

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

血圧 (2003.04) 10巻4号:356～360.

**【糖尿病と高血圧】**  
糖尿病を合併した高血圧患者の予後

高橋文彦、長谷部直幸、菊池健次郎

## 糖尿病を合併した高血圧患者の予後

高橋文彦 長谷部直幸 菊池健次郎

旭川医科大学第一内科

- ◇ 高血圧患者における糖尿病の合併は大きな予後悪化因子であり、血糖の管理とともに厳格な血圧の管理が重要であることが大規模臨床試験によって明らかにされた。糖尿病合併高血圧患者における厳格な降圧治療の重要性は UKPDS 38 で明らかにされたが、HOT, SHEP, Syst-Eur の各サブ解析でも示された。2型糖尿病における顕性腎症進展の抑制効果については AII 受容体拮抗薬の有用性が示されている (RENAAL, IDNT)。Ca 拮抗薬については、UKPDS における厳格な降圧レベル以下までの降圧下における有用性は ACE 阻害薬に匹敵する可能性が示されている (ABCD, J-MIND)。

## はじめに

糖尿病患者では、非糖尿病患者にくらべて心血管事故の発症率が2~3倍高く、動脈硬化による大血管障害の重要な危険因子となっている。また、糖尿病と高血圧はしばしば合併し、高血圧患者における糖尿病の頻度は正常血圧者にくらべ2~3倍高いとされているが、両者の合併は心血管事故のリスクを6~7倍高めるといわれている。日本人を対象とした J-LIT 研究 (Japan Lipid Intervention Trial) <sup>1)</sup> においても、冠動脈疾患の相対リスクは糖尿病と高血圧の合併により両者を有さない群の5.9倍になることが明らかにされている (図1)。本稿では最近の大規模臨床試験の成績にもとづき、糖尿病合併高血圧患者に対する降圧療法と心血管予後との関連について解説する。

## KEY WORD

糖尿病合併高血圧, 大規模臨床試験, 大血管障害, 心血管事故

## 糖尿病合併高血圧の降圧治療に関する大規模臨床試験の成績

## I. 厳格な降圧治療の重要性を示したもの

1) UKPDS 38 (UK Prospective Diabetes Study 38)<sup>2)</sup>

2型糖尿病を対象とした大規模臨床試験で最も規模が大きいのが UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) であり、多くのサブスタディがあるが、高血圧を伴う2型糖尿病患者における血圧管理の重要性を報告したものが UKPDS 38 である。本試験は、高血圧を合併する2型糖尿病患者を対象とし、大血管障害や細小血管障害の進展やこれによる事故発現抑制効果を、厳格な血圧コントロール群 [達成血圧 144/82 (102.7) mmHg] と非厳格血圧コントロール群 [達成血圧 154/87 (109.3) mmHg] 間で比較し、さらに ACE 阻害薬カプトプリルと  $\beta$  遮断薬アテノロールの2つの降圧薬による差違をも検討したものである。その結果、厳格血圧コントロール群では、非厳格血圧コントロール群にくらべて大血管障害・細小血管障害の進展および事故発現抑制率が有意に高いことが示された。すなわち、両群の効果の差違 (相対リスクの減少率) は、糖尿病関連死: 32%, 心筋梗塞・突然死・

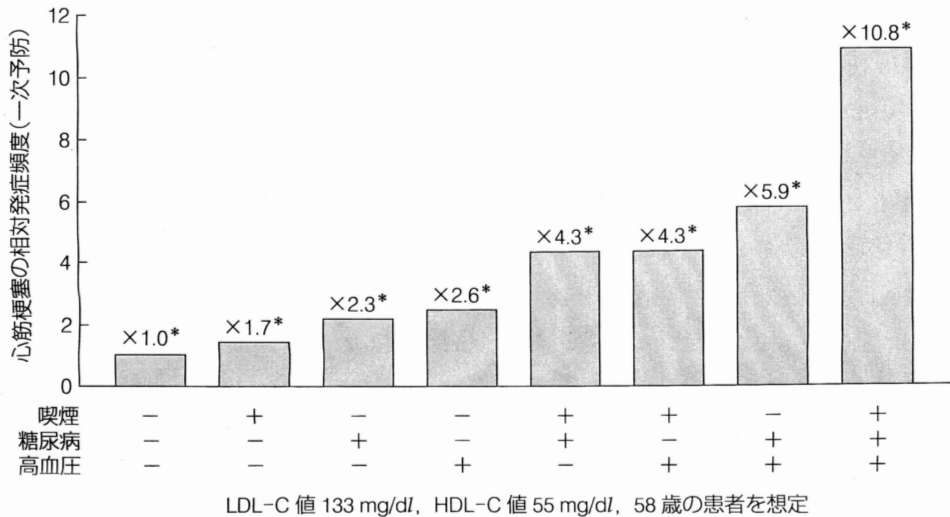


図 1. 日本人における冠動脈疾患のリスク因子の重複による相対リスクの増加 (J-LIT)

