

糖尿病薬物治療の新展開

岡島 史宜

日本医科大学千葉北総病院糖尿病・内分泌代謝内科

Paradigm shift of the medical care in diabetes

Fumitaka Okajima

Department of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital

Abstract

Clinical trials have shown that it is difficult to prevent diabetic complications, especially cardiovascular disease (CVD), when classic anti-diabetic drugs are used to control hemoglobin A1c (HbA1c) levels. Trials have also shown that while new anti-diabetic drugs are effective in significantly lowering HbA1c levels, they vary in their ability to prevent CVD complications, with dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors failing to prevent CVD and the progression of renal dysfunction, while glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors succeed. However, SGLT2 inhibitors can cause muscle atrophy and dehydration, especially in older patients. In selecting antidiabetics, therefore, physicians should keep such potential effects in mind.

(日本医科大学医学会雑誌 2023; 19: 32-41)

Key words: type 2 diabetes, cardiovascular disease, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, sodium glucose cotransporters 2 inhibitors

はじめに

糖尿病治療の目標は健康な人と変わらない人生を送ることであるが、その目標を達成する手段として、合併症の予防が必要となる (図 1)。つまり血糖をコントロールすることは、あくまで目標を達成するための手段であって、目標ではないことを忘れてはならない。その上で、糖尿病治療において最も大切なことは、合併症の予防に結びつく治療法を選択することである。本稿では、これまで報告されてきた大規模臨床試験を紐解きながら、合併症を予防するためにどのような治療法を選択すべきかを解説していく。

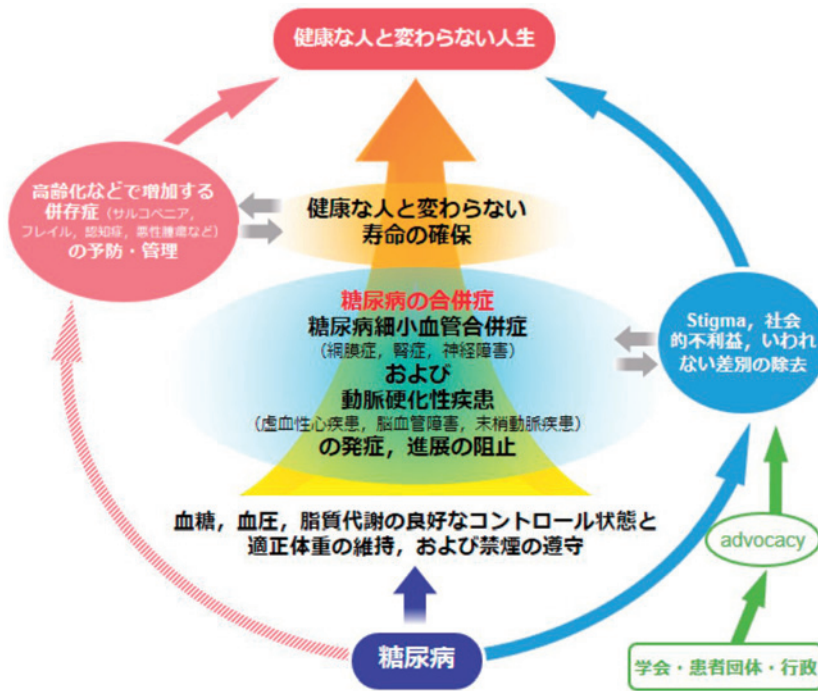
高血糖は合併症を惹起する

そもそも糖尿病の診断に用いられる 75 g 経口糖負荷試験では境界型として空腹時血糖 110 mg/dL および負荷後 2 時間血糖値 140 mg/dL、糖尿病型として空腹時血糖 126 mg/dL および負荷後 2 時間血糖値 200 mg/dL が基準値として用いられるが、この血糖値は網膜症リスクの急激な増加をきたす閾値をもとに設定されている。加えて、空腹時血糖値と HbA1c が細小血管合併症 (神経障害, 網膜症, 腎症), 心血管疾患および死亡と有意な関連を認めることも報告されており¹⁻³, 高血糖状態は細小血管合併症や大血管合併

Correspondence to Fumitaka Okajima, Department of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital, 1715 Kamagari, Inzai, Chiba 270-1694, Japan

E-mail: okaji@mns.ac.jp

Journal Website (<https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>)



日本糖尿病学会編・著: 糖尿病治療ガイド2020-2021, 文光堂, 2020. P31.

