

座談会

糖尿病患者の hypertension 管理

糖尿病患者の半数は最終的に高血圧を合併すると言われており、また高血圧合併により、糖尿病性腎症、網膜症、虚血性心疾患などの合併症の発症率がきわめて高くなる。昨年改訂された日本高血圧学会による高血圧治療ガイドライン (JSH2004) ならびに日本糖尿病学会による「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン」では、糖尿病の高血圧合併を重要視し、糖尿病患者における降圧目標をこれまでよりも厳しい130/80mmHgに設定し、高血圧合併糖尿病の治療計画を掲げた。

そこで今回は、臨床の第一線で診療に携わる4人の医師にお集まりいただき、糖尿病専門医、循環器専門医それぞれの立場から、糖尿病における高血圧管理について話し合っていた。



司会：中井 継彦氏 中井内科医院理事長・院長
出席者：岡田 映子氏 細川内科クリニック院長
(発言順) 笈田 耕治氏 福井中央クリニック糖尿病・生活習慣病科
水野 清雄氏 福井循環器病院副院長

糖尿病における高血圧合併は血管合併症の引き金

中井 糖尿病における高血圧の合併は、細小血管障害や大血管障害などの合併症を発生、進展させる重大な危険因子であり、昨年、日本高血圧学会より発表された高血圧治療ガイドライン (JSH2004)、ならびに日本糖尿病学会による「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン」でも、糖尿病患者に対して従来よりも厳格な降圧目標が設定されています。



中井 継彦氏

本日はこのような状況を踏まえ、糖尿病患者における血圧管理について、ご意見を伺っていききたいと思います。まず、高血圧が関与する細小血管障害のうち、最も問題になるのは糖尿病性腎症かと思われます。岡田先生、現在、糖尿病性腎症で透析に至る患者数はどのくらいですか。

岡田 1998年に糖尿病性腎症を原因疾患とする新規透析導入数が慢性糸球体腎炎による数を抜き、最近では新規導入患者の40%を糖尿病性腎症が占めています。年間約3万人の新規透析導入者のうち1万人以上が糖尿病性腎症で、その数は今後も増加すると思われ

ます。また、高血圧による腎硬化症を原疾患とする透析導入も、新規導入の7~8%に認められており、この数も徐々に増えています。さらに、透析導入の高齢化も進んでいるのが現状です。中井 笈田先生、網膜症と高血圧の関連性はあるのでしょうか。笈田 UKPDSの成績から見ると、高血圧を管理することにより網膜症を始めとする細小血管障害の発症頻度は明らかに減少しています。網膜症の進展に及ぼす高血圧の影響はやはり重視すべきでしょう。

中井 大血管障害、すなわち虚血性心疾患や脳血管障害の合併症はどうでしょうか。循環器専門の水野先生からご覧になっていかがですか。

水野 当院は患者のほとんどが循環器疾患なのですが、確かに全体の4~5割は、程度の差こそあれ耐糖能異常を抱えています。糖尿病と高血圧、それに高脂血症を合併している方もかなりいます。以前は、循環器専門医は糖尿病についての関心が低

かったようですが、最近は糖尿病に対してもっと積極的に取り組む必要があると実感しています。

日本の中年男性の4人に1人はメタボリックシンドロームと推定

中井 水野先生がお話しされたような、糖尿病、高血圧、高脂血症などの冠危険因子を重積した状態は、いわゆるメタボリックシンドロームとして、最近非常に注目されています。笈田先生、メタボリックシンドロームについてご解説いただけますか。

笈田 以前は、シンドロームX、死の四重奏、インスリン抵抗性症候群などさまざまな名称で呼ばれていました。メタボリックシンドロームは、肥満、耐糖能異常、高トリグリセライド、低HDLコレステロール血症、さらに高血圧といった冠危険因子が重複した状態を指すわけですが、重要な点は、これらの危険因子は偶発的に起こっているのではなく、共通した病態を背景にしていることです。その背景因子として注目されているのが、内臓肥満を原因とするインスリン抵抗性です。もう1つ重要な点は、メタボリックシンドロームは生活習慣の変化、具体的には食生活の欧米化や運動不足によって引き起こされているということです。わが国におけるメタボリックシンドロームの診断基準が4月に発表されました(表)。これまでに報告されたいくつかの知見からは、日本人も欧米と同様に、中年男性の4人に1人がメタボリックシンドロームであると推定されます。

腎症の早期発見に微量アルブミン尿測定が有効

中井 糖尿病患者の高血圧による血管合併症において、診察時にどのようなポイントを押さえるべきかを伺いたいと思います。

表. メタボリックシンドロームの診断基準

Table with 2 columns: 項目 (Item) and 基準値 (Criteria). It lists criteria for abdominal obesity, waist circumference, triglyceride levels, HDL cholesterol, and blood pressure.

