

度など、いくつかの問題はあったものの、それまでは有効な治療法がなかった1型糖尿病患者の大きな福音となった。しかしながら、インスリン療法によって生命を脅かす代謝異常が改善されても、長期にわたる厳格な血糖管理が達成できなければ、糖尿病特有の合併症発症が阻止できないことも明らかになった。近年、さまざまな技術の発

展に伴って、インスリン製剤や注射器具の改善がなされている。現在入手可能な多様なインスリン製剤を病態に応じて適切に選択することで血糖値を良好にコントロールすることが可能であり、是非それらのインスリン製剤を有効活用してほしい。そのことが糖尿病患者の合併症発症・進展抑制に通ずるからである。

#### 4 新しい降圧薬の使い方

竹田 徹朗

新潟大学医歯学総合病院 第二内科（腎・高血圧・糖尿病内科）  
（現 獨協医科大学越谷病院 腎臓内科）

#### New Strategy for Anti - hypertensive Treatment for Diabetic Patients

Tetsuro TAKEDA

*Department of Internal Medicine II, Niigata University Hospital*

#### Abstract

Hypertension and diabetes mellitus are closely associated diseases which are both strongly related to the risk of cardiovascular disease. Major guidelines suggested that the goal blood pressure in patients with diabetes mellitus is less than 130/80 mmHg. An ACE inhibitor or Angiotensin II receptor blocker (ARB) is clearly preferred as initial therapy in any hypertensive diabetic patient in an attempt to slow renal disease progression. Monotherapy can attain goal blood pressure in some patients with diabetes and hypertension. This is most likely to occur in those with blood pressures that are only modestly above goal. However, combination therapy is eventually required in most patients. There is still some controversy about whether calcium channel blocker or low-dose hydrochlorothiazide provide better protection against cardiovascular events when both are used in combination with an ACE inhibitor or ARB. Other antihypertensive drugs can be added if the blood pressure goal is still not achieved. Aliskiren is the first member of the new class of orally active direct renin inhibitors which may also be a promising renoprotective strategy in patients with concomitant hypertension and diabetes mellitus.

**Key words:** Renin - Angiotensin - Aldosterone System, Direct Renin Inhibitor, Selective Aldosterone Blocker, Target blood pressure

Reprint requests to: Tetsuro TAKEDA  
Department of Nephrology  
Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital  
2-1-50 Minami-Koshigaya, Koshigaya,  
Saitama 343-8555 Japan

別刷請求先：〒343-8555 埼玉県越谷市南越谷2-1-50  
獨協医科大学越谷病院腎臓内科 竹田 徹朗

## 要 旨

高血圧と糖尿病の治療ゴールはともに心血管病 (Cardiovascular disease, CVD) の回避と抑制である。ともにインスリン抵抗性が病因となることが多く、互いに併存する率も高い。糖尿病に伴う CVD は重篤・難治であるため、一次予防が重要である。大規模疫学研究の結果により血圧管理目標は、高血圧単独よりも厳格となっており、日本高血圧学会ガイドラインである JSH2009 では目標血圧は 130/80 mmHg である。糖尿病合併高血圧での降圧薬の第一選択はアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬またはアンジオテンシン II 受容体ブロッカー (ARB) である。治療抵抗例も多く、厳格な降圧目標達成には多剤併用が現実的である。その際の第二選択薬としてカルシウム拮抗薬か利尿薬のどちらが有用かは研究途上である。最近になってレニン・アンジオテンシン (RAS) 系阻害薬に新しい作用機序の直接的レニン阻害薬が臨床応用されるようになり、今後その有用性が検討されよう。

キーワード：レニン・アンジオテンシン・アルドステロンシステム、直接的レニン阻害薬、降圧目標値

## はじめに

高血圧と 2 型糖尿病はともにインスリン抵抗性を基盤とした病態であり、従って互いに併存する率が高い。最終的な治療目標は、ともに心血管病 (Cardiovascular disease, CVD) の回避と抑制であるが、糖尿病性腎症を合併した場合は、蛋白尿減少と腎機能保護も重要な課題である。

