

特集 最近の糖尿病薬物治療の進歩 — 糖尿病治療の目指すもの —

糖尿病における脂質異常症の診断と治療

昭和大学横浜市北部病院内科

荏原 徹

1. 糖尿病患者に脂質異常症が合併すると動脈硬化性疾患きたしやすいため積極的に治療する。
2. 高 LDL コレステロール血症には、スタチンを第一選択薬として用いる。
3. 現在の糖尿病に合併した脂質異常症治療目標は、LDL-C < 120 mg/dl, TG < 150 mg/dl, HDL-C > 40 mg/dl.
4. 冠動脈疾患のある糖尿病患者では LDL-C < 100 mg/dl に下げる。
5. 高中性脂肪血症には、フィブラート薬を用いるがスタチンとの併用は腎障害に注意を要する。

糖尿病に合併した脂質異常症は冠動脈疾患の重要な危険因子

糖尿病では心血管イベントの発症が非糖尿病患者に比べて2~4倍であり、しかも冠動脈疾患の予後が悪い。欧米では、糖尿病患者の心筋梗塞発症頻度は、非糖尿病患者の心筋梗塞既往例の再発頻度と同程度まで高いことから、糖尿病は「心筋梗塞既往」に相当するハイリスク群 (MI equivalent) として取り扱われている¹⁾。しかし日本では、糖尿病は心筋梗塞の発症率は増加しているものの欧米より低いことから、糖尿病は主要な冠動脈危険因子を3つ以上持つ群と同類に分類されている (MI equivalent までは重み付けられはていない)²⁻⁴⁾。

脂質異常症は、糖尿病患者の心血管イベント発症の重要な危険因子である。糖尿病患者の脂質異常の特徴は、高トリグリセリド (TG) 血症と低 HDL コレステロール (HDL-C) 血症である。この脂質異常は、インスリンの作用の絶対的ないし相対的な不足によってリポタンパクリパーゼなどによる脂質代謝経路が障害されるためと考えられている。また、LDL コレステロール (LDL-C) の血中濃度は非糖尿病患者と同程度であるが、酸化を受けやすい

small dense LDL 濃度が高くなりやすく、これが心血管イベントのリスクを高めると考えられている。

糖尿病患者において心血管系イベントを予防するために合併した脂質異常症を積極的に治療することが重要である。予防は、動脈硬化性疾患のない人を対象とする一次予防と、動脈硬化性疾患の既往のある患者を対象とする二次予防に分類される。既往のある患者では他の血管壁にも破裂しやすい不安定プラークが存在することが予想されるので、二次予防のための脂質異常症の管理目標値は一次予防より低値に設定されている。

また、高 TG 血症、特に TG > 2,000 mg/dl では急性膵炎の合併が多い。急性膵炎の予防のためには、TG < 400-500 mg/dl にコントロールすることが勧められている。

糖尿病患者のスタチン系薬剤による LDL-C 低下療法による心血管イベントの抑制

糖尿病患者でスタチン系薬剤投与し LDL-C を低下させると心血管イベントが減少することが、スタチンと偽薬を無作為に割り付けて比較した大規模臨床試験で示されている。

まず、Heart Protection Study (HPS)⁵⁾ では約 6,000 人の英国の糖尿病患者 (40 歳以上で、総コレステロール値が 135 mg/dl 以上) を含み、シンバスタチン 40 mg/日 (日本では 20 mg/日までしか承認されていない) 内服により LDL-C 値が 1.0 mmol/L (39 mg/dl) 低下すると、心血管イベントの発症率が 22% 減少すると報告されている。試験登録時に動脈閉塞性疾患を認めなかった約 3,000 人では、シンバスタチン群で心血管イベントの発症率が 33% 減少した。また、約 2,500 人の患者では LDL-C < 116 mg/dl であっても、シンバスタチン群で 27% イベントが減少した。したがって

表 1 糖尿病患者の脂質管理目標

患者 カテゴリー	LDL 以外の危険因子	LDL-C (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	TG (mg/dl)
中リスク	1～2	< 140	≥ 40	< 150
高リスク	3以上	< 120	≥ 40	< 150
2次予防群 過去に冠動脈疾患あり		< 100	≥ 40	< 150

