

- 16) Pfeifer MA, Schumer MP, Gelber DA: Aldose reductase inhibitors. The end of an era or the need for different trial designs? *Diabetes* 46 (Suppl 2): S82-S89, 1997. (レベル1+)
- 17) 後藤由夫, 繁田幸男, 坂本信夫, 鬼頭昭三, 松岡健平, 高橋 昭, 吉川隆一, 佐久間 昭: 糖尿病性神経障害に対するエパルレスタット(ONO-2235)の臨床的研究. プラセボ(微量治験薬含有)を対照とした二重盲検群間比較試験. *医学のあゆみ* 152: 405-416, 1990. (レベル2)

## アブストラクトテーブル

### ●糖尿病による神経障害の発症の促進

〈コホート研究〉

論文コード	Patients	Analysis	Result
1) Partanen J et al, 1995	132名, 新規発症NIDDM (インスリン非依存型糖尿病). 142名, 健常者.	NIDDM vs. 健常者, 10年間観察.	NIDDMでは神経障害発症が増加. 10年後の神経障害罹患率はNIDDM 41.9%, 対照では5.8%.

### ●厳格な血糖コントロールによる糖尿病神経障害の発症・進展の抑制

〈RCT〉

論文コード	Patients	Intervention	Outcome
2) DCCT Research Group, 1993	1441名, IDDM (インスリン依存型糖尿病). 730名, 強化療法. 711名, 従来療法.	強化療法 vs. 従来療法, 平均6.5年間観察.	6.5年間の神経障害発症率は強化療法群で5%, 従来療法群で13%. 強化療法により神経障害発症を64%抑制.
3) DCCT Research Group, 1995	1441名, IDDM. 730名, 強化療法. 711名, 従来療法.	強化療法 vs. 従来療法, 平均6.5年間観察. 上記DCCT研究の神経障害に関する詳細報告.	6.5年間の神経障害発症率は強化療法群で5%, 従来療法群で13%. 強化療法により神経障害発症を64%抑制.
4) Reichard P et al, 1991	96名, IDDM. 44名, 強化療法. 52名, 通常療法.	強化療法 vs. 通常療法, 5年間観察.	強化療法は神経障害発症を抑制. ただし, 強化療法は低血糖と体重増加をきたす.
5) Ohkubo Y et al, 1995	110名, NIDDM, インスリン治療. 55名, 強化療法. 55名, 従来療法.	強化療法 vs. 通常療法, 6年間観察.	強化療法により神経伝導速度と振動覚閾値の悪化が低下. 起立時血圧低下度, 心電図R-R間隔は変化なし.

### ●抗うつ薬の糖尿病神経障害に対する症状改善効果

〈RCT〉

論文コード	Patients	Intervention	Outcome
6) Gomez-Perez FJ et al, 1985	24名, 有痛性神経障害患者.	ノルトリプチリン(N)-フルフェナジン(F)合剤 vs. プラセボ, 30日服薬の効果.	N-F合剤は有意に疼痛スコアを改善.
7) Max MB et al, 1987	37名, 有痛性神経障害患者.	アミトリプチリン vs. プラセボ, クロスオーバー法, 6週服薬の効果.	アミトリプチリン投与にて疼痛スコアが有意に改善.
8) Max MB et al, 1991	24名, 有痛性神経障害患者.	Desipramine vs. プラセボ, クロスオーバー法, 6週服薬の効果.	Desipramine投与にて疼痛スコアが有意に改善.
9) Max MB et al, 1992	54名, desipramine(D)-アミトリプチリン(A)試験. 54名, fluoxetine (F)-プラセボ(P)試験. 有痛性神経障害患者.	D vs. A, F vs. P, クロスオーバー法, 6週服薬の効果.	疼痛改善率: D 61%, A 74%, F 48%, P 41%で, DとAは有効, Fは無効.

●抗痙攣薬の糖尿病神経障害に対する症状改善効果

〈システマティック レビュー〉

論文コード	Patients	Intervention	Summary
10) McQuay H et al, 1995	37RCT文献, 1966年~1994年2月.	抗痙攣薬の疼痛治療に対する効果.	糖尿病性神経障害に対する抗痙攣薬について3RCTがあり, カルバマゼピンに関して1RCTで有効, フェニトインに関して1RCTで有効, 1RCTで無効.

〈RCT〉

論文コード	Patients	Intervention	Outcome
11) Backonja M et al, 1998	165名, 有痛性神経障害患者.	gabapentin vs. プラセボ, 8週服薬の効果.	gabapentin投与にて疼痛スコアが有意に改善.

●メキシレチンの糖尿病神経障害に対する症状改善効果

〈RCT〉

論文コード	Patients	Intervention	Outcome
12) Stracke H ら, 1992	95名, 有痛性神経障害患者.	メキシレチン vs. プラセボ, 5週服薬の効果.	メキシレチン投与にて疼痛スコアが有意に改善.
13) 鈴木吉彦ら, 1992	26名, 有痛性神経障害患者.	メキシレチン vs. プラセボ, 1週服薬の効果.	メキシレチン投与にて自覚的疼痛レベルが有意に改善.
14) 松岡健平ら, 1997	171名, 有痛性神経障害患者.	メキシレチン 300mg vs. 450mg vs. プラセボ, 4週服薬の効果.	メキシレチンは自発痛としびれ感を有意に改善. 改善率は300mgと450mgで有意差なし. 有用度は300mgが最善.
15) 松岡健平ら, 1997	118名, 有痛性神経障害患者.	メキシレチン 300mg vs. プラセボ, 2週服薬の効果.	自発痛改善率はメキシレチン群で46.6%, プラセボ群で13.3%. メキシレチン群で有意に改善.

●アルドース還元酵素阻害薬の糖尿病神経障害に対する症状改善効果

〈システマティック レビュー〉

論文コード	Patients	Intervention	Summary
16) Pfeifer MA et al, 1995	35 RCT文献, 1981年~1993年2月.	アルドース還元酵素阻害薬の糖尿病神経障害に対する効果.	alrestatin, sorbinil, ponalrestat, tolrestatは神経障害に有効性を示さない.

〈RCT〉

論文コード	Patients	Intervention	Outcome
17) 後藤由夫ら, 1990	196名, 糖尿病神経障害(自発痛, 感覚障害).	エバレルスタット(E) vs. プラセボ(P), 12週の服薬効果.	自発痛の改善率は, 上肢でE群42.9%, P群12.0%, 下肢でE群48.6%, P群22.6%で, E群で有意に改善. 他の神経機能検査でもE群はP群より有意に改善.

