

The Lipid

別刷

（株）メディカルレビュー社

〒113-0034 東京都文京区湯島3-19-11
イトーピア湯島ビル TEL (03) 3835-3041

糖尿病における脂質代謝異常 大血管症の成因としての 脂質代謝異常の意義

福井中央クリニック 内科部長
笈田 耕治

[Summary]

糖尿病に伴う脂質代謝異常は、TG リッチリポ蛋白の増加、small dense LDL の増加、HDL の低値であるが、高LDL血症も少なくない。腎症の合併により、さらにLDL-Cは増加、HDL-Cは低下、Lp(a)は増加し、大血管症の発症・進展に寄与していると思われる。多くの介入試験から、スタチンやフィブラート系薬剤などの高脂血症治療薬により、糖尿病患者の心血管イベントを抑制できることが示されてきており、それらの成績を踏まえて、糖尿病における高脂血症の診療ガイドラインが提唱されている。糖尿病に伴う動脈硬化症の危険因子としての脂質代謝異常のコントロールには、血糖コントロールに加え、食事療法、運動療法および薬物療法による積極的な治療が重要である。

Key Words :

糖尿病 □ 動脈硬化症 □ 異脂質血症 □ 診療ガイドライン

はじめに

糖尿病に伴う心血管疾患の発症には、脂質代謝異常、高血圧、肥満、高インスリン血症などの多くの危険因子の存在があげられるが、特に脂質代謝異常は合併頻度が高く、動脈硬化症、特に心血管イベントの発症・進展の重要な因子である。これらの危険因子の集積した状態には、インスリン抵抗性が基盤となっていることが想定され、さまざまな名称がつけられてきたが、2002年NIHから内臓型肥満、高トリグリセリド(TG)血症、低HDL (high density lipoprotein)血症、高血圧、空腹時血糖の上昇をもってメタボリック症候群と呼ぶことが提唱されている。本稿では、まず糖尿病に合併する脂質代謝異常の特徴を概説し、次いで糖尿病患者を対象とした代表的な脂質代謝異常に関する大規模臨床試験を紹介し、最後にそのコントロールの指針について概説する。

糖尿病にみられる異脂質血症

2型糖尿病患者における典型的な脂質プロファイルは、高TG血症と低HDLコレステロール(HDL-C)血症であり、それに付随した形でレムナントリポ蛋白、small

dense LDLの増加を認める(表①)。2型糖尿病では、細胞レベルでのインスリン作用の異常、すなわちインスリン抵抗性が、合併する脂質代謝異常の主要な発症原因と考えられている。脂肪組織のホルモン感受性リパーゼ活性の低下により、内臓脂肪組織から遊離脂肪酸(free fatty acid; FFA)が血中に動員される。FFAやブドウ糖の肝臓への流入増加により、粒子の大きいVLDL(very low density lipoprotein)の合成が増加するとともに、リポ蛋白リパーゼ(lipoprotein lipase; LPL)活性の低下によりVLDLからLDL(low density lipoprotein)への異化過程が障害される結果、主としてVLDLが増加した高TG血症(IV型高脂血症)を呈する。LPL活性の低下は、VLDLやカイロミクロンなどのTGリッチリポ蛋白の水解を遅延させ、レムナントリポ蛋白の増加を伴う。レムナントリポ蛋白はディスク電気泳動ではmidbandとして検出される。また、カイロミクロン由来のレムナントはRLP-Cとして測定される。一方、LDL-C値は異常を示さないことが多いが、LDL粒子中のTG含量は増加しており、いわゆるsmall dense LDLの増加を認める。糖尿病や境界型で動脈硬化が進行する成因として、食後高血糖に伴う酸化ストレスの亢進と食後高脂血症(レムナント血症)の存在が想定されている。レムナントの一部はsmall dense LDLに変化する。食後の酸化ストレスの亢進が酸化変性を受けやすいsmall dense LDLの酸化を惹起し、血管壁に進入し動脈硬化を促進するというものである。このように、レムナントリポ蛋白やsmall dense LDLは動脈硬化惹起性リポ蛋白と考えられており、高TG血症が動脈硬化症と関連する大きな要因と考えられている。HDL-Cは低下していることが多く、このことも動脈硬化を促進する原因と考えられる。特に、HDL画分であるHDL₂が減少し、TG含量が増大している。そのほか、高TG血症に伴うFFAの増加が血管内皮機能を障害することや、PAI-I(plasminogen activator inhibitor-I)の増加による線溶系機能の抑制も動脈硬化を促進しているといわれている。

