

## 糖尿病を合併した高血圧患者における降圧薬の選択 —当施設における過去13年間の降圧薬処方の変移からみた考察—

東京女子医科大学医学部内科学（第三）（主任：岩本安彦教授）

イシイ アキコ ババゾン テツヤ ムギシマ ミチノ ヨシダ ナオシ  
石井 晶子・馬場園哲也・麦島 通乃・吉田 直史  
トウヤ キワコ ニユムラ イズミ ハヤシ トシヒデ ボウチリョウタロウ  
東谷紀和子・入村 泉・林 俊秀・坊内良太郎  
ハナイ コウ タナカ ノブエ イワモト ヤスヒコ  
花井 豪・田中 伸枝・岩本 安彦

（受理 平成22年12月28日）

### Antihypertensive Drugs for Diabetic Hypertensive Patients: Trends in Antihypertensive Drug Prescription Over 13 Years at a Single Center

Akiko ISHII, Tetsuya BABAZONO, Michino MUGISHIMA, Naoshi YOSHIDA,  
Kiwako TOYA, Izumi NYUMURA, Toshihide HAYASHI, Ryotaro BOUCHI,  
Ko HANAI, Nobue TANAKA and Yasuhiko IWAMOTO

Department of Medicine III, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

Intensive control of blood pressure and blood glucose has been repeatedly shown to reduce the risk of diabetic complications. Several guidelines recommend angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin-receptor blockers (ARBs) as the first line therapy for diabetic patients with hypertension.

To analyze recent trends in antihypertensive therapy in diabetic patients, we reviewed the antihypertensive drugs prescribed to diabetic patients who visited the Diabetes Center, Tokyo Women's Medical University Hospital between 1997 and 2009. Antihypertensive drugs were classified into the following 6 classes: calcium-channel blockers (CCBs), ACE inhibitors, ARBs, diuretics,  $\alpha$ - and  $\beta$ -blockers, and others.

CCBs was initially the most frequently prescribed drug, but its prescription rate decreased after 2002. ACE inhibitor prescribing rates tended to increase until 2001, after which it decreased. Ever since the first ARB, losartan, became commercially available in Japan, ARB prescription rates have been increasing. Among the drugs prescribed in 2009, ARBs account for 41.1%, CCBs for 31.6%, and ACE inhibitors for 11.1%. The prescription rates of other classes of drugs have remained stable over the last 13 years.

Recent evidence suggests that the renoprotective effects of ARBs may be associated with their high prescription in diabetic patients. The less frequent prescription of ACE inhibitors may be due to their side effects, which include dry cough.

**Key Words:** hypertension, diabetes, angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin-receptor blocker

### 緒 言

糖尿病患者が高血圧を合併する頻度が高いことはよく知られている<sup>1)</sup>。高血圧は、脳卒中や冠動脈疾患などの糖尿病性大血管障害のみならず、腎症や網膜症など細小血管障害に対しても、重大な危険因子である<sup>2)</sup>。このため日常の糖尿病診療においては、血糖

のコントロールとともに、血圧の厳格な管理が重要となる。

従来カルシウム拮抗薬（Ca拮抗薬）が高血圧の中心的薬剤として広く使用されてきた。近年では、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬およびアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）の臓器保護作用

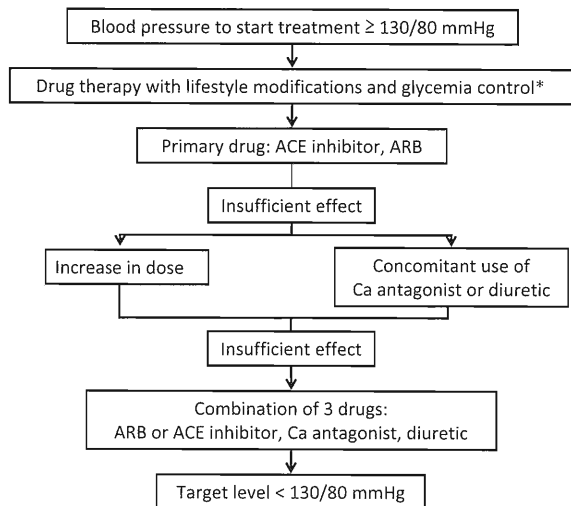


Fig. 1 Treatment plan for hypertension complicated by diabetes mellitus

\*If the blood pressure is 130-139/80-89 mmHg, and the target of blood pressure control is expected to be achieved through lifestyle modifications, blood pressure control by such modifications may be attempted over a period not exceeding 3 months.

