

- 349: 1787-1792, 1997. (レベル 1)
- 16) Ravid M, Brosh D, Levi Z, Bar-Dayan Y, Ravid D, Rachinani R: Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 128: 982-988, 1998. (レベル 2 +)
 - 17) Estacio RO, Gifford N, Jeffers BW, Schrier RW: Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 23 (Suppl 2): B54-B64, 2000. (レベル 2)
 - 18) 鹿住 敏, 芳野 原, 吉川隆一, 馬場茂明, J-MIND (Japan Multi-center Investigation of the anti-hypertensive treatment for Nephropathy in Diabetes) 研究グループ: 糖尿病性腎症の発症・進展に対するCa拮抗薬とACE阻害薬との長期効果の比較. *糖尿病* 42 (Suppl 1): S-225, 1999. (レベル 2)
 - 19) Giordano M, Sanders LR, Castellino P, Canessa ML, DeFronzo RA: Effect of alpha-adrenergic blockers, ACE inhibitors, and calcium channel antagonists on renal function in hypertensive non-insulin-dependent diabetic patients. *Nephron* 72: 447-453, 1996. (レベル 3)
 - 20) Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, Fletcher AE, Forette F, Goldhaber A, Palatini P, Sarti C, Fagard R: Effects of calcium-channel blocker in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 340: 677-684, 1999. (レベル 1)
 - 21) Curb JD, Pressel SL, Culter JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, Camel G, Davis BR, Frost PH, Gonzalez N, Guthrie G, Oberman A, Rutan GH, Stamler J for the Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group: Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 276: 1886-1892, 1996. (レベル 1)
 - 22) Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal M: Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 356: 366-372, 2000. (レベル 1)
 - 23) Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 355: 253-259, 2000. (レベル 1)
 - 24) Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Linjer E, Schersten B, Wester PO, Hender T, Faire U for the STOP Hypertension-2 Study Group: Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. *J Hypertens* 18: 1671-1675, 2000. (レベル 1)
 - 25) Kjekshus J, Gilpin E, Cali G, Blackkey AR, Henning H, Ross J: Diabetic patients and beta-blockers after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 11: 43-50, 1990. (レベル 3)
 - 26) Joans M, Reicher-Reiss H, Boyko V, Shotton A, Mandelzweig L, Goldbourt U, Behar S: Usefulness of beta-blocker therapy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 77: 1273-1277, 1996. (レベル 3)

アブストラクトテーブル

(RCT)

論文コード	Patients	Intervention	Outcome
1) Hansson L et al (HOT Study), 1998	18790名, 2型糖尿病1501名を含む.	拡張期血圧を80mmHg未満, 80-85mmHg, 85-90mmHgにCa拮抗薬で降圧.	全体での至適血圧は139/83mmHg. 糖尿病では80mmHg未満で心血管疾患のリスクが半減.
2) UKPDS 38, 1998	1148名, 高血圧合併2型糖尿病.	ACE阻害薬あるいはβ遮断薬を用いた厳格な血圧コントロールと緩やかな血圧コントロールを比較.	厳格群(144/82mmHg)では緩徐群(154/87mmHg)に比して, 糖尿病関連死が32%, 細小血管障害が37%, 脳卒中が44%, 心筋梗塞が21%減少した.
20) Tuomilehto J et al, 1999	492名, 収縮期血圧が160-219mmHg, 拡張期血圧<95mmHgで60歳以上の高血圧合併2型糖尿病.	Ca拮抗薬(ニトレンジピン)とプラセボを比較.	2.5年間でCa拮抗薬群では血圧が8.3/3.9mmHgだけ多く低下し, プラセボ群に比較して全死亡率が45%に, 心血管系疾患による死亡が24%に, 脳卒中が27%に減少した.(注2)
21) Curb JD et al, 1996	583名, 60歳以上の高血圧合併2型糖尿病, 収縮期血圧≥160mmHg, 拡張期血圧≥90mmHg.	クローラリドン(12.5-25mg)を主とする降圧治療とプラセボ群とを比較.	5年間で実薬群では血圧が9.8/2.2mmHgだけ多く低下し, プラセボ群に比較して全死亡率が74%に, 心血管系疾患イベントが66%に, 心イベントが44%に, 脳卒中が78%に減少した.(注1)
23) HOPE Study Investigators (MICRO-HOPE), 2000	3577名, 心血管事故の既往やリスクファクターを有する2型糖尿病.	ACE阻害薬のramiprilあるいはプラセボ.	4.5年間でACE阻害薬群では全死亡が76%に, 心血管死が63%に, 心筋梗塞が78%に, 脳卒中が67%に, 顕性腎症が76%に減少.(注3)
24) Lindholm LH et al (STOP Hypertension-2), 2000	719名, 70-84歳の高血圧合併2型糖尿病.	利尿薬あるいはβ遮断薬群と, Ca拮抗薬あるいはACE阻害薬群とを比較.	3群間で心血管死の差はなし. ただし, ACE阻害薬でCa拮抗薬に比べて心筋梗塞は51%に低下し, 脳卒中は116%にやや増加.(注4)

(注1): 治療前血圧は実薬群170/77mmHg, プラセボ群170/75mmHg. 治療後血圧は実薬群で150/70mmHg程度まで低下した(プラセボ群より9.8/2.2mmHgより多く低下).

