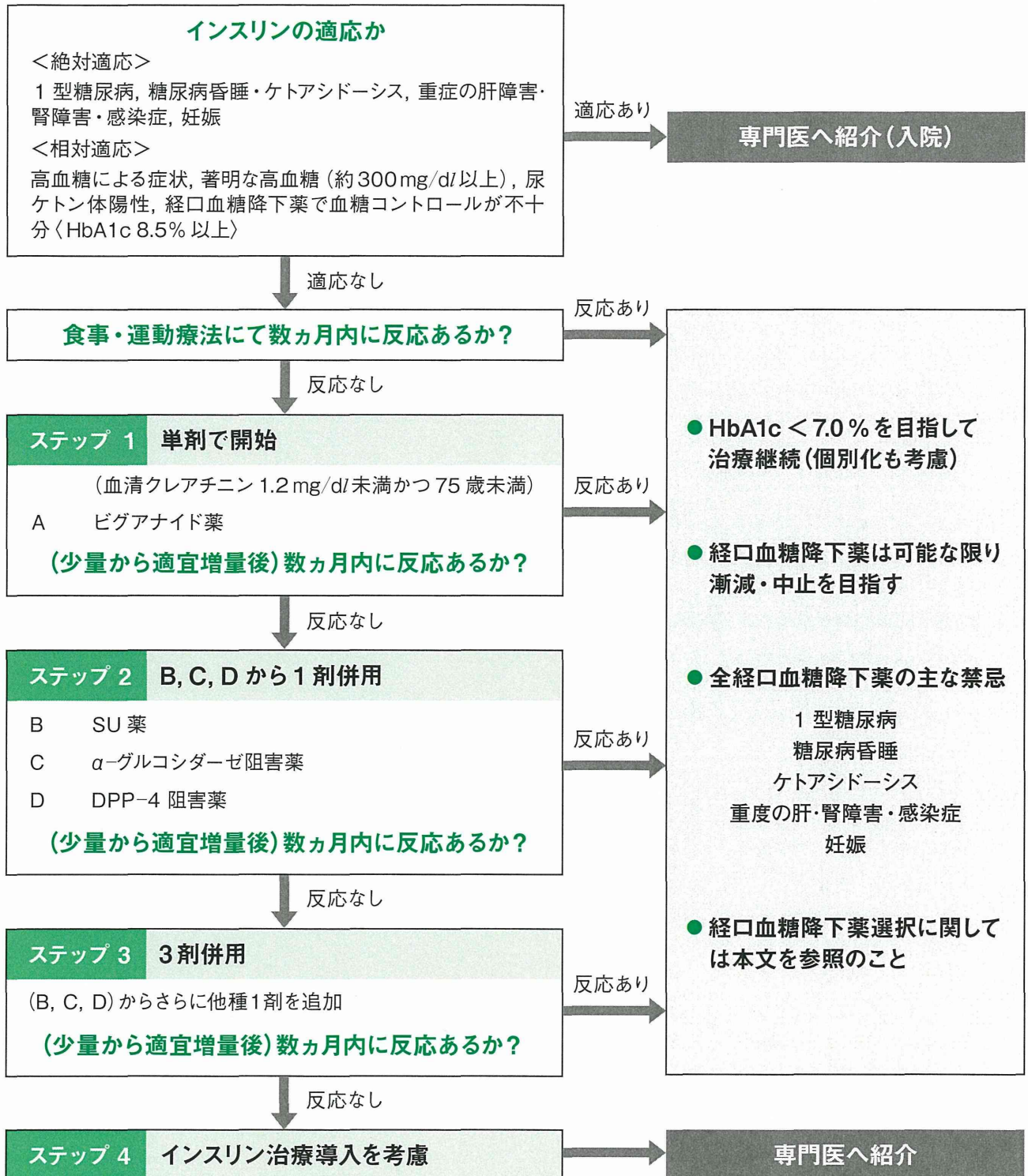
- ・処方する場合には、薬剤添付文書の〈患者さんへの説明内容〉に基づいて説明し同意を得ること。
- ・大血管症の抑制は実証されておらず^{107, 109, 110, 113}、いくつかの有害事象の報告がある⁸⁰⁻⁹³。
- ・体重増加・浮腫予防のため最少量から投与開始する[ピオグリタゾン(アクトス)15 mg~30 mg 分1]。
- ・膀胱癌発症リスク増加の可能性があるので投与中は無症状でも定期的に検尿を実施し、新規に血尿が出現したら泌尿器科に紹介する。
- ・メトホルミンとの併用により体重増加は軽減可能¹¹⁷。

