

糖尿病患者の高血圧に対する

カプトプリルの使用経験

中島 滋¹⁾・鈴木 丈吉¹⁾・小林 和夫¹⁾

はじめに

糖尿病患者では非糖尿病患者に比べて高血圧が高頻度にみられ¹⁾、わが国の諸家の報告を平均すると約40%に達する。

高血圧を早期から治療することによって糖尿病性腎症の発現、進行を阻止しうる可能性が Mogensen²⁾ および Parving ら³⁾ により報告され、糖尿病に合併しやすい動脈硬化性疾患との関連とも相俟って、高血圧の治療は血糖および体重の管理とともに重要な課題である。ところで、JNC および WHO から勧告された高血圧の段階的治療において第一次選択薬とされた降圧利尿剤およびβ遮断剤は糖尿病患者に使用する場合に問題点が少なくなく、より安全な first choice となりうる降圧剤の開発が期待されている。

今回、アンジオテンシン変換酵素阻害作用を有するカプトプリルを高血圧を伴う糖尿病患者20例に投与し、降圧効果ならびに血糖、血清脂質、電解質、腎機能などに及ぼす影響を検討した。

I 対象および方法

当院入院中および外来通院中の28才から74才(平均59.2才)の高血圧を伴う糖尿病患者20例(男6例, 女14例)を対象とした。

糖尿病の治療内容は食事療法単独5例, 経口血糖降下剤10例, インスリン注射5例で、血糖値は brittle 型糖尿病の1例を除いてほぼ安定期にあった。

合併症としては尿たんぱく持続陽性が8例(うち, Ccr 40ml/min 以下4例, β₂-microglob-

ulin 4.1μg/ml 以上2例)で、糖尿病性網膜症が9例(Ia 4例, IIa, A-III それぞれ2例, B-V 1例)にみられた。

カプトプリル投与前のPRAは16例で測定し、低レニン6例, 正レニン2例, 高レニン8例であった。

WHO分類による高血圧重症度は1期8例, 2期4例, 3期8例である。

カプトプリルは1日25~37.5mgより投与を開始し、降圧効果が不十分だった5例で1日75mgまで増量した。投与期間は食欲不振のため2日間で中止した1例を除いて、2~33週, 平均15.5週であった。

カプトプリル単独投与は10例で、ほかの9例では Furosemide, β遮断剤, Ca拮抗剤, α-methyl-dopa と併用した。

II 成績

1. 降圧効果

2~33週間カプトプリルを投与した19例の降圧効果は著明下降2例, 下降, やや下降それぞれ5例で、やや下降以上の有効率は63.2%であった。一方, 6例では不変で、単独投与, の1例で血圧の上昇がみられた。

他剤との併用の有無別には単独投与群では50.0%に、併用投与群では77.8%に効果が認められた。

投与前のPRA値との関連では低レニン群6例中3例, 正レニン群2例中2例, 高レニン群8例中3例に、また, WHO分類別では1期8例中4例, 2期4例中2例, 3期8例中6例に降圧が認められたが、一定の傾向はなかった。

2. 副作用

単独投与の1例で服用2日目に食欲が低下し、

¹⁾長岡中央総合病院内科

再服用でも同じで投与を中止した。

3. 臨床検査成績

A 腎機能 (図1)