### 合併症低減効果持続のためには良好な血圧コントロールの継続が必要

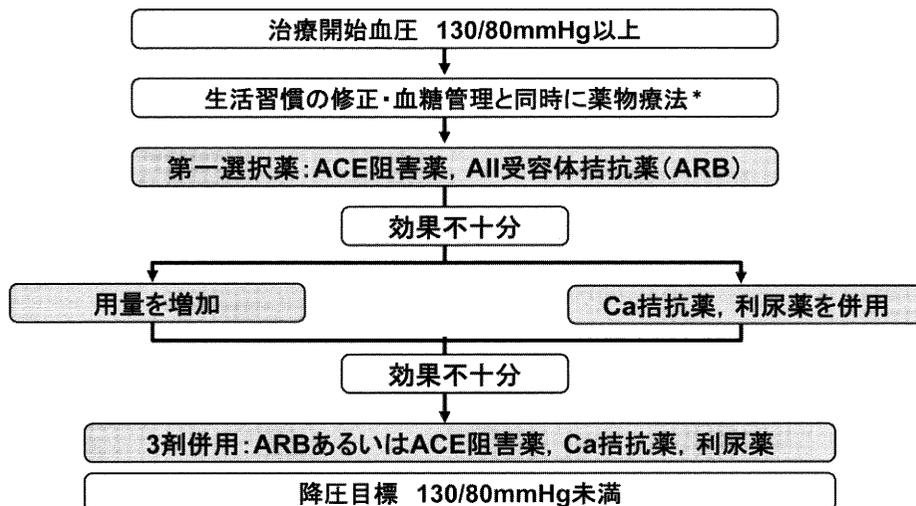
UKPDS 研究では、2 型糖尿病患者における血圧コントロールをより低めにコントロールすると (収縮期血圧 10mmHg 低下) 細小血管合併症が約 30% の減少を認めた<sup>1)</sup>。しかし、最近明らかにされた UKPDS の試験後 10 年間の観察研究では、試験期間中厳格に降圧されていた群でも、試験終了後に 2 群間の血圧差が消失すると、試験中において厳格降圧群で得られていた細小血管合併症も大血管合併症も低減効果が消失していた<sup>2)</sup>。この結果からわかることは 2 型糖尿病合併高血圧患者の早期の血圧コントロールは、合併症のリスクを減少させるが、合併症低減効果を継続させるには、良好な血圧コントロールを継続しなければならない

ということである。同じ UKPDS の試験後観察研究で、試験中の血糖コントロール不良群は、試験終了後血糖コントロールが改善しても合併症低減効果は限定的であるといった、いわゆる遺産効果 (legacy effect) が血糖コントロールに存在するのと極めて対照的である。

### より低い降圧目標値

図 1 に JSH2009 による糖尿病合併高血圧の治療計画の概略を示す。大規模疫学研究の結果<sup>3,4)</sup>、糖尿病を合併する高血圧の治療計画血圧管理目標は、高血圧単独よりも厳格 (130/80 mmHg) とされている。糖尿病に伴う CVD は重篤・難治であるため、一次予防が極めて重要である。第一選択薬は ACE 阻害薬、ARB が勧められる。一方、第二選択薬としてカルシウム拮抗薬か利尿薬のどちらが有用かは研究途上である。しかしながら厳格な降圧目標達成には多剤併用が現実的である。また、最近では家庭血圧を重視しており、5 mmHg 低い降圧目標 (125/75mmHg) となっている。なぜ、他の疾患以上に厳格な降圧が必要なのか？現在の時点で考えられていることは、①糖尿病状態になると糸球体輸入細動脈における自動調節能の破綻があり、糸球体内係蹄に全身血圧が直接伝播する。

## 糖尿病を合併する高血圧の治療計画



\* 血圧が130-139/80-89mmHgで生活習慣の修正で降圧目標が見込める場合は、3か月を超えない範囲で生活習慣の修正により降圧を図る。

図1

②その結果、通常 50mmHg 程度にコントロールされている糸球体内圧が全身血圧依存的に上昇し、糸球体障害がより進行することである。RAS系阻害薬は輸出細動脈を拡張させる作用があり、糖尿病による糸球体内圧上昇を改善させるという目的に適っているわけであるが、現実には利尿薬を含む3剤で目標血圧に達しない場合も多い。この場合、1日1回投与を2回に増量したり、 $\alpha\beta$ 遮断薬、抗アルドステロン薬、 $\alpha$ 遮断薬、中枢性交感神経抑制薬の追加が検討される。

### 新しいRAS系阻害薬

最後の新しいメカニズムの降圧薬といわれている直接的レニン阻害薬が臨床応用されることになった。他のRAS系抑制薬はフィードバック機構により、レニン活性は上昇し、これがアルドステロン・ブレイクスルーを起こしたり、組織中のア

ンジテンシンⅡを上昇させてしまうことにつながる。この直接的レニン阻害薬アリスキレンは、レニンと競合的に結合することで、レニンとアンジオテンシノーゲンの相互作用を阻害する。つまりRAS系を元から遮断するという意味で画期的である。また、最近の知見では、不活性型であると考えられていたプロレニンは、(プロ)レニン受容体に結合すると、組織上でレニン活性を発揮することが明らかにされている。そもそも糖尿病では総レニン(プロレニン+レニン)は高値であるがレニン活性が低い。しかし、RAS系抑制薬が糖尿病による臓器障害に極めて有効であるのは、糖尿病状態ではプロレニン受容体が多く発現し、プロレニンが組織上でレニン活性を示しているからに他ならない。DRIはこの組織上のプロレニンも阻害するため、さらなる臓器保護が期待されている。実際に糖尿病性腎症においてARBであるロサルタンにDRIアリスキレンを追加投与すると、

血圧非依存的にさらに20%の尿蛋白減少効果が認められている<sup>5)</sup>。

### アルドステロンブレイクスルー

アルドステロンはRAS系の最下流に存在し、主に水・Na<sup>+</sup>の再吸収に関係するホルモンと考えられてきた。しかし、最近、アルドステロンは血圧の上昇に加えて心臓、血管、腎臓、脳などに対して障害を直接引き起こすことが明らかにされている。前述の通り、ACE阻害薬、ARBはRAS系をフィードバックさせ、最下流のアルドステロンを充分には抑制できないというアルドステロン・ブレイクスルーを認めることがあり、高血圧や臓器障害の抑制においてアルドステロンを直接ブロックすることが重要と考えられている。2型糖尿病のアルドステロンブレイクスルー例において抗アルドステロン薬スピロノラクトンによるアルブミン尿の改善を認めている<sup>6)</sup>。スピロノラクトンはアルドステロン受容体に対して非選択的であり、女性化乳房を含め種々の副作用を生じやすかったが、最近では選択的抗アルドステロン薬エプレレノンが臨床応用されるようになった。しかし、糖尿病性腎症例では高カリウム血症が目立ったため、わが国では糖尿病性腎症では禁忌である。

### ま と め

最新の糖尿病に合併する降圧療法のエッセンスをまとめると、①治療目標の厳格化、②初回より併用投与を考慮、③減塩・利尿薬の推奨、④レニン・アンジオテンシン系抑制薬の評価の向上である。

### 引用文献

- 1) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood - glucose control with sulphony - lures or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837 - 853, 1998.
- 2) Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA and Matthews DR: Long - term follow - up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 359: 1565 - 1576, 2008.
- 3) Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Ménard J, Rahn KH, Wedel H and Westerling S: HOT Study Group. 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* 351: 1755 - 1762, 1998.
- 4) 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.
- 5) Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ and Hollenberg NK; AVOID Study Investigators: Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 358: 2433 - 2446, 2008.
- 6) Guo C, Ricchiuti V, Lian BQ, Yao TM, Coutinho P, Romero JR, Li J, Williams GH and Adler GK: Mineralocorticoid receptor blockade reverses obesity - related changes in expression of adiponectin, peroxisome proliferator - activated receptor - gamma, and proinflammatory adipokines. *Circulation* 117: 2253 - 2261, 2008.