\*CTスキャンなどで内臓脂肪測定を行うことが望ましい
\*ウエスト周囲径は立位、軽呼吸時、臍レベルで測定する。脂肪蓄積が著明で臍が下方に偏位している場合は肋骨下縁と前上腸骨棘の中間の高さで測定する
\*メタボリックシンドロームと診断された場合、糖負荷試験が薦められるが診断には必須ではない
\*高TG血症、低HDL-C血症、高血圧、糖尿病に対する薬剤治療をうけている場合は、それぞれの項目に含める
\*糖尿病、高コレステロール血症の存在はメタボリックシンドロームの診断から除外されない

[日本内科学会雑誌 94(4):794-809, 2005]

岡田 血管の3大合併症のなかでも、網膜症と腎症の進展を予防することが最も大切ですが、網膜症に関しては、原則として定期的な眼科受診を勧めています。糖尿病診療ガイドラインにもあるように、単純網膜症の初期までは年1回、単純網膜症の中期以降は3~6か月に1回、増殖前網膜症以降は1~2か月に1回程度を目安に、眼科医と提携していくことが望ましいと思います。



岡田 映子氏

また、腎症の早期発見に関しては、最近、微量アルブミン尿の重要性が強調されており、JSH2004においても心血管系の危険因子として取り上げられています。腎症第1期から第2期にかけては、GFR(腎糸球体濾過量)が増大すると言われていますが、一般的に、腎糸球体の構造変化は尿中アルブミン排泄量の増加としてとらえることができますので、随時尿で微量アルブミンが30mg/g・Crを超えると腎臓に構造的障害があるとされ、300mg/g・Crを超えると顕性腎症と判定されます。血液検査で血清クレアチニンを見ているだけでは、なかなか腎症の早期発見にはつながりません。

中井 大血管障害の合併症の早期発見にはどのような検査が有効でしょうか。水野 動脈硬化を判定する比較的簡単で有効な手段は頸動脈エコーで頸動脈の内膜、中膜の肥厚度(IMT)を測定することです。最近注目しているのは、既に30歳代から頸動脈の内膜肥厚が起り始めている人が多いことです。ブラスコ

アが高い人は、ブラスコスコアが低い、あるいは中等度の人と比べて、インスリン抵抗性(HOMA-R)や炎症反応(hs-CRP)が高く、最近注目されている脂肪細胞分泌物質のアディポネクチンは明らかに低下しています。コスト的には難しいかもしれませんが、こういった検査を併せて、動脈硬化を早期に診断する必要があると思います。

持続性高血圧より危険性の高い逆白衣高血圧

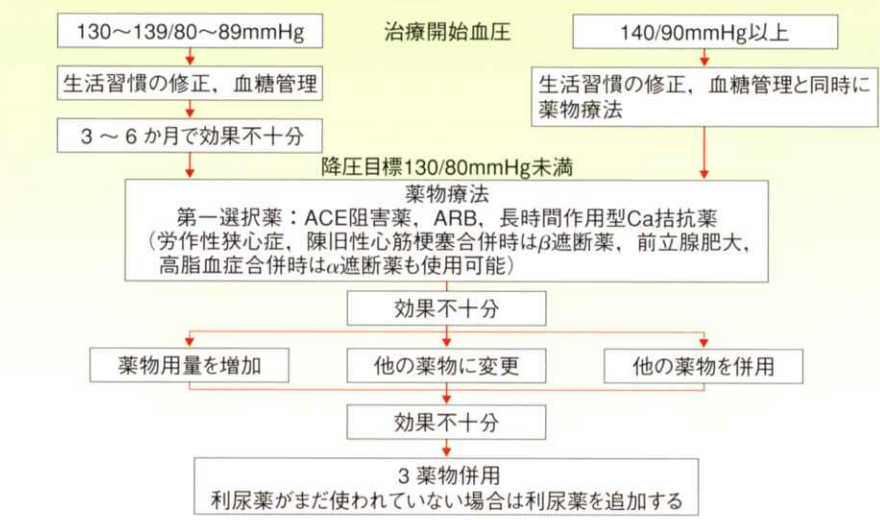
中井 糖尿病患者の高血圧を診断する場合、外来随時血圧、家庭血圧、あるいは24時間血圧とありますが、どのようなかたちで患者の血圧を評価されていますか。