表① 糖尿病で認められる脂質異常症

糖代謝異常による変化
TGリッチリポ蛋白の増加
VLDL
レムナントリポ蛋白
small dense LDLの増加
HDLの低下(特にHDL ₂)
糖化LDLの増加
腎症による変化
LDL-Cの増加
HDLの低下(特にHDL ₂)
Lp(a)の増加

高血糖に伴うリポ蛋白の変化としては、糖化LDLの増加があげられる。糖尿病患者では、アポ蛋白Bのリジン残基の5%ほどが糖化されるため、LDLのLDL受容体を介した細胞内への取り込みが抑制される。さらに、糖化LDLは酸化変性を受けやすく血管壁への蓄積が生じやすくなる可能性が指摘されている。

糖尿病腎症の進展により、LDL-Cは増加、HDL-Cは低下、Lp(a)は増加し、さらに動脈硬化症を促進していると思われる。

一方、1型糖尿病(インスリン依存性)では、以前より、diabetic lipemiaと呼ばれる病態が知られているが、これは極度の高TG血症、特に高カイロミクロン血症を伴う状態である。持続したインスリン欠乏によるLPL活性の著明な低下により引き起こされ、血清TG値は1,000 mg/dL以上となり、急性膵炎の原因となる。その治療はインスリンにより一般に改善する。

糖尿病患者における脂質代謝異常のコントロールと冠動脈イベントの疫学的成績

血糖の厳格なコントロールにより、細小血管症の発症・進展は明らかに抑制されるが、大血管症の発症抑制効果は低いことがDCCTやUKPDSなどの成績から示されており、血糖コントロール以外の高脂血症や高血圧

表② スタチンによる糖尿病患者の心血管イベント抑制

試験名		糖尿病患者数	薬剤	冠動脈イベント抑制率	文献
AFCAPS/TexCAPS	一次予防試験	155	ロバスタチン	-33% (p=NS)	3
ASCOT	一次予防試験	2,532	アトルバスタチン	-16% (p=NS)	4
4 S	二次予防試験	202	シンバスタチン	-55% (p=0.002)	5
CARE	二次予防試験	586	プラバスタチン	-25% (p=0.05)	6
Prava III	二次予防試験	1,444	プラバスタチン	-26% (p=0.002)	7
HPS	一次および二次予防試験*	5,963	シンバスタチン	-27% (p<0.00001)	8

*冠動脈疾患、他の閉塞性血管疾患、糖尿病あるいは高血圧を有するハイリスク患者を対象とした

の制御の重要性が強調されている。

1. スタチンによる治療

HMG-CoA 還元酵素阻害薬(スタチン)が使用されはじめて10年以上が経過し、その間さまざまな大規模臨床試験により、心血管イベントに対する一次、二次予防効果を実証されてきた。その効果は、糖尿病患者でも同様に認められ、またコレステロールがほぼ正常レベルであっても心血管イベントが抑制されること、その効果は1年以内という比較的早期から認められること、さらには急性冠イベントから16週までの再発を抑制する急性効果が認められることなどから、スタチンのイベント抑制効果は病変の退縮効果ではなく、プラークの安定化作用に起因するものであると考えられている。スタチンは、肝細胞内のコレステロール合成を阻害し、LDL受容体活性を亢進して、主として血中のLDL-Cを低下させるが、そのほかにもHDL-Cの増加作用があり、この作用はsmall G蛋白であるRho蛋白のファルネシル化の阻害を介した核内受容体PPAR- α の活性化とアポA-Iの転写亢進によることが示されている⁹⁾。また、最近の強力なスタチンには、レムナントリポ蛋白の低下やTG低下作用も有する。スタチンにはそのほかにも多様な抗動脈硬化作用のあることが示されている⁹⁾。糖尿病患者におけるスタチンによる高脂血症治療については、表②に示すようなこれまでの大規模介入試験のサブ解析により、その有効性が示されている。2万人を対象とした超

