

糖尿病に合併した脂質異常症

Q 16-1 糖尿病に合併した脂質異常症は大血管症のリスクファクターか？

【ステートメント】

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

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

UKPDS23 では、HDL-C (high-density lipoprotein cholesterol) 38mg/dL 未満の場合、致死性心筋梗塞が約 19% 増加した²⁾。一方、JDCS においては、低 HDL-C 血症は CVD 発症と有意な関連を示さなかった³⁾。Japan CDM では、低 HDL-C 血症を伴う 65 歳以上の 2 型糖尿病患者において脳血管疾患が約 2 倍に増加したが、冠動脈疾患については有意差がなかった⁴⁾。

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

41% の糖尿病を含むアメリカンインディアンの解析を行った Strong Heart Study では高 TG かつ低 HDL 血症の群で CVD が 54%、脳卒中が 2.13 倍に増加した⁵⁾。また、FIELD サブ解析では、糖尿病患者のアポリポタンパク B (apoB) : アポリポタンパク A-I (apoA-I) 比が +1SD 上昇すると、CVD が 20% 増加した⁶⁾。さらに、65 歳以上の日本人 2 型糖尿病の non-HDL-C を対象とした解析において、163mg/dL 以上の群と 122mg/dL 未満の群を比較すると、前者で脳卒中、糖尿病関連死と糖尿病関連イベントのリスクがそれぞれ 1%、1.9%、0.8% 上昇した⁷⁾。

また、1 型糖尿病患者を対象とした DCCT でも、LDL-C 10mg/dL の上昇ごとに CVD リスクが 7% 増加し、TG の対数値が 1 増加すると 1.55 倍のリスク増加をもたらした⁸⁾。

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

Q 16-2 糖尿病に合併した脂質異常症は細小血管症のリスクファクターか？

【ステートメント】

- 高 TG 血症は細小血管症のリスクファクターである⁹⁾。
- 低 HDL-C 血症は細小血管症のリスクファクターである¹⁰⁾。

高 TG 血症は網膜症、腎症、神経障害を含めた細小血管症のリスクファクターである。HIRDSM を用いたコホート研究では、2 型糖尿病において、TG が 1mg/dL 上昇すると細小血管症のリスクが 0.2% 上昇した¹⁰⁾。さらに同研究において、TG コントロール目標値 150mg/dL 未満を達成していた群では、非達成群に比べて、細小血管症発症リスクが約 15% 低下した。高 TG 血症を伴う 1 型糖尿病患者を TG 正常群と比較すると、糖尿病性腎症と網膜症の進行リスクがそれぞれ 2.01 倍、2.30 倍であり、高 TG 血症は血圧、糖代謝とは独立した進行リスクファクターであった¹¹⁾。さらに EURODIAB Prospective Complication では、1,172 人の 1 型糖尿病において、高 TG 血症は糖尿病末梢神経障害の進行リスクであった¹²⁾。平均罹病期間 14 年の 2 型糖尿病におけるケースコントロール研究では、LDL-C が平均 88.8mg/dL に管理されていた場合、TG が 44mg/dL 上昇する毎に糖尿病性腎症を合併する HR が 1.23 であった⁹⁾。15,362 人の 2 型糖尿病を対象としたコホート研究では高 TG 血症は eGFR 低下リスクを 26%、アルブミン尿の発症を 19% 増加させた¹³⁾。

イタリアのコホート研究では、低 HDL-C 血症が腎症の進行リスクファクターであった^{13,14)}。逆に高 HDL-C 血症は 2 型糖尿病の細小血管症リスクを低下させることが HIRDSM を用いた観察研究で明らかとなった¹⁰⁾。平均罹病期間 14 年の 2 型糖尿病では HDL-C が 7.7mg/dL 上昇する毎に糖尿病性腎症を合併する HR が 0.86 であった⁹⁾。他の研究でも、腎機能が正常な 2 型糖尿病において、高 HDL-C 血症は慢性腎臓病の進行を低減させた¹⁴⁾。1 型糖尿病を対象としたメタ解析でも、HDL-C の増加は有意に腎症リスクを減少させた¹⁵⁾。

TG/HDL-C 比の高値は、2 型糖尿病においてすべての細小血管症の独立した進行リスクファクターであることが報告されている¹⁶⁾。さらに、高 non-HDL-C 血症が細小血管症の、高 apoB 血症は腎症の、それぞれリスクファクターとなることも報告されている¹⁴⁾。

以上より、糖尿病患者に伴った高 TG 血症と低 HDL-C 血症は、糖尿病細小血管症のリスクファクターと考えられる。

Q 16-3 糖尿病に合併した脂質異常症の治療開始値と治療目標値はいくつか？

【ステートメント】

- LDL-C 値のコントロール目標達成を第一目標とし、冠動脈疾患の既往がある場合は 100mg/dL 未満、既往のない場合は 120mg/dL 未満を目指す。
- 二次予防の糖尿病において、家族性高コレステロール血症、非心原性脳梗塞、末梢動脈疾患、細小血管症、メタボリックシンドローム、血糖コントロール不良状態の持続、主要危険因子の重複、喫煙などのハイリスク病態を合併する場合、より厳格な管理が推奨されるため LDL-C 値 70mg/dL 未満を目指すことを考慮する。
- 空腹時 TG は 150mg/dL 未満を目指す。
- HDL-C は 40mg/dL 以上を目指す。

糖尿病患者は高 LDL-C 血症、高 TG 血症、低 HDL-C 血症などの脂質異常症を合併しやすい。わが国の健康保険組合のレセプトデータをもとにした疫学研究において、高 TG 血症と低 HDL-C 血症を示す者の頻度は正常耐糖能で 20.9%、4.8% に対し、糖尿病患者で 50.7%、10.9% と高い有病率を示している¹⁷⁾。脂質異常症は大血管症、細小血管症のリスクファクターであり、治療介入によりその改善と併発症の抑制、予後の改善が期待できる¹⁸⁾。日本動脈硬化学会が提唱する動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版では、冠動脈疾患の既往の有無に応じて、糖尿病患者の脂質コントロール目標値を設定している(表 1)^{a)}。脂質コントロール目標値を達成するために、初診時より食事・運動療法を中心とした生活習慣指導を行い、必要があれば薬物療法も考慮する。冠動脈疾患既往者などハイリスク患者は生活習慣改善指導と併行して薬物療法を考慮する。

脂質異常症のなかでも高 LDL-C 血症は、人種を問わず冠動脈疾患発症の最も強いリスクファクターである^{2,3)}。LDL-C の低下に伴い、心血管イベントが低下する^{19,20)}。このため、LDL-C については、患者のリスクに応じてコントロール目標値が細かく設定され、その達成が脂質コントロールにおける第一目標となる。冠動脈疾患既往がある二次予防の場合は LDL-C 100mg/dL 未満、糖尿病患者で一次予防の場合には LDL-C 120mg/dL 未満を目標とする。冠動脈疾患既往のない糖尿病患者であっても細小血管症、血糖コントロール不良、喫煙など

表 1 糖尿病に合併した脂質異常症のコントロール目標値 (簡略版)

	脂質コントロール目標値 (mg/dL)			
	LDL-C	HDL-C	TG	non-HDL-C
冠動脈疾患 既往なし	< 120	≥ 40	< 150	< 150
冠動脈疾患 既往あり	< 100 (< 70)*			< 130 (< 100)*

* : 急性冠症候群や表 2 に示すようなリスクファクターを有する場合に考慮する。
(日本動脈硬化学会(編):動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版,日本動脈硬化学会,2017より作成)

表2 冠動脈疾患発症の高リスクファクター

- 家族性高コレステロール血症
- 非心原性脳梗塞・末梢動脈疾患
- 細小血管症合併（網膜症・腎症など）
- 血糖コントロール不良状態の持続
- メタボリックシンドローム
- 主要危険因子の重複
- 喫煙

のリスクファクターが重積している場合は、冠動脈疾患発症のリスクが高いと予想されるため、二次予防と同等のコントロール目標を考慮する(表2)^{a)}。糖尿病患者の二次予防で、急性冠症候群や表2にあげたリスク因子を有している場合は、LDL-C 70mg/dL未満を目標とすることを考慮する^{a)}。なお、日本人においては、20~30%のLDL-C低下で冠動脈疾患の発症低下が認められていることから、20~30%のLDL-C低下を目標としてもよい²¹⁾。一方で、網膜症を有する日本人2型糖尿病患者を対象とした強化療法群(目標LDL-C 70mg/dL未満)と通常療法群(目標LDL-C 100~120mg/dL)との比較試験では、複合心血管イベントに差が認められなかったと報告され²²⁾、日本人糖尿病患者の一次予防においてLDL-C 70mg/dL未満を目標とした脂質降下療法の有用性は現時点では明らかではない。

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

特に、高TG血症を伴う症例では、動脈硬化惹起性のレムナントリポタンパクなども含めたnon-HDL-Cが、LDL-Cに次ぐ指標として、CVD予測に有用である^{6,7)}。糖尿病患者に限定したエビデンスには乏しいが、LDL-Cのコントロール目標達成後の二次目標として、LDL-Cコントロール目標値+30mg/dLのnon-HDL-C値が推奨される^{b)}。non-HDL-Cは食後やTG 400mg/dL以上のときなど、Friedewaldの式(LDL=TC-HDL-C-TG/5)が使用できない場合にも算出が可能である。