図1 糖尿病治療の目標

症（動脈硬化性疾患）の発症や進展を明らかに惹起する。

HbA1c の低下と合併症予防

血糖をコントロールすることの合併症予防効果に関しては、1993年に報告された1型糖尿病を対象としたThe Diabetes Control and Complications Trial: DCCT⁴、2型糖尿病を対象に本邦で検討され1995年に報告されたKumamoto Study⁵や英国にて検討され1998年に報告されたUK Prospective Diabetes Study 33: UKPDS 33⁶において、それぞれHbA1cを低下させることが細小血管合併症（神経障害、網膜症、腎症）の発症を有意に抑制することが明らかとなった。一方で、DCCTやUKPDS33においては血糖コントロールの大血管合併症予防効果についても検討されたが、HbA1cを低下させることで大血管合併症の有意な予防効果は認められなかった（表1）。

これに対し、大血管合併症予防を一次エンドポイントに設定した複数の大規模臨床試験が行われ、2008年にThe Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) 試験⁷およびThe Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation

(ADVANCE) 試験⁸、2009年にThe Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT)⁹が報告された。いずれの試験においても厳格にHbA1cを低下させること（強化療法）の大血管合併症に対する効果が検討されたが、いずれの試験においても発症を有意に抑制することはできなかった。特にACCORD試験では中間解析において強化療法群で死亡率が有意に上昇していたことから試験中止となった（図2）。これらの結果は強化療法により体重が増加し、長時間作用型スルホニル尿素薬（グリベンクラミド、グリメピリド）の高用量投与などにより重症低血糖の頻度が増えたことが関連していると考えられており、特に重症低血糖に関しては、それぞれの臨床試験においてサブ解析が行われ、重症低血糖が死亡率の上昇と有意に関連していることが示された（表2）¹⁰⁻¹²。これらのエビデンスは、糖尿病患者において大血管合併症予防の観点から体重増加や低血糖を引き起こさない治療法を選択することが大切であることを示唆している。

治療介入終了後の長期間フォローアップにおける大血管合併症予防効果

DCCT¹³やUKPDS¹⁴では治療介入終了10年後に合併症に関する再調査が行われた（表1）。介入終了後

表1 血糖コントロールの糖尿病合併症予防効果が検討された大規模臨床試験一覧

試験名	対象	罹病期間	ベースラインのHbA1c	介入期間	フォローアップ期間	細小血管合併症		大血管合併症		死亡	
						介入期間	フォローアップ	介入期間	フォローアップ	介入期間	フォローアップ
DCCT	1型糖尿病患者	5.7年	8.8, 8.8, 8.9, 9.0% (1次予防従来療法群, 1次予防強化療法群, 2次予防従来療法群, 2次予防強化療法群)	6.5年	11年	↓	↓	⇔	↓	⇔	⇔
UKPDS	新規2型糖尿病患者	0年	FBS ≥6 mmol/L	10年	10年	↓	↓	⇔	↓	⇔	↓
ACCORD	ハイリスク2型糖尿病患者	10年	8.1%	3.5年	9年	↓	—	⇔	⇔	↑	↑
ADVANCE	ハイリスク2型糖尿病患者	7.9年	7.5%	6年	5.4年	↓	↓	⇔	⇔	⇔	⇔
VADT	コントロール不良の2型糖尿病患者	11.5年	9.4%	5年	9.8年	⇔	—	⇔	↓	⇔	⇔

