

糖尿病患者における血圧管理

佐々木基史*, 四方 賢一, 榎野 博史

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学

はじめに

糖尿病治療の目標は、糖尿病症状を除くことはもとより、糖尿病に特徴的な合併症、糖尿病に併発しやすい合併症の発症、増悪を防ぎ、健康人と同様な日常生活の質(QOL)を保ち、健康人と変わらない寿命を全うすることにある。

糖尿病患者はしばしば高血圧を合併し、糖尿病患者の40~60%は最終的に高血圧を合併するとされている。糖尿病、高血圧は独立した心血管系疾患の risk factor となり、両者の合併により全死亡率は、正常血圧の非糖尿病患者の6~7倍に達する。HOT study¹⁾では、拡張期血圧80mmHg以下にコントロールした糖尿病患者の心血管合併症の発症率は85-90mmHgの群に比べて約50%に低下した。UKPDS38²⁾では、新たに診断された2型糖尿病患者のうち高血圧を合併していた1,148例にACEI阻害薬あるいはβブロッカーを投与して、厳格に血圧をコントロールする群と、降圧薬を使用せず緩やかに血糖コントロールを行う群に割り付け、平均8.4年の観察が行われた。緩やかに血圧コントロールを行う群(平均血圧154/87mmHg)に比べ、厳格に血圧コントロールを行う群(平均血圧144/82mmHg)では、脳卒中、細小血管合併症の進展(光凝固、硝

子体出血、腎不全)のリスクは有意に低下がみられた。またUKPDSの血糖コントロール研究(UKPDS35)³⁾〔厳格な血糖コントロール群(平均HbA1c 7.0%)、従来療法群(平均HbA1c 7.9%)〕のリスク軽減率と比較すると、血圧コントロールは血糖コントロールに勝るとも劣らぬ重要性を持っていることが示唆される。

脳血管疾患や、虚血性心疾患による死亡を減少させ、糖尿病性腎症などの最小血管合併症を予防するために、血圧コントロールは、血糖コントロールと同様に重要である。

糖尿病患者の高血圧治療のわが国におけるガイドライン

HOT study や UKPDS などの結

果から日本糖尿病学会の「科学的根拠に基づいた糖尿病診療ガイドライン」(JDS2004)⁴⁾では、血圧130/80mmHg以下を降圧目標値と設定し、図1のように高血圧治療計画を示している。すなわち、血圧130-139/80-89mmHgでは生活習慣の改善を指導し、3~6ヵ月後に130/80mmHg以下に改善しない場合は、降圧薬治療を開始する。また血圧140/90mmHg以上では、ただちに降圧薬による治療を開始するとしている。また糖尿病性腎症患者で蛋白尿が1g/day以上の患者に対しては、125/75mmHgまで降圧することが推奨されている。海外のガイドラインの降圧目標も同様で、アメリカ糖尿病学会(ADA)が行った勧告でも目標血圧を130/80mmHg未満としている⁵⁾。

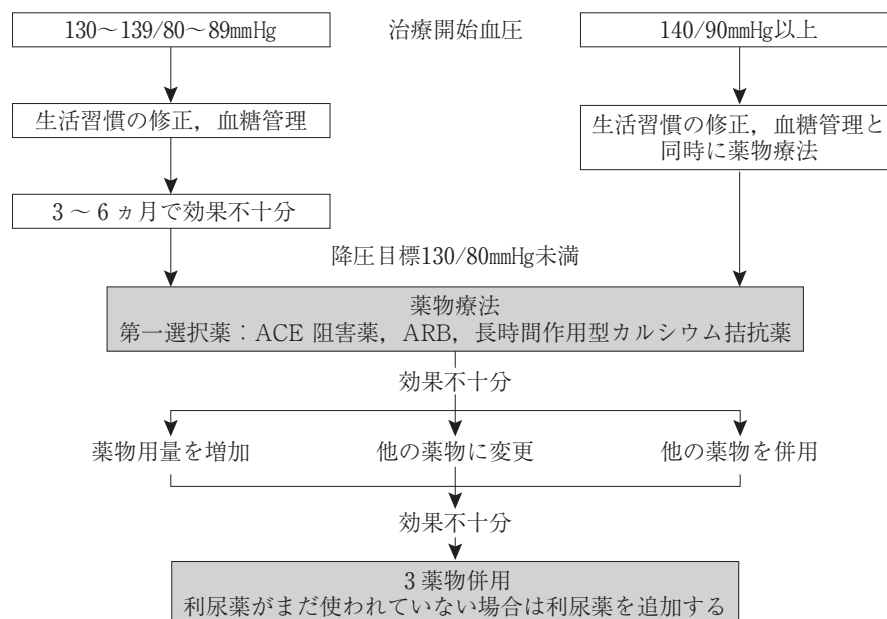


図1 糖尿病を合併する高血圧の治療計画
(文献4より引用)