## 糖尿病診療ガイドライン

# 糖尿病足病変－フットケア－

### ステートメント

1. 初診時に糖尿病患者の足を十分診察する必要がある。[グレードA, コンセンサス]
2. 足病変に対しハイリスクを有する糖尿病患者を抽出して選択的に足の診察とフットケアを行うべきである。[グレードB, コンセンサス]
3. 足潰瘍の治療では、デブリドメント, 免荷, 創のケア, 感染のコントロール, 虚血のコントロール, 血糖のコントロールが重要である。荷重による小外傷が足腫瘍形成には重要な働きをするので, 足の減圧はとくに重要である (l), (m)。[グレードB, レベル4]
4. 足病変のリスクを有する糖尿病患者には, フットケアに関する教育を行うべきである (2, 3)。[グレードA, レベル2]

### 解説

糖尿病足病変は足の爪白癬から足潰瘍, 足壊疽まで幅広い。足潰瘍・壊疽まで進行すると, 患者のQOLは著しく低下する。足病変は神経障害で自覚症状がマスクされたり, 外来で足の診察機会が少ないために早期診断が難しい。そのために正確な頻度は把握しがたいが, 家庭医を初診した糖尿病患者の足を連続的に丁寧に診察した頻度調査によると, 足潰瘍が1.8%, 足潰瘍前段階の状態が12.9%であった(4)。一方, 足の切断の頻度は糖尿病(成人発症)発症後14年目で9.9%という報告がある(5)。切断に至る糖尿病足病変の85%は足潰瘍によるとされ, その足潰瘍の基礎病態には糖尿病性神経障害と血管障害がある(m)。

しかし, 糖尿病外来で糖尿病患者全員の足を毎回診察するのは非現実的かつ非効率である。一方, 足潰瘍以上に進行した段階で足病変を発見し治療しても, 切断が避けられない場合が少なくない。したがって, 足病変, とくに足潰瘍・壊疽になる頻度の高いハイリスク患者を選択して, 足の診察を十分に行うべきである(m, n)。足潰瘍の発症や足部・下肢の切断のハイリスク患者は, アキレス腱反射消失, 足の振動覚, 触圧覚, 温痛覚の低下などの末梢神経障害を有したり, 足・下肢切断や足潰瘍の既往のある患者, 足の変形, 末梢血管障害(ABI(ankle-brachial pressure index: 足の動脈圧と腕の血圧の比)0.9未満)のある患者, 糖尿病の罹病期間が長期にわたる患者, 増殖性網膜症や腎症, 不良な血糖コントロールを有する患者, インスリン治療中の患者である(6, 7)。

足潰瘍の治療では, デブリドメント, 免荷, 創のケア, 感染のコントロール, 虚血のコントロール,

血糖のコントロールが重要である。免荷には車椅子やベッド上安静により体重をかけない方法や、減圧ギブスや減圧中敷きを加えたブーツの使用などの方法がある。荷重による小外傷が足腫瘍形成には重要な働きをするので、日常的な足の減圧は極めて重要である(1), (n)。

ハイリスク患者に対して、足病変を予防するためのフットケア教育を患者に行ったり、足のリスクを評価して糖尿病診察ごとに足を診察すると、それらを行わない患者に比して一年後も学習したセルフフットケアを行って足病変も優位に少なかったと報告されている(3)。また、実際に足潰瘍が出現している患者や、足切断の既往がある患者に足のケアの指導を行って比較した調査がある。その報告によると、教育指導を行った群では、行わなかった群に比し、足切断の率が有意に少なかったという(2)。これらのことから、足病変のリスクが少しでもある糖尿病患者には、足病変が出現する前にも出現した後にも、足の教育や追跡プログラムを行うべきであると考えられる。

## 文献

- 1) Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, del Aguila M, Smith DG, Lavery LA, Boulton AJ: Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care* 22: 157-162, 1999. (レベル 4)
- 2) Malone JM, Snyder M, Anderson G, Bernhard VM, Holloway GA Jr, Bunt TJ: Prevention of amputation by diabetic education. *Am J Surg* 158: 520-524, 1989. (レベル 2)
- 3) Litzelman DK, Slemenda CW, Langefeld CD, Hays LM, Welch MA, Bild DE, Ford ES, Vinicor F: Reduction of lower extremity clinical abnormalities in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 119: 36-41, 1993. (レベル 2)
- 4) Sonnaville JJ, Colly LP, Wijkkel D, Heine RJ: The prevalence and determinants of foot ulceration in type II diabetic patients in a primary health care setting. *Diabetes Res Clin Pract* 35: 149-156, 1997. (レベル 4)
- 5) Moss SE, Klein R, Klein BEX: The 14-year incidence of lower-extremity amputations in a diabetic population: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 22: 951-959, 1999. (レベル 4)
- 6) Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Davignon DR, Smith DG: A prospective study of risk factor for diabetic foot ulcer: the Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care* 22: 1036-1042, 1999. (レベル 4)
- 7) Pham H, Armstrong DG, Harvey C, Harkless LB, Giurini JM, Veves A: Screening techniques to identify people at high risk for diabetic foot ulceration: a prospective multicenter trial. *Diabetes Care* 23, 606-611, 2000. (レベル 4)

## アブストラクトテーブル

〈RCT〉

論文コード	Patients	Intervention	Outcome
2) Molone JM et al, 1989	足の感染、潰瘍、切断の既往などリスクの高い患者。 103名、フットケア教育。 100名、対照。 1年間。	フットケア教育。	対照群のほうが潰瘍出現、切断率が約3倍高かった。
3) Litzelman DK et al, 1993	2型糖尿病。 191名、患者教育、医療システム改善。 205名、対照。 1年間。	患者教育、医療システム改善。	介入群で足病変の出現が少なかった。