↓：強化療法群にて減少, ↑：強化療法群にて増加, ⇔：群間有意差なし

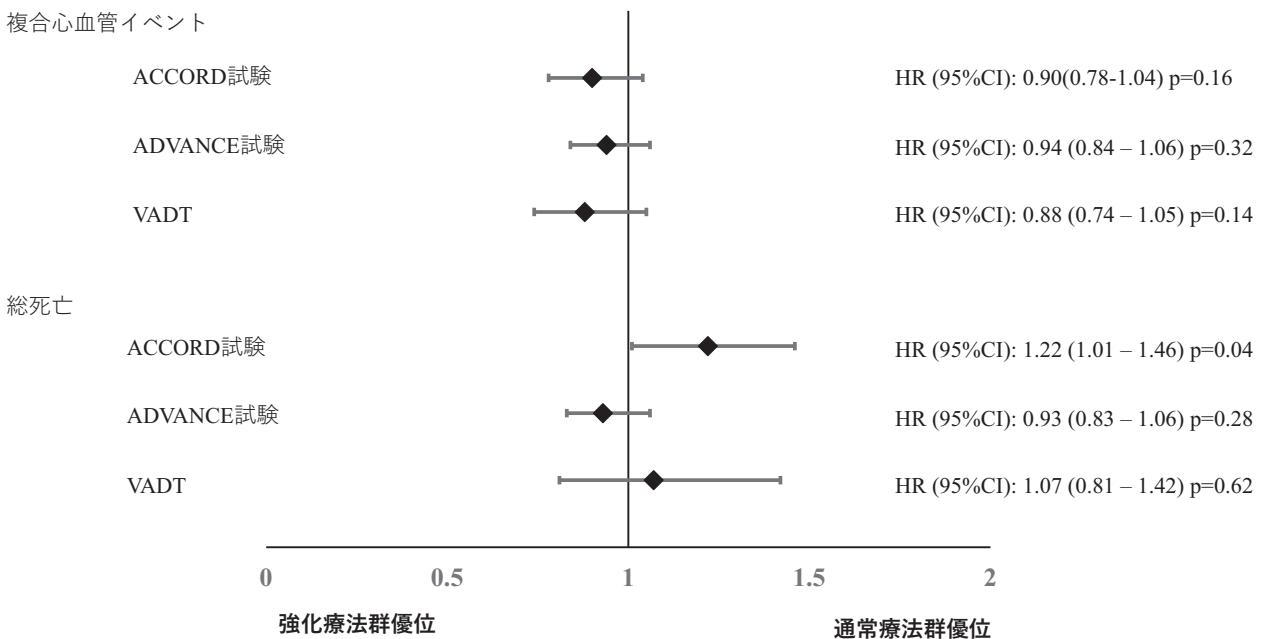


図2 厳格な血糖コントロールの大血管合併症に与える影響

は従来療法群と強化療法群の血糖コントロールに差はなく経過していたが、強化療法群において細小血管合併症発症進展に加え、大血管合併症発症が有意に減少していた(表1)。論文の著者らは、この10年前の治療効果が残存している現象を、論文の中で metabolic memory や legacy effect と表現している。この結果を踏まえ、ACCORD試験¹⁵、ADVANCE試験¹⁶およびVADT¹⁷においてもフォローアップ後の効果が検討された。いずれの試験においても従来療法群と強化療

法群の血糖コントロールに差はなくなっていたが、VADTにおいてのみ大血管合併症予防効果が認められ、ACCORD試験においてのみ元々の試験と同様に強化療法群において心血管疾患死が有意に増加していた。これらの試験の違いとして、施行された時代の違いから標準治療が異なることに加えて、介入開始時の糖尿病の罹病期間の差異があげられる。DCCT 5.7年、UKPDS 0年に比較してACCORD試験10年、ADVANCE試験8年、VADT 11.5年と長く、より早

表2 重症低血糖と心血管イベント

		心血管イベント	HR (95%CI)	心臓血管死	HR (95%CI)	総死亡	HR (95%CI)
ACCORD	全患者	—	—	—	—	—	—
	従来療法群	—	—	—	—	2.87 (1.73 ~ 4.76)	—
	強化療法群	—	—	—	—	1.28 (0.88 ~ 1.85)	—
ADVANCE	全患者	4.05 (2.86 ~ 5.74)	—	4.87 (3.17 ~ 7.49)	—	4.86 (3.6 ~ 6.57)	—
	従来療法群	—	—	—	—	—	—
	強化療法群	—	—	—	—	—	—
VADT	全患者	1.9 (1.06 ~ 3.52)	—	3.7 (1.3 ~ 10.4)	—	2.4 (1.1 ~ 5.1)	—
	従来療法群	2.5 (1.0 ~ 6.1)	—	8.6 (1.9 ~ 37.7)	—	6.7 (2.7 ~ 16.6)	—
	強化療法群	1.7 (0.75 ~ 3.83)	—	2.1 (0.51 ~ 8.9)	—	0.92 (0.23 ~ 3.8)	—

期の介入が効果的だったことが推察される。後者3試験の相違に関しては、現時点で明らかにはなっておらず、今後の検討が待たれる。

糖尿病における集約的治療の重要性

160人と少数が対象であるが、微量アルブミン尿を有する2型糖尿病患者を対象に、血糖コントロールのみならず、血圧、脂質、体重および生活習慣に介入する集約的治療と標準的治療を比較し、8年間の集約的治療およびその後5年間のフォローアップにおいて集約的治療が細小血管および大血管合併症発症を有意に予防することがSteno-2 Studyにより報告された¹⁸。これに対し、本邦において2,542例の2型糖尿病を対象にJapan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular diseases: J-DOIT3が行われた¹⁹。本研究ではHbA1c 6.8:7.2%, 収縮期血圧123:129 mmHg, 拡張期血圧71:74 mmHg, LDL-C 85:104 mg/dL (強化療法:従来治療)とそれぞれ有意に低下しており、中央値8.5年と長期間、集約的治療による介入が行われた。この結果、細小血管合併症の発症進展および背景因子で有意差のあった喫煙で補正後の大血管合併症発症を有意に抑制させることが明らかとなり、特に脳卒中の予防効果が顕著であった。このように糖尿病患者において血圧、脂質、体重などを集約的に治療することは大血管合併症予防のために重要であると考えられる。

安全で投与しやすく本邦で最も投与されている

DPP-4 阻害薬

食後腸管から分泌され、膵臓からのインスリン分泌を促進させる働きを持つペプチドホルモンであるglucagon like peptide-1 (GLP-1) や glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) はインクレチンと