\*: 喫煙, 糖尿病, 高血圧の 3 リスク因子のすべてを持たない場合の心筋梗塞発症頻度を 1.0 とした  
(板倉弘重ほか, 2001<sup>1)</sup>より引用)

脳卒中や末梢血管系の大血管障害: 34%, 細小血管障害: 37%, 致死性・非致死性の脳卒中: 44%, 心不全: 56%であった。また, この厳格血圧コントロールによる効果は, 血糖を強力にコントロールした際の効果より大きいことも指摘された。一方, 同様の降圧下におけるカプトプリルとアテノロールの糖尿病血管障害の抑制効果は同等であることが示された。これらの成績は, 糖尿病に関連した血管障害の抑制には降圧薬の種類よりも厳格な降圧そのものがより重要であることを強く示唆している。

## 2) HOT (Hypertension Optimal Treatment) 研究<sup>3)</sup>

HOT 研究は約 19,000 人の本態性高血圧患者 (拡張期血圧 100~115 mmHg, 平均年齢 61.5 歳) を対象とし, 降圧目標を拡張期血圧  $\leq 90$  mmHg,  $\leq 85$  mmHg,  $\leq 80$  mmHg の 3 群に振り分け, 主要心血管事故発生率と降圧薬 (Ca 拮抗薬フェロジピンを初期治療薬とした) による降圧効果および至適降圧レベル, Jカーブ現象を検証したものである。その結果, 全体における主要心血管事故発生リスクは 138.5/82.6 mmHg において最小であったが, 前述 3 群間の血圧差が僅少で 3 群間における差は認められなかった。一方, 糖尿病合併患者を対象としたサブ解析における主要心血管事故は, 前述の血圧 3 群間で有意な差がみられ, 拡張期血圧 80 mmHg 未満群で最

もその抑制効果が大きかった。この成績も糖尿病合併高血圧患者における厳格な降圧治療 (拡張期血圧 80 mmHg 未満) の重要性を支持するものである。

## 3) SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program)<sup>4)</sup>

SHEP 試験は, 老年収縮期高血圧患者において, 利尿薬クロルタリドンを初期治療薬とした降圧治療が心血管事故発症を低下させることを明らかにしたものである。糖尿病合併例を対象としたサブ解析では, 実薬群とプラセボ群のリスク減少比 (減少率) は, 5 年間で全死亡が 0.74 (-26%) に, 心血管事故が 0.66 (-34%) に, 心(冠)事故が 0.44 (-56%) に, 脳卒中が 0.78 (-22%) に減少し, このうち心血管事故と心(冠)事故の減少が有意であった。

## 4) Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe) 試験<sup>5)</sup>

Syst-Eur 試験は 60 歳以上の収縮期高血圧患者を対象とし, Ca 拮抗薬ニトレンジピンを初期治療薬として心血管事故抑制効果を検討したものである。糖尿病合併高血圧患者を検討したサブ解析では, 要因補正したニトレンジピンの心血管事故発症リスクの対プラセボ減少比 (減少率) は心血管死亡 0.24 (-76%), 心血管事故 0.31

(-69%), 脳卒中 0.27(-73%), 心(冠)事故 0.37(-63%)で有意であった。Ca拮抗薬によるこれらリスクの減少効果は非糖尿病患者のそれにくらべいづれも大であった。また、前述の利尿薬を初期治療薬とした SHEP 研究と Ca拮抗薬を初期治療薬とした Syst-Eur 研究における心血管事故防止効果を対比した検討によると、糖尿病合併例では、総死亡、心血管事故、脳卒中のリスク減少率はいずれも Syst-Eur 試験のほうがまさっていることが示されている。すなわち、糖尿病を伴う老年収縮期高血圧患者における Ca拮抗薬による血圧管理は心血管事故の抑制に有用で、その効果は利尿薬よりすぐれていることが示唆される。