※危険因子=年齢(男45歳以上, 女55歳以上), 高血圧, 糖尿病, 喫煙, 冠動脈疾患の家族歴, 低HDLコレステロール血症 (動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007年版)

糖尿病患者では冠動脈疾患がなくてもまた治療前値の LDL-C がいくらであってもスタチン投与による LDL-C 値のさらなる低下は, イベントの抑制効果があることが示された。

また, Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)⁶⁾ では冠動脈疾患および脳血管障害の既往がなく, 冠動脈疾患の危険因子を他に1つ以上持つ約3,000人の2型糖尿病が対象で, アトルバスタチン10mg/日の内服群では, 心血管イベントの相対リスクが37%, 脳梗塞のリスクが48%減少した。治療開始前の LDL-C 値は平均118mg/dlで, アトルバスタチン群では偽薬群より LDL-C が平均46mg/dl低下した。したがって, 糖尿病患者でもともと LDL-C 値が高くなくても, アトルバスタチン投与による LDL-C 値のさらなる低下は心血管イベント, 脳梗塞を抑制すると示された。

こうしたデータから, 糖尿病患者の心血管イベントの一次・二次予防にはスタチン系薬剤による LDL-C 低下がイベント抑制の効果があることが示されている。

糖尿病患者に対するフィブレート薬の内服による冠動脈硬化進展抑制

糖尿病患者でフィブレート薬の内服により冠動脈疾患が減少することを示唆するデータがある。

Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS) では, フェノフィブレードの治療群は TG 値が下がり HDL-C 値が上昇し, 冠動脈造影で評価した冠動脈硬化の進展が40%少なかった。また, Veterans Affairs HDL Cholesterol Intervention Trial (VA-HIT) では, 低 HDL-C 血症 (< 40 mg/dl) で心筋梗塞を持つ糖尿病患者を対象に, ギムフィプロジル (日本では発売されていない) の内服

群では, 冠動脈疾患による死亡と非致死性心筋梗塞の発症が24%減少することが示された。こうした結果から, フィブレート薬により冠動脈硬化進展の抑制が示唆されている。

さらに, 糖尿病患者を対象とした大規模なランダム化試験として Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) (n = 9,795) が報告されたが, 一次エンドポイント (非致死的心筋梗塞または冠動脈疾患死) では, プラセボ群とフェノフィブレート群で有意差がなかった。しかしながら総心血管イベント数は抑制した⁷⁾。

糖尿病の脂質管理目標値 (表1)

日本の糖尿病患者の脂質管理目標は, 2007年版の日本動脈硬化学会の予防ガイドラインでは, LDL-C < 140 mg/dl, TG < 150 mg/dl, HDL-C > 40 mg/dl である²⁾。冠動脈疾患のある糖尿病患者では, さらに LDL-C を 100 mg/dl 未満に下げることが推奨している。なお, LDL-C 値は Friedewald の式 (総コレステロール-HDL コレステロール-TG/5 [ただし TG 値が 400 mg/dl 以下の時] で計算するか直接法にて測定する。このガイドラインを参考にして, 主治医が個々の患者の治療目標や治療手段の最終判断を行う。

一方アメリカでは, HPS などの結果を基にガイドラインが2004年に改定された。アメリカ糖尿病学会 (ADA) は, LDL-C < 100 mg/dl, TG < 150 mg/dl, HDL-C > 40 mg/dl を推奨している⁸⁾。LDL-C 値は日本より 20 mg/dl 低く設定されている。アメリカ内科学会 (American College of Physicians) の臨床治療ガイドライン⁹⁾ では, 管理目標となる LDL-C 値の具体的な数字は挙げられていない。冠動脈疾患を持つ2型糖尿病には二次予防のために脂

質低下治療を行う、他の心血管病の危険因子を持つ患者には一次予防のためにスタチン薬を使用している。

アメリカの National Cholesterol Education Program のレポートでは、LDL-C < 100 mg/dl を糖尿病の管理目標としている¹⁾。LDL-C > 100 mg/dl の場合には生活習慣の是正と同時に直ちにスタチンの使用を勧めている。さらに、非常にリスクが高いと考えられる患者では LDL-C < 70 mg/dl を目標とすることが推奨された。LDL-C < 100 でもリスクが高いと考えた場合は、スタチンの使用を考えてもよいとしている。HPS のデータでは治療前値が LDL-C < 116 mg/dl では、スタチン治療はわずかなリスクの減少しかもたらしていないので、LDL-C < 100 の患者にスタチン治療を始めるか否かについては、臨床的判断に委ねられるとされ、年齢が若い・他の危険因子がない時（10年リスクが10～20%）は、LDL-C ≥ 130 mg/dl の場合からスタチンを勧めるとしている。

日本では、同じ LDL-C 値でも欧米に比べて心筋梗塞の発症頻度は 1/5 程度とされてきた。日本人の 2 型糖尿病患者の前向き調査である Japan Diabetes complications study (JDCS) の虚血性心疾患の発症率も、英国の UK Prospective Diabetes Study の 1/2～1/3 である。

高脂血症の治療

糖尿病患者に高脂血症を認めた時には、まず糖尿病以外の別の疾患によって引き起こされたものであるかを鑑別する。特に甲状腺機能低下症、ネフローゼ症候群がないかに注意し、こうした基礎疾患が見つければその治療を優先する。また、高脂血症を来たしやすい薬（ステロイドや利尿薬など）を内服していないかをチェックすることも重要である。

血糖コントロール

血糖コントロールの改善により TG 値は改善することが多い。高 TG 血症に対してはまず血糖管理を十分に行う。

食事療法と運動療法

食事療法は二段階に分けて行う。第一段階としてカロリー制限を行う。[身長 (m)]² × 22 で標準体重を計算し、それに 25～30 kcal を掛けて適正な一日の摂取カロリーを指示する。肥満であれば減量

を勧める。蛋白質では肉よりは魚や大豆を増やし、野菜や果物を増やすように指導する。

目標値に達しない場合には、第二段階として高脂血症の WHO 分類に応じた食事指導を行う。

II 型高脂血症すなわち高 LDL-C 血症では、飽和脂肪酸は肝臓の LDL 受容体活性を低下させて LDL を血液中に停滞させるので制限する。一方、多価不飽和脂肪酸は体内でのコレステロール合成を抑制するので摂取を促す。

IV 型高脂血症すなわち高 TG 血症には、禁酒と炭水化物の制限（総エネルギーの 50% 以下）をする。摂取エネルギーの過剰（特に糖質の過剰摂取とアルコールの過剰摂取）は、肝臓での脂肪酸合成を促進し、VLDL 産生が増加して高 TG 血症（高 VLDL 血症）を悪化させる。よって糖質、アルコールを制限する。

V 型患者にはさらに厳密な脂肪制限（総エネルギーの 15% 以下）を指導する。IIb 型や III 型患者には炭水化物の制限と脂肪制限の両方を行う。

運動療法

有酸素運動を一日 30 分以上、週 3 回以上を勧める。減量と運動によって TG は低下し HDL-C は上昇し、LDL-C も低下する。

以上の食事療法、運動療法等の生活習慣の改善でしばらく経過をみるが、十分な脂質値の改善が見られない場合には薬物治療を積極的に行う。ADA の勧告では、1. LDL-C を下げる、2. HDL-C を上げる、3. TG を下げる、の順で優先順位を付けている⁸⁾。

薬物療法（表 2, 3）

高 LDL-C 血症に対しては、糖尿病腎症による腎障害を認めないときにはスタチン系薬剤が第一選択薬である。

1. スタチン系薬剤（HMG-CoA 還元酵素阻害薬）

コレステロール合成の律速酵素（HMG-CoA 還元酵素）を拮抗阻害し、LDL レセプターの発現を亢進させることで、血中 LDL の肝での LDL 受容体からの取り込みを促進し、LDL-C 値を低下させる。また、スタチン系薬剤にはプラークの安定化、内皮機能の改善、血管内皮での炎症の軽減といったコレステロール低下作用とは独立した抗動脈硬化作用（pleiotropic effect）があることが示唆されている。