## 糖尿病診療ガイドライン

# 糖尿病大血管症

### ステートメント

1. 大血管症の発症・進捗抑制のためには厳格な血糖コントロールを行うべきである(1, 2). [グレードA, レベル1] 大血管症の一次予防には, 境界型の時期から生活習慣を是正することが重要である(3). [グレードA, レベル3]
2. 糖尿病と高血圧の合併は虚血性心疾患(4)および脳血管障害(5)の発症頻度を増加させる. 厳格な血圧のコントロールは糖尿病大血管症の発症リスクを軽減する(6). [グレードA, レベル1] (血圧の目標値については「糖尿病に合併した高血圧」の項参照)
3. 血中コレステロールの厳格なコントロールは, 冠動脈疾患の一次(7, 8), 二次予防(9, 10)に有効であり, 虚血性心疾患を有する者の脳血管障害の発症予防に有効である(9, 11). [グレードA, レベル1] また, 中性脂肪の正常化は虚血性心疾患の進展予防に効果がある(12). [グレードA, レベル1] (脂質の目標値については「糖尿病に合併した高脂血症」の項参照)
4. 禁煙は冠動脈疾患の一次(13, 14), 二次予防(15)に有効である. [グレードA, レベル1] また, 食事療法, 運動の習慣づけなどの生活習慣の改善も有効である(16, 17). [グレードA, レベル1]
5. 肥満がある場合はこれを是正すべきである. [グレードA, コンセンサス] (肥満是正の目標値については「糖尿病に合併した肥満」の項参照)
6. 多枝病変を有する冠動脈疾患合併糖尿病では, 可能であれば薬物療法のみより経皮的経管冠動脈形成術(percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA)や冠動脈バイパス術(coronary artery bypass graft, CABG)の施行が望ましい(18-20). [グレードA, レベル1]
7. アスピリンの投与は冠動脈, 脳血管イベントや, 血管死を減少させるとの報告がある(21, 22). [グレードA, レベル1] アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬は冠血管イベントの一次, 二次予防に有効である(23). [グレードA, レベル1]

### 解説

虚血性心疾患は, 欧米諸国では, 死亡原因の30~50%を占め, 日本においても脳血管障害とともに,

死因の上位を占める。1型、2型糖尿病患者では、非糖尿病患者に比べ、虚血性心疾患の頻度が2～4倍の頻度で認められる(24)。虚血性心疾患の発症リスクは境界型の患者でも正常者に比し高く、特にブドウ糖負荷後2時間値が高い者でリスクが高いと報告されている(3)。また、糖尿病患者では、心筋虚血が存在しても明確な症状に欠けることが多く、予後は非糖尿病患者に比べ不良である(25,26)。さらに、心筋梗塞後に心不全を併発することが多く、再発の頻度も4倍高い(27)。糖尿病患者では、虚血性心疾患、脳血管障害だけでなく、末梢血管障害の頻度も高く、壊疽、下肢の切断の原因となっている。

危険因子のコントロールについて糖尿病患者を対象にした試験は実際には少ないが、大規模臨床試験のサブ解析によると、非糖尿病患者で認められる危険因子は糖尿病患者では、より重要であると考えられる。厳格な血糖コントロールにより、心筋梗塞、脳梗塞の減少傾向が認められ(1,2)、高血糖と心血管障害との関連が認められることなどから、厳格な血糖コントロールは心血管イベントの予防に有効であることも示唆される。しかし、血糖管理のみでは大血管障害の予防は困難であり、血糖とともに、脂質と血圧(4-6)の管理が必要である。血清脂質の改善は、冠動脈疾患のリスクを減少させる。一次予防に陰イオン交換樹脂(コレステラミン)(7)や、プラバスタチン(8)の有効性が、冠動脈疾患や脳血管障害の二次予防では、プラバスタチン(9,11)、シンバスタチン(10)の有効性が確認されている。また、血清コレステロールが正常な心筋梗塞生存者に対し、プラバスタチンは心筋梗塞、冠動脈死を減少させる(28)。ベザフィブラートの使用が2型糖尿病患者の心血管病変の進展を抑制することも確認されている(12)。なお、LDL-抗酸化作用を有するビタミンE投与の効果については一定の見解を得ていないが、非致死性心筋梗塞の発症が減少するとの報告もある(29)。禁煙は冠動脈疾患の一次予防、二次予防(13-15)に効果がある。喫煙により冠動脈疾患死が増加し、禁煙によりすみやかに冠動脈疾患のリスクが減じる(14)。また、禁煙により血清脂質の改善傾向も認められる。禁煙とともに、食事等の生活習慣の改善を行うことにより、冠動脈硬化病変の改善が認められる(16,17)。

PTCAは、American College of Cardiology/American Heart AssociationのPTCAガイドライン(a,r)をもとに、施行施設の状況、術者の熟練度に応じて適応を決定すべきである。PTCAの施行時には、急性冠閉塞などの事態に対して、緊急CABGを行うために外科医の待機が必要となる。日本人の大規模臨床試験のデータは乏しいが、欧米のスタディでは、一枝のみの冠動脈病変症例には薬物療法、PTCAともに効果がある(18)。多枝病変を有する症例では薬物療法のみでの予後は悪く、PTCAまたはCABGが望ましい。また、一般にはPTCA、CABG間で長期予後に差はないが(19)、糖尿病患者で多枝病変を有する者では、CABG被施行者のほうが5年生存率が高いとの報告がある( $p=0.003$ )(20)。再手術例の死亡率はより高いため、PTCA後だけでなくCABG後も冠危険因子の治療により冠動脈硬化の進展を予防すべきである。アスピリンの投与は虚血性心疾患(21)、脳血管障害(22)の二次予防に効果があり、糖尿病網膜症を有する患者でも禁忌ではない(30)。また、ACE阻害薬が、虚血イベントの軽減に有効であることが報告されている(23)。

## 文献

- 1) United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837-853, 1998. (レベル1)
- 2) United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34).

- Lancet 352: 854-865, 1998. (レベル 1)
- 3) Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A: Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose: the Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 22: 920-924, 1999. (レベル 3)
  - 4) United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus (UKPDS 23). *Br Med J* 316: 823-828, 1998. (レベル 3)
  - 5) United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: Risk factors for stroke in type 2 diabetes mellitus (UKPDS 29). *Arch Intern Med* 159: 1097-1103, 1993. (レベル 3)
  - 6) United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *Br Med J* 317: 703-713, 1998. (レベル 1)
  - 7) Lipid Research Clinics Program: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 251: 351-364, 1984. (レベル 1)
  - 8) Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 333: 1301-1307, 1995. (レベル 1)
  - 9) The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 339: 1349-1357, 1998. (レベル 1)
  - 10) The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344: 1383-1389, 1994. (レベル 1)
  - 11) Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, Rouleau JL, Pfeffer MA, Bernstein V, Cuddy TE, Moye LA, Piller LB, Rutherford J, Simpson LM, Braunwald E: Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol And Recurrent Events (CARE) study. *Circulation* 99: 216-223, 1999. (レベル 1)
  - 12) Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators: Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes. *Lancet* 357: 905-910, 2001. (レベル 1)
  - 13) Holme I, Hjermann I, Helgeland A, Leren P: The Oslo Study: diet and antismoking advice: additional results from a 5-year primary preventive trial in middle-aged men. *Prev Med* 14: 279-292, 1985. (レベル 1)
  - 14) Kuller LH, Ockene JK, Meilahn E, Wentworth DN, Svendsen KH, Neaton JD, MRFIT Research Group: Cigarette smoking and mortality. *Prev Med* 20: 638-654, 1991. (レベル 3)
  - 15) Daly Le, Mulcahy R, Graham IM, Hickey N: Long term effect on mortality of stopping smoking after unstable angina and myocardial infarction. *Br Med J* 287: 324-326, 1983. (レベル 4)
  - 16) Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, Billings JH, Armstrong WT, Ports TA, McLanahan SM, Kirkeeide RL, Brand RJ, Gould KL: Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? the Lifestyle Heart Trial. *Lancet* 336: 129-133, 1990. (レベル 2 -)
  - 17) Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, Brown SE, Gould KL, Merritt TA, Sparler S, Armstrong