総称される。インクレチンは腸管から分泌後、分解酵素である dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) により分解され不活性化される。実際に GLP-1 は腸管で分泌後、門脈に流入する時点で50%、肝臓に到達する時点では25%、体循環への流入時点では10~15%まで減少してしまうため、分泌されたインクレチンの大部分は作用する前に失活している。DPP-4 阻害薬はDPP-4によるインクレチンの失活を阻害し、インクレチンの血中濃度を増加させて作用を増強することで血糖コントロールを行っている。インクレチンはインスリン分泌促進およびグルカゴン分泌抑制作用を有するが、この作用は血糖依存的であるため、血糖降下作用を有するものの低血糖を惹起しにくい。加えて、胃排遅延作用も有しており、これにより食後血糖の上昇は緩やかになる。さらに、食欲抑制作用も有しており、血糖コントロールによる体重増加に対して相反して作用し、体重増加をきたしにくいといった特徴があげられる。先述したとおり、血糖コントロールを行う上で、低血糖および体重増加を引き起こすことが大血管合併症予防を阻害していることが示唆されており、その観点からも本薬剤は心血管疾患予防に有効な薬剤であることが期待されていた。一方で、DPP-4が分解するターゲットとなる基質は数多く存在し、それらすべてがDPP-4阻害薬投与で増加してしまうため、本薬剤の効果は血糖降下にとどまらなないと考えられ、この明らかとなっていない作用が懸念点として残存している。

アメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) はチアゾリジン誘導体であるロシグリタゾン投与で心血管イベントが増加することが明らかになった後より、アメリカで販売されるすべての経口血糖降下薬に対し心血管アウトカム試験 (cardiovascular outcome trial: CVOT) の実施を義務付けている (現在2020年の心血管安全性評価ガイドランスの改定案で義務化が見直されている)。このた