が注目されており、これらレニン・アンジオテンシン系 (RA 系) は、高血圧合併糖尿病患者に対する降圧薬の第一選択薬として、内外のガイドラインで広く推奨されている<sup>34)</sup>。

本稿では、当科に通院中の糖尿病患者における、降圧薬処方の方次的な推移について検討した上で、高血圧を合併した糖尿病患者に対する降圧薬の選択に関する考察を試みた。

#### 日本高血圧学会ガイドラインによる糖尿病を合併した高血圧の治療

2009年1月に日本高血圧学会から、高血圧治療ガイドライン2004年版 (JSH2004) の改訂版 (JSH2009)<sup>3)</sup> が出版された。まず糖尿病合併高血圧における降圧目標は、JSH2004の段階で既に130/80mmHg未満とされており、JSH2009でも変更はなかった。薬物療法の選択に関しては、各降圧薬の糖・脂質代謝への影響を考慮することと、臓器保護に関する最近のエビデンスに基づいた選択の重要性が強調された。

各降圧薬のうち、利尿薬とβ遮断薬が耐糖能障害を引き起こすことは古くから知られており<sup>56)</sup>、一方ACE阻害薬とARBがインスリン抵抗性を改善し、糖尿病の新規発症を抑制することが最近の多数の大規模試験で明らかにされている<sup>7)~9)</sup>。さらに、近年の内外の報告で、RA系抑制薬の腎症進展抑制が注目されている。そのため、JSH2004の段階では、ACE

阻害薬、ARB、および長時間作用型ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬が糖尿病患者における第一選択薬として並列されたが、今回の改定ではRA系抑制薬のみが第一選択薬とされ、降圧が不十分な場合の第二選択薬としてCa拮抗薬と少量のサイアザイド系利尿薬を併用、さらに降圧を要する場合は3剤を併用することとされた (Fig. 1)<sup>10)</sup>。

#### 当科における糖尿病患者に対する降圧薬処方の変遷

1997~2009年の13年間における、東京女子医科大学糖尿病センター糖尿病・代謝内科外来における、各月ごとの降圧薬処方患者数の推移を検討した。降圧薬のクラスはCa拮抗薬、ACE阻害薬、ARB、α・β遮断薬、利尿薬、およびその他の6群に分類した。

Fig. 2に示すように、従来Ca拮抗薬が処方降圧薬のなかで第1位を占めていたが、2002年以降は減少傾向となった。ただし以後も月間約1,500名程度の処方が持続した。ACE阻害薬は、2000年まで増加傾向であったが、2001年以降減少した。1998年にわが国で初のARBであるロサルタンが発売され、その後現在の6剤に至るARBの発売が相次ぎ、同じRA系抑制薬のACE阻害薬と鏡像を示すようにARB処方数が増加した。2006年以降はCa拮抗薬に替わって第1位となった。なお、利尿薬やα・β遮断薬は、全期間を通して処方数の明らかな増減はなかった。

1997年 (対象46,590名) と2009年 (対象57,249名) の降圧薬の処方状況を比較すると (Fig. 3)、1997年ではCa拮抗薬が50.5%と約半数の患者に処方され、ついでACE阻害薬が29.6%を占めていた。対して2009年には、第1位のARBが41.1%まで増加、Ca拮抗薬は31.6%と第2位であったが、ACE阻害薬は11.1%まで減少した。

#### 糖尿病患者に対する各降圧薬の選択に関する考察

##### 1) ACE阻害薬およびARB

上述したように、糖・脂質代謝に対する影響や臓器保護の観点から、JSH2009のみならず海外のガイドラインにおいても、糖尿病を合併した高血圧に対して、ACE阻害薬およびARBが第一選択薬とされている。ACE阻害薬は日本では1983年にカプトプリルが初めて発売されたが、当初から、空咳の副作用が問題であった。1985年にわが国のTaguma<sup>11)</sup>らが糖尿病性腎症患者における蛋白尿減少効果を初めて報告し、その後もACE阻害薬の糖尿病患者における腎保護効果を明らかにした報告<sup>12)13)</sup>が相次いだことが、当施設で徐々にACE阻害薬の処方頻度が