アメリカ心臓病学会(American College of Cardiology:ACC)/アメリカ心臓協会(American Heart Association:AHA)は、「2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults」にて、糖尿病患者も含めたすべての脂質異常症治療において、LDL-Cおよびnon-HDL-Cのコントロール目標値を設定するエビデンスが存在しないとして、特定の患者群においてLDL-C値に関係なくスタチン系薬剤の投与を推奨した^{c)}。これを受けてアメリカ糖尿病学会(American Diabetes Association:ADA)はLDL-C値ではなく患者のリスク特性に基づき、中強度または高強度のスタチン系薬剤の投与を推奨している^{d)}。しかし、ACC、AHA、ADAのガイドラインは、必ずしも日本の保険診療の実情にそぐわないこと、実臨床においてはコントロール目標値を設定することが患者アドヒアランス向上にも有益であることから、日本においては表1のコントロール目標値が妥当と考える。

なお、動脈硬化性疾患予防とは関連しないが、睽炎予防のためTG 500mg/dL以上の高TG血症に対しては、治療介入することを推奨する。具体的には禁酒を含めた生活習慣改善の指導や、必要に応じ血中TG低下効果の強いフィブラート系薬、EPA(eicosapentaenoic acid)製剤などの投与を考慮する。

CQ 16-4 糖尿病患者の脂質異常症に食事療法は有効か？**【ステートメント】**

① 糖尿病患者の脂質異常症に対する食事療法は有効である^{23~25)}。

【推奨グレード A】 (合意率 100%)

② 多価不飽和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid : PUFA) の摂取が推奨される²⁶⁾。

【推奨グレード A】 (合意率 90%)

ライフスタイルの改善は脂質異常症治療の基本である。食事療法による肥満の改善と運動には、直接的および糖代謝の是正を通じて間接的に脂質異常症を改善させる効果がある²³⁾。17件のRCTを用いて食事療法、運動療法、患者教育の効果を検討したメタ解析では、食事療法によりHbA1c、収縮期ならびに拡張期血圧、HDL-Cが改善した²⁴⁾。一般に非糖尿病患者では、飽和脂肪酸 (saturated fatty acid : SFA) の摂取によりLDL-Cが増加し^{26~28)}、逆にPUFA摂取はLDL-Cを低下させる²⁸⁾。糖質摂取はTGを増加させて²⁸⁾、HDL-Cを低下させるが、同じ炭水化物に分類される水溶性食物繊維にはLDL-C低下効果がある²⁹⁾。SFA、PUFAは同じ脂質に分類されるものの、心血管リスクに対する影響が異なる。それゆえ各栄養素の内容を考慮し、食事療法を実施することが大切である。

非糖尿病患者344,696人のメタ解析では、総エネルギー摂取5%相当のSFAをPUFAに置換すると冠動脈イベントと冠動脈死のハザード比はそれぞれ0.74と0.87に低下し、PUFAによる冠動脈性心疾患の発症抑制が示された³⁰⁾。23件のRCTをメタ解析したコクランレビューによると、2型糖尿病患者(1,075人)にn-3 PUFAを1日平均3.5g摂取させることで、糖代謝に影響を与えることなく、TGが40mg/dL、VLDL-Cが2.7mg/dL、それぞれ低下した²⁶⁾。55~80歳の2型糖尿病患者において、n-3長鎖多価不飽和脂肪酸 (long-chain PUFA : LCPUFA) 500mg/日の摂取は視力障害を伴う糖尿病網膜症を48%減少させた³¹⁾。冠動脈疾患の既往を持つ糖尿病患者において、LCPUFA摂取量の総エネルギー摂取量に占める割合が0.19%の場合に比べ、1.12%の場合には、致死性急性心筋梗塞発症リスクが低下した。一方健常者では、n-3 LCPUFA摂取量の総エネルギー摂取量に占める割合が0.17%の場合に比し、1.05%の場合には、致死性急性心筋梗塞発症リスクが増加したと報告されており、糖代謝異常の有無により適正なn-3 LCPUFA摂取量が異なる可能性がある³²⁾。

一価不飽和脂肪酸 (monounsaturated fatty acids : MUFA) を含むナッツやオリーブオイルを多く使用する地中海食の有用性を検討したメタ解析では、HbA1c、体重、TCの改善効果が示された²⁵⁾。また、メタ解析でMUFAに富む食事では高炭水化物食と比較して、TGが27mg/dL減少、HDL-Cが2.3mg/dL有意に増加した³³⁾。ナッツに関しては、2型糖尿病患者が1日73g摂取すると、LDL-Cが8.5mg/dL、HbA1cが0.21%それぞれ有意に低下したが、半量では効果を認めなかった³⁴⁾。

日本人の食事摂取基準(2015年版)では、動脈硬化性疾患などの予防を目的として、SFA摂取量を総エネルギー摂取量の7%未満にすることを推奨している。一方、食事からのコレステロール摂取が心血管リスクを増加させるエビデンスに乏しいという理由により、同摂取基準ではコレステロール摂取目標量を設定していない⁹⁾。しかし高コレステロール血症患者に対し

では、低脂肪食を用いた6ヵ月以上の介入試験がないことや100~300mg/日の範囲においてコレステロール摂取の増加は直線的に血中総コレステロール値を上昇させることが古くから知られている^{6,8)}。また糖尿病患者に限ると、コレステロールの相対的含量が高い鶏卵を多く摂取した群で、冠動脈疾患の発症や死亡が増加するというメタ解析が複数報告されている^{35,36)}。以上から、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版で推奨されるSFAを7%未満、コレステロール摂取を1日200mg未満に抑えることは妥当と考えられる^{a)}。

炭水化物に関しては、非糖尿病患者では、5%エネルギー分の炭水化物をPUFAに置き換えると、TGが10~12mg/dL程度低下した²⁰⁾。したがって、糖質はTGを上昇させることが推測される。一方、食物繊維が豊富であると考えられる低GI (glycemic index) 食により、2型糖尿病患者ではLDL-Cが有意に低下し、TGが上昇した^{37,38)}。エネルギー制限については、日本人糖尿病患者において1食をフォーミュラ食(240kcal)に置き換えることにより、TGが22.6mg/dL有意に低下した³⁹⁾。

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

【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】

diabetes, diet, dyslipidemia, HDL, TG, LDLを検索用語とし、適宜検索を追加した。meta-analysis, systematic reviewを基本的に採用し、RCTも一報追加した。対象患者数100名以上を目標として検索したが、食事療法に関するスタディは少なく、少数の患者さんを対象とした試験も採用した。

【推奨グレード判定の説明】

エビデンス総体の確実性、益害バランス、患者の価値観、費用ともに、食事療法、生活習慣の治療を支持するものであり、強い推奨(推奨グレードA)と判定した。

投票20名、ステートメント①：賛成20名(合意率100%)、ステートメント②：賛成18名、反対2名(合意率90%)。

推奨グレード決定のための4項目	判定 (はい・いいえ)	判定根拠
①エビデンス総体の確実性：推奨決定に影響を与える文献にエビデンスレベルが1+または1のものが含まれているか？	はい	質の高いMA/SR(エビデンスレベル1)において、食事療法による血糖コントロール改善効果、脂質改善効果が示されている。
②益害バランス：推奨の対象となる行為による益は害を上回るか？	はい	食事療法はアウトカム抑制効果については不明だが、副作用の頻度が少ないことから、益が害を上回る。
③患者の価値観：患者の価値観は一樣か？	はい	食事療法による血糖、脂質抑制効果や副作用が少ないことに対する患者の価値観は一樣と思われる。
④費用：費用は正味の利益(益-害)に見合うものか？	はい	食事療法の費用は様々であると思われるが、工夫によりコストを抑えることは十分に可能であり、益が損を上回ると考えられる。

CQ 16-5 糖尿病患者の脂質異常症に運動療法は有効か？**【ステートメント】**

- 糖尿病患者の脂質異常症に対して運動療法は有効である^{40,41)}。

【推奨グレード A】 (合意率 100%)

2型糖尿病 2,808 人を対象にした 42 件の RCT のメタ解析では、監視下におかれた運動療法により、血圧が低下するとともに、HDL-C が 1.5mg/dL 有意に上昇し、LDL-C が 6.2mg/dL 有意に低下した⁴⁰⁾。有酸素運動とレジスタンス運動を併用した研究のメタ解析では、総コレステロール値 (total cholesterol : TC) は改善しなかったが、体重減少とは独立して TG が 22mg/dL 有意に低下した⁴¹⁾。このように、運動療法は脂質改善効果を有すると考えられるため、運動制限のない患者に対しては指導が推奨される。

運動の種類に関しては、有酸素運動の 2 型糖尿病患者脂質値に及ぼす効果を検討した 7 つの RCT のメタ解析の結果、LDL-C は有意に 5% 低下したが、TC、HDL-C、TC/HDL-C、TG については変化を認めなかった⁴²⁾。また、39 人の 2 型糖尿病患者を対象に、週 3 回のレジスタンス運動あるいは有酸素運動を 4 ヶ月間実施したところ、TC が 23mg/dL、LDL-C が 14mg/dL、TG が 79mg/dL、それぞれ有意に低下し、HDL-C は 5mg/dL 有意に上昇した⁴³⁾。さらに、有酸素運動とレジスタンス運動を比較した 12 件の RCT のメタ解析では、両種の運動間で脂質に対する効果に有意差は認めなかった⁴⁴⁾。

