

## 14章 糖尿病に合併した高血圧

### Q 14-1 糖尿病に合併した高血圧は大血管症のリスクファクターか？

#### 【ポイント】

- 糖尿病と高血圧はいずれも動脈硬化による大血管症(冠動脈疾患, 脳血管疾患, 末梢動脈疾患)の確立したリスクファクターであり, 糖尿病に高血圧が合併すると大血管症の発症頻度はさらに増加し, 予後を悪化させる。

糖尿病患者は非糖尿病患者に比べて高血圧の合併頻度が高く, 高血圧患者でも糖尿病の合併頻度は非高血圧に比べて高い<sup>1-4)</sup>。また, 1型糖尿病<sup>5)</sup>および2型糖尿病<sup>1,6-8)</sup>に高血圧が合併すると大血管症の発症および死亡のリスクが上昇する。アメリカの男性34万人を平均12年間追跡した観察研究であるMRFIT<sup>6)</sup>では, 大血管症による死亡率は糖尿病群が非糖尿病群に比べて3.7倍高く, 糖尿病症例で, 脂質値, 喫煙などと独立して追跡開始時の収縮期血圧(systolic blood pressure: SBP)は大血管症による死亡の有意な予知因子であった。日本の一般住民を対象としたコホート研究であるNIPPON DATAでは, 追跡開始時の糖尿病群では血圧値が高いほど, 大血管症による死亡の絶対リスクが増加した<sup>7)</sup>。日本人を含む環太平洋の39万人を解析したAPCSC<sup>1)</sup>のメタ解析では, 糖尿病を有する集団においてSBP値が10mmHg上昇するに従い大血管症による死亡は18%増加した。2型糖尿病における高血圧症例を非厳格降圧療法群と厳格降圧療法群に割り付け, 平均10.5年間追跡したUKPDS 36<sup>8)</sup>においても, 大血管および細小血管症の発生率は追跡完了までの平均SBP値の上昇とともに増加し, SBP 160mmHg以上の群では, 120mmHg以下の群に比して有意に増加した。また, 追跡期間中の平均SBP値が10mmHg低下した群では, 心筋梗塞の発生率は有意に低値であった。さらに, 近年報告された59万人の日本人を対象としたコホート研究では, 糖尿病の有無や耐糖能の程度にかかわらずSBPのみならず拡張期血圧の上昇とともに大血管症の発症率が増加することも示されている。



## 14-2 糖尿病に合併した高血圧は細小血管症のリスクファクターか？

### 【ポイント】

- 糖尿病に合併した高血圧は、糖尿病性神経障害、糖尿病網膜症、糖尿病性腎症など細小血管症のリスクファクターである（糖尿病性腎症、糖尿病網膜症、糖尿病性神経障害の当該ページを参照）。

高血圧が糖尿病性神経障害<sup>9,10</sup>、糖尿病網膜症<sup>11-13</sup>、糖尿病性腎症<sup>14,15</sup>などの細小血管症のリスクファクターとなることが1型糖尿病、2型糖尿病ともに報告されている<sup>16,17</sup>。

高血圧は糖尿病性神経障害の危険因子であるが<sup>9,10,18-21</sup>、1型糖尿病と2型糖尿病で関与の違いが知られている。1型糖尿病では、高血圧は神経障害の最も強い予測因子であり、高血圧の合併は6年間の神経障害発症の相対リスクを4.1倍増加させた<sup>10</sup>。また、高血圧は血糖コントロールや糖尿病罹病期間とは独立した神経障害の予測因子であった<sup>9</sup>。一方、2型糖尿病では、高血圧と神経障害の関連は明確ではない<sup>18,20-22</sup>。さらに、UKPDSでの厳密な血圧コントロールは神経障害の悪化を軽減しなかった<sup>23</sup>。

高血圧は糖尿病による網膜の血管内皮細胞障害を助長し、網膜の血流調節機構の障害や血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor：VEGF）活性の上昇などを介して網膜症を進行させる。The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathyでは、インスリンを使用している1型糖尿病患者955人を25年間追跡した結果、収縮期血圧が10mmHg上昇すると増殖糖尿病網膜症のリスクが14%上昇した<sup>24</sup>。また、the Genetics of GoDARTS<sup>13</sup>では、網膜症を有さない2型糖尿病患者4,758人を16年間追跡した結果、SBPが1SD（約17mmHg）低下すると観察期間における網膜症の消失が20%増加し、拡張期血圧（diastolic blood pressure：DBP）が1SD（約10mmHg）上昇すると非増殖性網膜症の顕性化リスクが87%増加した。

血圧コントロールが糖尿病性腎症の発症・進行抑制に有効であることから、高血圧は糖尿病性腎症の重要な危険因子である。デンマークの断面研究では<sup>25,26</sup>、タンパク尿のない1型糖尿病における高血圧の合併頻度は3.9%（一般人口での高血圧有病率は4.4%）であったことから、1型糖尿病では腎症の進行に伴って高血圧の合併が増加することが示唆される。一方、（タンパク尿のない）2型糖尿病が診断された時点において、高血圧の合併は半数以上に認められたことから<sup>27,28</sup>、2型糖尿病では高血圧の合併が腎症に先行することが示唆される。いずれの病型においても、腎症の進行と血圧の上昇は相互に関連する結果、CKDの各段階で高血圧の合併頻度は増加し、末期腎不全では大多数の患者が高血圧を合併する<sup>29</sup>。

### CQ 14-3 大血管症の発症予防に血圧を 130/80 mmHg 未満にコントロールすることが有効か？

#### 【ステートメント】

- 心血管イベントおよび脳卒中の発症予防には診察室血圧 130/80 mmHg 未満を目標とした降圧療法が推奨される<sup>37, 39-43)</sup> **【推奨グレード A】** (合意率 100%)

2019年に日本高血圧学会から公表された「高血圧治療ガイドライン 2019」において<sup>a)</sup>、糖尿病合併高血圧の降圧目標は 130/80 mmHg 未満とされ(図 1)、糖尿病診療ガイドライン 2019においても同目標値が採用された。この目標値の設定には、従来のメタ解析や系統的レビュー