- WT, Ports TA, Kirkeeide RL, Hogeboom C, Brand RJ: Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *JAMA* 280: 2001-2007, 1998. (レベル 2 -)
- 18) Parisi AF, Folland ED, Hartigan P: A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single vessel coronary artery disease. *N Engl J Med* 326: 10-16, 1992. (レベル 1)
  - 19) King SB 3rd, Lembo NJ, Weintraub WS, Kosinski AS, Barnhart HX, Kutner MH, Alazraki NP, Guyton RA, Zhao XQ: A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery: Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST), *N Engl J Med* 331: 1044-1049, 1994. (レベル 1)
  - 20) The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators: Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 335: 217-225, 1996. (レベル 1)
  - 21) Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy: I: prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients: Antiplatelets Trialists' Collaboration. *Br Med J* 308: 81-106, 1994. (レベル 1 +)
  - 22) Chinese Acute Stroke Trial Collaborative Group: CAST: randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 349: 1641-1649, 1997. (レベル 1)
  - 23) Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, Strollo F: Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 21: 1779-1780, 1998. (レベル 2)
  - 24) Kannel WB, McGee DL: Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study. *JAMA* 241: 2035-2038, 1979. (レベル 1)
  - 25) Nesto RW, Phillips RT, Kett KG, Hill T, Perper E, Young E, Leland OS Jr: Angina and exertional myocardial ischemia in diabetic and nondiabetic patients: assessment by exercise thallium scintigraphy. *Ann Intern Med* 108: 170-175, 1988. (レベル 3)
  - 26) Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyörälä K, Laakso M: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 339: 229-234, 1998. (レベル 1)
  - 27) Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, Wilson PW: The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs. women: the Framingham Study. *JAMA* 260: 3456-3460, 1988. (レベル 1)
  - 28) Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 335: 1001-1009, 1996. (レベル 1)
  - 29) Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ: Randomized controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease. *Lancet* 347: 781-786, 1996. (レベル 1)
  - 30) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Aspirin effects on mortality in patients with diabetes mellitus. *JAMA* 268: 1292-1300, 1992. (レベル 1)

アブストラクトテーブル  
(RCT)

論文コード	Patients	Intervention	Outcome
1) UKPDS 33, 1998	2型糖尿病患者3867名。スルホニル尿素(SU)薬またはインスリンによる強化療法群(2729名)と食事療法を中心とした通常療法群(1138名)。	HbA1cを7.0%(6.2%~8.2%)と7.9%(6.9~8.8%)にコントロール。	心筋梗塞はSU/インスリン治療群で減少したが有意でなかった(p=0.052)。
2) UKPDS 34, 1998	UKPDSの患者4075名中、3ヶ月の食事療法後、FPGが6.1~15.0mmol/lの肥満2型糖尿病患者1704名。	食事療法群411名、メトホルミン群342名、クロールプロバミド群265名、グリベンクラミド群277名、インスリン群409名を10.7年間(中央値)追跡した。	10年間のHbA1c(中央値)は食事療法群8.0%。メトホルミン群7.4%。糖尿病関連死が後者で前者に比べて42%低下(p=0.017)。
7) LRC-CPPT, 1984	原発性II型高コレステロール血症の中年男性3806名。7.4年のフォローアップ。実薬群1900名。対照群1906名。	コレステラミン(24g/day)のコレステロール低下作用による虚血性心疾患に対する発症予防効果をプラセボと比較。	コレステラミン群で総コレステロール(TC)、LDLコレステロール(LDLC)が13.4%、20.3%それぞれ低下し、虚血性心疾患の発症率が19%低下した。
8) WOSCOPS Group	45才から54才の男性6595名、平均血清総コレステロール $272 \pm 2.3$ mg/dl。プラバスタチン群3302名。対照群3293名。	プラバスタチン(40mg/day) vs. プラセボ。	プラバスタチン群でTC、LDLCが20%、26%それぞれ低下。心筋梗塞+冠動脈疾患死についての31%の相対リスク減少が認められた。
11) CARE Investigators, 1999	血清総コレステロール、LDLコレステロールの平均値それぞれ209、139mg/dlの心筋梗塞の患者4159名(男性3583名、女性576名)。5年間のフォローアップ。プラバスタチン群2081名。対照群2078名。	プラバスタチン(40mg/day) vs. プラセボ。脳卒中および一過性脳虚血発作の発症を検討。	プラバスタチン群で脳卒中が32%減少、脳卒中と一過性脳虚血発作をあわせると27%の減少が認められた。
12) DAIS, 2001	2型糖尿病の男女418名、フェノフィブラート群207名、プラセボ群211名。	フェノフィブラート(200mg/day) vs. プラセボ。	フェノフィブラート群で最小血管内径の減少や狭窄度の増加が有意に抑制された。
13) Holme I et al (Oslo Study), 1985	1232名の高リスク中年男性。	5年間にわたり食事と喫煙についての助言を行う介入群と対照群。	心血管イベントが介入群で47%低下。
16) Ornish D et al, 1990	合計48名。	28名が治療群(低脂肪ベジタリアン食、喫煙中止、ストレスコントロールトレーニング、中等度の運動)、20名が対照群。冠動脈硬化症への影響を冠動脈造影で評価。	治療群で冠動脈硬化が1年後に退縮する可能性がある。
17) Ornish D et al, 1998	48名の中等度から重症の冠動脈疾患患者。	介入(ライフスタイル改善)群と通常群に割り付け。	介入群で冠動脈硬化症に退縮がみられた。非介入群で2倍の心血管イベントが起こった。
18) Parisi AF et al, 1992	70~90%の冠動脈狭窄のある患者。	PTCA群(105名)、薬物療法群(107名)に無作為に割り付け。	一枝病変を有する患者ではPTCA群で早期に完全な狭心痛の軽快傾向があった。
19) King SB 3rd et al (EAST), 1994	スクリーニングを受けた5118名のうち392名が参加。	194名がCABG群へ、198名がPTCA群へ割り付け。3年間追跡。	死亡、心筋梗塞、T1センチでの大欠損は2群で差がなかった。
20) BARI Investigators, 1996	冠動脈多枝病変を有する患者1829名。	CABG群(914名)とPTCA群(915名)に無作為に割り付け。5.4年間追跡。	糖尿病を有する患者ではCABG群で5年生存率が有意に高かった。