水野 糖尿病患者では、昼間はそうでもないのに夜間の血圧がかなり高い人(inverted-dipper)がいますので、診断するのが難しいことがあります。また、外来血圧が低く、家庭血圧が高い、いわゆる逆白衣高血圧では、持続性高血圧よりも心血管系疾患による死亡リスクが高いというデータもあります。ですから、糖尿病患者の治療においては、1日の血圧変動を把握するために、家庭血圧の測定は必須と考えています。さらに、白衣高血圧が疑われる場合などでは、24時間血圧測定(ABPM)が特に有用です。

中井 糖尿病の患者で神経障害、特に自律神経障害のある方では、日常生活のなかで寝た状態、座った状態、立ち上がっている状態で、かなり血圧が変動しているケースがあります。そういう意味では、外来で座位の血圧測定だけではなく、臥位の血圧を測定することも必要ではないかと思

います。ところで、JSH2004では糖尿病を合併した高血圧の降圧目標が、2000年と比べてより厳しくなりましたが(図1)。

図1. 糖尿病を合併する高血圧の治療計画



[日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン 2004 (JSH2004)]



**水野** 糖尿病患者の降圧目標が130/80mmHgにまで下げられたので、患者の腎臓や脳・心血管にとって非常に好ましい基準になったと思います。しかし実際には、この降圧目標と実際の臨床との間にはかなりのギャップがあります。全国規模で行っている臨床研究で降圧目標の達成率を見ますと(図2)、高血圧単独の患者では、収縮期血圧で4~5割、拡張期血圧では8割程度達成できています。しかし、糖尿病患者では以前のガイドラインによる甘い目標値であるにもかかわらず、収縮期血圧では2~3割しか達成できていません。福井県は、全国平均よりは若干高い達成率でしたが、満足できる値ではありません。糖尿病患者の血圧管理は難しい場合が多く、より厳しいガイドラインを設定しても目標を達成できなければ患者のメリットにはならないことを忘れてはいけません。

**生活習慣改善のためには塩分制限も重要**

**中井** では、実際の治療における非薬物療法、いわゆる生活習慣の修正療法についてお考えを聞かせてください。

**筧田** 生活習慣の改善は、薬物治療の上流に位置するきわめて重要な治療だと思います。従来から、非薬物的な血圧のコントロールとしては、肥満を防ぐ、運動をする、食塩や酒、たばこを控えることが勧められています。そのなかでも特に塩分制限は重視すべきです。日本人の平均塩分摂取は12g程度で欧米の6gに比較するとまだ多いため、JSH2004でも1日の食塩摂取量を従来の7gから6gに抑えるよう勧告しています。糖尿病の治療では、患者はカロリー制限ばかりに気を取られがちですが、合併症を防ぐ上で高血圧治療は最重要ですので、塩分制限は欠かせません。



筧田耕治氏

また、野菜や果物、豆類、低脂肪の乳製品を多くとるDASH食の降圧効果が注目を集めています。欧米食に比べて伝統的な日本食はDASH食に近く、メタボリックシンドロームの増加を防ぐためにも食事療法はきわめて重要です。

また、運動療法に関してはJSH2004で推奨されている最大酸素摂取量の50%前後の運動を30分、できれば毎日行ってもらいます。その程度の運動を続けることで、メタボリックシンドロームの病態を改善することが期待されます。

**中井** 腎機能が低下してくると、食事療法も少しニュアンスが違ってくるの

ではと思いますが。  
**岡田** 低蛋白食療法は、指導する側も、実施する患者の側も非常に難しいものがあります。それでも厳格に実践すると、透析導入をかなり遅らせることができます。食塩摂取量については味を薄めることも大切ですが、塩分の多いお漬物やみそ汁をとる頻度を減らして少しずつ塩分を控えるように指導しています。その結果、自然に米飯の量も減り、結果的にカロリー制限に結び付いています。

**確実な降圧効果得られるCa拮抗薬**

**中井** それでは薬物療法について、先生方の第一選択薬なども含めて、お聞かせください。

**水野** JSH2004では、長時間作用型Ca拮抗薬、ARB、ACE阻害薬、少量の利尿薬、β遮断薬の主要薬剤のなかから年齢・性別や合併症を考慮し、個々の患者に適するものを第一選択薬とするように勧められています。大規模試験の結果から見ますと、ALLHAT試験のサブ解析において、糖尿病合併高血圧の患者では、心血管系イベントの発症に対してCa拮抗薬とACE阻害薬では差は認められませんが、血糖上昇の抑制にはACE阻害薬がよいのではないかと考えられます。