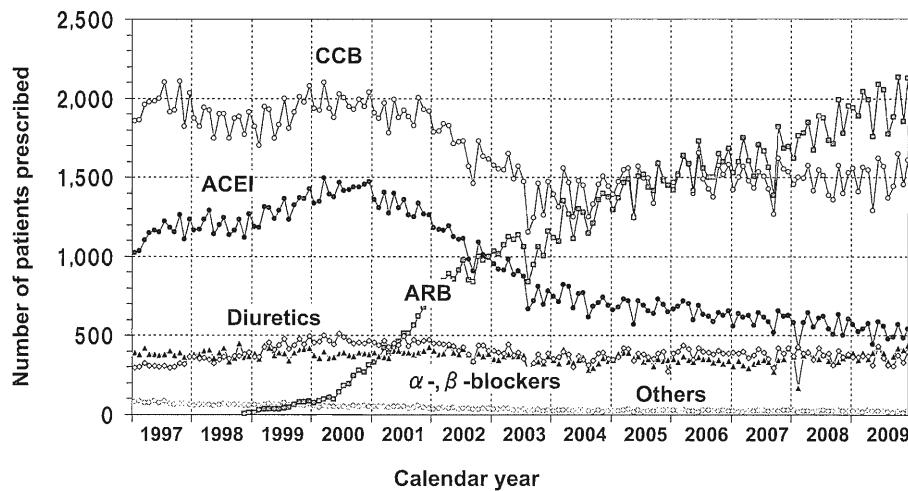


Fig. 2 Trends in the numbers of antihypertensive drugs prescribed to diabetic patients who visited the Diabetes Center, Tokyo Women's Medical University Hospital during the periods between 1997 and 2009

CCB, calcium-channel blocker; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin-receptor blocker.

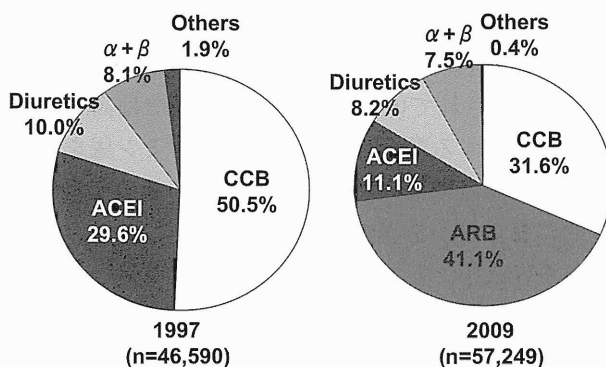


Fig. 3 Comparison of numbers of antihypertensive drugs prescribed to diabetic patients who visited the Diabetes Center, Tokyo Women's Medical University Hospital during the periods between 1997 and 2009

CCB, calcium-channel blocker; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin-receptor blocker.

増加した理由と考えられた。

一方1998年に初のARBであるロサルタンの登場以降、ARB処方数が増加し、逆にACE阻害薬の処方数は徐々に減少した。2001年以降、糖尿病性腎症を合併した患者におけるARBの有用性を示した報告[IDNT<sup>14</sup>、RENAAL<sup>15</sup>、IRMA2<sup>16</sup>、MARVAL<sup>17</sup>、INNOVATION<sup>18</sup>、SMART<sup>19</sup>]が相次いだことや、ACE阻害薬のような咳の副作用がないことに加え、ACE阻害薬に比較し降圧効果が高いことなどから、糖尿病患者に対して、よりARBが処方されたもの

と考えられる。

ただし糖尿病患者におけるARBの優位性は、腎症を合併した患者に限られていることも事実である。ロサルタンやカンデサルタンの糖尿病患者における微量アルブミン尿発症抑制効果を検討したRAS試験<sup>20</sup>およびDIRECT<sup>21</sup>では、ARBの効果は明らかでなかった。なおACE阻害薬では、トランドラプリルによる腎症発症抑制効果が認められている[BENEDICT<sup>22</sup>]。

RA系抑制薬の心保護については、心筋梗塞後および心不全の患者でRA系抑制薬、β遮断薬、アルドステロン拮抗薬あるいは利尿剤の使用が推奨されているが、狭心症においてはβ遮断薬、Ca拮抗薬が良い適応<sup>3</sup>とされている。Ku wajima<sup>23</sup>はARBの心保護作用について、最近報告された多くの大規模研究の結果を検討している。わが国のJIKEI-HEART<sup>24</sup>およびKYOTO-HEART<sup>25</sup>ではARBの優位性が報告されているが、海外の多数の報告ではこの効果は明らかではない。この差異についてエンドポイントの違いを指摘し、今後は心筋梗塞や心血管死亡などをハードエンドにして検討すべきではないかと述べている。

## 2) Ca拮抗薬

Ca拮抗薬は降圧効果が高く、また糖・脂質、さらには電解質代謝に対する悪影響がないことから糖尿病患者において使用しやすく、RA系抑制薬登場後の現在においても広く用いられている。加えてN