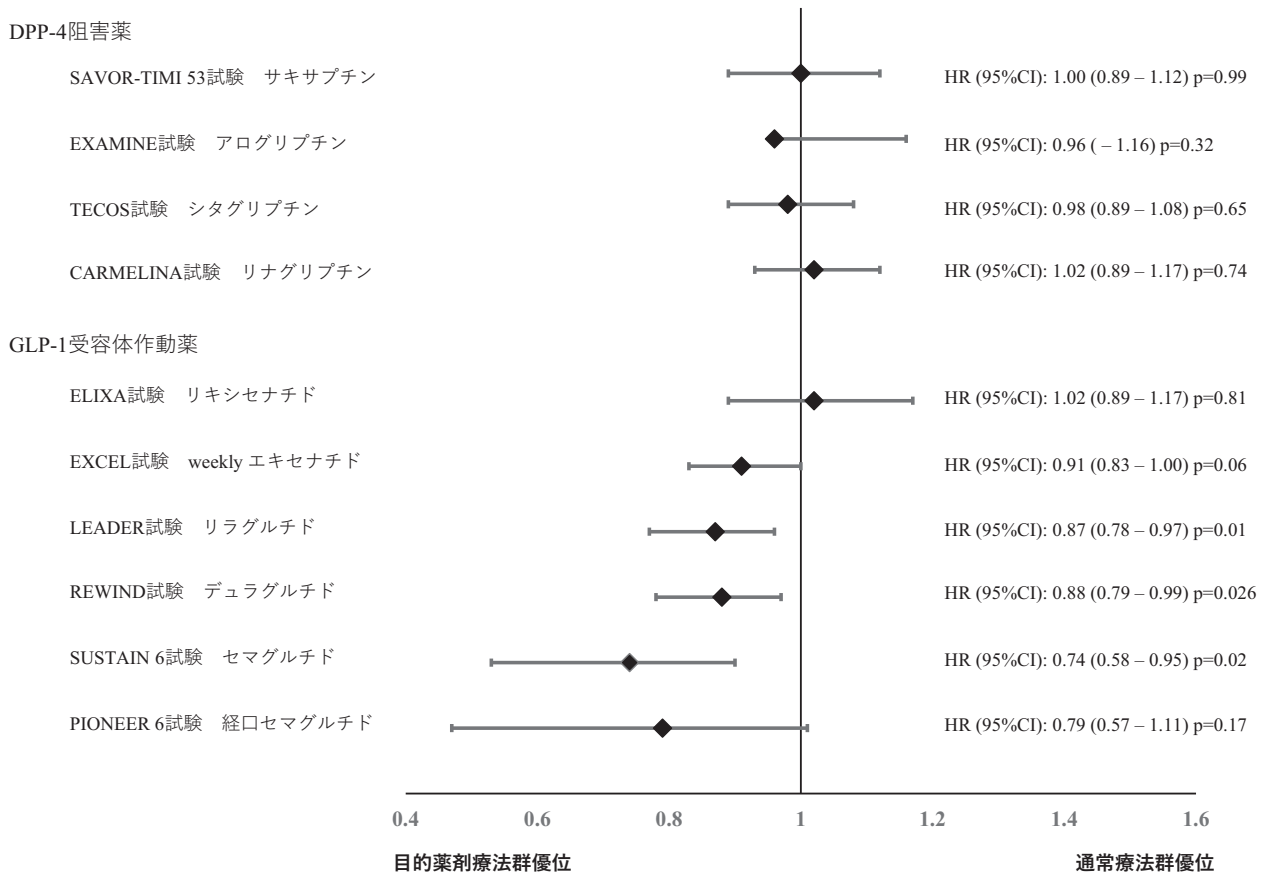


図3 インクレチン関連薬（DPP-4 阻害薬，GLP-1 受容体作動薬）を用いた心血管アウトカム試験（複合心血管イベント発症に対するハザード比）

め，DPP-4 阻害薬 4 剤に対し CVOT が施行された。いずれの試験も 1.5～3 年と介入期間が短く不十分だったかもしれないが，DPP-4 阻害薬投与で期待された心血管イベント発症の抑制は認められなかった（図 3）²⁰⁻²³。また，腎症に対する効果に関しては，一部の試験において尿中アルブミンの減少効果が示された（表 3）。

DPP-4 により不活化されにくい遺伝子組み換え GLP-1 製剤の大血管合併症予防効果

GLP-1 の DPP-4 による切断部位のアミノ酸配列を遺伝子工学的に組み換えることで DPP-4 により不活化されにくくなった GLP-1 製剤を GLP-1 受容体作動薬と呼ぶ。GLP-1 受容体作動薬はアメリカ毒トカゲの唾液から抽出された GLP-1 作用を有する exendin-4 をもとに遺伝子組み換えが行われ，作用時間が約半日と短いエキセナチドやリキシセナチドと，ヒト GLP-1 をもとに遺伝子組み換えが行われ，作用時間が約 1 日と長いリラグルチドがある。また血中半減期をさらに伸ばし 1 週間に 1 回の投与が可能となった exendin-4

由来の once-weekly エキセナチドおよびヒト GLP-1 由来のデュラグルチド，セマグルチドがあり，これらはすべて注射による投与が必要な製剤であったため，患者にとっては自己注射の壁を越えるというやや高いハードルを越える必要があった。これに対し 1 日 1 回投与の経口セマグルチド製剤が開発され 2021 年 2 月より処方が可能となった。GLP-1 受容体作動薬は GLP-1 の食欲抑制作用を発揮するため，特に高用量投与においては体重減少が期待される。その一方で，胃排泄遅延作用も相俟って，嘔気などの消化管症状の副作用頻度が高く，特にエキセナチドやリキシセナチドなどの短時間作用製剤では胃排泄遅延作用が強く副作用の発現頻度も高い。GLP-1 受容体作動薬の糖尿病合併症に対する効果を図 3 および表 3 に示す²⁴⁻²⁹。試験間の比較は，対象症例の違い，複合エンドポイントの疾患構成の違いなどがあり薬剤間の比較はできないが，これまで行われてきた CVOT の結果から，長時間作用型の GLP-1 受容体作動薬は大血管合併症に対し予防効果を有していることが示唆される。経口セマグルチドの心血管イベントに対する効果に関しては，観察期間が 1.3 年と短かったため，統計学的な有意差は認め

表3 インクレチン関連薬が用いられた心血管アウトカム試験一覧

試験名	対象	使用薬剤	罹病期間	ベースラインのHbA1c	観察期間	細小血管合併症	
DPP-4 阻害薬	SAVOR-TIMI 53	ハイリスク 2型糖尿病患者	サキサグリプチン	5.7年	8.0%	2.1年	U-ACR 悪化を抑制
	EXAMINE	ハイリスク 2型糖尿病患者	アログリプチン	0年	8.0%	1.5年	有意差なし
	TECOS	ハイリスク 2型糖尿病患者	シタグリプチン	10年	7.2%	3年	有意差なし
	CARMELINA	ハイリスク 2型糖尿病患者	リナグリプチン	15年 (リナグリプチン群) 14.5年 (プラセボ群)	7.9% (リナグリプチン群) 8.0% (プラセボ群)	2.2年	U-ACR 悪化を抑制
GLP-1 受容体作動薬	ELIXA	ハイリスク 2型糖尿病患者	リキシセナチド	9.3年	7.6%	2.1年	U-ACR 悪化を抑制
	EXSCCEL	ハイリスク 2型糖尿病患者	once-weekly エキセナチド (海外用量)	10年	8.0%	3.2年	有意差なし
	LEADER	ハイリスク 2型糖尿病患者	リラグルチド	12.8年	8.7%	3.8年	複合腎イベント減少, 網膜症不変
	REWIND	ハイリスク 2型糖尿病患者	デュラグルチド	10.5年	7.3%	5.4年	複合腎イベント減少, 網膜症不変
	SUSTAIN 6	ハイリスク 2型糖尿病患者	セマグルチド	14年	8.7%	2.1年	複合腎イベント減少, 網膜症増悪
	PIONEER 6	ハイリスク 2型糖尿病患者	経口セマグルチド	15年	8.2%	1.3年	有意差なし

