



日本糖尿病協会 糖尿病認定医取得のための講習会・登録歯科医のための講習会

## 令和7年度 徳島県糖尿病対策推進講習会

【オンデマンド配信 第1回分】令和7年11月21日開催分

配信期間 令和8年3月18日(水)13:00~25日(水)13:00

開催場所 Web配信(録画配信)

総合司会：徳島県医師会 糖尿病対策委員会 委員 天満 仁

### 「 糖尿病総論 」

講師：徳島赤十字病院 内科

内科部長 近藤 剛史 先生

.....

#### 【徳島県医師会会員の先生方へ】

○徳島県医師会会員の先生には、徳島県医師会認定「日本医師会生涯教育制度」1.5単位(カリキュラムコード：76 糖尿病)と、徳島県医師会糖尿病認定医の新規および更新の単位として自動的に登録されます。

※本年度内に本講習会をテーマ別に3回ご受講頂いた先生には徳島県医師会糖尿病認定医証を令和8年4月1日付けで送付します。なお、すでに取得されている先生の認定期間は3年です。資格の更新には3年間のうちに、本講習会をテーマ別に3回受講ください。

#### 【医師および歯科医師の先生方へ】

○日本糖尿病協会「糖尿病認定医取得のための講習会」および「登録歯科医のための講習会」に認定されております。

参加申込用フォームで受講票が必要と回答され、今回の講習会を受講された方には後日、受講票をメールで送付いたします。(歯科医師のみ受講確認用フォームの送信が必要です)

#### 【コメディカルの方へ】

徳島県糖尿病療養指導士認定<更新>として1単位が取得できます。

参加申込用フォームで受講票が必要と回答され、今回の講習会を受講された方には後日、受講票をメールで送付いたします。(受講確認用フォームの送信が必要です)

令和7年度 徳島県糖尿病対策推進講習会

# 糖尿病総論

徳島赤十字病院 糖尿病・内分泌内科

近藤 剛史

# COI開示

発表者名：近藤 剛史

演題発表内容に関連し、発表者らに開示すべき  
COI 関係にある企業などはありません。

## ■ 本日の内容

糖尿病総論

高血圧総論

印象的な症例

まとめ

## ■ 本日の内容

糖尿病総論

高血圧総論

印象的な症例

まとめ

# 糖尿病治療の目標

糖尿病のない人と変わらない  
寿命とQOL

高齢化などで増加する併存症  
(サルコペニア, フレイル, 認知症,  
悪性腫瘍など)の予防・管理

三大合併症の抑制  
心血管イベントの抑制

スティグマ,  
社会的不利益,  
差別の除去

血糖, 血圧, 脂質代謝の良好なコントロール状態と  
適正体重の維持, 及び禁煙の遵守

糖尿病

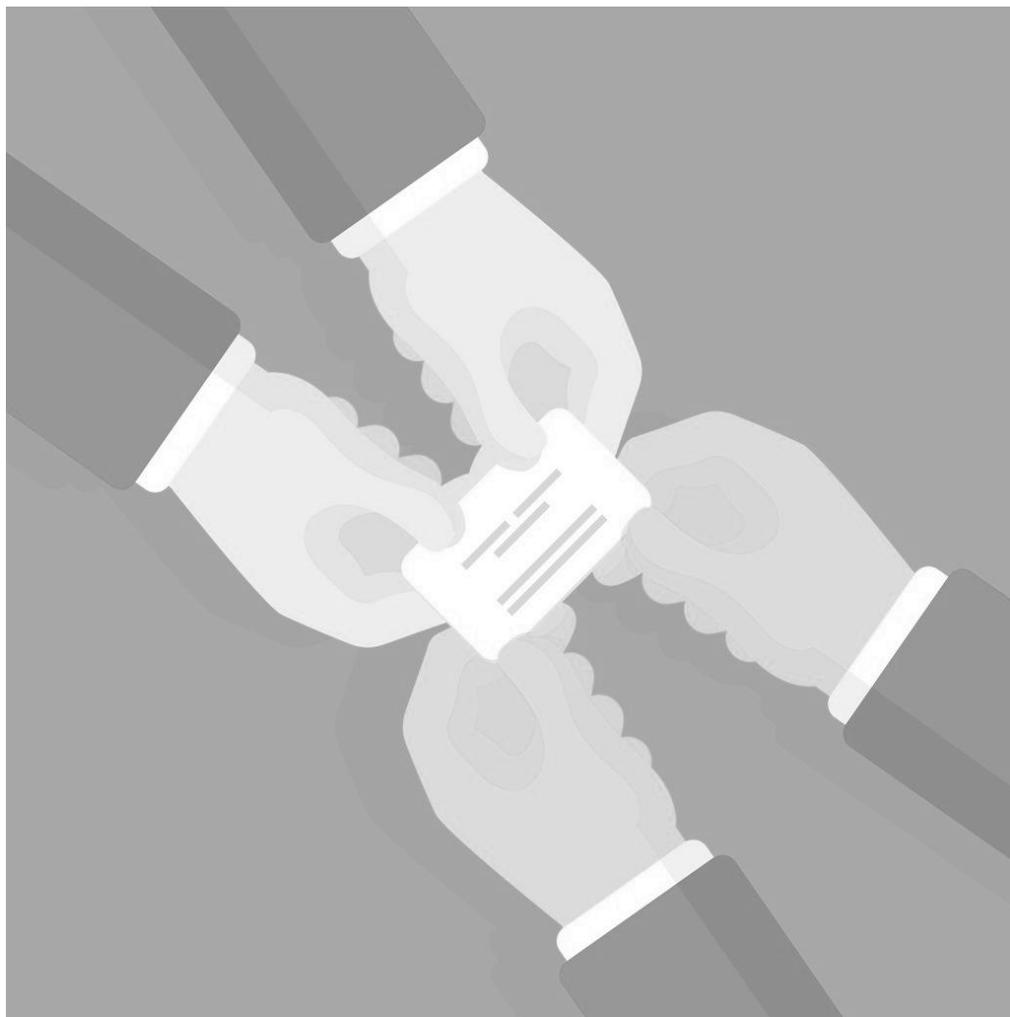


# 糖尿病治療の目標

三大合併症の抑制

心血管イベントの抑制

## 三大合併症は名刺の肩書です



〇〇会社

〇〇 太郎

〇〇会社

代表取締役 〇〇 太郎

# ACCORD/ADVANCE/VADT

	ACCORD (北米)	ADVANCE (欧州・世界)	VADT (北米)
症例数	10,251人	11,140人	1,791人
平均観察期間	3.5年	5年	6.3年
平均年齢	62.2歳	66歳	60.4歳
平均罹病期間	10年	8年	11.5年
二次予防の比率	35%	32%	40%
HbA1c(前)	8.1%	7.5%	9.4%
HbA1c(目標)	強化:<6.0% 従来:7.0-7.9%	強化:<6.5% 従来:各国基準	強化:<6.0% 従来:8.0-9.0%
HbA1c(最終)	6.4%/7.5%	6.5%/7.3%	6.9%/8.4%
心血管病変	10%減少(p=0.16)	6%減少(p=0.32)	13%減少(p=0.13)
細小血管症	減少	14%減少(p=0.01)	変化なし
死亡	22%増加(p=0.04)	7%減少(p=0.28)	7%増加(p=0.61)
重症低血糖	16.2%/5.1%	2.7%/1.5%	21.1%/9.7%
体重変化	+3.5%/+0.4%	-0.1kg/-1.0kg	+8.2kg/+4.1kg

Gerstein HC et al., NEJM 2008, Patel A et al., NEJM 2008, Duckworth W et al., NEJM 2009

## 糖尿病治療の目標

三大合併症の抑制



HbA1c < 7%

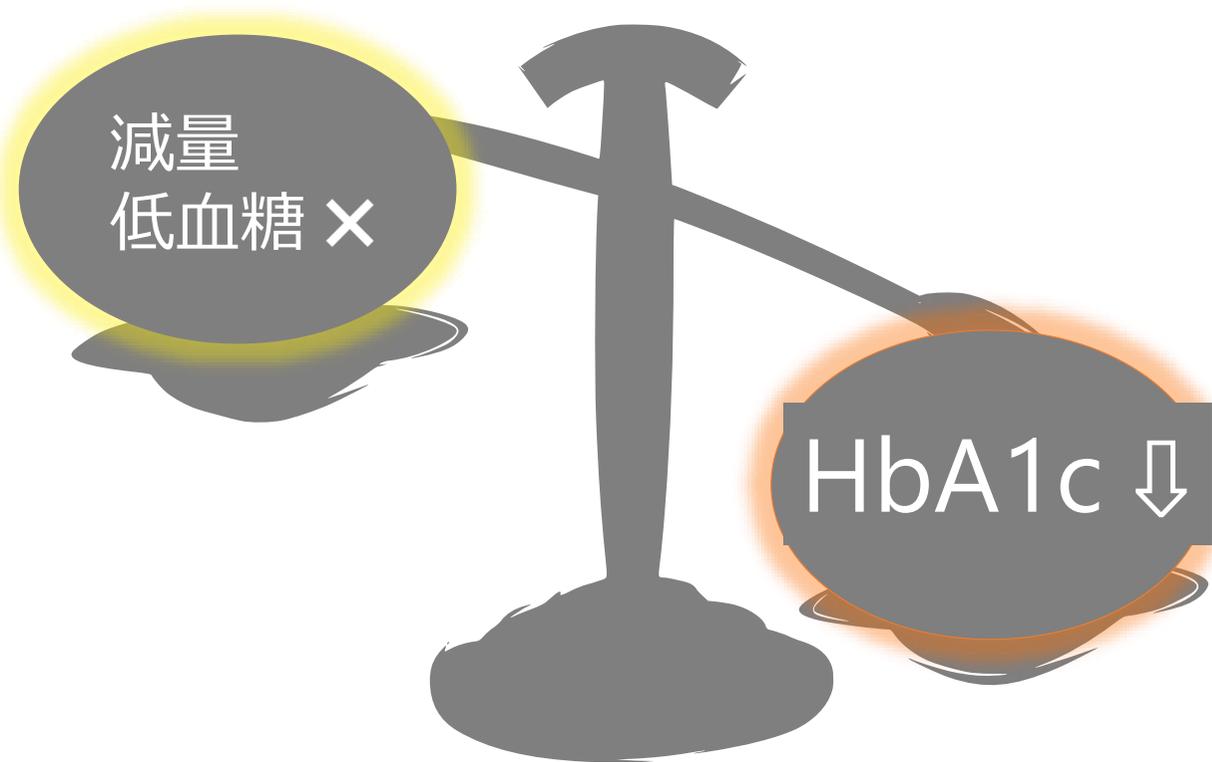
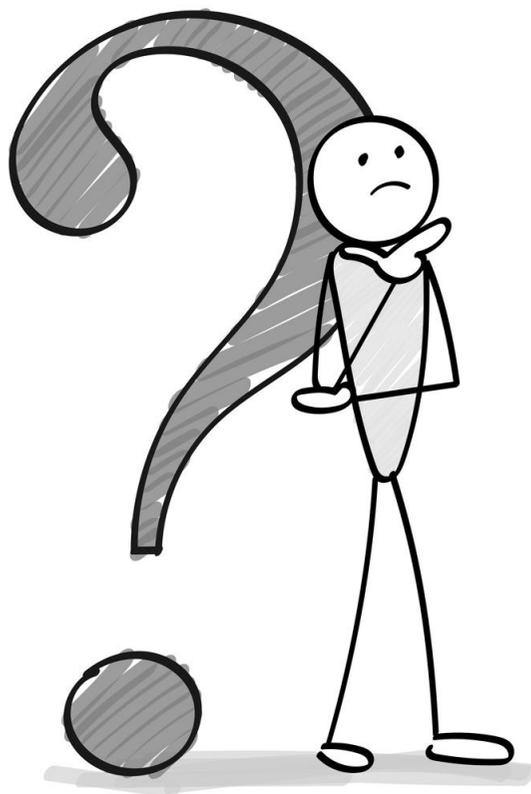
心血管イベントの抑制



減量

低血糖  
を起こさない

# 2010年初めまでの糖尿病治療



# 糖尿病治療の歴史

～2004

1954年 ビグアナイド  
1957年 SU  
1993年  $\alpha$ GI  
1997年 チアゾリジン  
1999年 グリニド

～2014

2009年 DPP-4阻害薬  
2010年 GLP-1RA  
2014年 SGLT2阻害薬

2015～

2015年 デュラグルチド  
2020年 セマグルチド  
2021年 イメグリミン  
2023年 チルゼパチド

# 重症低血糖の全国調査

調査期間：2014年4月1日～2015年3月31日

## 1 日本糖尿病学会による重症低血糖の大規模調査

全国の救急搬送を伴う重症低血糖症例を解析

## 2 低血糖による認知機能への影響

繰り返す重症低血糖は認知症リスクを高め、QOL低下にも関連

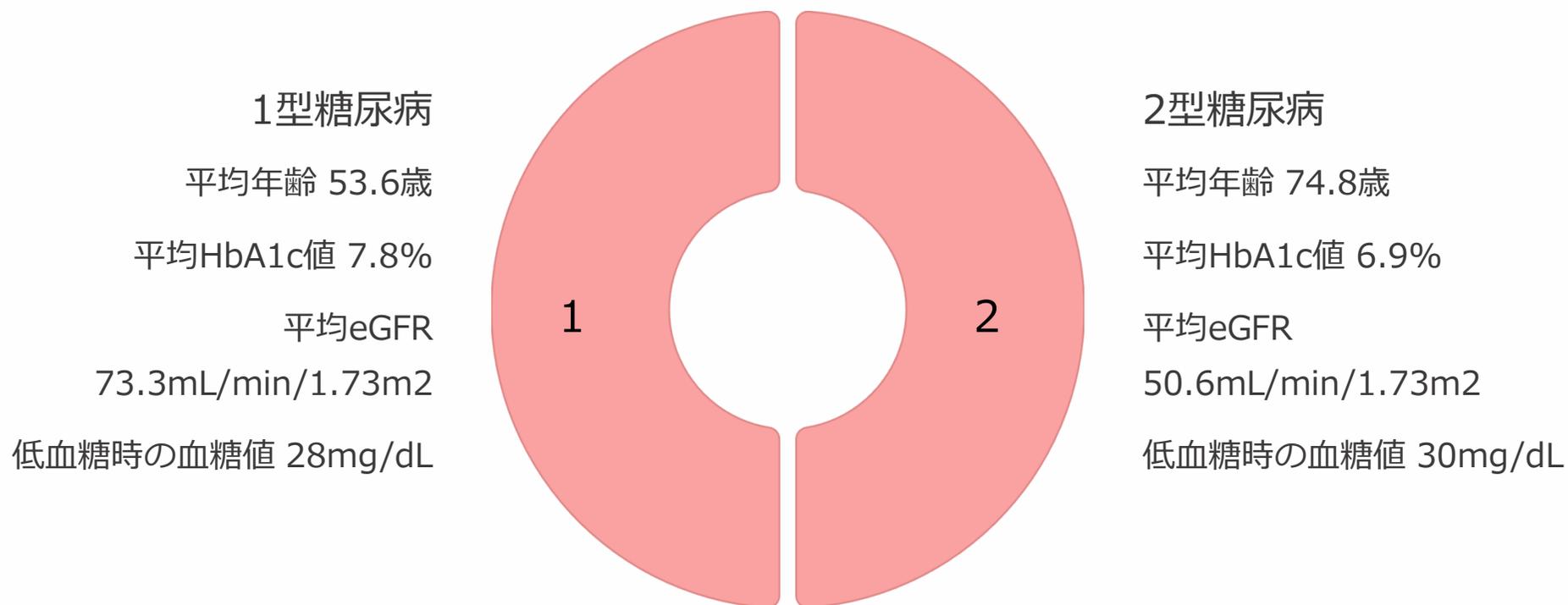
## 3 インスリン・SU薬による低血糖リスク

従来治療による重症低血糖が依然として大きな問題

糖尿病 60(12):826-842, 2017



## 重症低血糖関連項目の糖尿病病型別比較



2型糖尿病の重症低血糖は高齢者、腎機能低下例に多い

## 2型糖尿病における薬剤別重症低血糖関連因子

	インスリン群	SU薬群	インスリン・SU薬未使用群
N	292	159	29
年齢 (歳)	74.0 (65.0-81.0)	81 (75.0-85.0) ***	77.0 (69.0-83.0) ***
HbA1c (%)	7.2 (6.5-8.1)	6.4 (5.8-6.9) ***	6.0 (5.5-6.5) ***
処置前の血糖値 (mg/dL)	32.0 (25.0-41.0)	33.0 (27.0-38.0)	31.5 (23.5-42.0)
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	55.9 (36.1-75.4)	42.3 (29.9-59.9) ***	39.5 (14.4-70.3)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.7 (19.6-25.2)	22.7 (19.7-24.8)	20.6 (18.1-23.8)

P value ; vs インスリン群, \*\*\*p<0.001



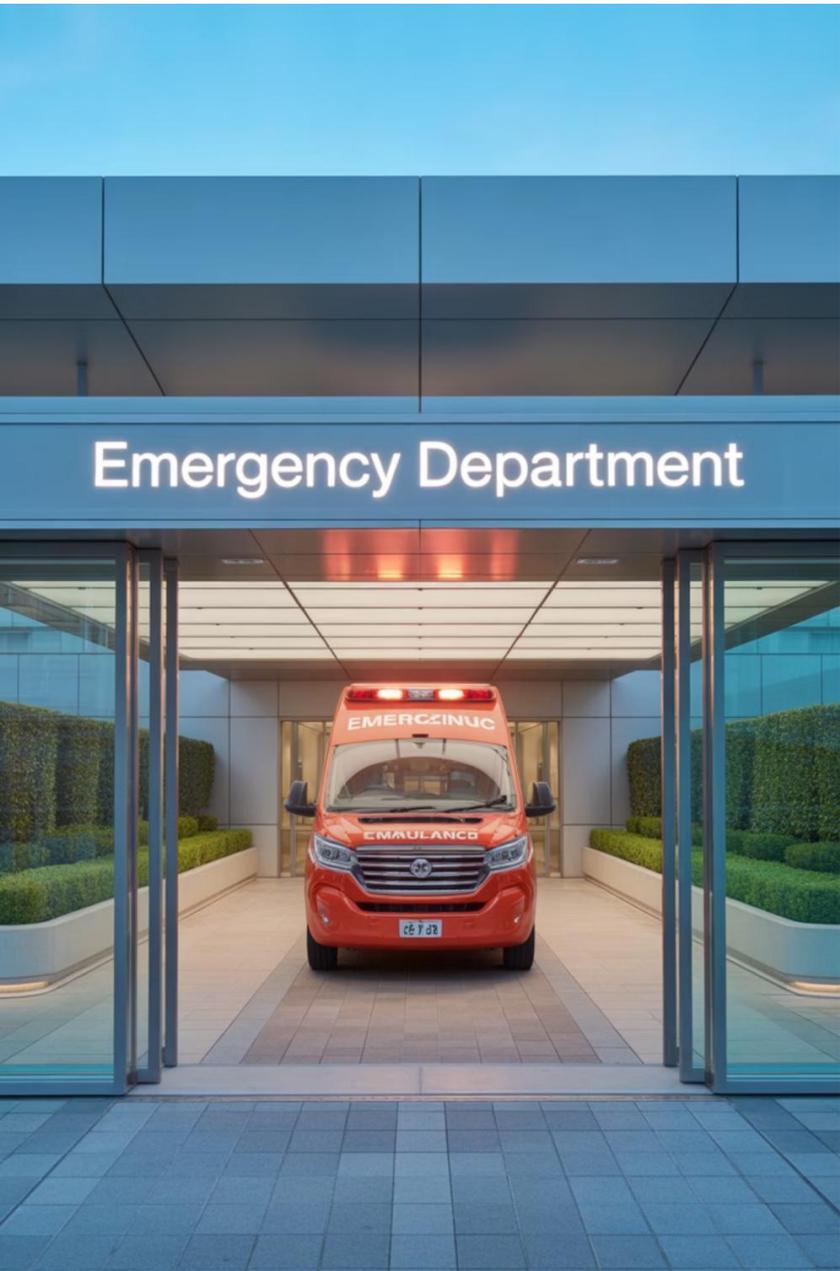
### インスリン使用例の特徴

高齢者でも比較的若年層が多く、長期罹病歴、腎機能低下例も多い



### SU薬使用例の特徴

高齢者が多く、腎機能低下例が顕著。適切な減量がされていない可能性



# 当院における糖尿病治療に関連した重症低血糖症例の検討 (2014年～2024年)

第65回日本糖尿病学会年次学術総会（2025年5月31日  
，岡山）

徳島赤十字病院 糖尿病・内分泌内科

和田 あゆみ, 一木 菜緒, 篠原 諒, 答島 悠貴, 谷 真貴子, 近藤 剛史

## はじめに

2014年～2015年にかけて、全国193の施設で糖尿病治療に関連した重症低血糖の調査が報告された（糖尿病 60(12):826～842, 2017)

その後、様々なインスリン製剤を含む、新規糖尿病薬の登場、isCGMなどの血糖測定デバイス、インスリンポンプの改良など、糖尿病治療を取り巻く環境は劇的に変化しつつある。

当院における2014年以後の低血糖搬送症例の年次推移と臨床像を把握することを目的とした調査を行った



## 対象・方法

- 1 2014年～2024年にかけて、当院において低血糖で救急搬送された症例を対象とした。
- 2 年次別に症例数の比較を行い、病型別、使用薬剤別にも検討を行った。
- 3 統計解析はIBM SPSS Statistics version 26を用いた。



重症低血糖は緊急対応が必要な医療上の重大事象である

## 重症低血糖搬送症例(2014年～2024年)

166

症例数

72±13

平均年齢 (歳)

23±13

平均罹病期間 (年)

32±11

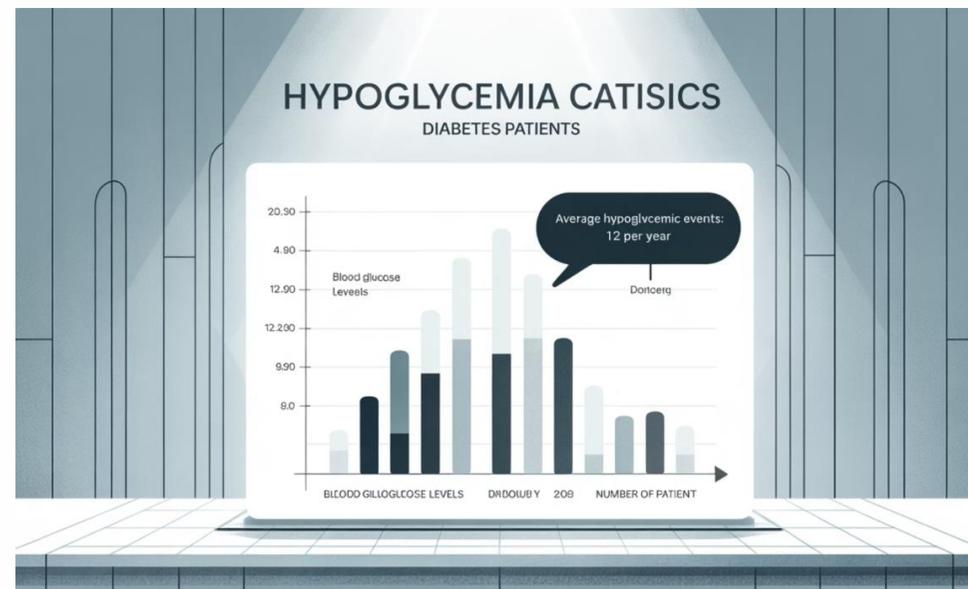
血糖値 (mg/dL)

6.8±1.1

HbA1c (%)

22±3

BMI (kg/m<sup>2</sup>)



患者背景の詳細 :

- 糖尿病の病型 : 1型35例/2型123例/その他6例/不明2例
- 性別(M/F) : 98/68
- インスリン使用例 : 111例(66%)
- SU薬使用例 : 50例(30%)

## 病型別比較

	T1DM(n=35)	T2DM(n=123)	p値
年齢(歳)	62±14	76±10	<0.0001
罹病期間(年)	19±11	25±12	0.031
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22±3	23±3.7	0.366
血糖値(mg/dL)	30±13	32±11	0.384
HbA1c(%)	7.7±1.1	6.6±1.1	<0.0001

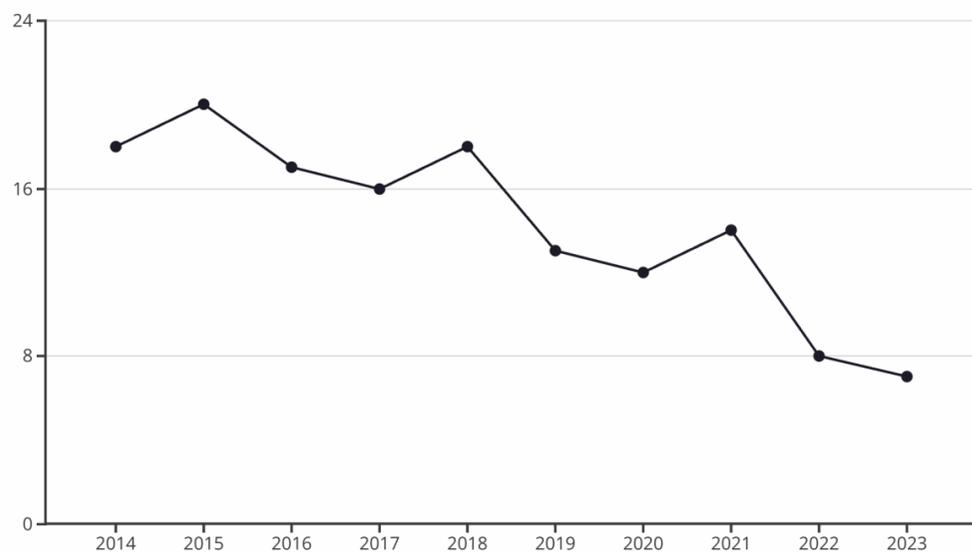
2型糖尿病搬送例は1型糖尿病搬送例に比して、高齢で、長期間の罹病期間を有し、HbA1cが低い傾向が認められた。これは厳格な血糖コントロールを行っている高齢2型糖尿病患者における低血糖リスクの高さを示唆している。

## 薬剤別比較(2型糖尿病)

	インスリン(n=66)	SU薬(n=50)	p値
年齢(歳)	75±11	77±9.8	0.222
罹病期間(年)	29±10	20±14	<0.0001
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22±3.7	23±3.8	0.256
血糖値(mg/dL)	33±12	32±10	0.601
HbA1c(%)	6.8±1.2	6.3±0.9	0.028

SU薬使用による低血糖搬送例はインスリン使用例に比して、罹病期間が短く、HbA1cが低い傾向が認められた。SU薬使用患者では特に厳格な血糖コントロール下での低血糖リスクに注意が必要である。

## 年次別推移: 全例

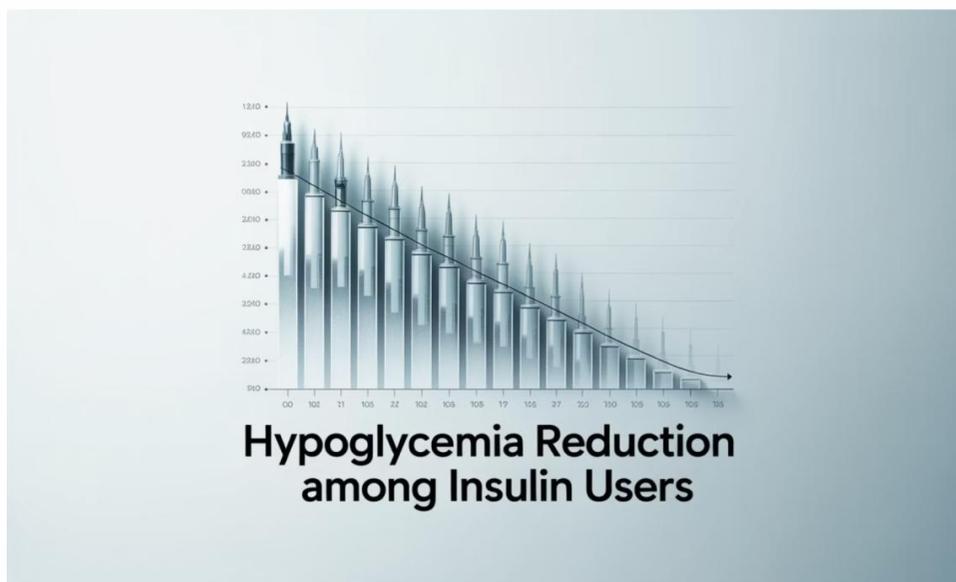


2014年～2020年: **17.8±5.3例/年**

2021年～2024年: **10.2±3.3例/年**

\*  $p=0.03$

## 年次別推移: インスリン使用例(全例)



2014年～2020年: **11.8±2.9例/年**

2021年～2024年: **7.0±2.8例/年**

\*  $p=0.03$

2014-2020年

インスリン使用者の低血糖搬送例は年間平均**11.8**例で推移

2021-2024年

年間平均**7.0**例と有意に減少

新しいインスリン製剤やisCGMの普及が影響か

1

2

3

2021年

インスリン使用者の低血糖搬送例に減少傾向が見られ始める

## 年次別推移: インスリン使用例(T2DM)

7.2±2.5

2014-2020年

年間平均症例数

2.6±0.5

2021-2024年

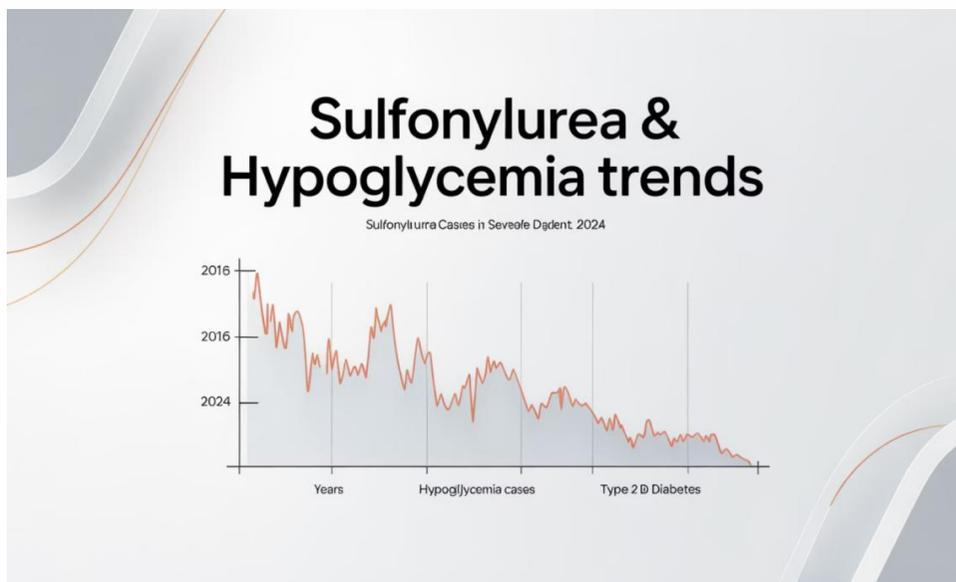
年間平均症例数

\*  $p=0.01$



2型糖尿病患者におけるインスリン関連低血糖搬送例は2021年以降、顕著に減少した。この変化は、基礎インスリンの改良や持続血糖モニタリングの普及、患者教育の向上などが寄与していると考えられる。

## 年次別推移: SU薬使用例(T2DM)



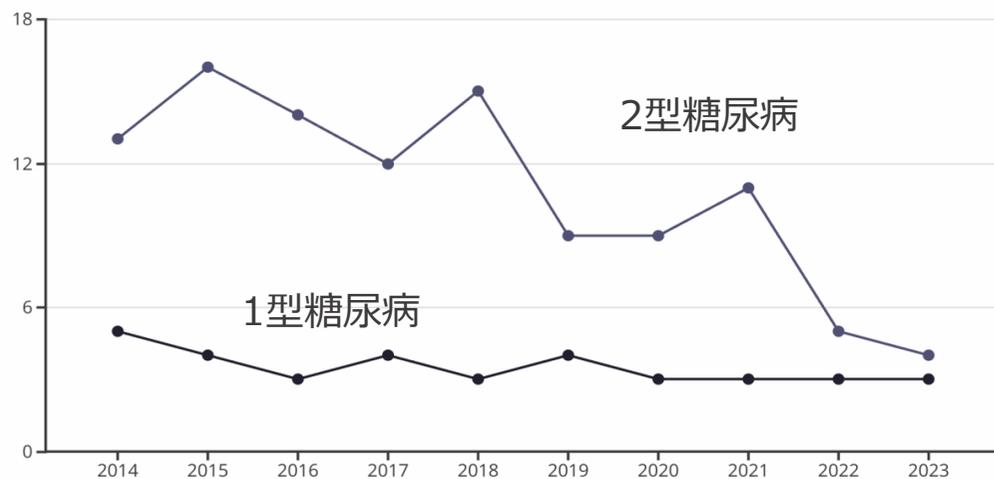
2014年～2016年: **11.0±1.4例/年**

2017年～2024年: **3.2±1.7例/年**

\*\*\*  $p < 0.001$

-  SU薬使用ガイドライン改訂  
2016年頃からSU薬の適正使用に関する指針が強化され、高齢者への処方量減少
-  新規糖尿病治療薬の普及  
SGLT2阻害薬やGLP-1受容体作動薬の使用増加により、SU薬からの切り替えが進行
-  顕著な搬送例減少  
2017年以降、SU薬関連低血糖搬送例は年間平均3.2例と有意に減少

## 年次別推移: 病型別



2型糖尿病:

2014年~2015年: **18例/年**

2016年~2024年: **9.6±5.0例/年**

\*\*  $p=0.001$



1型糖尿病の低血糖搬送例数は10年間を通じて大きな変化がないのに対し、2型糖尿病では有意な減少が認められた。

## まとめと考察



### 搬送症例の減少傾向

当院における重症低血糖による搬送症例はこの10年で明らかに減少している



### SU薬関連症例の減少

SU薬による搬送症例は2016年以後、減少し、2型糖尿病の搬送症例の減少に関与していると考えた



### インスリン関連症例の減少

インスリンによる搬送症例は2021年以後、減少した

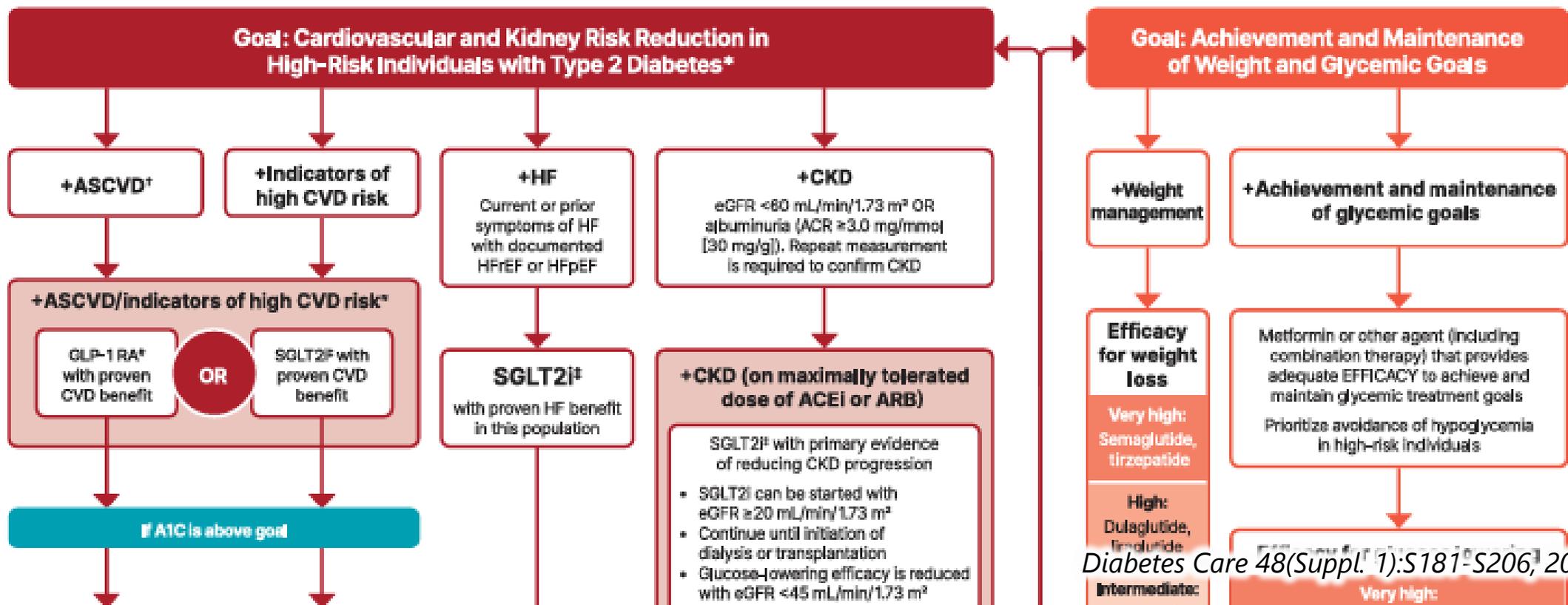


### 治療法の進歩による貢献

2016年以後の変化はSGLT2阻害薬や週一回のGLP-1受容体作動薬の登場とSU薬の適正使用が寄与していると思われる  
また2022年以後の変化は、薬剤の進歩に加えて、isCGMの保険改定の寄与があるかもしれない

# 糖尿病治療戰略 by ADA 2025

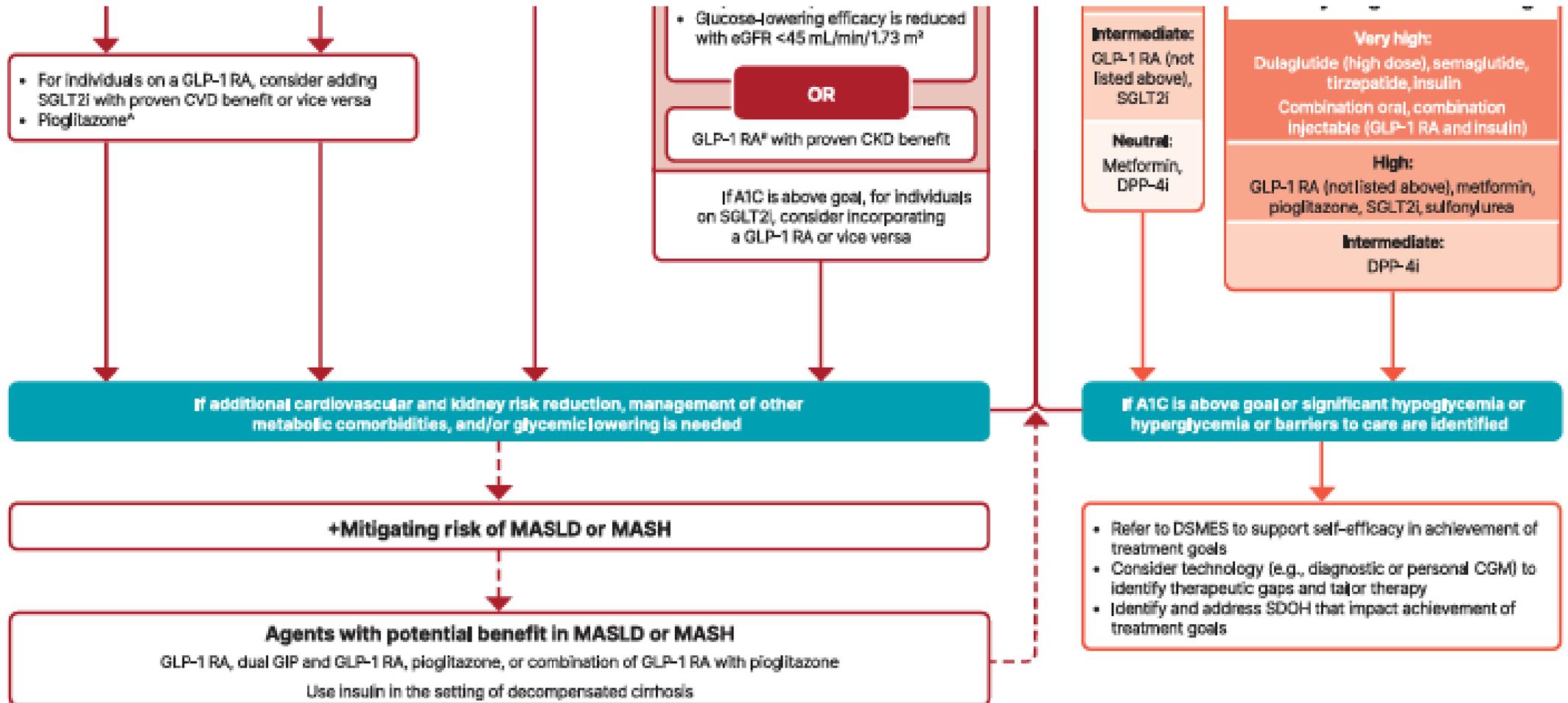
HEALTHY LIFESTYLE BEHAVIORS; DIABETES SELF-MANAGEMENT EDUCATION AND SUPPORT; SOCIAL DETERMINANTS OF HEALTH



If A1C is above goal

Diabetes Care 48(Suppl. 1):S181-S206, 2025

# 糖尿病治療戰略 by ADA 2025



# 糖尿病治療戦略 by ADA 2025

目標：心腎ハイリスク者のリスク低減(包括的心血管リスク管理に加えて)

動脈硬化性心血管疾患の既往

動脈硬化性心血管疾患のハイリスク例  
(肥満, 高血圧症, 喫煙, 脂質異常症のリスクを2つ以上有す55歳以上)



GLP-1受容体作動薬 または SGLT2阻害薬



HbA1c目標未達成の場合,  
両剤併用, チアゾリジン薬

心不全既往



SGLT2阻害薬

慢性腎臓病(eGFR < 60  
or 微量アルブミン尿あり)



ACEi/ARB最大容量に加えて  
SGLT2阻害薬優先  
(eGFR >20, 透析, 腎移植まで)  
GLP-1受容体作動薬



HbA1c目標未達成の場合, 併用を考慮

# GLP-1受容体作動薬の多彩な作用

## 膵臓

- 👉 膵β細胞機能<sup>1</sup>
- 👉 膵β細胞アポトーシス<sup>1</sup>
- 👉 インスリン合成<sup>1</sup>
- 👉 グルコース依存性インスリン分泌<sup>1</sup>
- 👉 グルコース依存性グルカゴン分泌<sup>1</sup>

- 👉 心血管疾患リスク<sup>2</sup>
- 👉 脂肪酸代謝<sup>3</sup>
- 👉 心機能<sup>3</sup>
- 👉 収縮期血圧<sup>3</sup>
- 👉 炎症<sup>4</sup>

## 心臓

## 脳

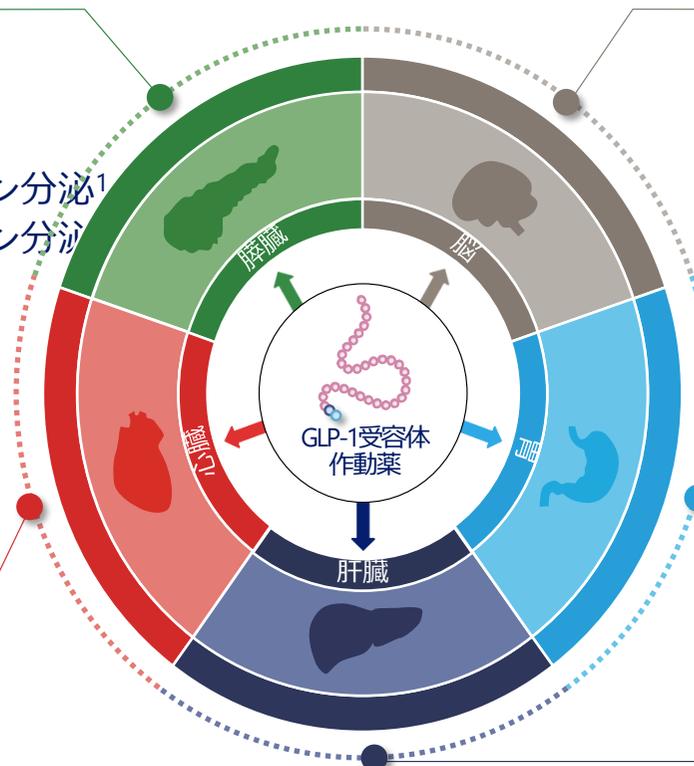
- 👉 体重<sup>5</sup>
- 👉 食事摂取<sup>6</sup>
- 👉 満腹感<sup>7,8</sup>

## 胃

- 👉 胃内容物排出<sup>9</sup>

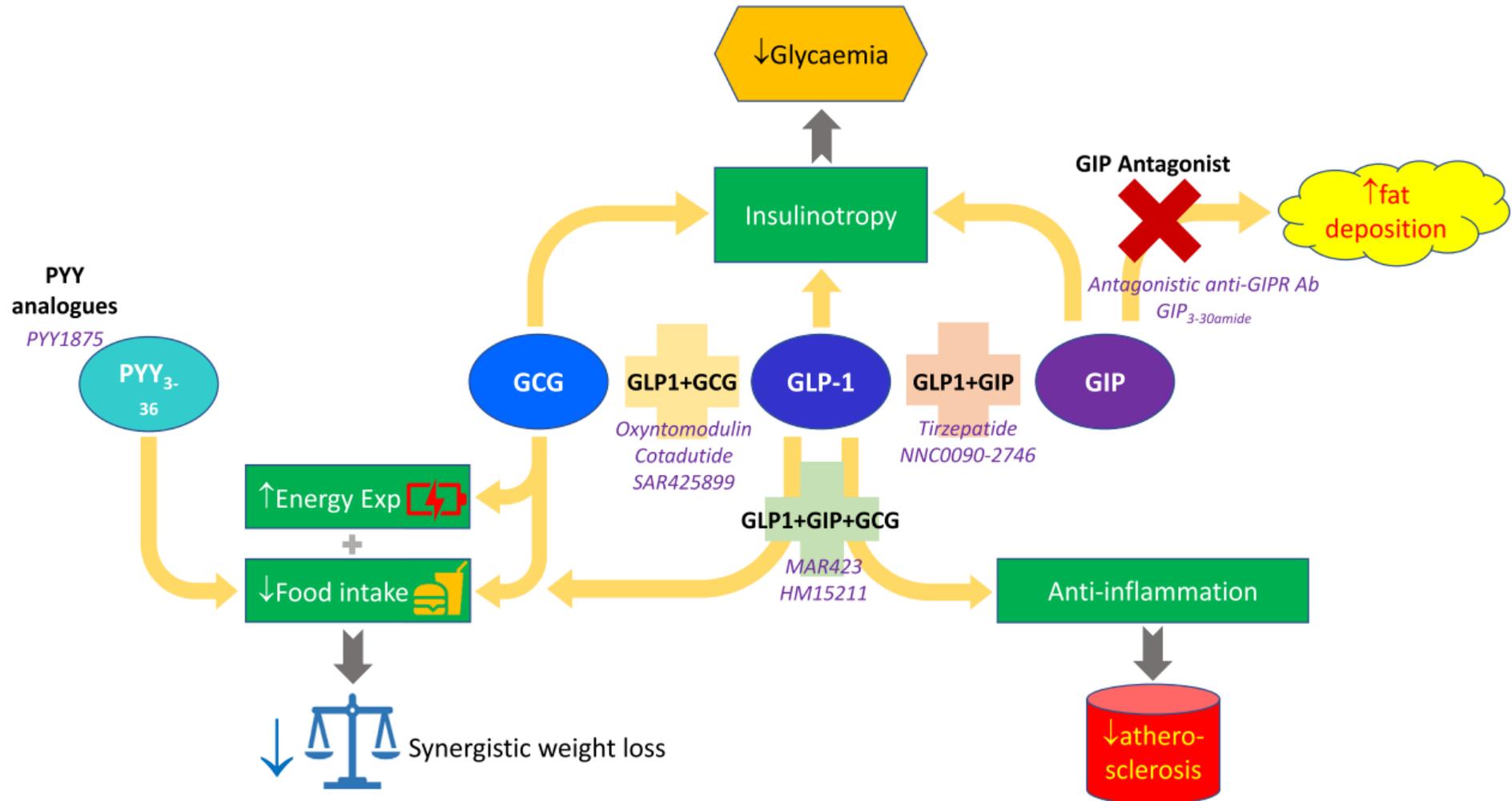
- 👉 グルコース産生<sup>10</sup>
- 👉 肝インスリン感受性<sup>10</sup>
- 👉 De novo脂肪合成<sup>10</sup>
- 👉 脂肪毒性<sup>10</sup>
- 👉 脂肪肝<sup>11</sup>

## 肝臓

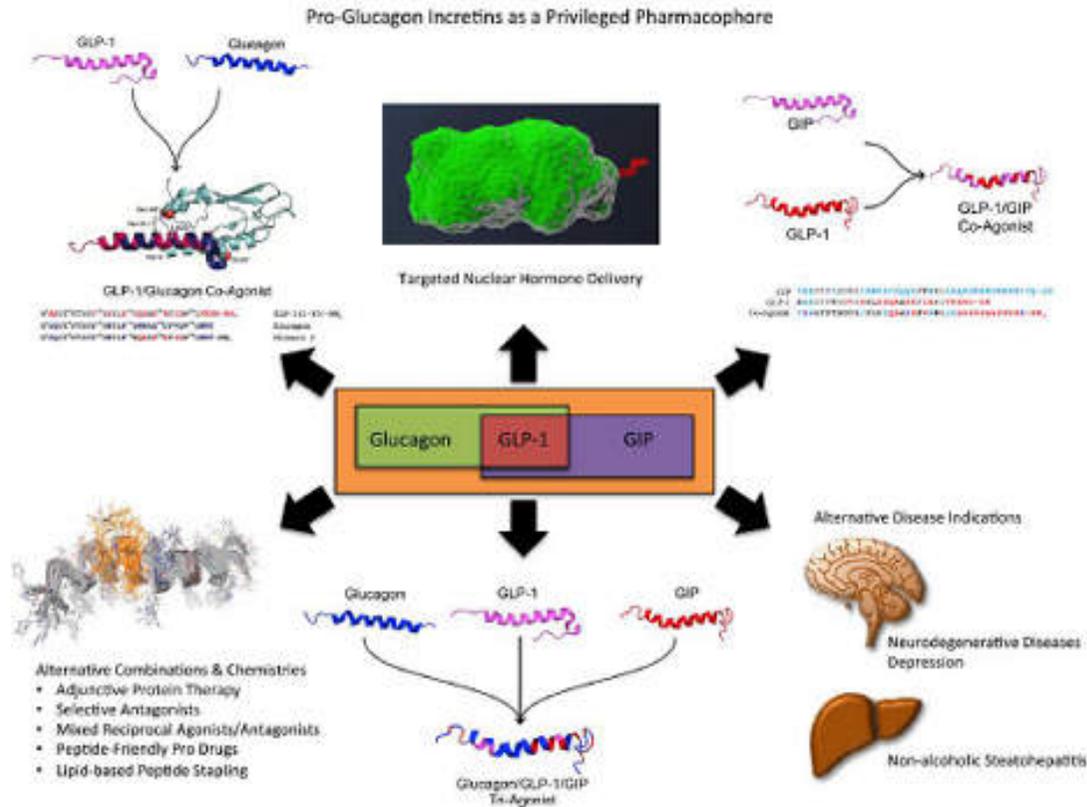


1. Campbell JE, Drucker DJ : Cell Metab 17(6) : 819-837, 2013    2. Marso SP et al. : N Engl J Med 375(4) : 311-322, 2016  
 3. Ryan D, Acosta A : Obesity(Silver Spring) 23(6) : 1119-1129, 2015    4. Hogan AE et al. : Diabetologia 57(4) : 781-784, 2014  
 5. Baggio LL, Drucker DJ : J Clin Invest 124(10) : 4223-4226, 2014    6. Bagger JI et al. : J Clin Endocrinol Metab 100(12) : 4541-4552, 2015  
 7. Flint A et al. : J Clin Invest 101(3) : 515-520, 1998    8. Blundell J et al. : Diabetes Obes Metab 19(9) : 1242-1251, 2017  
 9. Tong J, D'Alessio D : Diabetes 63(2) : 407-409, 2014    10. Armstrong MJ et al. : J Hepatol 64(2) : 399-408, 2016  
 11. Armstrong MJ et al. : Lancet 387(10019) : 679-690, 2016

# 肥満2型糖尿病の新たな治療戦略



# 肥満2型糖尿病の新たな治療戦略



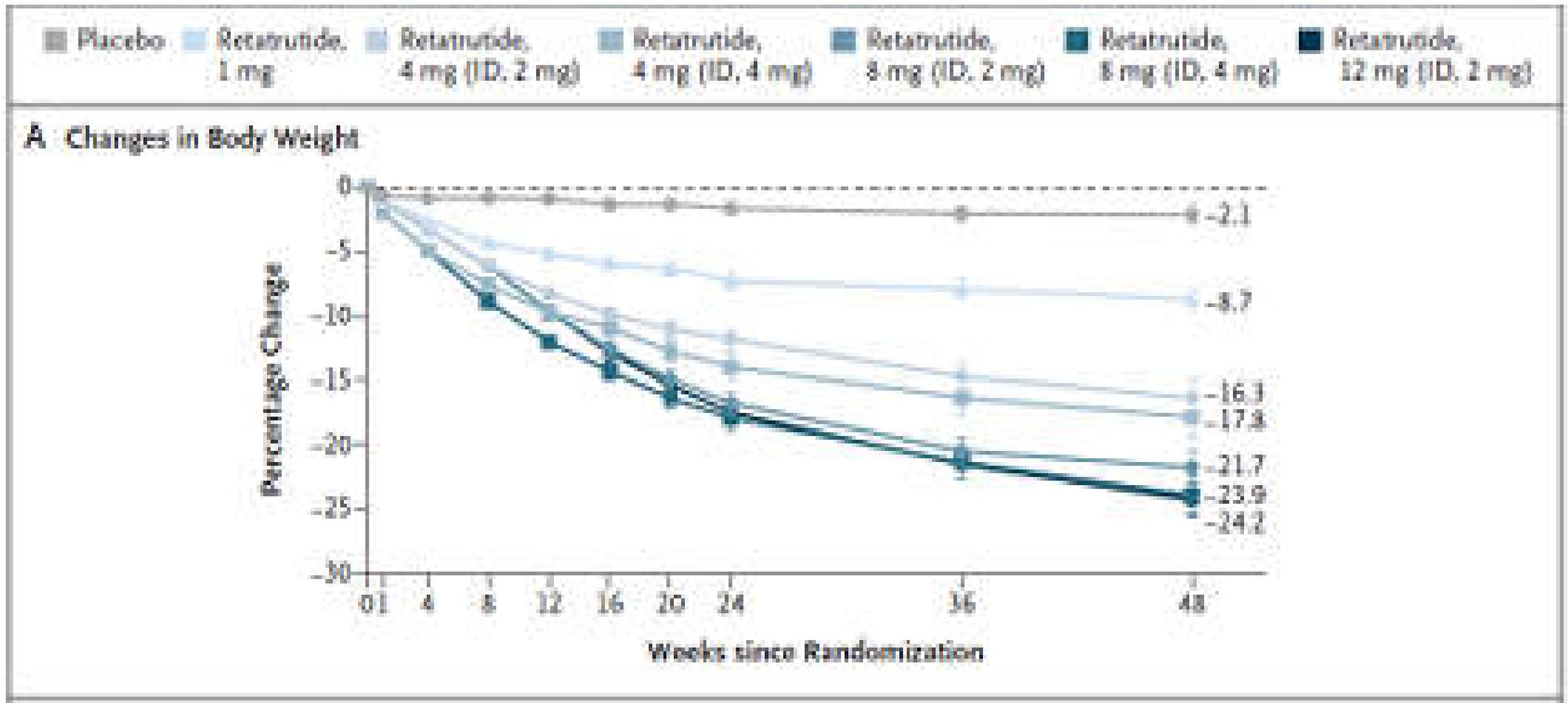
Target Receptors	Drug	Company	Status
GLP-1R/GCGR	HM12525A	Hanmi Pharmaceuticals	Phase I
	JNJ-54728518	Janssen Pharmaceuticals	Phase I
	ME00162	MedImmune	Phase II
	ME-8521	Merck	Phase II
	NN9277	Novo Nordisk	Phase I
	MCD-6030/1	Prokin/OPKO Biological	Preclinical
	SAR-425899	Sanoofi	Phase II
	VFD-107	Spire Pharma	Preclinical
	TT-401	Transition Therapeutics	Phase II
	ZP2929	Zealand	Phase I
GLP-1R/GIPR	CP086	Eli Lilly	Preclinical
	LY1298176	Eli Lilly	Phase I
	NN9709/MAR709/	Novo Nordisk/	Phase II
	RG7697	Marodia	
	SAR-418335	Sanoofi	Phase I
	ZP-198	Zealand	Preclinical
	ZP-04-70	Zealand	Preclinical
GLP-1R/GCGR/ GIPR	HM15211	Hanmi Pharmaceuticals	Preclinical
	MAR403	Novo Nordisk/ Marodia	Phase I

Tschop MH et al., Cell Metabolism 24, 51-62, 2016

国内未承認薬の情報を含みますが、承認外の使用を推奨するものではありません。

Brandt SJ et al, Peptides 100, 190-201, 2018

# GIP/GLP-1/Glucagon Receptor agonists

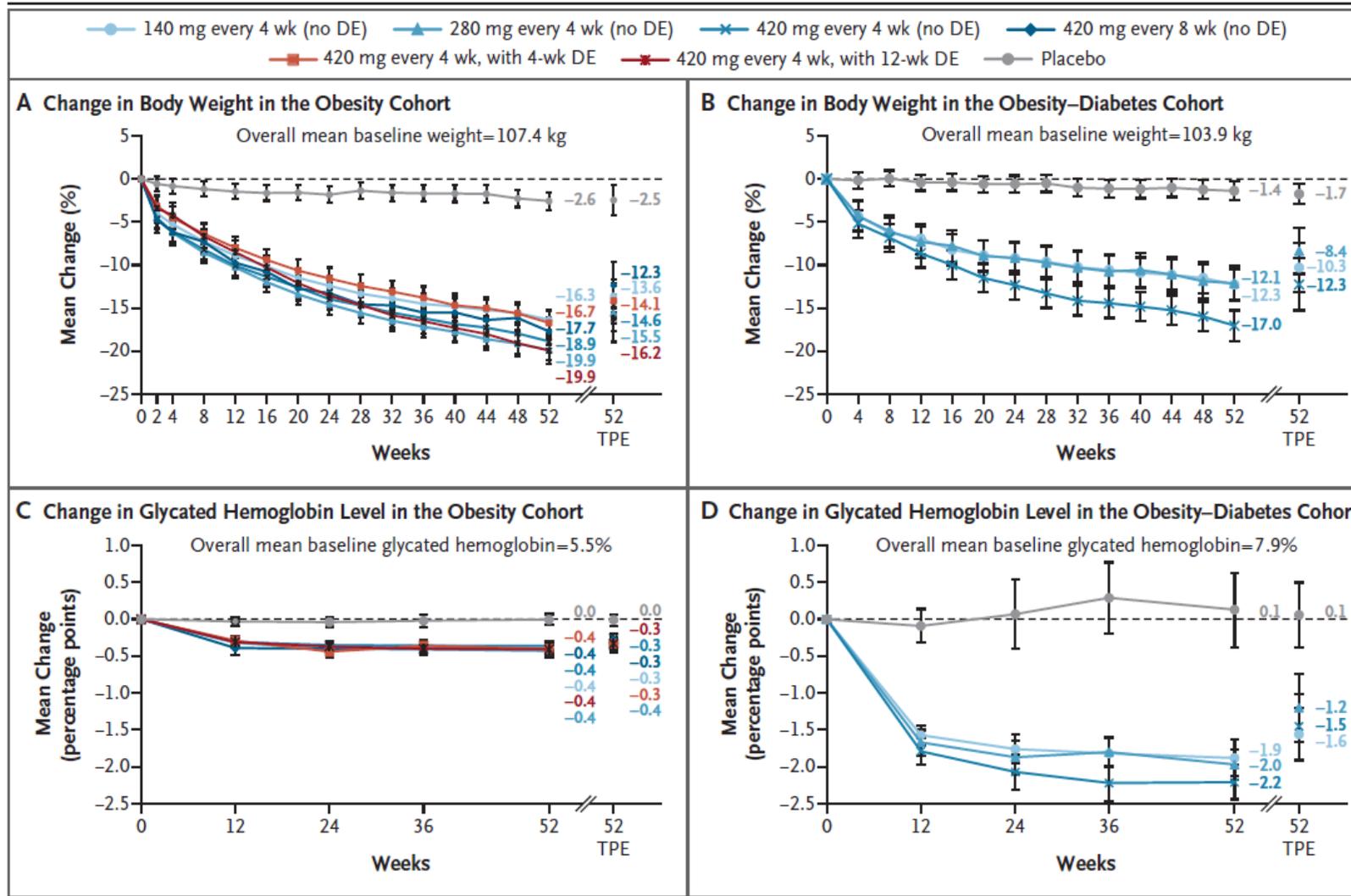


肥満者338名に48週間、プラセボとRetatrutideを投与した。いずれの群も生活習慣への介入があった。

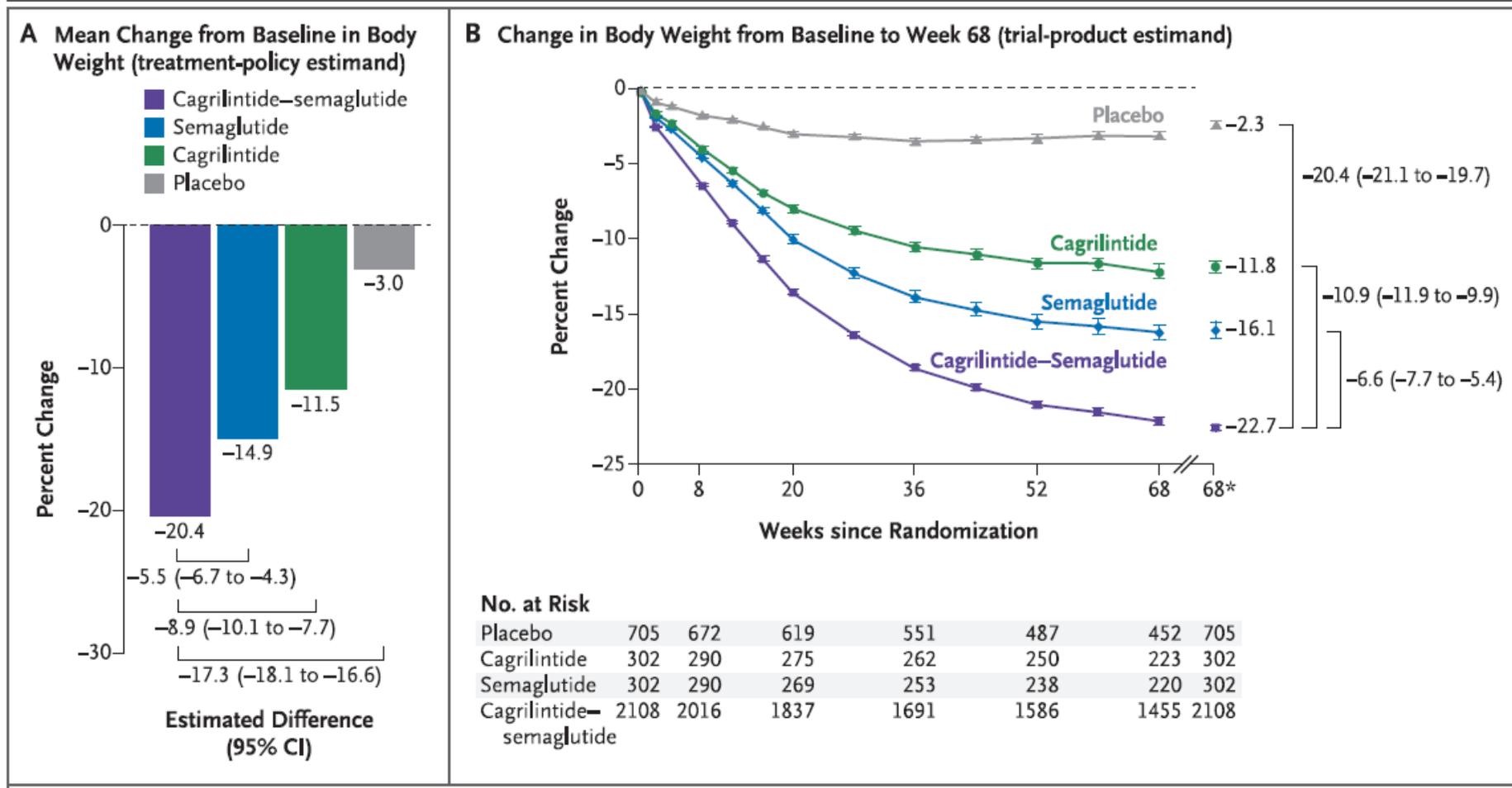
*Jastreboff A.M et al., NEJM 389(6), 514, 2023*

# Once-Monthly Maridebart Cafraglutide

## GLP-1 agonist+GIP antagonist



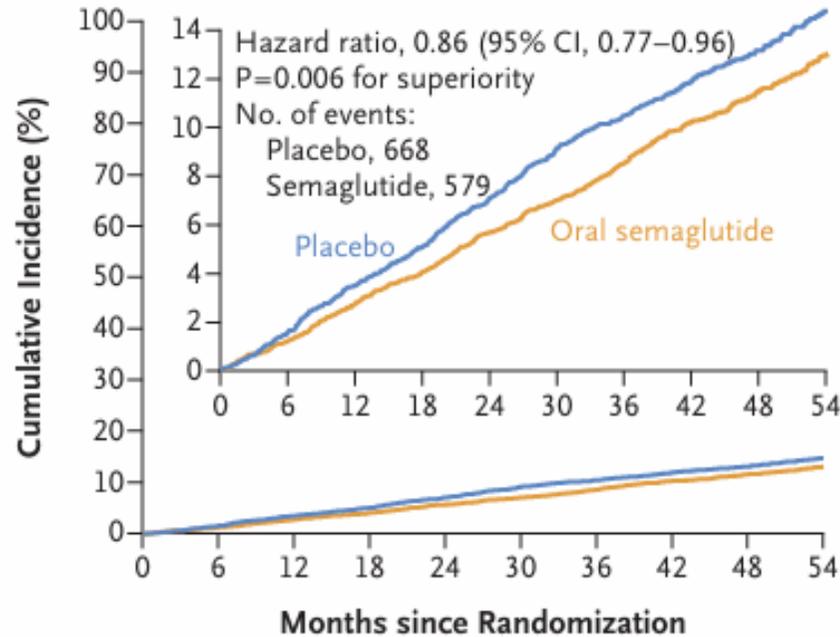
# Cagrilintide - Semaglutide (CagliSema)



肥満者3417名に64週間、配合剤、セマグルチド、カグリリンチド、プラセボを21:3:3:7に割り付けて投与した。

# SOUL study(Oral Sema 14mg)

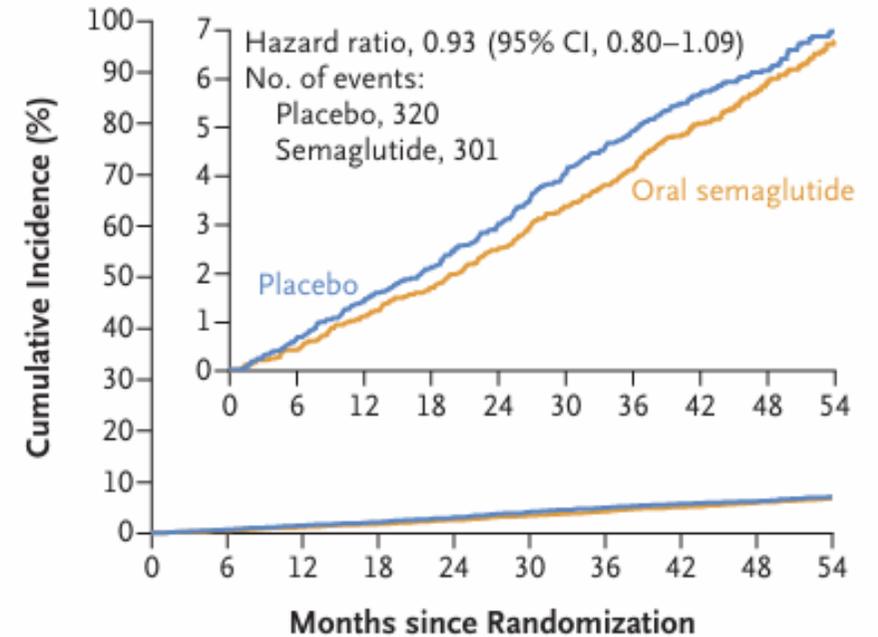
**A Major Adverse Cardiovascular Events**



**No. at Risk**

Placebo	4825	4718	4583	4455	4322	4194	4101	3727	2517	1346
Oral semaglutide	4825	4743	4635	4542	4438	4346	4239	3831	2555	1346

**B Death from Cardiovascular Causes**



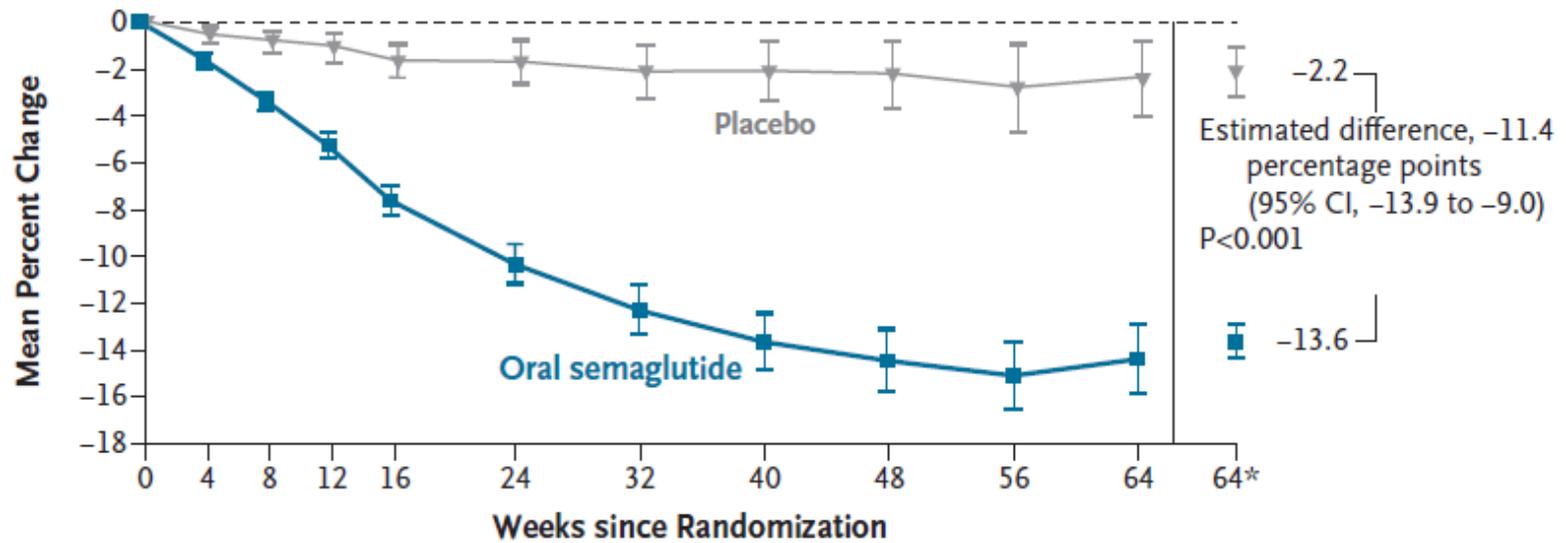
**No. at Risk**

Placebo	4825	4760	4680	4594	4511	4427	4355	3991	2721	1460
Oral semaglutide	4825	4781	4712	4648	4583	4509	4436	4040	2727	1460

心疾患既往あるいはCKDを有すHbA1c 6.5~10%, 50歳以上の2型糖尿病患者9650名を1:1に割り付け

# Oral Semaglutide 25mg

A Change in Body Weight from Baseline

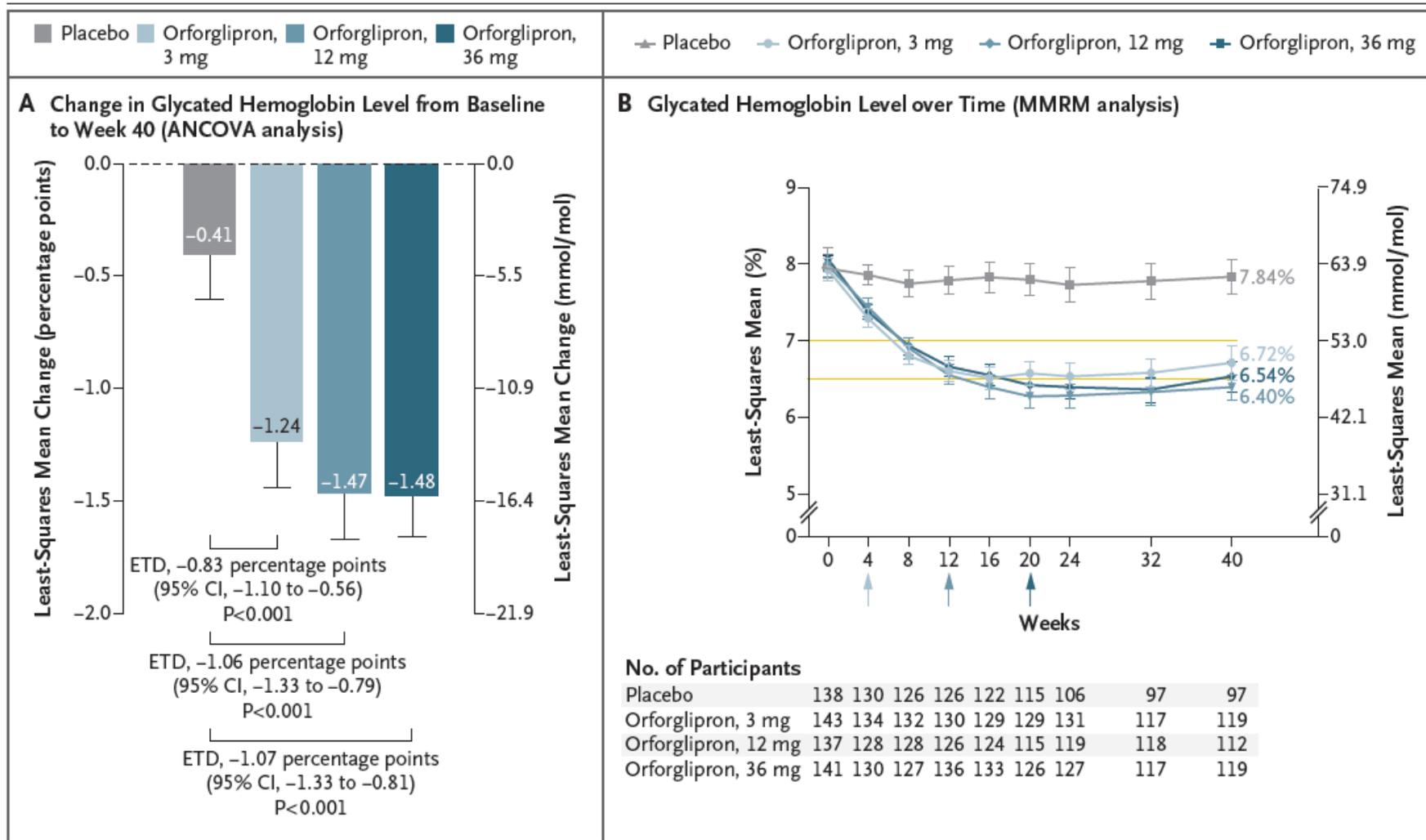


**No. of Participants**

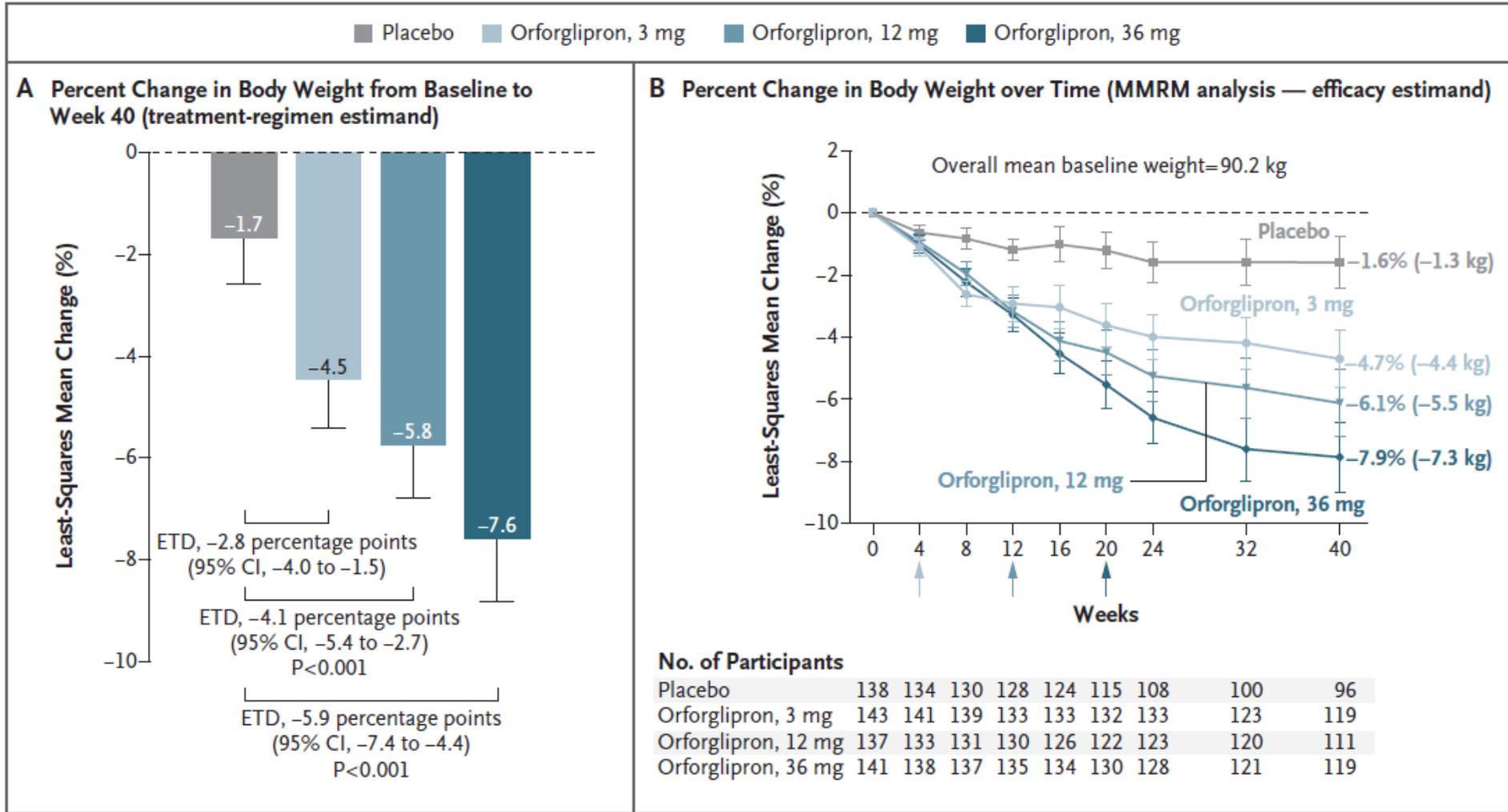
Placebo	102	100	99	99	99	92	89	89	88	87	90	102
Oral semaglutide	205	201	200	200	198	192	189	181	186	179	192	205

肥満者307名に64週間、プラセボとSemaglutideを1:2に割り付けて投与した。いずれの群も生活習慣への介入があった。

# Orforglipron - an Oral Small-Molecule, nonpeptide GLP-1 Receptor Agonist

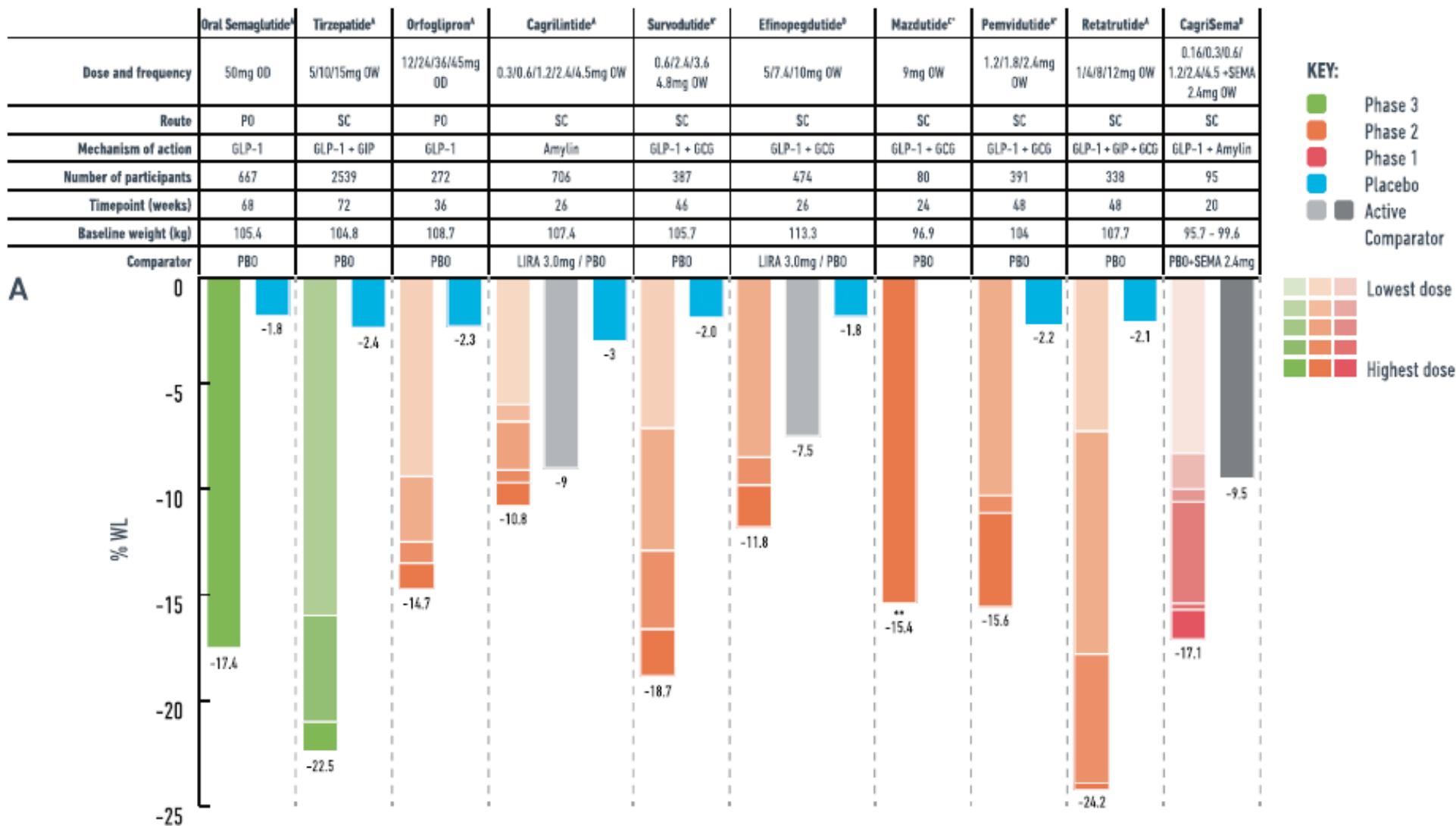


# Orforglipron - an Oral Small-Molecule, nonpeptide GLP-1 Receptor Agonist



# 肥満，糖尿病治療薬のパイプライン

Melson E et al., *International Journal of Obesity* (2025) 49:433–451



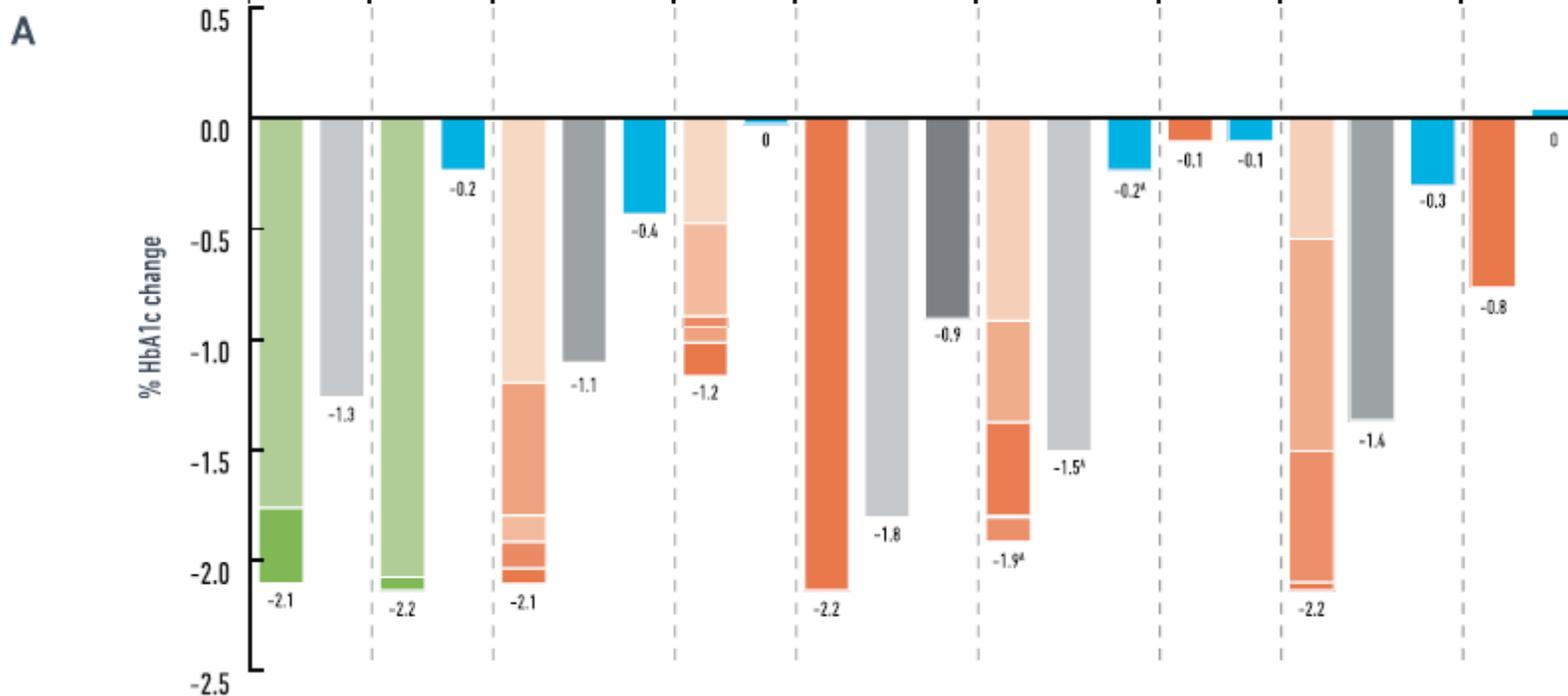
# 肥満，糖尿病治療薬のパイプライン

Melson E et al., *International Journal of Obesity* (2025) 49:433–451

	Semaglutide <sup>a</sup>	Tirzepatide <sup>a</sup>	Orforglipron <sup>a</sup>	Danuglipron <sup>a</sup>	CagriSema <sup>a</sup>	Survodutide <sup>a,b</sup>	Efinopegdutide <sup>a</sup>	Retatrutide <sup>a</sup>	Bimagrumb <sup>a</sup>
Dose and frequency	25/50mg OD	10/15mg OW	3/12/24/36/45mg OD	1.5/10/40/ 80/120mg BD	2.4mg OW	0.3/0.9/1.8/2.7mg OW 1.2/1.8mg BW	25/50mg OW	0.5/4/8/12mg OW	10mg/kg every 4 wks
Route	PO	SC	PO	PO	SC	SC	SC	SC	IV
Mechanism of action	GLP-1	GLP-1+GIP	GLP-1	GLP-1	GLP-1+amylin	GLP-1 + GCG	GLP-1+GCG	GLP-1+GIP+GCG	ACVR2B antagonist
Number of participants	1606	938	383	411	92	413	195	281	75
Baseline HbA1c (%)	9	8	8–8.2	8.1	8.7	8.1	7.6	8.3	7.8
Duration of T2DM (years)	9.3	8.5	5–7.9	8.8	8.7	7.6	7.7	6–10.5	NA
Baseline weight (kg)	96.4–100.7	100.7	98.4–104.8	91.3	105.7	97	113	93.1–108.3	93.6
Timepoint (weeks)	68	72	26	16	32	16	12	36	48

## KEY:

- Phase 3
- Phase 2
- Placebo
- Active
- Comparator
- Lowest dose
- Highest dose



# GLP-1 関連薬の今後は？

GLP-1Rベースがよいのか？ コンビネーションか？

容量は？ HbA1c狙いか, 減量か.

投与間隔は？

投与経路は？

アミリンアナログやアクチビン受容体抗体との併用

# 糖尿病患者の背景

インスリン治療

SU薬使用

HbA1c  
低値・高値

長期罹病期間

冠動脈疾患  
・脳卒中

社会背景

認知症

認知機能低下  
・認知症

精神疾患

ADL低下

腎機能低下

肝疾患

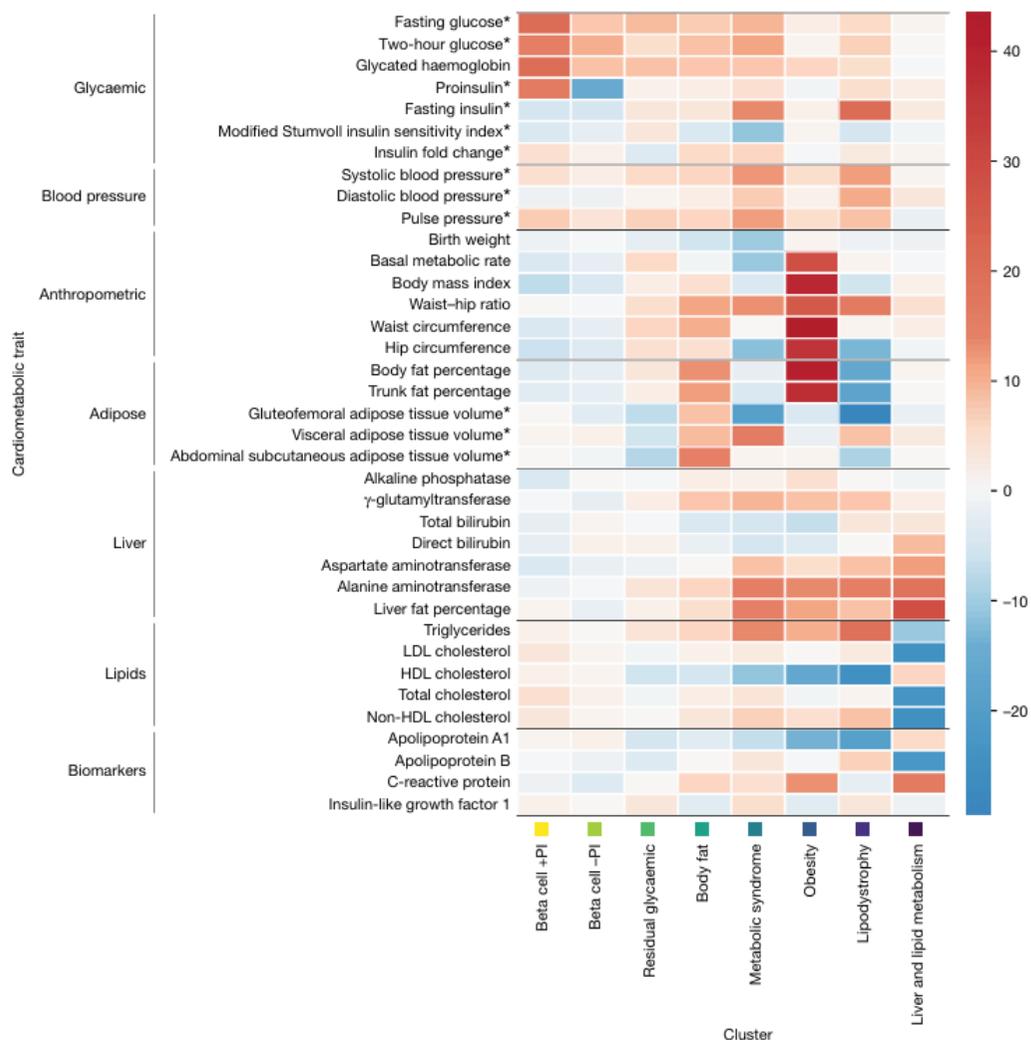
食事摂取量低下

感染症

多剤併用

演者作成

# 2 型糖尿病のクラスター分類 - 1

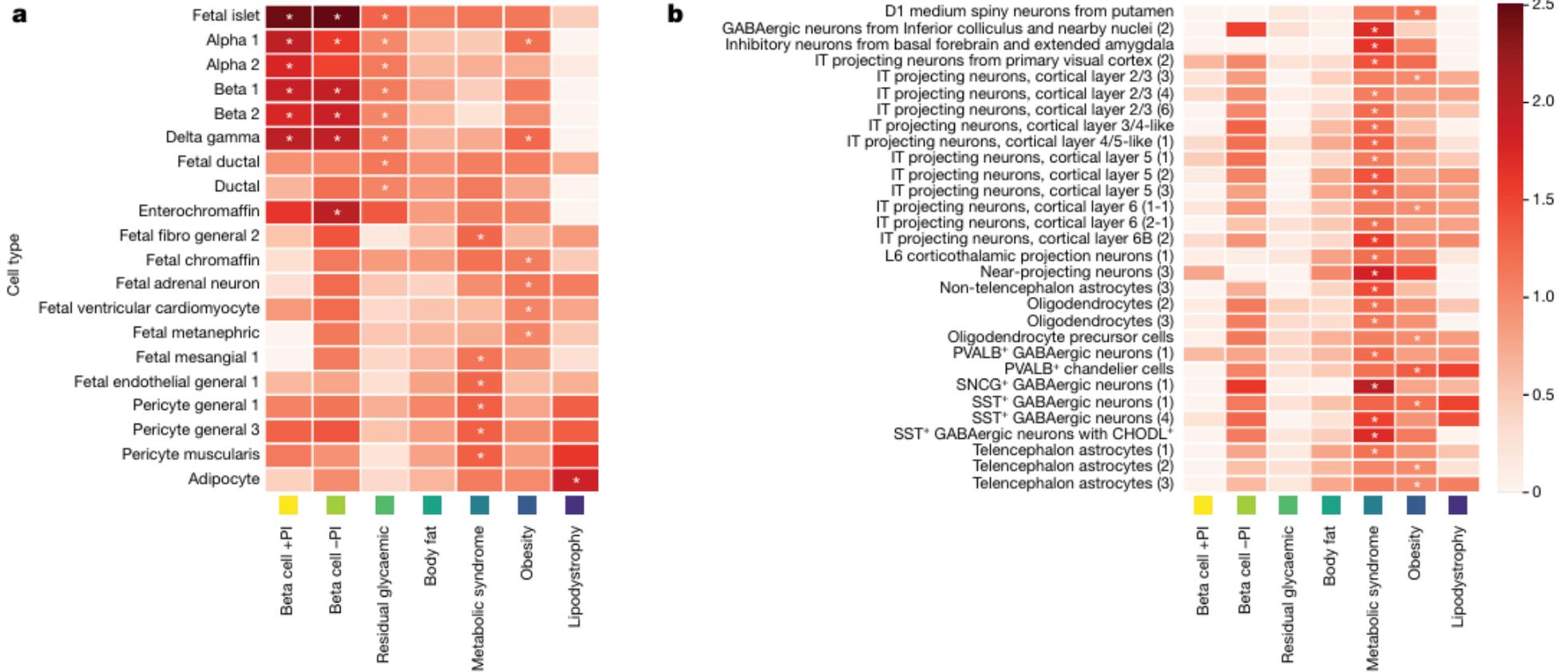


約250万人分のゲノムワイド関連解析

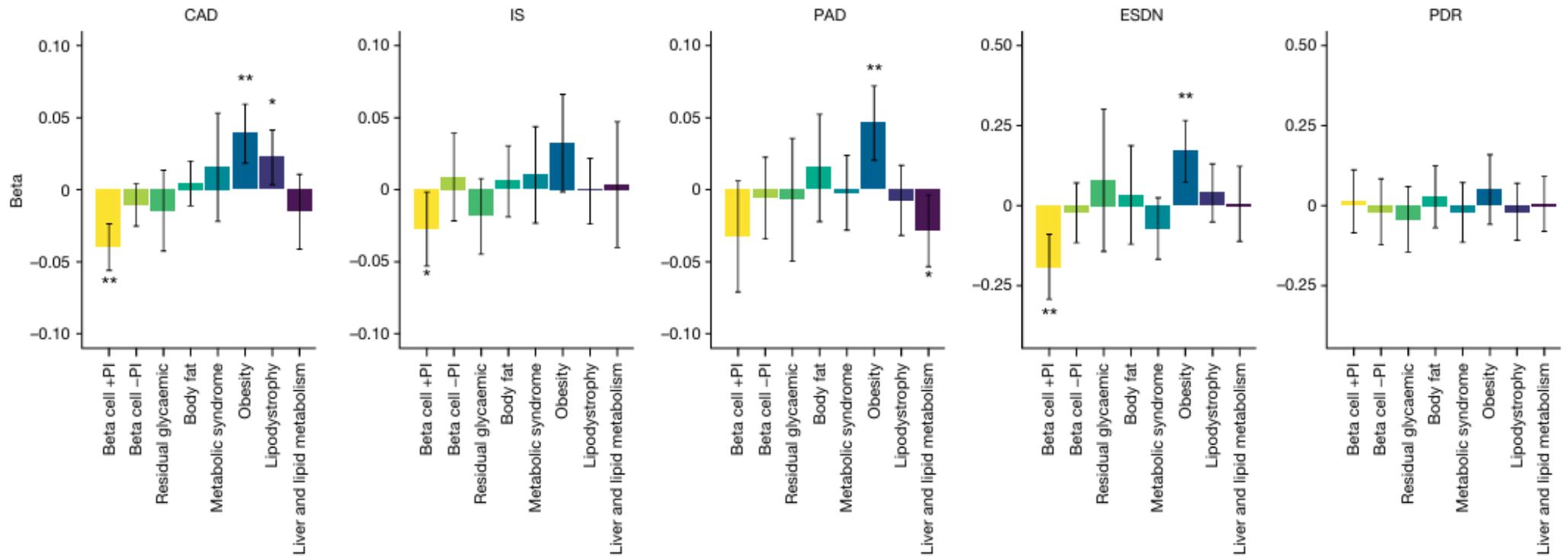
1. インスリン分泌低下(プロインスリン多)
2. インスリン分泌低下(プロインスリン少)
3. その他血糖関連
4. 体脂肪増加
5. メタボリックシンドローム
6. 肥満
7. 皮下脂肪減少
8. 肝臓・脂質代謝

Suzuki K et al., Nature 627, 347, 2024

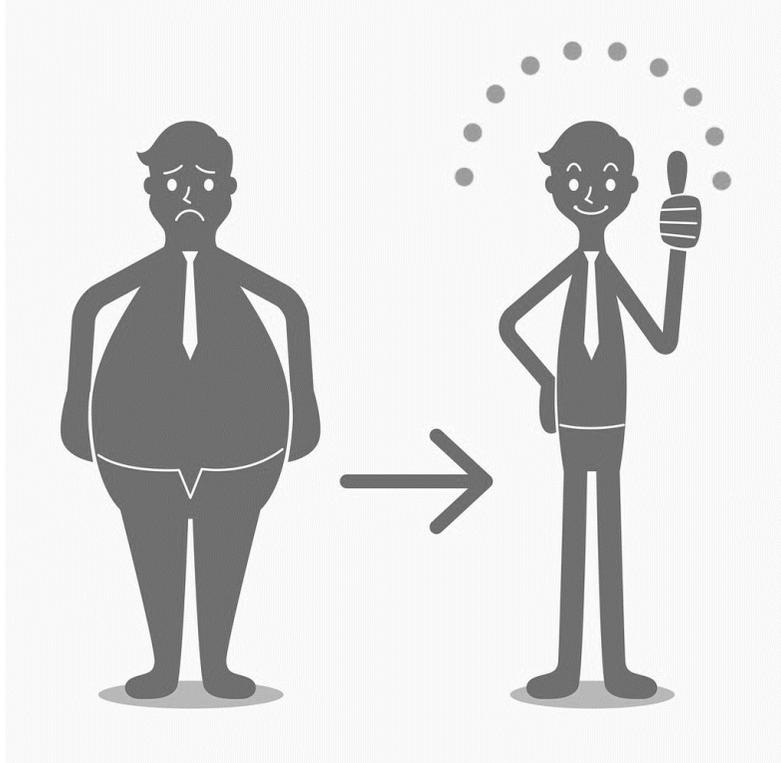
# 2 型糖尿病のクラスター分類 - 2



## 2 型糖尿病のクラスター分類 - 3



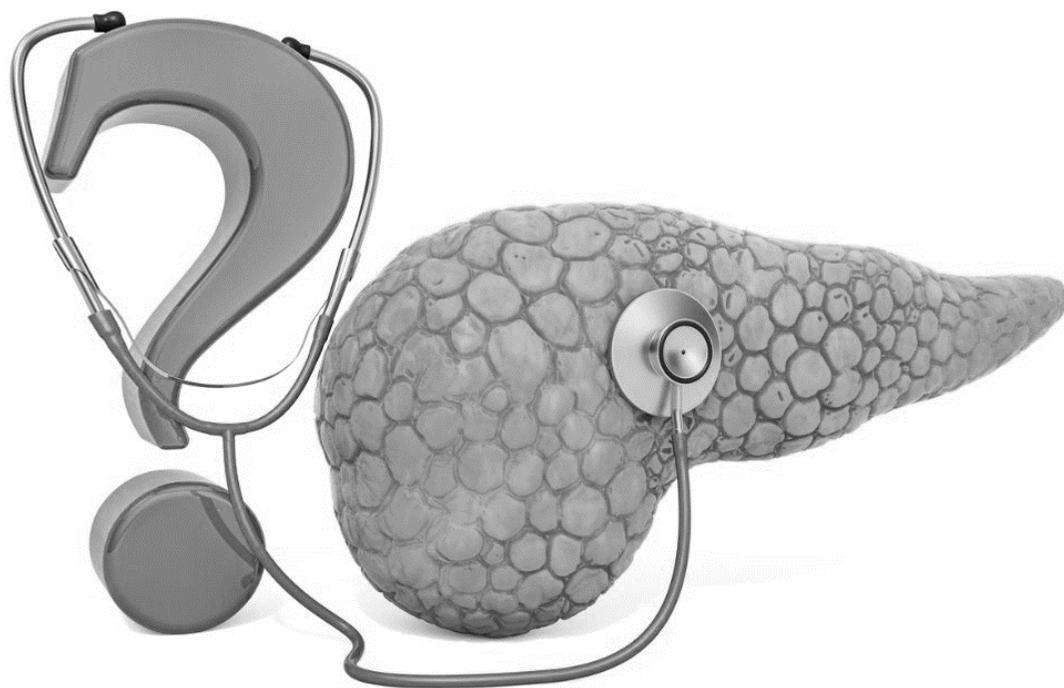
# 糖尿病患者さんの初診



肥満があるかないか

体重変化, BMI

減量主体



インスリン分泌があるかないか

CPR index:  $CPR / \text{血糖値} \times 100$

インスリン分泌刺激ないし外因性インスリン補充

演者作成

# 糖尿病治療戦略

糖毒性 ↑

インスリン

肥満糖尿病

SGLT2阻害薬

GLP-1受容体作動薬

メトホルミン

イメグリミン？

インスリン  
分泌不全

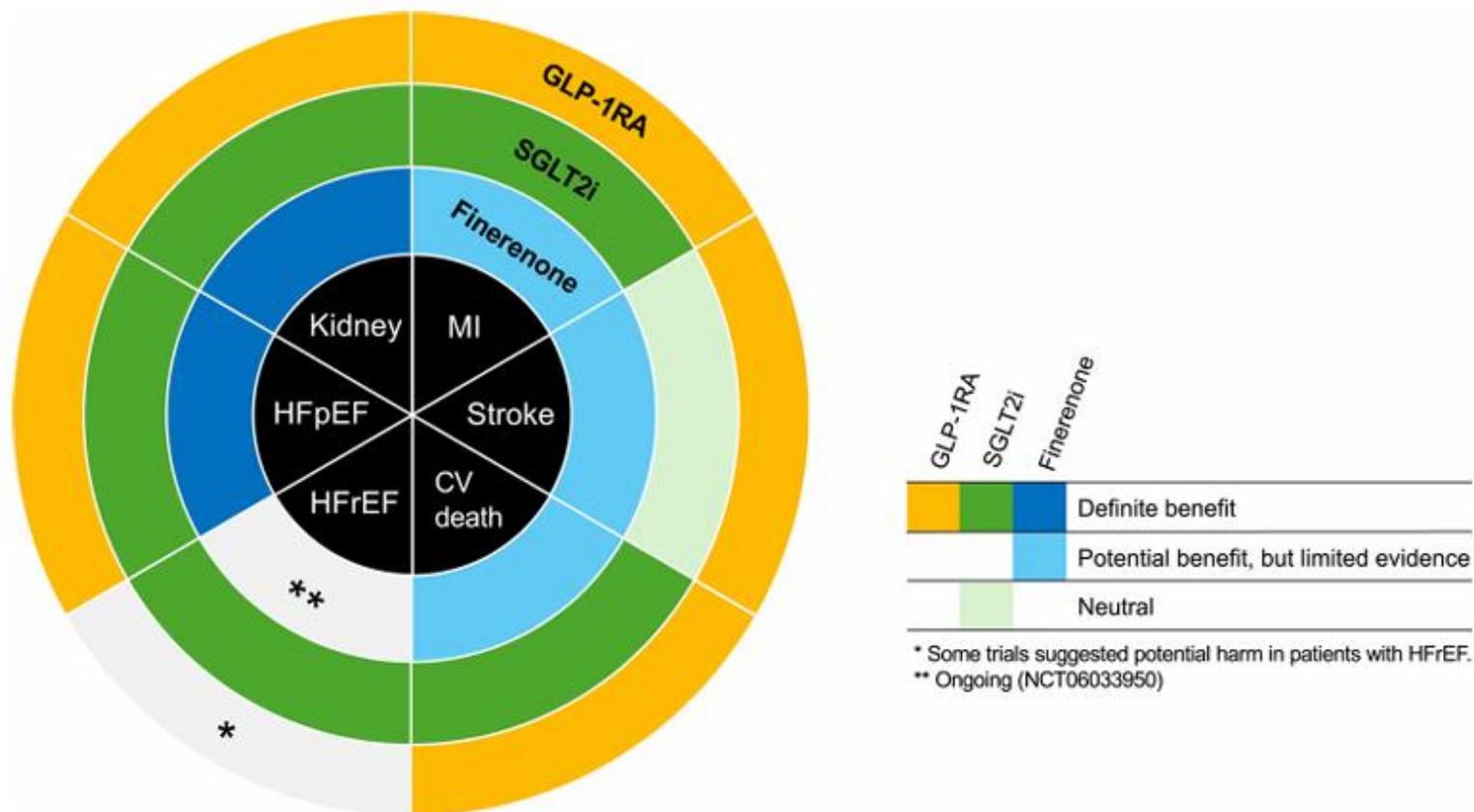
インスリン

(SU)

メトホルミン

イメグリミン？

# 臓器障害と各種薬剤のエビデンス



# 代謝異常×臓器障害から最適な薬剤を選択する

肥満

糖尿病

高血圧症

脂質異常症

CVD

HFrEF

HFpEF

CKD

MASLD

薬価, 保険適応, エビデンス

## ■ 本日の内容

糖尿病総論

高血圧総論

印象的な症例

まとめ

## ■ 本日の内容

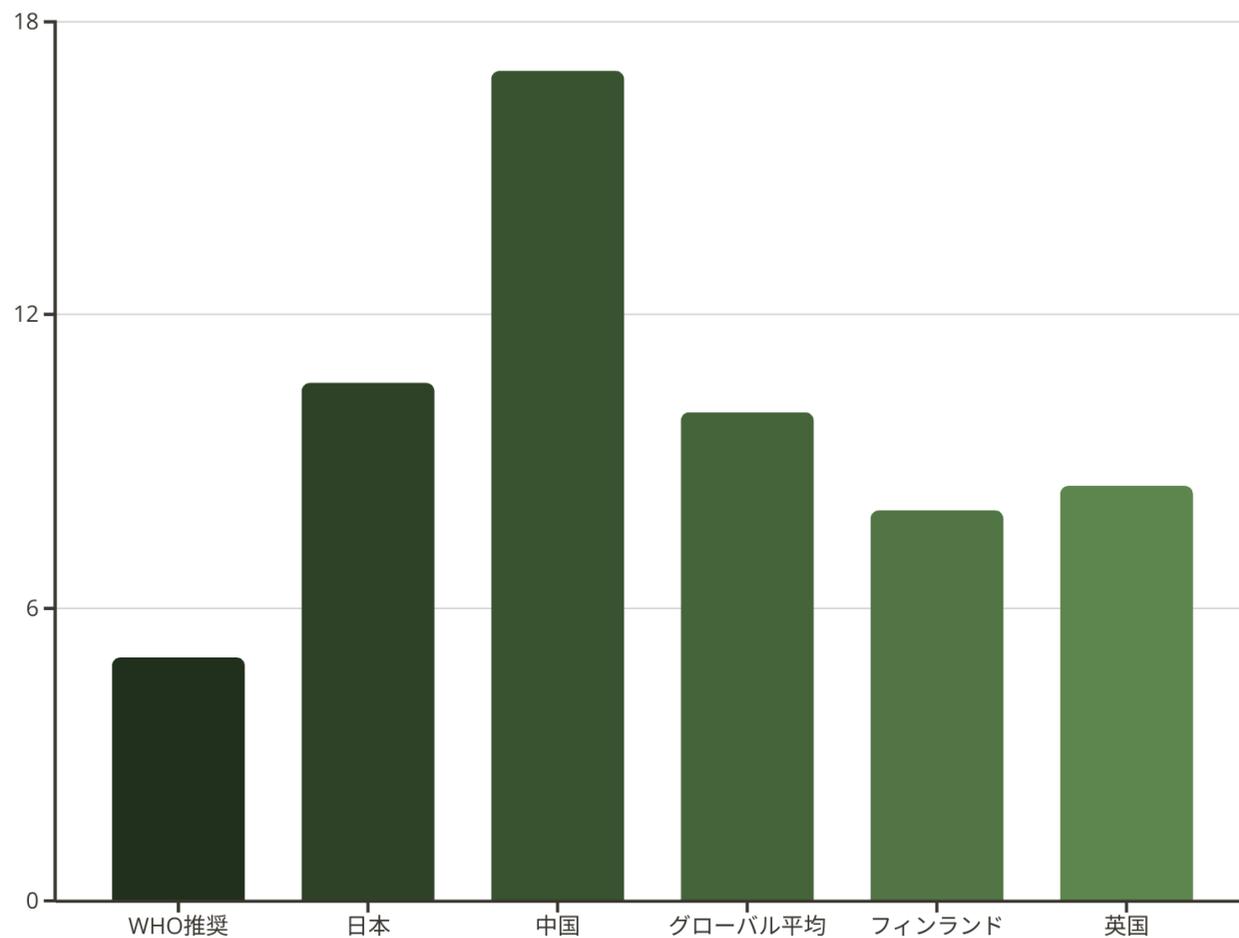
糖尿病総論

高血圧総論

印象的な症例

まとめ

# 世界と日本の食塩摂取量のギャップ



WHO global report on sodium intake reduction 2023



# 人は無塩で生きられるのか？

## Blood Pressure, Sodium Intake, and Sodium Related Hormones in the Yanomamo Indians, a “No-salt” Culture

By WILLIAM J. OLIVER, M.D., EDWIN L. COHEN, M.D., AND  
JAMES V. NEEL, M.D., PH.D.



画像許諾済

ブラジル北部に住むヤノマモインディアンの食生活はバナナやイモが主食。

24時間尿のナトリウム排泄量は $1.34 \pm 2.01$  mEq  
(食塩として約0.08g)  
血清Na 140 mEq/L

*Circulation* 52:146-151,1975

よくある間違い

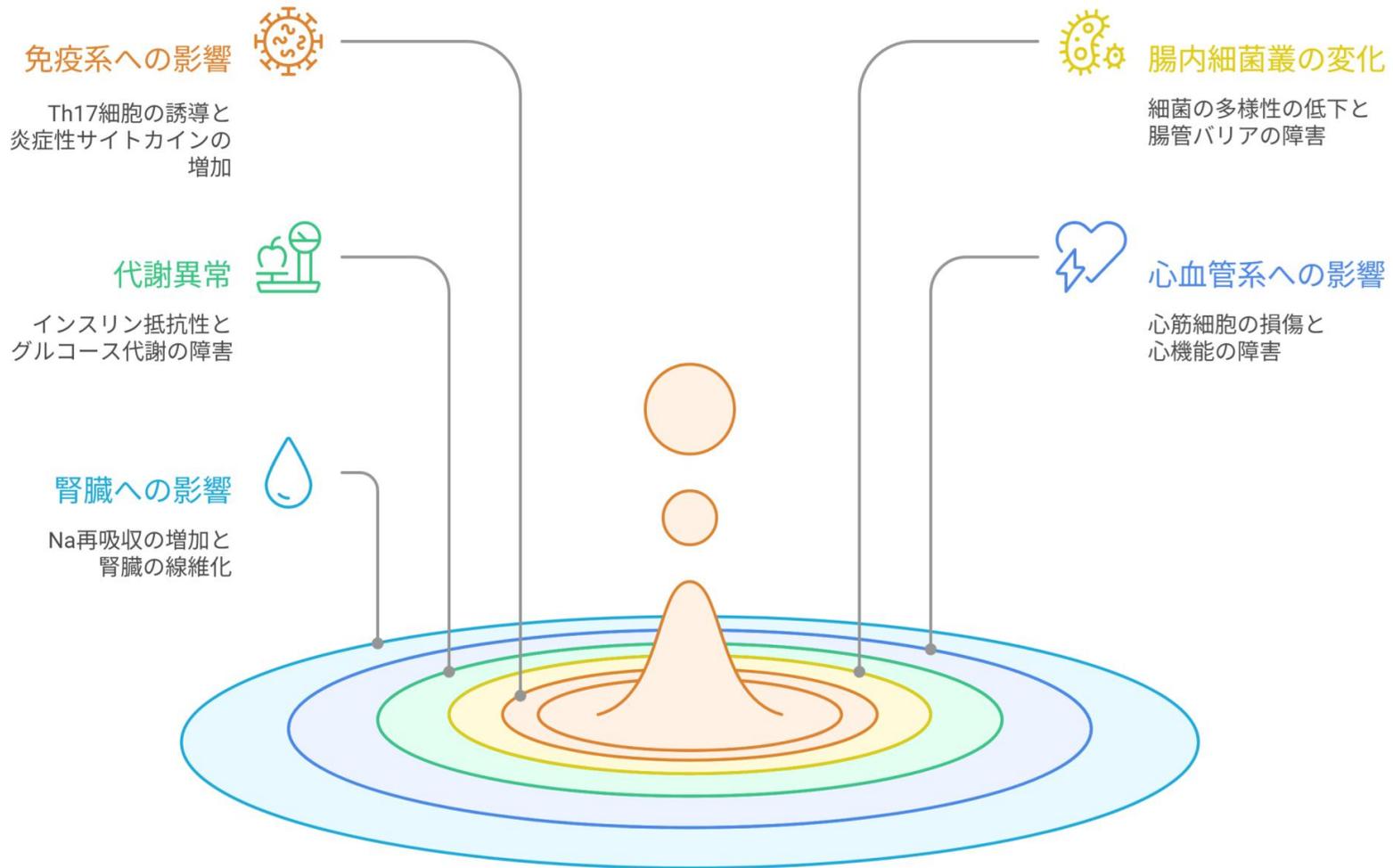
血清 $Na$ 濃度  $\neq$  食塩摂取量

# Naバランスの異常

## 体液量の異常に直結する

心不全, 腎不全, 肝不全 → Na排泄障害 → 浮腫の増悪

# 高塩食の影響



# 食塩摂取量低減の血圧への効果：主要臨床試験の解析

## DASH-Sodium試験<sup>1)</sup>

クロスオーバー試験で、食塩摂取量を100 mmol/日減少させると、高血圧患者群で収縮期血圧が7 mmHg低下。DASHダイエットと減塩の併用で相加効果が確認された。

## TONE試験<sup>2)</sup>

高齢者を対象としたランダム化比較試験。食塩摂取量を3 g/日減少させ、体重減量を併用すると収縮期血圧が5.3 mmHg低下。降圧薬離脱後も血圧維持が可能であることを実証。

## SSaSS試験<sup>3)</sup>

中国でのクラスターランダム化比較試験。通常の食塩をカリウム25%配合の代替塩に置換することで収縮期血圧が2.0 mmHg低下。脳卒中再発リスクが14%減少する結果が得られた。

## メタアナリシス(85試験)<sup>4)</sup>

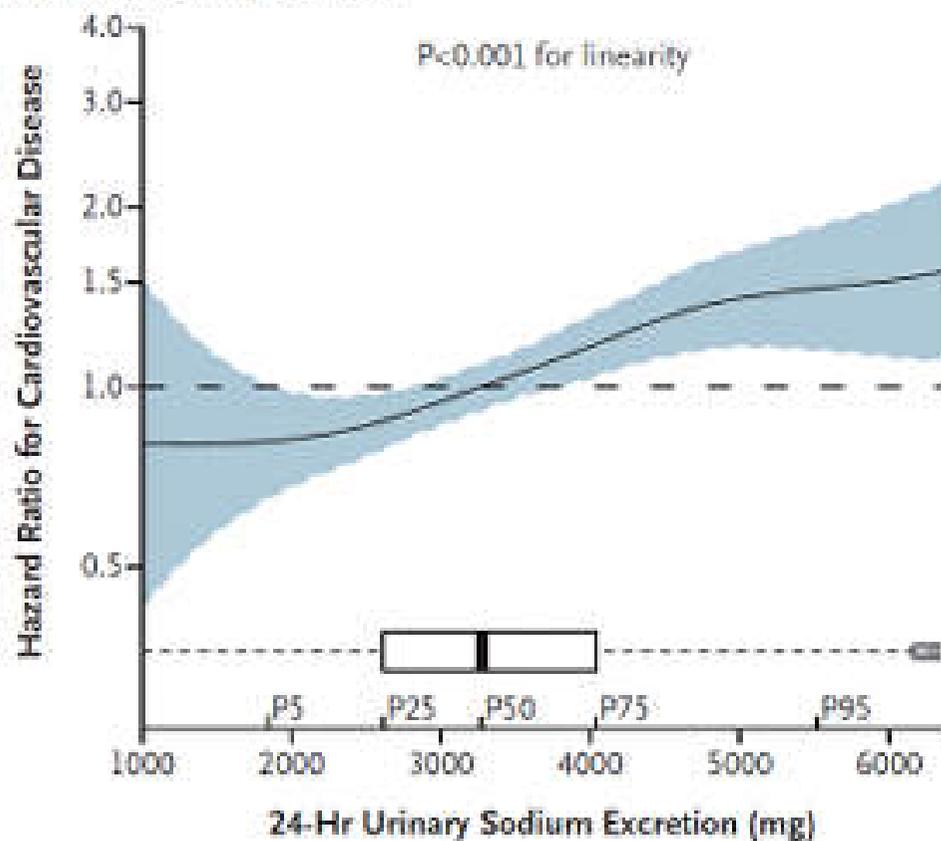
系統的解析により、食塩摂取量0.4~7.6 g/日の減少は用量依存的に直線的な血圧低下をもたらすことが判明。特に高血圧患者では、この関係の勾配がより急峻であることが示された。

1) Stephen PJ, et al. JACC 70(23), 2841, 2017 2) Lawrence JA, et al. Arch Intern Med 161(5), 685, 2001

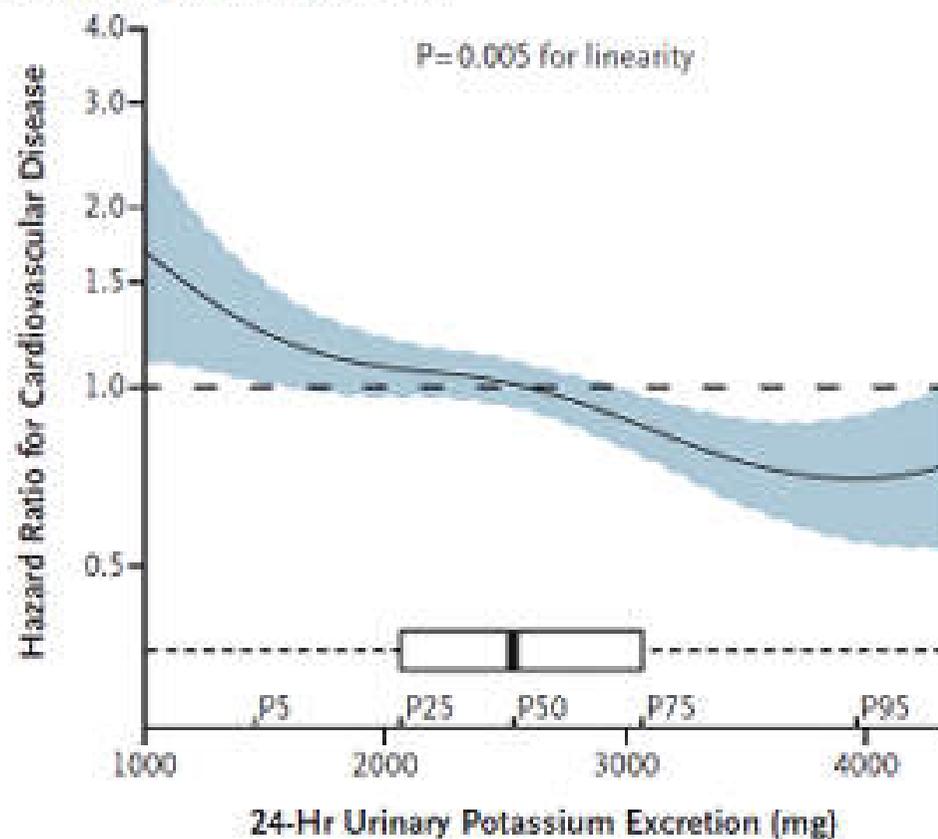
3) Xiong D, et al. JAMA Cardiol 10(4), 343, 2025 4) Tommaso F, et al. Circulation 143(16), 1542, 2021

# 24時間Na, K排泄量と心血管イベント

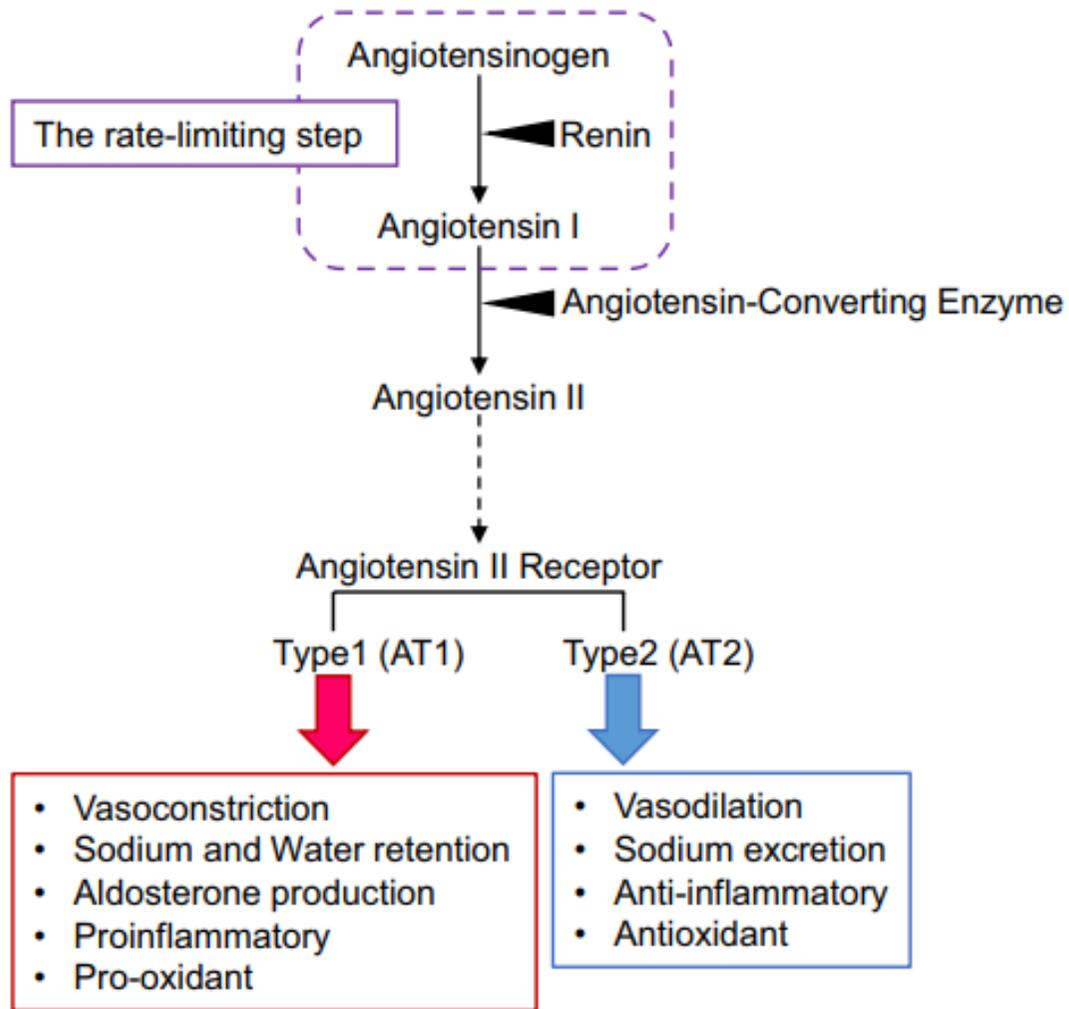
A 24-Hr Urinary Sodium Excretion



B 24-Hr Urinary Potassium Excretion

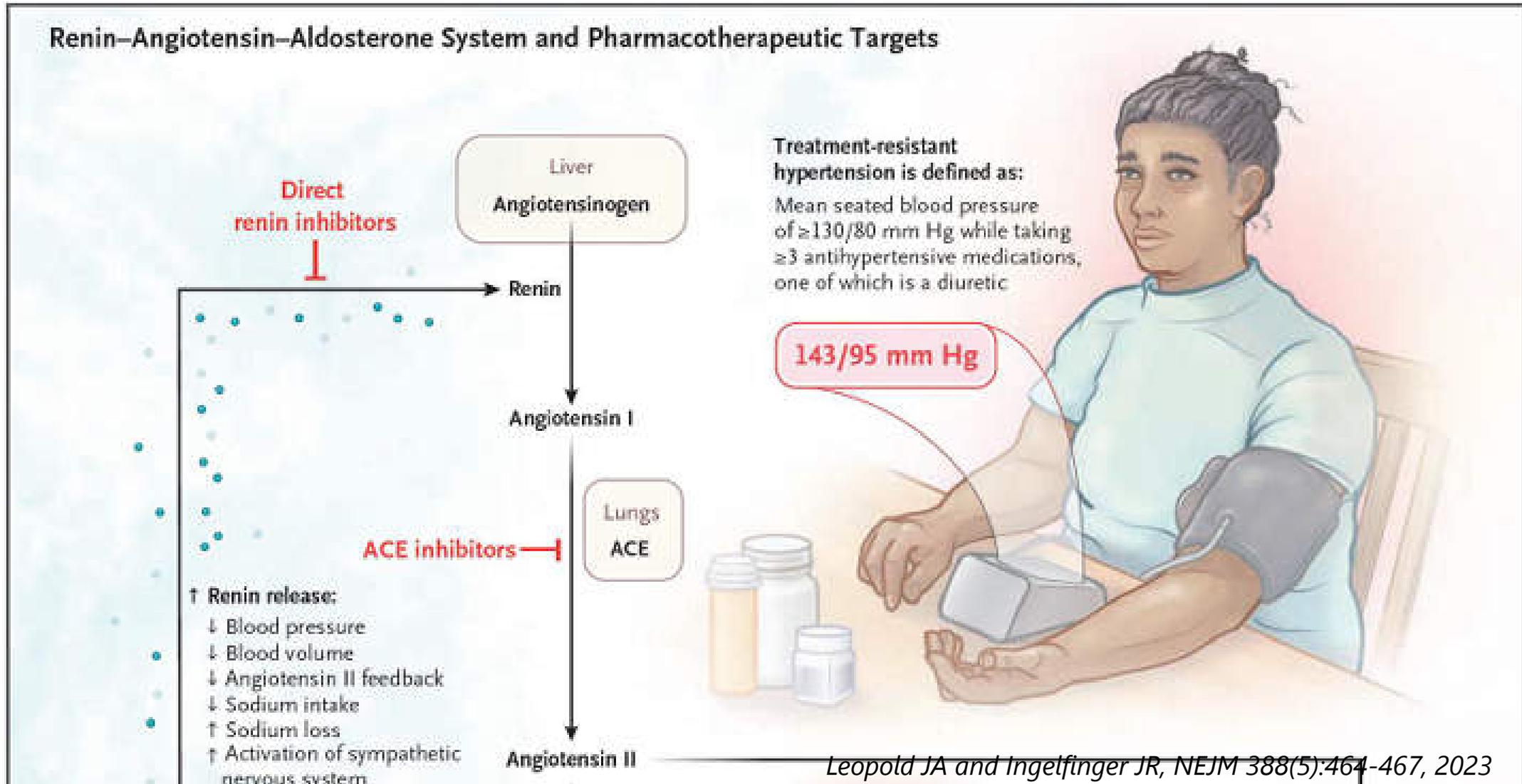


# Renin-angiotensin-aldosterone

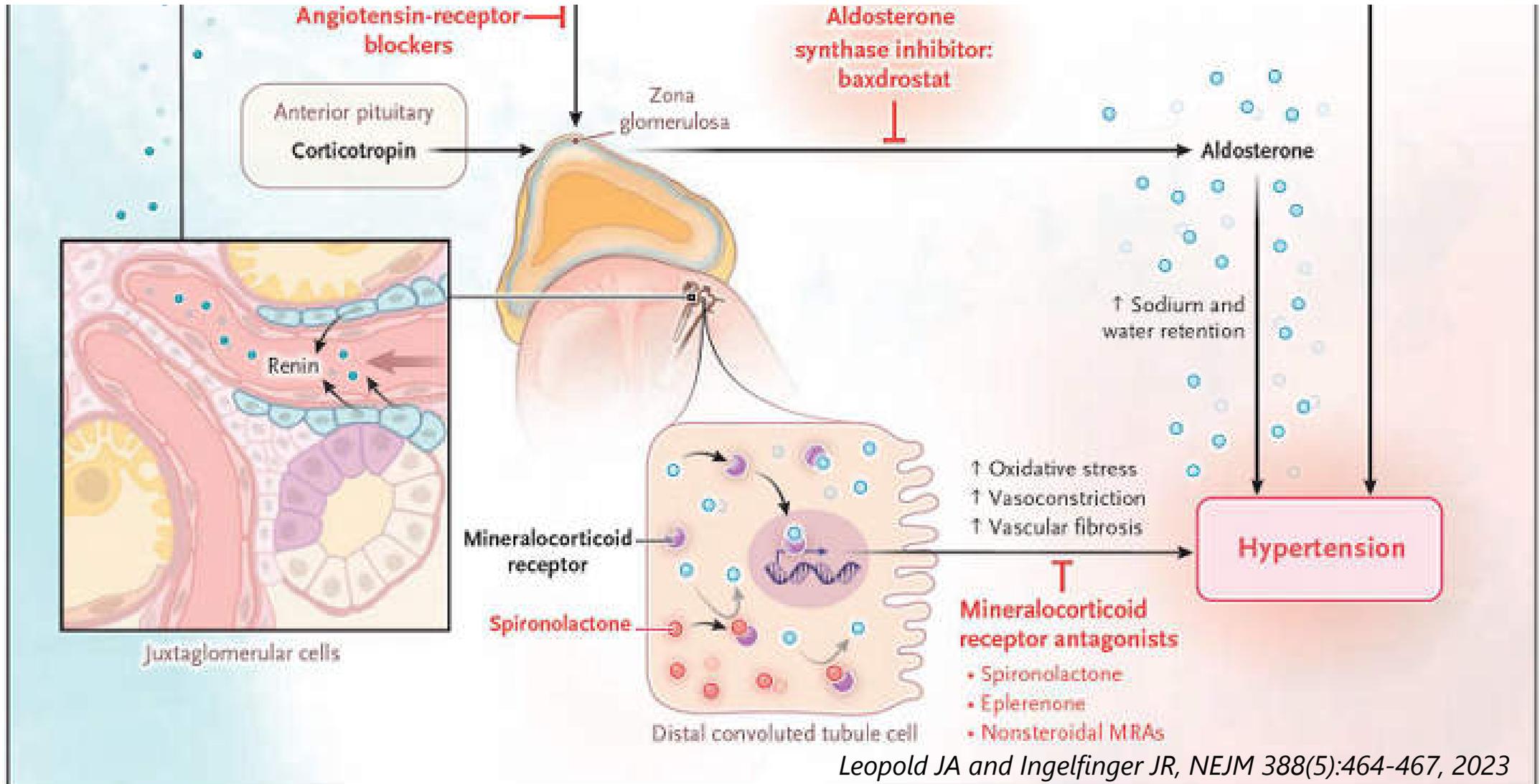


Ohnishi E, et al, *The Journal of Physiological Sciences* 69:581, 2019

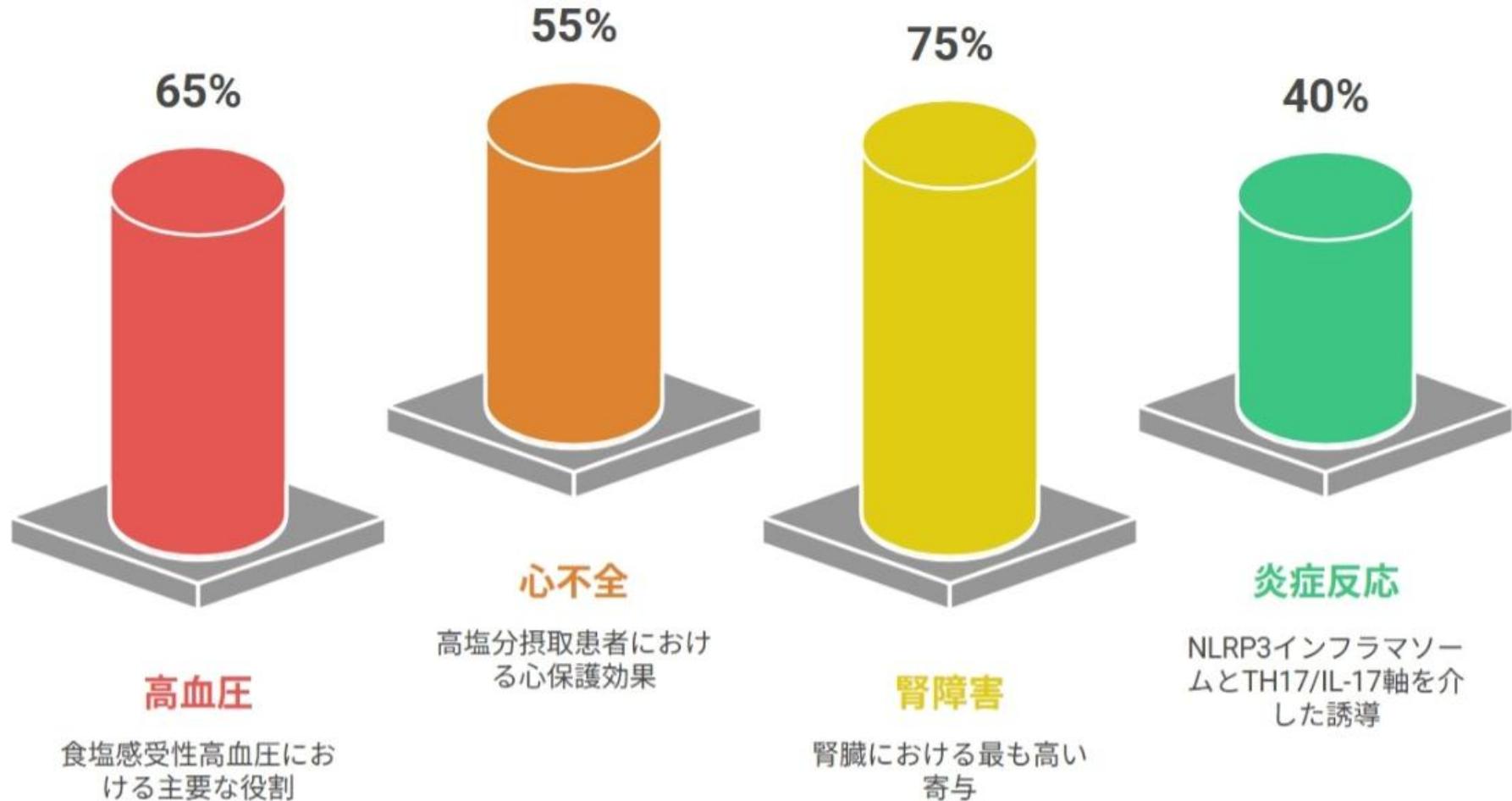
# RAA systemをターゲットにした治療薬



# RAA systemをターゲットにした治療薬



# 高塩分摂取におけるミネラルコルチコイド受容体の寄与



Fujita T, Hypertension, 2010, Dina M, Frontiers in Physiology, 2022, Ayuzawa N, JASN, 2021, Shimosawa T, Hypertension Research, 2013  
Nishimoto M, Hypertension, 2024, Matthew AB, Hypertension, 2023

# MR活性化による炎症惹起の分子機序



## 転写複合体形成

MR-NF $\kappa$ B-STAT3転写複合体の形成が炎症反応の中核となる。この三者複合体は強力な炎症性遺伝子発現を誘導する。



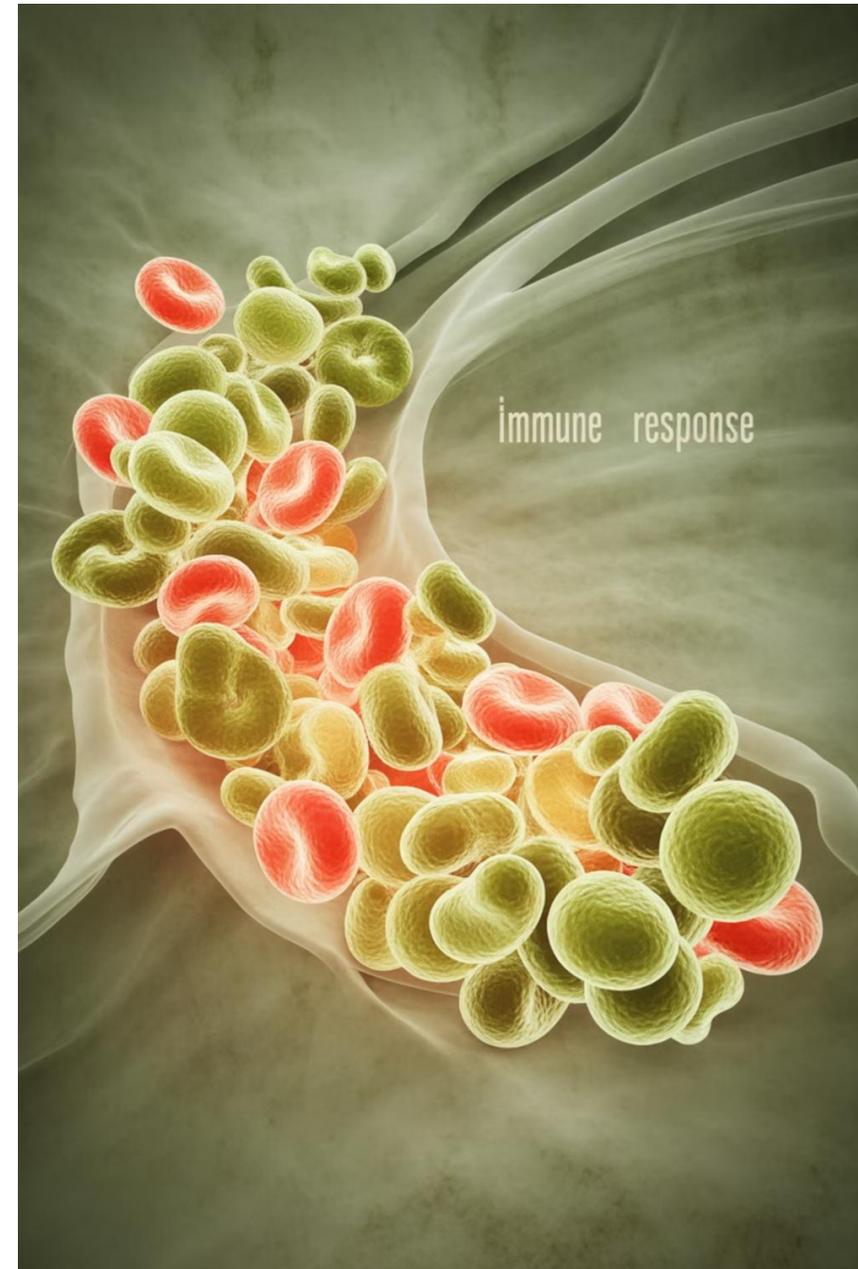
## NLRP3インフラマソーム活性化

MR活性化はNLRP3インフラマソーム複合体を直接活性化し、IL-1 $\beta$ 分泌と炎症性細胞死を誘導する。



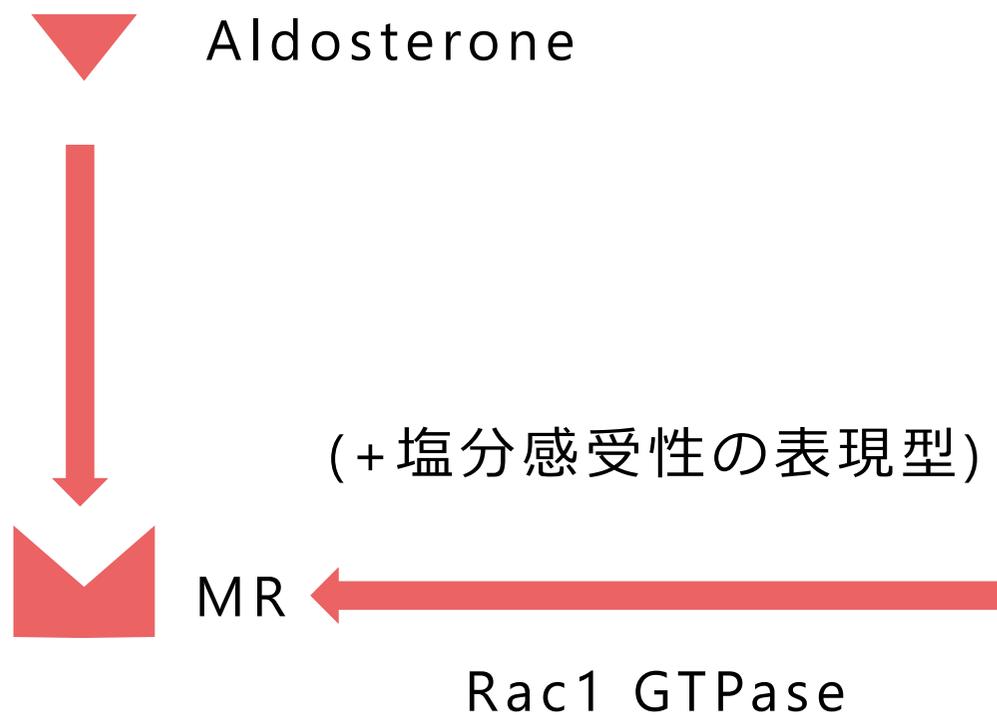
## TH17/IL-17軸の活性化

MR活性化は樹状細胞におけるIL-6およびTGF- $\beta$ の分泌を促進し、ナイーブT細胞のTH17分化を誘導する。



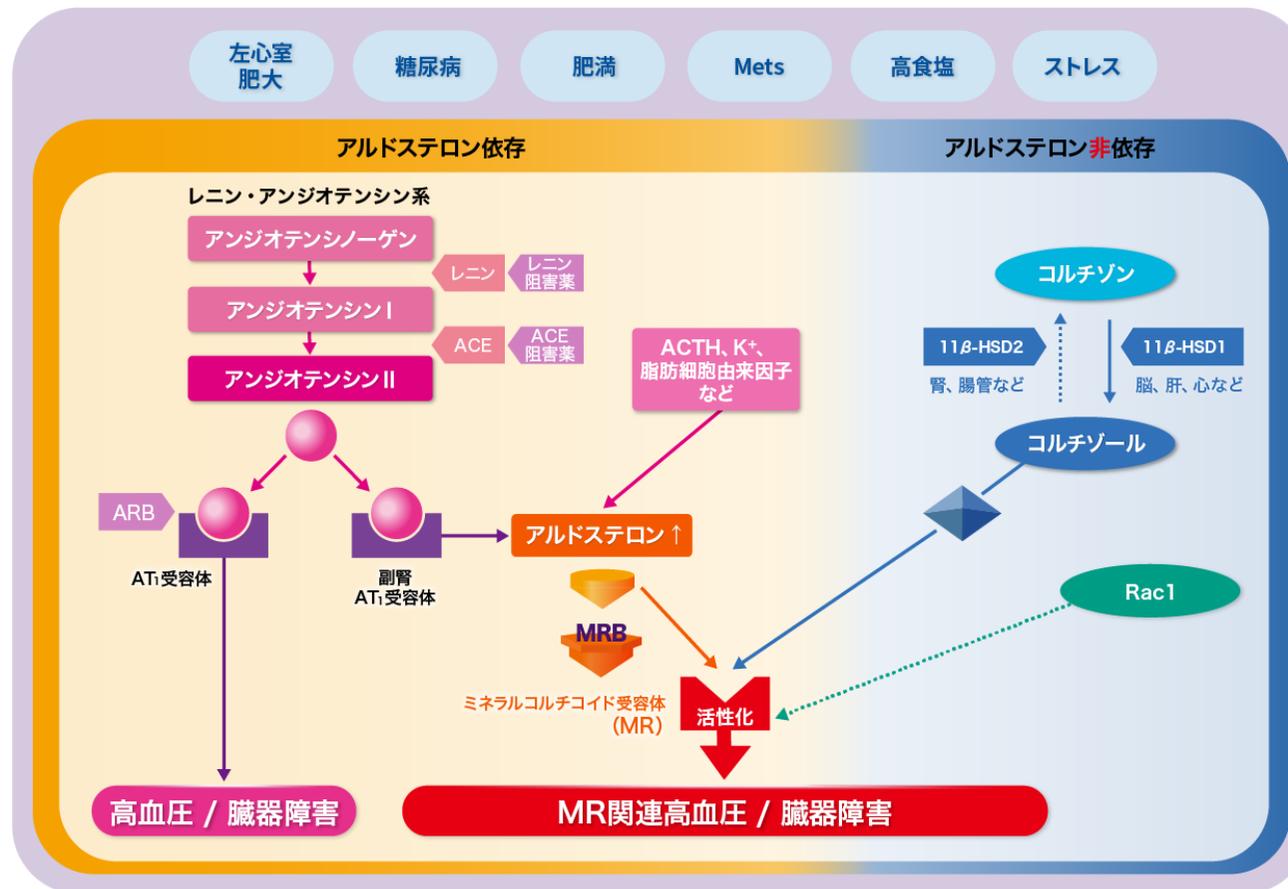
Zachary B et al. *Am J Nephrol* 46(4):298, 2017, Kimberly CG et al. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 17(3):199, 2010, Nancy JB, *Hypertension* 51(2):161, 2008

# アルドステロン非依存性のMR活性化



*Shibata S et al. Nat Med:14(12): 1370-1376, 2008*  
*Shibata S et al. JCI 21(8): 3233-3243, 2011*

# ミネラルコルチコイド受容体(MR)を介したMR関連高血圧および臓器障害



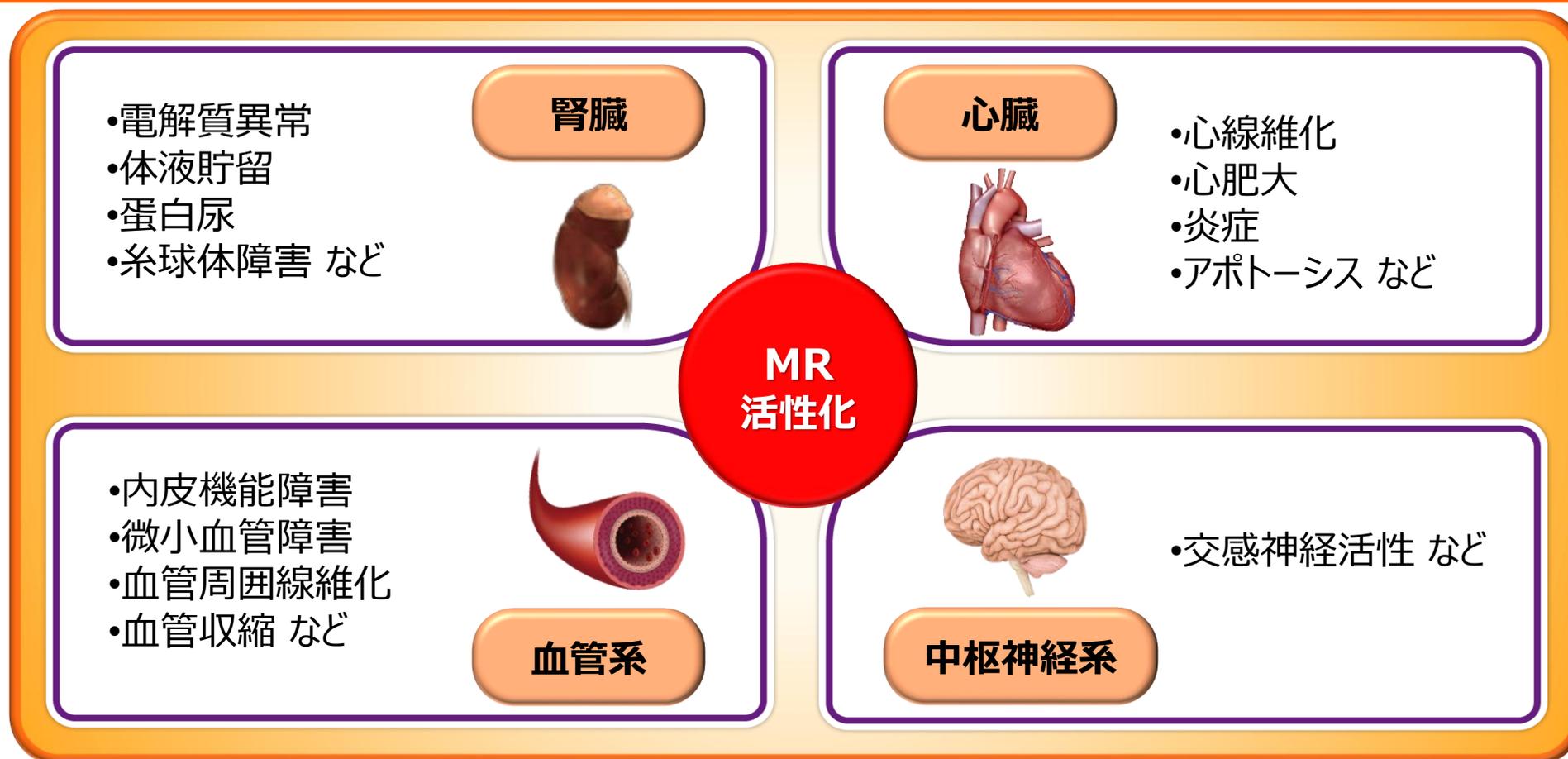
成瀬光栄、平田結喜緒、田辺晶代 編集：原発性アルドステロン症診療マニュアル 改訂第3版 (診断と治療社)  
 柴田洋孝、伊藤裕：日本内科学会雑誌 2013；102 (4)：850-855  
 猿田享男編著. 選択的アルドステロンブロッカーのすべて (先端医学社)

Shibata H, Itoh H. Am J Hypertens. 2012; 25 (5) : 514-523  
 Gesing A, et al. J Neurosci. 2001; 21 (13) : 4822-4829  
 Shibata S, et al. Nat Med. 2008; 14 (12) : 1370-1376

より作図

監修：大分大学医学部内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座 教授 柴田洋孝 先生

## ミネラルコルチコイド受容体(MR)の活性化と各臓器への影響



1) Albaghdadi M, et al. Eur Heart J. 2011; 32 (21) : 2626-2633.

2) Guichard JL, et al. Vasc Health Risk Manag. 2013; 9: 321-331.

より作図

監修 : 大分大学医学部内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座 教授 柴田洋孝 先生

# 糖尿病・CKD症例におけるMR活性化メカニズム

メカニズム	病態
MR遺伝子発現の増加 不明 不明 不明	脳梗塞 糖尿病 CKD
MR感受性の亢進 脱SUMO化 リン酸化 (CDK5)	酸化ストレス 神経変性疾患
MR安定化 MR mRNAの安定化 (Tis11bの減少) 脱ユビキチン化 リン酸化 (PKCβ) O-GlcNAc化	高浸透圧刺激 炎症性サイトカイン血症 (EGF, angiotensin II, leptin etc.) 高血糖 高血糖
その他の因子によるMR活性化 Rac1 によるMRの核移行の促進 MRの活性化変異 MR (S810L) による活性化変異	食塩過剰摂取 妊娠高血圧症候群

*SUMO : small ubiquitin-like modifier, CKD : chronic kidney disease, EGF : epidermal growth factor*

*Shibata H, Itoh H, Am J Hypertens. 25(5):514-523, 2012*

# 現代人はMRに翻弄されている？



- 高塩分食の常態化
- ストレス社会によるコルチゾール上昇
- 加工食品による隠れ塩分摂取
- 加齢によるMR感受性の変化

Chat GPTで作成

# JSH2025 高血圧管理・治療ガイドライン

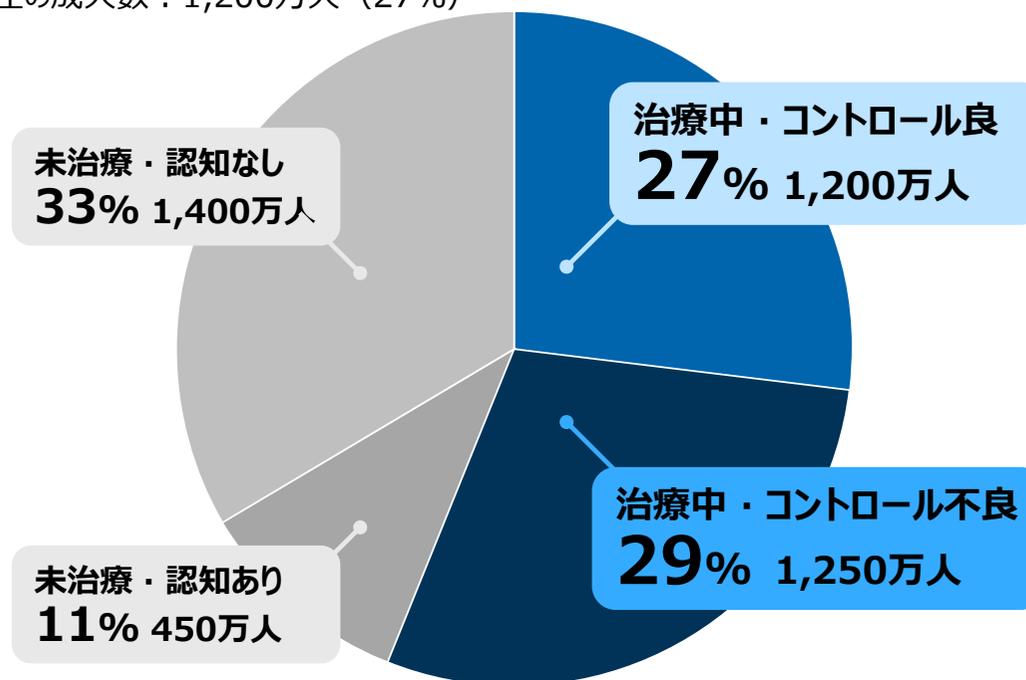
---

# わが国の高血圧有病者と治療率、コントロール不良者の推計

## わが国の高血圧有病者、薬物治療者、管理不良者などの推計数（2017年）

高血圧有病者：4,300万人

治療中・血圧コントロール良好な高血圧の成人数：1,200万人（27%）



有病率、治療率、コントロール率は2016年（平成28年）国民健康・栄養調査データを使用。人口は平成29年推計人口。認知率はNIPPON DATA2010から67%として試算。高血圧有病は血圧140/90mmHg以上または降圧薬服用中、コントロールは140/90mmHg未満。

### リミテーション 記載なし

#### 目的・方法

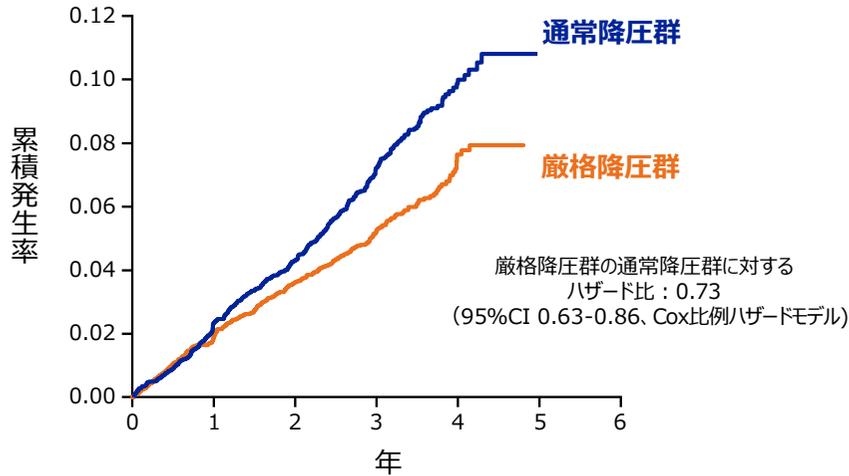
前回の報告では、日本人口における血圧レベルと全国的な高血圧の有病率、治療、およびコントロールの長期的な傾向をレビューした。本レビューでは、データは2016年まで更新された。さらに、2017年の日本の高血圧成人の割合と数を推定し、JSH 2014のものと比較して、JSH 2019に従って薬理的降圧治療に推奨される割合と数、および各ガイドラインで適用された目標を超える血圧レベルで降圧薬を服用している日本人成人の割合と数を推定した。今後10年間で日本の高血圧患者の数を減らすための将来の計画が説明され、これらの目的を達成するために、日本の全国調査に基づいてデータを分析した。

Hisamatsu T, et al.: Hypertens Res. 2020; 43 (12) : 1344-1351より作成

参考：日本高血圧学会高血圧管理・治療ガイドライン委員会編。高血圧管理・治療ガイドライン2025, ライフサイエンス出版, p.30 図1-5

# SPRINT試験：主要評価項目および副次評価項目 特に厳格降圧群では通常降圧群と比較して心不全発生率が低値

心筋梗塞、急性冠症候群、脳卒中、心不全、心血管死の  
複合エンドポイント（主要評価項目）



	厳格降圧群 (n=4678)		通常降圧群 (n=4683)		ハザード比 (95% CI)	p値
	n	%/年	N	%/年		
主要評価項目	264	1.77	354	2.40	0.73 (0.63-0.86)	<0.001
非致死性心不全を除いた主要評価項目	222	1.48	293	1.97	0.75 (0.63-0.89)	0.001
副次評価項目						
心筋梗塞	102	0.68	140	0.93	0.72 (0.56-0.93)	0.01
急性冠症候群	42	0.28	41	0.27	1.02 (0.66-1.57)	0.93
脳卒中	69	0.45	78	0.52	0.89 (0.64-1.23)	0.48
心不全	68	0.45	105	0.70	0.63 (0.46-0.86)	0.003
非致死性心不全	66	0.43	101	0.67	0.64 (0.47-0.87)	0.004
心血管死	41	0.27	71	0.47	0.58 (0.39-0.84)	0.004
全死亡	163	1.06	215	1.41	0.75 (0.61-0.92)	0.006
主要評価項目 もしくは全死亡	370	2.47	474	3.20	0.77 (0.67-0.88)	<0.001

Cox比例ハザードモデル

SPRINT : Systolic Blood Pressure Intervention Trial

SBP : 収縮期血圧、CI : 信頼区間

\* 複合心血管イベント（心筋梗塞、急性冠症候群、脳卒中、心不全、心血管疾患死）

リミテーション

糖尿病や脳卒中既往歴がある例、50歳未満の例など、本研究に含まれていない集団に対して一般化できるかどうかは不明である。また、特別養護老人ホームや介護施設に入居している高齢者は本研究の対象外である。

目的

米国の102施設（プエルトリコを含む）に登録された糖尿病や脳卒中の既往歴がない患者で、50歳以上の本態性高血圧患者（収縮期血圧（SBP）130～180mmHg）9,361例

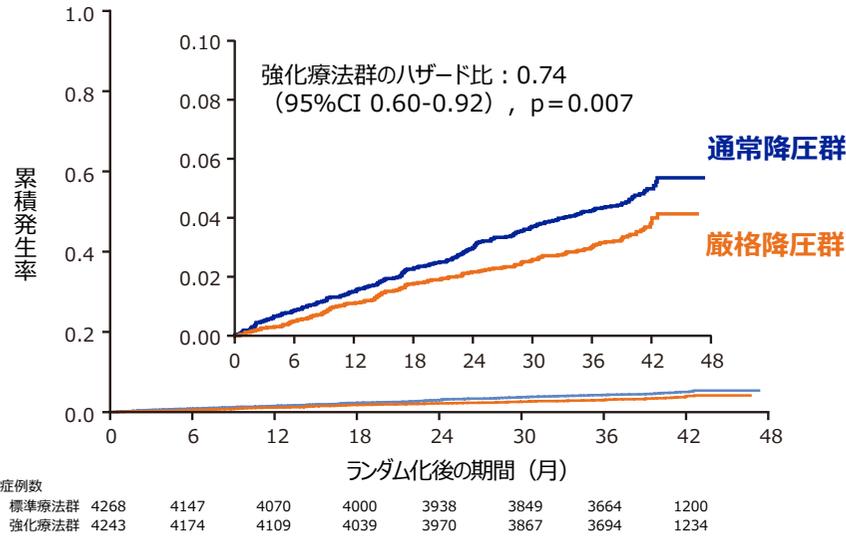
対象・方法

降圧目標をSBP120mmHg未満とする厳格降圧群と140mmHg未満の通常降圧群の2群に割り付け、複合心血管イベント（心筋梗塞、急性冠症候群、脳卒中、心不全、心血管疾患死）による死亡率を主要評価項目として無作為化比較試験を実施した。試験開始後3か月間は毎月診察を受け、3か月以降は3か月ごとに診察を受けた。追跡期間中央値は3.26年だった。統計解析はCox比例ハザードモデル（有意水準5%、両側）を用い、各施設を層別化因子とした。（データカットオフ日：2015年8月20日）

SPRINT Research Group. N Engl J Med 2021; 384: 1921-30を元に作成

# STEP試験：主要評価項目および副次評価項目 特に厳格降圧群では通常降圧群と比較して心不全発生率が低値

主要評価項目\*の発生率



\*脳卒中, 急性冠症候群, 急性非代償性心不全, 冠血行再建術, 心房細動, 心血管死の複合  
\*\*脳卒中を除く主要評価項目のコンポーネントの複合

STEP : Strategy of Blood Pressure Intervention in the Elderly Hypertensive Patients

主要および副次評価項目のハザード比

	強化療法群 (n=4243)		標準療法群 (n=4268)		ハザード比 (95% CI)	p値
	n (%)	%/年	n (%)	%/年		
主要評価項目*	147 (3.5)	1.0	196 (4.6)	1.4	0.74 (0.60-0.92)	0.007
副次評価項目						
主要評価項目のコンポーネント						
脳卒中	48 (1.1)	0.3	71 (1.7)	0.5	0.67 (0.47-0.97)	—
急性冠症候群	55 (1.3)	0.4	82 (1.9)	0.6	0.67 (0.47-0.94)	—
急性非代償性心不全	3 (0.1)	0.03	11 (0.3)	0.09	0.27 (0.08-0.98)	—
冠血行再建術	22 (0.5)	0.1	32 (0.7)	0.2	0.69 (0.40-1.18)	—
心房細動	24 (0.6)	0.2	25 (0.6)	0.2	0.96 (0.55-1.68)	—
心血管死	18 (0.4)	0.1	25 (0.6)	0.2	0.72 (0.39-1.32)	—
全死亡	67 (1.6)	0.5	64 (1.5)	0.5	1.11 (0.78-1.56)	—
主要心血管イベント**	100 (2.4)	0.7	138 (3.2)	1.0	0.72 (0.56-0.93)	—

Cox比例ハザードモデル

リミテーション

中国人人口の90%以上を占める漢民族の中国人のみのデータである。従ってこの研究結果の一般化を制限する。 Framinghamリスクスコアが主に白人の集団で策定された。中国の成人における心血管疾患のリスクを過大評価する可能性がある。

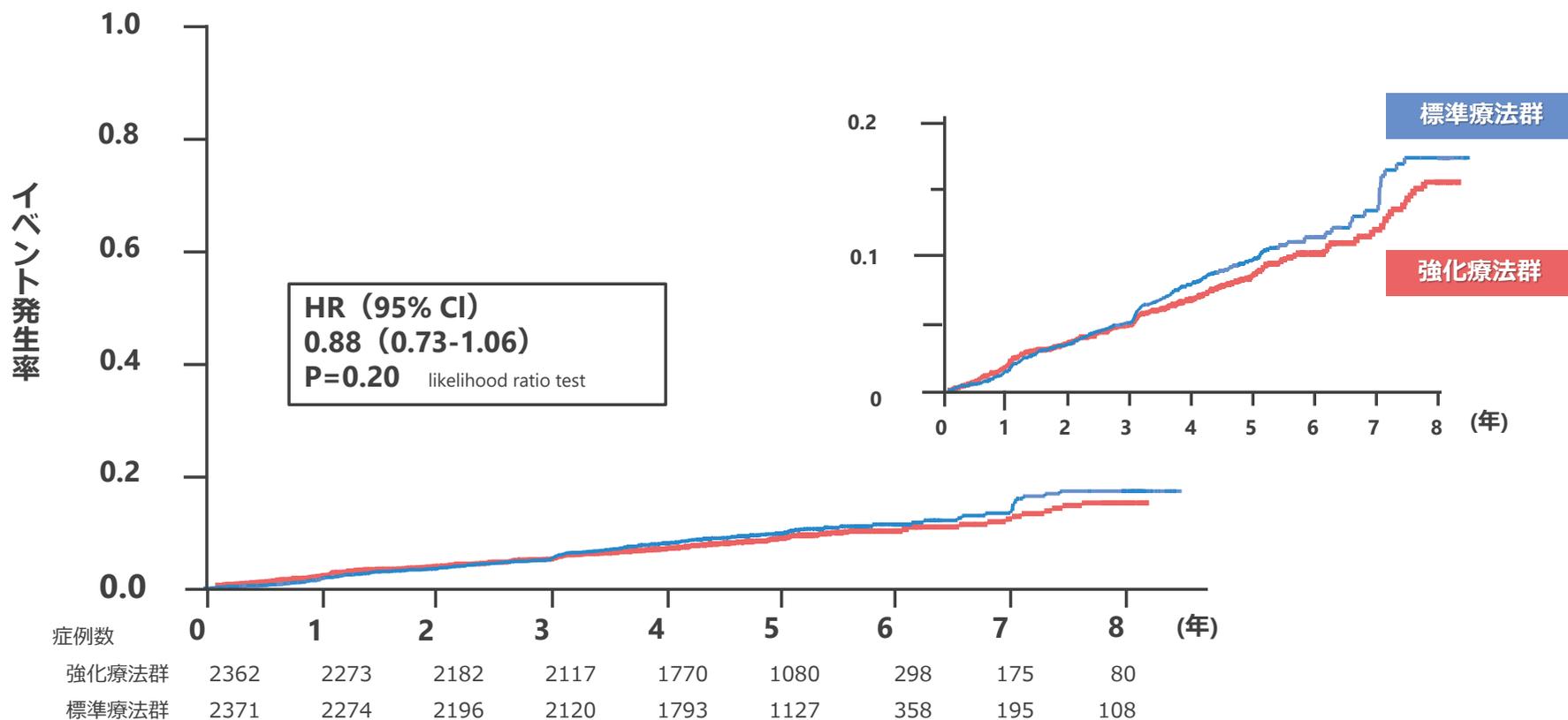
目的

60~80歳, スクリーニング時の3回の測定で収縮期血圧 (SBP) 140~190mmHgまたは降圧薬服用中の8511例

対象・方法

多施設共同, 無作為化, 非盲検比較試験。対象をSBP 110~130mmHgを目標とした降圧治療を行う群 (強化療法群) とSBP 130~150mmHgを目標とした降圧治療を行う群 (標準療法群) に無作為割付し, 心血管イベントの発生率を比較した (追跡期間中央値3.34年)。主要評価項目は脳卒中, 急性冠症候群, 急性非代償性心不全, 冠血行再建術, 心房細動, 心血管死の複合, 副次評価項目は主要評価項目の各コンポーネント, 全死亡, 主要有害心イベント (脳卒中を除く主要評価項目のコンポーネントの複合), 腎アウトカム (腎機能の低下または末期腎不全への進展) とした。主要評価項目, および全死亡を除く副次評価項目の解析には, Fine-Gray部分分布ハザードモデル, 全死亡の解析にはCox回帰モデルを用い, モデルは臨床施設で調整した。ハザード比を算出し, 両側p値≤0.05の場合に有意とした。

# ACCORD-BP:主要評価項目（心筋梗塞、脳卒中、心血管死）



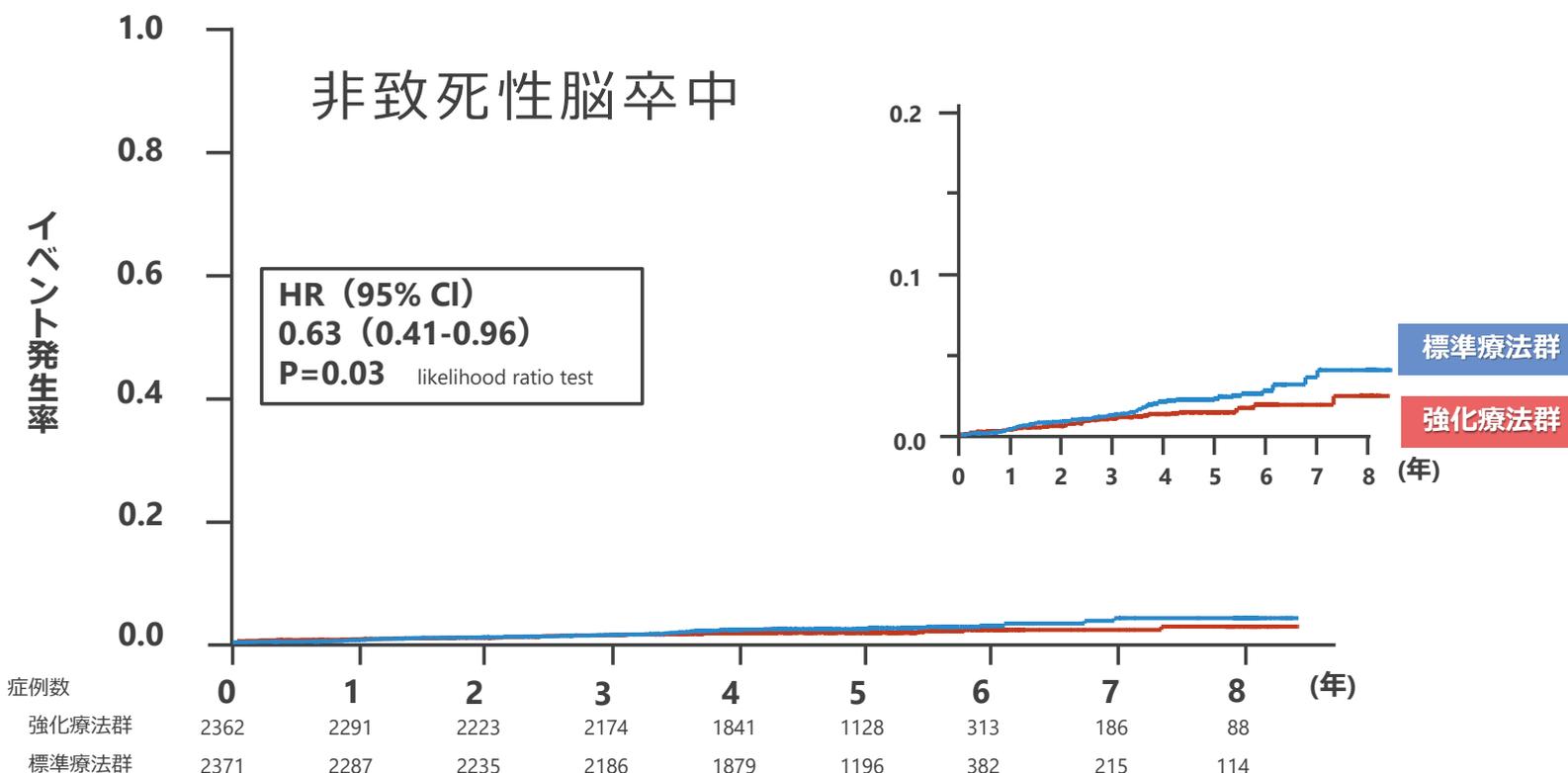
**試験デザイン:** 多施設共同、無作為化、非盲検比較試験

**対象:** 40歳以上で心血管疾患を合併、または55歳以上で動脈硬化、アルブミン尿、左室肥大のいずれかがあるか、心血管疾患のリスク因子を2つ以上もち、SBP 130~180mmHg、使用降圧薬数3剤以内、24時間蛋白排泄率<1gである、HbA1c $\geq$ 7.5%の2型糖尿病患者4,733例

**方法:** 対象を、SBP<120mmHgを目標とした降圧治療を行う群（強化療法群）とSBP<140mmHgを目標とした降圧治療を行う群（標準療法群）に無作為割付し、イベント発生率を比較。

ACCORD Study Group et al. *N Engl J Med.* 2010 Apr 29;362(17):1575-85.

**ACCORD-BP : 強化降圧治療群(119.3/64.4 mmHg)では通常降圧群(133.5/70.5 mmHg)と比べ、非致死性脳卒中のリスク発生率が41%低下(p=0.03).**



**試験デザイン:** 多施設共同、無作為化、非盲検比較試験

**対象:** 40歳以上で心血管疾患を合併、または55歳以上で動脈硬化、アルブミン尿、左室肥大のいずれかがあるか、心血管疾患のリスク因子を2つ以上もち、SBP 130~180mmHg、使用降圧薬数3剤以内、24時間蛋白排泄率<1gである、HbA1c $\geq$ 7.5%の2型糖尿病患者4,733例

**方法:** 対象を、SBP<120mmHgを目標とした降圧治療を行う群（強化療法群）とSBP<140mmHgを目標とした降圧治療を行う群（標準療法群）に無作為割付し、イベント発生率を比較。

ACCORD Study Group et al. *N Engl J Med.* 2010 Apr 29;362(17):1575-85.

LHT\_020501

2025年10月作成

# BPROAD試験：主要評価項目

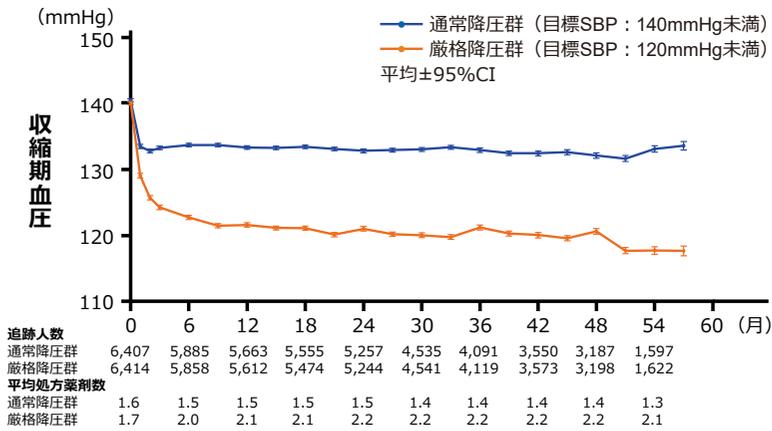
## 2型糖尿病患者でも厳格降圧により、複合心血管イベント\*の発生率が有意に低下

SBP120mmHgを目標とした厳格降圧群は、SBP140mmHgを目標とした通常降圧群よりも複合心血管イベント\*が21%抑制

### ● 血圧管理状況

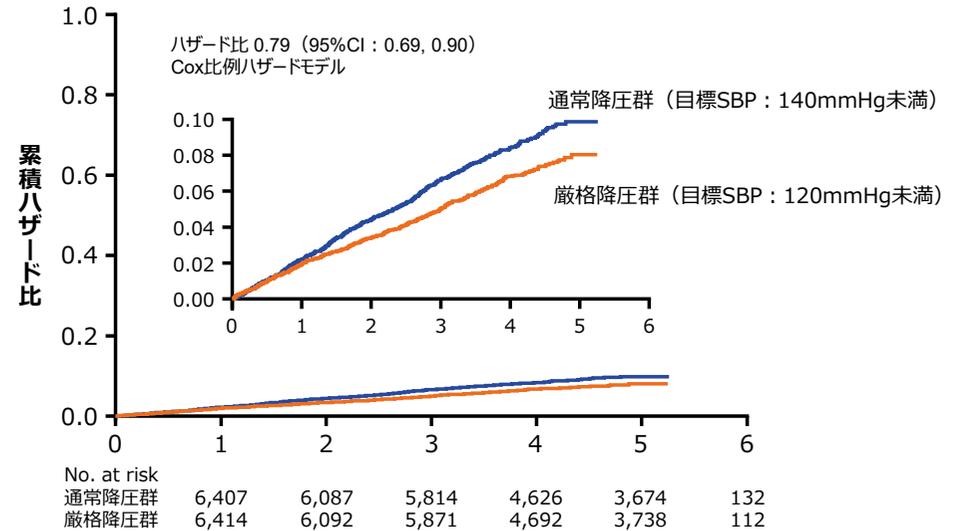
収縮期血圧の目標値  
通常降圧群：140mmHg  
厳格降圧群：120mmHg

BPROAD試験期間中の平均収縮期血圧は通常降圧群で133.2（中央値135.0）mmHg、厳格降圧群で121.6（中央値118.3）mmHgでした。



SBP：収縮期血圧 CI：信頼区間

### ● 累積ハザード比



\* 複合心血管イベント：非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞、心不全の治療又は入院、心血管疾患死の複合

### リミテーション

治療群への割り当てについて患者と治験担当医師は盲検ではなかった。新型コロナウイルス感染症のパンデミックによるロックダウン中は、自宅で血圧測定され電話によるデータ収集がなされた。厳格治療群のうち、1年後に目標収縮期血圧を達成したのは約60%のみであった。治療群間で拡張期血圧が大きく異なっていたことで、測定された収縮期血圧自体が試験結果に及ぼす影響は不明である。他の集団に本結果を一般化するには限界がある可能性がある。

### 対象

中国の145施設に登録された50歳以上の2型糖尿病で、心血管疾患発症リスクが高く（以下の基準に1つ以上該当する：本試験への登録の3か月以上前に心血管疾患の既往がある、本試験への登録前3年以内に潜在的な心血管疾患の既往がある、心血管疾患の危険因子が2つ以上ある、推定糸球体濾過量（eGFR）が30-60mL/min/1.73m<sup>2</sup>）、SBPが130-180mmHg（降圧薬を服用している場合）もしくは140mmHg以上（服用していない場合）の患者12,821例

### 方法

降圧目標をSBP120mmHg未満とする厳格降圧群と140mmHg未満の通常降圧群の2群に割り付け、複合心血管イベントの発生までの時間を主要評価項目として無作為化比較試験を実施した。試験開始後3か月間は毎月診察を受け、3か月以降は3か月ごとに診察を受けた。追跡期間中央値は4.2年（四分位範囲2.9, 4.6）だった。統計解析はCox比例ハザードモデル（有意水準5%、両側）を用い、欠測値は多重代入法により補完された。

Bi Y, et al.: N Engl J Med. 2024, doi: 10.1056/NEJMoa2412006. Online ahead of print.

# JSH2025における臨床的クエスチョンと推奨文 CQ8～10、12、14

CQ  
8

脳卒中の既往のある高血圧患者の降圧目標レベルは130/80 mmHg未満とするか？

➡ 脳卒中の既往のある高血圧患者では、脳心血管病再発予防のために収縮期血圧130mmHg未満への降圧治療の実施を強く推奨する。ただし、血圧低下に伴う有害事象の出現に注意する。

推奨の強さ ➡ 1 エビデンスの強さ ➡ A 合意率 ➡ 100%

CQ  
9

HFpEFにおいて収縮期血圧130mmHg未満の血圧管理は、全死因死亡・脳心血管病死亡・脳心血管病発症・心不全入院を抑制するか？

➡ HFpEFにおける収縮期血圧130mmHg未満の血圧管理を強く推奨する。ただし、血圧低下に伴う有害事象の発現に注意する。

推奨の強さ ➡ 1 エビデンスの強さ ➡ C 合意率 ➡ 100%

CQ  
10

CKD合併高血圧患者に対して、130/80 mmHg未満を目標とした降圧治療は推奨されるか？

➡ CKD合併高血圧患者に対して、130/80 mmHg未満を目標とした降圧治療を強く推奨する。ただし、血圧低下に伴う有害事象の出現に注意する。

推奨の強さ ➡ 1 エビデンスの強さ ➡ A 合意率 ➡ 100%

HFpEF：左室駆出率の保たれた心不全、CKD：慢性腎臓病

CQ  
12

糖尿病合併高血圧において、130/80 mmHg未満を目標とした降圧治療は脳心血管病の発症および死亡の予防に有効か？

➡ 成人の糖尿病合併高血圧において、血圧値130/80 mmHg未満を目標とした降圧治療を強く推奨する。

推奨の強さ ➡ 1 エビデンスの強さ ➡ B 合意率 ➡ 100%

CQ  
14

75歳以上の高齢者に対する降圧の目標値は、収縮期血圧130 mmHg未満が推奨されるか？また、高齢者の精神・身体機能低下の有無により降圧目標値は異なるか？

➡ 忍容性のある75歳以上の高齢者高血圧での降圧目標は、収縮期血圧130 mmHg未満を強く推奨する。ただし、精神・身体機能低下が疑われる場合は個別に判断する。

推奨の強さ ➡ 1 エビデンスの強さ ➡ A 合意率 ➡ 95.5%

推奨の強さ ➡ 1 (強い)：「実施する」、または、「実施しない」ことを推奨する  
2 (弱い)：「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する  
推奨保留：明確な推奨ができない

エビデンスの強さ ➡ A (強)  
B (中)  
C (弱)  
D (非常に弱い)

日本高血圧学会高血圧管理・治療ガイドライン委員会編。高血圧管理・治療ガイドライン2025、ライフサイエンス出版、p.14

# JSH2025ではエビデンスの蓄積により 降圧目標が一律130/80mmHg未満に統一されました

高血圧管理・治療ガイドライン  
JSH2025

JSH2019において診察室血圧は、75歳未満の成人、75歳以上の高齢者、併存疾患等で降圧目標が異なっていましたが、JSH2025からは130/80mmHg未満に統一されました。

JSH2019	
降圧目標 (mmHg)	
75歳未満の成人*1 脳血管障害患者 (両側頸動脈狭窄や 脳主幹動脈閉塞なし) 冠動脈疾患患者 CKD患者(蛋白尿陽性)*2 糖尿病患者 抗血栓薬服用中	診察室血圧 <b>&lt;130/80</b> 家庭血圧 <b>&lt;125/75</b>
75歳以上の高齢者*3 脳血管障害患者 (両側頸動脈狭窄や 脳主幹動脈閉塞あり、 または未評価) CKD患者(蛋白尿陰性)*2	診察室血圧 <b>&lt;140/90</b> 家庭血圧 <b>&lt;135/85</b>

- \*1 未治療で診察室血圧130-139/80-89mmHgの場合は、低・中等リスク患者では生活習慣の修正を開始または強化し、高リスク患者ではおおむね1ヵ月以上の生活習慣修正にて降圧しなければ、降圧薬治療の開始を含めて、最終的に130/80mmHg未満を目指す。すでに降圧薬治療中で130-139/80-89mmHgの場合は、低・中等リスク患者では生活習慣の修正を強化し、高リスク患者では降圧薬治療の強化を含めて、最終的に130/80mmHg未満を目指す。
- \*2 随時尿で0.15g/gCr以上を蛋白尿陽性とする。
- \*3 併存疾患などによって一般に降圧目標が130/80mmHg未満とされる場合、75歳以上でも忍容性があれば個別に判断して130/80mmHg未満を目指す。
- 降圧目標を達成する過程ならびに達成後も過降圧の危険性に注意する。  
過降圧は、到達血圧のレベルだけでなく、降圧幅や降圧速度、個人の病態によっても異なるので個別に判断する。

JSH : The Japanese Society of Hypertension、CKD : 慢性腎臓病

JSH2025
降圧目標 (mmHg)
診察室血圧 <b>&lt;130/80</b>
家庭血圧 <b>&lt;125/75</b>

- \* 高値血圧(診察室血圧130~139/80~89mmHg)で脳心血管病の発症が低・中等リスクの場合(脳心血管病の既往や糖尿病を伴わないような場合)は生活習慣の改善を強化する。
- \* めまい・ふらつき・立ちくらみ・倦怠感・失神などの症候性低血圧、起立性低血圧、急性腎障害、高カリウム血症などの電解質異常といった有害事象の発症に注意しながら降圧を進める。

# 降圧薬の併用STEPにおけるグループ分類

表8-2 降圧薬の併用STEPにおけるグループ分類

グループ		薬剤	特徴		
G1	a	<ul style="list-style-type: none"> <li>長時間作用型ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬</li> <li>RA系阻害薬（ARB、ACE阻害薬）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>主要降圧薬</li> <li>降圧薬治療STEP1<sup>*1</sup>から病態に応じて選択する</li> <li>高血圧における脳心血管病イベント発症抑制についてエビデンスを有する</li> </ul>	a	<ul style="list-style-type: none"> <li>忍容性に優れる</li> </ul>
	b	<ul style="list-style-type: none"> <li>少量のサイアザイド系利尿薬<sup>*2</sup></li> <li>β遮断薬（ビソプロロール、カルベジロールなど）</li> </ul>		b	<ul style="list-style-type: none"> <li>現状、本来投与されるべき病態への使用率が低く、積極的な投与が望まれる</li> </ul>
G2		<ul style="list-style-type: none"> <li>アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬（ARNI）</li> <li>MR拮抗薬</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>降圧薬治療STEP2、STEP3<sup>*1</sup>で病態に応じて選択する</li> <li>高血圧における脳心血管病イベント発症抑制についてエビデンスはない</li> </ul>		
G3		<ul style="list-style-type: none"> <li>α遮断薬</li> <li>ヒドララジン</li> <li>中枢性交感神経抑制薬 など</li> </ul>	治療抵抗性高血圧や特殊な病態に用いる		

\*1 図8-1参照

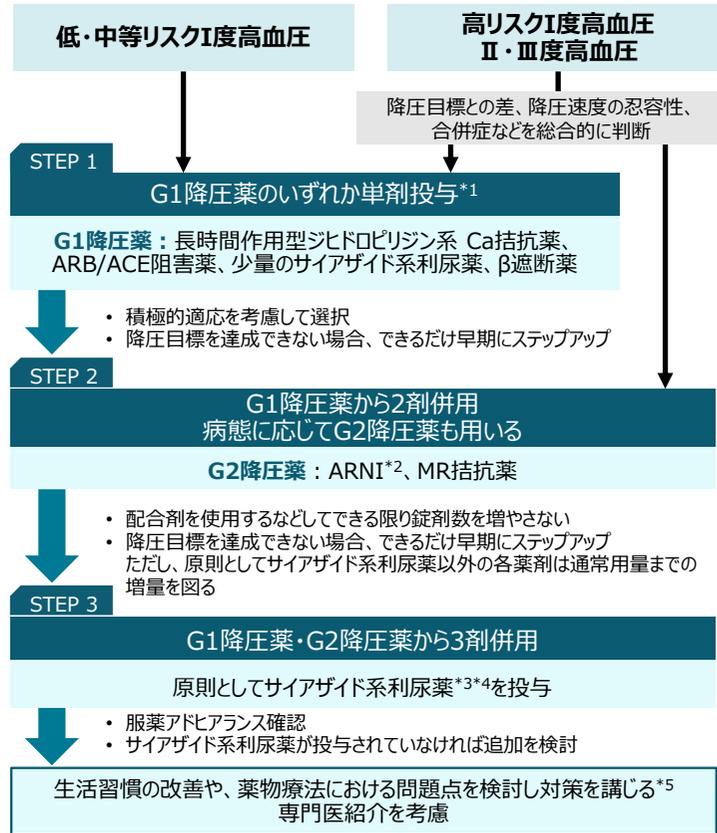
\*2 トリクロルメチアジド0.5～1mg、ヒドロクロロチアジド6.25～12.5mg、インダパミド0.5～1mg相当

RA：レニン・アンジオテンシン、ARB：アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、ACE：アンジオテンシン変換酵素、MR：ミネラルコルチコイド受容体

# 高血圧に対する降圧薬治療STEP：降圧目標を達成するための降圧薬の使い方

電子添文上、ARNIは原則として1剤目として投与しない。降圧薬配合剤を最初の1剤目として投与することは保険適用上認められていない。

図8-1 高血圧に対する降圧薬治療STEP：降圧目標を達成するための降圧薬の使い方



## コラム8-2：降圧薬併用療法と配合剤

欧米のガイドラインにおいては降圧薬2剤からの治療開始が認められている<sup>1, 2)</sup>。さらに、近年、降圧薬4種類（Ca拮抗薬、ARB、サイアザイド系利尿薬、β遮断薬）の4分の1用量の配合剤での治療開始が常用量ARB単剤からの開始よりも降圧効果に優れ<sup>3)</sup>、4分の1用量3種類配合剤（Ca拮抗薬、ARB、サイアザイド系利尿薬）からの治療開始が常用量Ca拮抗薬単剤からの開始と比較して達成血圧値のみならず主要心血管病発症リスクも安全に低下させることが報告されている<sup>4)</sup>。JSH2025においても、高リスクI度高血圧およびII・Ⅲ度高血圧に対しては、2剤併用の降圧薬治療STEP 2からの治療開始も推奨されているが（図8-1）、降圧目標との差が小さい場合や、降圧速度への忍容性や合併症などに懸念がある場合には、有用性と安全性の観点より低用量（たとえば、Ca拮抗薬半量 + ARB半量など）からの併用開始は選択枝のひとつと考えられる。わが国では、降圧薬配合剤を最初の1剤目として投与することは保険適用上認められていない。今後、議論すべき重要な課題と言えよう。

- 1) Whelton PK, et al.: Hypertension. 2018; 71: 1269-1324
- 2) Mancia G, et al.: J Hypertens. 2023; 41: 1874-2071
- 3) Chow CK, et al.: Lancet. 2021; 398: 1043-1052
- 4) Ojji DB, et al.: JAMA. 2024; 332: 1070-1079

\*1 75歳以上の高齢者や腎機能低下例（CKDステージ4以上、eGFR 30mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満）では一般的に通常用量の半量の単剤から開始する。\*2 ARNIとACE阻害薬は併用しない。ACE阻害薬からARNIへの切り替え時には36時間以上の休薬期間をおく。添付文書上、原則として1剤目として投与しない。\*3 eGFR 30mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満ではループ利尿薬。\*4 ナトリウム排泄作用を有するARNI、MR拮抗薬も可。\*5 「第11章コントロール不良の高血圧」参照。

# 血圧低下の効果

収縮期血圧10mmHgの低下は・・・

主要心血管イベント	20%
脳卒中	30-40%
冠動脈疾患	20%
心不全	40%
全死亡	10-15%



*Ettehad D, et al: Lancet 387:957-967, 2016*

# 病態を考えた薬剤選択

塩

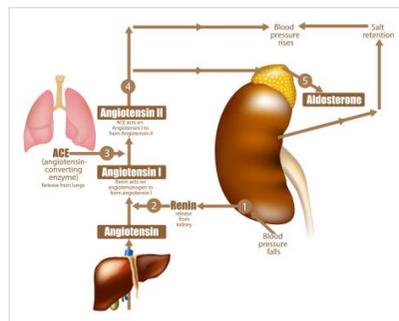


サイアザイド

MR-blocker

ARNI

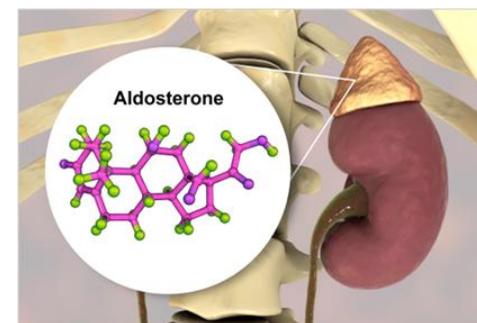
RAS系



ACEi/ARB

ARNI

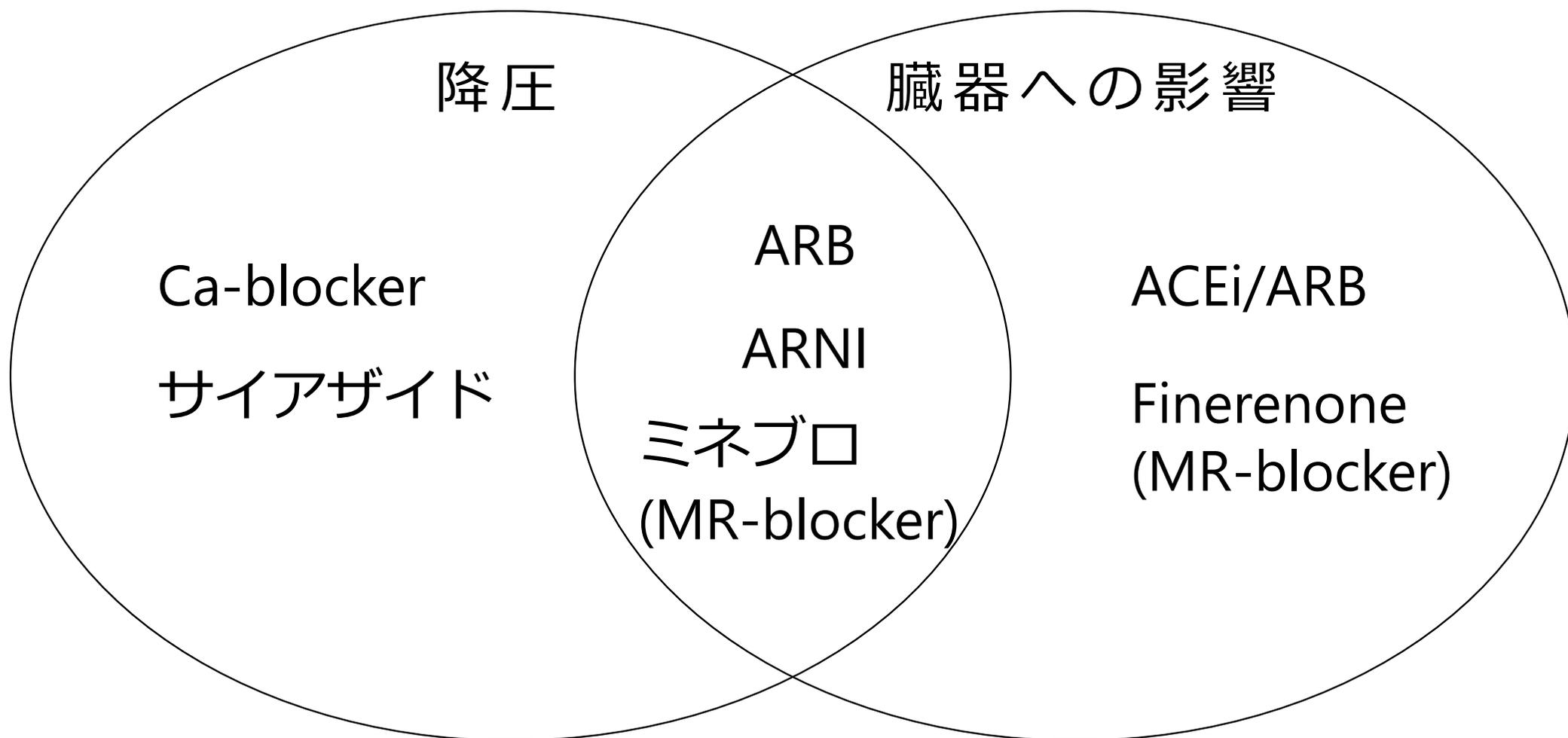
MR-  
Aldosterone



MR-blocker

推定食塩摂取量, レニン活性(PRA), 血漿アルドステロン値は重要

# 降圧と臓器への影響



## ■ 本日の内容

糖尿病総論

高血圧総論

印象的な症例

まとめ

## ■ 本日の内容

糖尿病総論

高血圧総論

印象的な症例

まとめ

## 症例：52歳，女性

【主 訴】 体重減少

【現病歴】 数か月前から体重減少(-5kg)があり，血液検査で随時血糖244mg/dL，HbA1c 12.7%を指摘，当科紹介された。2か月間，外来でインスリンを導入するも血糖値の改善に乏しく，入院した。

【既往歴】 44歳 原発性胆汁性胆管炎 【家族歴】 糖尿病・内分泌疾患の家族歴なし

【嗜好歴】 飲酒なし・喫煙なし 【アレルギー】 なし

【服薬】 ウルソデオキシコール酸，インスリンアスパルト

【身体所見】 身長 155cm，体重 42.7kg，BMI 17.7kg/m<sup>2</sup>，体温 36.3℃，  
血圧 112/48mmHg，脈拍 60回/分・整，難聴，網膜色素変性による視力障害あり，  
頸部・腋窩・鼠径に多数リンパ節腫大あり，爪，関節等に所見なし，  
胸腹部異常所見なし，下腿浮腫なし

## 入院時一般検査

### 1. 尿検査

糖	(4+)
蛋白	(1+)
ケトン体	(+/-)

### 2. 末梢血

Hb	11.2 g/dL
MCV	95.1 fL
WBC	2,300 / $\mu$ L
Neut	34.0 %
Lympho	59 %
Plt	$11.8 \times 10^4$ / $\mu$ L

### 3. 血液生化学

T-bil	0.5 mg/dL	Na	137 mEq/L
AST	17 U/L	K	4.9 mEq/L
ALT	12 U/L	Cl	105 mEq/L
ALP	73 U/L	cCa	8.9 mg/dL
$\gamma$ -GTP	11 U/L	P	2.8 mg/dL
LDH	137 U/L	TG	169 mg/dL
CK	30 U/L	LDL-C	97 mg/dL
Alb	3.7 g/dL	HDL-C	46 mg/dL
UA	1.6 mg/dL	PG	341 mg/dL
BUN	9 mg/dL	HbA1c	12.7 %
Cr	0.69 mg/dL	CRP	0.07 mg/dL

# 免疫・糖尿病・内分泌関連検査

## 1. 免疫関連検査

IgG	2048 mg/dL
IgA	251.0 mg/dL
IgM	89 mg/dL
C3	30.0 mg/dL
C4	6.7 mg/dL
CH50	12.0 U/mL
ANA	>1280 倍
speckled	>1280 倍
NuMA like	>640 倍
anti-SSA	352 U/mL
anti-SSB	>1000 U/mL
anti-ds-DNA	<10 U/mL
anti-SM	12.3 U/mL
anti-SCI-70	<1.0 U/mL
anti-U1-RNP	385
anti-ARS	6.1
AMA	<1.5

## 2. 糖尿病関連検査

PG	279 mg/dL
HbA1c	12.7 %
CPR	6.59 ng/mL
anti-GAD	<5.0 U/mL
anti-insulin	<0.4 U/mL
leptin	2.3 ng/mL
u-CPR	138 µg/day
u-Alb	20.1 mg/day

## 3. 内分泌関連検査

ACTH	19.7 pg/mL
cortisol	12.1 µg/dL
DHEA-S	530 ng/mL
TSH	3.14 µIU/mL
ft4	1.14 ng/dL
GH	2.07 ng/mL
IGF-1	23 ng/mL
LH	18.8 mIU/mL
FSH	20.2 mIU/mL
free-testosterone	0.3 pg/mL

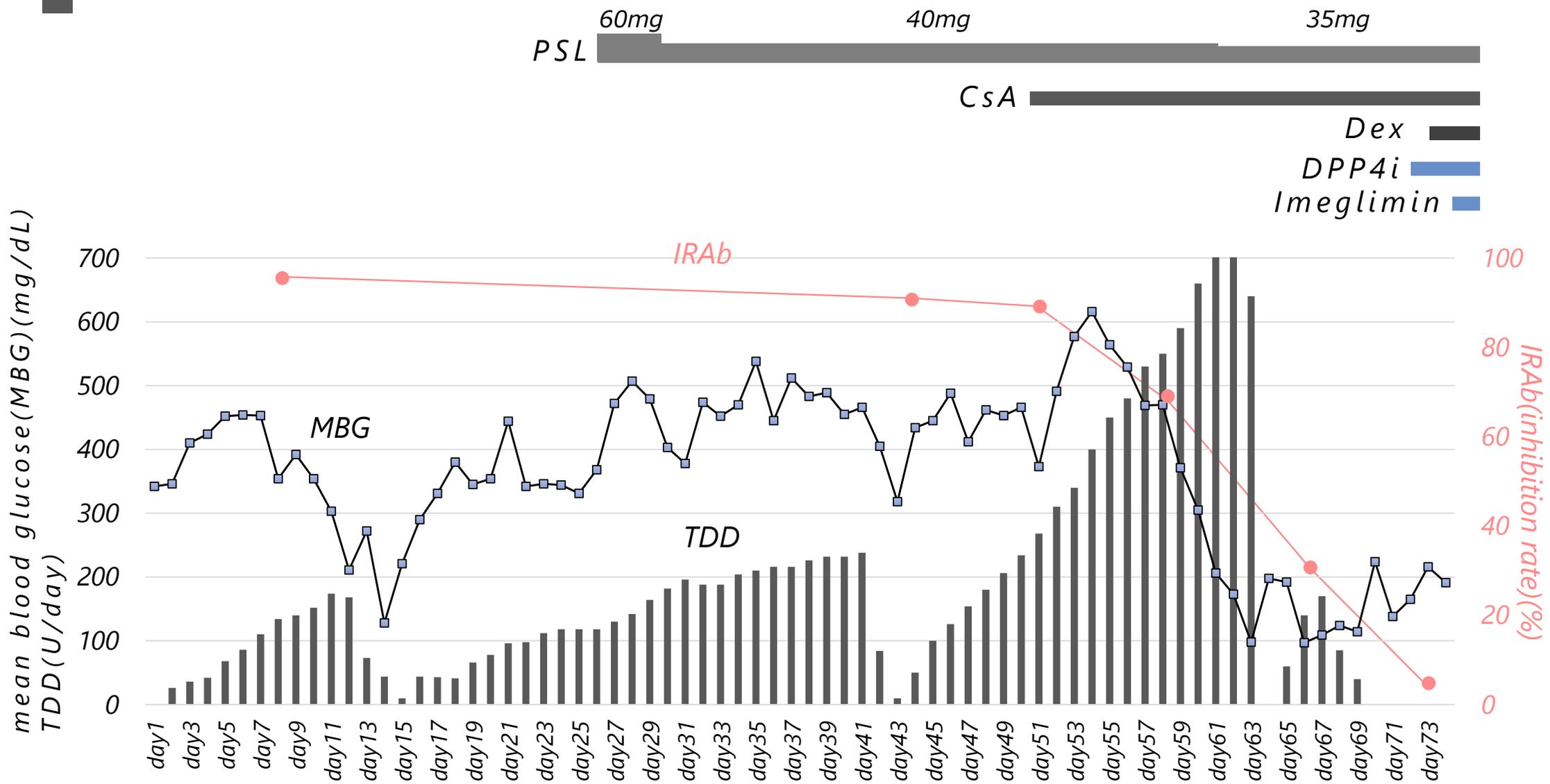
1. 活発な自己免疫応答を伴う状態

2. 著明なインスリン抵抗性

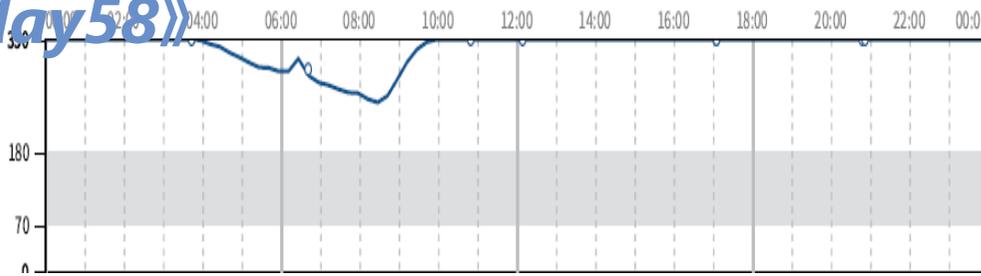
3. インスリン受容体抗体(IRAb) 阻害率 95.5%(カットオフ24%)

インスリン受容体異常症B型(TBIRS)と診断

# 臨床経過(入院期間)

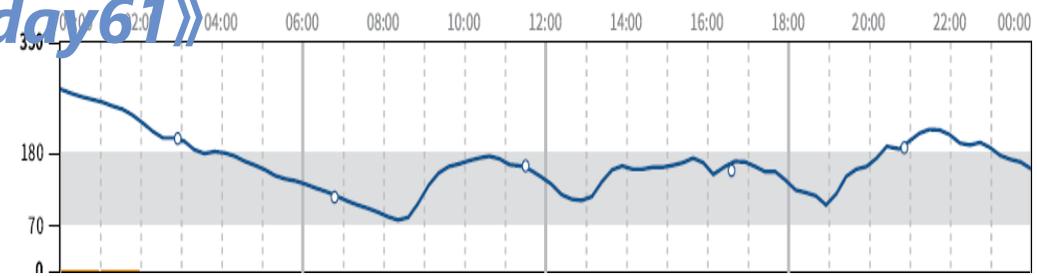


《day58》



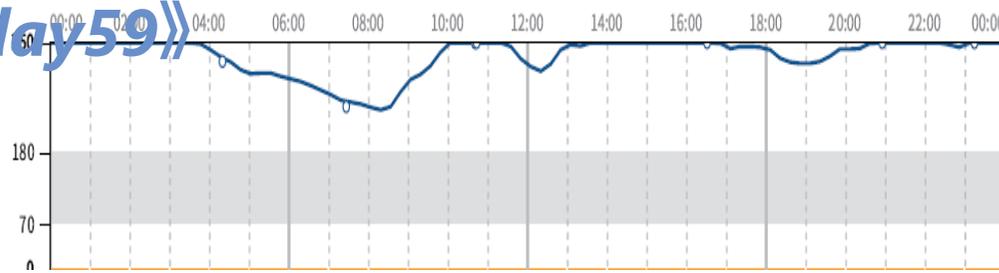
**Aspart 160**  
**Degludec 160**

《day61》



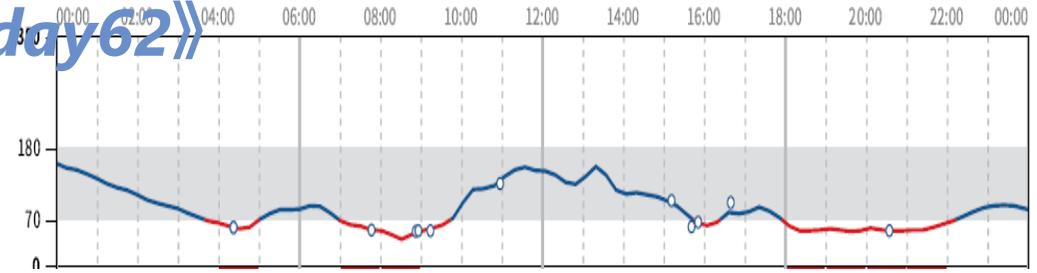
**Aspart 200**  
**Degludec 210**

《day59》



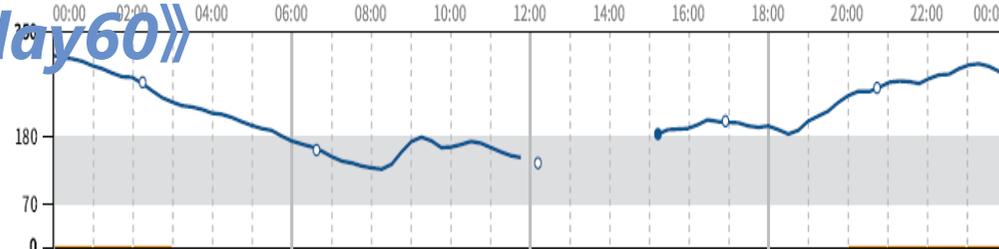
**Aspart 160**  
**Degludec 180**

《day62》



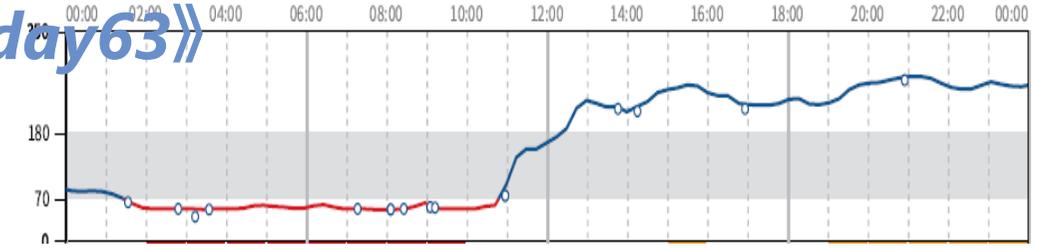
**Aspart 200**  
**Degludec 220**

《day60》



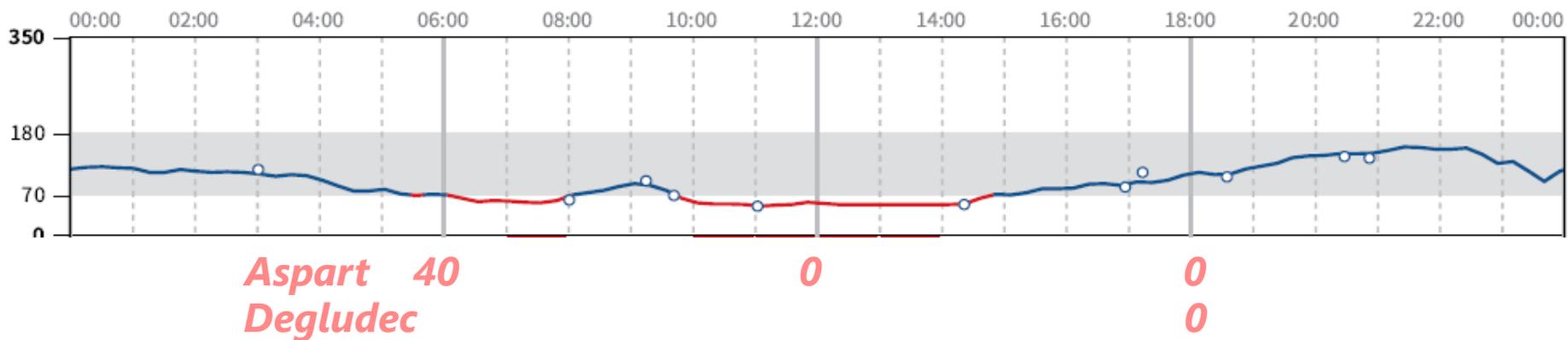
**Aspart 180**  
**Degludec 200**

《day63》

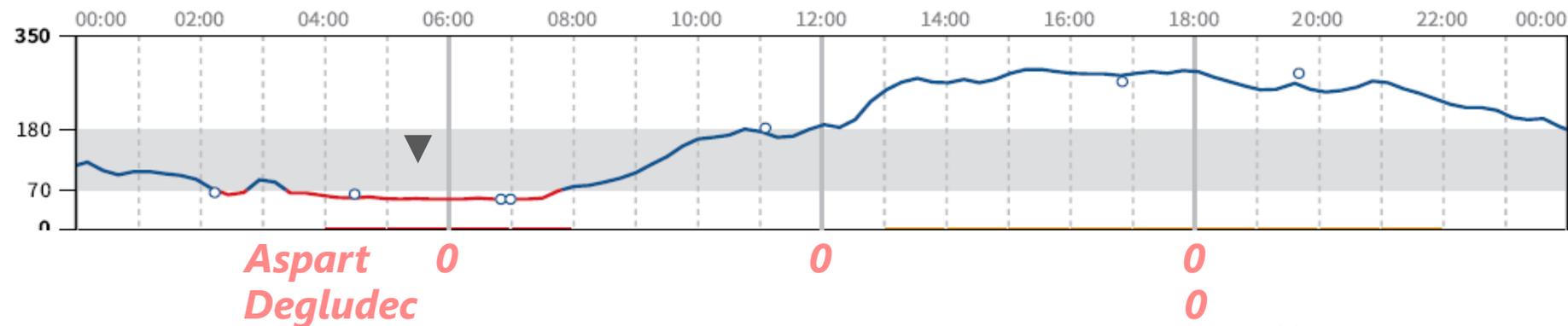


**Aspart 180**  
**Degludec 100**

《day69》

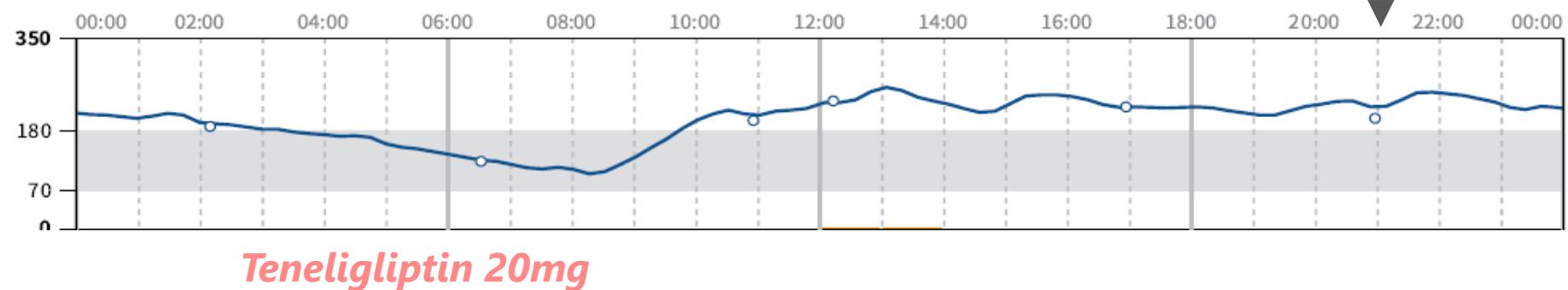


《day70》



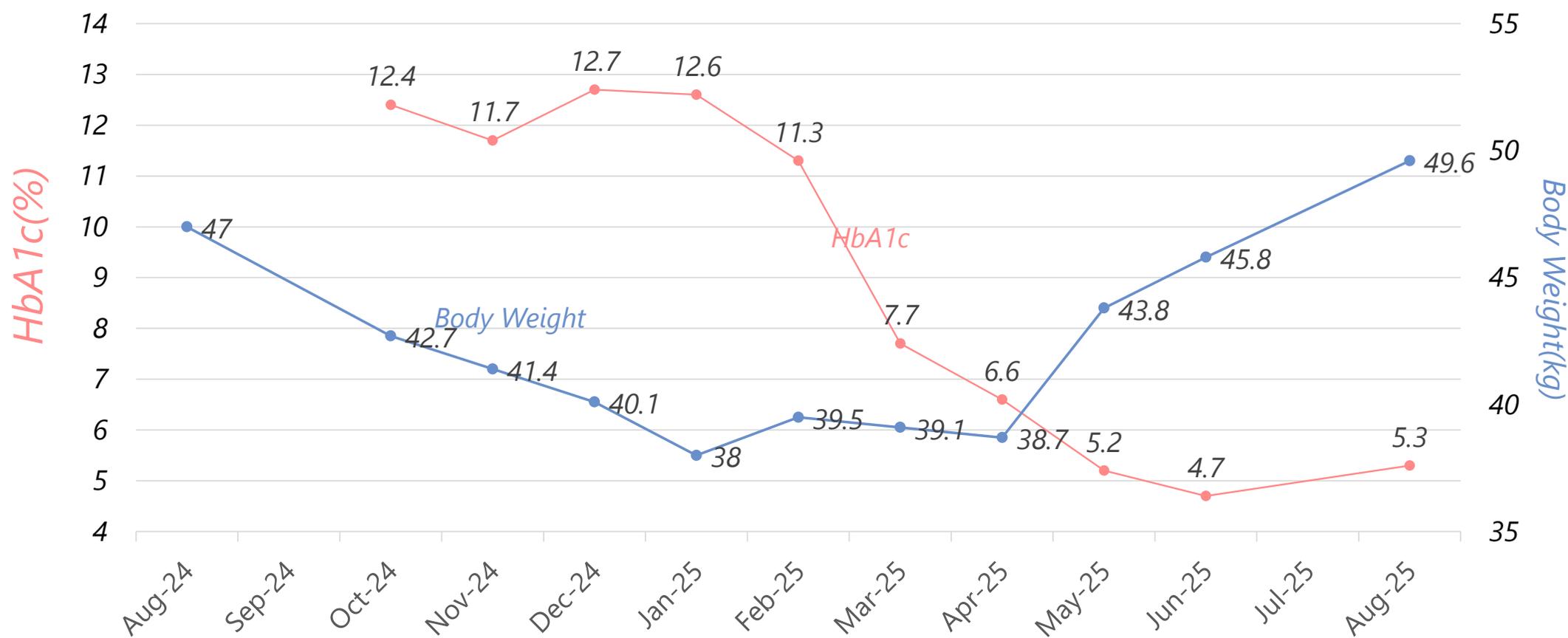
眠前Dex0.5mg

《day73》



# 臨床経過(初診から1年)

IRAb阻害率 (%)	95.5	34.7	4.8	3.9	2.9
ANA(×倍)	640	≥1280			160
anti-SSB (U/mL)		≥1000			130
anti-U1-RNP	385				39.8



# B型インスリン受容体異常症 (TBIRS; type B insulin resistance syndrome)

## 1. 頻度と疫学

日本での新規発症は年間22例  
女性が約8割, 平均年齢は44歳  
人種はアフリカ系アメリカ人42%,  
アジア人16.8%, 白人9.2%

## 2. 臨床的特徴

インスリンに反応しない高血糖(45%)  
最大投与量は57,600単位/日  
中央値は1,747単位/日  
42%の症例で低血糖を来す  
低血糖のみの症例は21%  
黒色表皮腫50-60%だが日本では少ない  
著明な高インスリン血症

## 3. 合併疾患

自己免疫疾患(52%): SLE40%, MCTD32%  
感染症(6.1%): *H.pylori*, HIV, HTLV-1  
悪性腫瘍(1.7%): Lymphoma, MM

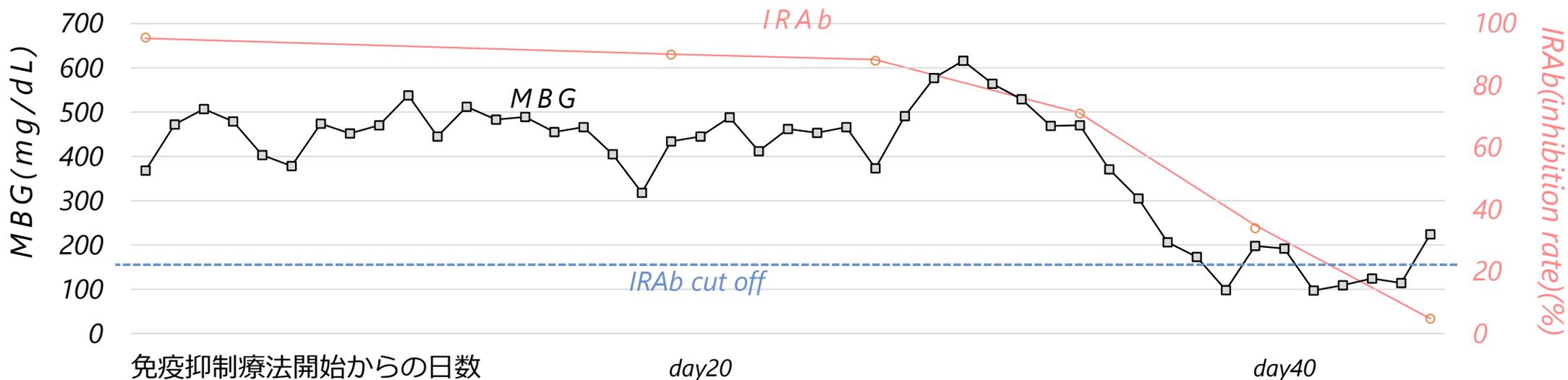
## 4. 治療

NIHのプロトコールでは, リツキシマブ,  
ステロイドパルス, シクロホスファミドに  
よる緩解導入療法の寛解率は86%と報告.  
その他, 血漿交換やIVIG, 単剤免疫抑制療法.

## 5. 予後

寛解までの期間は中央値4カ月(0.25~52カ月)  
寛解率: 単剤41%, NIHプロトコール86%  
死亡率: 15%(そのうち25%は重症低血糖)  
再発率: 13%

# 本例の考察 - 1 (約40日の寛解について)



一般的な自己免疫性疾患の治療ターゲット

- 1 サイトカイン・補体活性・食細胞活性
- 2 抗体産生・クリアランス
- 3 組織の回復・置換・リモデリング

インスリン受容体抗体は主にIgG, その遮断は閾値現象であることが知られている。

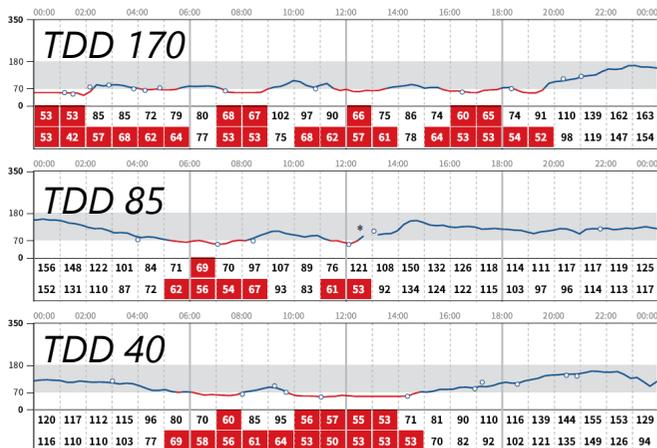
本例の寛解までの期間(約40日)は, IgGの半減期×2に近い数字であり, そのタイミングで抗体濃度が臨床的閾値を切ったことが示唆される。

また, 本例においてはステロイド(+CsA)が抗体産生の抑制に十分効果的であった。

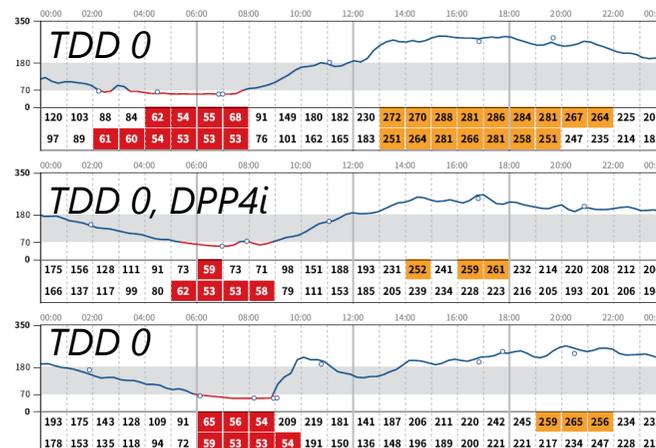
# 本例の考察 - 2 (IRAbの2相性について)

複数の論文で, IRAbは低力価で刺激型, 高力価で阻害型の2相性の表現型を呈することが報告されている<sup>1)2)</sup>.

IRAb阻害率34%

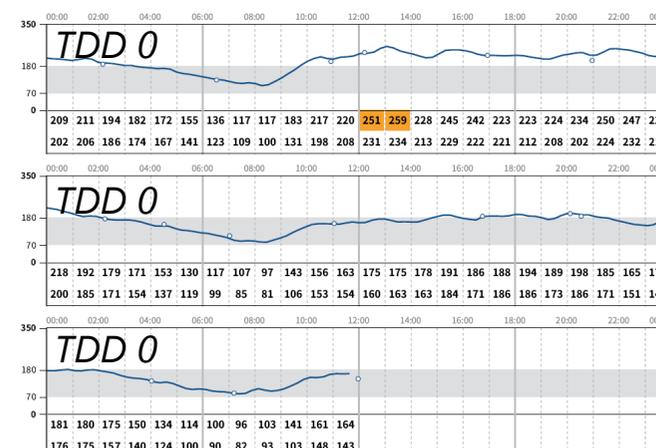


PSL 35mg



PSL 35mg

IRAb阻害率4.8%



PSL 35mg + Dex 0.5mg

本例においては, IRAb産生の低下で観察されたのは, 糖代謝の改善のみと結論した。一方で, isCGMの使用は, 重症低血糖の回避に有用であった。

1) Chon M et al, Diabetes Metab J. 2011;35:80-85  
 2) Martins LM et al, Arch Endocrinol Metab. 2020;64(4):337-48

## まとめ

- 活発な自己免疫応答と著明なインスリン抵抗性がリンクしており, インスリン受容体異常症を想起, 診断と治療に速やかに移ることが出来た.
- ステロイドを中心とした免疫抑制療法は, 本例には効果的であり, IRAbの臨床的閾値を下回った段階で, 糖代謝が劇的に改善し, 約40日で寛解した.
- 阻害型抗体の減少とインスリン受容体の代謝回復によりインスリン抵抗性が改善する過程をisCGMで可視化出来たことは, 病態理解や安全な治療に繋がったと考えられる.

糖尿病学会中国四国地方会第63回総会（2025年10月31日，愛媛県県民文化会館）

# B型インスリン受容体異常症に対する ステロイド治療が奏効し早期寛解を得た1例

答島 悠貴, 杉田 知彌, 谷崎 友祐, 谷 真貴子, 和田 あゆみ, ◎近藤 剛史

徳島赤十字病院 糖尿病・内分泌内科





## ■ 本日の内容

糖尿病総論

高血圧総論

印象的な症例

まとめ

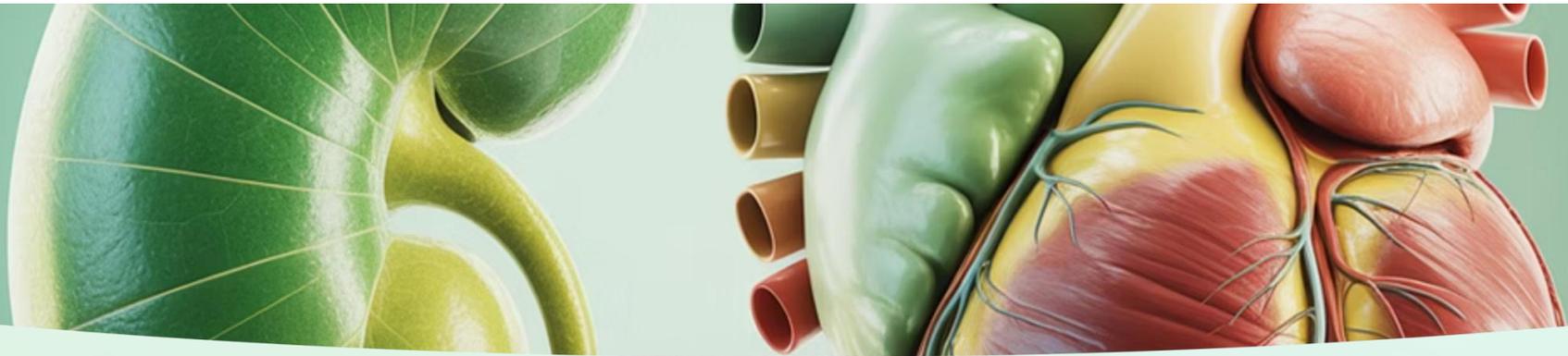
## ■ 本日の内容

糖尿病総論

高血圧総論

印象的な症例

まとめ



## 治療のゴールは数値ではなく臓器保護である

### 従来のも標

- HbA1c 7.0%未満
- 血圧 140/90mmHg未満
- LDL-C 120mg/dL未満

数値達成が第一目標

### 現在の目標

- 心血管イベント抑制
- 腎機能悪化予防
- 三大合併症進展阻止
- 重症低血糖回避

臓器保護と安全性の両立

特に高齢者・腎機能低下例では、厳格な血糖管理よりも「低血糖を起こさないこと」が予後改善に直結する。目標は患者背景に応じて個別化すべきである。

# この10年で変わった糖尿病診療



## SU薬の適正使用

高用量・漫然投与からの脱却  
グリメピリド0.5~1mg/日など少量での開始・維持が原則



## 臓器保護薬の登場

SGLT2阻害薬・GLP-1受容体作動薬は心腎保護効果が確立  
週1回製剤・経口GLP-1も選択肢に



## CGM・インスリン改良

isCGM保険適用拡大, 持効型・超速効型インスリンの進化により  
低血糖リスクが大幅に低下.

徳島県内でも重症低血糖による救急搬送は明らかに減少している。  
一方で、肥満型・インスリン分泌不全型・既存臓器障害など患者クラスターの多様化に対応した**個別化治療**が必須となった。





# この10年で変わった高血圧診療

1

## JSH2025の新基準

原則**130/80mmHg未満**を目標に設定  
「より低く・より早く・より安全に」が合言葉となった

2

## 生活習慣の土台

減塩(6g/日未満)と体重減少を最優先  
薬剤治療の効果を最大化する基盤である

3

## RAS阻害薬が基本

ACE阻害薬・ARBにCa拮抗薬または利尿薬を併用  
心腎保護を第一に考えた選択

4

## 臓器保護薬の積極使用

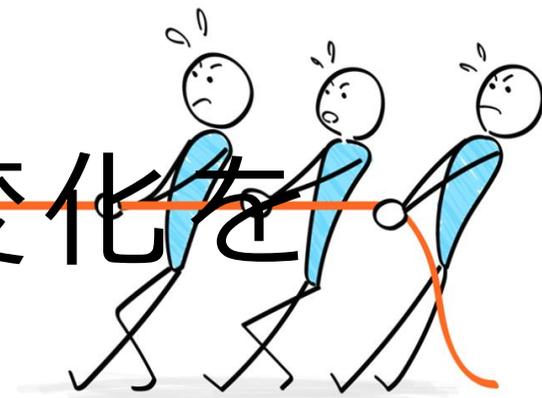
心不全・CKD・糖尿病合併例ではMR拮抗薬(エサキセレノン等),  
ARNIなどを早期から導入する

*Clinical Inertia*を如何に打破するか

減量指導

糖尿病

***Clinical Inertia*** 可動範囲も狭い ~~いい変化を~~



高血圧症

脂質異常症

# Thank you



ご清聴ありがとうございました

徳島赤十字病院 糖尿病内分泌内科

専攻医

杉田 知彌（内科専攻医）

スタッフ

答島 悠貴

谷 真貴子

和田 あゆみ

近藤 剛史