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

【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】

diabetes, exercise, dyslipidemia, HDL, TG, LDL を検索用語とし、適宜検索を追加した。meta-analysis, systematic review を採用した。

【推奨グレード判定の説明】

エビデンス総体の確実性、益害バランス、患者の価値観、費用ともに、運動療法を支持するものであり、強い推奨 (推奨グレード A) と判定した。

投票 20 名、賛成 20 名 (合意率 100%)。

推奨グレード決定のための4項目	判定 (はい・いいえ)	判定根拠
①エビデンス総体の確実性：推奨決定に影響を与える文献にエビデンスレベルが1+または1のものが含まれているか？	はい	質の高いMA/SR（エビデンスレベル1）において、運動療法による血糖コントロール改善効果、脂質改善効果が示されている。
②益害バランス：推奨の対象となる行為による益は害を上回るか？	はい	運動療法はアウトカム抑制効果については不明だが、副作用の頻度が少ないことから、益が害を上回る。
③患者の価値観：患者の価値観は一樣か？	はい	運動療法による血糖や脂質の抑制効果や、副作用が少ないことに対する患者の価値観は一樣と思われる。
④費用：費用は正味の利益（益－害）に見合うものか？	はい	運動療法の費用は様々であると思われるが、工夫によりコストを抑えることは十分に可能であり、益が損を上回ると考えられる。

CQ 16-6 糖尿病患者の脂質異常症に対するスタチン系薬剤による治療は、心血管疾患 (CVD) 発症率や生命予後の改善に有効か？

【ステートメント】

- ① スタチン系薬剤の投与は、脂質異常症を併発した糖尿病患者の心血管疾患 (CVD) 発症を抑制し、生命予後を改善する^{21, 45~56}。 **【推奨グレード A】** (合意率 100%)
- ② 糖尿病患者の高 LDL-C 血症に対してスタチン系薬剤を第一選択とする^{21, 45~56}。 **【推奨グレード A】** (合意率 100%)

14 件の RCT (4S⁴⁷, WOSCOP, CARE, Post-CABG, AFCAPS/TexCAPS, LIPID, GISSI-P, LIPS, HPS⁴⁸, PROSPER, ALLHAT-LLT, ASCOT-LLA⁴⁹, ALERT, CARDS⁴⁶) をメタ解析した CTT Collaboration では、スタチン系薬剤により LDL-C を 39mg/dL 低下させることで、主要 CVD イベントが 21% 減少し、この効果は 1 型および 2 型を含む糖尿病患者 (18,686 人) と非糖尿病患者 (71,370 人) の間で差は認めなかった。さらに全死亡に関しても、LDL-C 39mg/dL の低下により、糖尿病患者では 9%、非糖尿病患者では 13%、それぞれ減少した⁴⁵。

CARDS では、LDL-C 160mg/dL 未満かつ TG 600mg/dL 未満で、糖尿病以外のリスクファクターをひとつ以上有する冠動脈疾患既往のない 2 型糖尿病患者を対象に、アトルバスタチン 10mg/日の効果が検討された⁴⁶。アトルバスタチン投与は主要冠動脈疾患イベントを 37% 減少させ、全死亡も 27% 減少させるなど、顕著な有用性が示された。アルブミン尿を有する 2 型糖尿病患者に脂質、血糖、血圧を包括的に強化治療する群と標準治療を行う群を比較検討した Steno-2 の延長試験では、標準治療群に比べ強化治療群におけるスタチン系薬剤の投与率が有意に高かったが、強化療法群において、CVD イベントの 59% 減少、全死亡の 46% 減少を認めた⁵⁰。45~69 歳までの日本人 2 型糖尿病を対象に血糖、脂質、血圧の包括的な強化療法の有用性を検討した J-DOIT3 でも、強化療法群の 77.8%、通常療法群の 49.8% に

スタチンが投与され、平均 LDL-C は強化療法群で 85mg/dL、通常療法群で 104mg/dL であった。強化療法群で全死亡、冠動脈イベント、脳血管イベントからなる一次エンドポイントが補正後ではあるが 24% 有意に減少し、また事後解析では脳血管イベントが 58% 有意に減少した⁵¹⁾。HPS の糖尿病患者サブ解析では、LDL-C がほぼ正常の糖尿病患者約 6,000 人に対するシンバスタチン 40mg/日の投与により、LDL-C の 39mg/dL 低下が約 25% の初発 CVD イベント発症低下をもたらすことが示された⁴⁸⁾。これは、糖尿病患者においては LDL-C が高くなくとも、脂質低下療法が冠動脈疾患イベントのリスクを有意に低下させることを示したものである。さらに、約 23% の糖尿病患者を含む 10 件の RCT (WOSCOPS, AFCAPS/Tex-CAPS, PROSPER, ALLHAT-LLT, ASCOT-LLA⁴⁹⁾, HPS⁴⁸⁾, CARDS⁴⁶⁾, ASPEN⁵²⁾, MEGA²¹⁾, JUPITER) のメタ解析では、スタチン系薬剤の投与は全死亡を 12% 減少させ、主要 CVD イベントも 30% 減少させた⁵³⁾。

CVD 二次予防患者を対象とした 4S の糖尿病サブ解析でも、主要冠動脈疾患イベントが 55% 有意に減少した⁵⁴⁾。冠動脈疾患既往患者を対象とし、アトルバスタチン 80mg を投与して積極的脂質低下療法を行った群と 10mg 投与群を比較した TNT の糖尿病サブ解析では、80mg 投与群では 10mg 投与群と比較して、主要 CVD イベントが 25% 有意に減少した⁵⁵⁾。さらに、40% の糖尿病患者を含む日本人の安定狭心症患者においてピタバスタチン 1mg と 4mg の効果を比較した REAL-CAD では、LDL-C は 1mg 群 91.9mg/dL に対し 4mg 群では 76.6mg/dL まで低下し、心血管イベントリスクが 19% 減少した⁵⁶⁾。

また、5~30% の糖尿病患者を含む 65 歳以上の冠動脈疾患既往高齢糖尿病患者を対象とした 9 つの臨床試験のメタ解析では、スタチン系薬剤により全死亡が 22%、冠動脈疾患死が 30% 減少した⁵⁷⁾。

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

スタチン系薬剤の投与は、糖尿病新規発症リスクを増加させることが報告されている^{58,59)}。しかし、CVD イベント抑制と生命予後改善のエビデンスが明確であることから、CVD ハイリスクの糖尿病患者において脂質コントロール目標値の達成にスタチン系薬剤の投与は有用と考えられる。

【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】

diabetes, statin, cardiovascular complication, mortality を検索用語とし、適宜検索を追加した。meta-analysis, systematic review, 豊富な RCT を採用した。

【推奨グレード判定の説明】

エビデンス総体の確実性、益害バランス、患者の価値観、費用ともに、スタチン治療を支持するものであり、強い推奨(推奨グレード A)と判定した。

投票 16 名 (COI 状態による辞退 4 名)、ステートメント①: 賛成 16 名 (合意率 100%)、ステートメント②: 賛成 16 名 (合意率 100%)。

推奨グレード決定のための4項目	判定 (はい・いいえ)	判定根拠
①エビデンス総体の確実性：推奨決定に影響を与える文献にエビデンスレベルが1+または1のものが含まれているか？	はい	質の高いMA/SR, RCT (エビデンスレベル1+)において、スタチンによる脂質改善効果ならびに心血管イベント抑制効果が示されている。
②益害バランス：推奨の対象となる行為による益は害を上回るか？	はい	スタチンは安全性も高く安価な内服薬であり、豊富なエビデンスにより心血管イベント抑制効果が示されていることから、益が大きく害を上回ると考えられる。
③患者の価値観：患者の価値観は一樣か？	はい	スタチンによる脂質抑制効果や心血管アウトカムの改善作用に対する患者の価値観は一樣と思われる。
④費用：費用は正味の利益(益-害)に見合うものか？	はい	スタチンは安価であり、副作用も非常に低頻度であり、十分に益が損を上回ると考えられる。

CQ 16-7 糖尿病患者の脂質異常症に対するスタチン系以外の薬剤による治療は、CVD 発症率や生命予後の改善に有効か？

【ステートメント】

- ① 糖尿病患者の脂質異常症に対するフィブラート系薬の投与は、非致死性 CVD 発症を抑制する^{60~64)} **【推奨グレード B】** (合意率 88%)
- ② 高 LDL-C 血症を有する糖尿病患者に、スタチンに加えてエゼチミブないし PCSK9 阻害薬を投与することにより CVD 発症が抑制される^{65~72)} **【推奨グレード B】** (合意率 88%)