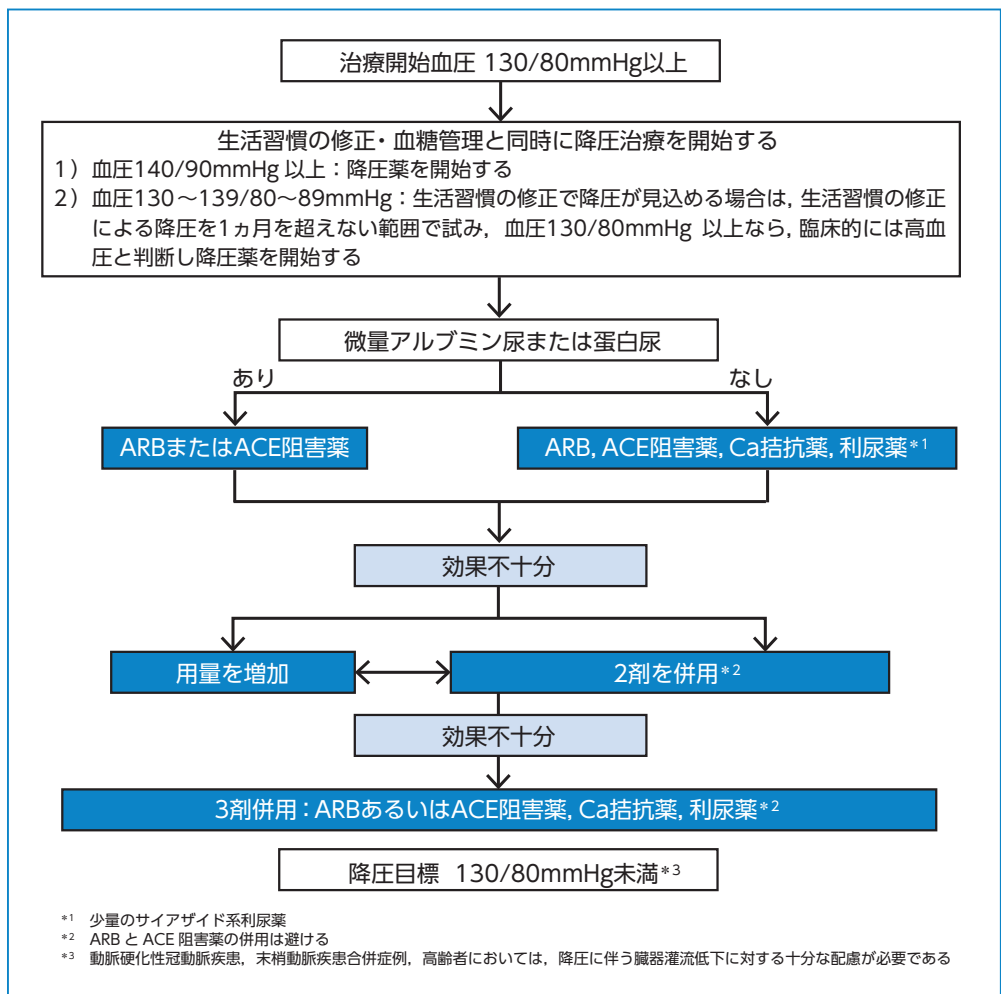


図 1 糖尿病合併高血圧の治療計画

(日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会(編)：高血圧治療ガイドライン 2019, ライフサイエンス出版, p.126 [図 7-1], 2019<sup>a)</sup> より許諾を得て転載)

において 130/80mmHg に降圧すべき積極的かつ明確な根拠は示されていなかったものの<sup>30-34)</sup>、日本人における脳卒中の発症頻度が欧米人より高く<sup>35,36)</sup>、ACCORD-BP において標準血圧治療群 (達成血圧 134/71 mmHg) と比べた厳格血圧治療群 (達成血圧 119/64 mmHg) の脳卒中の発症リスクを有意に低下させたこと<sup>37)</sup>、などに起因していた。また、2017 年に報告された J-DOIT3 の事後解析では<sup>38)</sup>、日本人糖尿病患者 (開始時血圧 134/80 mmHg) に対する集学的な糖尿病管理による糖尿病併発症の影響が検証され、従来療法群 (達成血圧 129/74 mmHg) と比べた強化療法群 (達成血圧 123/71 mmHg) の脳血管イベントを有意に減少させたことも、同日標値を支持する根拠のひとつとされた。

2021 年に報告された STEP では<sup>39)</sup>、中国人高血圧患者 (開始時血圧 146/82 mmHg、約 19% が糖尿病を合併) に対して、標準降圧治療 (収縮期血圧 130 mmHg 以上 150 mmHg 未満を目標) と比べた厳格降圧治療 (収縮期血圧 110 mmHg 以上 130 mmHg 未満を目標) の複合心血管イベント (脳卒中、急性冠症候群、急性非代償性心不全、冠血行再建、心房細動、心血管死) リスクへの影響が検証された。中央値で 3.3 年の観察期間において、厳格降圧治療により同リスクは 26% 有意に低下し (ハザード比 (HR) 0.74, 95% CI 0.60~0.92)、糖尿病合併例における同リスクに対する HR は 0.77 (95% CI 0.50~1.17) であった。

そこで、本 CQ に答えるため、糖尿病患者において収縮期血圧 130 mmHg あるいは拡張期血圧 80 mmHg を降圧目標とする厳格降圧治療の有効性を検証した RCT (HOT, ABCD, ACCORD, SPS3, RESPECT, J-DOIT3, STEP) 計 7 報を採用し<sup>37-43)</sup>、系統的レビューを実施した。なお、UKPDS など厳格降圧治療群の降圧目標が 130/80 mmHg より高い試験は除外した。また、J-DOIT3 の介入は血糖や脂質も含む集学的な糖尿病管理であったことから、降圧治療単独よりも治療効果が大きい可能性があるため、各併発症のアウトカムに対して、同試験を含む場合と含まない場合でそれぞれ実施した。その結果、系統的レビューへの J-DOIT3 の組み入れにかかわらず心血管イベントおよび脳卒中のリスクを有意に低下させた。一方で心筋梗塞については、厳格降圧治療によりリスクが低下する傾向にあったものの、統計学的有意差は認めなかった。また、全死亡についても、厳格降圧療法による有意なリスク低下は認められなかった。最後に、重篤な有害事象の発生について、ACCORD の厳格介入群で有意に増加しており、その主な事象としては低血圧・失神・不整脈・低カリウム血症などであった。しかし、J-DOIT3 では強化療法群における有害事象の増加は認められず、ACCORD の結果との非一貫性が大きいことから、厳格降圧治療における重篤な有害事象の発生リスクに対する結果の信頼性は乏しいと思われた。

### 【抽出した PICO の概略】

- P : 糖尿病に合併した高血圧患者
- I : 厳格降圧治療 (治療目標 : 収縮期血圧 130 mmHg 未満あるいは拡張期血圧 80 mmHg 未満) をする
- C : 厳格降圧治療をしない
- O : 心血管イベントの発症、心筋梗塞の発症、脳卒中の発症、全死亡、重篤な有害事象の発生

### 【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】

文献検索により一次スクリーニング (タイトルとアブストラクト) として 1,346 件の文献を

抽出し、除外基準により 443 件を除き、903 件の文献の二次スクリーニング（全文）を行った結果得られた 7 文献を用いメタ解析を行った。

データベース：PubMed, MEDLINE, Cochrane Library, 医中誌

検索に用いた言語：英語, 日本語

検索期間：～2022 年 9 月 8 日

検索用語（キーワード）：hypertension, blood, diabete, intensive blood pressure, blood pressure lowering, anti hypertensive treatment, Japanese, English, randomized controlled trial, meta-analysis, systematic review, clinical trial, random allocation

### 【推奨グレード判定の説明】

益損バランス、患者の価値観、費用については、130/80 mmHg 未満への降圧についての問題は無い。また、今回の系統的レビューはエビデンスレベル 1 の試験から構成されていることから推奨グレードは A とする。

