15 糖尿病に合併した高血圧

Q 15-1 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？

【ステートメント】

● 糖尿病と高血圧はいずれも動脈硬化による大血管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疾患の発症頻度が増加し，予後が悪化する．

国内外の疫学研究から糖尿病患者では非糖尿病患者に比べて高血圧の頻度が高く，高血圧患者でも糖尿病の頻度は非高血圧に比べて高いことが報告されている[1~4]．また，1 型糖尿病[a)]および 2 型糖尿病[1,5~7]で高血圧が合併すると大血管疾患発症および死亡のリスクが上昇することが示唆されている．MRFIT[5]はアメリカ男性 34 万人を平均 12 年間追跡した観察研究であるが，大血管疾患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）は大血管疾患死の有意な予知因子であった．NIPPON DATA は日本の一般住民を対象としたコホート研究であるが，追跡開始時の糖尿病者では血圧値が高いほど，大血管疾患死の絶対リスクが増加することを報告している[6]．APCSC[1]は日本人コホートを含む環太平洋の 39 万人を解析したメタアナリスであるが，糖尿病症例では SBP 値が 10 mmHg 上昇するに従い大血管疾患死亡は 18％増加することが示されている．UKPDS36[7]は 2 型糖尿病における高血圧症例を，非厳格降圧療法群（390 人）と厳格降圧療法群（758 人）に割り付け，平均 10.5 年間追跡した介入研究であるが，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 160 mmHg 以上の群では，120 mmHg 以下の群に比して有意に増加することを明らかにしている．また追跡期間中の平均 SBP 値が 10 mmHg 低下することにより糖尿病関連死と心筋梗塞発生リスクはそれぞれ 15％，11％と有意に低下した．

Q 15-2 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？

【ステートメント】

●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）．

高血圧が糖尿病性腎症[8,9]，糖尿病網膜症[10~12]，糖尿病性神経障害[13,14]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[b,c)]．

高血圧は糖尿病神経障害の危険因子であることが知られている[13~18]．しかしながら，1 型糖

尿病と2型糖尿病では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，高血圧の存在は6年間の神経障害発症の相対リスクを約4倍にすることが報告されている[14]．また，Tesfayerらは収縮期高血圧の存在は年齢，糖尿病の期間，および代謝制御の調整を調整しても神経障害の独立した予測因子であることを報告している[13]．一方，2型糖尿病での高血圧と神経障害の関係は明確ではない[15,17~19]．UKPDSでの厳密な血圧コントロールは糖尿病神経障害の悪化を軽減していない[20]．

高血圧は糖尿病による網膜血管内皮障害を助長し，網膜血管の血流調節機構の障害や内皮細胞障害の伸展による血管内皮増殖因子（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．糖尿病網膜症の疫学研究であるthe Genetics of GoDARTS[12]では網膜症がないことが確認された2型糖尿病4,758人を罹病16年後まで追跡し，重度の非増殖性/増殖性網膜症の診断をエンドポイントとして解析した．この間，延べ5万回の眼底検査が実施され，追跡終了までに重度の非増殖性/増殖性網膜症の発症は100人で認められた．その結果，拡張期血圧（diastolic blood pressure：DBP）値の10～41 mmHgの上昇で顕性非増殖性網膜症発症リスクは87％増加し，SBP値の17～28 mmHgの低下により網膜症が消失する可能性が20％増加した．一般に，1型糖尿病では高血圧症は，ミクロアルブミン尿症または明白な腎症を持つ患者に認められ，デンマークの断面研究では，タンパク尿のない1型糖尿病患者で，高血圧症の頻度は一般人口4.4％に対して3.9％であった[21,22]．一方，2型糖尿病では高血圧症は一般的に腎臓病に先がけて存在する．耐糖能異常と高血圧症のための共通のリスクファクター肥満など共通であることが知られている．すでに，新しく診断されたタンパク尿なしの2型糖尿病の58％が，高血圧症であり，他の研究では70％以上であった[23,24]．高血圧発症は腎機能低下には関連するが，糖尿病罹病期間には関連しないこと知られている．

上述のように，アルブミン尿は2型糖尿病よりも1型糖尿病で高血圧に先行するが，両病型とも腎機能の悪化はさらに血圧上昇に関与する．糖尿病性腎症における高血圧の罹患率は，CKDの各段階で増加し，末期腎不全患者では90％に近い[25]．腎疾患や高血圧症に対する個々の感受性は，ほとんどの糖尿病患者に共通している代謝性障害と血行動態障害の組み合わせ，さらには各患者の脆弱性をさらに左右する遺伝的決定要因を含む可能性がある[26,27]．

Q 15-3 糖尿病に合併した高血圧の治療を開始する血圧値はいくつか？

【ステートメント】

- 糖尿病に合併した際の高血圧の治療開始血圧は診察室血圧で130/80mmHg以上とする[d]．
- 診察室血圧が140/90mmHg以上の場合は直ちに降圧薬を開始する[d]．
- 診察室血圧が130～139/80～89mmHgで，生活習慣の修正によって降圧目標達成が見込める場合には，1ヵ月を超えない範囲で生活習慣の修正による降圧を試みてもよいが，生活習慣の修正で降圧目標達成が困難と考えられる場合は直ちに降圧薬を開始する[d]．