論文コード	Patients	Intervention	Outcome
22) CAST Collaborative Group, 1997	急性脳梗塞発症後 48時間以内の患者.	アスピリン(160mg/日)投与群 10335名, プラセボ群 10320名.	全死亡はそれぞれ3.3%, 3.9%で, アスピリン投与群で少なかった(2p=0.04).
23) Tatti P et al (FACET), 1998	高血圧合併2型糖尿病380名.	fosinopril群 18名, アムロジピン群 191名. 2.5~3.5年間追跡.	終了時の脳卒中, 急性心筋梗塞および狭心症による入院をあわせたイベント発生率はfosinopril群で有意に低かった(p=0.030).
28) CARE Investigators, 1996	血清総コレステロール, LDLコレステロールの平均値それぞれ209, 139mg/dlの心筋梗塞の患者4159名(男性3583名, 女性576名). 5年間のフォローアップ. プラバスタチン群 2081名, 対照群 2078名	プラバスタチン (40mg/day) vs. プラセボ.	プラバスタチン群でCABGの必要が26%, PTCAの必要が23%, 脳卒中の頻度が31%, それぞれ対照群と比べ減少した.
29) Stephens NG et al, 1996	冠動脈狭窄のある200名.	$\alpha$ -トコフェロール群 1035名, プラセボ群 967名に割り付け, 510日間追跡.	心血管死, 非致死性心筋梗塞の発症を比較, $\alpha$ -トコフェロール群でエンドポイントへのリスクが有意に低下した (p=0.005).
30) ETDRS Research Group, 1992	22センター3711名の糖尿病患者.	アスピリン(750mg/日)群とプラセボ群に無作為割り付け.	心血管イベントに対するアスピリンの効果は非糖尿病患者における結果と同等. 他の副作用の増加はなかった.

6) : 「糖尿病と合併した高血圧」の項の3), 9) 10) : 「糖尿病に合併した高脂血症」の項の9) 12) をそれぞれ参照.

#### 〈メタアナリシス〉

論文コード	Patients	Intervention	Outcome
21) Antiplatelet Trialists' Collaboration, 1994	1990年までの145RCTのメタアナリシスにより, 大血管病変を有する約7万人の高リスク群と約3万人の低リスク群とを比較.	抗血小板療法(低中高用量のアスピリン).	アスピリンの投与は大血管イベントを25%低下させ, 死亡率を有意に減少させた.

#### 〈コホート研究〉

論文コード	Subjects	Analysis	Outcome
3) Tominaga M et al (Funagata Study), 1999	1990~1992年に山形県舟形町で実施された糖尿病有病率試験対象者コホート. 正常耐糖能群 2016名, IGT (impaired glucose tolerance)群 382名, 糖尿病群 253名.	心血管イベントによる累積生存率をCox 比例ハザードモデルで解析.	IGTは心血管疾患のリスクファクターであるがIFG(impaired fasting glucose)はリスクファクターではない.
4) UKPDS 23, 1998	UKPDSの患者のうちデータの完備した2693名.	虚血性心疾患の発症リスクをベースラインデータからCox 比例ハザードモデルで解析.	LDLコレステロール高値, HDLコレステロール低値, 高血圧, 高血糖, 喫煙が2型糖尿病における虚血性心疾患のリスクファクターであった.
5) UKPDS 29, 1999	UKPDSの患者のうち関連するデータの揃った3776名.	Cox 比例ハザードモデルによりハザード比を算出.	脳卒中発症のリスクファクターは年齢, 男性であること, 高血圧, 心房細動であった.
14) Kuller LH et al (MRFIT), 1991	MRFITでスクリーニングを受けた361662名の男性.	無作為化された12866名の喫煙者.	喫煙しなくなった者では冠動脈疾患がすみやかに減少した.

論文コード	Subjects	Analysis	Outcome
15) Daly LE et al (Framingham Study), 1983.	不安定狭心症または心筋梗塞のあと2年を経過した60歳未満の男性498名.	喫煙群, 禁煙群, 非喫煙群の間で平均年間死亡率を比較.	喫煙を続けた者では禁煙した者に比べて死亡率が有意に高かった.
24) Kannel WB et al, 1979	心血管疾患のない男女5209名(30~62歳).	Framingham Studyの20年間追跡データを解析. 糖尿病の有無と心血管イベントの関連を検討.	糖尿病患者では心血管疾患のリスクが非糖尿病患者に比べ2~3倍高い. 心血管死/うっ血性心不全についての糖尿病によるリスク増加は女性でより大きかった. 間欠性跛行, 脳卒中の発症率は男女で差がなかった.
25) Nesto RW et al, 1988	糖尿病を伴った50名を連続して解析.	運動負荷T1シンチと狭心痛の関係をみた.	糖尿病患者の14名, 非糖尿病患者の34名が狭心痛を訴えた.
26) Haffner SM et al, 1998	フィンランド人1373名の非糖尿病患者と1059名の糖尿病患者.	7年間の心筋梗塞(致命的及び非致命的)の発症率.	非糖尿病患者では, 開始時に心筋梗塞の既にある/ない者の発症率は18.8%/3.5%. 糖尿病患者ではそれぞれ45.0%/20.2%であった.
27) Abbott RD et al (Framingham Study), 1988	Framingham Studyの34年間追跡研究.	糖尿病の有無と心不全の関係を調査.	女性では, 糖尿病がある者では, ない者に比べ心不全の頻度が4倍であった.