投票 21 名、賛成 21 名、反対 0 名（合意率 100%）

推奨グレード決定のための 4 項目	判定 (はい・いいえ)	判定根拠
①エビデンス総体の確実性：推奨決定に影響を与える文献のエビデンスレベルが 1 + または 1 のものが含まれているか？	はい	質の高い RCT からなる MA によって検証されている。
②益害バランス：推奨の対象となる行為による益は害を上回るか？	はい	過降圧を含む有害事象が懸念されるが、高血圧に起因する脳血管疾患などの大血管症の害を考慮すると、目標値を設定した降圧療法は害を上回り有益である。
③患者の価値観：患者の価値観は一樣か？	はい	降圧療法は広く日常臨床に普及していることから、患者の価値観は一樣と思われる。
④費用：費用は正味の利益（益－害）に見合うものか？	はい	降圧療法は一般に比較的安価に実施することが可能である。

## 【ステートメント】

- アルブミン尿のない糖尿病合併高血圧患者における降圧薬の第一選択薬としては、ACE 阻害薬、ARB のみならず、カルシウム拮抗薬、サイアザイド系利尿薬がいずれも推奨される<sup>44~60)</sup>。  
【推奨グレード U】 (合意率 100%)

※注釈：アルブミン尿を有する糖尿病合併高血圧患者については9章を参照されたい。

本 CQ に答えるために RA 系阻害薬とその他の降圧薬と比較する研究論文について系統的レビューを行ったところ、前回 2019 年以降に新たに報告された研究論文は認められなかった。そのため、前回と同様に 16 報告を採用し<sup>44~59)</sup>、メタ解析を行った<sup>60)</sup>。全体として両群でほぼ同等の降圧効果を得ており、全死亡、心血管死、心血管疾患発症のいずれに対しても RA 系阻害薬が優れる傾向にあるものの、有意な効果としては確認できなかった。害のアウトカムとしての腎機能障害 (血清クレアチニン値倍化、ESRD) の発生に関しても両群間で明らかな優劣はついていない。これらの結果より糖尿病合併高血圧に対しては、同等の降圧が得られれば、上記アウトカムを考慮した場合に RA 系阻害薬を他の降圧薬よりも第一選択として推奨するエビデンスはないと考えられる。また、糖尿病合併高血圧患者での腎機能障害の有無で検討を行ったが、これらの検討では血清クレアチニン $\geq 1.7$  mg/dL といった除外基準で対象選定していることや推算糸球体濾過率 (estimated glomerular filtration rate : eGFR) による感度分析は行われておらず、全体での検討に用いた論文のなかでも腎機能障害の有無別の検討には使用できない論文がほとんどであった。尿アルブミン・尿タンパク陽性の腎機能障害を対象とした論文に限った場合の検討は少なく、いずれのアウトカムに対しても RA 系阻害薬とその他の降圧薬に優劣はつかない結果であった。腎機能正常対象に限った論文は極端に少ないため、それぞれのアウトカムについての検討ができず、最終的に推奨についての検討ができなかった。

これまでのガイドラインでは、糖尿病を合併した高血圧患者の心血管イベント予防について、個別に RA 系阻害薬、カルシウム拮抗薬、少量のサイアザイド系利尿薬の有用性は示されている。サイアザイド系利尿薬には、インスリン抵抗性の増悪を介した糖・脂質代謝への悪影響や低カリウム血症、高尿酸血症などの代謝系への副作用を考慮する必要があるため、使用する場合は少量のサイアザイド系利尿薬を用いる。2 型糖尿病患者の大血管症の予防に対して、LIFE<sup>61)</sup> では、ARB が  $\beta$  遮断薬より有意に心血管病発症を抑制していることが示され、心血管イベント予防の立場からは ACE 阻害薬、ARB とカルシウム拮抗薬が選択される。RA 系阻害薬による降圧が不十分な場合の二次選択薬としてカルシウム拮抗薬あるいは少量のサイアザイド系利尿薬を併用、さらに降圧を要する場合は 3 剤を併用することはこれまでも実証されており、確実に降圧目標を達するために配合薬も考慮した ARB、ACE 阻害薬、カルシウム拮抗薬、サイアザイド系利尿薬の併用が必要となる場合もある。

なお、今回の系統的レビューおよびメタ解析では明確な差異として示すことはできないが、微量アルブミン尿以上の腎機能障害を伴う場合の RA 系阻害薬の有用性は明らかであり<sup>62~64)</sup>



(腎症合併高血圧のページ参照)，高血圧合併糖尿病ではインスリン抵抗性を介する機序などがアルブミン尿発症への関与が大きいと考えられ，微量アルブミン尿以上のタンパク尿を併存している糖尿病合併高血圧ではARB，ACE阻害薬を選択薬として推奨される(図1)<sup>a)</sup>。

### 【抽出したPICOの概略】

- P：糖尿病に合併した高血圧患者
- I：降圧薬の第一選択薬としてACE阻害薬・ARBを用いる
- C：降圧薬の第一選択薬としてACE阻害薬・ARB以外を用いる
- O：全死亡，心血管死，心血管疾患の発症，腎機能障害の発生

### 【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】 [文献44～59]

データベース：PubMed，Cochrane Library，医中誌

検索に用いた言語：英語，日本語

検索期間：～2022年9月8日

検索用語（キーワード）：diabetes mellitus, alacepril, aliskiren, angiotensin converting enzyme inhibitor, angiotensin receptor antagonists, azilsartan, benazepril, candesartan, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, eplerenone, imidapril, irbesartan, lisinopril, losartan, mineralocorticoid receptor antagonists, olmesartan, perindopril, quinapril, renin inhibitor, spironolactone, telmisartan, temocapril, trandolapril, valsartan, acebutolol, ACEI, alacepril, alpha blocker, receptor blocker, amlodipine, amosulalol, angiotensin, angiotensin receptor blocker, aranidipine, ARB, arotinolol, atenolol, azelnidipine, barnidipine, benidipine, benzylhydrochlorothiazide, beta blocker, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bumetanide, bunazosin, calcium, calcium channel blocker, carteolol, carvedilol, CCB, celiprolol, channel blocker, chlorothiazide, chlorthalidone, cilnidipine, clonidine, diltiazem, diuretic, doxazosin, efonidipine, felodipine, furosemide, guanabenz, hydralazine, hydrochlorothiazide, indapamide, labetalol, manidipine, mefruside, methyl dopa, meticrane, metoprolol, nadolol, nicardipine, nifedipine, nilvadipine, nipradilol, nisoldipine, nitrendipine, pindolol, prazosin, propranolol, terazosin, thiazide, tilisolol, triamterene, trichlormethiazide, tripamide, urapidil, human, English, Japanese, randomized controlled trial, meta-analysis, systematic reviews

