

Vol.1.125	2017.3.13	LDL-C が低下することが、糖尿病発症リスクを上昇させるが、	DI 室長：朝倉 恵美子
平成調剤薬局医薬品安全性情報			

2 型糖尿病リスクはスタチン等 LDL-C 低下薬の種類により異なる

スタチンが一次予防、二次予防にかかわらず心血管イベント抑制効果を持つことは数々の報告から示されている。しかし、2008 年の JUPITER study の報告を筆頭に、スタチンの耐糖能悪化に関する報告が複数なされ、2011 年には 5 つの大規模無作為比較試験のメタ解析から、高用量スタチン加療は中用量加療と比べ糖尿病発症リスクを上昇させることが報告された。

これらの報告を受けて、2012 年 2 月、米国 FDA はスタチンの添付文書に耐糖能悪化リスクを追記させている。また、2014 年にはカナダ住民ベースのコホート研究から、高強度スタチンは低強度スタチンに比べ糖尿病新規発症リスクを有意に上昇させることが報告され、スタチンの種類によっても糖代謝に与える効果が異なることが示されている。さらに、スタチン使用者では摂取カロリーと脂質摂取の増加傾向がみられ、BMI 上昇を伴うことも報告されている。

しかし、これら欧米での結果は、日本の 2~4 倍の最大用量条件下での結果であり、比較的低用量で管理されていることの多い日本人脂質異常症患者にも当てはまるのか、日本人脂質異常症患者を対象にした、スタチンの耐糖能への影響を主要評価項目にした報告が、既にいくつかなされている。

まず、2 型糖尿病患者を対象に、プラバスタチン 10mg/日とアトルバスタチン 10mg/日の耐糖能への影響を後ろ向きに比較した検討では、3 カ月の介入の後、アトルバスタチンでのみ有意に HbA1c が上昇したことが報告されている。同様の結果は少数例のクロスオーバー試験においても報告されており、日本人においてもアトルバスタチンなどの高強度スタチンのほうが低強度スタチンと比べ、耐糖能を悪化させやすいことが示唆されている。

さらに、高強度スタチンの種類によっても耐糖能への影響が異なることもわが国から報告されている。ピタバスタチン 2mg/日とアトルバスタチン 10mg/日のクロスオーバー試験では、ピタバスタチンのほうが有意に HbA1c を低下させたと報告されている。

一方、境界型糖尿病を有する日本人を対象とした大規模臨床試験である J-PREDICT study では、ピタバスタチンを投与しても、糖尿病発症の増加を認めなかったことが、2013 年の米国糖尿病学会で報告されている。

私たちの検討では、糖尿病を含む耐糖能異常患者に対する初期脂質異常症治療で、脂質管理目標に到達できなかった場合、スタチンの切り替えやスタチン倍量投与を行っても通常の糖尿病診療下であれば HbA1c の悪化は認められず、スタチンによる耐糖能への影響は通常の糖尿病治療で十分カバーできることも報告している。

以上のように、日本人においてもスタチンが耐糖能に影響しうることが示されており、糖尿病発症リスクを有する患者では耐糖能に影響を及ぼしにくい低強度スタチン(プラバスタチン、シンバスタチン)や、高強度スタチンでも耐糖能に影響を及ぼしにくいピタバスタチンを選ぶこと、耐糖能をモニターすることなどの配慮が必要である。糖尿病患者においても、脂質異常症は心血管イベントの最大のリスク因子であり、十分な管理が必要である。耐糖能に影響しやすい高強度スタチン(ロスバスタチン、アトルバスタチン)を用いる場合は、糖尿病治療調整も必要となりうることも念頭に脂質管理を行うことが必要である。(日本医事新報より引用)

LDL コレステロール低下に關与する遺伝子変異は 2 型糖尿病のリスク増加と関連

LDL-C 降下薬の標的分子がどれかによって、2 型糖尿病発症リスクに差があること、エゼチミブを投与されている患者にはスタチンを上回る 2 型糖尿病リスク上昇が生じる可能性があることが JAMA 誌 10 月 4 日号に掲載された。

スタチンの標的となる HMG-CoA 還元酵素(HMGCR)をコードする遺伝子中または近傍に見つかっている遺伝子多型の一部が、LDL-C の低下をもたらし、2 型糖尿病高リスクと高 BMI に関係することが報告されている。エゼチミブについても、標的である小腸コレステロールトランスポーターNPC1L1 をコードする遺伝子中または近傍に存在する複数の多型が、LDL-C を低下させることが示されている。

NPC1L1 遺伝子の変異を有する症例は、心血管疾患のリスクが低いことが知られていたが、これまで糖尿病の発症リスクとの関連については報告がなかった。今回の研究で初めて、NPC1L1 遺伝子変異が 2 型糖尿病のリスク増加と関連していることが明らかとなった。(日経メディカル、Care ネットより抜粋引用)

「LDL-C が低下することが、糖尿病発症リスクを上昇させる、「動脈硬化抑制のために LDL-C を低下させる」ことの重要性は十分に認識しながらも、「LDL-C の低下による糖尿病発症リスクの上昇の潜在性」に注意する必要がある(「愛し野塾」2016 年 12 月 23 日より抜粋引用)