## 糖尿病診療ガイドライン

# 糖尿病に合併した肥満

### ステートメント

1. 糖尿病に肥満を合併した場合には、肥満の是正を行うべきである。[グレードA, コンセンサス]
2. 体重の目標はbody mass index(BMI)  $22\text{kg}/\text{m}^2$ とし、肥満の診断はBMIで $25\text{kg}/\text{m}^2$ 以上とする(1, 2)。[グレードA, レベル3]
3. 肥満の原因を生活環境, 食習慣, 遺伝, 精神的要因から調査し, それらの除去, 軽減と減量に対する動機づけを行う。[グレードB, コンセンサス]
4. 肥満糖尿病患者への薬物療法は食事療法による改善が見込めない場合, 高血糖であるなどやむをえない場合に行う。[グレードB, コンセンサス] 肥満糖尿病患者へのインスリン, スルホニル尿素薬の使用は必要最小限にとどめる。[グレードB, コンセンサス] これらの安易な使用はさらに肥満を助長するからである。[グレードB, レベル2]

### 解説

肥満症とは、肥満に起因ないし関連する健康障害を合併するか、その合併が予測される場合であり、医学的に減量を要する病態である。したがって糖尿病に合併した肥満は、肥満症の範疇に含まれる。我が国で行われた研究では、BMIが $25\text{kg}/\text{m}^2$ を越えると肥満に伴う健康障害が合併しやすいことが報告されており(1)、また、我が国での肥満度と疾病との関連ではBMIで $22\text{kg}/\text{m}^2$ において最も疾病が少ないとされる(2)。

肥満糖尿病患者の治療の基本は、食事療法と運動療法にある(3-5)。効果が十分見られないときに薬物療法を併用する。肥満の原因には個々の症例で異なり複数の要因が関与するが、単純性肥満では生活環境を始め食習慣や遺伝素因さらに精神的要因の調査が重要で、その原因となる問題点をそれぞれ除去、軽減するよう根本的治療が必要である。体重を減少させることにより、多くの例で糖尿病状態が改善するため(3, 5) 減量指導が重要な治療となる。減量への動機づけには、極端な肥満や他の合併症がある場合などは困難なことが多いが、生活環境、食習慣に存在する異常な要因を明らかにし定期的に動機づけを強化させることが重要である(6)。肥満は血糖のコントロールやインスリン必要量、血圧、高脂血症に関与すると考えられ(7)、糖尿病に伴う肥満治療の目的として、血糖コントロールの他に、肥満による他の合併症の治療・改善が挙げられる。

肥満糖尿病の食事療法では低エネルギー食(減食療法)を考慮するが、標準体重に年齢、性別、生活

活動強度に応じたエネルギー所要量をかけて1日のエネルギー所要量を求め、ここから500~1000kcalを減じて一日総エネルギー摂取量を決定する。800~1400kcalの減食療法が一般的である。1000kcal以下の減食療法はビタミン、ミネラルの不足などを起こしやすく、入院の上医療スタッフの管理下で行うことが望ましい。

肥満糖尿病では、インスリン、スルホニル尿素薬の併用により体重がさらに増加する(7, 8)ので注意を要する。メトホルミンなどのビグアナイド薬は体重の変動が少なく、肝腎障害、呼吸器障害、心不全などのない肥満糖尿病患者では試みるべき薬剤である(9)。

体重の減量に関する治療の継続・治療効果の維持は困難なことが多く、減量目標は耐糖能の改善がみられる無理のないレベルとし、減量前体重の約5%前後を目安としつつ、徐々に行う。内臓肥満(上半身肥満)は心血管障害を助長する(10)。内臓肥満の基準はウエスト周囲径計測で男性85cm以上女性90cm以上とし、この値は、ほぼCTによる内臓脂肪面積=100cm<sup>2</sup>に相当する(1)。なお、肥満の改善は2型糖尿病の予防にも有効である(4, 11)。

## 文献

- 1) 吉池信男, 西 信雄, 松島松翠, 伊藤千賀子, 池田義雄, 檜原英俊, 吉永英世, 小倉 浩, 小峰慎吾, 佐藤祐造, 佐藤則之, 佐々木陽, 藤岡滋典, 奥 淳治, 雨宮禎子, 坂田利家, 井上修二: Body Mass Indexに基づく肥満の程度と糖尿病, 高血圧, 高脂血症の危険因子との関連—多施設共同研究による疫学的検討. 肥満研究 6: 4-17, 2000. (レベル3)
- 2) 日本肥満学会肥満症診断基準検討委員会: 新しい肥満の判定と肥満症の診断基準. 肥満研究 6: 18-28, 2000.
- 3) Finer N, Bloom SR, Frost GS, Banks LM, Griffiths J: Sibutramine is effective for weight loss and diabetic control in obesity with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2: 105-112, 2000. (レベル2)
- 4) Eriksson J, Lindstrom J, Valle T, Aunola S, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinonen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Lauhkonen M, Lehto P, Lehtonen A, Mannelin M, Martikkaka V, Rastas M, Sundvall J, Turpeinen A, Viljanen T, Unsitupa M, Tuomilehto J, on behalf of the Finnish Diabetes Prevention Study Group: Prevention of type II diabetes in subjects with impaired glucose tolerance: the diabetes prevention study (DPS) in Finland. Study design and 1-year interim report on the feasibility of the lifestyle intervention programme. *Diabetologia* 42: 793-801, 1999. (レベル2)
- 5) Chou C, Ko GTC, Tsang LWW, Yeung VTF, Chan JCN, Cockram CS: Dexenfluramine in obese chinese NIDDM patients. *Diabetes Care* 20: 1122-1127, 1997. (レベル2)
- 6) Smith DE, Heckmeyer CM, Kratt PP, Mason DA: Motivational interviewing to improve adherence to a behavioral weight-control program for older obese women with NIDDM. *Diabetes Care* 20: 52-54, 1997. (レベル2)
- 7) Yki-jarvinen H, Ryysy L, Kauppila M, Kujansuu E, Lahti J, Marjanen T, Niskanen L, Rajala S, salo S, Seppala P, Tulokas T, Viikari J, Taskinen M-R: Effect of obesity on the response to insulin therapy in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 4037-4043, 1997. (レベル2)

- 8) United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: A 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy (UKPDS 24). *Ann Intern Med* 128: 165-175, 1998. (レベル 2)
- 9) Aviles-Santa L, Sinding J, Raskin P: Effects of metformin in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 131: 182-188, 1999. (レベル 2)
- 10) Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Tarui S: Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism* 36: 54-59, 1987. (レベル 4)
- 11) Uusitupa M, Louheranta A, Lindstrom J, Valle T, Sundvall J, Eriksson J, Tuomilehto J, on behalf of the Finnish Diabetes Prevention Study Group: The Finnish Diabetes Prevention Study. *Br J Nutr* 83: S137-S142, 2000. (レベル 2)

### アブストラクトテーブル

#### ●体重減少の血糖コントロールに対する効果 (RCT)

論文コード	Patients	Intervention	Outcome
2) Finer N et al, 2000	91名, BMI 26以上の肥満 2 型糖尿病.	500kcal/day+sibutramine (15mg/日)群 vs. 500kcal/day only群, 12週.	体重減少により血糖コントロールを改善.
5) Chou C et al, 1997	32名, 肥満NIDDM.	diet + スルホニル尿素薬に加えて, dexenfluramine群 vs. プラセボ群, 3ヶ月.	体重減少により空腹時血糖, HbA1cを改善. dexenfluramineの中止により体重がベースラインに戻ると同時に血糖コントロール指標もベースラインの状態へと悪化.