[文献60] 本CQに対して実施された系統的レビュー論文であるため前回(2019)と同様の検索式で現在までのデータベース検索で特定できた3,370件(PubMed:1,009, Cochrane Library:2,240, ICHUSHI:121)から，重複論文2,173件を除外して1,197件となり，さらに前回の系統的レビューの一次スクリーニングリストと重複する381件を削除した816件を一次スクリーニング(タイトルとアブストラクト)した結果，33件が残った。33件を二次スクリーニング(全文)したところCQに該当する論文はなく，さらに33件に含まれていた5件の系統的レビュー論文の引用文献リストから関連する原著論文を抽出したところ67件が該当した。最後に，それらをスクリーニングしたところ，前回の系統的レビューで採用した16件以外に新たな論文はみつからなかった。

## 【推奨グレード判定の説明】

実施した系統的レビューの結果、降圧の程度が同等であれば、心血管イベントリスクに ACE 阻害薬・ARB 使用群と他剤使用群間で有意な差違を認めず、エビデンス総体の確実性、益損バランス、患者の価値観、費用から推奨グレードを U とした。

投票 18 名、賛成 18 名、反対 0 名、辞退 3 名（合意率 100%）

推奨グレード決定のための 4 項目	判定 (はい・いいえ)	判定根拠
①エビデンス総体の確実性：推奨決定に影響を与える文献のエビデンスレベルが 1 + または 1 のものが含まれているか？	はい	16 編の質の高い RCT からなる MA によって検証されている。
②益害バランス：推奨の対象となる行為による益は害を上回るか？	はい	それぞれの降圧薬には一定の副作用が想定されるが、十分な臨床的観察により回避もしくは対応が可能であり、それらは各薬剤間での差異に乏しく、益害バランスを損なわない。
③患者の価値観：患者の価値観は一樣か？	はい	降圧薬に応じた治療効果についての認識に違いはなく、患者の価値観は一樣と思われる。
④費用：費用は正味の利益（益－害）に合うものか？	はい	降圧薬により薬価は異なるものの、降圧療法は一般に比較的安価に実施することが可能である。



## 14-5 糖尿病に合併した高血圧の併用療法での選択薬はカルシウム拮抗薬か利尿薬か？

### 【ポイント】

- 1 剤による降圧が不十分の場合には ACE 阻害薬または ARB にカルシウム拮抗薬あるいは少量のサイアザイド系利尿薬を併用、さらに降圧を要する場合は 3 剤を併用する。  
(日本高血圧学会と日本糖尿病学会の合同委員会による)

ハイリスクの高血圧患者を対象に、ACE 阻害薬にカルシウム拮抗薬あるいはサイアザイド系利尿薬を併用した際の有用性を比較した ACCOMPLISH の糖尿病サブ解析<sup>65)</sup>では、カルシウム拮抗薬群の併用が心血管イベントを有意に抑制した。日本で実施された、糖尿病合併を 26% 含むハイリスク高齢高血圧患者を対象にした COLM<sup>66)</sup>では、「ARB+カルシウム拮抗薬」と「ARB+低用量利尿薬」の両群で、主要評価項目の突然死、脳卒中、心イベント、腎機能障害に有意差は認められなかったが、75 歳以上での脳卒中の発症や有害事象の発生率は、カルシウム拮抗薬併用群で低値であった。また、糖尿病性腎症において ACE 阻害薬あるいは ARB が用いられている場合の併用降圧薬について、カルシウム拮抗薬と利尿薬を比較した GUARD<sup>67)</sup>では、タンパク尿の減少には利尿薬、eGFR 保持にはカルシウム拮抗薬の併用が有効であった。同様の結果は日本人を対象とした COAT<sup>68)</sup>においても確認された。

以上より、患者の臨床的背景・基礎疾患などを考慮して併用薬はカルシウム拮抗薬、利尿



薬のいずれの選択も可であると考えられる (図 1)<sup>a)</sup>。

## Q 14-6 糖尿病に合併した心不全の診断・治療は？

### 【ポイント】

- 糖尿病は高血圧や冠動脈疾患とは独立した心不全の危険因子であり、重要な予後規定因子であることから、臨床症状や検査データに基づいた診断を積極的に行い、心不全あるいは心不全高リスクでは SGLT2 阻害薬の使用を推奨する。

(日本糖尿病学会と日本循環器学会の合同委員会による)

高血圧は心不全の主要な原因のひとつである。同時に、糖尿病は心不全発症の独立した危険因子であり、心不全は糖尿病患者の生命予後を規定する重要な因子のひとつである。そのため、高血圧の合併の有無にかかわらず糖尿病患者では心不全リスクへ留意する必要がある。疫学調査では、糖尿病患者の心不全発症リスクは非糖尿病患者に比べて男性で2倍、女性では5倍以上であった<sup>69)</sup>。また、耐糖能異常の段階から心不全の発症リスクは1.2~1.7倍に増加する<sup>70,71)</sup>。糖尿病患者の初回入院は心不全によるものが最多という報告があり<sup>72)</sup>、日本人の2型糖尿病患者における初発の心血管腎イベントを調査した研究では、CKD (39.3%) に次いで心不全 (30.6%) が高頻度であった<sup>73)</sup>。さらに、糖尿病は心不全の新規発症および再発の有意な危険因子であり、特に60歳未満における新規発症リスク、女性や左室駆出率が保たれた心不全 (heart failure with preserved ejection fraction : HFpEF) 患者における再発リスクなどへの影響が大きいことが系統的レビューおよびメタ解析で示されている。

糖尿病における心不全発症の機序は複雑であり、左室駆出率低下の有無によっても異なっている。左室駆出率が低下した心不全 (heart failure with reduced ejection fraction : HFrEF) の発症には、糖尿病や高血圧などの古典的危険因子を基盤とした冠動脈疾患に由来することが多い。一方、HFpEFの発症には、インスリン抵抗性を基盤とした様々な代謝異常シグナルの関連が指摘されている<sup>74)</sup>。特に、代謝異常シグナルによる微小血管の内皮細胞障害を起点とした心筋細胞の肥大および伸展性低下が惹起され、左室拡張機能を低下させる<sup>75)</sup>。過去に心不全の診断歴がない2型糖尿病患者を対象とした研究では、精査により25%以上の頻度で心不全が新たに診断され、その大部分がHFpEFであった<sup>76)</sup>。以上より、糖尿病における心不全リスク、特に潜在的な左室拡張障害のリスクが高いことを改めて把握する必要がある。

糖尿病に合併した心不全の診断は、糖尿病患者が心不全のハイリスク群であることを意識しながら、臨床症状と検査データの組み合わせにより行う (図 2)。具体的には、定期受診時に確認すべき症状として、労作時息切れ・動悸・倦怠感・下腿浮腫・夜間頻尿あるいは夜間発作性呼吸困難・起坐呼吸などがあげられる。また、身体所見の異常 (頻脈・脈不整・ラ音・心雑音・Ⅲ音・頸静脈怒張・下腿浮腫など) を見逃さないようにすることも重要である。加えて、胸部X線 (心胸郭比の拡大・肺うっ血などの有無) や12誘導心電図 (異常Q波・左室肥大・心房細動・ST-T変化などの有無) を評価する。心不全を疑わせる徴候があれば、BNPあるいはNT-proBNPによる定量的なスクリーニングが有効である。その際に、BNP $\geq$ 40 pg/mLや