水野清雄氏

さらにVALUE試験では、心筋梗塞の抑制に関してはCa拮抗薬が優れていますが、糖尿病や心不全、腎障害に対しては、ARBが優れた結果が示されました。ですから冠動脈を優先的に保護するのであればCa拮抗薬を、腎臓や脳・心血管を優先するのであればARBやACE阻害薬を選択するのがよいと思われます。しかし、臨床においては、特に糖尿病合併高血圧ではACE阻害薬やARB単独で血圧を十分にコントロールするのは困難で、Ca拮抗薬を主体に2~3剤の併用療法が必要と思われます。

**岡田** 私たち専門医の間では、糸球体高血圧という概念が取りざたされています。通常、糸球体内圧というのは、輸入細動脈の収縮と拡張によって一定に保たれるようになっています。しかし、糖尿病や高血圧では輸入細動脈の自動調節能が破綻して、全身血圧がそのまま糸球体に反映されるため、糸球体内圧が上昇して腎障害が進展する、機序としてはそのように言われています。

腎臓保護の面から考えますと、糸球体内圧の上昇を抑える、あるいは低下させる治療が必要です。JSH2004のな

かでもRA系抑制薬が第一選択薬に挙げられています。ただ、水野先生もお話しされたように、ARBなどのRA系抑制薬だけでは確実な降圧効果が望めないことが多々あります。とりわけ高齢者では、血清クレアチニン値が正常であってもARBを投与すると腎機能が悪化して、急性腎不全のような状態になる場合があるので少量からしか使えません。そのようなときに、確実に血圧を下げる効果を求めるならば、ベニジピンのような糸球体内圧を低下させる作用を持ったCa拮抗薬が有用ではないかと思えます(図3)。

**交感神経の刺激が少ないベニジピン**

**中井** ACE阻害薬とARBがRA系を抑制する薬剤として第一選択薬に挙げられていますが、ARBとACE阻害薬の間には使い方の要点はありますか。

**岡田** 個人的にはACE阻害薬は空咳などの副作用が出やすいので、特に女性には使いにくいとの印象があります。

**筧田** 私も岡田先生が言われるように、空咳の問題があるので、副作用を気にせずに使えるのはARBだと思います。それから、私どもはβ遮断薬をあまり使わないのですが、循環器の先生方はかなり使っておられますか。

**水野** 患者の年齢によって使い分けます。若い人では第一選択薬としますが、高齢者ではβ遮断薬への忍容性が悪く、すぐ心胸郭比(CTR)が大きくなったり、高度の徐脈になったりします。また、糖尿病で頻脈の傾向にある人には少量

使いますが、耐糖能を悪化させる可能性もあり使いづらいと思います。やはり、安心して使えるのはARBで、心血管イベントを抑えるためにCa拮抗薬を加えるというのがベターだと思います。ただし、Ca拮抗薬のなかでも交感神経を刺激するタイプは問題があるので、ベニジピンのような交感神経をあまり刺激しない、反射性頻脈などの副作用が少ないタイプを選ぶべきです(図4)。

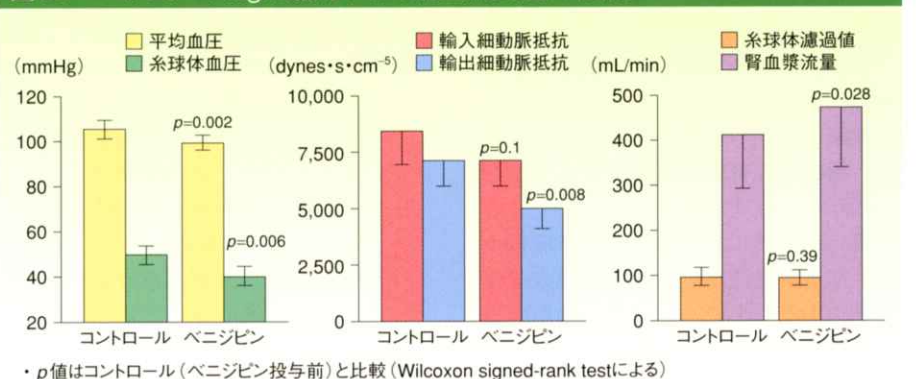
**中井** 糖尿病合併高血圧の降圧薬の選択については、いわゆるインスリン抵抗性への影響、それからARBに関しては最近、糖尿病の発症率への影響が報告されてきたようですが、筧田先生、いかがですか。