U-ACR：尿中アルブミン/クレアチニン比

られなかったが、 Kaplan-Meier 曲線からみると長期投与による発症予防効果が十分に期待され、現在前向き試験が検討されている。また、SUSTAIN6 試験にてセマグルチド投与で網膜症の発症進展が有意に増加していた (表3)。これに関しては、血糖降下速度が速かったためと考察されているが、今後さらなる検討が必要であると考えられる。また腎症に対しても、GLP-1 受容体作動薬が用いられた臨床試験では、一部の試験においてクレアチニンの上昇を含めた複合腎イベントの予防効果が認められており、優れた腎保護効果を有することが推察される。

インクレチン関連薬と総称される DPP-4 阻害薬と GLP-1 受容体作動薬は合併症に対し同様の効果を有する薬剤と考えて良いのか？

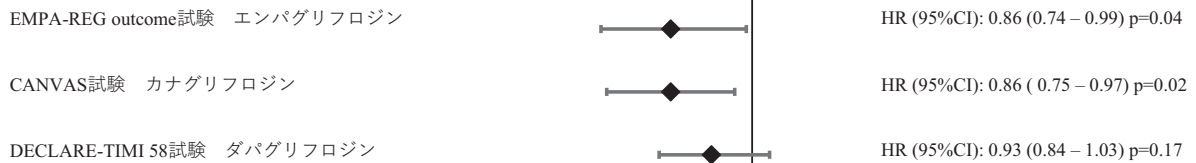
DPP-4 阻害薬の血糖降下作用は、主に血中濃度の増加した GLP-1 の作用によるものと考えられている。それでは、ともに GLP-1 作用を増加させる

DPP-4 阻害薬と GLP-1 受容体作動薬は大血管合併症に対しても同様の効果を有していると考えても良いのであろうか？ 図3 および表3 で示した CVOT は、いずれの検討も観察期間が短く薬剤の効果が十分に検討できているとは言い難いが、その短い観察期間内で一部の長時間作用型 GLP-1 受容体作動薬は大血管合併症発症を有意に予防している。また、腎症に対しても DPP-4 阻害薬に関しては、尿中アルブミンの減少効果にとどまっていたが、GLP-1 受容体作動薬に関しては、クレアチニンの上昇を含めた複合腎イベントの予防効果が認められている。このように合併症予防の観点からは DPP-4 阻害薬と GLP-1 受容体作動薬は全く作用の異なる薬剤と考えるべきではなかろうか。

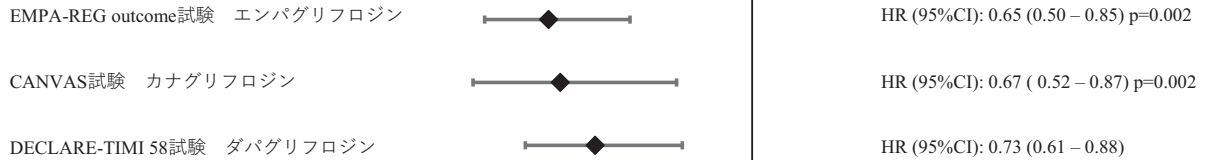
合併症予防のエビデンスが蓄積した SGLT2 阻害薬

Sodium Glucose Cotransporter : SGLT は主に腸管および尿細管に発現し、ナトリウムおよびグルコースを腸管内および尿管内から細胞内へと取り込ませる共

複合心血管イベント



心不全入院



総死亡

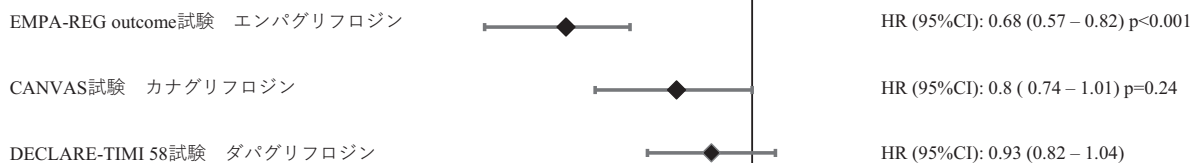


図4 SGLT2 阻害薬を用いた心血管アウトカム試験

輸送蛋白である。もともとリンゴの樹皮の抽出物であるフロリジンはSGLTを阻害することにより尿糖排泄を促進させて血糖値を低下させることが知られていたが、高度の下痢が副作用として発現することから臨床的に使用されていなかった。腎には主にSGLT1とSGLT2が発現しているが、SGLT2は腸管にあまり発現していないことから、SGLT2を特異的に阻害することによって、副作用なく尿糖排泄を促進させることができると考えられ、血糖降下作用に加えて、体重減少作用が期待される薬剤としてSGLT2阻害薬が開発された。薬剤の作用に関連する副作用として、尿路感染症および高齢者のサルコペニア増悪が認められ、本剤投与において最も注意しなければならない。

一方で、SGLT2阻害薬の大血管合併症に対する有害作用がないことを証明するために、エンパグリフロジン³⁰、カナグリフロジン³¹およびダパグリフロジン³²においてCVOTがそれぞれ施行された。当初の予想に反して、より軽症な1次予防の症例を多く対象にしたDECLARE-TIMI 58試験(ダパグリフロジン)を除く2試験で複合心血管イベントの発症が有意に抑制された(図4)^{30,32,34,35}。また、すべての試験で心血管イベントに対する顕著な効果として認められたのは、心

