

## 糖尿病に併存した高血圧症の降圧目標値

糖尿病患者における高血圧の合併率は、非糖尿病患者に比べ約2倍高く、高血圧患者における糖尿病の合併率は2～3倍高い<sup>9)</sup>。糖尿病患者においては、高血圧が合併したときの心血管イベントが多く、血圧管理が重要な問題点となっている。日本高血圧学会の『高血圧治療ガイドライン2019(JSH2019)』では、糖尿病患者においては、診察室血圧130/80 mmHg以上で治療を開始することが推奨されている<sup>6)</sup>。

降圧目標値は、診察室血圧で130/80 mmHg未満、早朝家庭血圧で125/75 mmHg未満と設定されている<sup>6)</sup>。高血圧の研究は、脳卒中や冠動脈疾患の心血管イベントをエンドポイントとしたものが多く、心不全をエンドポイントとした研究が少ないため、明らかなエビデンスが少ない。しかし、心不全発症のメカニズムから考慮すると、降圧目標値は厳格であるほうのメリットが大きい。高血圧の研究であるSPRINT研究において、糖尿病患者を含む集団では、SBPが120 mmHg未満を降圧目標値とした群では、140 mmHg未満を降圧目標値とした群に比べ25%の心不全発症予防効果を示した<sup>10)</sup>。治療効果は、糖尿病の有無に影響を受けず、またエントリー時の年齢、性別、心血管病との間に有意な相関はなく、糖尿病を含む集団では、厳格な降圧(<120/80 mmHg)は心不全発症予防に有効であると考えられた。また、糖尿病の研究であるACCORD研究のサブ解析で、標準血糖コントロール群でSPRINT研究のエントリー基準の心血管因子をもつ対象者を、強化血圧管理群と標準血圧管理群に分けて評価したものが<sup>11)</sup>。それによると、前者ではSBPが平均120 mmHg、後者では134 mmHgであったが、強化血圧管理群において、心血管死+非致死性心筋梗塞+非致死性脳卒中+すべての血行再建術+心不全の発生率が有意に減少した(HR 0.79, 95% CI 0.65-0.96, p = 0.02)。この

ように、糖尿病合併高血圧患者においては、血圧は厳格に低い(<120/80 mmHg)ほうが心不全の予防においては望ましいと考えられる。

しかし、糖尿病において、心不全と同等以上に重要な虚血性心疾患においては、少し事情が異なる。冠動脈を合併した高血圧患者を対象としたINVEST研究の糖尿病コホート解析では、管理不良群(SBP>140 mmHg)、標準管理群(130～140 mmHg)、厳格管理群(<130 mmHg)に分けて解析を行っている<sup>12)</sup>。心血管イベントからみると、標準管理群では管理不良群よりイベントが少なく、厳格管理群とは有意差がなかった。さらに、全死亡からみると、厳格管理群のほうが標準管理群よりむしろ死亡が多かった。このように、冠動脈疾患を持っている患者においては、臓器灌流低下の危険性があるため、下げすぎるのも問題となる。上記のACCORD研究においても、治療関連有害事象の観点からみると、強化血圧管理群のほうが標準血圧管理群に比し有害事象は多かった(4.1% vs. 2.1%, p = 0.003)<sup>11)</sup>。心不全患者の約30%は虚血性心疾患であり、高血圧や糖尿病は冠動脈危険因子であるから、過降圧は問題となるかもしれない<sup>3,6)</sup>。とくに、冠血流量は冠動脈拡張期に維持されることより、DBPは冠循環に大きく寄与しているため、DBPが下がりすぎると心筋虚血が誘発されることが危惧されてきた(Jカーブ現象)。Syst-Eur<sup>13)</sup>やCLARIFY<sup>14)</sup>では、DBP<70 mmHg、INVEST<sup>12)</sup>やARICで<60 mmHg<sup>15)</sup>、SPRINTで<55 mmHg未満<sup>16)</sup>において冠動脈の虚血性イベントが増えるJカーブ現象を認める。しかし、これらのデータはRCTの後付け解析やサブ解析で、前向き研究ではない。前向きRCTであるHOT研究ではJカーブ現象は認められていない<sup>17)</sup>。Jカーブ現象は、DBP低下による冠循環低下ではなく、併存疾患による動脈硬化のためにもともとDBPが低いことが問題ではないか、あるいは降圧薬により過剰に血圧が下がりやすいリスクの高い症例が含まれているのではないかと、ということが指摘されている。すなわち、極端にDBPが低いということは、冠動脈の虚

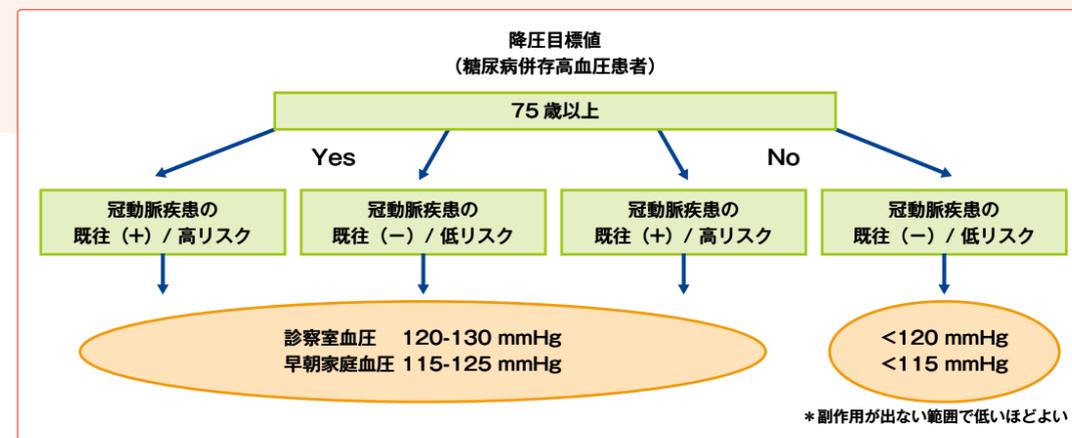


図4 糖尿病併存高血圧患者の収縮期血圧の降圧目標値(筆者作成)

血性イベントのリスクマーカーにはなるが、直接の因果関係を有するものではないという見解が示される。そこで、『JSH2019』には、冠動脈疾患合併高血圧患者においては、降圧目標値を診察室SBP 130 mmHg未満を目指すことを優先し、診察室DBP 80 mmHg未満を避ける必要はないと明記されている<sup>6)</sup>。

以上のことより、高血圧併存糖尿病患者の心不全発症予防のための降圧目標としては、①どの年齢においても、診察室血圧で130/80 mmHg未満、早朝家庭血圧125/75 mmHg未満を目標とする、②75歳未満かつ冠動脈疾患の既往があるもしくはリスクの低い患者においては、ふらつきや腎機能低下などの副作用がなければ、診察室SBP 120 mmHg未満を目標とする、③75歳以上あるいは冠動脈疾患の既往があるもしくはリスクの高い患者においては過降圧に留意し、診察室SBP 120～130 mmHgを目標とするという考え方がよいのではないかと考える(図4)。

## 心不全発症予防を目指した糖尿病に併存した高血圧に対する治療

減塩、減量や運動療法などの非薬物療法により、血圧の低下が期待できるが、多くの場合薬物療法を早期に開始し、降圧目標値を目指すことが重要である。心不全のない糖尿病併存高血圧患者の薬物療法においては、第一選択薬とし

て推奨されているACE阻害薬、ARB、カルシウム拮抗薬(CCB)、サイアザイド系利尿薬のいずれを選択するかということより、いかに降圧目標値に達するかということを原則的に優先する<sup>6)</sup>。RAS抑制薬とその他の降圧薬を比較するメタ解析において、心血管イベント発症に対して、RAS系抑制薬のほうがよい傾向にはあるも、ほぼ同等の降圧効果で有意差は示されなかった(図5)<sup>18)</sup>。心不全の予防という観点からみても、同様にまず適切な降圧が優先される。しかし、心不全の発症ということを考えると、心不全の治療薬であり、左室の歪み(リモデリング)や心肥大を抑制するRAS系抑制薬が、同等の降圧であれば望ましい<sup>7)</sup>。第一選択薬のそれぞれの薬剤および心不全の治療薬でもあるβ遮断薬について言及する(図6)。

### ACE阻害薬/ARB

ACE阻害薬やARBは、アンジオテンシンIIの心肥大、線維化、リモデリング誘発作用を抑制するため、心不全の進展予防に有効である<sup>1,7)</sup>。心不全分類ステージAにも、理論的には有効であるが、心不全を独立したエンドポイントとした研究が少なく、上述したように心血管病としてのメタ解析では有意差はつかなかった。

心不全になると腎障害が生じる、あるいは腎障害が生じると心不全をきたすという心腎連関が、心不全における重要な問題の1つである。糖尿病は、糖尿病性腎症を生じることより、心不全を発症させるリスクを持っている<sup>1,6)</sup>。その観点からは、RAS系抑制薬は微量アルブミン尿以上