(注2): 実薬群175/85→153/80mmHg, プラセボ群175/85→163/83mmHg.

(注3): 実薬群142/80→140/77mmHg, プラセボ群142/79→142/77mmHg.

(注4): 治療前190/99mmHg→治療後155/83mmHg.

糖尿病診療ガイドライン

糖尿病に合併した高脂血症

ステートメント

1. 糖尿病における高脂血症は心血管障害に相関があり、すみやかな治療が必要である(1-5)。[グレードA, レベル1]
2. 食事療法と運動により改善が期待される(6)。[グレードB, レベル2]
3. 血糖値がある程度改善されても高脂血症があり、望ましい値にならない場合、薬物療法を考慮する(7-15)。[グレードA, レベル1]
4. 冠動脈疾患を有しない場合には総コレステロール値200mg/dl未満, LDLコレステロール値120mg/dl未満, 冠動脈疾患を有する患者では総コレステロール値180mg/dl未満, LDLコレステロール値100mg/dl未満を目標とする。また, 中性脂肪値は150mg/dl未満, HDLコレステロール値は40mg/dl以上を目標とする(7-15)。[グレードA, レベル1]
5. 薬物療法では, 高コレステロール血症に対してはHMG-CoA還元酵素阻害薬を考慮する(7-14)。[グレードA, レベル1]
6. 高中性脂肪(トリグリセライド)血症に対しては, フィブラート系薬剤を考慮する(15)。[グレードB, レベル2]

解説

2型糖尿病における脂質代謝異常には, 高中性脂肪(トリグリセライド; TG)血症があり, 低HDL血症, 高コレステロール血症もみられる。Framingham Studyでも2型糖尿病患者における高TG血症は非糖尿病患者に比し明らかに著しい。また, 低HDL血症も非糖尿病患者に比べて顕著でありこの傾向は女性でより明らかである。同じFramingham Studyにおいて, 心血管障害の頻度は20年の追跡では糖尿病患者に多く, 女性において顕著であった。また, 心筋梗塞後の心不全に関しても, 女性の糖尿病患者では, 非糖尿病患者に比較してその頻度が高率であった(1-4)。

糖尿病患者には, 無症候性(無痛性)心筋梗塞・心筋虚血が有意に多く(5), 糖尿病患者が心血管障害で死亡した比率を追跡したデータでは, 喫煙, 高コレステロールは高血圧とともにリスクを増加させることが示されており, すなわち, 総コレステロール値200mg/dl以上では心血管障害の多いことが

確認されている(7)。心疾患のある糖尿病患者にシンバスタチンを投与した試験においては、死亡率、大きな心血管イベント、すべての動脈硬化性イベントはプラセボに比較し有意に減少した(8)。また、糖尿病患者を含む4444人にシンバスタチン投与し、約5年経過をみた研究では、投与群において、総コレステロール、LDLコレステロールの低下がみられ、HDLコレステロールは上昇し、心血管障害はシンバスタチン群において抑制されている(9)。CARE Studyでは、プラバスタチンによって心筋梗塞や脳卒中が有意に抑制されているが、治療前のLDLコレステロール値が125mg/dl以上の患者においてのみこれが有効であり、それ未満の患者では有効性は確認されなかった(10)。また、この結果からTG値は144mg/dl以下、HDLコレステロール値として37mg/dl以上という値が推奨されている(10)。プラバスタチンの投与は心筋梗塞後の脳卒中も抑制している(11)。Lipid Studyは約800人の糖尿病患者を含み、やはりプラバスタチンによる治療によって6.5年の経過で心血管疾患による死亡の抑制が確認されている(12)。プラバスタチンによって総コレステロール値は218mg/dlから39mg/dl低下し、LDLコレステロール値は150mg/dlから25%、TG値は142mg/dlから11%それぞれ減少、HDLコレステロール値は36mg/dlから5%上昇した(12)。二次介入におけるコレステロール低下作用については、lovastatinを使用し、CABG(coronary artery bypass graft)後の予後をみた研究があり、この場合、糖尿病患者のLDLコレステロール値の目標を60-85mg/dlにすると予後の改善がみられている(13)。

