

## 糖尿病患者の家庭血圧管理と糖尿病合併症進展予防

京都市立医科大学大学院医学研究科

内分泌・代謝内科学 牛込恵美

### 1. 背景・目的

背景として以下の5項目があげられる。

1. 我が国の糖尿病患者数は、生活習慣と社会環境の変化に伴って急速に増加している。
2. 糖尿病患者において、糖尿病合併症（腎症・網膜症・神経障害・脳卒中・虚血性心疾患）の進行予防は最重要課題である。特に「糖尿病腎症」は1998年以降、透析導入の原疾患の第一位であり、国家の医療財政上、大きな問題である。
3. 糖尿病合併症の進行予防として、血糖管理のみならず、血圧管理が非常に重要である。また、血圧管理において、家庭血圧は外来血圧以上に臓器障害との関連が強く、重要性が認識されつつある。
4. 家庭血圧における、血圧値、血圧の変動、脈圧、収縮期血圧の最高値、脈拍、脈拍の変動、朝の血圧と眠前の血圧の差及び比、などと、臓器障害との関連が報告されている。しかし、糖尿病患者に特化して、家庭血圧から得られたデータと糖尿病合併症との関連を検討した大規模研究はない。
5. 他覚的に信頼できる家庭血圧データの集積はなされていない(患者報告による家庭血圧値は必ずしも信頼できない (van der Hoeven NV et al. J Hypertens 2009))。信頼できる血圧データの集積と家庭血圧管理の意義の解明は医療上の喫緊の課題となっている。

以上の背景のもと、我々は2008年度より糖尿病患者に特化して、信頼性の高い(メモリー機能付きの家庭血圧計を用いる)家庭血圧データを集積し、集積データと糖尿病合併症の主要指標との関連を検証(断面調査)している。1250例時点のデータより、以下の結果を得ている。

**糖尿病腎症**と関連を認めたものは、朝の家庭血圧コントロール不良(Heart Vessels 2011)、家庭血圧の日間変動(Hypertens Res 2011)、朝の2回目に測定した収縮期血圧(Clin Nephrol 2012)、低食塩摂取(Hypertens Res 2012)、朝の脈圧(diabetes Res Clin Pract 2013)、朝の心拍(Hypertens Res 2014)。**動脈硬化**と関連を認めたものは、1機会における家庭血圧変動(Hypertens Res 2013)、認めなかったものは、Home arterial stiffness index(Hypertens Res 2013)。また、カルシウム拮抗薬と家庭血圧日間変動に関連を認めた(JDI 2013)。その他、血圧手帳に記載されている値と実測値の整合性の検討(Hypertens Res in press)、血圧手帳に記載されている値と実測値の整合性の低い患者の特徴の検討(Diabetes Care 2014)、血圧変動に影響を及ぼす因子の検討(J Hum Hypertens in press)も行った。

今後、引き続き症例を集積し(最終目標2000例)、断面調査を行うとともに、上記断面調査結果の**因果関係を前向き・後ろ向き研究で証明**。

また、介入(降圧剤、血糖降下薬、塩分指導など)研究による血圧値等の変化、糖尿病合併症の進展・抑制を検討。その他、家庭血圧の季節変動の検討、食事性低血圧の調査を行う。尚、介入研究や季節変動の検討に際しては、新しい医療システム(Medical LINK ; 病院外で測定した血圧データが3G回線でも自動的にMedical LINKサーバに伝送・蓄積、血圧分析され、瞬時に医療機関に送信される)も活用する。以上、家庭血圧を軸とする糖尿病合併症の進行予防に革新的な医療手段を提供し、更には、糖尿病患者における至適降圧薬療法、至適降圧レベル、心拍レベルを決定することを目的としている。

## 2. 方法

外来通院中の2型糖尿病患者（20歳以上90歳未満）を対象とする。目標症例数2000例。

家庭血圧計（HEM-7251G；オムロン社製）を貸与。貸与時に外来にて3回血圧測定し、その平均値を外来血圧とする。家庭血圧は2週間、朝と眠前に各々3回測定し、その平均値を家庭血圧値とする。

集積コホートデータを用いて、

①断面調査；家庭心拍の変動、朝の血圧と眠前の血圧の差/比、家庭脈圧値、家庭血圧最大値と糖尿病合併症や動脈硬化との関連を検討。家庭血圧パラメーターと認知機能や睡眠、炎症マーカー、酸化ストレスマーカーとの関連を検討。

②前向き・後ろ向き研究；家庭血圧最大値、家庭血圧変動値、家庭心拍値、家庭脈圧値と合併症の発症・進展との検討。

③介入研究（MedicalLINKを長期的に貸与）；降圧剤介入（RA系阻害薬投与中の患者にカルシウム拮抗薬もしくは利尿剤を投与）による血圧値、血圧変動値等の変化、糖尿病合併症の進展・抑制を検討。塩分指導による血圧値、血圧変動値の変化等を検討。SGLT2阻害剤介入による血圧値、血圧変動値の変化等を検討。

④家庭血圧の季節変動の検討（MedicalLINKを長期的に貸与）。

⑤食後低血圧の調査。

## 3. 結果 研究成果

現在約1550例のデータを集積。

①断面調査；

- ・家庭血圧最大値と糖尿病腎症に関連あり（論文投稿中）。
- ・家庭脈圧値とPWV（動脈硬化の指標）に関連あり（論文執筆中）。
- ・家庭血圧と認知機能に関連あり（論文準備中）。