大規模臨床試験であるHPS(Heart Protection Study)では、心血管イベントに対するビタミンEの効用を否定するとともに、シンバスタチンがいかなるLDL-C域の症例にもイベント抑制効果を示した⁹⁾。HPSは、冠動脈疾患、他の閉塞性血管疾患、糖尿病あるいは高血圧を有するハイリスク患者を対象としており、HPSの成績を引用すれば、糖尿病患者にはLDL-C値に関係なくスタチンを投与すべきこととなる。また、その後の糖尿病患者のサブ解析では、糖尿病の罹病期間、病型(1型、2型)、HbA_{1c}の程度(7%未満、7%以上)にかかわらず、心血管イベント抑制効果が認められている⁹⁾。さらに、シンバスタチンによる脳卒中の有意な発症抑制が糖尿病群(24%低下)、非糖尿病群(26%低下)でも同様に認められた。一方、フルバスタチンを用い、PCI後の患者の長期予後改善効果を検討したLIPS(Lescol Intervention Prevention Study)のサブ解析では、非糖尿病群の主要心血管イベントリスク低下が17%であったのに対し、糖尿病群では47%ものイベントリスク減少が観察されている(図①)¹⁰⁾。

2. フィブラート系薬剤による治療

フィブラート系薬剤は、PPAR- α のリガンドとして作用することが知られている。フィブラート系薬剤の血清TG低下作用は、主にTGリッチリポ蛋白の異化促進に起因する。フィブラートはTGを分解する酵素であるリポ蛋白リパーゼ(LPL)の転写を促進し、逆にLPLの作

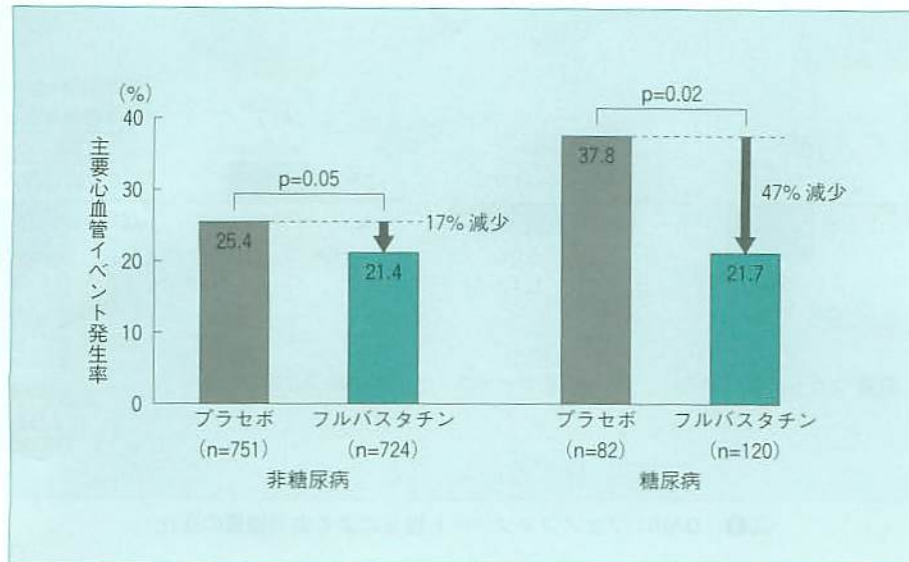


図1 LIPS: サブグループにおける主要心血管イベント発生リスク (文献10より引用)

表3 フィブラートによる糖尿病患者の心血管イベント抑制試験

試験名	試験タイプ	例数	薬剤	冠動脈イベント抑制率	文献
Helsinki Heart Study	一次予防試験	135	ゲムフィプロジル	-68% (p=NS)	11
SENDCAP	一次予防試験	164	ベザフィブラート	-15% (p=0.01)	12
DAIS	一次および二次予防試験*	418	フェノフィブラート	-23% (p=NS)* ²	13
VA-HIT	二次予防試験	627	ゲムフィプロジル	-24% (p=0.05)	14

* 試験開始前6ヵ月以内に心筋梗塞、PTCA、CABGの既往がない症例

** 冠動脈造影における平均最小血管内径(MLD)は40% (p=0.029)低下した

用に拮抗するアポC-IIIの転写を抑制するが、これらの作用はPPAR- α 依存性である。また、脂肪酸の β 酸化の亢進による、肝臓におけるTG合成低下も想定されている。フィブラートはさらに、HDLの主要構成アポ蛋白であるアポA-IとアポA-IIの転写を促進し、HDL-Cの増加に寄与している。一方、フィブラートにはフィブリノーゲン値の低下に代表されるような抗炎症作用も有することが示されている。前述したように、糖尿病患者における典型的な脂質プロファイルは、高TG血症と低HDL-C血症であることを考えれば、フィブラートが糖