F SGLT2 阻害薬(ステップ 2, 3 のオプション)

- ・尿路性器感染症や脱水、皮疹・紅斑のリスクがある。
- ・脱水防止について患者への説明も含めて十分に対策を講じること。利尿薬との併用は推奨されない¹²⁹。
- ・他に選択薬がない若年肥満症例に限定することが望ましい。また、原則として、本剤は他に2剤程度までの併用が当面推奨される¹²⁹。
- ・SU薬等インスリン分泌促進薬やインスリンと併用する場合には、低血糖に十分留意して、それらの用量を減じる¹²⁹。インスリンとの併用は治験で安全性が検討されていないことから特に注意が必要である。
- ・経口摂取が困難な患者や寝たきりなど、全身状態が悪い患者には投与しない¹²⁹。
- ・現時点で承認されているのはイプラグリフロジン(スーグラ)、ダパグリフロジン(フォシーガ)、トホグリフロジン(アプルウェイ・デベルザ)、ルセオグリフロジン(ルセフィ)、カナグリフロジン(カナグル)である。

糖尿病患者の治療の流れ

(薬剤選択は血管合併症に対するエビデンス等により判断した。詳細は本文を参照のこと)



- ▶ 薬物開始・変更・増量にあたって
 - ・ 食事・運動療法で数ヵ月以内に血糖コントロール改善傾向がなければ薬物療法を開始する。
 - ・ コントロール不良の要因を追究する（悪性腫瘍や感染症の合併も含む）。
 - ・ 併用：単剤増量による血糖コントロール改善がなければ多剤併用を行う。特にHbA1c 8.5%以上が持続するならインスリン治療導入¹³⁰を積極的に考慮する（前図参照）。

● 低血糖とシックデイ

- ▶ 低血糖（血糖値60～70 mg/dl以下または70～90 mg/dlでも典型的な低血糖症状あり）が頻繁に出現するようなら薬剤を逆順に減量する。単独で重症低血糖の原因となりうるのは特にSU薬とインスリンである。
- ▶ シックデイとは治療中に発熱、嘔吐などで食欲が低下したり摂食量が減少したりする場合のこと。血糖降下作用のある薬剤を使用中にこのようなことが起こった場合は、必ずかかりつけ医に連絡するよう、普段から指示しておく。必要に応じ専門医へ紹介する。また、インスリン治療中の場合は自己判断でインスリン注射を中止しないよう指導しておく。

[2] 糖尿病腎症

- ▶ 血糖^{77, 131}・血圧¹³²のコントロールを徹底する。血圧が正常であっても糖尿病腎症を合併する場合はアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)またはアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)投与により腎保護を図る（両者併用は効果なく、高K血症などのリスクが増加する^{133, 134}。また、両者ともアリスキレン(ラジレス)との併用は避ける¹³⁵）。
- ▶ 両者とも投与後は血清クレアチニンとKのフォローをする。

ACEI(注：保険適用外だが認められることもある)

処方例) エナラプリル¹³⁶⁻¹³⁹(レニベース) 5mg～10mg 分1

ARB(注：血圧正常では保険適用外)

処方例) イルベサルタン^{140, 141}(アバプロ・イルベタン) 50mg～200mg 分1

または

処方例) ロサルタン^{142, 143}(ニューロタン) 50mg～100mg 分1

- ▶ 中等度以上の腎症(血清クレアチニン約1.5 mg/dl以上)に対しては塩分制限(8g以下)^{144, 145}、K制限(2g以下)、蛋白制限食(体重1kgあたりの蛋白摂取量0.8～1.0g)。重労働を避ける指導。