型および T 型 Ca チャネル拮抗作用をもつシルニジピンは、わが国における多施設試験で慢性腎臓病患者における蛋白尿減少効果が報告されている (CARTER)<sup>26)</sup>。さらに糖尿病性早期腎症患者を対象に、アムロジピンとシルニジピンの微量アルブミン尿減少効果を比較する SAKURA Study<sup>27)</sup>が現在わが国で行われている。

### 3) 利尿薬

降圧薬としての利尿薬は、サイアザイド系利尿薬が主に用いられているが、低カリウム血症や糖・脂質代謝異常、高尿酸血症などの副作用があることが古くから知られており、以前より糖尿病患者に対する使用は限定的であった。しかし 2002 年に発表された ALLHAT<sup>9)</sup>の結果で、心血管イベント予防に対し、サイアザイド系利尿薬であるクロルタリドンが Ca 拮抗薬および ACE 阻害薬と同等以上の効果が報告されて以降、再評価されている。最近では少量の使用とすることにより副作用の出現を最小にし、高用量と同等の降圧効果が得られるとの報告<sup>28)</sup>や、2 型糖尿病における RA 系抑制薬と利尿薬による大血管・細小血管イベント抑制効果が報告されている (ADVANCE)<sup>29)</sup>。ただし少量のサイアザイド系利尿薬が糖代謝におよぼす影響に関してはいまだ十分な検討は行われておらず、今後の課題である。

### 4) $\beta$ , $\alpha$ 遮断薬

$\beta$  遮断薬は以前から、糖尿病患者ではインスリン感受性を低下させる、低血糖症状をマスクする、脂質代謝へ悪影響を及ぼす、さらには末梢血管抵抗を上昇させる、などの不利な面が指摘されている。しかし、一部の末梢血管抵抗を減弱させる  $\beta$  遮断薬は、インスリン抵抗性をむしろ改善し、脂質代謝への影響もないとされており、糖尿病患者での使用に支障はないと考えられる。

$\alpha$  遮断薬には糖・脂質代謝改善作用が報告されているが、臓器保護のエビデンスはなく<sup>9)</sup>、起立性低血圧の副作用があり、糖尿病患者では自律神経障害による起立性低血圧を認めることも多いため、糖尿病での使用頻度は低い。

### 5) 配合薬

近年わが国においても配合薬の市販が可能となり、2006 年におけるロサルタンとヒドロクロルチアジドの配合薬であるプレミネント<sup>®</sup>以降、ARB とサイアザイド利尿薬あるいは ARB と Ca 拮抗薬の配合薬が相次いで発売されている。糖尿病患者では、単一の降圧薬のみで目標とする降圧を達成すること

が困難であり、服用アドヒアランスの点でも、配合薬に対する期待が高い。GUARD<sup>30)</sup>試験では、蛋白尿を認める高血圧合併 2 型糖尿病患者に対して、ACE 阻害薬とサイアザイド系利尿薬、および ACE 阻害薬と Ca 拮抗薬の併用治療を比較している。この結果、両群ともに血圧は有意に低下し、アルブミン尿の減少効果はサイアザイド系利尿薬との組合せの方が優位であった。一方 ACCOMPLISH 試験<sup>31)</sup>では、同じ組合せで心血管イベント抑制効果を比較した結果、ACE 阻害薬と Ca 拮抗薬の併用により心血管イベントが有意に抑制されている。今後、糖尿病患者においても配合薬の使用が増加すると考えられる。

### 6) その他

アルドステロン受容体拮抗薬としては、スピロラクトンが古くから使用されているが、最近アルドステロン受容体に対する選択性の高いエプレレノンが開発された。エプレレノンはスピロラクトンでみられる女性化乳房、月経痛などの副作用も少なく、降圧効果のみならず心血管系の臓器保護効果があり、急性心筋梗塞に伴う重症心不全の予後を改善した報告<sup>32)</sup>がされている。ただしわが国では高カリウム血症に対する懸念から、微量アルブミン尿を伴った糖尿病患者では禁忌とされており、その使用は限定的にならざるを得ない。

さらに近年、レニン阻害薬であるアリスキレンが開発された。糖尿病患者では、すでに ARB のロサルタン投与中の糖尿病性腎症患者において、尿蛋白減少効果が認められている<sup>33)</sup>。ただし糖尿病高血圧患者におけるアリスキレンの位置づけに関しては、今後の課題である。

## 結 論

糖尿病患者における高血圧治療に際しては、個々の患者の腎症や大血管障害などの合併症、各クラスの降圧薬の臓器保護効果に関するエビデンス、さらには糖・脂質代謝などに対する影響などを考慮した上で、降圧薬を選択する必要がある。