United Kingdom Prospective Diabetes Studyにおいても、LDLコレステロールは116mg/dl以上で1.5-2.3倍の心血管障害の増加がみとめられ、HDLコレステロールについては44.4mg/dl以上で20-40%の心血管障害の減少することが明らかになっている(14)。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(15)。なお、ステートメント中に述べた中性脂肪の目標値に関しては、TGが種々の因子に関与することから、目標値を今後さらに低くすることが必要となる可能性もある。一般に、HMG-CoA還元酵素阻害薬やフィブラート系薬剤の使用にあたっては、高CPK(creatin phosphokinase)血症や横紋筋融解症などの副作用に注意する必要がある。特に腎機能低下時にはこれらの使用が禁忌となる場合がある(16, 17)。

文献

- 1) Kannel WB, McGee DL: Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study. JAMA 241: 2035-2038, 1979. (レベル3)
- 2) Lerner DJ, Kannel WB: Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-years follow up of the Framingham population. Am Heart J 111: 383-390, 1986. (レベル3)
- 3) Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB: Morbidity and Mortality in diabetics in the Framingham Population: sixteen year follow-up study. Diabetes 23: 105-111, 1974. (レベル3)
- 4) Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, Wilson PWF: The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women: the Framingham Study. JAMA 260: 3456-3460, 1988. (レベル3)
- 5) Scheidt-Nave C, Barrett-Connor E, Wingard DL: Resting electrographic abnormalities suggestive of asymptomatic ischemic heart disease associated with non-insulin dependent diabetes mellitus in a defined population. Circulation 81: 899-906, 1990. (レベル3)
- 6) Heilbrunn LK, Noakes M, Clifton PM: Effect of energy restriction, weight loss, and diet com-

- position on plasma lipid and glucose in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 22: 889-895, 1999. (レベル 2 -)
- 7) Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial research group: Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Diabetes Care* 16: 434-444, 1993. (レベル 3)
 - 8) Pyörälä K, Petersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G, the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group: Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. *Diabetes Care* 20: 614-620, 1997. (レベル 1)
 - 9) Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) 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)
 - 10) Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JMO, Wun CC, Davis BR, Braunwald E, for the Cholesterol and Recurrent Events trial investigators: 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)
 - 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, for the CARE investigators: 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) 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 level. *N Engl J Med* 339: 1349-1357, 1998. (レベル 1)
 - 13) Hoogwerf BJ, Waness A, Cressman M, Canner J, Campeau L, Domanski M, Geller N, Herd A, Hickey A, Hunninghake DB, Knatterud GL, White C, for the Post CABG Study investigators: Effects of aggressive cholesterol lowering and low-dose anticoagulation on clinical and angiographic outcomes in patients with diabetes. the Post Coronary Artery Bypass Graft trial. *Diabetes* 48: 1289-1294, 1999. (レベル 2)
 - 14) 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 2)
 - 15) 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)
 - 16) 医薬品副作用情報 No. 112 厚生省薬務局 (レベル 5)
 - 17) 医薬品副作用情報 No. 119 厚生省薬務局 (レベル 5)

アブストラクトテーブル

〈RCT〉

論文コード	Patients	Intervention	Outcome
6) Heilbrounn et al, 1999	35名の肥満2型糖尿病患者.	異なる食事内容で12週にわたりエネルギー制限を行った.	エネルギー制限は血糖コントロールに有用.
8) 4S, 1997	4444名(糖尿病患者202名).	シンバスタチン20-40mg/日 vs. プラセボ, 平均5.4年.	糖尿病患者においてコレステロール低下は心血管疾患の抑制に重要である.
9) 4S, 1994	4444名(糖尿病患者202名).	シンバスタチン20-40mg/日 vs. プラセボ, 平均5.4年.	コレステロール低下は心血管疾患の抑制に重要である.
12) LIPID Study Group, 1998	冠動脈疾患を有する31~75歳の9014名.	プラバスタチン(40mg/日) vs. プラセボ, 6.1年間.	冠動脈疾患の二次予防に, プラバスタチンは冠動脈疾患死, 全死亡を有意に抑制し, 有用である.
13) Post CABG Investigators, 1999	CABG後の患者1351名(薬物療法が必要な糖尿病患者116名).	lovastatinによりLDLコレステロールを60-85mg/dlを目標に低下させた群 vs. 同じく130-140mg/dlを目標に低下させた群.	60-85mg/dlを目標にした群で, 有意ではないものの, 死亡, 冠血管イベント, 脳卒中の総和が減少した.