不全による入院の減少効果であり、その減少率も30%前後と高率であった。さらに、その後行われたDAPA-HF試験(ダパグリフロジン)では³³、左室駆出率が40%未満でNYHA II度以上の心不全を有する患者を対象に試験が行われた。本試験でも心不全による入院が有意に抑制されたことから、糖尿病の有無にかかわらず、左室駆出率の低下を伴う心不全(heart failure with reduced ejection fraction: HFrEF)に対して有効であることが示された。この結果をもとにダパグリフロジンは本邦においても左室駆出率の低下した心不全に対する保険適用が認められた。

また、3つのCVOTの解析結果から、SGLT-2阻害薬にはCKDの進展予防効果が示された(図5)。この腎保護作用の機序として推定されているのが、1)近位尿細管にてグルコースとともに取り込みが阻害されたNaが、遠位尿細管起始部のマクラデンサに到達し、糖尿病状態で拡張した輸入細動脈を収縮させて、腎糸球体の過濾過を是正する、2)糖尿病状態で過剰発現したSGLT2により尿細管細胞に過剰に取り込まれるブドウ糖を減少させることによる尿細管保護作用などがあげられている。またeGFR>30 mL/min/1.73 m²で糖尿病腎症を有する2型糖尿病患者を対象にカ

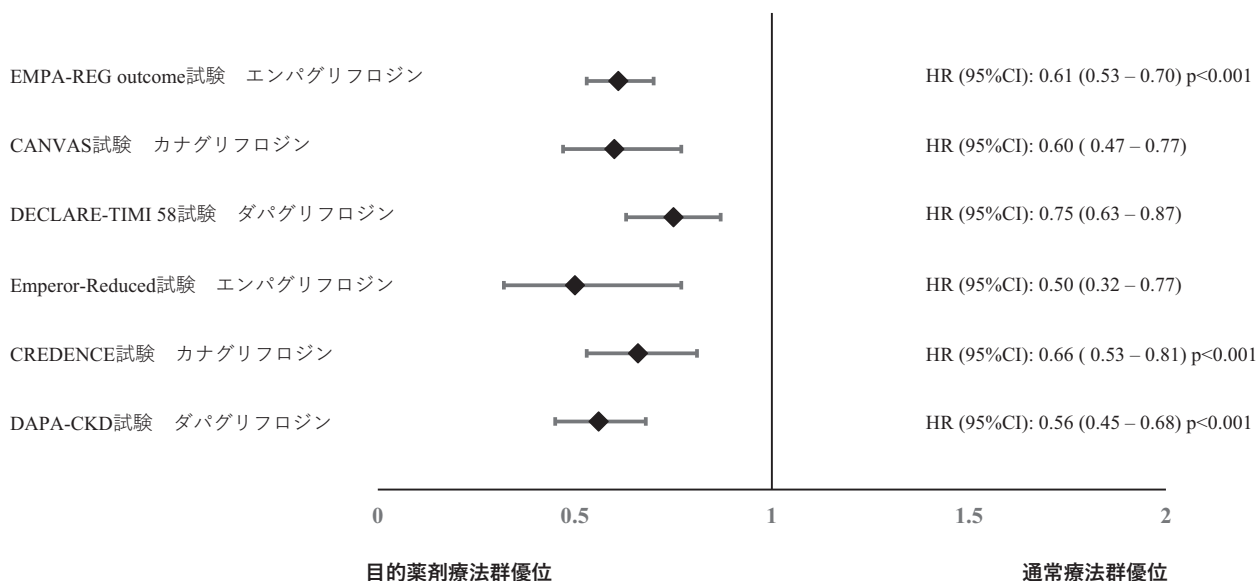


図5 SGLT2 阻害薬の腎症に対する効果（複合腎イベントに対するハザード比）

ナグリフロジンをを用いて行われた CREDENCE 試験では、ほぼすべての患者がレニンアンジオテンシン系阻害薬を内服しているにもかかわらず複合腎エンドポイントの発現を 30% と高率に減少させた。