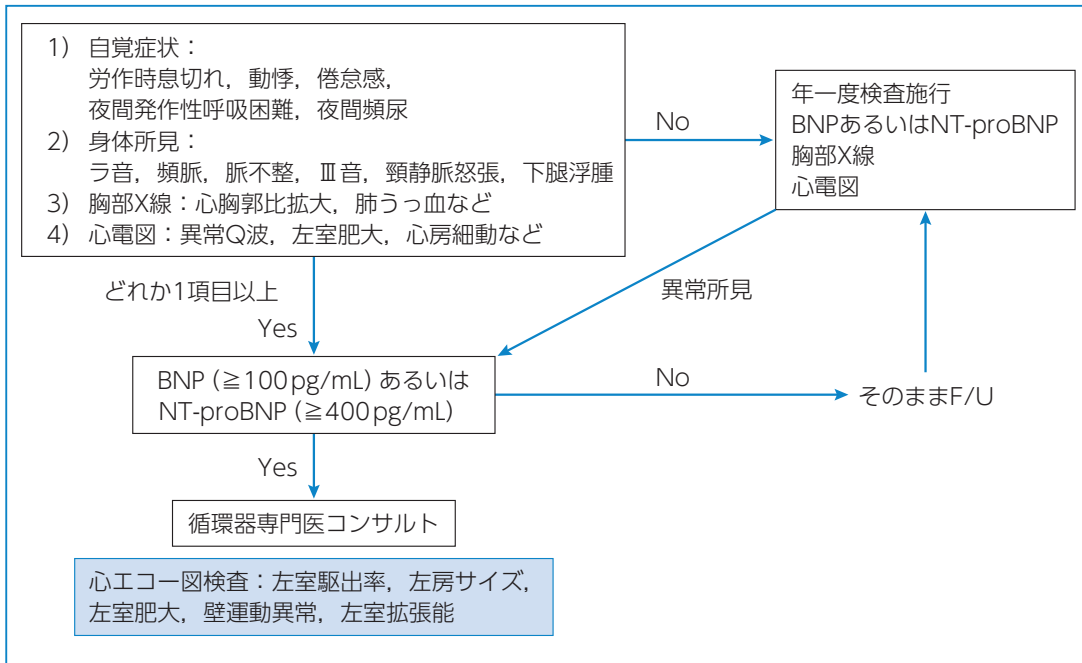


図2 心不全の診断フローチャート

(日本循環器学会，日本糖尿病学会（監修）：糖代謝異常者における循環器病の診断・予防・治療に関するコンセンサスステートメント，南江堂，p.20，2020<sup>b)</sup>より引用)

NT-proBNP $\geq$ 125mg/dLであれば心不全の可能性がある。さらに，BNP $\geq$ 100pg/mLやNT-proBNP $\geq$ 400mg/dLであれば治療対象となる心不全の可能性が高いため，循環器内科医へのコンサルトの検討が望ましい。そのうえで，心エコー図検査などのさらなる精査を施行し，基礎心疾患や病態に応じた治療法を選択する。

糖尿病に合併した心不全の薬物治療は，エビデンスが確立している主な心不全治療薬であるACE阻害薬/ARB<sup>77-79)</sup>・アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬<sup>80,81)</sup>・ $\beta$ 遮断薬<sup>82,83)</sup>・ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬<sup>84,85)</sup>・SGLT2阻害薬<sup>86-89)</sup>などいずれも糖尿病の有無にかかわらず同等の治療効果が示されているため，標準的心不全治療薬を非糖尿病患者と同様に用いることが推奨される。なお， $\beta$ 遮断薬に関しては，糖代謝への影響が少ないカルベジロールやビソプロロールが心不全治療薬として承認されている<sup>90)</sup>。

糖尿病治療における心不全予防の観点では，明確なHbA1cの管理目標値は確立していないため，各糖尿病治療薬の心不全に対するエビデンスを元に，病態に応じた個別の管理目標値を設定することが妥当である。そのなかで，心血管疾患の高リスク2型糖尿病患者を対象とした心血管アウトカム試験において，SGLT2阻害薬（エンパグリフロジン，カナグリフロジン，ダパグリフロジン）の心不全予防に対する有用性が示されている<sup>91)</sup>。そのため，生活習慣改善と危険因子に対する包括的介入に加えて，症候性心不全例における増悪予防や，潜在的な心不全高リスク例（BNPやNT-proBNPの上昇，心筋梗塞既往，eGFR 30mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満を除く慢性腎臓病など）に対しては，SGLT2阻害薬の使用が推奨される（図3）<sup>92,93, b)</sup>（CQ12-6参照。一方，それら以外の（心不全リスクが比較的高くない）糖尿病患者におけるSGLT2阻害

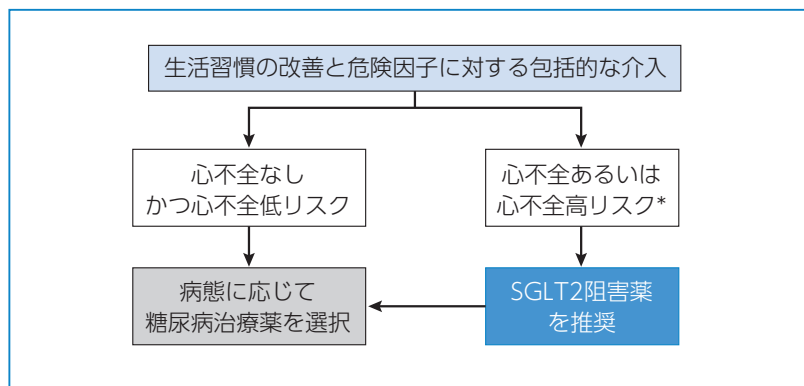


図3 糖尿病における心不全予防

\*：心不全高リスクは、BNP 100 pg/mL 以上もしくは NT-proBNP 400pg/mL 以上、心筋梗塞の既往、eGFR 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 以上の慢性腎臓病など

(日本循環器学会、日本糖尿病学会 (監修)：糖代謝異常者における循環器病の診断・予防・治療に関するコンセンサスステートメント、南江堂、p.59、2020<sup>b)</sup> より引用)

薬の心不全予防効果については、今後の解明が待たれる。

なお、心不全の詳細な診断および治療については、日本循環器学会/日本心不全学会合同による急性・慢性心不全診療ガイドラインを必要に応じて参照されたい<sup>94-96, c, d)</sup>。