[3] 糖尿病網膜症

- ▶ 眼科医との密接な連携が不可欠。全く正常でも定期的(少なくとも年1回)な精査が必要。
- ▶ 厳格な血糖^{77, 131}・血圧¹⁴⁶管理は特に網膜症発症予防、軽症網膜症の改善に有効。

[4] 糖尿病神経障害

血糖コントロールに加え、対症療法として神経障害治療薬、抗うつ薬、抗てんかん薬の単独または併用投与^{147, 148}が有用である。いずれも最少量から投与開始する。

- ▶ 神経障害治療薬

処方例) プレガバリン¹⁴⁹⁻¹⁵¹(リリカ) 150mg～600mg 分2

- ・ 有痛性末梢神経障害に有効。

▶ 抗うつ薬

処方例) デュロキセチン^{150, 152}(サインバルタ) 20mg～60mg 分1

処方例) アミトリプチリン*^{150, 153, 154}(トリプタノール) 25mg～100mg 分1 眠前

*投与開始前に心電図でQTc延長がないことを確認(注：保険適用外)。

▶ 抗てんかん薬

処方例) バルプロ酸¹⁵⁰(デパケン) 400mg～1,200mg 分2～3

(注：保険適用外)

処方例) カルバマゼピン¹⁵⁴⁻¹⁵⁶(テグレトール) 200mg～800mg 分1～2

(注：保険適用外だが認められることもある)

[5] 血圧

130～140/80～90 mmHgであれば3～6ヵ月間生活習慣改善と減塩指導をする。コンスタントに130/80 mmHg以下に到達しなければ降圧薬による治療を開始する。140/90 mmHg以上であれば生活習慣改善と同時に降圧薬による治療を開始する。収縮期圧120 mmHgにまで低下させる意義は未確立^{157, 158}。また、高齢者では明確なエビデンスがなく、起立性低血圧や立ちくらみなどの所見と自覚症状に注意して過度の降圧を避ける。

第1 選択薬▶ ACEI^{159, 160} または ARB

- ・両者とも投与後は血清クレアチニンとKのフォローをする。
- ・両者併用は効果なく、高K血症などのリスクが増加する^{133, 134, 161}。
- ・両者ともアリスキレン(ラジレス)との併用は避ける¹³⁵。

ACEI

処方例) エナラプリル¹³⁹(レニベース) 5mg～10mg 分1

ARB

処方例) ロサルタン^{142, 143, 162}(ニューロタン) 50mg～100mg 分1

▶ 冠動脈疾患合併の場合はβ遮断薬も投与。

- ・低血糖症状隠蔽に注意。

処方例) メトプロロール¹⁶³(セロケン・ロプレソール) 60mg～120mg 分3

第2 選択薬(追加薬)

- ▶ サイアザイド¹⁶⁴系類似利尿薬：少量
- ・腎機能低下例にはループ利尿薬を投与。

処方例) インダパミド¹³²(テナキシル・ナトリックス) 0.5mg～1mg 分1

▶ 持続型ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬

処方例) アムロジピン^{164,165}(アムロジン・ノルバスク) 2.5mg～5mg 分1

[6] 脂質

- ▶ 高LDL-コレステロール血症：生活習慣改善により数ヵ月間で目標値に到達しなければ第1選択薬としてスタチン系薬剤(HMG-CoA還元酵素阻害薬)を投与する。スタチン単独で管理目標値を達成できない場合やスタチンを用いることができない症例では、エゼチミブ¹⁶⁶⁻¹⁶⁹やレジンを併用または単独で使用する。

処方例) シンバスタチン¹⁷⁰⁻¹⁷²(リポバス) 5mg～20mg 分1夕食後

- ▶ 高中性脂肪血症：生活習慣改善によっても400 mg/dl以上が持続するなら膵炎予防のために第1選択薬としてフィブラート系薬剤¹⁷³を投与(大血管症予防のエビデンスは乏しい¹⁷⁴⁻¹⁷⁶)。ただしスタチンとの併用は横紋筋融解症のリスクを高めるので原則禁忌である(併用意義も認められていない¹⁷⁷)。この場合は多価不飽和脂肪酸製剤を考慮する。