## II. Ca拮抗薬と ACE 阻害薬の効果を比較したもの

### 1) FACET (Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial)<sup>6)</sup>

FACET は、高血圧症を伴う 2 型糖尿病患者における ACE 阻害薬 フォシノプリル (n=189) と Ca拮抗薬 アムロジピン (n=191) の、一次エンドポイントとして脂質および糖代謝に及ぼす効果、二次エンドポイントとして心血管事故防止効果を比較検討したものである。平均 2.5 年の追跡期間中、両群ともに有意ではあるが、全体としては降圧目標に達しない不十分な降圧 (フォシノプリル 157/88 mmHg, アムロジピン 153/86 mmHg) にとどまり、降圧効果はアムロジピン群で有意に大きかった。しかし、終了時における脳卒中、急性心筋梗塞、および狭心症による入院を合わせた主要事故発生率は、フォシノプリル群がアムロジピン群にくらべ有意に低かった (ハザード比 0.49)。本試験は多施設ではなく一施設のみ患者を対象とし小規模かつ途中脱落率も高く、降圧レベルも不十分であり、この結果から、高血圧を伴う 2 型糖尿病患者における心血管事故抑制に Ca拮抗薬より ACE 阻害薬が明らかに有益との結論を導くのは早計と思われる。

### 2) ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Trial)<sup>7)</sup>

ABCD 試験は、2 型糖尿病 (非顕性腎症) 患者における厳格降圧療法と中等度降圧療法の、糖尿病性腎症の発

症・進展を一次エンドポイントとして、これらの発症予防・進行抑制効果を Ca拮抗薬ニソルジピン (n=235) と ACE 阻害薬エナラプリル (n=235) で比較検討したものである。しかし、試験途中で二次エンドポイントの心血管事故のうち致死性的および非致死的心筋梗塞の相対リスクがニソルジピン群でエナラプリル群にくらべ 7.0 と有意に高く、試験は 5 年で中止された。なお、エナラプリル群ではニソルジピン群にくらべて、経過を通じて収縮期血圧が数 mmHg 低く、かつ心筋梗塞の一次、二次予防効果が示されている  $\beta$  遮断薬の併用頻度が有意に高く、利尿薬の併用も有意に多かった。また、スタチンなどの抗高脂血症薬の併用頻度、喫煙本数も有意ではないがニソルジピン群のほうが多かった。これらを考えると、本試験の結果のみで 2 型糖尿病患者の心血管事故抑制効果は Ca拮抗薬で 7 倍も劣るとするには慎重であるべきと思われる。

### 3) J-MIND (Japan Multicenter Investigation of Antihypertensive Treatment for Nephropathy in Diabetics study)<sup>8)</sup>

J-MIND 研究は、日本人の高血圧を伴う腎機能正常の 2 型糖尿病患者の腎症の発症・進展ならびに心血管事故発症に及ぼす降圧治療の影響を、Ca拮抗薬ニフェジピン持効錠と ACE 阻害薬エナラプリルとで比較検討した試験である。75 歳未満の高血圧を伴う 2 型糖尿病患者 436 例を対象とし、ニフェジピン持効錠またはエナラプリルを無作為に割付け 2 年間追跡した。その結果、血圧は両群とも投与前にくらべ有意に低下し、先に述べた UKPDS の厳格降圧にまさるレベルに達した。とくにニフェジピン持効錠 (141.8/78.8 mmHg) がエナラプリル (143.8/81.3 mmHg) より低くコントロールされていた。尿中アルブミン排泄量は両群ともに 2 年後に上昇したが両群間に有意な差は認められなかった。また微量アルブミン尿 (30~300 mg/日) から顕性蛋白尿 (>300 mg/日) への進展率、微量アルブミン尿から正常アルブミン尿 (<30 mg/日) への改善率についても両群で同等であった。また血清クレアチニン値、クレアチニン・クリアランスからみた腎機能はニフェジピン持効錠のほうが良好に維持されていた。これら糖尿病性腎症への進展抑制、腎機

能保持効果は前述した ABCD のそれと軌を一にしている。一方、脳梗塞、心筋梗塞・狭心症などの心血管事故はニフェジピン持効錠 2.2%、エナラプリル 3.8%と有意差はないが Ca 拮抗薬群で少なく、これは欧米の ABCD、FACET 試験の成績とは趣を異にしている。本研究や ABCD 試験の成績を考慮すると UKPDS の厳格降圧レベル以下に降圧した場合の Ca 拮抗薬の 2 型糖尿病の非顕性腎症から顕性腎症への進展抑制効果は ACE 阻害薬に匹敵する可能性が強く示唆される。