FIELD は、軽度の脂質代謝異常(フェノフィブラート群：総コレステロール 195mg/dL, LDL-C 119mg/dL, TG 154mg/dL, HDL-C 43mg/dL, 対照群：総コレステロール 195mg/dL, LDL-C 119mg/dL, TG 153mg/dL, HDL-C 43mg/dL)を伴う 2 型糖尿病患者約 10,000 人を対象に、一次エンドポイントを冠動脈疾患イベント(冠動脈疾患死, 非致死性心筋梗塞)として、フェノフィブラートの抑制効果を検証した前向き研究である⁶⁰⁾。一次エンドポイントの心血管イベントには有意差を認めなかったものの、非致死的心筋梗塞の発症が 24% 有意に低下した。一方、冠動脈疾患死の発生率については有意差がなかった。また、細小血管症である糖尿病網膜症(レーザー治療)と糖尿病性腎症(アルブミン尿)の進行を有意に抑制することが脂質異常症治療薬としてはじめて示唆された。さらに、同試験において無症候性心筋梗塞を有する 2 型糖尿病を対象としたサブ解析でも、フェノフィブラート投与により心筋梗塞発症が 78% 有意に減少した⁶²⁾。また、2 型糖尿病を対象とした VA-HIT, BIP, FIELD などを含む 8 種類の RCT メタ解析によると、一次エンドポイントとした冠動脈疾患イベント(非致死性心筋梗塞と冠動脈死)に関して、プラセボと比較してフィブラート系薬が 16% 有意に減少させた⁶³⁾。2 型糖尿病患者のみを対象とした DAIS では、フェノフィブラートの投与による冠動脈病変の進行抑制効果が確認された⁶⁴⁾。ACCORD-Lipid では ACCORD で登録された症例のうち、シンバスタチン(20~40mg/日)が投与されていた 5,518 人を対象と

し、フェノフィブラート(54mgあるいは160mg/日)投与・非投与の2群で動脈硬化性疾患発症について検討された⁶¹⁾。全体の解析では大血管症の発症や全死亡に有意差は認めなかったが、TG 204mg/dL以上かつHDL-C 34mg/dL以下の群(941人)を抽出して解析したところ、CVDイベントに対して31%のリスク低下が認められた。一方、75歳以上の糖尿病患者では、フィブラート系薬のCVD発症抑制に対する有用性について、信頼できるエビデンスはない。

低用量スタチン系薬剤服用中の高コレステロール血症例にEPAエステル1.8gを併用したJELISでは、対照群に対し19%のCVDイベントリスク低下を認めた⁷³⁾。一方、空腹時血糖異常(impaired fasting glucose: IFG)、耐糖能異常(impaired glucose tolerance: IGT)、糖尿病の患者を対象にEPA/DHA(docosahexaenoic acid)合剤(1g-Capsule/日、少なくとも900mg以上のn-3脂肪酸を含む)が投与されたORIGINでは、EPA/DHA投与群でTGの有意な低下を認めたが、心血管病発症に関しては非投与群との差異が認められなかった⁷⁴⁾。また一次予防の糖尿病患者を対象に1gのEPA/DHA合剤(EPA 460mg, DHA 380mgを含む)が投与されたASCENDでは、心血管病発症に関してプラセボ群との差異が認められなかったが、探索的検討では心血管死の抑制が認められた(HR 0.82)⁷⁵⁾。さらに、58%の糖尿病患者を含み、冠動脈疾患二次予防あるいは糖尿病を含む複数の危険因子を有するハイリスクの一次予防症例のうちTG 135~499mg/dLかつLDL-C 41~100mg/dLの患者を対象としたREDUCE-ITでは、EPAエステル4g/日の投与により複合心血管イベントが25%抑制され、はじめて一次エンドポイントにおいてn-3脂肪酸製剤の有用性が示された⁷⁶⁾。

スタチン系薬剤投与中の糖尿病患者に対し、エゼミチブを追加投与した27件のRCTメタ解析ではLDL-C、TC、TG、non-HDL-C低下、HDL-C増加など脂質関連項目が改善した⁶⁵⁾。スタチン系薬剤が投与されている腎機能障害のある患者を対象にエゼミチブを上乗せ投与したSHARPでは、糖尿病の有無にかかわらず心血管イベントが減少した⁶⁶⁾。IMPROVE-ITでは、シンバスタチン投与中の糖尿病を含むハイリスク患者に対してエゼミチブの追加投与により、主要CVDイベントが約6.4%減少し、糖尿病患者に限ると14.4%の減少を認めた⁶⁷⁾。糖尿病患者と非糖尿病患者を比較したIMPROVE-ITのサブ解析でも、エゼミチブの追加は糖尿病例を含むハイリスク例においてより強いイベント抑制効果をもたらすことが示された⁶⁸⁾。

PCSK9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)はLDL受容体の分解を促進させ、結果的に血中LDL-Cを上昇させる。ヒト抗PCSK9モノクローナル抗体エボロクマブを用いた3つのRCTのメタ解析によると、脂質異常症を合併した2型糖尿病患者において、プラセボ群と比較し、LDL-Cは60%の減少、HDL-Cは8%上昇、TGは23%減少していた。エゼミチブと比較した場合、LDL-Cは39%減少、HDL-Cは8%上昇、TGは9%減少していた⁶⁹⁾。Fourier研究はアテローム性動脈硬化性疾患の二次予防におけるエボロクマブの有用性を検討したRCTである。平均2.2年の観察期間でスタチンにエボロクマブを上乗せすることによりLDL-Cは中央値92mg/dLから30mg/dLまで低下し、心血管イベントリスクは15%抑制された⁷⁰⁾。この試験では40%の糖尿病患者が含まれていたが、糖尿病と非糖尿病患者で心血管イベント抑制率に差は認められなかった⁷¹⁾。さらにODYSSEY OUTCOME試験ではアリロクマブは二次予防の心血管イベントリスクを同様に15%抑制することが証明された⁷²⁾。PCSK9阻害薬は、家族性高コレステロール血症あるいは心血管イベントの発現リスクが高い高コレステロール血症に対し、スタチン系薬との併用で投与するのが原則である。一方、副作用などでスタチン投与が不可能な場合は、単剤投与が可能である。

【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】

diabetes, fibrate, ezetimib, nicotinic acids, probucol, eicosapentaenoic acid, PCSK9 inhibitor, cardiovascular complication, mortality を検索用語とし、適宜検索を追加した。meta-analysis, systematic review ならびに RCT を採用した。

【推奨グレード判定の説明】

フィブラートは一次エンドポイントで抑制効果がみられなかった研究があり、エビデンスのレベルがやや低いと思われる。エゼチミブ、PCSK9 阻害薬は RCT の数がいまだ少なく、また PCSK9 は高価な注射製剤であることから、益害バランス、患者の価値観、費用効果が症例ごとに多様である。総合的に、推奨グレード B と判定した。

投票 16 名 (COI 状態による辞退 4 名)、ステートメント①：賛成 14 名、反対 2 名 (合意率 88%)、ステートメント②：賛成 14 名、反対 2 名 (合意率 88%)。

推奨グレード決定のための 4 項目	判定 (はい・いいえ)	判定根拠
①エビデンス総体の確実性：推奨決定に影響を与える文献にエビデンスレベルが 1 + または 1 のものが含まれているか？	はい	フィブラートの心血管イベント抑制効果は、メタ解析で示されているが、一次エンドポイントで有意差にいたらなかった研究が複数みられる。 エゼチミブや PCSK9 阻害薬による心血管イベント抑制効果は RCT (エビデンスレベル 1) により示されているが、試験の数は少ない。
②益害バランス：推奨の対象となる行為による益は害を上回るか？	はい	フィブラート、エゼチミブは安全性も高く安価な内服薬であり、心血管イベント抑制効果が示されている。PCSK9 阻害薬も心血管イベント抑制効果が示されているが高価であり、患者の社会状況などにより判断が必要である。
③患者の価値観：患者の価値観は一樣か？	いいえ	脂質抑制効果や心血管アウトカムの改善作用に対する患者の価値観は一樣と思われるが、費用ならびに PCSK9 阻害薬の自己注射についての見解は分かれると思われる。
④費用：費用は正味の利益 (益－害) に見合うものか？	はい	フィブラート、エゼチミブは高価ではなく、副作用も低頻度であり、益が損を上回ると考えられる。PCSK9 阻害薬は高価な抗体製剤であるため症例によっては害が必ずしも益に見合わない可能性がある。

文献

【引用文献】

- 1) Wang Y, Lammi-Keefe CJ, Hou L et al : Impact of low-density lipoprotein cholesterol on cardiovascular outcomes in people with type 2 diabetes : a meta-analysis of prospective cohort studies. Diabetes Res Clin Pract **102** : 65-75, 2013
- 2) Turner RC, Millns H, Neil HA et al : Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus : United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 23). BMJ **316** : 823-828, 1998
- 3) Sone H, Tanaka S, Iimuro 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). J Clin Endocrinol Metab **96** : 3448-3456, 2011
- 4) Hayashi T, Kawashima S, Itoh H et al : Low HDL cholesterol is associated with the risk of stroke in elderly diabetic individuals : changes in the risk for atherosclerotic diseases at various ages. Diabetes Care

