高血圧・糖尿病の管理にむけて（Ⅰ）

高血圧と糖尿病の関係

日野原記念クリニック所長／ライフ・プランニング・センター理事長
久　代　登志男
（聞き手　中村治雄）

中村　久代先生、先生にご企画をいただいた「高血圧・糖尿病の管理にむけて」という企画がこれから始まるのですが、まず最初に高血圧と糖尿病の関係についてお話をいただきたいと思います。

最近、ポーランドとグラスゴーの人たちがイギリスのUKバイオバンクのデータを利用して、高血圧の原因の中で免疫的な要因が大きいのではないか。実際にはリンパ球を調べていて、リンパ球の数と血圧が収縮期も拡張期も脈圧も関係してくるというデータを出しています。この免疫の状態というのは糖尿病とも絡んできますから、何か高血圧と糖尿病との間に病因として共通なものが潜んでいるのかと思うのですが、この点に関していかがでしょうか。

久代　免疫に関しては存じ上げないのですが、高血圧と糖尿病は合併することが多い疾患ということは以前からいわれています。一般的に高血圧患者における糖尿病の頻度は非糖尿病に比べると２～３倍、糖尿病患者における高血圧の頻度は非高血圧に比べて約２倍とされています。両者には肥満、インスリン抵抗性、メタボリック症候群など共通する病態が多くあります。

高血圧と糖尿病は昔からいわれているように進化と現状のミスマッチ病かもしれません。狩猟採集の時代には血糖が下がらないほうが生き延びられた。インスリンは筋肉細胞に糖を摂り込ませますが、低血糖になると走れなくなったり、失神してしまいます。製糖法ができる前はむしろインスリンは効いていないほうがよかったのです。高血圧も狩猟採集の時代は、食物からのカリウムは豊富で、ナトリウムはほとんどない状態で二足歩行を始めたので、血圧を上げるシステムばかり発達させてきた。ところが製塩法を発明して、どんどん塩を取るようになったら血圧が高くなり、今それがリスクになっている。そういう意味では進化と現状のミスマッチ病、その２つが合併することが多いのは皮肉な状況かと思います。

中村　確かに日常の診療で高血圧と

糖尿病が合併した患者さんは多いですね。

久代　はい、本態性高血圧は男性は40歳代、女性は50歳代に発症してくることが多いのです。国民健康栄養調査によりますと、糖尿病が強く疑われる人たちとは、男性は50歳代から、女性は60歳代から増えています。高血圧より約10年遅れて糖尿病が発症することが多いので、血圧管理を受けているうちに血糖が上がってきたということは日常しばしば経験されるのではないでしょうか。また、血圧が高め（130～139/85～89㎜Hg）で降圧薬を服用していない群は、120/80㎜Hg未満に比べて１型糖尿病発症リスクが約1.4倍高いことが示されています。

中村　そうですね。この場合、糖尿病だけがあって、まだ高血圧を伴っていない糖尿病の管理をする場合と、高血圧を伴った糖尿病の管理をする場合があります。あるいはその逆もあるかもしれません。難しいのですか。

久代　２つの病態が合併すると心血管系疾患のリスクがとても高くなります。例えば久山町研究では、両疾患合併者の心血管系疾患リスクは約６倍になっています。合併する場合は血圧と血糖の厳格な管理が必要になります。2019年に発表された高血圧学会のガイドラインでは糖尿病合併高血圧の場合、診察室血圧130/80㎜Hg未満、家庭血圧は125/75㎜Hg未満としています。しかし、診察室血圧と家庭血圧の両者ともに降圧目標に達しているのは、全体の１～２割とされています。糖尿病合併高血圧の患者さんは肥満、腎機能障害など治療抵抗性高血圧の要因がありますが、現在処方されている降圧薬の併用で多くの場合、血圧管理は可能です。北米で実施された糖尿病合併高血圧患者を対象にしたACCORD血圧試験では、収縮期血圧120㎜Hg未満を目標にした積極降圧群では平均119/64㎜Hgまで降圧できました。

中村　その場合に、目標値を狙うというのは一つの大きな方法でもあるのですが、変動がありますね。血圧にしろ、血糖にしろ、コレステロールなども変動が多いとかえってリスクが多くなるという話もありますが。

久代　血圧変動自体が糖尿病のリスクかもしれないという興味深い知見も発表されています。例えば白衣高血圧の人たちは糖尿病になるリスクが10年間で約2.9倍、仮面高血圧で約2.7倍との報告もあります。クリニックでは高くないのだけれども、クリニック以外では高い人たちの糖尿病の発症頻度は将来約2.7倍だったということが報告されています。また、私たちは降圧薬治療中高血圧患者の白衣と仮面高血圧の頻度は、未治療患者の約２倍高く、糖尿病合併高血圧では、治療中白衣と仮面高血圧が心血管系疾患リスクになることを認めています。また、降圧薬治

療中の糖尿病合併高血圧患者では、夜間高血圧の頻度が高く、さらに受診日ごとの血圧変動が大きいことも心血管系疾患リスクになることが報告されています。日内変動を含めた血圧変動自体を抑制すれば、心血管系疾患リスクを軽減できるか明らかではありませんが、糖尿病合併高血圧では、積極的に家庭血圧測定をすすめ、診察室血圧と家庭血圧の両方とも厳格にコントロールすることが必要と考えられます。

中村　夜間高血圧というと、何時ごろのことをいっているのですか。

久代　正確には24時間自由行動下血圧を行い、就床から起床までの時間帯の血圧の平均を計測し、それが120/70㎜Hg以上の場合には夜間高血圧と診断されます。糖尿病合併高血圧ではその頻度が２倍ぐらいに増えているという報告があります。