SGLT2 阻害薬の心不全改善効果および腎保護効果は、現在提唱されている標準治療が行われている患者において、いずれも約 30% と高率に発揮された。心不全に対してはミネラルコルチコイド受容体拮抗薬やベータ遮断薬、腎障害に対してはレニンアンジオテンシン系阻害薬が治療上の Key Drug として用いられているが、これらの薬剤の大規模臨床試験で証明された予防効果は約 30% 程度であり、SGLT2 阻害薬の効果と同程度である。つまり SGLT2 阻害薬はすでに心不全や腎障害に対する Key Drug であるといっても過言ではないほど充実したエビデンスが蓄積されている。また、これらの作用は治療前の BMI に依存していないことから、体重減少作用とは独立した効果であると考えられ、肥満 2 型糖尿病患者が SGLT2 阻害薬の良い投与対象であるという間違った概念を訂正していく必要があると考える。一方で、前述したように本剤投与においては、尿路感染症や高齢者のサルコペニア増悪といった副作用も懸念される。高齢者の心不全の高リスク患者に対しての本剤投与の可否は今後検討していく必要があると考える。一方で腎保護の観点から、非高齢者の 2 型糖尿病患者では、腎症の予防を考慮する場合には本剤の投与を検討する必要があると考える。検討すべき症例の患者像としては、もし当該患者が高血圧を有していた場合に、レニンアンジオテンシン系阻害薬が第一選択薬とされる症例が、一般臨床で

当てはまる症例ではないかと推察する。

おわりに

本稿でまとめたように、近年糖尿病治療薬それぞれの合併症に対する効果が、大規模臨床試験によって明らかとなってきた。GLP-1 受容体作動薬や SGLT2 阻害薬には心血管疾患や腎症を予防するエビデンスが蓄積しているが、DPP-4 阻害薬にはそのようなエビデンスが存在しない。薬剤間でこのような差が明らかになってきており、血糖を「どこまでコントロールするか」から「どうやってコントロールするか」へ変化させることが糖尿病治療に求められている。欧米の糖尿病治療ガイドラインでは腎症や心不全のリスクを有する患者への GLP-1 受容体作動薬や SGLT2 阻害薬の積極的な投与を推奨しているが、本邦では治療薬の選択にそこまで踏み込んだガイドラインはない。いまだに DPP-4 阻害薬が最も多くの症例で用いられている本邦の現状を鑑みると、糖尿病治療ガイドラインの改定が必要ではないかと考える。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

文献

1. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35) : prospective observational study. Bmj 2000; 321: 405-412.
2. Sone H, Tanaka S, Tanaka S, et al: Serum level of triglycerides is a potent risk factor comparable to

- LDL cholesterol for coronary heart disease in Japanese patients with type 2 diabetes: subanalysis of the Japan Diabetes Complications Study (JDACS). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011; 96: 3448-3456.
3. Selvin E, Wang D, Matsushita K, Grams ME, Coresh J: Prognostic Implications of Single-Sample Confirmatory Testing for Undiagnosed Diabetes: A Prospective Cohort Study. *Annals of internal medicine* 2018; 169: 156-164.
 4. Diabetes C, Complications Trial Research G, Nathan DM, et al.: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England journal of medicine* 1993; 329: 977-986.
 5. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, 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 research and clinical practice* 1995; 28: 103-117.
 6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
 7. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study G, Gerstein HC, Miller ME, et al.: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2008; 358: 2545-2559.
 8. Group AC, Patel A, MacMahon S, et al.: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2008; 358: 2560-2572.
 9. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al.: Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2009; 360: 129-139.
 10. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, et al.: The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *Bmj* 2010; 340: b4909.
 11. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al.: Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *The New England journal of medicine* 2010; 363: 1410-1418.
 12. Davis SN, Duckworth W, Emanuele N, et al.: Effects of Severe Hypoglycemia on Cardiovascular Outcomes and Death in the Veterans Affairs Diabetes Trial. *Diabetes care* 2019; 42: 157-163.
 13. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al.: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *The New England journal of medicine* 2005; 353: 2643-2653.
 14. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2008; 359: 1577-1589.
 15. Group AS: Nine-Year Effects of 3.7 Years of Intensive Glycemic Control on Cardiovascular Outcomes. *Diabetes care* 2016; 39: 701-708.
 16. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al.: Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2014; 371: 1392-1406.
 17. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al.: Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2015; 372: 2197-2206.
 18. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jansen GV, Parving HH, Pedersen O: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2003; 348: 383-393.
 19. Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, et al.: Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2017; 5: 951-964.
 20. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al.: Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine* 2013; 369: 1317-1326.
 21. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al.: Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2013; 369: 1327-1335.
 22. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al.: Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2015; 373: 232-242.
 23. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al.: Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *Jama* 2019; 321: 69-79.
 24. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al.: Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *The New England journal of medicine* 2015; 373: 2247-2257.
 25. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.: Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2016; 375: 311-322.
 26. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.: Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2016; 375: 1834-1844.
 27. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al.: Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2017; 377: 1228-1239.
 28. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al.: Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121-130.
 29. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al.: Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2019; 381: 841-851.
 30. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.: Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2015; 373: 2117-2128.
 31. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.: Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events

- in Type 2 Diabetes. The New England journal of medicine 2017; 377: 644–657.
32. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al: Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. The New England journal of medicine 2019; 380: 347–357.
33. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al: Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. The New England journal of medicine 2019; 381: 1995–2008.
34. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al: Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. The New England journal of medicine 2016; 375: 323–334.
35. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al: Canagliflozin

and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. The New England journal of medicine 2019; 380: 2295–2306.

(受付：2022年5月8日)

(受理：2022年10月11日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。