フィブラート系

- ・血清クレアチニン2.5 mg/dl以上では禁忌。

処方例) フェノフィブラート(トライコア・リピディル) 106.6mg～160mg 分1

多価不飽和脂肪酸

処方例) イコサペント酸¹⁷⁸(エパデール) 1,800mg 分3

- ▶ 低HDL-コレステロール血症：生活習慣改善，特に運動不足の解消と禁煙を指導する。

5. 専門医・拠点病院への紹介の適応とタイミング

- ・ 1型糖尿病・妊娠・二次性糖尿病
- ・ 糖尿病急性合併症の出現：糖尿病ケトアシドーシス(DKA)，高血糖・低血糖による意識障害，中～重症感染症の合併
- ・ HbA1c 8.5%以上が2回以上または断続的に持続
- ・ 頻回低血糖などコントロール不安定
- ・ インスリン治療の導入時
- ・ 慢性合併症の評価・治療
- ・ 治療抵抗性の高血圧・脂質異常症・肥満の評価・治療
- ・ 悪性腫瘍の精査
- ・ 療養指導，フットケア(糖尿病療養指導士をはじめとするチーム指導体制が効果的である)
- ・ 教育入院

補遺：本マニュアルは厚生労働科学研究 糖尿病戦略等研究事業「患者データベースに基づく糖尿病の新規合併症マーカーの探索と均てん化に関する研究—合併症予防と受診中断抑止の視点から」(研究代表者：野田光彦)の一環として作成された。本マニュアルは個々の臨床状況での理論・経験に基づく医師の判断を拘束したり特定の方向づけを強制したりするものではなく、参考となる診療補助情報として活用されるべきものである。

参考図書

- A. 日本糖尿病対策推進会議：糖尿病治療のエッセンス 2012. 文光堂, 2012.
- B. 日本糖尿病学会：糖尿病治療ガイド 2014-2015. 文光堂, 2014.
- C. 日本糖尿病学会：科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013. 南江堂, 2013.
- D. 日本腎臓学会：CKD 診療ガイド 2012. 東京医学社, 2012.
- E. 日本高血圧学会：高血圧治療ガイドライン 2014. ライフサイエンス出版, 2014.
- F. 日本動脈硬化学会：動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版. 杏林舎, 2012.