## 謝 辞

本稿を終えるにあたり、当科外来および入院患者における処方情報の提供をいただいた当院医療情報課の方々に深謝します。

## 文 献

- 1) 石井晶子, 大竹瑞保, 馬場園哲也: 糖尿病性腎症の早期管理の重要性とその実際. Med Pract 18: 1647-1651, 2001

- 2) **UK Prospective Diabetes Study Group**: Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* **317**: 713–720, 1998
- 3) **日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会**: 「高血圧治療ガイドライン 2009」, pp60–62, ライフサイエンス出版, 東京 (2009)
- 4) **Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al**: 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* **25**: 1105–1187, 2007
- 5) **Bengtsson C, Blohme G, Lapidus L et al**: Do anti-hypertensive drugs precipitate diabetes? *BMJ* **289**: 1495–1497, 1984
- 6) **Gress TW, Nieto FJ, Shahar E et al**: Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* **342**: 905–912, 2000
- 7) **Ogihara T, Nakao K, Fukui T et al**: Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks: candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial. *Hypertension* **51**: 393–398, 2008
- 8) **Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al**: Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet* **363**: 2022–2031, 2004
- 9) **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* **288**: 2981–2997, 2002
- 10) **Ogihara T, Kikuchi K, Matsuoka H et al**: Chapter 7. Hypertension complicated by other diseases. *Hypertens Res* **32**: 51–56, 2009
- 11) **Taguma Y, Kitamoto Y, Futaki G et al**: Effect of captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetics. *N Engl J Med* **316**: 1617–1620, 1985
- 12) **Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP et al**: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* **329**: 1456–1462, 1993
- 13) **Katayama S, Kikkawa R, Isogai 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* **55**: 113–121, 2002
- 14) **Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al**: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* **345**: 851–860, 2001
- 15) **Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al**: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* **345**: 861–869, 2001
- 16) **Parving HH, Lehnert H, Bronchner-Mortensen J et al**: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* **345**: 870–878, 2001
- 17) **Viberti G, Wheeldon NM**: Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* **106**: 672–678, 2002
- 18) **Makino H, Haneda M, Babazono T et al**: Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **30**: 1577–1578, 2007
- 19) **Uzu T, Sawaguchi M, Maegawa H et al**: Reduction of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes: the Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART). *Diabetes Care* **30**: 1581–1583, 2007
- 20) **Mauer M, Zinman B, Gardiner R et al**: Renal and retinal effects of Enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* **361**: 40–51, 2009
- 21) **Bilous R, Chaturvedi N, Sjolie AK et al**: Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials. *Ann Intern Med* **151**: 11–20, 2009
- 22) **Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP et al**: Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **351**: 1941–1951, 2004
- 23) **Kuwajima I**: Magic ARB, or magic trial? *Hypertens Res* **33**: 414–415, 2010
- 24) **Mochizuki S, Dahlof B, Simizu M et al**: Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomized, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* **369**: 1431–1439, 2007
- 25) **Sawada T, Yamada H, Dahlof B et al**: Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study. *Eur Heart J* **30**: 2461–2469, 2009
- 26) **Fujita T, Ando K, Nishimura H et al**: Antiproteinuric effect of the calcium channel blocker cilnidipine added to renin-angiotensin inhibition in hypertensive patients with chronic renal disease. *Kidney Int* **72**: 1543–1549, 2007
- 27) **Matsuoka H, Ando K, Ueshima K et al**: Design and Rationale of the Study of Assessment for Kidney function by Urinary microalbumin in RAndomized (SAKURA) Trial. Comparison of the Antialbuminuric Effects between L-/N-type and L-type Calcium Channel Blocker in Hypertensive Patients with Diabetes and Microalbuminuria. *Clin Exp Hypertens* (in press)
- 28) **Law MR, Wald NJ, Morris JK et al**: Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* **326**: 1427, 2003
- 29) **ADVANCE Collaborative Group**: Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. *Lancet*

- 370**: 829–840, 2007
- 30) **Bakris GL, Toto RD, McCullough PA et al**: Effects of different ACE inhibitor combinations on albuminuria: results of the GUARD study. *Kidney Int* **73**: 1303–1309, 2008
- 31) **Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al**: Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* **359**: 2417–2428, 2008
- 32) **Pitt B, Remme W, Zannad F et al**: Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* **348**: 1309–1321, 2003
- 33) **Parving HH, Persson F, Lewis JB et al**: Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* **358**: 2433–2446, 2008
-