#### ●動機づけの肥満糖尿病における血糖コントロールに対する効果 (RCT)

論文コード	Patients	Intervention	Outcome
6) Smith DE et al, 1997	22名, 肥満糖尿病, 女性.	動機づけインタビュー群 vs. 対照群, 16週.	動機づけ群では食事日記, 血糖記録をより積極的に行い, 血糖コントロールも有意に改善.

#### ●インスリン治療における肥満の影響 (RCT)

論文コード	Patients	Intervention	Outcome
7) Yki-Jarvinen H et al, 1997	100名, NIDDM.	肥満, 非肥満者におけるスルホニル尿素薬(エメトホルミン)+インスリン(併用)群 vs. インスリン単独群.	肥満者では併用群, 単独群とも初期には血糖コントロールは改善するが, 体重増加とともに徐々に血糖コントロールが悪化し, インスリン必要量が増加する.

●食事療法, スルホニル尿素薬, メトホルミンあるいはインスリンの血糖コントロールに及ぼす効果

〈RCT〉

論文コード	Patients	Intervention	Outcome
8) UKPDS 24, 1998	4075名, 2型糖尿病.	食事療法単独, スルホニル尿素薬, インスリン, メトホルミン, 9年.	大部分の症例では, 単独治療では目標の血糖コントロールに到達できず, 併用が必要であった. 特に肥満者では目標に到達しにくかった.

●メトホルミンの血糖コントロールに及ぼす効果

〈RCT〉

論文コード	Patients	Intervention	Outcome
9) Aviles-Santa L et al, 1999	43名, インスリン治療中のコントロール不良の2型糖尿病患者.	メトホルミン群: 21名, 対照群: 22名, 24週.	メトホルミン群では体重増加なく血糖コントロールが改善し, インスリン需要量も29%減少した.

●肥満の健康への影響

〈コホート研究〉

論文コード	Subjects	Analysis	Outcome
1) 吉池信男ら, 2000	人間ドック受診者約15万名.	BMIと, 循環器疾患の危険因子である高血圧, 高脂血症, 高血糖との関係を見た.	BMI 24以上で左記の危険因子が増加.
6) Fujiok S et al, 1987	46名の肥満者.	V/S (visceral fat/subcutaneous fat) 比と耐糖能, 脂質との関係を検討.	V/S比の高いほうが耐糖能異常や高脂血症を伴いやすい.

●肥満の改善と2型糖尿病の予防

〈RCT〉

論文コード	Subjects	Intervention	Outcome
4) Erikson J et al, 1999	523名, 過体重でIGT (impaired glucose tolerance) の者.	ライフスタイルの変更 (体重減少, 飽和脂肪酸摂取減少, 食物繊維の摂取, 適度の運動) による介入群 112名 vs. 対照群 100名, 1年間.	介入群では約5kgの体重減少と空腹時血糖, OGTT 2時間値の低下, 血圧の低下, 血清脂質の改善がみられ, ライフスタイルプログラムが糖尿病予防に有効であった.
11) Uusitupa M et al, 2000	523名の肥満を伴うIGT例.	1~2年介入をした群としない群とに分けて, 体重と血糖, 血圧, 脂質との関係について検討.	体重低下によって血糖値も改善.

## 糖尿病診療ガイドライン 糖尿病に合併した高血圧

### ステートメント

1. 糖尿病患者における高血圧の治療に際しては、従来より低めの正常高値血圧(130～139/85～89 mmHg以上)からライフスタイルの改善を3～6ヶ月指導し、効果不十分な場合には降圧治療を開始する(1, 2), (t). [グレード B, レベル 2]
2. 140/90mmHg以上の高血圧では、ライフスタイルの改善を指導しながら、同時に降圧治療を開始する。[グレード A, レベル 1]
3. 目標血圧は130/85mmHg未満とする(1, 2), (t, u). [グレード A, レベル 1]
4. 糖尿病性腎症がある場合には十分な降圧をはかる(14-19). 蛋白尿が1 g/日以上 of 症例では、目標血圧を125/75mmHg未満にする(3, 4). [グレード B, レベル 2]
5. 第一選択薬は、インスリン抵抗性を改善するACE阻害薬・持続型ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬・ $\alpha_1$ 遮断薬を用いる(5-10)が、個々の症例においてこれら薬剤の糖・脂質代謝や心血管系や腎臓への影響を考慮すべきである。[グレード B, レベル 2]
6. ただし、微量アルブミン尿を伴う場合にはACE阻害薬を、虚血性心疾患を伴う場合には $\beta$ 遮断薬を用いるべきである。[グレード B, レベル 2]

### 解説

糖尿病患者の血圧測定にあたっては、通常は十分な安静後に座位で測定するが、起立性低血圧を呈する症例もあるため、臥位や立位の血圧も測定すべきである。家庭での血圧は診察室より低めになることが多く、診療の参考にすべきであるが、長期予後との関連を示す成績はまだ多くはない(11)。

糖尿病患者では、しばしば高血圧が合併する。両者は独立した心血管系疾患の危険因子であり、高血圧合併糖尿病がハイリスクであることが広く認識されている。1997年の米国合同委員会の第6次報告(JNC VI)では、糖尿病があり血圧が130/85mmHg以上あれば、薬物治療を開始するとしている(u)。降圧目標血圧は130/85mmHg未満とし、蛋白尿が1g/日以上 of 例では、さらに低い125/75mmHg未満を目標としている。2000年に発表された日本高血圧学会のガイドライン(t)でも、糖尿病があり血圧が140/90mmHg以上あれば降圧薬による治療を開始するとし、正常高値血圧(130～139/85～89mmHg

以上)ではライフスタイルの改善を3~6ヶ月指導し、効果不十分な場合には降圧治療を開始としている。目標血圧は、糖尿病症例では、若年者・中壮年者の本態性高血圧症とともに130/85mmHg未満とされている。これらの降圧目標値については、最近報告されたHypertension Optimal Treatment (HOT) Study(1)やUKPDS(2)の結果により支持されている。