日本高血圧学会・高血圧治療ガイドライン2019（JSH2019）では成人における血圧を分類し，高血圧をSBP 140 mmHg以上かつ/またはDBP 90 mmHg以上としている（表1）．

表 1　成人における血圧値の分類

分類	診察室血圧（mmHg）			家庭血圧（mmHg）		
	収縮期血圧		拡張期血圧	収縮期血圧		拡張期血圧
正常血圧	＜120	かつ	＜80	＜115	かつ	＜75
正常高値血圧	120～129	かつ	＜80	115～124	かつ	＜75
高値血圧	130～139	かつ / または	80～89	125～134	かつ / または	75～84
Ⅰ度高血圧	140～159	かつ / または	90～99	135～144	かつ / または	85～89
Ⅱ度高血圧	160～179	かつ / または	100～109	145～159	かつ / または	90～99
Ⅲ度高血圧	≧180	かつ / または	≧110	≧160	かつ / または	≧100
（孤立性）収縮期高血圧	≧140	かつ	＜90	≧135	かつ	＜85

（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, 日本高血圧学会, p.18, 2019 [e]
より許諾を得て転載）

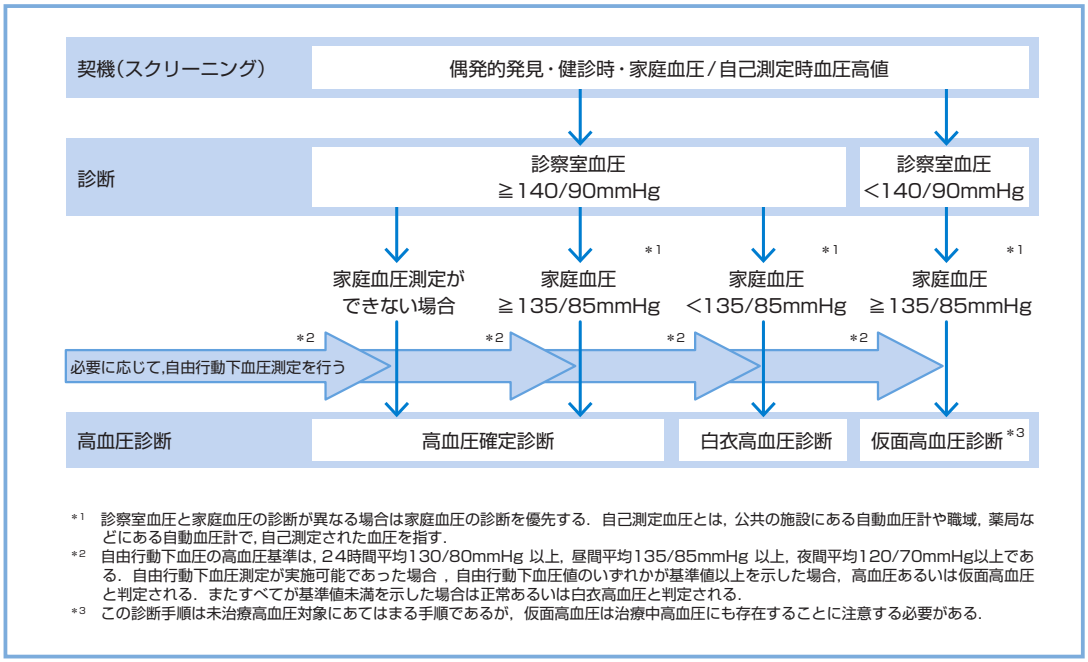

図 1　血圧測定と高血圧診断手順

（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，日本高血圧学会，p.20，2019 [e] より許諾を得て転載）

家庭血圧は診察室血圧より低めになることが多く，24 時間自由行動下血圧とともに，白衣高血圧，仮面高血圧の診断の参考となる（図 1）．一般的な成人の家庭血圧では SBP 135 mmHg 以上かつ/または DBP 85 mmHg 以上を高血圧と定義する．疾患の予測には，診察室血圧より家庭血圧のほうが強く関連し，特に家庭の起床時血圧と大血管症発症との関連が指摘されている [28]．したがって，家庭血圧の測定を積極的に勧めるべきであり，診察室血圧と家庭血圧の評価が異なる場合には家庭血圧の診断を優先する．

糖尿病では血圧が 130/80 mmHg 以上で治療を開始する．診察室血圧に基づいた心血管リスクの層別化を行うと，高血圧に糖尿病が合併した場合にハイリスクになることがⅠ～Ⅲ度