引用文献

1. Ellrodt G, et al. Evidence-based disease management. *JAMA* 1997; 278: 1687-1692.
2. Carey M, et al. The cycle of change: implementing best-evidence clinical practice. *Int J Qual Health Care* 2009; 21: 37-43.
3. Pimouguet C, et al. Effectiveness of disease-management programs for improving diabetes care: a meta-analysis. *CMAJ* 2011; 183: E115-127.
4. Disease Management of Association of America. DMAA Definition of Disease Management. <http://carecontinuum.org/> (DMAA: 米国疾患管理協会)
5. Tricco AC, et al. Effectiveness of quality improvement strategies on the management of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 2252-2261.
6. Harris SB, et al. Teleconferenced educational detailing: diabetes education for primary care physicians. *J Contin Educ Health Prof* 2005; 25: 87-97.
7. Glasgow RE, et al. A practical randomized trial to improve diabetes care. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 1167-1174.
8. Davidson MB. The case for "outsourcing" diabetes care. *Diabetes Care* 2003; 26: 1608-1612.
9. Davidson MB. More evidence to support "outsourcing" of diabetes care. *Diabetes Care* 2004; 27: 995.
10. Rachmani R, et al. Teaching patients to monitor their risk factors retards the progression of vascular complications in high-risk patients with Type 2 diabetes mellitus—a randomized prospective study. *Diabet Med* 2002; 19: 385-392.
11. Gary TL, et al. Meta-analysis of randomized educational and behavioral interventions in type 2 diabetes. *Diabetes Educ* 2003; 29: 488-501.
12. Warsi A, et al. Self-management education programs in chronic disease: a systematic review and methodological critique of the literature. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1641-1649.
13. Raji A, et al. A randomized trial comparing intensive and passive education in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1301-1304.
14. Trento M, et al. Group visits improve metabolic control in type 2 diabetes: a 2-year follow-up. *Diabetes Care* 2001; 24: 995-1000.
15. Renders CM, et al. Interventions to improve the management of diabetes in primary care, outpatient, and community settings: a systematic review. *Diabetes Care* 2001; 24: 1821-1833.
16. Dargis V, et al. Benefits of a multidisciplinary approach in the management of recurrent diabetic foot ulceration in Lithuania: a prospective study. *Diabetes Care* 1999; 22: 1428-1431.
17. Sadur CN, et al. Diabetes management in a health maintenance organization. Efficacy of care management using cluster visits. *Diabetes Care* 1999; 22: 2011-2017.
18. Peterson KA, et al. Improving Diabetes Care in Practice: findings from the TRANSLATE trial. *Diabetes Care* 2008; 31: 2238-2243.
19. Rothe U, et al. Evaluation of a diabetes management system based on practice guidelines, integrated care, and continuous quality management in a Federal State of Germany: a population-based approach to health care research. *Diabetes Care* 2008; 31: 863-868.
20. Canavan RJ, et al. Diabetes- and nondiabetes-related lower extremity amputation incidence before and after the introduction of better organized diabetes foot care: continuous longitudinal monitoring using a standard method. *Diabetes Care* 2008; 31: 459-463.