中村　早朝になると、その夜間高血圧の人はなおさら早朝のシュートする血圧も高くなる。

久代　早朝血圧を上げる要因としては、先生がおっしゃったように、夜間血圧が高く、そのまま早朝も高くなる場合と、起床後の活動に伴って急に高くなる場合があります。もともと朝は、これから活動しなければいけない時間帯なので、昇圧系である交感神経、視床下部・下垂体系、レニン・アンジオテンシンの活動が高まり、起床後１時間以内が一日のうちで一番高い人が多いのです。起床後１時間以内の血圧が135/85㎜Hg以上は早朝高血圧と診断されますが、糖尿病合併高血圧では、早朝血圧が高く、診察室血圧は高くない仮面高血圧の頻度が高いことは承知しておく必要があります。

中村　最近、この２つの病気というか、１つといってもいいのかもしれないのですが、ガイドラインが治療に関して出ていると思うのですが、この辺で付け加えるところがありましたら教えていただけますか。

久代　糖尿病合併高血圧患者は高齢者が多いので、収縮期血圧が高く、血圧変動幅も大きいことが多いのです。心臓の仕事量は、収縮期血圧と心拍数の積に比例しますので、収縮期血圧が高いことは心不全のリスクになります。１カ月から数カ月単位の平均的な家庭血圧と診察室血圧は、きちんとコントロールする必要があります。血圧変動自体にそれ程神経質になる必要はありませんが、早朝家庭血圧が比較的安定している患者さんで、急に下がる日がたまにある場合、発作性心房細動に気をつけてください。

中村　厳格な血圧管理についてエビデンスはありますか。

久代　例えば先に述べたACCORD血圧試験では、120㎜Hg未満を目標に下げた群では脳卒中が明らかに減りました。糖尿病合併高血圧を対象にした試験ではありませんが、120㎜Hg未満

を目標とした積極的降圧により心不全リスクが通常降圧群より４割近く減っています。日本の検討では、きちんと血圧を下げたほうのグループでは、例えばJ-DOIT３では2,500人ぐらいの日本人の糖尿病合併高血圧患者に対して、120㎜Hg未満を目標にした場合と130/80㎜Hg未満を目標にした場合、９年間の観察で脳卒中は58％、冠動脈疾患は14％減少しています。このようなエビデンスを踏まえて、日本高血圧学会はきちんと下げましょうということを強調しています。

中村　わかりました。そうすると、こういったことはプライマリーケアを取り扱っている私も含めて、医師にとってはたいへん重要なことで、まだまだ日本では啓発がそこまでいっていないのではないか。

久代　降圧目標達成が心血管系疾患の予防と予後改善に役立つエビデンスがあり、十分な血圧管理の必要性をガイドラインが強調しているのにもかかわらず、降圧目標達成率が低いのは世界共通の課題です。別のセクションで述べますが、日本は先進国の中では達成率が最も低いグループに入っていると報告されています。

糖尿病合併高血圧では、カルシウム拮抗薬、RA系抑制薬、利尿薬などによる多剤併用療法が必要な場合が多いことを念頭において、治療をすすめる必要があります。

中村　アルドステロン拮抗薬もお使いになりますか。

久代　はい。治療抵抗性高血圧の切り札になる薬です。カルシウム拮抗薬、RA系抑制薬と少量のサイアザイド系を併用しても降圧不十分な場合に、とても有効なことがあります。スピロノラクトンは、アルドステロン以外のホルモン受容体にも作用するので女性化乳房や性機能障害が起こるため日常診療では使いにくい薬剤です。選択的な拮抗薬であるエプレレノンは、そのような副作用はありませんが、糖尿病で微量アルブミン尿を認める場合とクレアチニンクリアランスが50mL/分未満の場合は禁忌になっていますので、糖尿病合併高血圧には使用しにくい薬です。最近上市されたエサキセレノンは、処方前のeGFRが30未満と血清カリウムが５mEq/Lを超えている場合は禁忌ですが、そうでなければ慎重投与になっています。少量から血清カリウムに注意しながら使用すれば、役に立つ降圧薬です。

中村　2.5㎎ぐらいでしたか。

久代　1.25㎎、2.5㎎と５㎎があります。処方前に血清カリウムが５mEq/L以下であることを確認し、腎機能に問題なければ2.5㎎から開始していますが、eGFRが50以下の場合は1.25㎎から開始しています。いずれの場合でも処方後２週間で血清カリウムをチェックする必要があります。

中村　どのぐらいまでなら許容できるのですか。

久代　添付文書では６mEq/L以上では直ちに中止し、5.5～６mEq/Lでは減量か中止をするとしています。私は5.5mEq/L前後の場合、心電図でテント状T波があれば中止し、心電図に問題なければ、継続しています。

中村　ベースにサイアザイドが投与されていたような場合にはカリウムは上がりにくい。

久代　はい。以前サイアザイドの用量が多かった時代にアルドステロン作用に拮抗するトリアムテレンの併用で、低カリウム血症を予防することが行われていました。

別のことになりますが、β遮断薬は労作性狭心症があれば使用しなければならない薬剤ですが、糖尿病合併高血圧では、私は糖代謝に対する副作用が少ないα・β遮断薬を使用しています。糖尿病合併高血圧では、カルシウム拮抗薬とRA系抑制薬の併用で降圧不十分な場合に、３剤目にどの薬剤を使用するかについて、説得性のあるエビデンスはありません。少量のサイアザイド系利尿薬、アルドステロン受容体拮抗薬、α_1遮断薬、α・β遮断薬などを併用して降圧目標達成を目指すようにしています。

中村　どうもありがとうございました。