平成19年10月受理
*〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1
電話: 086-235-7235
FAX: 086-222-5214
E-mail: mytk115@yahoo.co.jp

糖尿病患者の高血圧の病態には、高血糖に伴う体内 Na 貯留による循環血漿量の増加や、肥満に関連した交感神経系の緊張などが関与しているとされ、インスリン抵抗性にに基づく高インスリン血症による影響も報告されている。そのため、生活習慣の修正による高血糖の是正、肥満の解消は高血圧治療に重要である。

糖尿病患者の降圧薬選択については、インスリン抵抗性や脂質代謝に対する影響や、合併症などの患者背景を考慮して、治療薬の選択をする必要がある。JDS2004ではインスリン抵抗性を改善する ACE 阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB)、長時間作用型の Ca ブロッカーを第一選択薬としてあげている。しかし糖尿病患者では 1 剤のみで十分な降圧が得られることは少なく、数種類の薬剤の併用が必要となることが多い。3 剤の併用でも降圧が不十分な場合には、少量のサイアザイド系利尿薬の追加を考慮する。糖尿病性腎症患者には、evidence の豊富な ACE 阻害薬や ARB の投与が推奨される。以下に各薬剤の特徴について、おもな大規模試験の結果とあわせて記載する。

1. ACE 阻害薬

ACE 阻害薬はインスリン抵抗性改善作用を持ち、糖尿病性腎症、虚血性心疾患に対する大規模臨床試験も数多くなされている。

糖尿病性腎症に対しては、ACEI 阻害薬は全身の降圧効果のほかに、糸球体高血圧の改善などの作用を介して腎保護効果を発揮する。糖尿病性腎症において ACE 阻害薬の腎機能低下の抑制効果を明らかにしたのは 1 型糖尿病の顕性腎症を対象とした Lewis study であり、この腎保護作用は血圧を介さないことが証明された⁶⁾。我が国においても 1 型糖尿病の早期および顕性腎症における

ACE 阻害薬の効果が確かめられている⁷⁾。虚血性心疾患を有する患者に対しても、ABCD Trial⁸⁾や FACET⁹⁾では ACEI 阻害薬は、Ca ブロッカーに比べ心筋梗塞をより減少させている。高血圧患者を 56% 含むハイリスクの糖尿病患者における MICRO-HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study¹⁰⁾でも、ACE 阻害薬が心血管系疾患発症率および死亡を 25% 減少させることが明らかにされている。

2. ARB

ARB もインスリン抵抗性改善作用があり、脂質代謝には影響を与えない。ARB も近年大規模臨床試験が数多く発表されている。LIFE study の糖尿病患者におけるサブ解析¹¹⁾では ARB は β ブロッカーと比較して、総死亡、心筋梗塞、脳卒中の発症を抑制した。糖尿病性腎症に対しても ACE 阻害薬と同様の腎保護作用を有することが、特に 2 型糖尿病を対象とした大規模臨床試験を通して証明されてきている。早期腎症に対する大規模試験としては IRMA-2¹²⁾や MARVAL¹³⁾などが挙げられ、顕性腎症に対しても IDNT¹⁴⁾、RENAAL¹⁵⁾などでその効果が確かめられている。CALM¹⁶⁾では ACE 阻害薬と ARB の併用が、単独投与と比べ降圧効果と蛋白尿の減少効果が強かったと報告している。

3. Ca ブロッカー

長時間作用型の Ca ブロッカーは血管拡張作用によりインスリン抵抗性を改善する。Ca ブロッカー投与により糖尿病患者の心血管系合併症は減少する¹⁷⁾。糖尿病性腎症患者において Ca ブロッカーは、輸入細動脈を拡張し、糸球体高血圧を悪化させるとされるが、近年糸球体内圧を改善する新世代の Ca ブロッカーも登場している。また ABCD trial¹⁸⁾や

わが国における J-MIND 試験¹⁹⁾では ACE 阻害薬と同等に尿中アルブミンの増加を抑制している。このことは降圧薬の種類によらず十分な降圧を行うことが重要であることを示唆している。