21. Krumholz HM, et al. Redefining quality—implications of recent clinical trials. *N Engl J Med* 2008; 358: 2537-2539.
22. Berger M, et al. Diabetes care and patient-oriented outcomes. *JAMA* 1999; 281: 1676-1678.
23. 日本糖尿病学会糖尿病診断基準に関する調査検討委員会. 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告(国際標準化対応版). *糖尿病* 2012; 55: 485-504.
24. 国際医療研究センター糖尿病情報センター. HbA1cの国際標準化と表記. <http://ncgm-dm.jp/naibunpitu/indexhtml>.
25. Kashiwagi A, et al. International clinical harmonization of glycosylated hemoglobin in Japan: From Japan Diabetes Society to National Glycohemoglobin Standardization Program values. *J Diabetes Invest* 2012; 3: 39-40.
26. Woodcock AJ, et al. Diabetes care from diagnosis: effects of training in patient-centred care on beliefs, attitudes and behaviour of primary care professionals. *Patient Educ Couns* 1999; 37: 65-79.
27. Costanzo P, et al. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 2006-2020. 治療開始後の頸動脈エコーの予後判定値は認めない(メタアナリシス)
28. Lorenz MW, et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2012; 379: 2053-2062. 治療開始後の頸動脈エコーの予後判定値は不明
29. Den Ruijter HM, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 308: 796-803. 頸動脈狭窄症診断についての頸動脈エコーの付加価値は稀少
30. 福井次矢 ほか. ハイテク医療の中での身体診察. 日内会誌 1997; 86: 83-102. 頸動脈狭窄症診断の感度 36%, 特異度 98%
31. van Baal J, et al. Mortality associated with acute charcot foot and neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care* 2010; 33: 1086-1089.
32. Iversen MM, et al. History of Foot Ulcer Increases Mortality Among Individuals With Diabetes: Ten-year follow-up of the Nord-Trøndelag Health Study, Norway. *Diabetes Care* 2009; 32: 2193-2199.
33. Boulton AJ, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes Care* 2008; 31: 1679-1685.
34. 糖尿病性腎症合同委員会. 2013. 主要変更点: CKD重症度分類の組み入れ, 3期A・Bの廃止, GFR 30 ml/分/1.73 m²未満はすべて腎不全
35. Kanji JN, et al. Does this patient with diabetes have large-fiber peripheral neuropathy? *JAMA* 2010; 303: 1526-1532.
36. Dros J, et al. Accuracy of monofilament testing to diagnose peripheral neuropathy: a systematic review. *Ann Fam Med* 2009; 7: 555-558.
37. Perkins BA, et al. Prediction of Incident Diabetic Neuropathy Using the Monofilament Exam: A 4-year Prospective Study. *Diabetes Care* 2010; 33: 1549-1554.
38. Ismail-Beigi F. Clinical practice. Glycemic management of type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2012; 366: 1319-1327.
39. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of the workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013; 36: 1384-1395.
40. Raz I, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Personalized management of hyperglycemia in type 2 diabetes: reflections from a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care* 2013; 36: 1779-1788.
41. Riddle MC, Karl DM. Individualizing targets and tactics for high-risk patients with type 2 diabetes: practical lessons from ACCORD and other cardiovascular trials. *Diabetes Care* 2012; 35: 2100-2107.
42. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, et al. Diabetes in older adults. *Diabetes Care* 2012; 35: 2650-2664.
43. Lipska KJ, Ross JS, Wang Y, et al. National trends in US hospital admissions for hyperglycemia and hypoglycemia among Medicare beneficiaries, 1999 to 2011. *JAMA Intern Med*