②前向き・後ろ向き研究；家庭血圧変動値が大きいと腎症が進展する（論文準備中）。

③介入研究；

- ・ RA系阻害薬投与中の患者にカルシウム拮抗薬もしくは利尿剤を投与⇒カルシウム拮抗薬は利尿剤に比し血圧変動値等が小さい（論文投稿中）。
- ・塩分指導により、血圧値、血圧変動値に変化なしも、塩分摂取量は約1g低下。
- ・SGLT2阻害剤介入による血圧値、血圧変動値の変化等を検討（研究進行中）。

④家庭血圧の季節変動の検討（研究進行中）。

⑤食後低血圧の調査（研究進行中）。

## 4. 考察・まとめ

本コホート研究結果より、糖尿病患者において、家庭血圧は外来血圧以上に糖尿病合併症や動脈硬化と関連していた。日常臨床において、糖尿病合併症発症・進行予防のために、血糖コントロールを行うとともに家庭血圧コントロールを行うことが重要と考えられる。その際、家庭血圧の平均値のみに注意を払うのではなく、日間変動値や日内変動値、脈圧、最大値、心拍などにも注目し、個々の患者の状況（血圧、血糖管理状況に加え、年齢、合併症、既往歴、認知機能、ADLなど）に応じて、目標血圧値を設定、降圧剤を選択し（血圧日間変動の大きい患者には第二選択薬として利尿剤ではなくカルシウム拮抗薬を選択する、等）、加療を行うことを推奨する。また起立性低血圧や食事性低血圧の状況も鑑み、加療を行いたい。

本コホート研究より、日本人糖尿病患者における、信頼できる有用な新規的知見を多く得、国内外に発信するとおもに、家庭血圧を軸とする糖尿病合併症の進行予防に革新的な医療手段を提供し、更には、

糖尿病患者における至適降圧薬療法、至適降圧レベル、心拍レベルを決定し、ガイドライン作成の一助となることを目標としたい。

## 5. 発表論文、参考文献

1. Kitagawa Y, Ushigome E, Matsumoto S, Oyabu C, Tanaka T, Hasegawa G, Ohnishi M, Oda Y, Nakamura N, Tanaka M, Fukui M. Morning pulse pressure is associated more strongly with atherosclerosis than systolic blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus: post hoc analysis of a cross-sectional multicenter study. (in preparation)
2. Matsumoto S, Ushigome E, Matsushita K, Fukuda T, Mitsuhashi K, Majima S, Hasegawa G, Nakamura N, Yamazaki M, Fukui M. Home blood pressure variability from the stored memory is correlated with albuminuria, but from the logbook is not. (Submitted)
3. Oyabu C, Ushigome E, Matsumoto S, Tanaka T, Hasegawa G, Ohnishi M, Oda Y, Nakamura N, Tanaka M, Fukui M. Maximum home systolic blood pressure could be a useful indicator of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. (Submitted)
4. Ushigome E, Hamaguchi M, Matsumoto S, Oyabu C, Hasegawa G, Asano M, Tanaka M, Yamazaki M, Nakamura N, Fukui M. Olmesartan with azelnidipine versus with trichlormethiazide on home blood pressure variability in patients with type 2 diabetes mellitus. (Submitted)
5. Ushigome E, Hamaguchi M, Matsumoto S, Oyabu C, Omoto A, Tanaka T, Fukuda W, Hasegawa G, Shin-ichi Mogami, Ohnishi M, Kitagawa Y, Sei Tsunoda, Oda Y, Nakamura N, Fukui M. Optimal home SBP targets for preventing the progression of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens.* 2015 Sep;33(9):1853-9; discussion 1859.
6. Ushigome E, Fukui M, Hamaguchi M, Tanaka T, Atsuta H, Mogami S, Tsunoda S, Yamazaki M, Hasegawa G, Nakamura N. Maximum home systolic blood pressure is a useful indicator of arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus: post hoc analysis of a cross-sectional multicenter study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Sep;105(3):344-51.
7. Matsumoto S, Fukui M, Hamaguchi M, Ushigome E, Matsushita K, Fukuda T, Mitsuhashi K, Majima S, Hasegawa G, Nakamura N. Is home blood pressure reporting in patients with type 2 diabetes reliable? *Hypertens Res.* 2014 Aug;37(8):741-5.
8. Ushigome E, Fukui M, Hamaguchi M, Tanaka T, Atsuta H, Ohnishi M, Tsunoda S, Yamazaki M, Hasegawa G, Nakamura N. Home-measured heart rate is associated with albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a post-hoc analysis of a cross-sectional multicenter study. *Hypertens Res.* 2014 Jun;37(6):533-7.
9. Ushigome E, Fukui M, Hamaguchi M, Tanaka T, Atsuta H, Mogami SI, Oda Y, Yamazaki M, Hasegawa G, Nakamura N. Factors affecting variability in home blood pressure in patients with type 2 diabetes: post hoc analysis of a cross-sectional multicenter study. *J Hum Hypertens.* 2014 Oct;28(10):594-9.
10. Matsumoto S, Fukui M, Hamaguchi M, Ushigome E, Kadono M, Matsushita K, Fukuda T, Mitsuhashi K, Majima S, Yamazaki M, Hasegawa G, Nakamura N. Clinical characteristics of patients who report incorrect data of home-measured blood pressure. *Diabetes Care.* 2014 Feb;37(2):e24-5.