具体的には、スタチンを通常量から始める。通常、LDL-C 値は最近のストロングスタチン（リピトー

表 2 主にコレステロールを下げる薬

種類	一般名	商品名	1錠または1包の容量	1日の常用量	コレステロール低下作用	副作用
HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン)	プラバスタチン	メバロチン	5mg, 10mg	10～20mg	20～25%	ときに発疹、胃不快感、 肝障害、
	シンバスタチン	リポバス	5mg, 10mg, 20mg	5～20mg		まれに筋肉痛、
	フルバスタチン	ローコール	10mg, 20mg, 30mg	20～60mg	25～35%	筋脱力、横紋筋融解症
	アトルバスタチン	リビトール	5mg, 10mg	10～40mg	30～40%	
	ピタバスタチン	リバロ	1mg, 2mg	1～4mg	30～40%	
	ロスバスタチン	クレストール	2.5mg, 5mg	2.5～10mg	30～40%	
陰イオン交換樹脂	コレスチミド	コレバイン	1錠500mgまたは顆粒	3～4g	15～20%	ときに腹部膨満感、 便秘、肝障害
ビフェニル化合物	プロブコール	シンレスタール ロレルコ	1錠250mgまたは細粒	500～1000mg	15～20%	ときに胸やけ、肝障害 まれにQT延長に伴う不整脈
小腸コレステロールトラנסポーター阻害薬	エゼチミブ	ゼチーア	10mg	10mg	20～25%	ときに便秘、下痢、腹部膨満感

表 3 主に中性脂肪を下げる薬

種類	一般名	商品名	1錠または1包の容量	1日の常用量	中性脂肪低下作用	副作用
フィブレート剤	ベザフィブレート	ベザトールSR ベザリッブ	100mg, 200mg	400mg	30%	ときに腹痛、発疹、肝障害まれに筋肉痛、横紋筋
	フェノフィブレート	リビデイル	67mg, 100mg	200～300mg	30%	ときに尿酸値上昇、胆石
EPA 製剤	イコサペント酸エチル	エパデール	300mg, 600mg, 900mg	1800～2700mg	10～15%	ときに出血、胃部不快感
ニコチン酸製剤	ニセリトロール	ペリシット	150mg, 250mg	750～1500mg	20%	顔がほてる、口渇、かゆみ、血糖値上昇、尿酸値上昇

ル、リパロ、クレストール等) 投与により 25 ~ 35% 低下する。目標値まで下がらない場合には増量する。スタチンでも TG 値はある程度低下するので、LDL-C と TG の両方が高い患者ではまずスタチンを開始する。

スタチンは約 15% の患者で継続できないとされるが、偽薬の場合と差がない⁸⁾。副作用では肝障害と筋障害に注意する。しかし現在までの報告では、スタチンによる副作用の頻度は非常に少ない。例えば CARDS ではアトルバスタチンと偽薬の副作用頻度に差はなかった⁷⁾。アメリカ内科学会の臨床治療ガイドラインでは、特別の場合を除いて、スタチン内服時に肝機能や筋酵素の定期的なモニターを推奨しないとしている⁹⁾。しかし日本では、筋炎 (CK 上昇を伴う筋肉症状)、横紋筋融解症 (CK が正常の 10 倍以上に上昇し、筋症状・ミオグロブリン血症・腎機能障害を伴う)、肝障害について、筋脱力や筋痛についての問診や血液検査のフォローが勧められている³⁾。なお、スタチンの発癌性については、大規模介入試験 (4S) のフォローアップ研究で、シンバスタチン群と偽薬群に癌の発生率は差がなかった¹⁰⁾。フィブラートとの併用は横紋筋融解症筋の危険を増加させる可能性があるため、「併用注意」とされている。特に腎障害のある患者さんでは、禁忌である。

2. レジン (陰イオン交換樹脂)

胆汁酸を吸着し、コレステロールの吸収を阻害し結果的に LDL レセプターの合成を亢進させて LDL-C を低下させる。スタチンが副作用 (筋肉症状等) や腎障害のため使えない時や、スタチンのみでは効果が不十分のときに併用薬として使用する。副作用では、腹部膨満感・便秘などの消化器症状がある。また、ワーファリンやスタチンなどの薬剤の吸着が起こるので、服薬間隔をあけるよう指導する。

3. フィブラート薬

VLDL の合成分泌の抑制や末梢組織での脂質代謝の促進により、TG 値を低下させる。また、small dense LDL も低下させる。フィブラート薬は腎で代謝されるので、腎機能障害 (血清クレアチニン値 > 2 mg/dl) では禁忌であり、副作用として横紋筋融解症筋に注意する。ワーファリンの抗凝固作用が増強されるので、使用時はワーファリンを減量する。減量、禁酒、運動療法、血糖コントロールでも

TG > 400 mg/dl の場合は、フィブラート薬を考慮する。

4. ニコチン酸

脂肪細胞からの脂肪酸の動員抑制や胆汁酸の排泄抑制により、TG 値を低下させ、HDL-C 値を増加させる。副作用には、末梢血管拡張による顔のほてり (フラッシング) がある。スタチン治療で LDL-C 値が低下しても高 TG 血症が残る例には、ニコチン酸の併用を行うことを考慮する。なお、ニコチン酸はインスリン抵抗性を増加させる可能性があるが、コントロールをおいたランダム化試験の結果からは、糖尿病薬と併用することで糖尿病患者の高 TG 血症の治療に有効であるとされている。

5. エイコサペンタエン酸 (EPA)

魚油に多く含まれる ω -3 系不飽和脂肪酸は、TG 値を低下させる。また、血小板凝集抑制作用を持つ。糖尿病患者を対象にした魚油を用いた試験のメタアナリシスでは、TG 値が 30% 低下し、HbA1c には悪影響を与えないことが報告されている。

6. コレステロール吸収抑制薬 (Ezetimibe)

小腸でコレステロールはコレステロールトランスポートである NPC1L1 によって取り込まれるが、この NPC1L1 を阻害することによりコレステロールの吸収を阻害する。LDL コレステロール低下作用があり日本でも処方可能となった。現在動脈硬化に対して抑制効果があるか大規模臨床研究で検討がなされている。

7. その他の薬剤

PPAR γ 薬 (アクトス) は、血糖低下作用に加えて高 TG 血症と低 HDL-C 血症を改善作用があり、PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) 試験で心血管イベントの抑制に働いていると報告されている。さらに CETP 阻害薬、ACAT 阻害薬、PPAR δ 選択的作動薬といったこれまでとは異なる作用機序の脂質異常症治療薬の開発が行われており、今後が注目される。

文 献

- 1) Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, *et al*: Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *Circulation* 110 : 227-239, 2004.

- 2) 日本動脈硬化学会編：動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007年版。日本動脈硬化学会，東京，2007.
- 3) 日本動脈硬化学会編：動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症治療ガイド 2008年版。日本動脈硬化学会，東京，2008.
- 4) 日本糖尿病学会編：科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン。南江堂，東京，2004.
- 5) Collins R, Armitage J, Parish S, *et al*: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* **361** : 2005-2016, 2003.
- 6) Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, *et al*: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet* **364** : 685-696, 2004.
- 7) Keech A, Simes RJ, Barter P, *et al*: Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomized controlled trial. *Lancet* **366** : 1849-1861, 2005.
- 8) Haffner SM and American Diabetes Association: Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes Care* **27**(suppl 1) : S68-S71, 2004.
- 9) Snow V, Aronson MD, Hornbake ER, *et al*: Lipid control in the management of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American college of physicians. *Ann Intern Med* **140** : 644-649, 2004.
- 10) Strandberg TE, Pyörälä K, Cook TJ, *et al*: Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* **364** : 771-777, 2004.