10) 11) 15) : 「糖尿病大血管症」の項の28) 11) 12) をそれぞれ参照.

〈コホート研究〉

論文コード	Subjects	Analysis	Outcome
2) Larner DJ et al (Framingham Study), 1986	35~84歳の男女5127名.	Framinghamコホートの26年間の追跡.	冠動脈疾患の発症とこれによる死亡には男女差がある.
3) Garcia MJ et al (Framingham Study), 1974	5209名, うち239名が最初の4年間で糖尿病と診断.	Framinghamコホートの16年間の追跡.	糖尿病患者では糖尿病のない者に比べ心血管障害の発症が多い.
4) Abbott RD et al (Framingham Study), 1988	5209名.	Framinghamコホートの34年間の追跡.	糖尿病患者の冠動脈疾患の再発は女性でより多い.
5) Scheidt-Nave C et al, 1990	59~89歳の男女2223名.	心血管障害の耐糖能による頻度の違いを断面調査した.	糖尿病患者では心筋梗塞が多く, 無症候性心筋虚血も多い.
7) Stamler et al, 1993	35~75歳の男性347978名.	11~13年間にわたり, 心血管疾患による死亡率を検討した.	血圧, コレステロールのコントロールと禁煙が心血管疾患の発症抑制に重要.

1) 14) : 「糖尿病大血管症」の項の24) 4) をそれぞれ参照.

参考にしたガイドライン等

[全般]

- a) Melzer S, Leiter L, Daneman D, Gerstein HC, Lau D, Ludwig S, Yale J-F, Zinman B, Lillie D, steering and-expert committees: 1998 Clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada. *Can Med Assoc J* 159(Suppl): S1-S29, 1998.
- b) American Diabetes Association: Clinical practice recommendations 1999. *Diabetes Care* 22(Suppl 1): S1-S114, 1999.

[運動療法]

- c) Wasserman DH, Zinman B: Exercise in individuals with IDDM. *Diabetes Care* 17: 924-937, 1994.
- d) American Diabetes Association: Diabetes mellitus and exercise. *Diabetes Care* 23(Suppl 1): S50-S54, 2000.
- e) American Diabetes Association: *The Health Professional's Guide to Diabetes and Exercise*. Devlin JT, Ruderman N, Eds, Alexandria, VA, American Diabetes Association, 1995.
- f) Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, Buchner D, Ettinger W, Heath GW, King AC, Kriska A, Leon AS, Marcus BH, Morris J, Paffenbarger RS Jr, Patrick K, Pollock ML, Rippe JM, Sallis J, Wilmore JH: Physical activity and public health. *JAMA* 273: 402-407, 1995.
- g) Tsui EYL, Zinman B: Exercise and diabetes: new insights and therapeutic goals. *Endocrinologist* 5: 263-271, 1995.

[自己血糖測定]

- h) Staged Diabetes Management: International Diabetes Center, 1998.

[糖尿病腎症の治療]

- k) American Diabetes Association: Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care* 22(Suppl 1): S66-S69, 2000.

[糖尿病足病変－フットケア－]

- m) International Working Group on the Diabetic Foot: *International Consensus on the Diabetic Foot*. Amsterdam, The Netherlands, 1999.
- n) Frykberg RG, Armstrong DG, Giurini J, Edwards A, Kravette M, Kravitz S, Ross C, Stavosky J, Stuck R, Vanore J: Diabetic foot disorders: a clinical practice guideline. American College of Foot and Ankle Surgeons. *J Foot Ankle Surg* 39(Suppl): S1-S60, 2000.
- p) American Diabetes Association: Preventive foot care in people with diabetes. *Diabetes Care* 24(Suppl): S56-S57, 1999.

[糖尿病大血管症]

- q) Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, Kennedy JW, King SB 3rd, Loop FD, Peterson KL, Reeves TJ, Williams DO, Winters WL Jr, et al: Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *Circulation* 78: 486-502, 1988.
- Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *J Am Coll Cardiol* 12: 529-545, 1988.
- r) Ryan TJ, Bauman WB, Kennedy JW, Kereiakes DJ, King SB 3rd, McCallister BD, Smith SC Jr, Ulliyot DJ: Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American Heart Association/American College of Cardiology Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *Circulation* 88: 2987-3007, 1993.
- Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *J Am Coll Cardiol* 22: 2033-2054, 1993.
- s) 日本糖尿病学会・日本動脈硬化学会合同委員会：糖尿病における動脈硬化症診療のガイドラインおよび提言－糖尿病の動脈硬化診療ガイドライン－. *糖尿病*44: 777-782, 2001.

[糖尿病に合併した高血圧]

- t) 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2000年版, 2000.
- u) Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 157: 2413-2446, 1997.