高血圧（表 1）のみならず正常・正常高値血圧レベルから認められることから，より早期からの治療開始が有用である[a]．

高血圧を合併した糖尿病患者では，体重減量や運動療法などの非薬物療法によって，インスリン抵抗性改善を介した耐糖能改善とともに血圧の低下が期待できる．したがって，体重減量，運動療法，減塩などの生活習慣の修正を強力に行い，同時に降圧薬の投与を開始することが原則となる．なお，血圧が 130～139/80～89 mmHg で，生活習慣の修正によって降圧目標達成が見込める場合は，3 ヵ月を超えない範囲で生活習慣の修正による降圧を試みてもよいこととなっているが，生活習慣の修正で降圧目標達成が困難と考えられる場合，直ちに降圧薬を開始する．

家庭血圧では耐糖能異常および糖尿病を対象とした HOMED-BP[29] の解析において，心血管リスクは収縮期血圧 125 mmHg 以上で上昇傾向があり，拡張期血圧 75 mmHg 以上では有意に上昇することが示されている．

CQ 15-4 糖尿病に合併した高血圧を診察室血圧 130/80mmHg 未満にコントロールすることは合併症予防に有効か？

【ステートメント】

- 糖尿病の合併症予防には降圧療法が有効であり，診察室血圧 130/80mmHg 未満を目指す[30]．

[推奨グレード B]（合意率 90%）

2010 年に糖尿病患者で血圧コントロールの有用性を検討した ACCORD-BP[31] の結果が報告され，ACCORD-BP での厳格降圧治療群（達成血圧 119.3/64.4 mmHg，標準降圧治療群 133.5/70.5 mmHg）と降圧目標は達成されたが，主要エンドポイント（非致死性心筋梗塞・非致死性脳卒中・心血管疾患による死亡）の発生率は両群に有意な差異はなかった．これは ACCORD-BP の標準治療群でイベント発生率が当初の想定の 1/2 程度であり，検出力不足の可能性が指摘されている．また，13 件の研究のメタ解析[32] やその後の複数の系統的レビュー（SR）[33～36] では，130/80 mmHg 未満に降圧すべき積極的な根拠がないことが報告され，これを受け，2013 年以降に発表された ADA の勧告では糖尿病での降圧目標が収縮期血圧 140 mmHg 未満となっている．

しかしながら，上述の SR では，降圧目標の検討において，採用論文の達成血圧が 130 mmHg 未満と 140 mmHg 未満とを直接比較した研究デザインの RCT ではなく，また採用されている RCT の primary endpoint は心血管病に限られているものではない．さらに，達成血圧は 130 mmHg 未満となった症例数は達成血圧 140 mmHg 未満となった症例数に加えて極めて少なく，対象に重症合併症を含む症例や，糖尿病罹病期間が長い症例を含む検討が多く，因果の逆転を考慮する必要もあり，上述の SR をもってわが国の日常臨床における降圧目標設定の根拠とするには問題がある．

日本では JSH2019 作成の議論において，ACCORD-BP[31] の主要エンドポイントでの脳卒中発症率が心筋梗塞発症率の約 1/4 であるのに対して，日本では一般住民[37] と糖尿病患者[38] での脳卒中発症率が心筋梗塞発症率の 1.5～2 倍と高いことと，ACCORD-BP[31] では血圧厳格