- 2014; 174: 1116–1124.
44. Norris SL, et al. Long-term effectiveness of lifestyle and behavioral weight loss interventions in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Am J Med* 2004; 117: 762–774.
 45. Klein S, et al. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Diabetes Care* 2004; 27: 2067–2073.
 46. Wing RR, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 1481–1486.
 47. 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: 1765–1772.
 48. 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.
 49. 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.
 50. Nathan DM, McGee P, Steffes MW, et al. Relationship of glycated albumin to blood glucose and HbA1c values and to retinopathy, nephropathy, and cardiovascular outcomes in the DCCT/EDIC study. *Diabetes* 2014; 63: 282–290.
 51. Moreno G, Mangione CM, Kimbro L, et al. Guidelines abstracted from the American Geriatrics Society Guidelines for Improving the Care of Older Adults with Diabetes Mellitus: 2013 update. *Journal of the American Geriatrics Society* 2013; 61: 2020–2026.
 52. Goto A, Arah OA, Goto M, et al. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ* 2013; 347: f4533.
 53. Tsujimoto T, Yamamoto-Honda R, Kajio H, et al. Vital Signs, QT Prolongation, and Newly Diagnosed Cardiovascular Disease during Severe Hypoglycemia in Type 1 and Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care* Published online before print August 12, 2013.
 54. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study G, Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–2559.
 55. Chow E, Bernjak A, Williams S, et al. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes* 2014; 63: 1738–1747.
 56. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 874–886.
 57. UK Prospective Diabetes Study 7: response of fasting plasma glucose to diet therapy in newly presenting type II diabetic patients, UKPDS Group. *Metabolism* 1990; 39: 905–912.
 58. Turner RC, et al. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999; 281: 2005–2012.
 59. Pastors JG, et al. The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. *Diabetes Care* 2002; 25: 608–613.
 60. Balducci S, et al. Is a long-term aerobic plus resistance training program feasible for and effective on metabolic profiles in type 2 diabetic patients? *Diabetes Care* 2004; 27: 841–842.
 61. 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: 1218–1227.
 62. Thomas DE, et al. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD002968.
 63. Sigal RJ, Kenny GP. Combined aerobic and resistance exercise for patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2010; 304: 2298–2299.
 64. Church TS, et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 2253–2262.
 65. Sone H, et al. Leisure-time physical activity is a significant predictor of stroke and total mortality in Japanese patients with type 2 diabetes: analysis from the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *Diabetologia* 2013; 56: 1021–1030.
 66. Schwingshackl L, Missbach B, Dias S, 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: 1789–1797.
 67. Haire-Joshu D, et al. Smoking and diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1887–1898.
 68. Pi-Sunyer X, et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care* 2007; 30: 1374–1383.
 69. Rejeski WJ, et al. Lifestyle change and mobility in obese adults with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 366: 1209–1217.
 70. Malone JM, et al. Prevention of amputation by diabetic education. *Am J Surg* 1989; 158: 520–523; discussion 523–524.
 71. Darre L, et al. Efficacy of periodontal treatment on glycaemic control in diabetic patients: A meta-analysis of interventional studies. *Diabetes Metab* 2008; 34: 497–506.
 72. Jansen JP. Self-monitoring of glucose in type 2 diabetes mellitus: a Bayesian meta-analysis of direct and indirect comparisons. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 671–681.
 73. Colquhoun AJ, et al. Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions in people with diabetes. *Epidemiol Infect* 1997; 119: 335–341.
 74. Looijmans-Van den Akker I, et al. Clinical effectiveness of first and repeat influenza vaccination in adult and elderly diabetic patients. *Diabetes Care* 2006; 29: 1771–1776.
 75. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1997; 46: 1–24.
 76. Moberley SA, et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD000422.
 77. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837–853.
 78. Kahn SE, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427–2443.
 79. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes* 1995; 44: 1249–1258.
 80. WHO. Pioglitazone. Long-term treatment associated with increased incidence of fractures in women. *WHO Pharmaceuticals Newsletter* 2007; 3: 5.
 81. Loke YK, et al. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180: 32–39.
 82. Fujimoto K, Hamamoto Y, Honjo S, et al. Possible link of pioglitazone with bladder cancer in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 99: e21–23.
 83. Dormandy J, et al. Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. *Drug Saf* 2009; 32: 187–202.
 84. Lewis JD, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011; 34: 916–922. 24ヵ月以上ピオグリタゾンを使用した群で膀胱癌の発症リスクは1.4倍(統計学上の95%信頼区間1.03–2.0倍)であったと推計(中間解析の報告).
 85. Piccini C, et al. Assessing the association of pioglitazone use and bladder cancer through drug adverse event reporting. *Diabetes Care* 2011; 34: 1369–1371.
 86. Hillaire-Buys D, et al. Pioglitazone and bladder cancer. *Lancet* 2011; 378: 1543–1544.
 87. Mamtani R, et al. Association between longer therapy with thiazolidinediones and risk of bladder cancer: a cohort Study. *J Nail Cancer Inst* 2011; 104: 1411–1421.
 88. Actos. Product information as approved by the CHMP on 20 October 2011, pending endorsement by the European Commission (updated 20 December 2011). www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/07/WC500109185.pdf. 2011. European Medicines AgencyによるRCTのメタアナリシス HR 2.64(1.11–6.31)
 89. Neumann A, et al. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia* 2012; 55: 1953–1962.
 90. Zhu Z, et al. Increased risk of bladder cancer with pioglitazone therapy in patients with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 98: 159–163.
 91. Colmers IN, et al. Use of thiazolidinediones and the risk of bladder cancer among people with type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2012; 184: E675–683.
 92. Fong DS, et al. Glitazone use associated with diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2009; 147: 583–586.
 93. Idris I, et al. Association between thiazolidinedione treatment and risk of macular edema among patients with type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1005–1011.
 94. Amori RE, et al. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 298: 194–206.