**筧田** 基礎的にもRA系抑制薬はインスリン抵抗性を改善するとされています。また、ベニジピンなどの長時間作用型Ca拮抗薬においてもインスリン抵抗性を改善すると報告されています。糖尿病の発症率については、VALUE試験でARBが糖尿病の新規発症を抑制するとの結果が得られています。

**中井** 糖尿病合併高血圧の治療においては十分な降圧を得られるように、それぞれの患者に合わせた薬剤選択が重要であり、また1剤で不十分な場合は2剤併用もあるかと思えます。β遮断薬や利尿薬、α遮断薬も、いわゆる3番目、4番目という位置付けでも、選択肢として考えてよいのではないかと考えられます。

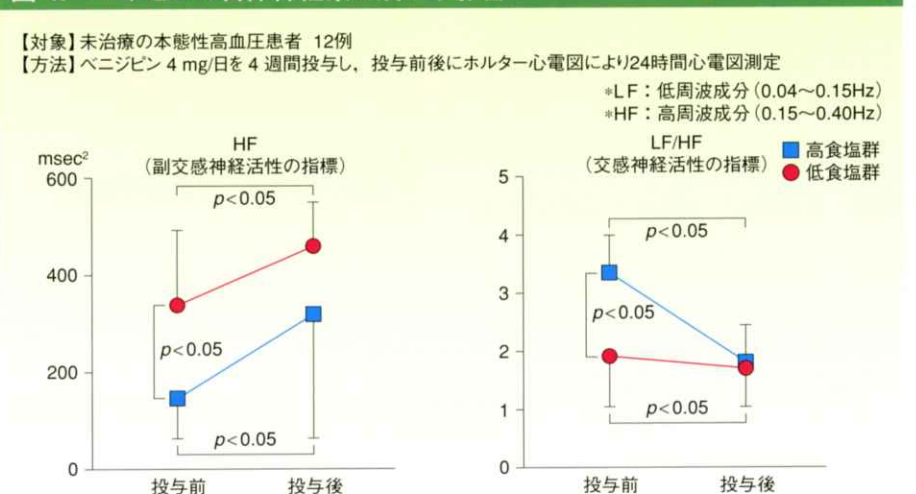
本日は、貴重なご意見をいただき、大変ありがとうございました。

図3. ベニジピン 4 mg/日投与による腎血行動態の変化



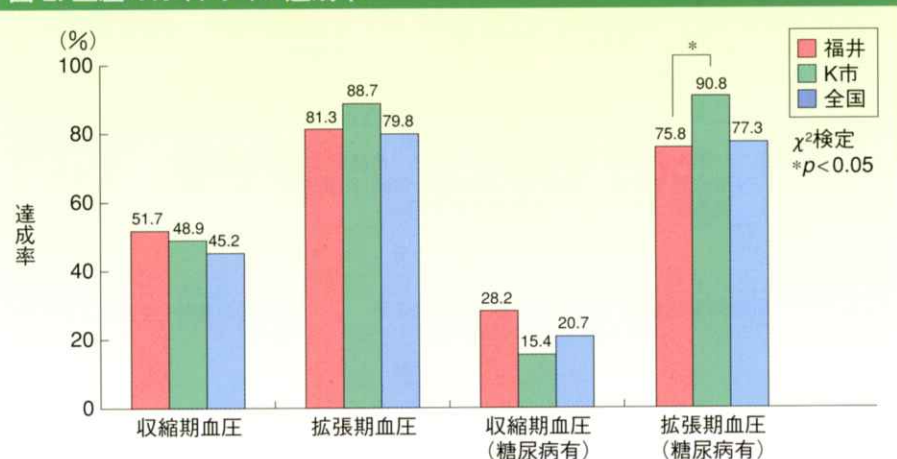
(Morikawa T, et al: Hypertens Res 25: 571-576, 2002より改変)

図4. ベニジピンの自律神経系に及ぼす影響



(Arzneim-Forsch/Drug Res 2003; 53: 314-320)

図2. 血圧のガイドライン達成率



(福井HCN研究会より)

69~70ページは協和発酵工業株式会社の提供です

高血圧症・狭心症治療薬(持続性Ca拮抗薬)  
 劇薬/指定医薬品/処方せん医薬品\* (薬価基準収載)

**コニール錠 2・4・8**  
 Coniel Tablets 塩酸ベニジピン製剤2mg・4mg・8mg錠

\*「効能・効果」「用法・用量」「使用上の注意事項」は製品添付文書をご参照ください。

製造販売元 (資料請求先)  
**協和発酵工業株式会社**  
 KYOWA 東京都千代田区大手町1-6-1  
 http://iyaku.kyowa.co.jp/ 05.04

\*注意-医師等の処方せんにより使用すること