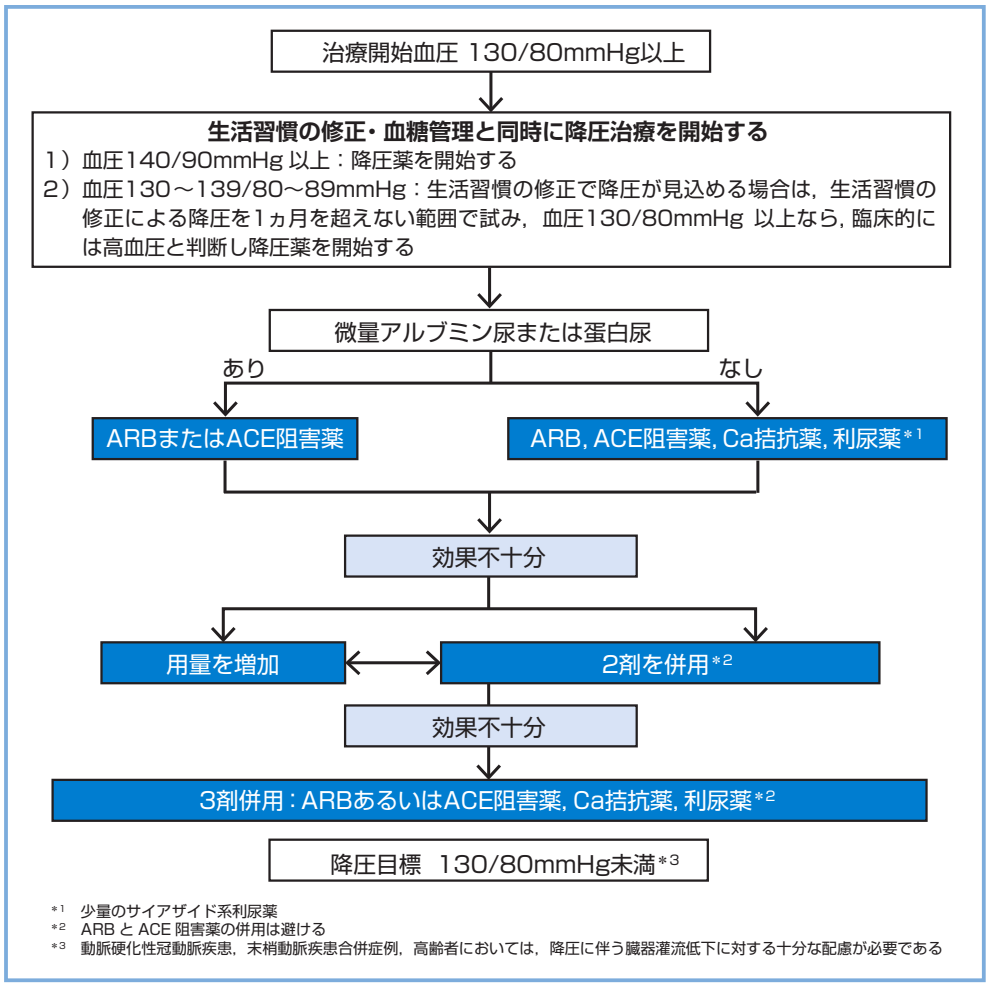

図 2　糖尿病合併高血圧の治療計画

（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，日本高血圧学会，p.126，2019 [6] より許諾を得て転載）

治療群での標準治療群に比した脳卒中発症の HR は 0.59 と有意に低値であり，130 mmHg 未満を達成することによる脳卒中予防効果が示されていることを勘案し，脳卒中の予防を考慮して糖尿病患者での降圧目標は従来どおりの 130/80 mmHg 未満を維持するものした（図 2）．

さらに，2017 年に報告された J-DOIT3 [30] では日本人における包括的糖尿病管理による合併症予防効果が示唆されている．J-DOIT3 では降圧目標では厳格療法群を 120/75 mmHg 未満，従来療法群 130/80 mmHg 未満 に設定して当初の血圧 134/80 mmHg より介入を開始，約 8.5 年の追跡を行っている．正常血圧者も含まれるためすべての症例で降圧薬が投与されているわけではないが，達成血圧値は厳格療法群では，123/71 mmHg，従来療法群 129/74 mmHg であり，重篤合併症に両群での差異は求められなかった．このとき厳格治療群で従来治療群に比して脳血管イベントの発症は 58％減少することが事後解析で示唆されている．

最近，SBP 120 mmHg 未満を降圧目標とした ACORRD と SPRINT の対象者のメタ解析が行われている [39]．ACORRD と SPRINT では自動診察室血圧（AOBP）法による血圧測定が実施

されており，通常の診察室血圧値よりも低い値が示されることを勘案しなければならないが，SBP 140 mmHg 未満を目標とした群に対し SBP 120 mmHg 未満を目標した群で血管イベントが有意に少ないこと，特に，脳卒中，心不全は SBP 120 mmHg 未満を降圧目標で 25％の予防効果を示し，糖尿病を含む集団でのより低い血圧コントロールは有効であることを示した．

また，Eguchi ら[40] は 1,057 例の糖尿病患者と 3,251 例の非糖尿病者の家庭血圧の検討から SBP の 135 mmHg と 125 mmHg の 2 つのカットオフ値について検討を行った．糖尿病群では 125 mmHg のカットオフ値が独立した予測因子（ハザード比 4.35，95％CI 1.04～18.25，p＝0.045）であり，非糖尿病ではこの関連は見い出されず，糖尿病者での家庭血圧目標値 125 mmHg 未満を支持する結果となった．いずれも厳格な血圧コントロールを支持する所見となっている．

以上により一般条件下の糖尿病合併高血圧の診察室降圧目標は 130/80 mmHg 未満 と設定する．

●特殊条件下目標値

冠動脈疾患を合併した 50 歳以上の糖尿病患者 6,400 人を対象とした INVEST サブ解析[41] では，達成収縮期血圧 140 mmHg 以上（管理不良群）に比し，130 mmHg 未満群（厳格管理群）と 130～140 mmHg 群（標準管理群）で心血管イベントは減少したが，厳格管理群と標準治療群での差異はなく，5 年間追跡を延長したアメリカコホートのデータを含めると，厳格管理群の死亡率は標準管理群を有意に上回った．また INVEST の層別解析[42] で，末梢動脈疾患の合併患者では 130 mmHg 未満の降圧で心血管イベントは明らかに増加したことが報告されている．また，冠動脈疾患を有していた 1,104 人に対する ROADMAP の層別解析[43] では，収縮期血圧が 121.9 mmHg 未満の患者で心血管系死亡率が上昇していた．したがって，動脈硬化性冠動脈疾患，末梢動脈疾患合併症例においては，過降圧に伴う臓器灌流低下に対する十分な配慮が必要であり，医療施設以外の血圧評価などを積極的に利用し忍容性を確認しながら慎重に血圧コントロールを行うことが必要である．特に糖尿病では動脈硬化が進行している場合があり，降圧目標設定には十分な配慮が必要である．