## 文献

### [引用文献]

- 1) Kengne AP, Patel A, Barzi F, et al; Asia Pacific Cohort Studies Collaboration: Systolic blood pressure, diabetes and the risk of cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. *J Hypertens* **25**: 205-213, 2007
- 2) Iimura O: Insulin resistance and hypertension in Japanese. *Hypertens Res* **19** (Suppl 1): S1-S8, 1996
- 3) Henry P, Thomas F, Benetos A, et al: Impaired fasting glucose, blood pressure and cardiovascular disease mortality. *Hypertension* **40**: 458-463, 2002
- 4) Bertschi AP, Greminger P, Hess L, et al: Swiss Hypertension and Risk Factor Program (SHARP): cardiovascular risk factors management in patients with type 2 diabetes in Switzerland. *Blood Press* **14**: 337-344, 2005
- 5) Orchard TJ, Costacou T, Kretowski A, et al: Type 1 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes* **29**: 2528-2538, 2006
- 6) Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, et al: Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* **16**: 434-444, 1993
- 7) NIPPON DATA80 Research Group: Risk assessment chart for death from cardiovascular disease based on 19-year follow-up study of a Japanese Representative Population -NIPPON DATA80-. *Circ J* **70**: 1249-1255, 2006
- 8) Turner RC, Holman RR: Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* **321**: 412-419, 2000
- 9) Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, et al; EURODIAB Prospective Complications Study Group: Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* **352**: 341-350, 2005
- 10) Forrest KY, Maser RE, Pambianco G, et al: Hypertension as a risk factor for diabetic neuropathy: a prospective study. *Diabetes* **46**: 665-670, 1997
- 11) Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al: Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE

- trial): a randomised controlled trial. *Lancet* **370**: 829-840, 2007
- 12) Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, et al: Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes: the EUCLID Study Group. *EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*. *Lancet* **351**: 28-31, 1998
  - 13) Liu Y, Wang M, Morris AD, et al: Glycemic exposure and blood pressure influencing progression and remission of diabetic retinopathy: a longitudinal cohort study in GoDARTS. *Diabetes Care* **36**: 3979-3984, 2013
  - 14) Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, et al: Prevalence and correlates of diabetes mellitus in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res* **25**: 185-190, 2002
  - 15) Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, et al: Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int* **71**: 159-166, 2007
  - 16) American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, et al: 12. Retinopathy, neuropathy, and foot care: standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care* **45** (Suppl 1): S185-S194, 2022
  - 17) American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, et al: 11. Chronic kidney disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care* **45** (Suppl 1): S175-S184, 2022
  - 18) Ziegler D, Papanas N, Vinik AI, et al: Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. *Handb Clin Neurol* **126**: 3-22, 2014
  - 19) Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, et al: Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy. Results of the Seattle Prospective Diabetic Foot Study. *Diabetes Care* **20**: 1162-1167, 1997
  - 20) Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, et al: Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* **333**: 89-94, 1995
  - 21) Franklin GM, Shetterly SM, Cohen JA, et al: Risk factors for distal symmetric neuropathy in NIDDM. The San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes Care* **17**: 1172-1177, 1994
  - 22) Savage S, Estacio RO, Jeffers B, et al: Urinary albumin excretion as a predictor of diabetic retinopathy, neuropathy, and cardiovascular disease in NIDDM. *Diabetes Care* **19**: 1243-1248, 1996
  - 23) The UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *UK Prospective Diabetes Study Group*. *BMJ* **317**: 703-713, 1998
  - 24) Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* **115**: 1859-1868, 2022
  - 25) Epstein M, Sowers J: Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* **19**: 403-418, 1992
  - 26) Norgaard K, Feldt-Rasmussen B, Johnsen K, et al: Prevalence of hypertension in Type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* **33**: 407-410, 1990
  - 27) Ismail N, Becker B, Strzelczyk P, et al: Renal disease and hypertension in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* **55**: 1-28, 1999
  - 28) Keller C, Bergis K, Filser D, et al: Renal findings in patients with short-term type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* **7**: 2627-2635, 1996
  - 29) Bakris G, Williams M, Dworkin L, et al: Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am J Kidney Dis* **36**: 646-661, 2000
  - 30) Bangalore S, Kumar S, Lobach I, et al: Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* **123**: 2799-2810, 2011
  - 31) Emdin CA, Rahimi K, Neal B, et al: Blood pressure lowering in type 2 diabetes—a systematic review and meta-analysis. *JAMA* **313**: 603-615, 2015
  - 32) Brunström M, Carlberg B: Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure level in patients with diabetes: systemic review and meta-analysis. *BMJ* **352**: i717, 2016
  - 33) Vijan S: Diabetes: treating hypertension. *BMJ Clin Evid* **2014**: pii: 0608, 2014
  - 34) Arguedas Ja, Leiva V, Wright JM: Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus (Review). *Cochrane Database Syst Rev* (10): CD008277, 2013
  - 35) Dio Y, Ninomiya T, Hata J, et al: Impact of glucose tolerance status on development of ischemic stroke and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke* **41**: 203-209, 2010
  - 36) Sone H, Tanaka S, Tanaka S, et al; Japan Diabetes Complications Study Group: Serum level of triglycerides is a potent risk factor comparable to LDL cholesterol for coronary heart disease in Japanese patients with type 2 diabetes: subanalysis of the Japan Diabetes Complications Study(JDCS). *J Clin Endocrinol*

- Metab **96**: 3448-3456, 2011
- 37) ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al: Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* **362**: 1575-1585, 2010 [レベル 1]
  - 38) Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Kato M, et al: Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabet Endocrinol* **5**: 951-964, 2017
  - 39) Zhang W, Zhang S, Deng Y, et al: Trial of intensive blood-pressure control in older patients with hypertension. *N Engl J Med* **385**: 1268-1279, 2021 [レベル 1]
  - 40) Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al: 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 [レベル 1]
  - 41) Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, et al: The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* **338**: 645-652, 1998 [レベル 2]
  - 42) SPS3 Study Group, Benavente OR, Coffey CS, et al: Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* **382**: 507-515, 2013 [レベル 1]
  - 43) Kitagawa K, Yamamoto Y, Arima H, et al: Effect of standard vs intensive blood pressure control on the risk of recurrent stroke: a randomized clinical trial and meta-analysis. *JAMA Neurol* **76**: 1309-1318, 2019 [レベル 1]
  - 44) 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 [レベル 1]
  - 45) Baba S: Nifedipine and enalapril equally reduce the progression of nephropathy in hypertensive type 2 diabetics. *Diabetes Res Clin Pract* **54**: 191-201, 2001 [レベル 1]
  - 46) Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, et al: Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med* **138**: 542-549, 2003 [レベル 1]
  - 47) Chan JC, Ko GT, Leung DH, et al: Long-term effects of angiotensin-converting enzyme inhibition and metabolic control in hypertensive type 2 diabetic patients. *Kidney Int* **57**: 590-600, 2000 [レベル 1]
  - 48) Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, et al: The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* **338**: 645-652, 1998 [レベル 2]
  - 49) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* **345**: 851-860, 2001 [レベル 1]
  - 50) Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T, et al: Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group. *J Hypertens* **18**: 1671-1675, 2000 [レベル 1]
  - 51) Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, et al: Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* **359**: 1004-1010, 2002 [レベル 1]
  - 52) Marre M, Puig JG, Kokot F, et al: Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens* **22**: 1613-1622, 2004 [レベル 1]
  - 53) Nakao K, Hirata M, Oba K, et al: Role of diabetes and obesity in outcomes of the candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan (CASE-J) trial. *Hypertens Res* **33**: 600-606, 2010 [レベル 2]
  - 54) Niskanen L, Hedner T, Hansson L, et al: Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care* **24**: 2091-2096, 2001 [レベル 1]
  - 55) Rahman M, Pressel S, Davis BR, et al: Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* **165**: 936-994, 2005 [レベル 2]
  - 56) Tatti P, Pahor M, Byington RP, et al: Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* **21**: 597-603, 1998 [レベル 1]
  - 57) Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, et al: Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2



- diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* **165**: 1401-1409, 2005 [レベル 1]
- 58) Yamashita K, Kondo T, Muramatsu T, et al: Effects of valsartan versus amlodipine in diabetic hypertensive patients with or without previous cardiovascular disease. *Am J Cardiol* **112**: 1750-1756, 2013 [レベル 1]
  - 59) Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K, et al: Nifedipine retard was as effective as angiotensin converting enzyme inhibitors in preventing cardiac events in high-risk hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease: the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIB-B) subgroup analysis. *Hypertens Res* **27**: 449-456, 2004 [レベル 1]
  - 60) Kunimura A, Himuro N, Fujiyoshi A, et al: The effects of renin-angiotensin system inhibitors on mortality, cardiovascular events, and renal events in hypertensive patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertens Res* **42**: 669-680, 2019
  - 61) Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, et al: Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med* **139**: 901-906, 2003
  - 62) Viberti G, Wheeldon NM; MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators: Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* **106**: 672-678, 2002
  - 63) Makino H, Haneda M, Babazono T, et al; INNOVATION Study Group: Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **30**: 1577-1578, 2007
  - 64) Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, et al; ROADMAP Trial Investigators: Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **364**: 907-917, 2011
  - 65) Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al: Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* **359**: 2417-2428, 2008
  - 66) Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, et al: Combinations of olmesartan and a calcium channel blocker or a diuretic in elderly hypertensive patients: a randomized, controlled trial. *J Hypertens* **32**: 2054-2063, 2014
  - 67) Bakris GL, Toto RD, McCullough PA, et al; on behalf of the GUARD (gauging albuminuria reduction with Lotrel in diabetic patients with hypertension) study investigators: Effects of different ACE inhibitor combinations on albuminuria: results of the GUARD study. *Kidney Int* **73**: 1303-1309, 2008
  - 68) Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, et al: Combinations of olmesartan and a calcium channel blocker or a diuretic in elderly hypertensive patients: a randomized, controlled trial. *J Hypertens* **32**: 2054-2063, 2014
  - 69) Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* **34**: 29-34, 1974
  - 70) Thrainsdottir IS, Aspelund T, Hardarson T, et al: Glucose abnormalities and heart failure predict poor prognosis in the population-based Reykjavik Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* **12**: 465-471, 2005
  - 71) Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, et al: The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care* **28**: 612-616, 2005
  - 72) Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, et al: Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* **3**: 105-113, 2015
  - 73) Birkeland KI, Bodegard J, Eriksson JW, et al: Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: a large multinational cohort study. *Diabetes Obes Metab* **22**: 1607-1618, 2020
  - 74) Bugger H, Abel ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia* **57**: 660-671, 2014
  - 75) Paulus WJ, Dal Canto E: Distinct Myocardial Targets for Diabetes Therapy in Heart Failure With Preserved or Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* **6**: 1-7, 2018
  - 76) Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, Cramer MJ, et al: High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* **55**: 2154-2162, 2012
  - 77) McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al: Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* **362**: 767-771, 2003
  - 78) Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al: Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* **362**: 772-776, 2003
  - 79) Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, et al: Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* **41**: 1529-1538, 2003



- 80) McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al: Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* **371**: 993-1004, 2014
- 81) Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al: Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* **381**: 1609-1620, 2019
- 82) Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, Krum H: Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? a meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am Heart J* **146**: 848-853, 2003
- 83) Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M, et al: Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. *Am Heart J* **149**: 159-167, 2005
- 84) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* **341**: 709-717, 1999
- 85) Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al: Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* **364**: 11-21, 2011
- 86) Petrie MC, Verma S, Docherty KF, et al: Effect of dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes. *JAMA* **323**: 1353-1368, 2020
- 87) Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al: Effect of empagliflozin on cardiovascular and renal outcomes in patients with heart failure by baseline diabetes status: results from the EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation* **143**: 337-349, 2021
- 88) Filippatos G, Butler J, Farmakis D, et al: Empagliflozin for heart failure with preserved left ventricular ejection fraction with and without diabetes. *Circulation* **146**: 676-686, 2022
- 89) Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al: Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* **387**: 1089-1098, 2022
- 90) Arnold SV, Spertus JA, Lipska KJ, et al: Type of  $\beta$ -blocker use among patients with versus without diabetes after myocardial infarction. *Am Heart J* **168**: 273-279.e1, 2014
- 91) Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al: SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* **393**: 31-39, 2019
- 92) Araki E, Tanaka A, Inagaki N, et al: Diagnosis, prevention, and treatment of cardiovascular diseases in people with type 2 diabetes and prediabetes: a consensus statement jointly from the Japanese Circulation Society and the Japan Diabetes Society. *Diabetol Int* **12**: 1-51, 2020
- 93) Araki E, Tanaka A, Inagaki N, et al: Diagnosis, Prevention, and Treatment of Cardiovascular Diseases in People With Type 2 Diabetes and Prediabetes- A Consensus Statement Jointly From the Japanese Circulation Society and the Japan Diabetes Society. *Circ J* **85**: 82-125, 2020
- 94) Tsutsui H, Isobe M, Ito H, et al: JCS 2017/JHFS 2017 Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure- Digest Version. *Circ J* **83**: 2084-2184, 2019
- 95) Tsutsui H, Ide T, Ito H, et al: JCS/JHFS 2021 Guideline Focused Update on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Circ J* **85**: 2252-2291, 2021
- 96) Tsutsui H, Ide T, Ito H, et al: JCS/JHFS 2021 Guideline Focused Update on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *J Card Fail* **27**: 1404-1444, 2021

#### [参考とした資料]

- a) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会(編): 高血圧治療ガイドライン 2019, ライフサイエンス出版, 2019
- b) 日本循環器学会, 日本糖尿病学会(監修): 糖代謝異常者における循環器病の診断・予防・治療に関するコンセンサスステートメント, 南江堂, 2020
- c) 日本循環器学会/日本心不全学会合同ガイドライン: 急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版), 2018
- d) 日本循環器学会/日本心不全学会合同ガイドライン: 2021年JCS/JHFSガイドラインフォーカスアップデート版 急性・慢性心不全診療, 2021