4. 利尿薬

ALLHAT²⁰⁾などで、利尿薬による心血管イベントの減少効果が認められ、ACEI、Ca ブロッカーとその効果に差が見られなかったことから、その有用性が再認識され、JDS2004でも上記の 3 剤で、十分な降圧が得られない場合は、少量の利尿薬 (サイアザイド) が推奨されている。しかし利尿薬は骨格筋への血流量の減少や、血清 K 値の低下からインスリン抵抗性を悪化させ、また高尿酸血症などの代謝性副作用の問題もある。常用量の 1/2 から 1/4 程度の使用量にとどめることで、耐糖能を悪化などの副作用を最小限に、降圧効果を得ることができる。

5. β ブロッカー、 α ブロッカー

β 遮断薬はインスリン抵抗性を悪化させるが、血管拡張性の β 遮断薬はインスリン抵抗性を改善する。虚血性心疾患の存在する患者に対しては、 β ブロッカーの使用により心血管疾患の死亡率が 50% 以下に減少することが報告されている。なお、経口血糖降下薬やインスリン使用中の患者では、 β 遮断薬の使用にあたっては、低血糖の症状が現れにくくなったり、遷延することがあるので、注意する。

α 1 遮断薬はインスリン抵抗性や血清脂質濃度を改善するので、高脂血症や前立腺肥大症合併例では第一選択薬になりうるが、糖尿病神経障害がある症例では起立性低血圧に留意する必要がある。

おわりに

高血圧を合併した糖尿病患者は非

常に多く、また心血管疾患の高リスクであるが、十分な降圧を行うことで、血糖コントロールと同等かそれ以上にそのリスクを低減させることができる。ACE 阻害薬、ARB を中心に Ca ブロッカー、少量のサイアザイド系利尿薬を組み合わせ治療を行っていくが、いずれの薬剤を使用しても十分な降圧をすることが最も重要である。

文 献

- 1) Hansson L, et al. : Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension : principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* (1998) **351**, 1755-1762.
- 2) UKPDS group : Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 38. *BMJ* (1998) **317**, 703-713.
- 3) Stratton IM, et al. : Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35). *BMJ* (2000) **321**, 405-412.
- 4) 日本糖尿病学会 : 糖尿病に合併した高血圧 : 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン, 日本糖尿病学会編, 南光堂, 東京 (2004) pp. 131-143.
- 5) American Diabetes Association : Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care* (2002) **25**, 199-201.
- 6) Lewis EJ, et al. : The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* (1993) **329**, 1456-1462.
- 7) Katayama S, et al. : Effect of captopril or imidapril on the progression of diabetic nephropathy in Japanese with type 1 diabetes mellitus : a randomized controlled study (JAPAN-IDDM). *Diabetes Res Clin Pract* (2002) **55**(2), 113-121.
- 8) Estacio RO, et al. : The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* (1998) **338**(10), 645-652.
- 9) Tatti P, et al. : Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* (1998) **21**(4), 597-603.
- 10) Gerstein HC, et al. : Rationale and design of a large study to evaluate the renal and cardiovascular effects of an ACE inhibitor and vitamin E in high-risk patients with diabetes. The MICRO-HOPE Study. Microalbuminuria, cardiovascular, and renal outcomes. *Heart Outcomes Prevention Evaluation. Diabetes Care* (1996) **19**(11), 1225-1228.
- 11) Lindholm LH, et al. : Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) : a randomised trial against atenolol. *Lancet* (2002) **359** (9311), 1004-1010.
- 12) Parving HH, et al. : The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. *N Engl J Med* (2001) **345**(12), 870-878.
- 13) Viberti G, et al. : MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus : a blood pressure-independent effect. *Circulation* (2002) **106**(6), 672-678.
- 14) Rodby RA, et al. : The Irbesartan type II diabetic nephropathy trial : study design and baseline patient characteristics. For the Collaborative Study Group. *Nephrol Dial Transplant* (2000) **15**(4), 487-497.
- 15) Brenner BM, et al. : Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* (2001) **345**, 861-869.
- 16) Mogensen CE, et al. : Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes : the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* (2000) **321**, 1440-1444.
- 17) Tuomilehto J, et al. : Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* (1999) **340**, 677-684.
- 18) Schrier RW, et al. : Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* (2002) **61**(3), 1086-1097.
- 19) Baba S, et al. : Nifedipine and enalapril equally reduce the progression of nephropathy in hypertensive type 2 diabetics. *Diabetes Res Clin Pract* (2001) **54**, 191-201.
- 20) The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research group : Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic : The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* (2002) **288**(23), 2981-2997.