【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】

糖尿病の合併症予防には集学的厳格降圧療法が有効であり，この場合，130/80 mmHg 未満を目指す．

質の高い RCT（エビデンスレベル 1）．欧米で実施された複数の SR では，CQ15-4 に対する回答に値せず，日本人で実施された J-DOIT3 研究が唯一情報を与えた．J-DOI3 はわが国における一般的な糖尿病患者を対象として質の高い RCT であり（エビデンスレベル 1），達成血圧 130/80 mmHg 未満での脳血管疾患減少有用性が示唆された．

【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ない．J-DOIT3 研究はエビデンスレベル 1 ではあるが，単一の RCT のみからの推奨であり，コントロール群のもともとの降圧目標の設定が CQ15-4 の想定を正確に満たさないことにより，「エビデンス総体の確実性には劣る」ことより推奨グレードは B とする．

投票 20 名，賛成 18 名，反対 2 名（合意率 90％）．

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に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	単一ではあるが，日本人のみを対象とした質の高いRCT（エビデンスレベル1）
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	一次的な過降圧が懸念されるが，日常臨床において個人の糖尿病診療において血圧コントロールは比較的に安価に安全に行うことが可能で，血圧高値よる特に脳血管疾患疾患発症の害を考えると，目標値を設定した降圧療法ははるかに害を上回り有益である．
③患者の価値観：患者の価値観は一様か？	はい	わが国では高血圧は診療は一般化しており，糖尿病診療における血圧コントロールは心血管疾患予防上必須であることは患者に周知されている．
④費用：費用は正味の利益（益－害）に見合うものか？	はい	個人の高血圧診療は安全かつ安価に行うことが可能である．

CQ 15-5　糖尿病に合併した高血圧の降圧療法での第一選択薬はACE阻害薬・ARBか？

【ステートメント】

- 糖尿病合併高血圧患者における降圧薬の第一選択薬は，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も推奨される[44~59]．ただし，微量アルブミン尿，タンパク尿が併存する場合は，ACE阻害薬，ARBのいずれかを考慮する．

[推奨グレードB]（合意率93%）

本CQに答えるためにRA系阻害薬とその他の降圧薬で比較する16報告を採用し[44~59]，系統的レビュー（SR）を行った（図3）[60]．全体として両群でほぼ同等の降圧効果を得ており，心血管疾患発症，心血管死亡，総死亡に関しては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≧1.7 mg/dLといった除外基準で対象選定していることや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．

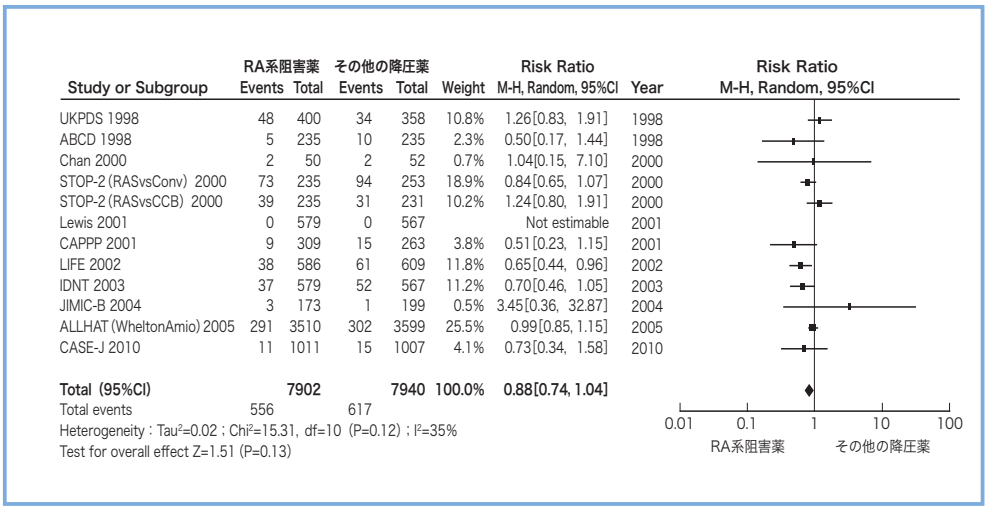

図 3　RA 系阻害薬とその他降圧薬の効果に関する RCT のメタ解析：（プライマリエンドポイント心血管死亡）

（Kunimura A et al：Hypertens Res 42：669-680, 2019 [60] より引用）

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り，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後に対して，LIFE [61] では，ARB が β 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にも実証されており，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．

また，今回の SR 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 [62~64]（腎症合併高血圧ページ参照），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する（図 2）．

【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】

文献検索より一次スクリーニングとして 1797 の文献を抽出，Full-text articles assessed for eligibility の結果 95 論文を選出した．除外基準により 79 論文を除き，16 論文を用いたメタ解析から系統的レビューを行った．