### III. アンジオテンシン II 受容体拮抗薬の効果をみたもの

#### 1) RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan)<sup>9)</sup>

RENAAL 試験は 2 型糖尿病および顕性腎症を有する患者において、アンジオテンシン II (AII) 受容体拮抗薬ロサルタンが、腎症の進行遅延および生存期間延長の効果を示すかを検討したものである。達成血圧レベルは UKPDS の厳格降圧レベルを下回っていた。一次エンドポイントでは血清クレアチニン値 2 倍上昇のリスクはプラセボ群にくらべロサルタン群で 25%減少した。末期腎不全のリスクは 28%減少した。心血管エンドポイントについては、心不全による初回入院がロサルタン群 11.9%、プラセボ群 16.7%で、32%のリスク減少が認められた。以上の結果より、ロサルタンは腎症を伴う 2 型糖尿病患者においてすぐれた腎機能改善効果を示し、その効果は降圧効果の影響を超えるものであった。

#### 2) IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial)<sup>10)</sup>

IDNT は、高血圧および 2 型糖尿病に伴う顕性腎症を合併した患者を対象に、AII 受容体拮抗薬イルベサルタンと Ca 拮抗薬アムロジピンおよびプラセボで降圧効果とは独立した一次エンドポイント（腎保護効果）および二次エンドポイント（全死亡および心血管事故）抑制効果を 3 群間で比較したものである。達成血圧値 [イルベサルタン：140/77 (98) mmHg、アムロジピン：141/77 (98) mmHg、プラセボ：144/80 (101) mmHg]、糖

尿病のコントロール状況は実薬 2 群間には差はなかったが、一次エンドポイントである血清クレアチニン値 2 倍上昇の相対リスクはイルベサルタン群ではプラセボ群にくらべ 33%、アムロジピン群にくらべ 37%低値であった。二次エンドポイントである心血管事故（イルベサルタン：23.8%、アムロジピン：22.6%、プラセボ：25.3%）は、3 群間に有意差はないが、Ca 拮抗薬で最も低率であった。以上より A II 受容体拮抗薬イルベサルタンは 2 型糖尿病に伴う顕性腎症の進展を遅延させ、腎保護効果を示したが、この効果は降圧効果とは独立し、かつ Ca 拮抗薬よりすぐれていると考えられる。

#### 3) LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension)<sup>11)</sup>

LIFE 研究は、左室肥大 (LVH) を伴う高血圧患者を AII 受容体拮抗薬ロサルタンを基礎薬とする治療群と  $\beta$  遮断薬アテノロールを基礎薬とする治療群に分け 4 年間追跡し、LVH 退縮度と心血管事故を比較したものである。このうち、糖尿病合併患者集団におけるサブ解析も報告されている。その結果、ロサルタン治療群とアテノロール治療群とのあいだに降圧度および随時血糖値の差は認められなかったが、ロサルタン治療群では総死亡（相対リスク RR：0.61）、心血管事故による死亡（RR：0.63）、心不全による入院（RR：0.59）が有意に少なかった（図 2）。すなわちロサルタンは LVH および糖尿病を伴う高血圧患者の心血管事故を抑制したが、その効果は降圧の影響を上回るものであった。

### おわりに

高血圧患者における糖尿病の合併は大きな予後悪化因子であり、血糖の管理とともに厳格な血圧の管理が重要であることが大規模臨床試験によって明らかにされた。顕性腎症の進展の抑制効果については 1 型糖尿病で血清クレアチニン値 1.5 mg/dl 以上の症例には ACE 阻害薬<sup>12)</sup>、2 型糖尿病については AII 受容体拮抗薬の有用性（RENAAL<sup>9)</sup>、IDNT<sup>10)</sup>）が示されている。ただし、この際も厳格な降圧が重要である。非顕性腎症から顕性腎症への進展抑制効果については ACE 阻害薬や AII 受容体