- 32 : 1221-1223, 2009
- 5) Lee JS, Chang PY, Zhang Y et al : Triglyceride and HDL-C Dyslipidemia and Risks of Coronary Heart Disease and Ischemic Stroke by Glycemic Dysregulation Status : The Strong Heart Study. *Diabetes Care* **40** : 529-537, 2017
 - 6) Taskinen MR, Barter PJ, Ehnholm C et al : Ability of traditional lipid ratios and apolipoprotein ratios to predict cardiovascular risk in people with type 2 diabetes. *Diabetologia* **53** : 1846-1855, 2010
 - 7) Araki A, Iimuro S, Sakurai T et al : Non-high-density lipoprotein cholesterol : an important predictor of stroke and diabetes-related mortality in Japanese elderly diabetic patients. *Geriatr Gerontol Int* **12** (Suppl 1) : 18-28, 2012
 - 8) Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group : Risk Factors for Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes. *Diabetes* **65** : 1370-1379, 2016
 - 9) Sacks FM, Hermans MP, Fioretto P et al : Association between plasma triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol and microvascular kidney disease and retinopathy in type 2 diabetes mellitus : a global case-control study in 13 countries. *Circulation* **129** : 999-1008, 2014
 - 10) Toth PP, Simko RJ, Palli SR et al : The impact of serum lipids on risk for microangiopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* **11** : 109-109, 2012
 - 11) Hadjadj S, Duly-Bouhanick B, Bekherras A et al : Serum triglycerides are a predictive factor for the development and the progression of renal and retinal complications in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab* **30** : 43-51, 2004
 - 12) Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE et al : Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* **352** : 341-350, 2005
 - 13) Russo GT, De Cosmo S, Viazzi F et al : AMD-Annals Study Group : Plasma Triglycerides and HDL-C Levels Predict the Development of Diabetic Kidney Disease in Subjects With Type 2 Diabetes : The AMD Annals Initiative. *Diabetes Care* **39** : 2278-2287, 2016
 - 14) Bruno G, Merletti F, Biggeri A et al : Progression to overt nephropathy in type 2 diabetes : the Casale Monferrato Study. *Diabetes Care* **26** : 2150-2155, 2003
 - 15) Chen Y, Zhi Y, Li C et al : HDL cholesterol and risk of diabetic nephropathy in patient with type 1 diabetes : A meta-analysis of cohort studies. *Diabetes Res Clin Pract* **122** : 84-91, 2016
 - 16) Zoppini G, Targher G, Chonchol M et al : Higher HDL cholesterol levels are associated with a lower incidence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **19** : 580-586, 2009
 - 17) Fujihara K, Matsubayashi Y, Yamamoto M et al : Impact of body mass index and metabolic phenotypes on coronary artery disease according to glucose tolerance status. *Diabetes Metab* **43** : 543-546, 2017
 - 18) Costa J, Borges M, David C et al : Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients : meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* **332** : 1115-1124, 2006
 - 19) Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA et al : Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* **48** : 438-445, 2006
 - 20) Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L et al : Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol : a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* **376** : 1670-1681, 2010
 - 21) Nakamura H, Arakawa K, Itakura H et al : Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study) : a prospective randomised controlled trial. *Lancet* **368** : 1155-1163, 2006
【レベル 1】
 - 22) Itoh H, Komuro I, Takeuchi M et al : Intensive Treat-to-Target Statin Therapy in High-Risk Japanese Patients With Hypercholesterolemia and Diabetic Retinopathy : Report of a Randomized Study. *Diabetes Care* **41** : 1275-1284, 2018
 - 23) Heilbronn LK, Noakes M, Clifton PM : Effect of energy restriction, weight loss, and diet composition on plasma lipids and glucose in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **22** : 889-895, 1999
【レベル 2】
 - 24) Huang XL, Pan JH, Chen D et al : Efficacy of lifestyle interventions in patients with type 2 diabetes : a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* **27** : 37-47, 2016
【レベル 1+】
 - 25) Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G et al : A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes : a systematic review with meta-analyses. *BMJ Open* **5**(8) : e008222, 2015
【レベル 1+】
 - 26) Hartweg J, Perera R, Montori V et al : Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* CD003205-CD003205, 2008
【レベル 1+】
 - 27) Nakamura Y, Okuda N, Turin TC et al : Fatty acids intakes and serum lipid profiles : NIPPON DATA90 and the national nutrition monitoring. *J Epidemiol* **20** (Suppl 3) : S544-S548, 2010

- 28) Mensink RP, Katan MB : Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins : a meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* **12** : 911-919, 1992
- 29) Brown L, Rosner B, Willett WW et al : Cholesterol-lowering effects of dietary fiber : a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* **69** : 30-42, 1999
- 30) Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL et al : Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease : a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr* **89** : 1425-1432, 2009
- 31) Sala-Vila A, Díaz-López A, Valls-Pedret C et al : Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) Investigators : Dietary Marine ω -3 Fatty Acids and Incident Sight-Threatening Retinopathy in Middle-Aged and Older Individuals With Type 2 Diabetes : Prospective Investigation From the PREDIMED Trial. *JAMA Ophthalmol* **134** : 1142-1149, 2016
- 32) Strand E, Pedersen ER, Svingen GF et al : Dietary intake of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids and risk of myocardial infarction in coronary artery disease patients with or without diabetes mellitus : a prospective cohort study. *BMC Med* **11** : 216-216, 2013
- 33) Qian F, Korat AA, Malik V et al : Metabolic Effects of Monounsaturated Fatty Acid-Enriched Diets Compared With Carbohydrate or Polyunsaturated Fatty Acid-Enriched Diets in Patients With Type 2 Diabetes : A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care* **39** : 1448-1457, 2016
- 34) Jenkins DJ, Kendall CW, Banach MS et al : Nuts as a replacement for carbohydrates in the diabetic diet. *Diabetes Care* **34** : 1706-1711, 2011
- 35) Rong Y, Chen L, Zhu T et al : Egg consumption and risk of coronary heart disease and stroke : dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ* **346** : e8539, 2013
- 36) Shin JY, Xun P, Nakamura Y et al : Egg consumption in relation to risk of cardiovascular disease and diabetes : a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* **98** : 146-159, 2013
- 37) Wolever TM, Gibbs AL, Chiasson JL et al : Altering source or amount of dietary carbohydrate has acute and chronic effects on postprandial glucose and triglycerides in type 2 diabetes : Canadian trial of Carbohydrates in Diabetes (CCD). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **23** : 227-234, 2013
- 38) Kodama S, Saito K, Tanaka S et al : Influence of fat and carbohydrate proportions on the metabolic profile in patients with type 2 diabetes : a meta-analysis. *Diabetes Care* **32** : 959-965, 2009
- 39) Shirai K, Saiki A, Oikawa S et al : The effects of partial use of formula diet on weight reduction and metabolic variables in obese type 2 diabetic patients : multicenter trial. *Obes Res Clin Pract* **7** : e43-e54, 2013
- 40) Hayashino Y, Jackson JL, Fukumori N et al : Effects of supervised exercise on lipid profiles and blood pressure control in people with type 2 diabetes mellitus : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* **98** : 349-360, 2012 [\[レベル 2\]](#)
- 41) Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA : Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* CD002968-CD002968, 2006 [\[レベル 1+\]](#)
- 42) Kelley GA, Kelley KS : Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins in adults with type 2 diabetes : a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Public Health* **121** : 643-655, 2007
- 43) Cauza E, Hanusch-Enserer U, Strasser B et al : The relative benefits of endurance and strength training on the metabolic factors and muscle function of people with type 2 diabetes mellitus. *Arch Phys Med Rehabil* **86** : 1527-1533, 2005
- 44) Yang Z, Scott CA, Mao C et al : Resistance exercise versus aerobic exercise for type 2 diabetes : a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* **44** : 487-499, 2014
- 45) Cholesterol Treatment Trialists C, Kearney PM, Blackwell L et al : Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins : a meta-analysis. *Lancet* **371** : 117-125, 2008 [\[レベル 1+\]](#)
- 46) Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al : Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) : multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* **364** : 685-696, 2004 [\[レベル 1\]](#)
- 47) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease : the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* **344** : 1383-1389, 1994 [\[レベル 1\]](#)
- 48) Collins R, Armitage J, Parish S et al : MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* **361** : 2005-2016, 2003 [\[レベル 1\]](#)
- 49) Sever PS, Poulter NR, Dahlof B et al : Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes : Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* **28** : 1151-1157, 2005 [\[レベル 2\]](#)
- 50) Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH et al : Effect of a multifactorial intervention on mortality in type

- 2 diabetes. *N Engl J Med* **358** : 580-591, 2008 [【レベル 2】](#)
- 51) Ueki K, Sasako T, Okazaki Y et al : J-DOIT3 Study Group. Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3) : an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* **5** : 951-964, 2017 [【レベル 1】](#)
- 52) Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG et al : Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes : the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* **29** : 1478-1485, 2006 [【レベル 2】](#)
- 53) Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE et al : The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors : meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* **338** : b2376-b2376, 2009 [【レベル 1+】](#)
- 54) Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J et al : Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease : a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* **20** : 614-620, 1997 [【レベル 3】](#)
- 55) Shepherd J, Barter P, Carmena R et al : Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes : the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* **29** : 1220-1226, 2006 [【レベル 3】](#)
- 56) Taguchi I, Iimuro S et al : High-Dose Versus Low-Dose Pitavastatin in Japanese Patients With Stable Coronary Artery Disease (REAL-CAD) *Circulation* **137** : 1997-2009, 2018 [【レベル 1】](#)
- 57) Afilalo J, Duque G, Steele R et al : Statins for secondary prevention in elderly patients : a hierarchical bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* **51** : 37-45, 2008 [【レベル 1+】](#)
- 58) Sattar N, Preiss D, Murray HM et al : Statins and risk of incident diabetes : a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* **375** : 735-742, 2010
- 59) Preiss D, Seshasai SR, Welsh P et al : Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy : a meta-analysis. *JAMA* **305** : 2556-2564, 2011
- 60) Keech A, Simes RJ, Barter P et al : Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study) : randomised controlled trial. *Lancet* **366** : 1849-1861, 2005 [【レベル 1】](#)
- 61) ACCORD Study Group : Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* **362** : 1563-1574, 2010 [【レベル 1】](#)
- 62) Burgess DC, Hunt D, Li L et al : Incidence and predictors of silent myocardial infarction in type 2 diabetes and the effect of fenofibrate : an analysis from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Eur Heart J* **31** : 92-99, 2010 [【レベル 3】](#)
- 63) Allemann S, Diem P, Egger M et al : Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus : meta-analysis of randomised controlled trials. *Curr Med Res Opin* **22** : 617-623, 2006 [【レベル 1】](#)
- 64) Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes : the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* **357** : 905-910, 2001 [【レベル 2】](#)
- 65) Leiter LA, Betteridge DJ, Farnier M et al : Lipid-altering efficacy and safety profile of combination therapy with ezetimibe/statin vs. statin monotherapy in patients with and without diabetes : an analysis of pooled data from 27 clinical trials. *Diabetes Obes Metab* **13** : 615-628, 2011 [【レベル 2】](#)
- 66) Baigent C, Landray MJ, Reith C et al : The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection) : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* **377** : 2181-2192, 2011 [【レベル 1】](#)
- 67) Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al : Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* **372** : 2387-2397, 2015 [【レベル 1】](#)
- 68) Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA et al : IMPROVE-IT (IMPROved Reduction of Outcomes : Vytorin Efficacy International Trial) Investigators : Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With vs. Without Diabetes : Results from IMPROVE-IT. *Circulation* **137** : 1571-1582, 2018 [【レベル 2】](#)
- 69) Sattar N, Preiss D, Robinson JG et al : Lipid-lowering efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab (AMG 145) in patients with type 2 diabetes : a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Diabetes Endocrinol* **4** : 403-410, 2016 [【レベル 1+】](#)
- 70) Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al : FOURIER Steering Committee and Investigators : Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* **376** : 1713-1722, 2017 [【レベル 1】](#)
- 71) Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD et al : Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor

evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes : a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* **5** : 941-950, 2017 [\[レベル 2\]](#)

- 72) Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al : ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators : Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* **379** : 2097-2107, 2018 [\[レベル 1\]](#)
- 73) Oikawa S, Yokoyama M, Origasa H et al : Suppressive effect of EPA on the incidence of coronary events in hypercholesterolemia with impaired glucose metabolism : Sub-analysis of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis* **206** : 535-539, 2009
- 74) Investigators OT, Bosch J, Gerstein HC et al : n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* **367** : 309-318, 2012
- 75) ASCEND Study Collaborative Group : Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* **379** : 1540-1550, 2018
- 76) Bhatt DL, Steg PG, Miller M et al : Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* **380** : 11-22, 2019

[参考とした資料]

- a) 日本動脈硬化学会 (編) : 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版. 日本動脈硬化学会, 東京, 2017
- b) Shimano H, Arai H, Harada-Shiba M et al : Proposed guidelines for hypertriglyceridemia in Japan with non-HDL cholesterol as the second target. *J Atheroscler Thromb* **15** : 116-121, 2008
- c) Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH 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. *J Am Coll Cardiol* **63** : 2889-2934, 2014
- d) American Diabetes Association : 9 Cardiovascular Disease and Risk Management : Standards of medical care in diabetes 2017. *Diabetes Care* **40** (Suppl 1) : S75-S87, 2017
- e) 「日本人の食事摂取基準 (2015 年版) 策定検討会」報告書
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000041824.html>
- f) Connor WE, Connor SL : Dietary cholesterol and coronary heart disease. *Curr Atheroscler Rep* **4** : 425-432, 2002
- g) Hegsted DM : Serum-cholesterol response to dietary cholesterol : a re-evaluation. *Am J Clin Nutr* **44** : 299-305, 1986

アブストラクトテーブル

論文コード	対象	方法	結果	バイアスリスクは低い か (MA/SR, RCT 共通)	臨床疑問に 直接答えて いる (MA/SR, RCT 共通)	研究結果 はほぼ一致 している (MA/SR のみ)	誤差は小さ く精確な結 果か (MA/SR, RCT 共通)	出版バイア スは疑われ ない (MA/SR のみ)
21) Nakamura 2006 RCT 【レベル 1】	冠動脈疾患既往のない T-Cho (220 ~ 270mg/dL) の日本人 7,832 人[日本人]	食事療法と食事療法 + プラバスタチン(10 ~ 20mg/日) に割り付け冠動脈疾患発症リスクを与える影響を評価 [追跡期間 中央値 5.3 年]	プラバスタチン併用群で有意に LDL-C が低下し (3.2% vs. 18.0%), 冠動脈発症率が減少した (HR 0.67). 悪性腫瘍発症率の増加, 有害事象はみられなかった	はい	はい	—	はい	—
23) Heilbronn 1999 RCT 【レベル 2】	白人肥満 2 型糖尿病患者 (35 人)	異なる食事内容 (炭水化物, MUFA, 飽和脂肪酸のいずれかが中心) で 12 週にわたりエネルギー制限を行った	エネルギー制限は血糖を改善させ, 飽和脂肪酸以外の食事内容で脂質異常の改善が得られた	はい	はい	—	はい	—
24) Huang 2016 MA 【レベル 1 +】	17 の RCT から抽出した計 10,305 人の 2 型糖尿病患者 (平均年齢 50 ~ 67.3 歳)	食事療法群, 運動療法, 患者教育群と通常療法群を比較	食事療法で HbA1c, 収縮期, 拡張期圧, HDL-C が, 運動療法で HbA1c と拡張期圧が有意に改善	はい	はい	はい	はい	はい
25) Esposito 2015 SR 【レベル 1 +】	2 型糖尿病患者を対象とし地中海食の有効性を検討した 8 件のメタ解析と 5 件の RCT	通常食群と地中海食群を比較	地中海食群で HbA1c, TC, 体重の減少がみられた	はい	はい	はい	はい	はい
26) Hartweg 2008 MA 【レベル 1 +】	23 の RCT より抽出した欧米人 2 型糖尿病患者 (1,075 人)	n-3 PUFA を平均 3.5g/日 で摂取し, 血清脂質値に与える影響を評価 [平均追跡期間 8.9 週間]	n-3 PUFA 摂取群で TG 値 0.45mmol/L, VLDL 0.07 mmol/L と有意に低下し, LDL-C 値 0.11 mmol/L 上昇した. TC, HDL-C 値, 空腹時血糖値, インスリン値, HbA1c 値, 体重には影響がみられなかった	はい	はい	はい	はい	はい
40) Hayashino 2012 MA 【レベル 2】	18 歳以上を対象とした 41 件の RCT から抽出された 2 型糖尿病患者 (2,808 人, 日本人対象試験含まず)	監視型運動療法が心血管リスクファクターに与える影響を評価 [平均追跡期間 22.5 週]	監視型運動療法は有意に LDL-C 値を減少させ, HDL-C 値を増加させた (血圧も改善させた)	はい	はい	いいえ	いいえ	はい
41) Thomas 2006 MA 【レベル 1 +】	14 件の RCT から抽出された成人 2 型糖尿病患者 (377 人, 日本人対象試験含まず)	有酸素運動, レジスタンス運動または両者の併用が 2 型糖尿病患者に与える影響を運動しない場合と比較し評価 [追跡期間 2 ~ 12 ヶ月]	運動を行うことは, 体重減少と独立して TG 値, HbA1c, 内臓および皮下脂肪を有意に減少させた. TC 値は変化がみられなかった	はい	はい	はい	はい	はい
45) CTT Collaborators 2008 MA 【レベル 1 +】	14 件の RCT から抽出した 2 型糖尿病患者 (18,686 人: 1 型 1,466 人 55.1 歳, 2 型 17,220 人 63.8 歳) と非糖尿病患者 (71,370 人 63.1 歳). 日本人対象試験含まず	スタチンの投与によって LDL-C 1mmol/L (約 39.8 mg/dL) の低下が心血管イベントに及ぼす効果を検証 [平均追跡期間 4.3 年]	糖尿病患者に対するスタチンの投与は非糖尿病患者と同等のイベント抑制, 死亡率抑制効果を認め, その効果は LDL-C 値が低いほど大きかった	はい	はい	はい	はい	はい
46) Colhoun 2004 RCT 【レベル 1】	40 ~ 75 歳で心血管疾患の既往がなく, LDL-C ≤ 160mg/dL の 2 型糖尿病患者 (2,838 人). イギリス, アイルランドで実施	アトルバスタチン投与群 (10mg/日) (1,428 人) vs. 非投与群 (1,410 人) [追跡期間 中央値 3.9 年]	LDL-C が高くない 2 型糖尿病患者において, アトルバスタチン 10mg/日は心血管イベントの発生を 37%低下させた. 総死亡率は 27%減少した	はい	はい	—	はい	—

論文コード	対象	方法	結果	バイアスリスクは低い か (MA/SR, RCT 共通)	臨床疑問に 直接答えて いる (MA/SR, RCT 共通)	研究結果 はほぼ一致 している (MA/SR のみ)	誤差は小さ く精確な結 果か (MA/SR, RCT 共通)	出版バイア スは疑われ ない (MA/SR のみ)
47) 4S 1994 RCT 【レベル 1】	冠動脈疾患を既往に 持ち、脂質降下薬を 内服していない35 ～70歳のヨーロッパ 人(4,444人；うち 糖尿病患者202人)	シンバスタチン 20 ～40mg/日 vs. プ ラセボ群 [追跡期間 5.4年]	シンバスタチン群は プラセボ群に比較 し、総死亡相対リス クは0.70、冠動脈イ ベント発症相対リス クは0.66と有意に 低下した	はい	はい	—	はい	—
48) Collins 2003 RCT 【レベル 1】	40～80歳のイ ギリス人糖尿病患 者と閉塞性動脈疾 患を持つ非糖尿病 者(各々5,963人、 14,573人)、糖尿 病患者の平均LDL-C 124mg/dL	シンバスタチン投与 群(40mg/日) vs. プラセボ群 [追跡期 間5年]	シンバスタチンは心 血管併発症がない、 あるいはLDLが管 理された糖尿病患者 の初発心血管イベ ントを33%、27%と 有意に低下させ、心 血管併発症のある非 糖尿病患者と同等の イベント抑制効果が みられた	はい	はい	—	はい	—
49) Sever 2005 事前設定 RCT サブ解析 【レベル 2】	ASCOT に登録さ れた患者のうち40 ～79歳、3つ以上 の心血管リスクファ クターを持つ患者 (10,305人；うち糖 尿病患者2,532人、 心血管疾患の既往患 者191人)、北欧、 イギリス、アイルラ ンドで実施	アトルバスタチン投 与群(10mg/日) vs. プラセボ群 [追 跡期間中央値3.3 年]	糖尿病・非糖尿病患 者ともにアトルバ スタチンは主要な心 血管イベントリスクを 有意に低下させた。非 致死性心筋梗塞、脳 卒中などの個々のア ウトカムはイベント数 が少なく有意差はみ られなかった	はい	はい	—	はい	—
50) Gaede 2008 前向きコホート 【レベル 2】	デンマークで行われ たSteno-2試験参 加者(微量アルブミ ン尿を認める2型糖 尿病160人)のうち、 介入試験終了後も観 察試験に継続的に参 加した130人(強化 療法群67人、標準 療法群63人)	強化群(HbA1c <6.5%、空腹時 T-Chol <175mg/ dL、空腹時TG < 150mg/dL、SBP <130mmHg、 DBP <80mmHg) と標準群(デンマ ークガイドラインに準 じる) [追跡期間中 央値13.3年]	介入終了時、強化療 法群でスタチン、 ARB投与例が多く、 血糖、脂質値、血圧 が有意に改善。介入 終了後の追跡期間中 に全死亡リスク46% 減少、心血管死リス ク57%減少、心血管 イベントリスク59% 減少がみられた	はい	はい	—	はい	—
51) Ueki 2017 RCT 【レベル 1】	45～69歳の HbA1c 6.9%以上の 日本人2型糖尿病患 者で、無投薬ないし 経口血糖降下薬1剤 ないし、1剤+a Gl の患者2,542人	強化群(HbA1c <6.2%、空腹時 LDL-C <80mg/ dL、空腹時TG < 120mg/dL、SBP <120mmHg、 DBP <75mmHg) と標準群 [追跡期間 中央値8.5年]	介入終了時、強化療 法群で血糖、脂質、 血圧が有意に改善し た。平均LDL-Cは強 化療法群で85mg/ dL、通常療法群で 104mg/dL。強化療 法群で心血管イベ ントが補正後ではある が24%有意に減少。 事後解析では脳血管 イベントが58%有意 に減少した。重症低 血糖の頻度は群間で 差を認めなかった	はい	はい	—	はい	—
52) Knopp 2006 RCT 【レベル 2】	40～75歳、2型糖 尿病患者(2,410人)、 欧米多施設研究	アトルバスタチン投 与群(10mg/日) vs. プラセボ群 [追 跡期間中央値4年]	心血管死、心筋梗 塞、脳卒中発症率に ついて、プラセボ群 と有意な差はみられ なかった	はい	はい	—	いいえ	—
53) Brugts 2009 MA 【レベル 1+】	10のRCTから抽 出した心血管疾患の 既往がないが、リス クファクターを持つ 患者(平均63歳、 70,388人うち糖尿 病患者16,078人、 日本人対象MEGA study含む) [日本人 を対象とした研究を 含む]	スタチン治療による 死亡率と心血管イベ ント発症に及ぼす効 果を検証(平均追跡 期間4.1年)	スタチンの使用によ り生存率は有意に改 善し、主要な心血管 イベントは減少した。 また悪性腫瘍の発生 も増加させなかった	はい	はい	はい	はい	はい

論文コード	対象	方法	結果	バイアスリスクは低いか (MA/SR, RCT 共通)	臨床疑問に直接答えている (MA/SR, RCT 共通)	研究結果はほぼ一致している (MA/SR のみ)	誤差は小さく精確な結果か (MA/SR, RCT 共通)	出版バイアスは疑われない (MA/SR のみ)
54) Pyörälä 1997 事後的 RCT サブ解析 【レベル 3】	冠動脈疾患を既往に持ち、脂質降下薬を内服していない 35～70 歳のヨーロッパ人 (4,444 人: うち糖尿病患者 202 人)	シンバスタチン 20～40mg/日 vs. プラセボ群 [追跡期間 5.4 年]	糖尿病患者は、非糖尿病患者に比較し、シンバスタチンにより総死亡リスク、冠動脈疾患再発率いずれもより強く抑制した	はい	はい	—	はい	—
55) Shepherd 2006 事後的 RCT サブ解析 【レベル 3】	35～75 歳、冠動脈疾患があり、LDL < 130mg/dL に管理された糖尿病患者 (1,501 人)、94%が白人。[東アジア人含む]	アトルバスタチン (80mg/日) 群 vs. アトルバスタチン (10mg/日) 群 [追跡期間中央値 4.9 年]	アトルバスタチン 80mg/日投与群で心血管イベント、脳血管イベントはともに有意に良好な成績を認め、主要心血管イベントを 25%減少させた	はい	はい	—	はい	—
56) Taguchi 2018 RCT 【レベル 1】	日本人の安定狭心症で、LDL-C120mg/dL 未満の患者 13,054 人、40%に糖尿病を合併	ピタバスタチン (1mg/日) 群 vs. ピタバスタチン (4mg/日) 群 [追跡期間中央値 3.9 年]	ピタバスタチン 1mg、4mg 群で LDL-C はそれぞれ 76.6mg/dL、91.0mg/dL まで低下。主要心血管イベントは 4mg 群で 19%減少	はい	はい	—	はい	—
57) Afilalo 2008 MA 【レベル 1+】	9 の RCT から抽出した 65 歳以上、冠動脈疾患のある患者 (19,569 人: うち糖尿病患者は 5～30%、日本人対象試験は含まず)	高齢者に対するスタチン投与の心血管イベント抑制効果を検討	高齢者においてもスタチンの投与は全死亡率を 22%、冠動脈疾患 30%、非致死性心筋梗塞 26%、再血管内治療 30%、脳卒中 25% 抑制した	はい	はい	はい	はい	はい
60) Keech 2005 RCT 【レベル 1】	オーストラリア、ニュージーランド、フィンランドの 63 施設において登録された 50～75 歳の軽度脂質代謝異常を有する 2 型糖尿病患者 (平均 HbA1c 6.9%) (9,795 人)	フェノフィブラート 200mg/日投与群 vs. プラセボ投与群 [追跡期間 5 年]	一次エンドポイントで冠動脈イベントの発生に有意差を認めなかったが、一次予防患者において心血管イベントを有意に減少させた。また、糖尿病網膜症、アルブミン尿の進行を抑制した	はい	はい	—	はい	—
61) ACCORD 2010 RCT 【レベル 1】	米・カナダで実施された ACCORD に登録された症例でシンバスタチンが投与されていた 40～79 歳の 2 型糖尿病患者 (5,518 人)	ランダムにフェノフィブラート投与とプラセボに分け、心筋梗塞、脳卒中、心血管死を一次エンドポイントとして検討 [平均追跡期間 4.7 年]	一次エンドポイント発症率はフェノフィブラート群 2.2%、プラセボ群 2.4% と差異なし。脂質値によるサブ解析 (n = 941, TG ≥ 204mg/dL + HDL-C ≤ 34mg/dL) では 31% のリスク低下であった	はい	はい	—	はい	—
62) Burgess 2010 事後的 RCT サブ解析 【レベル 3】	オーストラリア、ニュージーランド、フィンランドの 63 施設において登録された 50～75 歳の軽度脂質代謝異常を有する 2 型糖尿病患者 (平均 HbA1c 6.9%) (9,795 人)	2 型糖尿病患者で無症候性心筋梗塞 (心電図で Q 波を評価) を示した患者を同定し、フィブラートの発症抑制効果を検討 [平均追跡期間 5 年]	心筋梗塞の発症は 19%抑制したが、無症候性心筋梗塞発症に有意な差はみられなかったが、その後の症候性心筋梗塞の発症は有意に抑制した (HR 0.22)	いいえ	はい	—	はい	—
63) Allemann 2006 MA 【レベル 1】	8 のプラセボ対照 RCT から抽出した 2 型糖尿病患者 (12,249 人、日本人対象試験含まず)	60,395 人・年中の冠動脈疾患発症数 924 を用いてフィブラートによる発症抑制効果を検討 [追跡期間 2～6.2 年]	10 年間での冠動脈疾患発症抑制 NNT は二次予防群 9 人と一次予防群 26 人であった。冠動脈疾患発生率について全体ではフィブラートは有意な抑制効果を確認したが、各イベントごとの解析では有意差はみられなかった	はい	はい	はい	はい	はい

論文コード	対象	方法	結果	バイアスリスクは低い か (MA/SR, RCT 共通)	臨床疑問に 直接答えて いる (MA/SR, RCT 共通)	研究結果 はほぼ一致 している (MA/SR のみ)	誤差は小さ く精確な結 果か (MA/SR, RCT 共通)	出版バイア スは疑われ ない (MA/SR のみ)
64) DAIS 2001 RCT 【レベル 2】	40 ~ 65 歳, カナ ダ, フィンランド, ス ウェーデンおよびフ ランス在住の 2 型糖 尿病 (418 人: 96 % が白人)	フェノフィブラート (200mg/dL) vs. プラセボ [追跡期間 3 年以上]	フェノフィブラート群 で, 冠動脈細小血管 内径の減少や狭窄度 の増加が有意に抑制 された	はい	いいえ	—	はい	—
65) Leiter 2011 MA 【レベル 2】	27 の RCT から抽出 した 18 ~ 81 歳の 12,794 人 (糖尿病 患者 6,541 人, 非 糖尿病患者 15,253 人)	エゼチミブ+スタチ ン群 vs. スタチン単 独群について脂質な どの評価項目の変化 をプール解析により 検討 [追跡期間 4 ~ 24 週]	糖尿病の有無にか かわらず, LDL-C, TC, TG, non- HDL-C, ApoB, 高 感度 CRP 値がいず れも有意に減少し, HDL-C 値が増加し た. LDL-C, TC, non-HDL-C 値は糖 尿病患者でより変化 が大きかった	いいえ	はい	はい	はい	いいえ
66) Baigent 2011 RCT 【レベル 1】	40 歳以上で虚血性 心疾患の既往がない CKD 患者 9,270 人 (3,023 人が透析患 者, 18 カ国多施設研 究) [東アジア人含む]	シンバスタチン 20mg +エゼチミブ 10mg vs. プラセボ として, 動脈硬化関 連イベントを主要評 価項目とした [平均 追跡期間 4.9 年]	シンバスタチン+ エゼチミブにより LDL-C は安全に 0.85mmol/L 低下 し, 動脈硬化関連イ ベントは 17%減少し た. これらは糖尿病, 非糖尿病ともに同じ 結果を認めた. しか し, 生存率に有意差 は認めなかった	はい	はい	—	はい	—
67) Cannon 2015 RCT 【レベル 1】	50 歳以上の急性 冠症候群による入 院から 10 日以内の ハイリスク症例で, 脂質低下治療歴の ない LDL-C 50 ~ 125mg/dL もしくは 治療歴のある 50 ~ 100mg/dL の患者 18,144 人 (39 カ国 1,158 施設) [東ア ジア人含む]	シンバスタチン (40mg/日) +エゼ チミブ (10mg/日) vs. シンバスタチン (40mg/日), 心血 管死, 心筋梗塞, 不 安定狭心症による再 入院, 脳卒中, 血行 再建術の複合エンド ポイントと一次エン ドポイントとした [追 跡期間中央値: 併用 群 5.9 年, シンバス タチン群 6.0 年]	一次エンドポイント は併用群 (32.7 %) vs. シンバスタチン 群 (34.7 %) で併用 群で有意なイベント 抑制効果を認めた. 構成イベントで有意 差があったのは, 心 筋梗塞 (13.1 % vs. 14.8 %), 脳卒中 (3.4 % vs. 4.1 %), 心血管死・心筋梗塞・ 脳卒中 (20.4 % vs. 22.2 %) であった. 有害事象は両群同等 であった	はい	はい	—	はい	—
68) Giugliano 2017 RCT サブ解析 【レベル 2】	50 歳以上の急性 冠症候群による入 院から 10 日以内の ハイリスク症例で, 脂質低下治療歴の ない LDL-C 50 ~ 125mg/dL もしく は治療歴のある 50 ~ 100mg/dL の患 者 18,144 人 (39 カ 国 1,158 施設) [東 アジア人含む]. 糖 尿病患者は 4933 人 (27%)	シンバスタチン (40mg/日) +エゼ チミブ (10mg/日) vs. シンバスタチン (40mg/日), 心血 管死, 心筋梗塞, 不 安定狭心症による再 入院, 脳卒中, 血行 再建術の複合エンド ポイントと一次エン ドポイントとした [追 跡期間中央値: 併用 群 5.9 年, シンバス タチン群 6.0 年]. さらに糖尿病患者と 非糖尿病患者で比較 した	糖尿病患者で 7 年間 の一次エンドポイント は併用群でシンバス タチン単独群と比較 して絶対頻度 5.5 % 減少, 非糖尿病群で は 0.7 % 減少した. 糖尿病患者では心筋 梗塞が 24 %, 虚血 性脳卒中が 39 %, 併用により減少した が, これらのリスク 減少は非糖尿病群と 比較しても大きかつ た	はい	はい	—	はい	—

論文コード	対象	方法	結果	バイアスリスクは低い か (MA/SR, RCT 共通)	臨床疑問に 直接答えて いる (MA/SR, RCT 共通)	研究結果 はほぼ一致 している (MA/SR のみ)	誤差は小さ く精確な結 果か (MA/SR, RCT 共通)	出版バイア スは疑われ ない (MA/SR のみ)
69) Sattar 2016 MA 【レベル 1 +】	3 つの RCT から抽出した平均 58.4 歳の 2,532 人 (糖尿病患者 413 人, 非糖尿病患者 2,119 人) [アジア人を対象とした研究を含む]	抗ヒト PCSK9 モノクロナール抗体エボロクマブ群 vs プラセボあるいはエボロクマブ群 vs エゼチミブ (10mg/日) にて脂質などの評価項目の変化をプール解析により検討 [追跡期間 12 週間]	エボロクマブ群ではプラセボ群と比較して LDL-C は 60 %, TG は 23 %, Lp (a) は 31 % 減少し, HDL-C は 8%増加した。エゼチミブ群と比較すると, LDL-C は 39 %, TG は 9 %, Lp (a) は 26%減少し, HDL-C は 8%増加した	はい	はい	はい	はい	はい
70) Sabatine 2017 RCT 【レベル 1】	冠動脈疾患を有し, LDL-C 70mg/dL 以上でスタチン内服中の 27,564 人	抗ヒト PCSK9 モノクロナール抗体エボロクマブ群 vs プラセボにて, 心血管死亡, 心筋梗塞, 脳卒中, 不安定狭心症による入院, 冠動脈血行再建術を一次エンドポイントとし, 平均 2.2 年間追跡し比較した	エボロクマブ群ではプラセボ群と比較して平均 LDL-C は 95 から 30mg/dL へ減少した。心血管イベントはエボロクマブ群で 15%有意に減少した。投与前の LDL-C の値にかかわらず, エボロクマブ群で心血管イベント抑制効果が認められた	はい	はい	—	はい	—
71) Sabatine 2017 事前設定 RCT サブ解析 【レベル 2】	冠動脈疾患を有し, LDL-C 70mg/dL 以上でスタチン内服中の 27,564 人	Fourier 研究の 27,564 人のデータを用い, 糖尿病, 非糖尿病に分割して解析した	11,031 人 (40 %) が糖尿病, 16,533 人 (60 %) が非糖尿病であった。実薬群の心血管イベントリスク減少率は糖尿病患者で 17%, 非糖尿病患者では 13% だった。エボロクマブによる糖尿病の新規発症や血糖コントロールの増悪はみられなかった	はい	はい	—	はい	—
72) Schwartz 2018 RCT 【レベル 1】	12 ヶ月以内に急性管症候群を発症し, スタチン投与中で, LDL-C 70mg/dL 以上あるいは Non-HDL-C 100mg/dL 以上あるいは ApoB 80mg/dL 以上の 18,924 人。糖尿病患者は 29%	抗ヒト PCSK9 モノクロナール抗体アリロクマブ群 vs プラセボにて, 心血管死亡, 心筋梗塞, 脳卒中, 不安定狭心症による入院を一次エンドポイントとし, 平均 2.8 年間追跡し比較した	心血管イベントはアロクマブ群で 15%有意に減少した。投与前の LDL-C 100mg/dL 以上の群で心血管イベント抑制効果より強く認められた	はい	はい	—	はい	—