これまでのガイドラインでの検討からアルブミン尿，タンパク尿合併時には，その改善効果，糖尿病性腎症の進行予防効果から ACE 阻害薬，ARB の使用を考慮する．

【推奨グレード判定の説明】

実施したSRの結果，降圧の程度が同じならは，主要outcomeにACE阻害薬・ARB使用群と他剤使用群間に有意な差違をみとめず，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Bとした．

投票15名（COI状態による辞退5名），賛成14名，反対1名（合意率93%）．

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に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のRCT（エビデンスレベル＋1または1を含む）のSRの結果であり，十分なエビデンス総体を与えると考えられる．
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ついて，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可能であり，その程度は，ACE阻害薬，ARBと他降圧薬に差異なく，益損バランスを損なわない．
③患者の価値観：患者の価値観は一様か？	はい	多数の糖尿病患者について，糖尿病合併高血圧治療の意義は認められており，降圧薬の違いによる治療効果についての認識の違いはない．
④費用：費用は正味の利益（益－害）に見合うものか？	はい	現時点では，どの降圧薬を選択しても安価に安全に降圧療法を実施することが可能である．益は害を大幅に上回る．

Q 15-6　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？

【ステートメント】

- 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）

降圧目標が達成されない場合は予防効果が限定的となるので，降圧薬の増量か併用が必要となる．糖尿病に合併した高血圧では降圧薬単剤では十分なコントロールが得られない場合が多い．

ACE阻害薬とARBの併用に関して，糖尿病患者を36～38%含む心血管疾患のハイリスク患者で行われたONTARGET[65]では，一次エンドポイント（心血管死・心筋梗塞・脳卒中・心不全による入院）は，ラミプリルとテルミサルタン群で同等であった．また，両薬の併用も単剤と同等であったが，むしろ有害事象が増えた．また，ACE阻害薬かARB服用中のハイリスク糖尿病患者を対象に，直接的レニン阻害薬のアリスキレンかプラセボを併用したALTITUDE[66]では，アリスキレン併用群で高カリウム血症，腎機能障害，過度の降圧などの有害事象が多く起こり中断された．そのため，アリスキレンはACE阻害薬またはARB投与中の糖

尿病患者では原則併用禁忌で，ACE 阻害薬または ARB 投与を含む他の降圧治療を行ってもなお血圧コントロールが著しく不良の患者に限り慎重に併用するとされた．以上より原則的には直接的レニン阻害薬を含めて 2 種類以上の RAS 阻害薬の併用は推奨されず，併用する場合には注意深い観察が必要である．

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，糖尿病性腎症におけるカルシウム拮抗薬と利尿薬を比較した GUARD[67] がある．タンパク尿減少には利尿薬，推算糸球体濾過率（estimated glomerular filtration rate：eGFR）保持にはカルシウム拮抗薬の併用で効果が強いことが示された．同様の結果は日本人でも COAT[68] により確認されている．また，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[69] では，カルシウム拮抗薬は利尿薬と比較して，心血管イベント抑制において優位性を認めた．また，日本で実施された，26％の糖尿病患者を含むハイリスク高齢高血圧患者を対象にした COLM[70] の結果では，「ARB＋カルシウム拮抗薬」と「ARB＋低用量利尿薬」の両群で，一次エンドポイントの突然死，脳卒中，心イベント，腎機能障害に差違は認められなかったが，75 歳以上での脳卒中，有害事象の発生には利尿薬併用群に比してカルシウム拮抗薬併用群で有利な結果であった．以上の結果により，患者の状態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 2）．RAS 阻害薬の増量に関しては，ARB 増量とカルシウム拮抗薬併用を比較した OSCAR[71] の解析では，致死的あるいは非致死的心血管疾患を主要エンドポイントとすると，心血管疾患の既往のない糖尿病患者では両群で有意差は認めなかった．また，労作性狭心症や陳旧性心筋梗塞合併例においては β 遮断薬も心保護作用を有しているため，血圧コントロールに使用可能である．

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）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
6）NIPPON DATA80 Research Group：Risk Assessment Chart for Death From Cardiovascular Disease Based on19-Year Follow-up Study of a Japanese Representative Population -NIPPON DATA80-. Circ J **70**：1249-1255, 2006
7）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
8）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
9）Yamagata K 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
10）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

11）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
12）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
13）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
14）Forrest KY, Maser RE, Pambianco G et al：Hypertension as a risk factor for diabetic neuropathy：a prospective study. Diabetes **46**：665-670, 1997
15）Ziegler D, Papanas N, Vinik AI et al：Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. Handb Clin Neurol **126**：3-22, 2014
16）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
17）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
18）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
19）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
20）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
21）Epstein M, Sowers J：Diabetes Mellitus and Hypertension. Hypertension **19**：403-418, 1992
22）Norgaard K, Feldt-Rasmussen B, Johnsen K et al：Prevalence of hypertension in Type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus. Diabetologia **33**：407-410, 1990
23）Ismail N, Becker B, Strzelczyk P et al：Renal disease and hypertension in non-insulin dependent diabetes mellitus. Kidney Int **55**：1-28, 1999
24）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
25）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
26）Freedman B, Bostrom M, Daeihagh P et al：Genetic Factors in Diabetic Nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol **2**：1306-1316, 2007
27）Iynegar S, Freedman B, Sedor J：Mining the genome for susceptibility to diabetic nephropathy：the role of large-scale studies and consortia. Semin Nephrol **27**：208-222, 2007
28）Pickering TG, Shimbo D, Haas D：Ambulatory blood-pressure monitoring. N Engl J Med **354**：2368-2374, 2006
29）Noguchi Y, Asayama K, Staessen JA et al；the HOMED-BP study group. Predictive power of home blood pressure and clinic blood pressure in hypertensive patients with impaired glucose metabolism and diabetes. J Hypertens **31**：1593-1602, 2013
30）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 Diabetes & Endcrinology **5**：951-964, 2017 **[レベル 1]**
31）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
32）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-analysesof randomized trials. Circulation **123**：2799-2810, 2011
33）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
34）Brunström M, Carlberg B：Effect of antigypertensive treatment at different blood pressure level in patients with diabtetes：systemic review and meta-analysis. BMJ **352**：i717, 2016
35）Vijan S：Diabetes：treating hypertension. BMJ Clin Evid **2014**：pii: 0608, 2014
36）Arguedas Ja, Leiva V, Wright JM：Blood pressure tagets for hypertension in people with diabetes mellitus (Review). Cochrane Database Syst Rev **(10)**：CD008277, 2013
37）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
38) Sone H, Tanaka S, Tanaka S et al；Japan Diabetes Complications Study Group：Serum level of triglycerides is a potent risk factor compatable 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
39) Aggarwal R, Steinkamp J, Chiu N et al：Intensive Blood Pressure Targets for Diabetic and Other High-Risk Populations A Pooled Individual Patient Data Analysis Hypertension **71**：833-839, 2018
40) Eguchi K, Hoshide S, Kario K；J-HOP Study Group：Target home morning SBP be below 125mmHg in type 2 diabetes patients. J Hypertens **36**：1284-1290, 2018
41) Cooper-Dehoff R, Cohen JD, Bakris GL et al；INVEST Investigators：Predictors of development of diabetes mellitus in patients with coronary artery disease taking antihypertensive medications (findings from the INternational VErapamil SR-Trandolapril STudy［INVEST］). Am J Cardiol **98**：890-894, 2006
42) Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM et al：Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. JAMA **304**：61-68, 2010
43) 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
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, Ekbom 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 hyperten-

sive 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 (JMIC-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）The ONTARGET investigators：Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med **358**：1547-1559, 2008
66）Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ et al；ALTITUDE Investigators：Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. N Engl J Med **367**：2204-2213, 2012
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）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
70）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
71）Ogawa H, Kim-Mitsuyama S, Matsui K et al：Angiotensin II receptor blocker-based therapy in Japanese elderly, high-risk, hypertensive patients. Am J Med **125**：981-990, 2012

[参考とした資料]

a）Orchard TJ, CostacouT, Kretowski A et al：Type 1 diabetes and coronary artery disease. Diabetes **29**：2528-2538, 2006
b）American Diabetes Association：Microvascular complications and foot care：Standards of Medical Care in Diabetes 2016. Diabetes Care **39**：S72-S80, 2016
c）American Diabetes Association：Standards of Medical Care in Diabetes 2010. Diabetes Care **30**：S4-S10, 2010
d）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 2014，日本高血圧学会，ライフサイエンス出版（制作・販売），東京，2014
e）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，日本高血圧学会，ライフサイエンス出版（制作・販売），東京，2019