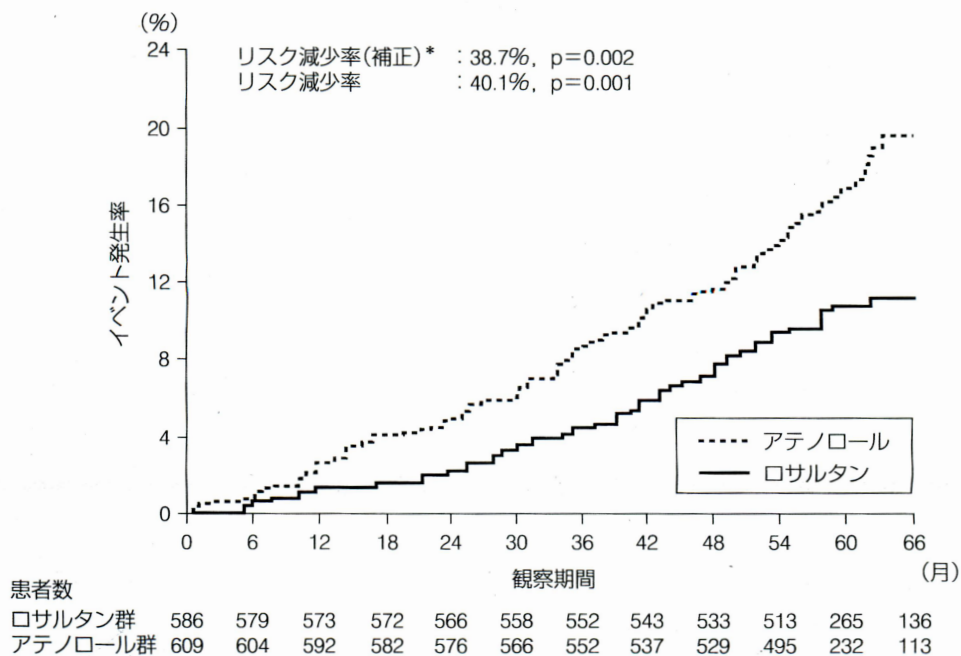


図 2. 総死亡の Kaplan-Meier 曲線 (LIFE)

\* : 試験開始時の LVH の程度および Framingham リスクスコアによる補正  
 (Lindholm LH *et al*, 2002<sup>11)</sup>より引用)

拮抗薬の大規模臨床試験でのエビデンスはなく、小規模で有用性を示すものとして IRMA 2 (Irbesartan on the Development of Diabetic Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes) や MARVAL (MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan) 試験がある。Ca 拮抗薬については、UKPDS における厳格な降圧レベルかそれ以下までの降圧下における有用性は ACE 阻害薬に匹敵する可能性が示されている (ABCD<sup>7)</sup>, J-MIND<sup>8)</sup>)。心血管事故抑制効果については患者背景、達成血圧レベルなどを考慮すると ACE 阻害薬や AII 受容体拮抗薬が Ca 拮抗薬や  $\beta$  遮断薬よりすぐれているとは断言できないように思われる。2002 年 12 月に発表された世界最大の大規模臨床試験である ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) では全体として 135/75 mmHg まで降圧し、その際の一次エンドポイントである冠動脈死・非致死性心筋梗塞抑制効果は利尿薬, Ca 拮抗薬, ACE 阻害薬間で差のないことが示された<sup>13)</sup>。ALLHAT における糖尿病合併例におけるサブ解析の結果が待たれる。目標血圧値は ALLHAT の結果もあり、今後一層低値側に設定

されるものと予想される。そのためには、単剤での管理は難しく、多剤併用療法が必要となる。今後は降圧薬の併用療法に関するデータ、とくに日本人におけるエビデンスの集積が待たれる。

#### 文 献

- 1) 板倉弘重ほか : *The Lipid* **12**, 239, 2001
- 2) Turner R *et al* : *BMJ* **317** : 703, 1998
- 3) Hansson L *et al* : *Lancet* **351** : 1755, 1998
- 4) Curb JD *et al* : *JAMA* **276** : 1996
- 5) Tuomilehto J *et al* : *N Engl J Med* **340** : 677, 1999
- 6) Tatti P *et al* : *Diabetes Care* **21** : 597, 1998
- 7) Estacio RO *et al* : *N Engl J Med* **338** : 645, 1998
- 8) Baba S : *Diabetes Res Clin Pract* **54** : 191, 2001
- 9) Brenner BM *et al* : *N Engl J Med* **345** : 861, 2001
- 10) Lewis EJ *et al* : *N Engl J Med* **345** : 851, 2001
- 11) Lindholm LH *et al* : *Lancet* **359** : 1004, 2002
- 12) Lewis EJ *et al* : *N Engl J Med* **329** : 1456, 1993
- 13) The ALLHAT officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group : *JAMA* **288** : 2981, 2002