95. Singh S, et al. Glucagonlike Peptide 1-Based Therapies and Risk of Hospitalization for Acute Pancreatitis in Type 2 Diabetes Mellitus: A Population-Based Matched Case-Control Study. *JAMA Intern Med Epub Date* 2013; 27: 1-6.
96. Bodmer M, et al. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetic drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care* 2008; 31: 2086-2091.
97. Salpeter SR, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2594-2602.
98. Salpeter SR, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 4: CD002967.
99. Scale T, et al. Diabetes, metformin and lactic acidosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74: 191-196.
100. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 854-865.
101. Saenz A, et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD002966.
102. Selvin E, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2070-2080.
103. Roussel R, et al. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1892-1899. 動脈硬化性疾患の既往のある約2万人の2型糖尿病患者(日本人約1,600人を含む)においてメトホルミン服用者の死亡リスクは有意に低かった。
104. Hong J et al. Effects of Metformin Versus Glipizide on Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. *Diabetes Care* 2012 Epub.
105. Holman RR, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-1589. スルホニル尿素薬による冠動脈疾患減少が示唆された。
106. Schramm TK, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011; 32: 1900-1908. グリクラジドとレパグリニドの死亡率低下効果はメトホルミンと同等であった(1次・2次予防とも)。
107. Kaku K, et al. Long-term effects of pioglitazone in Japanese patients with type 2 diabetes without a recent history of macrovascular morbidity. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2925-2932. 日本人約 600人を対象としたピオグリタゾン投与有無の無作為化比較試験。大血管症予防効果はなく、死亡率は増加した。
108. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327-1335. プラセボ対照のランダム化試験で有意な大血管症の2次予防効果を認めなかった。
109. Dormandy JA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-1289. 大血管症再発予防効果を認めなかった(一次エンドポイント)。
110. Lincoff AM, et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007; 298: 1180-1188. 未公開データを含むメタ解析(エビデンスレベルなし)。
111. 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: 10-16. 未公開データを含むメタ解析(エビデンスレベルなし)。
112. Van de Laar FA, et al. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD003639. 合併症予防や予後改善の効果は不詳(メタアナリシス)。
113. Richter B, et al. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD006060.
114. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317-1326. プラセボ対照のランダム化試験で有意な大血管症の2次予防効果を認めなかった。
115. Lipska KJ, et al. Use of Metformin in the Setting of Mild-to-Moderate Renal Insufficiency. *Diabetes Care* 2011; 34: 1431-1437. 国際的にeGFR<30 ml/min/1.73 m²にて投与中止が推奨されている。
116. ビグアナイド薬の適正使用に関する委員会。ビグアナイド薬の適正使用に関するRecommendation. 2014.
117. Strowig SM, et al. Improved glyemic control without weight gain using triple therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1577-1583.
118. Rosenstock J, et al. Efficacy and safety of acarbose in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 2050-2055.
119. Inzucchi SE, et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1998; 338: 867-872.
120. Horton ES, et al. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glyemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1660-1665.
121. Rao AD, et al. Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality?: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 2008; 31: 1672-1678. ビグアナイド薬とスルホニル尿素薬の併用による大血管症リスクの増大は実証されていない。
122. Roumie CL, et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 157: 601-610.
123. Gross JL, et al. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011; 154: 672-679.
124. Stratton IM, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-412. スルホニル尿素薬による冠動脈疾患減少が示唆された。
125. Holstein A, et al. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17: 467-473.
126. Gangji AS, et al. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care* 2007; 30: 389-394.
127. Zeller M, et al. Impact of type of preadmission sulfonylureas on mortality and cardiovascular outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4993-5002.
128. Monami M, et al. Are sulphonylureas all the same? A cohort study on cardiovascular and cancer-related mortality. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23: 479-484.
129. SGLT2 阻害薬の適正使用に関する委員会。SGLT2 阻害薬の適正使用に関するRecommendation. 2014.
130. Weng J, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet* 2008; 371: 1753-1760. 早期インスリン治療開始によりβ細胞機能が保持されることが示唆された。
131. Ohkubo Y, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 103-117.
132. Patel A, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829-840.
133. Yusuf S, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-1559.
134. Makani H, et al. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2013; 346: f360. ACEIとARBの併用により全死亡率の低下は認めず、高K血症・低血圧・腎不全のリスクが有意に増加した(メタアナリシス)。
135. Parving HH, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 2204-2213.
136. Sano T, et al. Effects of long-term enalapril treatment on persistent microalbuminuria in normotensive type 2 diabetic patients: results of a 4-year, prospective, randomized study. *Diabet Med* 1996; 13: 120-124.
137. Ravid M, et al. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993; 118: 577-581.
138. Ravid M, et al. Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 982-988.
139. Sano T, et al. Effects of long-term enalapril treatment on persistent micro-albuminuria in well-controlled hypertensive and normotensive NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994; 17: 420-424.
140. Parving HH, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-878.
141. Lewis EJ, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy