



# 当院における 2008 年から 2018 年までの インスリン療法 2 型糖尿病患者プロファイルの 年次変化に関する検討

医療法人健清会 那珂記念クリニック

遅野井 健／斎藤三代子／道口佐多子／大淵健介／加藤 誠

## Annual Changes in the Profile of Type 2 Diabetic Patients with Insulin Therapy from 2008 to 2018

Takeshi OSONOI / Miyoko SAITO / Satako DOUGUCHI / Kensuke OFUCHI / Makoto KATOH

Naka Kinen Clinic

### ● 抄録

**背景：**近年、インスリン療法中の高齢糖尿病患者の過剰な血糖管理が問題視されている。そこで、本研究では当院の日常診療下における 2 型糖尿病患者の長期間のデータを後方視的にまとめ、特にインスリン療法の患者プロファイルを年次変化として評価した。

**方法：**2008 年 1 月～2018 年 12 月までに当院を受診し、2 型糖尿病と診断された各年平均 3,951 人の患者について、インスリン療法有無での年齢、HbA1c および Body mass index (BMI) ならびにインスリン療法患者の 1 日総インスリン量、低血糖発生率および発生回数をそれぞれ年次毎にまとめ、さらに年齢、HbA1c、BMI はそれぞれ階層別の年次推移も解析した。

**結果：**インスリン療法 2 型糖尿病患者において、全体の患者数は 2012 年から 2018 年にわたり減少したが、75 歳以上の患者数およびその割合は経年的に増加し、2018 年では 4 割弱に達した。また、65～75 歳の割合は約 3 割で横ばいに推移したが、2018 年の 65 歳以上の割合は約 7 割となった。インスリン療法患者の HbA1c 年次推移は 2013 年から顕著な上昇 (HbA1c、2013 年：7.40%、2018 年：8.03%) が観察され、その階層別年次推移では HbA1c 7%未満の患者割合が 2013 年から徐々に減少した (HbA1c 7%未満の割合、2013 年：41.9%、2018 年：14.8%)。インスリン療法患者の BMI はインスリン非投与患者よりも低値を示したが、その階層別年次推移はほとんど変化しなかった。インスリン療法患者の 1 日総インスリン量は 2012 年から徐々に減少し、年間の低血糖発生率も同様の年次推移を示したが、低血糖発生患者の発生回数は横ばいに推移した。

**結論：**インスリン療法 2 型糖尿病患者の長期観察において、体重増加はみられず、低血糖の発症は減少した。この傾向は近年上市した糖尿病治療薬によるインスリン導入の適正化や新規持効型インスリンの登場も含めたインスリン療法の適正化により、体重に影響を及ぼさずに低血糖リスクを低下させることができたものと考えられる。

**Key words：**2 型糖尿病、年次変化、インスリン、HbA1c、BMI、低血糖

## 緒 言

日本の糖尿病の通院患者数は、厚生労働省の「2017年患者調査の概況」によると過去最多の328万9,000人に増加した<sup>1)</sup>。日本は世界に先駆け、超高齢社会を迎え、高齢者糖尿病は増加の一途を辿っている。2016年には「高齢者糖尿病の血糖コントロール目標値」が制定され、患者の特徴・健康状態あるいは重症低血糖が危惧される薬剤（インスリン製剤、スルホニル尿素薬、グリニド薬など）の使用により、治療目標値が緩和された<sup>2)</sup>。

インスリン療法は糖尿病患者のインスリン不足を補充する治療であり、生理的な治療法であるが、2型糖尿病患者では低血糖や体重増加をきたすことが多い。低血糖は特に高齢者糖尿病の管理に大きな影響をおよぼす要因の1つであり、大血管障害や認知症の発症・進展および死亡率増加に繋がると示唆されている<sup>3,4)</sup>。日本糖尿病学会における糖尿病治療に関連した重症低血糖の調査委員会によると、重症低血糖の原因薬剤の中では、インスリンが60.8%と最も多く、ついでスルホニル尿素薬が33.1%となり、この2剤で94%を占めていたと報告されている<sup>5)</sup>。したがって、糖尿病治療薬の中でも強い血糖降下作用を有するインスリン製剤を使用する際には低血糖への十分な配慮が必要である。しかしながら、近年、インスリン療法中の高齢糖尿病患者の過剰な血糖管理が問題視されている。米国において、75歳以上のインスリン療法2型糖尿病患者では、健康状態が良好な患者よりも不良の患者の方がインスリン使用を継続する割合が高いとの報告がある<sup>6)</sup>。2型糖尿病患者では年齢が上がるにつれて、インスリン使用のリスクがその利益を上回り、血糖管理緩和は副作用リスクを低下させ、生活の質(QOL)が向上する。一方で、65歳以上の2型糖尿病患者ではその60%以上が血糖管理強化療法を必要と考えており、罹病期間が長い患者ほどその傾向が強いとの報告もある<sup>7)</sup>。患者に対して、医師とのコミュニケーションを保ち、信頼関係を築くことも重要である。

近年、エビデンスの蓄積とともにより良い血糖管理目標値は患者ごとに設定することが重要であり、Precision Medicineへと変化しつつある。このような背景のもと、実際にインスリン処方患者のプロ

ファイルが年代とともにどう変化しているかを確認し、今後の糖尿病治療の戦略を導き出すことは大切である。本研究においては、当院の糖尿病患者の2008年から2018年までの日常診療下でのデータを、インスリン療法の有無で年齢、HbA1cおよびBody mass index (BMI)を、またインスリン療法患者の1日総インスリン量、低血糖発生率・回数をそれぞれ年次毎にまとめ、さらに年齢、HbA1c、BMIはそれぞれ階層別の年次推移も検討した。

## 対象と方法

### 1. 対象および調査期間

2008年1月～2018年12月までに当クリニックを受診し、2型糖尿病と診断された患者を後ろ向きに解析した。各年の対象患者は平均3,951人であった。

### 2. 調査項目

性別、年齢、HbA1c、body mass index (BMI)、インスリンの投与用量および種類 (Bolus; 超速効型および速効型、Basal; 中間型および持続型、Premix; 混合型の3つに分類)、低血糖〔血糖自己測定 (SMBG) による血糖値70 mg/dL以下と規定〕、糖尿病治療薬剤。

### 3. 評価項目

インスリン療法の有無による年次推移として、年齢、HbA1c値およびBMI値、ならびにそれぞれの階層別患者割合を評価した。インスリン療法患者の年次推移として、インスリンの投与用量および種類、低血糖の発生率および低血糖発症例の発生回数を評価し、カットオフ値を75歳とした解析も加えた。インスリン療法患者の月次推移として、低血糖発生率およびHbA1cの年間変動を評価した。なお、1年間で1回以上低血糖を示した患者を低血糖発症例として発生率 (インスリン療法全症例中の発症例の割合) を、また低血糖発症例の1カ月の発生回数を1～2回:1.5, 3～5回:4, 6回以上:6として1年間の平均値 (1カ月あたりの平均発生回数) をそれぞれ算出して評価した。さらに、2012年のインスリン療法患者を6年間追跡調査し、経過推移を検討した。また、2型糖尿病患者の糖尿病治療薬剤の処方率 (全症例中の各処方例の割合) の年次推移を評価した。

なお、2型糖尿病患者全体のHbA1cおよびBMI

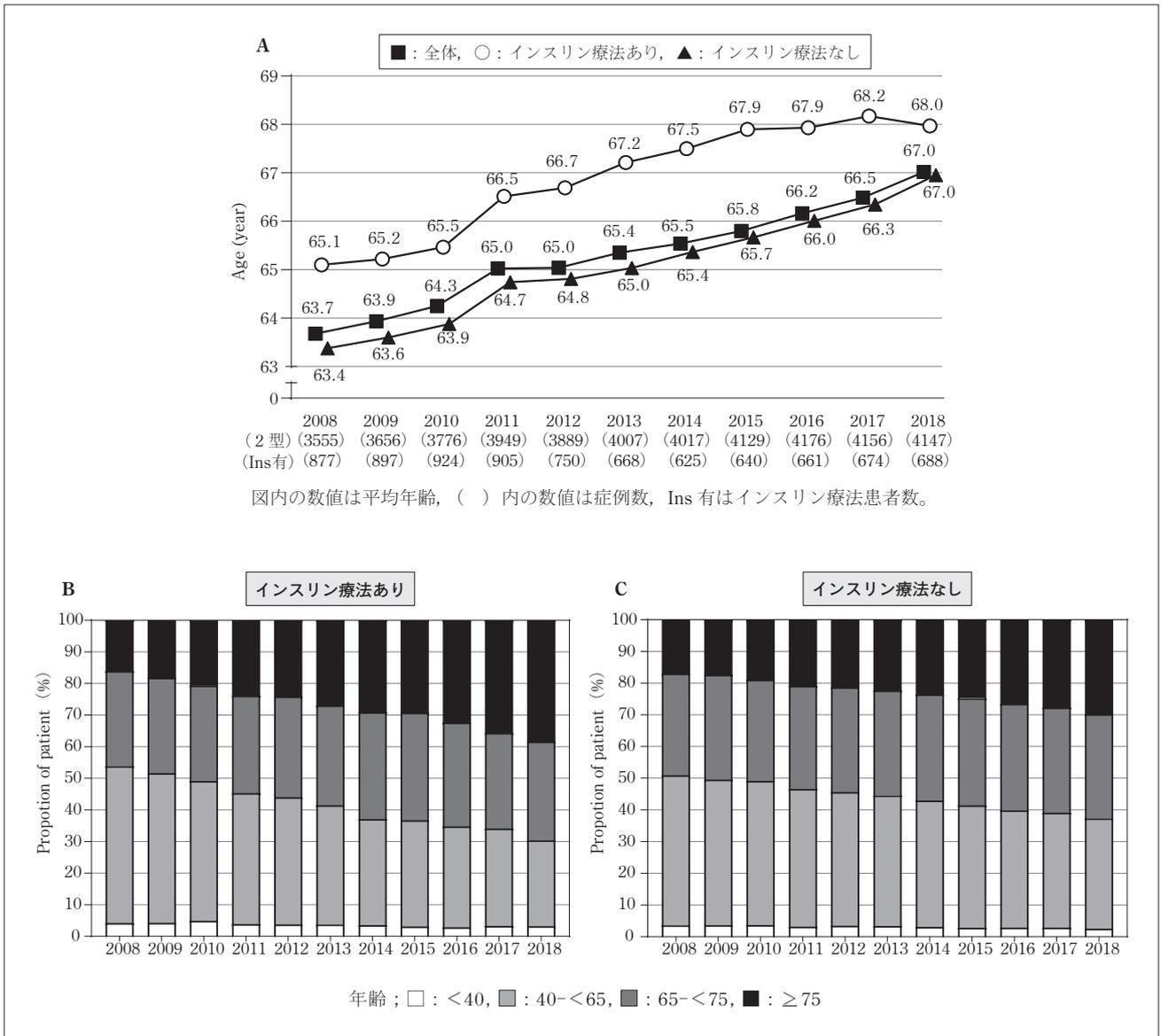


図1 2型糖尿病患者におけるインスリン療法有無での年齢 (A), ならびにその階層別患者割合 (BおよびC) の年次推移

の年次推移は既知データ<sup>8)</sup>を再使用した。

#### 4. 統計解析

各個人の調査項目をそれぞれ月次および年次で平均値を算出して集計し, 数値は平均値あるいは平均値 ± 標準偏差 (SD) で表示した。

### 結 果

#### 1. 2型糖尿病患者におけるインスリン療法有無での年齢, HbA1c および BMI ならびにそれぞれの階層別患者割合の年次推移

2型糖尿病患者におけるインスリン療法有無での2008年~2018年の平均年齢の年次推移を図1Aに示した。平均年齢の年次推移はどちらの患者とも

2008年から上昇方向へ推移し, いずれの年もインスリン療法患者の方がインスリン非投与患者よりも高値であった。2型糖尿病患者数は年々増加方向(2008年: 3,555人から2018年: 4,147人へ増加)にあったが, インスリン療法患者数は2012年頃から減少方向(2008年: 877人から2018年: 688人へ減少)にあった。また, 2型糖尿病患者はどちらの患者とも75歳以上の患者割合が増加し, 2018年ではインスリン療法の75歳以上の患者割合は4割弱であり, 65歳以上では約7割に達していた(図1Bおよび1C)。インスリン療法の75歳以上の患者数の年次推移は増加方向(2008年: 141人, 2018年: 264人)であり, 75歳未満の患者数は減少方

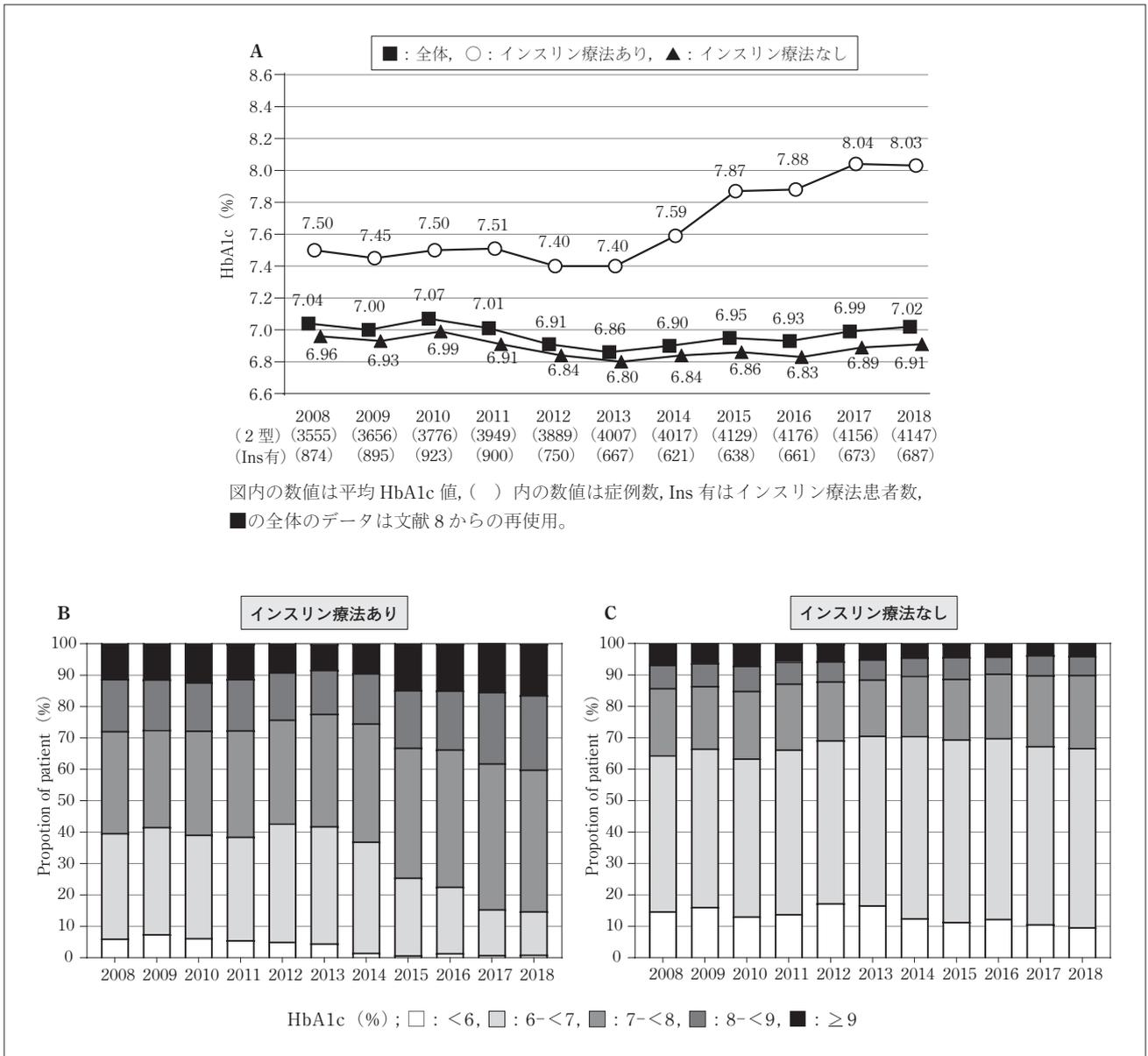


図 2 2 型糖尿病患者におけるインスリン療法有無での HbA1c (A), ならびにその階層別患者割合 (B および C) の年次推移

向 (2008 年 : 736 人から 2018 年 : 424 人へ減少) にあった。

2 型糖尿病患者におけるインスリン療法有無での 2008 年 ~ 2018 年の平均 HbA1c の年次推移を 図 2A に示した。平均 HbA1c の年次推移はどちらの患者とも 2013 年頃を境に上昇方向へ転じ, いずれの年もインスリン療法患者の方がインスリン非投与患者よりも高値であった。また, インスリン療法患者の HbA1c 階層別年次推移において, HbA1c 7% 未満の患者割合は 2014 年以降減少方向に推移し, 2018 年には 14.8% となった ( 図 2B)。インスリン非投与患者では HbA1c 階層別の患者割合の年次推移に

大きな変化はなかった ( 図 2C)。

2 型糖尿病患者におけるインスリン療法有無での 2009 年 ~ 2018 年の平均 BMI の年次推移を 図 3A に示した。平均 BMI の年次推移はどちらの患者とも大きな変化を示さなかったが, いずれの年もインスリン療法患者の方がインスリン非投与患者よりも低値であった。また, BMI の階層別年次推移において, どちらの患者とも大きな変化を示さなかったが, インスリン非投与患者では BMI 30 kg/m<sup>2</sup> 以上の患者割合がわずかに上昇方向 (2008 年 : 5.4% から 2018 年 : 7.0% へ増加) を示した ( 図 3C)。

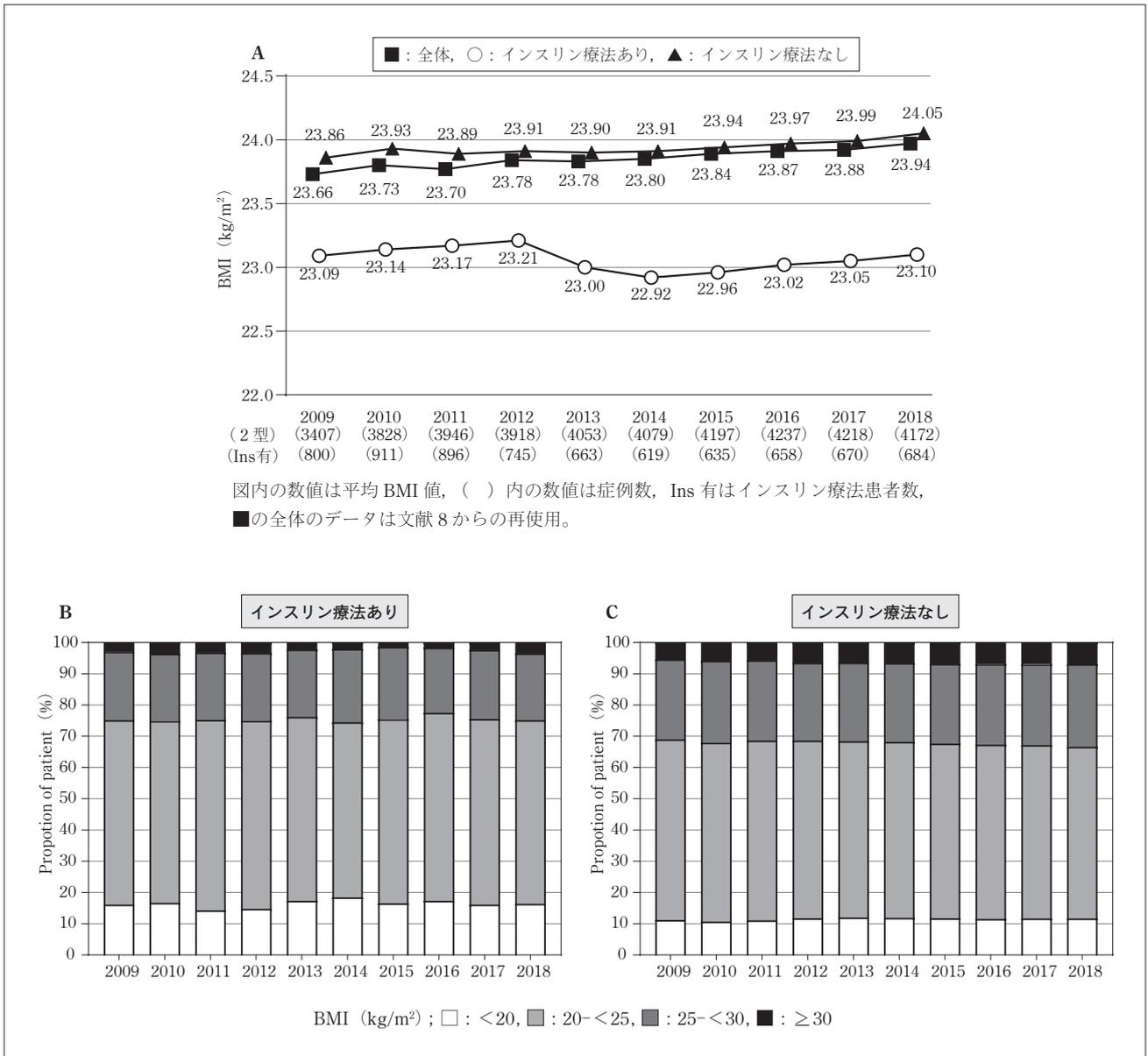


図3 2型糖尿病患者におけるインスリン療法有無でのBMI (A), ならびにその階層別患者割合 (BおよびC) の年次推移

2. インスリン療法 2型糖尿病患者における1日総インスリン量, インスリン種類別の患者割合とその使用量, および低血糖発生率とその発生回数の年次推移

インスリン療法 2型糖尿病患者における2008年～2018年の平均1日総インスリン量の年次推移を図4Aに示した。75歳未満および75歳以上の層別解析も含め, 平均1日総インスリン量の年次推移はいずれも2013年頃を境に下降方向へ転じ, 2016年頃から横ばいとなった。75歳以上の方が75歳未満よりも1日総インスリン量が, 2010年から2013年にわたり高値を示したが, 2015年以降は同程度で

あった。

インスリン療法 2型糖尿病患者における2008年～2018年のインスリン種類別の患者割合および使用量の年次推移を図4Bに示した。インスリン種類別の患者割合の年次推移はPremixおよびBolusが2012年を境に減少方向へ転じ, Basalが増加方向となり, Basal + Bolusには著明な変化はなかった。インスリン種類別使用量は種類による違いはあるものの, 年次推移はいずれも大きな変化を示さなかった(図4C)。一方, インスリン製剤には大きな変化があり, 2009年では従来の持効型製剤: 30.8%, 超速効型製剤: 17.1%, ヒトインスリン製剤: 23.9%,

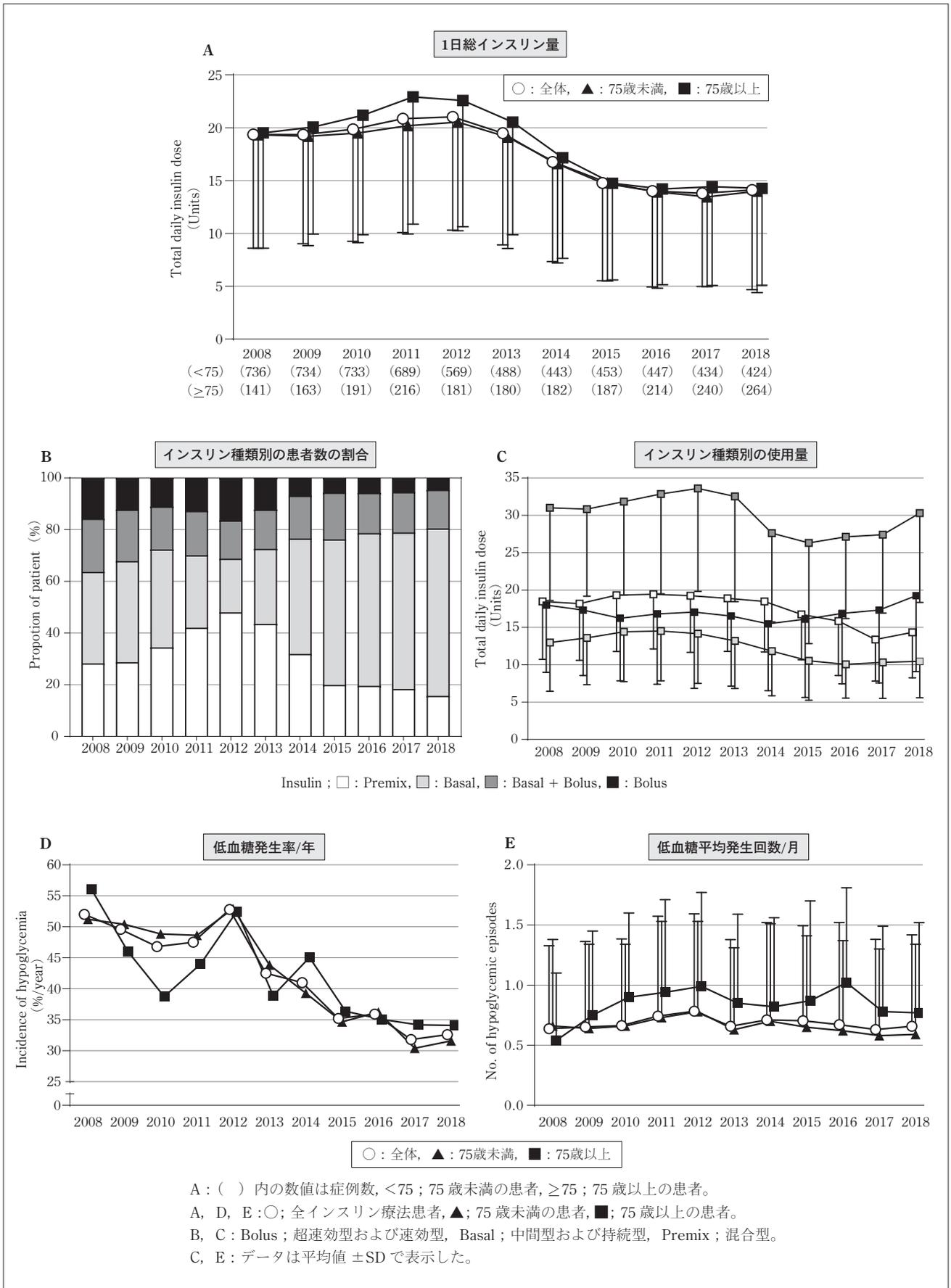


図4 インスリン療法2型糖尿病患者における1日総インスリン量(A), インスリン種類別の患者割合(B)とその使用量(C), および低血糖発生率(D)とその発生回数(E)の年次推移

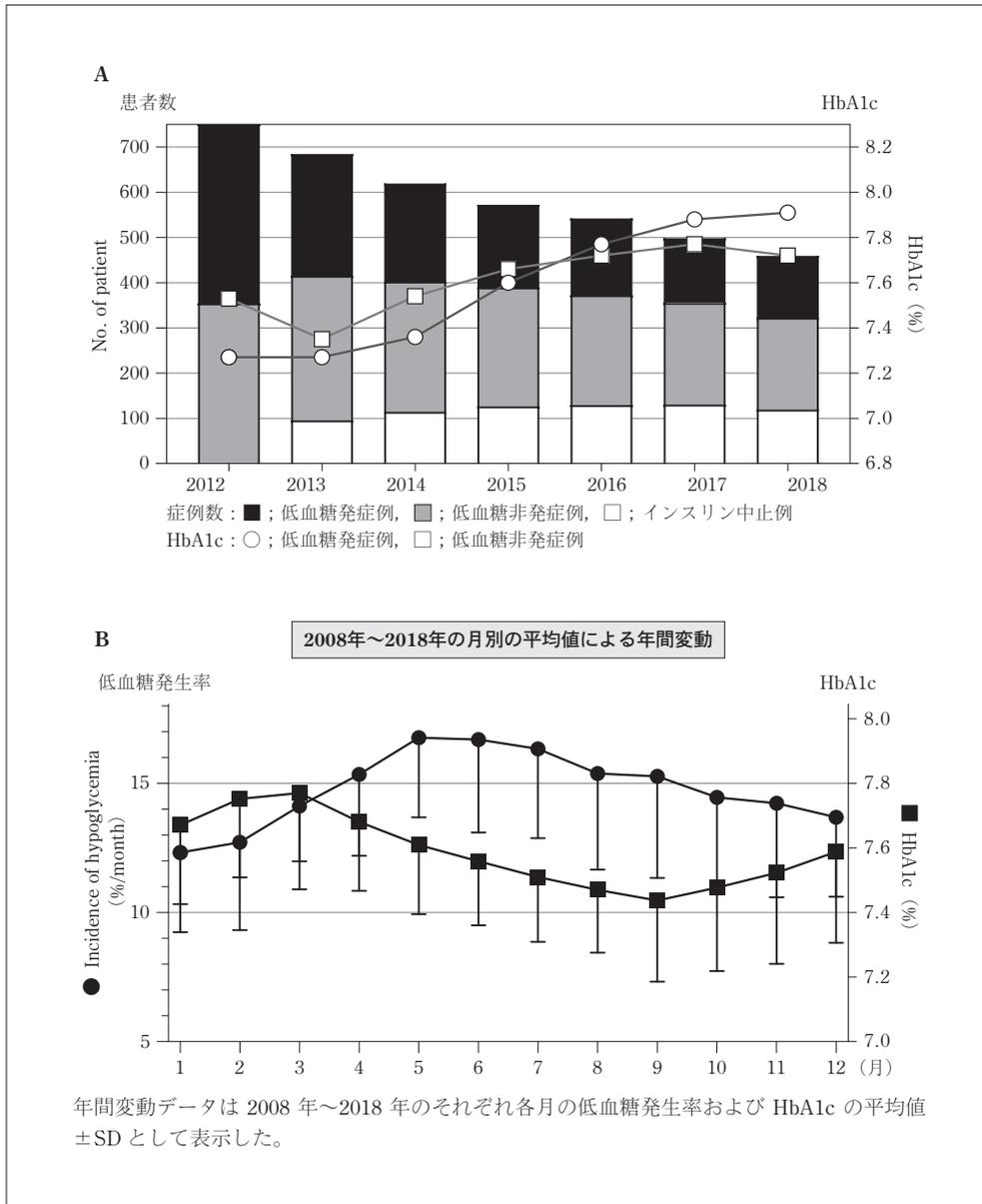


図5 2012年のインスリン療法患者750例の経過推移 (A), およびインスリン療法2型糖尿病患者における低血糖発生率およびHbA1cの年間変動 (B)

混合型製剤28.2%の順であったが、2018年では従来の持効型製剤は3.7%となり、新規持効型製剤が63.7%、超速効型製剤：11.8%、ヒトインスリン製剤：2.5%、混合型製剤3.8%、配合剤：14.4%となった。

インスリン療法2型糖尿病患者における低血糖の年間発生率および月間平均発生回数の年次推移を図4Dに示した。75歳未満および75歳以上の層別解析も含め、低血糖の年間発生率の年次推移はいずれも2012年頃を境に減少方向へ転じ、75歳のカットオフ値に大きな違いはなく、ほぼ同様の推移を示し

た。低血糖発生した症例の1カ月あたりの低血糖平均発生回数は2008年を除いた観察期間内で75歳以上の方が高値を示したが、年次変化はどちらも横ばいであった(図4E)。

### 3. 2012年のインスリン療法2型糖尿病患者における6年間の経過推移

2012年のインスリン療法2型糖尿病患者を6年間追跡調査し、経過推移を図5Aに示した。2012年のインスリン療法患者750例は、転院等の未来院のため追跡できなかった症例および毎年平均119人(15.8%)のインスリン中止例により年々減少

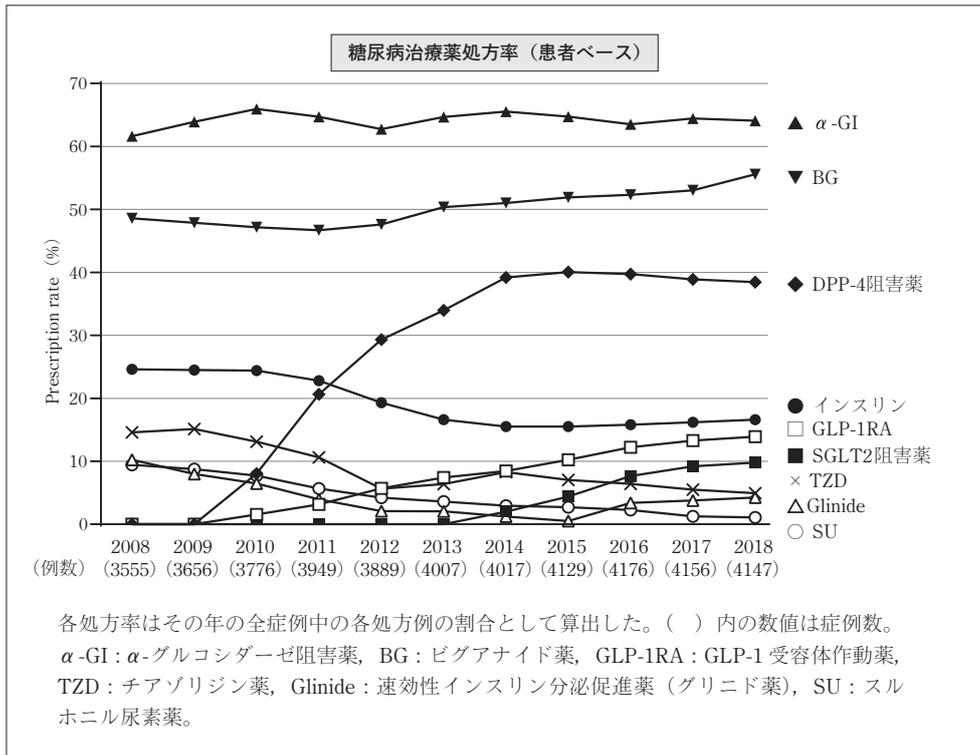


図6 2型糖尿病患者における糖尿病治療薬の処方率の年次変化

し、2018年に340例(45.3%)と半分以下になった。また、2012年の低血糖発生例は396例(52.8%)であったが、年々減少して2018年には137例(18.3%)となった。また、低血糖発生例の平均HbA1cは2012年では低血糖非発生例に比較して低値を示していたが、2014年頃から上昇し、2018年には低血糖非発生例よりも高値となった(低血糖発生例のHbA1c; 2012年: 7.3%, 2018年: 7.9%, 低血糖非発生例のHbA1c; 2012年: 7.5%, 2018年: 7.7%)。

4. インスリン療法 2型糖尿病患者における低血糖発生率およびHbA1cの年間変動サイクル (季節変動)

インスリン療法 2型糖尿病患者における2008年～2018年の各月の低血糖の平均発生率およびHbA1cの年間変動推移を図5Bに示した。低血糖発生率は初夏(5月～7月)に高く、そのピークは5月頃であり、冬季(12月～2月)に低く、そのボトムは1月頃となる季節変動が確認された。HbA1cは冬季(2, 3月)をピークとし、初秋(9月)をボトムとする季節変動をし、低血糖発生率と対照的な推移を示した。

5. 2型糖尿病患者における糖尿病治療薬の処方率の年次変化

当院の2型糖尿病患者における2008年～2018年の糖尿病治療薬処方率の年次推移を図6に示した。インスリン処方率は2010年頃を境に下降方向へ転じ、2014年頃から横ばいとなった(2010年: 24.4%, 2014年: 15.5%)。薬剤処方率のトップはα-グルコシダーゼ阻害薬で60%以上をキープしていた。次に処方率の高いビグアナイド薬は2013年頃から緩やかな増加がみられ、2018年には処方率55.6%となった。2009年12月の発売から処方率が急上昇したDPP-4阻害薬は2014年から横ばいの約40%で推移していた。GLP-1受容体作動薬は2010年6月の発売以降処方率が年々増加し、2018年では13.9%まで達した。SGLT2阻害薬は2014年4月の発売以降処方率が年々増加し、2018年では9.8%まで達した。一方で、チアゾリジン薬およびスルホニル尿素薬は処方率が年々減少し、特にスルホニル尿素薬の2018年の処方率は1.1%となっている。グリニド薬は2015年まで処方率が減少していたが、その後増加方向へ転じていた。

## 考 察

本研究において、当院のインスリン療法2型糖尿病患者を後方視的に2008年から2018年まで観察した結果、患者の高齢化の進行、HbA1c 7%未満の患者の減少、1日総インスリン量の減少および低血糖発症率の減少が年次推移として捉えられた。また、この観察期間中には、新規糖尿病治療薬としてDPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬およびSGLT2阻害薬が発売され、これら薬剤の処方率が増加したことで、インスリンとの併用あるいはインスリン療法中止など糖尿病治療薬の変革が起こっていると考えられた。当院のインスリン療法の患者プロファイルの推移は、個々のインスリン治療患者のリスクとベネフィットを鑑み、必要に応じた血糖管理の緩和により低血糖リスクを低下させ、QOL向上につながる治療戦略を実施してきた結果が反映されていると考えられた。

インスリン療法2型糖尿病患者において、各測定項目の年次推移をみると、HbA1c、BMI、1日総インスリン量および低血糖発生率で2013年頃を境とした方向性の変化が観察された。このことは、日本糖尿病学会から発表された「熊本宣言2013」の、糖尿病患者の治療強化が困難な際の血糖管理目標値をHbA1c 8%未満としたことが1つの転機になったと考えられる。特にインスリン療法患者のHbA1cの年次変化では、7%未満の割合が2014年以降に大きく減少した。UKPDS 33試験ではインスリンおよびスルホニル尿素薬により強化療法を行うことでHbA1cを7%以下に抑えたが、結果として低血糖発症率の増加とともに心血管イベントも増加した<sup>9)</sup>。このように、HbA1c 7%以下の良好な血糖コントロール患者に対して、インスリンはベネフィットよりも低血糖リスクが高い可能性があり、その際には血糖管理の緩和を指導していくことが重要である。

一方で、高齢患者ではHbA1cのみで低血糖の発生を予測することは困難であり、本研究でもHbA1cが7%以上の患者で低血糖発生を観察した。65歳以上の2型糖尿病患者において、低血糖発生リスク因子を持続グルコースモニタリング(CGM)により検討した結果、低い平均血糖値、高い血糖変動性、インスリン療法の3つのリスク因子が見出さ

れ<sup>10)</sup>、インスリン療法患者の高い血糖変動性がHbA1c高値であっても低血糖を発症すると示唆された。本研究では、インスリン治療期間や他の糖尿病治療薬との併用療法と低血糖発症との関係は調査しなかったが、インスリン治療期間がインスリン療法2型糖尿病患者の低血糖の重要な予測因子であるという報告<sup>11)</sup>やインスリンと経口血糖降下薬(グリニド薬、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、ビッグアナイド薬)併用の組み合わせによる低血糖発生頻度の高い治療法は認められなかったとの報告<sup>12)</sup>がある。最近では、DPP-4阻害薬<sup>13)</sup>、GLP-1受容体作動薬<sup>14)</sup>、SGLT2阻害薬<sup>15)</sup>とインスリンとの併用において、いずれもインスリンの用量を減少させ、低血糖発症頻度を減少させたという報告がある。したがって、インスリン療法患者の治療期間を考慮し、必要に応じて、近年上市した糖尿病治療薬との併用により、インスリン用量の減少を含め、低血糖防止を策定することも治療戦略の1つと考えられる。

本研究において、低血糖発症例自体は年々減少していたが、低血糖発症患者の発症回数は観察期間を通してほとんど変化がなかった。本研究で得られた低血糖エピソードはSMBGによる血糖値70 mg/dL以下と規定したが、非重症で無症候性の低血糖が大部分を占めた。非重症低血糖はインスリン療法の一般的な副作用であり、インスリン療法2型糖尿病では年間4.16～15.6エピソードの範囲と報告されている<sup>11)</sup>。本研究における低血糖発症した患者の年間回数は上記報告の範囲内の $8.19 \pm 0.67$ であり、発症回数に年次変化がみられなかったことは低血糖の程度が非重症であったためと考えられた。また、使用したインスリンの種類において、basalインスリンの使用頻度が高くなるにつれ、低血糖発症が減少する推移がみられた。インスリンの種類(超速効型、速効型、中間型、混合型)による低血糖発生率に統計学的な有意差は認められなかったとの報告<sup>12)</sup>もあるが、中間型インスリンに比べて作用持続時間が長い持続型インスリンは効果の波が少なくなったことにより、夜間低血糖の発症リスクが軽減するといわれている。データは示さないが、当院でのbasalインスリンは中間型よりも持続型の方が多く使用されているので、インスリンの種類変更も低血糖リスク低下に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

本研究では年次毎に集計した推移を示したが、実際に患者がどのような内訳で推移しているかが不明なため、年次推移の転機直前である2012年のインスリン療法患者750人を追跡調査し、年次推移を解析した。その結果、一部追跡できなかった患者はいたが、低血糖発症しない患者はインスリン中止例も含め、約5割で横ばいに推移し、低血糖発症例は年々大きく減少した。このことは、低血糖リスクの高いインスリン治療継続患者の治療内容を見直し、HbA1c目標値の緩和や良好な血糖コントロール患者のインスリン離脱を実施している結果と考えられた。近年では、糖尿病治療にチーム医療の重要性が増してきている。当院では日本糖尿病療養指導士の医療スタッフ(看護師、薬剤師、栄養指導士、臨床検査技師)を中心にチーム医療体制を整えて実施していることも治療戦略に大きく貢献している。

最近、Clinical Inertiaと呼ばれる、治療目標が達成されていないにもかかわらず、医療従事者が新たな薬剤の開始を躊躇することが問題として、米国糖尿病学会と欧州糖尿病学会が2018年に発表した「2型糖尿病の血糖管理に関するコンセンサス・レポート」<sup>16)</sup>にも取り上げられ注目されている。一方で、高齢者など脆弱な患者に対して、現状の血糖管理が過剰となっているにもかかわらず、放置していることをReverse Clinical Inertiaと呼び問題となっている<sup>17)</sup>。実際、日本人インスリン療法2型糖尿病患者において、2014年4月からの1年間での年齢およびHbA1cのヒストグラムを検討した報告では、高齢者の割合が高く(中央値74歳)、厳格な血糖管理(HbA1c:中央値7.2%)となっている<sup>5)</sup>。高齢化は避けられないが、2型糖尿病患者では年齢が上がるにつれて、インスリン使用のリスクがその利益を上回る。血糖管理緩和は副作用リスクを低下させ、QOL向上につながる重要な治療戦略と考えられた。

HbA1cは冬の寒い月に高値を示し、夏に低値となる季節変動のあることは、当院からの報告<sup>8)</sup>も含め、多くの報告がある<sup>18)19)</sup>。また、重症低血糖の発症はHbA1cと同様に冬場に多く夏場に少ないとの報告がある<sup>20)</sup>。本研究では非重症の低血糖発症時期はHbA1cと対照的な推移を示す季節変動のあることを見出した。重症低血糖の発症は感染症に関連した食欲不振がこの季節的変動の原因の1つであった

が<sup>20)</sup>、非重症低血糖の季節的変動の原因は不明である。

本研究における、インスリン療法2型糖尿病患者の長期観察において、体重増加はみられず、低血糖の発症は減少した。この傾向は近年上市した糖尿病治療薬によるインスリン導入の適正化や新規持効型インスリンの登場も含めたインスリン療法の適正化により、体重に影響を及ぼさずに低血糖リスクを低下させることができたものと考えられる。今後もインスリン導入の対象患者およびインスリン療法のさらなる適正化を進める予定である。

## ま と め

当院の2型糖尿病患者の10年以上の観察において、インスリン療法患者では非インスリン療法患者に比較し、高齢、HbA1c高値およびBMI低値を示し、この患者プロフィールは観察期間中いずれも増加方向に推移した。インスリン療法患者では2012年までは約5割の患者で低血糖が確認されたが、それ以降はインスリン使用量の減少、血糖管理の緩和などにより、2018年には低血糖発症率を30%強までに減少し、インスリン中止例もあり、インスリン療法患者数自体も減少した。一方で、高齢患者は増加の一途をたどり、当院の超高齢インスリン療法患者の割合は5年後には5割を超えることが予測される。高齢の糖尿病患者は個人差が大きく、患者ごとに血糖管理目標値を設定することが重要であり、Precision Medicineへと変化しつつある。現在、高齢者の生活習慣病では、ポリファーマシーと、治療の開始または強化できないClinical Inertiaの問題が浮上しているが、今後、過剰な血糖管理の緩和も含め、治療が不要になった場合や適応がなくなった場合に対応できないReverse Clinical Inertiaの対策も重要となってきた。個々のインスリン治療患者のリスクとベネフィットを鑑み、必要に応じた血糖管理の緩和は体重に影響を及ぼさずに低血糖リスクを低下させ、このことは2型糖尿病患者の長期的なベネフィットの確保につながる可能性がある。

## 利 益 相 反

本研究に関して、開示すべき利益相反関係にある企業はない。

## 謝 辞

本研究を進めるにあたり、データ抽出に協力いただいた稲葉信照氏、伊藤正樹氏、川又賢司氏に深く感謝いたします。

## 文 献

- 1) 「平成29年(2017)患者調査の概況」厚生労働省. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/17/index.html>
- 2) 高齢者糖尿病の治療向上のための日本糖尿病学会と日本老年医学会の合同委員会. 高齢者糖尿病患者の血糖コントロール目標 (HbA1c). 糖尿病治療ガイド2016-2017, 日本糖尿病学会編・著, 文光堂
- 3) Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, et al. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med.* 2013; **173**: 1300-1306.
- 4) Araki A, Imuro 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.* 2012; **12**: 18-28.
- 5) Namba M, Iwakura T, Nishimura R, et al. The current status of treatment-related severe hypoglycemia in Japanese patients with diabetes mellitus: a report from the committee on a survey of severe hypoglycemia in the Japan Diabetes Society. *Diabetol Int.* 2018; **9**: 84-99.
- 6) Schoenborn NL, Crossnohere NL, Bridges JFP, et al. Patient perceptions of diabetes guideline frameworks for individualizing glycemic targets. *JAMA Intern Med.* 2019 Sep 16. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.3806.
- 7) Weiner JZ, Gopalan A, Mishra P, et al. Use and discontinuation of insulin treatment among adults aged 75 to 79 years with type 2 diabetes. *JAMA Intern Med.* 2019 Sep 23. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.3759.
- 8) 遅野井健, 斎藤三代子, 川又幸, 他. 当院における2008年から2018年までの糖尿病患者プロファイルおよび糖尿病性腎臓病の有病率の経年変化に関する検討. *診療と新薬.* 2019; **56**: 809-820.
- 9) UK Prospective Diabetes Study 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). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998; **352**: 837-853.
- 10) Ishikawa T, Koshizaka M, Maezawa Y, et al. Continuous glucose monitoring reveals hypoglycemia risk in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 2018; **9**: 69-74.
- 11) Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, et al. Frequency and predictors of hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes: a population-based study. *Diabet Med.* 2005; **22**: 749-755.
- 12) 林誠, 鈴木節子, 山家由子, 加藤泰久, 新実光朗. 糖尿病の薬物療法における低血糖発生頻度に関する薬剤疫学的検討. *糖尿病.* 2006; **49**: 743-747.
- 13) Gallwitz B. Clinical Use of DPP-4 Inhibitors. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Jun 19; **10**: 389. doi: 10.3389/fendo.2019.00389. eCollection 2019.
- 14) 遅野井健, 斎藤三代子, 遅野井雄介, 他. 2型糖尿病患者におけるGLP-1受容体作動薬リラグルチドのインスリン療法への追加または切り替えに対する長期有効性および安全性の検討. *診療と新薬.* 2019; **56**: 657-666.
- 15) Tang H, Cui W, Li D, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in addition to insulin therapy for management of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2017; **19**: 142-147.
- 16) Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018; **41**: 2669-2701.
- 17) Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Clinical inertia, reverse clinical inertia, and medication non-adherence in type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest.* 2019; **42**: 495-503.
- 18) Tseng CL, Brimacombe M, Xie M, et al. Seasonal patterns in monthly hemoglobin A1c values. *Am J Epidemiol.* 2005; **161**: 565-574.
- 19) Sakura H, Tanaka Y, Iwamoto Y. Seasonal fluctuations of glycosylated hemoglobin levels in Japanese diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010; **88**: 65-70.
- 20) Minamoto-Higashioka M, Kawamura R, Umakoshi H, et al. Seasonal variation in severe glucose-lowering drug-induced hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Intern Med.* 2019; **58**: 1067-1072.