## アブストラクトテーブル [14章]

論文コード	対象	方法	結果	バイアスリスクは低い か (MA/SR, RCT 共通)	臨床疑問に 直接答えて いる (MA/SR, RCT 共通)	研究結果は ほぼ一致し ている (MA/SR のみ)	誤差は小さ く精確な結 果か (MA/SR, RCT 共通)	出版バイア スは疑われ ない (MA/SR のみ)
37) Cushman WC, 2010 RCT 【レベル1】	[アメリカ・カナダ] 2型糖尿病・高血圧 患者 4,733 人	Prospective, randomized, non- blinded trial: 降圧目標値 SBP < 140 mmHg (2,371 例) vs. < 120mmHg (2,362 例) に割り付け。追 跡期間 4.7 年	一次アウトカムの年 間発生率はコント ロール群 1.87%、厳 格降圧群 2.09% で あったが (HR 0.88, 95 % CI 0.73 ~ 1.06)。脳卒中は厳 格降圧群が有意にリ スクを低下させた (HR 0.59, 95% CI 0.39 ~ 0.89)	はい	はい	—	はい	—
39) Zhang W, 2021 RCT 【レベル1】	[中国] 高血圧患者 8,511 人 (60 ~ 80 歳)	Prospective, randomized, open-labeled blinded endpoint trial. 降圧目標 値 SBP 130 ~ 150mmHg (4,268 例) vs. 110 ~ 130mmHg (4,243 例) に割り付け。追 跡期間 3.3 年	主要評価項目の発 生率は厳格降圧群 3.5%、コントロール 群 4.6 % (HR 0.74, 95 % CI 0.60 ~ 0.92)。脳卒中 (HR 0.67 (95 % CI 0.47 ~ 0.97)、急性冠 症候群 (HR 0.67, 95 % CI 0.47 ~ 0.94) においても厳 格降圧群のほうが発 生率を抑えた	はい	はい	—	はい	—
40) Hansson L, 1998 RCT 【レベル1】	[26カ国] 糖尿病・ 高血圧患者 18,790 人 (50 ~ 80 歳, 東 アジア人を含む)	Prospective, randomized, open-labeled blinded endpoint trial. 降圧目標値 DBP ≤ 90 mmHg (6,264 例) vs. ≤ 85 mmHg (6,264 例) vs. ≤ 80 mmHg (6,262 例) に割 り付け(第一選択薬フェ ロジピン)。追跡期 間 3.8 年	糖尿病合併症例では DBP ≤ 80 mmHg 群は ≤ 90 mmHg 群と比較し心血管 イベントリスクがほ ぼ半分に抑えられ た (90 mmHg vs. 80 mmHg: リスク比 2.06, 95% CI 1.24 ~ 3.44)	はい	はい	—	はい	—
42) Benavente OR, 2013 RCT 【レベル1】	[欧米] ラクナ梗塞 患者 3,020 人 (30 歳以上)	Prospective, randomized, open-labeled blinded endpoint trial. 降圧目標値 SBP < 130 mmHg (1,501 例) vs. 130 ~ 149 mmHg (1,519 例) に割り付け。追 跡期間 3.7 年	糖尿病合併患者 において、脳卒中 発生率は厳格降圧 群 (3.37 %) のほ うがコントロール 群 (3.97%) よりも 低かったが HR に有 意差はなかった (HR 0.85, 95% CI 0.61 ~ 1.19)	はい	はい	—	はい	—
43) Kitagawa K, 2019 RCT 【レベル1】	[日本] 脳卒中既往(過 去 3 年以内) 患者 1,280 人 (50 ~ 85 歳)	Prospective, randomized, open-labeled blinded endpoint trial. 降圧目標値 < 140/90 mmHg (630 例) vs. < 120/80 mmHg (633 例) に割り付け。追 跡期間 3.9 年	脳梗塞再発率は厳格 降圧群 1.65%、コ ントロール群 2.26% (HR 0.73, 95% CI 0.49 ~ 1.11)。出 血性脳梗塞の発生率は 厳格降圧群のほうが 低かった (HR 0.09, 95 % CI 0.01 ~ 0.70)	はい	はい	—	はい	—
46) Berl T, 2003 RCT 【レベル1】	[欧米人] イルベサル タン (n = 579) vs. アムロジピン (n = 567) vs. 対照群	prospective, randomized, double-blind: 追跡 期間の中央値は 2.6 年であった。時間事 象分析	複合心血管事象率 は、従来型降圧療法 に加えて、イルベサ ルタン、アムロジピ ン、またはプラセボ で治療した 2 型糖尿 病および明白な腎症 の患者では異ならな かった	はい	はい	—	はい	—

論文コード	対象	方法	結果	バイアスリスクは低い か (MA/SR, RCT共通)	臨床疑問に 直接答えて いる (MA/SR, RCT共通)	研究結果は ほぼ一致し ている (MA/SR のみ)	誤差は小さ く精確な結 果か (MA/SR, RCT共通)	出版バイア スは疑われ ない (MA/SR のみ)
49) Lewis EJ, 2001 RCT [レベル1]	[欧米人] 顕性腎症を有し、従来の降圧療法を受けている2型糖尿病患者、イルベサルタン (n = 579) vs. アムロジピン (n = 567) vs. プラセボ (n = 569)	prospective, randomized, double-blind; 追跡期間は2.6年	心血管複合イベントについては、3群間に有意差を認めなかった。心筋梗塞はアムロジピン群でプラセボ群に比して有意に減少 (HR 0.58, 95% CI 0.37 ~ 0.92)。うっ血性心不全は、イルベサルタン群でプラセボ群 (HR 0.72, 95% CI 0.52 ~ 1.00, p = 0.048) およびアムロジピン群 (HR 0.65, 95% CI 0.48 ~ 0.87, p = 0.004) で減少	はい	はい	—	はい	—
57) Whelton PK, 2005 RCT [レベル1]	[欧米人] DM (n = 13,101), IFG (n = 1,399), NG (n = 17,012) に対してアムロジピン, リシノプリル, Chlorthalidone を無作為に投与	prospective, randomized, double-blind; 平均追跡期間4.7年	アムロジピン, リシノプリル, Chlorthalidone の IFG, DM, NG 参加者における主要転帰の相対リスクに有意差はなかった	はい	はい	—	はい	—
58) Yamashita K, 2013 RCT [レベル1]	日本人糖尿病高血圧患者1,150例: パルサルタンまたはアムロジピン治療群に無作為に割り付け	prospective, randomized, open-labeled, blinded endpoint (PROBE 法)	脳心疾患の既往の有無にかかわらずパルサルタン, アムロジピン群に主要転帰の発生に有意な差異はなかった	はい	はい	—	はい	—
59) Yui Y, 2004 RCT [レベル1]	冠動脈疾患 (CAD) を有する日本人高血圧糖尿病患者にニフェジピン (n = 199) vs. ACEI (エナラプリル, イミダプリル, リシノプリル) (n = 173) で比較	prospective, randomized, 治療期間は(6 ~ 36ヵ月)	平均血圧は両群で有意差を認めず (138/76 vs. 140/78 mmHg), 主要評価項目発生率にも両群で有意差を認めなかった (15.08% vs. 15.03%, 相対リスク [RR] 1.06, 95% CI 0.61 ~ 1.84, p = 0.838)	はい	はい	—	はい	—