糖尿病における降圧薬としては、第一選択薬として、ACE阻害薬、 $\alpha_1$ 遮断薬、持続型ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬を用いるべきである。これら降圧薬はインスリン抵抗性を改善し、脂質代謝にも悪影響を及ぼさない $\alpha_1$ 遮断薬はむしろ改善する(5-10)。わが国の糖尿病を合併した高血圧患者における調査でも、血糖コントロールや血清脂質濃度は $\alpha_1$ 遮断薬・ACE阻害薬では改善傾向を示し、Ca拮抗薬は影響が少なく、利尿薬や $\beta$ 遮断薬は血清脂質濃度をやや悪化させる傾向を示した(6)。サイアザイド系利尿薬を用いる際には、インスリン抵抗性悪化を介した糖・脂質代謝への悪影響や低カリウム血症や高尿酸血症などの代謝系への副作用を減らすために、少量の利尿薬を用いるべきである(12)。 $\beta$ 遮断薬はインスリン抵抗性を悪化させるが、血管拡張性の $\beta$ 遮断薬はインスリン抵抗性を改善する(5, 9)。なお、経口血糖降下薬やインスリン使用中の患者では、 $\beta$ 遮断薬の使用にあたっては、低血糖の症状が現れにくくなったり、遷延することがあるので、注意する(13)。

糖尿病性腎症がある場合には十分な降圧をはかる(14-19)。蛋白尿が1g/日以上の場合では、目標血圧を125/75mmHg未満にすることが勧められている(3, 4)。特に、ACE阻害薬が蛋白尿や微量アルブミン尿を減少させ腎保護作用を発揮すると多くのエビデンスがある。同薬の正常血圧患者への投与はまだ保険適応になっていないが、微量アルブミン尿が認められれば正常血圧時からACE阻害薬を投与すべきとの考えがある(14-16)。ただし、なかにはACE阻害薬の投与により、血清クレアチニン濃度が上昇する例があるので、少量より投与し始め、必ず数週後に血清クレアチニンやカリウム濃度を確認することが必要である。ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬の腎保護作用については、なお検討が必要であるが、ABCD Trialや我が国で行われたJ-MIND試験では、ニソルジピンやニフェジピン徐放錠はACE阻害薬と同程度に経時的な尿中アルブミン尿の増加を抑制したと報告されている(17, 18)。さらに、UKPDSでも $\beta$ 遮断薬のアテノロールがACE阻害薬と同等の腎保護作用を示した(2)。いずれにしても、糖尿病性腎症を伴う例では、十分な降圧をはかることが重要である。

また、糖尿病における高血圧患者において、心血管系疾患の発症率が利尿薬や $\beta$ 遮断薬や、最近ではACE阻害薬や持続型ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬で、特に高齢者収縮期高血圧患者で減少することが示されている(1, 2, 20-24)。ただ、糖尿病患者の高血圧治療にあたり、心筋梗塞や心不全の発症率を持続型ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬よりACE阻害薬の方がより減少させるとの報告があり、この点に関して今後の検討が必要である(24)。既に虚血性心疾患がある場合には、 $\beta$ 遮断薬を用いることにより、心血管疾患の発症率が50%以下になると報告されている(25, 26)。なお、 $\alpha_1$ 遮断薬については、糖尿病性神経障害がある症例では起立性低血圧に留意する。最近臨床応用されたアンジオテンシンII受容体拮抗薬はACE阻害薬と同等の効果が期待されるが、今後の臨床試験の結果が待たれる。

## 文献

- 1) Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Julius S, Menard J, Rahm KH, Wedel H, Westerling S for the HOT Study Group: Effects of intensive blood-pressure lowering and acetylsalicylic acid in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 351: 1755-1762, 1998. (レベル1)

- 2) United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *Br Med J* 317: 703-713, 1998. (レベル 1)
- 3) Lewis JB, Berl T, Bain R, Rohde RD, Lewis E, the Collaborative Study Group: Effect of intensive blood pressure control on the course of type 1 diabetic nephropathy. *Am J Kid Dis* 34: 809-817, 1999. (レベル 2)
- 4) 片山茂裕, 吉川隆一, 磯貝 庄, 田嶋尚子, 内潟安子, 佐々木 望, 松浦信夫, 浦上達彦, 大橋靖雄: インスリン依存型糖尿病患者における腎症の治療薬の開発研究. *糖尿病* 43(Suppl 1): S269, 2000. (レベル 2)
- 5) Berne C, Pollare T, Lithell H: Effect of antihypertensive treatment on insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors. *Diabetes Care* 14: 39-47, 1991. (レベル 4)
- 6) 片山茂裕, 河盛隆造, 島本和明, 荻原俊男, 吉川隆一: 日本における高血圧合併糖尿病治療指針策定のための基礎データ収集および検討. *Ther Res* 19: 2949-2968, 1998. (レベル 4)
- 7) Kodama J, Katayama S, Tanaka K, Itabashi A, Kawazu S, Ishii J: Effect of captopril on glucose concentration. Possible role of augmented postprandial forearm blood flow. *Diabetes Care* 13: 1109-1111, 1990. (レベル 4)
- 8) Harano Y, Kageyama A, Hirose J, Asakura Y, Yokota T, Ikebuchi M, Suzuki M, Omae T: Improvement of insulin sensitivity for glucose metabolism with the long acting Ca-channel blocker amlodipine in essential hypertensive subjects. *Metabolism* 44: 315-319, 1995. (レベル 4)
- 9) Kosegawa I, Inaba M, Morita T, Awata T, Katayama S: Effect of the vasodilatory  $\beta$ -blocker, nifedipine, and Ca-antagonist, nifedipine, on insulin sensitivity in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 20: 751-761, 1998. (レベル 4)
- 10) Miyazaki Y, Murakami H, Hirata A, Fukuoka M, Masuda A, Ura N, Shimamoto K: Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor temocapril on insulin sensitivity and its effects on renal sodium handling and the pressor system in essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 11: 962-970, 1998. (レベル 4)
- 11) Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, Nishiyama A, Aihara A, Sekino M, Kikuya M, Ito S, Sato H, Hisamichi S: Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based screening observation in Ohasama. *Jpn J Hypertens* 16: 971-975, 1998. (レベル 3)
- 12) Carlson JE, L Kober, Torp-Pederson C, Johansen P: Relation between dose of bedrofluazide, antihypertensive effect and adverse biochemical effects. *Lancet* 300: 975-978, 1990. (レベル 4)
- 13) Shorr R, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR: Antihypertensive and the risk of serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *JAMA* 278: 40-43, 1997. (レベル 3)
- 14) Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD: The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborate Study Group. *N Engl J Med* 329: 1456-1462, 1993. (レベル 1)
- 15) The EUCLID Study Group: Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet*