

2型糖尿病患者におけるピタバスタチンの影響

Effects of Pitavastatin on lipid and HbA_{1c} level in patients with type 2 diabetes.小林 厚志
Atsushi Kobayashi山北 圭介
Keisuke Yamakita玉木 陽穂
Yousui Tamaki浅井 眞人
Mahito Asai斉藤 裕樹
Hiroki Saitou

Key Words : Pitavastatin, Hypercholesterolemia, Type 2 diabetes

はじめに

糖尿病患者において動脈硬化性疾患は生命予後を決定する重要な因子であることが近年のJ-LIT (Japan Lipid InterVention Trial) やJ-LAP (Japan Lipid Assessment Program) などの疫学調査, 臨床試験の結果より明らかになっている¹⁾³⁾。糖尿病はそれ自体が動脈硬化性疾患の危険因子のため糖尿病患者ではより厳格な動脈硬化に対する管理が必要とされる。その管理において脂質管理, 特に低比重リポ蛋白コレステロール(LDL-C)の管理は非常に重要である。現在脂質管理に対する治療薬としてHMG-CoA還元酵素阻害剤(以下, スタチン製剤)が広く用いられている。しかしスタチン製剤の糖代謝に与える影響は報告によりまちまちであり一定した見解はない⁴⁾⁷⁾。

そこで当院外来に通院中の2型糖尿病患者におけるピタバスタチンの脂質代謝, 糖代謝に与える影響について検討した。

対象・方法

平成18年8月~9月の期間に当科よりピタバスタチンを処方された患者のうち糖尿病を合併している患者を対象とし, 脂質代謝, 糖代謝に与える影響を調査した。対象患者はスタチン製剤の前投与がなく, スタチン製剤投与前後で糖尿病治療の変更は行っていない症例に限定した。脂質代謝については総コレステロール(TC), LDL-C, 高比重リポ蛋白コレステロール(HDL-C), 糖代謝についてはHbA_{1c}の測定を行った。

さらにHbA_{1c}については上昇群と低下群にわけて患者背景を比較, 検討した。

結果は平均値±標準偏差で表した。統計解析は投与前後の比較については, 対応のあるt検定を用いた。群間の比較については, 対応のないt検定, Fisherの直接確率検定を用いた。

結果

1 患者背景

対象となった2型糖尿病患者の背景を表1に示した。症例14例, 男性9例, 女性5例, 年齢は63.1±10.5歳, 平均BMIは26.7±4.9, 平均罹病期間は7.7±7.0年であった。合併症として高血圧8例, 脳梗塞2例, 冠動脈疾患1例を認めた。動脈硬化性疾患診療ガイドライン2002年版での患者カテゴリーはB3が10例, B4が3例, Cが1例であった。ピタバスタチンの投与量は1mg/日が11例, 2mg/日が3例であった。

投与患者に研究期間中に有害事象は認めなかった。

2 脂質代謝 (TC, LDL-C, HDL-C) 図1

脂質代謝の結果は, TCは投与前258.0±12.4mg/dLから183.0±23.1mg/dL(変化率29.0%)へ有意に低下した。LDL-Cも投与前180.7±9.2mg/dLから99.8±29.7mg/dL(変化率44.8%)へ有意に低下した。HDL-Cは投与前53.6±11.3mg/dLから56.1±10.1mg/dL(変化率4.6%)で軽度増加を認めるが有意な差は認めなかった。

2 糖代謝 (HbA_{1c}) 図2

糖代謝の結果は, HbA_{1c}は投与前6.59±0.63%から6.75±0.79%と上昇傾向を認めたが有意な差は認めなかった。

3 HbA_{1c}上昇群と低下群の検討

表2, 表3に両群の比較を示した。年齢, 性別, 患者カテゴリー, 罹病期間, BMI, 脂質プロファイルいずれにも有意差は認めなかった。治療薬剤も両群で有意な差は認めなかった。

考 察

動脈硬化性疾患診療ガイドライン2002版では主要冠危険因子として加齢(男性 ≥ 45 歳, 女性 ≥ 55 歳), 高血圧, 糖尿病(耐糖能異常を含む), 喫煙, 冠動脈疾患の家族歴, 低HDL-C血症があげられている。この中でも糖尿病は単独でカテゴリーB3に分類される。そのため厳格な脂質コントロールが求められる。ピタバスタチンはTCで変化率29.0%, LDL-Cで変化率44.8%と強い低下作用を認めた。これによりT-Cの管理目標値到達率は70%, LDL-Cの管理目標値到達率は75%と高い目標値到達がみられた。この目標到達率は, 他のスタチン製剤のこれまでの報告³⁾⁸⁾⁹⁾と比較しても良好な結果であった。現在の薬剤投与量が1mg/日の患者が半数以上のため投与量を増加することによりさらに高い目標到達が期待された。HDL-Cについては有意な差は認めなかったが軽度増加を認めた。

これは治療上有益である。しかし一部では低下する症例もあり40 mg/dL以下まで低下した症例が1例みられ使用の際は注意が必要と考えられた。

HbA_{1c}は投与前 $6.59 \pm 0.63\%$ から $6.75 \pm 0.79\%$ と上昇傾向を認めたが有意な差は認めなかった。これまでの他の報告⁶⁾⁷⁾でも同様に有意な変化は認めず糖尿病コントロールには影響は少ないと考えられた。

HbA_{1c}上昇群とHbA_{1c}低下群の比較では両者に有意な差は認めなかった。しかし傾向として女性でHbA_{1c}上昇する例が多くみられた。原因としては今回の症例数が少なく両群間の背景にばらつきがある点が一番に考えられた。しかし糖代謝, 脂質代謝に性差があることが臨床上的様々な結果, 経験からわかっている。糖尿病治療薬であるピオグリタゾンには効果に性差がみられ, その性差の原因として白色脂肪組織の分化が関与しているという報告がある¹⁰⁾。今回認めたピタバスタチンの性差もこのような原因が関与している可能性も考えられた。このような薬効の違いがみられる原因が今後解明してくれば, 患者個々にあわせたテーラーメイドな治療が行える可能性が考えられた。

表1 対象となった2型糖尿病患者の背景

症 例 数	14例		
性 別	男性 9例	女性 5例	
年 齢	63.1 \pm 10.5		(49-81)
BMI (kg/m ²)	26.7 \pm 4.9		
罹病期間 (年)	7.7 \pm 7.0		(2-26)
ピタバスタチン投与量 (mg/日)	1mg	11例	(78.6%)
	2mg	3例	(21.4%)
合 併 症	高血圧	8例	(57.1%)
	脳梗塞	2例	(14.3%)
	冠動脈疾患	1例	(7.1%)
患者カテゴリー	B3	10例	(71.4%)
	B4	3例	(21.4%)
	C	1例	(7.1%)

表2 HbA_{1c}上昇群とHbA_{1c}低下群の群間比較

	HbA _{1c} 上昇群	HbA _{1c} 低下群	群間比較
HbA _{1c} 変化	+0.63±0.48	-0.31±0.13	p<0.01
性別 (男/女)	3例 / 4例	6例 / 1例	n.s.
年齢	60.9±11.5	65.4±9.6	n.s.
BMI (kg/m ²)	27.3±3.8	26.1±5.4	n.s.
罹病期間 (年)	7.0±6.2	8.4±8.2	n.s.
患者カテゴリー	(B3/B4/C) 4/2/1	(B3/B4/C) 6/1/0	n.s.
TC 変化率 (%)	-25.9%	-32.4%	n.s.
LDL-C変化率 (%)	-18.5%	-53.0%	n.s.
HDL-C変化率 (%)	+7.3%	+1.4%	n.s.
合併症			
高血圧	3例	5例	n.s.
脳梗塞	1例	1例	n.s.
冠動脈疾患	1例	0例	n.s.

n.s. : not significant

表3 HbA_{1c} 上昇群とHbA_{1c} 低下群の治療剤の比較

	糖尿病治療薬	その他の治療薬
上昇群1	グリメピリド, メトホルミン エバレルスタット, ボグリボース	ニフェジピン, バルサルタン ベザフィブラート
上昇群2	グリメピリド, メトホルミン	ニカルジピン, エラナプリル
上昇群3	中間型インスリン	ベンズプロマン
上昇群4	中間型インスリン	
上昇群5	ミチグリニドカルシウム水和物	
上昇群6	食事, 運動療法	アスピリン, アムロジピン, バルサルタン
上昇群7	グリメピリド, ボグリボース	
低下群1	グリメピリド, ピオグリタゾン	アムロジピン, カンデサルタン
低下群2	グリメピリド	ジルニジピン, カンデサルタン
低下群3	グリメピリド	
低下群4	グリメピリド, ボグリボース	アムロジピン, イコサペント酸エチル
低下群5	グリメピリド, ボグリボース	
低下群6	中間型インスリン エバレルスタット	フロセミド, ニフェジピン バルサルタン, アロプリノール
低下群7	ナテグリド, ボグリボース	アムロジピン, カンデサルタン

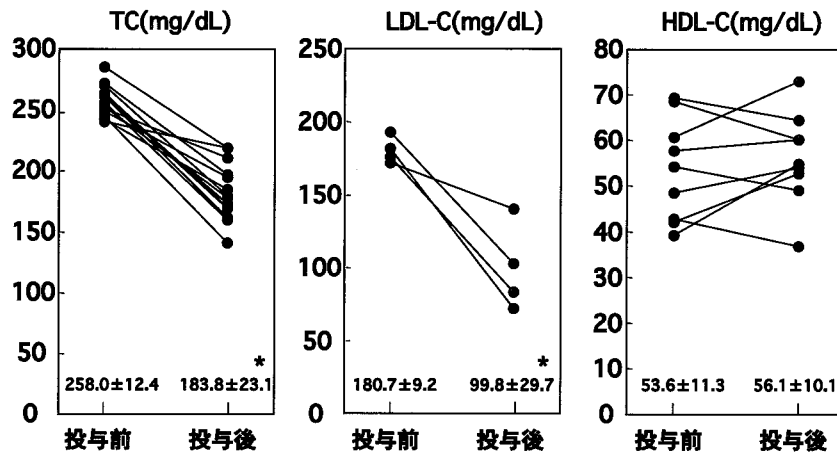


図1 投与前後の脂質の変化
 平均値 ± 標準偏差、*: p<0.01 v.s. 前値

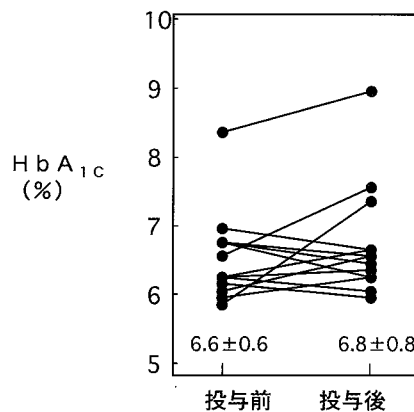


図2 投与前後のHbA_{1c} (%) の変化
 平均値 ± 標準偏差

終わりに

ピタバスタチンは強力なLDL-C低下作用をもち、糖代謝に対しても悪影響を及ぼしにくい薬剤と考えられた。厳格な脂質管理を必要とする糖尿病患者にピタバスタチンは有用であると考えられた。

参考文献

- 1) Mabuchi H, Kita T, Matsuzaki M et al: Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease: secondary prevention cohort study of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT). *Circ J.* 66:1096-100,2002
- 2) Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H et al: Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia. *Circ J.* 66:1087-95,2002
- 3) Teramoto T, Kashiwagi A, Mabuchi H et al: Status of lipid-lowering therapy prescribed based on recommendations in the 2002 report of the Japan Atherosclerosis Society Guideline for Diagnosis and Treatment of Hyperlipidemia in Japanese Adults: A study of the Japan Lipid Assessment Program (J-LAP). *Current Therapeutic Research* 66:80-95,2005
- 4) 田中明, 山田信博, 齋藤康ほか: 高脂血症治療薬CI-981(Atorvastatin)の糖代謝に及ぼす影響の検討. *新薬と臨床.* 47:1230-1248,1998
- 5) Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I et al: Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control. *Diabetologia.* 49:1881-1892,2006
- 6) Kawai T, Tokui M, Funae O et al: Efficacy of pitavastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, on lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 28:2980-2981,2005
- 7) 中山幹浩: 2型糖尿病を合併した高コレステロール血症患者におけるピタバスタチンの脂質・糖代謝に及ぼす影響. *Therapeutic Research* 27:1195-1220,2006
- 8) 清野弘明, 山口日吉, 木村美奈子ほか: 糖尿病合併高脂血症のスタチン系薬物治療の評価. *Prog. Med.* 23:727-735,2003
- 9) 吉田茂: クレストール錠使用成績調査における安全性と有効性 中間報告. *Prog. Med.* 26:2229-2248,2003
- 10) Fujita Y, Yamada Y, Kusama M et al: Sex differences in the pharmacokinetics of pioglitazone in rats. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 136:85-94,2003