ン, 尿酸および血清Kがそれぞれ1例で投与前値よりも20%以上低下したが, いずれも尿たんぱく陰性例であった。

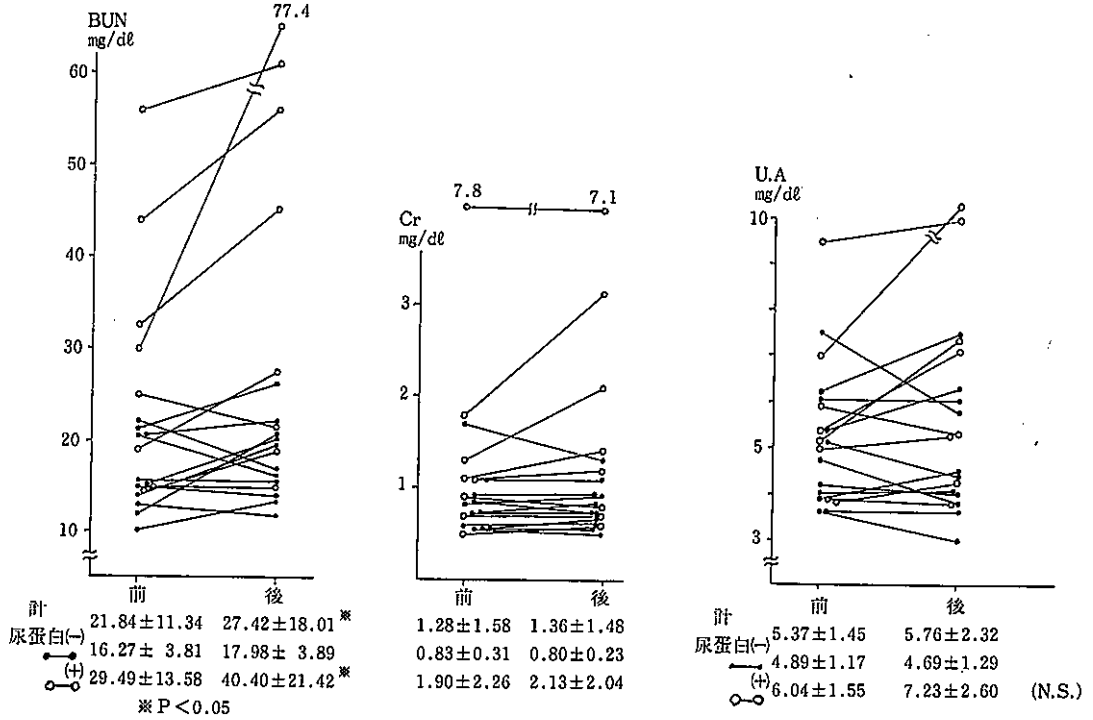


図1 BUN, Cr, 尿酸に対する影響

BUNが19例中9例で投与前値に比し20%以上上昇した。尿たんぱく陽性例では8例中5例で上昇し, 平均29.5 ± 13.6mg/dlから40.4 ± 21.4mg/dlに有意に増加した (P < 0.05)。しかし, この上昇は可逆的で投与中止により前値に復した。一方, 尿たんぱく陰性の11例中4例でもBUNが20%以上上昇したが, いずれも正常値範囲内で, この群では投与前後で有意差はなかった。

クレアチニンおよび尿酸はそれぞれ3例で20%以上の上昇をみたが, いずれも腎機能低下例で, この場合も可逆的であった。これらの異常はカプトプリルの投与量とは無関係だった。

また, BUNが2例で, クレアチニ

		前	後	t 値	P
Na	計	140.6 ± 2.1	138.7 ± 2.6	4.110	<0.01
	尿蛋白(-)	141.1 ± 1.2	138.9 ± 1.8	3.248	<0.01
	(+)	139.9 ± 2.7	138.4 ± 3.4	2.421	<0.05
K	計	4.39 ± 0.62	4.38 ± 0.56	0.663	N.S
	尿蛋白(-)	4.27 ± 0.72	4.07 ± 0.47	1.713	N.S
	(+)	4.56 ± 0.39	4.80 ± 0.36	0.114	N.S
Cl	計	99.7 ± 3.5	102.1 ± 3.3	2.417	<0.05
	尿蛋白(-)	99.4 ± 3.5	101.5 ± 1.4	1.962	N.S
	(+)	100.3 ± 3.4	103.0 ± 4.7	1.386	N.S
Co ₂	計	26.84 ± 2.81	26.58 ± 3.73	0.464	N.S
	尿蛋白(-)	28.23 ± 2.17	27.73 ± 1.92	0.927	N.S
	(+)	24.94 ± 2.47	25.00 ± 4.86	0.076	N.S

表1 血清電解質に対する影響

B 血清電解質 (表1, 図2)

Kが2例で投与前値よりも20%以上上昇したが、いずれも腎機能低下例で、全体としてはカプトプリル投与前後で有意差はない。

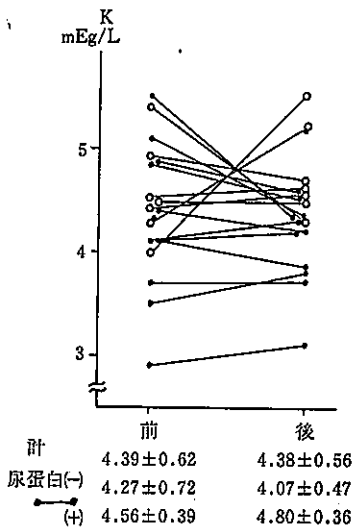


図2 血清Kに対する影響

しかし、Naは140.6 ± 2.1mEq/Lから138.7 ± 2.6mEq/Lへ有意に低下し (P < 0.01), Clは99.7 ± 3.5mEq/Lから102.1 ± 3.3mEq/Lへ上昇した (P < 0.05)。

CO₂は腎不全の1例で著明に低下したが、全体としては投与前後で有意差はなかった。

C 空腹時血糖 (図3), 血清脂質 (図4)

16例について空腹時血糖および血清脂質 (TC, TG, HDL-C および動脈硬化指数 AI) への影響をみた。個々の症例については上昇, 下降と一定しないが、全体としてはいずれの項目についても有意の変動は認められなかった。

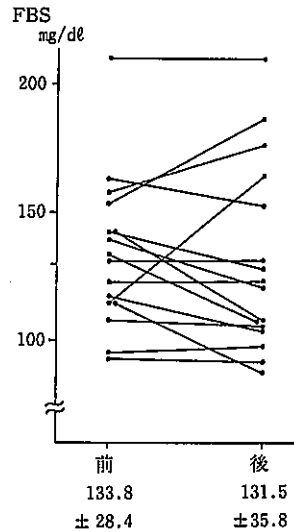


図3 空腹時血糖に対する影響

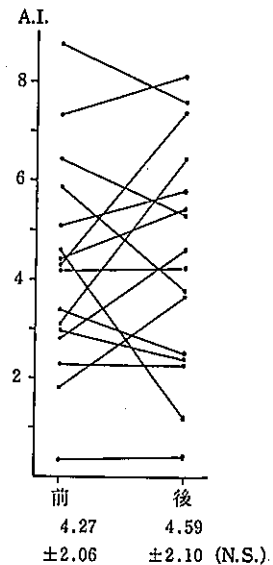
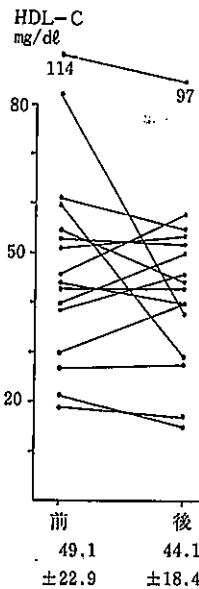
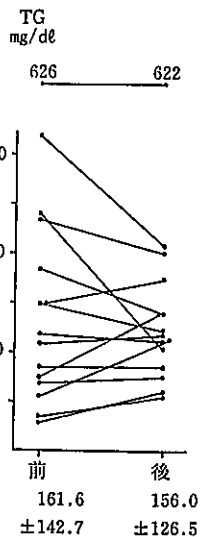
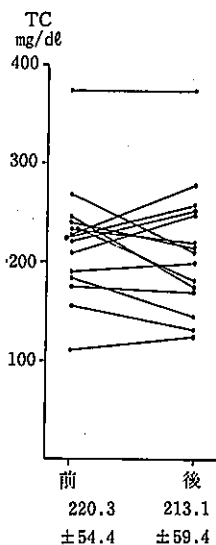


図4 血清脂質に対する影響

Ⅲ 考 按

糖尿病患者では本態性、腎性、内分泌性その他種々の原因による高血圧が高頻度にみられる。

高血圧治療のメリットは1967年のVA病院共同研究班の報告^{4) 5)}以来疑いの余地はなく、糖尿病患者では大血管症(動脈硬化性疾患)のみならず、神経障害や網膜症などと関連する細小血管症も高血圧の存在により増悪することが知られている⁶⁾。

降圧剤の第一次選択剤とされる降圧利尿剤およびβ遮断剤は、前者では耐糖能悪化、血清尿酸上昇、KおよびHDL-Cの低下がみられ、後者ではインスリン分泌抑制、耐糖能悪化、低血糖症状のマスク、あるいは血清脂質への影響など糖尿病患者にとって好ましくない作用が知られている。

カプトプリルは昇圧系のレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の抑制とともに、降圧系であるカリクレン・キニン系およびプロスタグランジン系の賦活作用があり、安定した降圧効果が期待されている。

今回、われわれは高血圧を伴う糖尿病患者20例にカプトプリルを投与し、効果を判定し得た19例中12例(63.2%)でやや有効以上の効果を認めた。

サイアザイド系降圧利尿剤単独では十分なコントロールが得られない本態性高血圧症を対象としたCS-522研究会の成績⁷⁾では、カプトプリル群の有効率は77%で、対照としたプロプラノロール群の61%に比し有意の降圧効果がみられた。

本薬剤の副作用としては当初、発疹、味覚異常が欧米で高頻度に報告されたが、用量と関連するようで、1日最大量75mgまでのわれわれおよびCS-522研究会⁷⁾の症例ではこのような副作用はみられていない。

われわれの症例のなかで食欲低下を1例みだが、CS-522研究会⁷⁾の133例については消化器系の副作用は報告されていない。

カプトプリルの諸臓器に対する作用のなかで、とくに腎に及ぼす影響について配慮が必要のようである。

カプトプリルはHollenbergらの成績^{8) 9)}で

は本態性高血圧患者の腎血流量、糸球体濾過量を増加させるが、一方、後藤ら¹⁰⁾の短期投与成績では、腎機能障害例のみでなく、正常群でもCcrの低下がみられている。

われわれの症例では19例中9例でBUNが上昇し、とくに尿たんぱく陽性例では高頻度かつ高度であった。また、サイアザイドと併用したCS-522研究会の成績⁷⁾ではBUNの有意の上昇が、高木¹¹⁾らの成績でもクレアチニンの有意の上昇とBUNの上昇傾向が認められている。

さらに、腎血管性高血圧症に使用して急性腎不全を起した報告^{12) 13)}もみられ、本薬剤は大部分が腎から排泄されることから考えても、とくに腎機能低下例においては使用量や使用間隔をも考慮しながら慎重に使用すべき薬剤であると考えられる。

われわれの経験例では1例で脱水と高血圧がBUN上昇の明らかな原因であったが、そのほかの症例ではSilasら¹³⁾の症例と同様にBUN上昇の成因は不明だった。

今回認められたNaおよびClの変動は本剤がアルドステロンにも影響することから予測されることであり、栗山ら¹⁵⁾も血清KおよびClの上昇をみている。

また、本剤は酵素阻害作用を有することから、糖、脂質代謝などへの影響が懸念されるが、今回の検討ではWeinberger¹⁴⁾および栗山ら¹⁵⁾の成績同様、有意の影響は認めなかった。

Ⅳ ま と め

高血圧を伴う糖尿病患者20例にカプトプリルを1日25~75mg、平均15.5週間投与し、次の成績を得た。

1. 降圧効果を判定し得た19例中12例(63.2%)でやや有効以上の効果がみられた。降圧効果は投与開始前のPRA値やWHO病期とは一定の関連を認め得なかった。
2. 副作用として単独投与の1例で食欲低下がみられ、投与を中止した。
3. 検査値異常として、BUN9例、クレアチニン、尿酸それぞれ3例、K2例でカプトプリル投与後に前値に比し20%以上の上昇がみられた。こ

これらの異常は腎障害例で高頻度かつ高度であるが、投与中止により可逆的であった。

また、血清 Na の有意の下降と Cl の有意の上

昇がみられた。

4. 空腹時血糖および血清脂質に対しては有意の影響は認めなかった。

文 献

- 1) Drury, P. L. : Diabetes and arterial hypertension. *Diabetologia*, 24 : 1, 1983.
- 2) Mogensen, C. E. : Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Brit. Med. J.*, 285 : 685, 1982.
- 3) Parving H. H., et al. : Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet*, 1 : 1175, 1983.
- 4) Veterans administration cooperative study group on antihypertensive agents: Effects of treatment on morbidity in hypertension; Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. *J. A. M. A.*, 202 : 1028, 1967.
- 5) Veterans administration cooperative study group on antihypertensive agents; Effects of treatment on morbidity in hypertension; II, results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *J. A. M. A.*, 213 : 1143, 1970.
- 6) Christlieb, A. R. : The hypertensions of diabetes. *Diabetes Care*, 5 : 50, 1982.
- 7) 村上元孝 ほか : 本態性高血圧症に対する Captopril (CS-522) ・サイアザイド系降圧利尿剤併用時の臨床効果—Propranolol を対照とした二重盲検群間比較試験—, *医学のあゆみ*, 126 ; 778, 1982.
- 8) Williams, G. H. and Hollenberg, N. K. : Accentuated vascular and endocrine response to SQ 20881 in hypertension. *N Engl. J. Med.*, 297 : 184, 1977.
- 9) Hollenberg, N. K. et al., Increased glomerular filtration rate after converting-enzyme inhibition in essential hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 301 : 9, 1979.
- 10) 後藤英司 ほか : 腎機能障害に伴う高血圧患者における Captopril の腎機能に及ぼす影響. *日腎誌*23 : 639, 1981.
- 11) 高木信嘉ほか : Captopril 長期投与による降圧効果の臨床的検討—Captopril 単独投与および降圧薬との併用投与による本態性高血圧症の治療. *現代医療*, 14 : 324, 1982.
- 12) Hays, R. et al. : Captopril-induced acute renal failure in a kidney transplant recipient. *Clin. Nephrol.*, 19 : 320, 1983.
- 13) Silas, J. H. et al., Captopril induced reversible renal failure : a marker of renal artery stenosis affecting a solitary kidney. *Brit. Med. J.*, 286 : 1702, 1983.
- 14) Weinberger, M. H. : comparison of captopril and hydrochlorothiazide alone and in combination in mild to moderate essential hypertension. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 14 : 127 S, 1982.
- 15) 栗山 哲 ほか : Angiotensin I 変換酵素阻害剤 (Captopril) の長期使用における降圧効果について. *Prog. Med.*, 2 : 2039, 1982.