アブストラクトテーブル

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）
30）Ueki 2017 RCT ［レベル 1］	［日本人］2,542 例．45 ～ 69 歳の 2 型糖尿病患者：高血圧，脂質異常，あるいは両方を合併しているもの	無作為割付け，オープン，多施設（81 施設），統合的強化治療群（1,269 例）で血圧＜ 120/75mmHg，標準治療群で血圧＜ 130/80mmHg を目標とする	強化治療群 123/71mmHg 目標達成 38 %/63 %，vs. 標準治療群 129/74mmHg 目標達成 50 %/67 %，一次エンドポイントに両群有意差は認められず	はい	いいえ	―	はい	―
44）UKPDS 39 1998 RCT ［レベル 1］	［英国］高血圧を有する 2 型糖尿病患者で血圧を 150/85 mmHg 未満にコントロールした患者：カプトプリル 400 例 vs. アテノロール 358 例	prospective, randomized, double-blind：追跡期間は平均 8.5 年	カプトプリル群とアテノロール群の血圧降下度は同程度であり，平均血圧はそれぞれ 144/83mmHg，143/81mmHg であった．内服継続率はカプトプリル群 78%，アテノロール群 65%であり，カプトプリル群で高かった（p ＜ 0.0001）．大血管障害は両群で同等に低下した	はい	はい	―	はい	―
45）Baba 2001 RCT ［レベル 1］	［日本人］エナラプリル（n ＝ 208）vs. ニフェジピン（n ＝ 228）	open-label, randomized prospective trial：正常尿アルブミン尿症［尿中アルブミン排泄率（AER）＜ 30mg/ 日］または微小アルブミン尿症［AER：30 ～ 300 mg/day］の合計 436 例を無作為にニフェジピンリタールまたはエナラプリルを投与し，24 ヵ月間追跡した	正常アルブミン尿症から微小アルブミン尿症への進行，微小アルブミン尿から顕性尿症への進行，および微小アルブミン尿から正常アルブミン尿症への退行に関して，2 つの群の間に差はなかった	いいえ	はい	―	はい	―
46）Berl 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	―
47）Chan 2000 RCT ［レベル 1］	［欧米人］高血圧を合併した 2 型糖尿病患者 102 例．エナラプリル（n ＝ 50）vs. ニフェジピン（n ＝ 52）	randomied, double-blind, placebo-controlled study：追跡期間は 5.5 年（中央値）	エナラプリル群はニフェジピン群と比較して，微量アルブミン尿から正常アルブミン尿への改善が多くみられ（23.8 vs. 15.4 %），マクロアルブミン尿への増悪は少なかった（19.1 vs. 30.8 %）．微量アルブミン尿患者において，エナラプリル群では尿中アルブミンが 13.0%減少したが，ニフェジピン群では 17.3%増悪した	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)
48) Estacio 1998 RCT [レベル 2]	[アメリカ人] ニソルジピン (n = 235) vs. エナラプリル (n = 235)	prospective, randomized, blinded. ABCD trial の subgroup 解析. end point も secondary endpoint を採用	ニソルジピンは，エナラプリル（合計 4 例）よりも致命的および非致死的な心筋梗塞（合計 24 例）の発生率が高い	いいえ	はい	—	はい	—
49) Lewis 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) 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	—
50) Lindholm 2000 RCT [レベル 1]	[欧米人] 70 ～ 84 歳の 6614 人うち 719 人の糖尿病者：エナラプリル or リシノプリル vs. CA antagonists（フェロジピン or イスラジピン）	prospective, randomized, open trial	血圧の低下は，糖尿病患者の 3 つの処置群において同様．心臓血管死亡の予防も同様	はい	はい	—	はい	—
51) Lindholm 2002 RCT [レベル 1]	[スウェーデン人] 高リスク患者：ロサルタン (n = 586) vs. アテノロール (n = 609)	prospective, randomized, double-blind：追跡期間は平均 4.7 年	ロサルタン群で 146/79mmHg，アテノロール群では 148/79 に低下．主要 endpoint は，ロサルタン群がアテノロール群より相対リスク 0.76 (95 % CI 0.58 ～ 0.98) で少なかった	いいえ	はい	—	はい	—
52) Marre 2004 RCT [レベル 1]	[欧米人] 糖尿病合併高血圧エナラプリル (n = 286) vs. インダパミド SR (n = 284)	A multinational, multicentre, controlled, double-blind, double-dummy, randomized, two-parallel-groups study	尿中アルブミンはインダパミド SR 群およびエナラプリル群では，平均減少率はそれぞれ 35%(95% CI 24 ～ 43) と 39 % (95 % CI 30 ～ 47 %) で同等であった	いいえ	はい	—	はい	—
53) Nakao 2010 RCT [レベル 2]	[日本人] カンデサルタン (n = 1,011) vs. アムロジピン (n = 1,007)	prospective, multi-center, open-label randomized controlled trial with blinded assessment of end points：二次解析	2 群間に CV 事象の発生率に有意差は認められなかった	はい	はい	—	はい	—
54) Niskanen 2001 RCT [レベル 1]	[欧米人] カプトプリル群 (n = 309) vs. conbentional therapy (n = 263)	prospective, randomized, open blinded endpoint：追跡期間 5 年	心筋梗塞，脳卒中，他の心臓血管死は，カプトプリル群において従来の治療群よりも顕著に減少した（相対リスク [RR] = 0.59, p = 0.018）	はい	はい	—	はい	—
55) Rahman 2005 RCT [レベル 2]	[欧米人] リシノプリル (n = 3,212) vs. Chlorthalidone (n = 5,528) アムロジピン (n = 3,323)	practice-based, randomized, clinical trial：平均追跡期間 4.7 年	末期腎不全への増悪予防に関して 3 群間で有意な差異は認められなかった	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)
56) Tatti 1998 RCT [レベル 1]	[欧米人] fosinopril vs. アムロジピン	randomized, open-labeled: 最大追跡間 3.5 年	fosinopril 群は, アムロジピン群 (RR = 0.49, 95% CI 0.26 ~ 0.95): 急性心筋梗塞, 脳卒中, 入院狭心症の合併症のリスクが有意に低下した	はい	はい	―	はい	―
57) Whelton 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 2013 RCT [レベル 1]	日本人糖尿病高血圧患者 1,150 例: バ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バルサルタン, アムロジピン群に主要転機の発生に有意な差異はなかった	はい	はい	―	はい	―
59) Yui 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. 140/78mmHg), 一次エンドポイント発生率にも, 両群で有意差を認めない (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	―