尿病の病態に基づく脂質代謝異常の是正に適している薬剤といえよう。これまで、表3に示すような成績から、フィブラートによる脂質代謝異常のコントロールが冠動脈疾患の予防に有効であることが示されている。その中でもDAISは、2型糖尿病患者のみを対象に、脂質代謝異常を適切に改善することで冠動脈硬化病変の進展を抑制することをはじめて前向きに示した研究である(前述したスタチンを用いた多くの介入試験や、フィブラート系薬剤を用いたHelsinki Heart Studyや、VA-HITにおいても糖尿病患者への有用性が報告されているが、いず

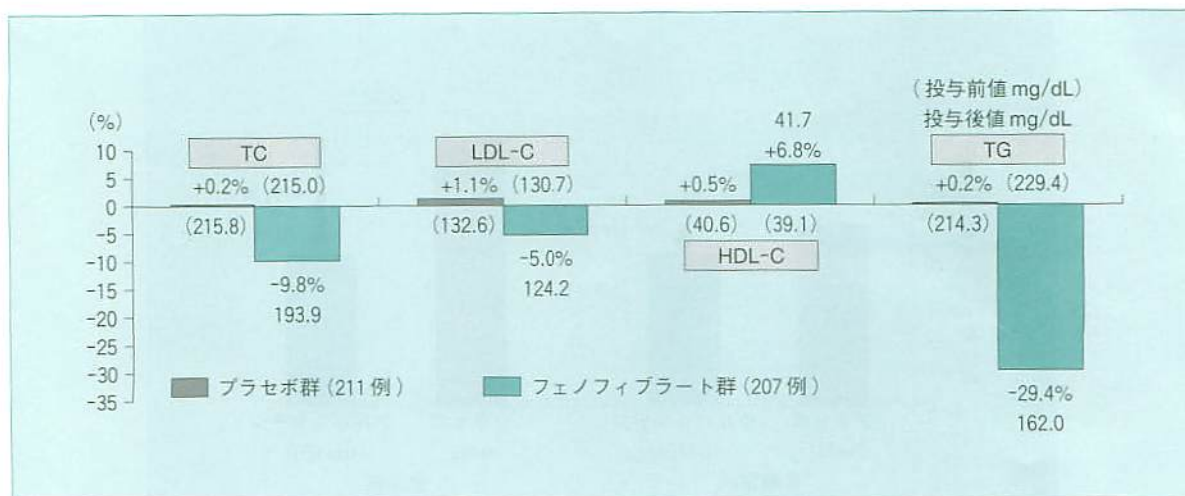


図2 DAIS: フェノフィブラート投与による血清脂質の変化

(文献 13 より引用)

れも「糖尿病患者」というサブ・グループに対する「後解析」^{11,14)}である。また、糖尿病患者のみに限って脂質介入の有用性を検討した試験として SENDCAP¹²⁾があるが、当試験の第一次エンドポイントは「頸動脈の内膜・中膜肥厚」であり、虚血性心疾患発症は「後解析」で検討されている)。DAISは、血糖がコントロールされている40~65歳の2型糖尿病患者を対象に、3年以上のフェノフィブラート服用が冠動脈硬化病変に及ぼす影響を冠動脈造影(CAG)にて評価したものである¹³⁾。フェノフィブラート投与群では、TGの著明な減少、HDL-Cの増加、ならびにLDL-Cの減少が認められた(図2)。第一次エンドポイントの「CAGにて評価した動脈硬化病変の進展」では、プラセボ服用群に比べ、局所性の冠動脈硬化病変の指標となる「平均最小血管内径の減少」が40%($p=0.029$)、「狭窄度の増加」が40%($p=0.020$)抑制された(図3)。一方、二次エンドポイントである臨床的イベントは25%抑制されたが有意ではなかった。現在オーストラリアなどで、約8,500人の糖尿病患者を対象に、フェノフィブラートの冠イベントへの効果を検討しているFIELD試験が進行中であり、その結果が期

待される(2005年終了予定)。

糖尿病における脂質代謝異常のコントロール

糖尿病に伴う脂質代謝異常のコントロールの基本は、第1に糖尿病のコントロールであるが、同時に、動脈硬化症のハイリスクであることから、積極的な脂質代謝異常の治療が必要とされる。冠動脈疾患が糖尿病に初発する発症率と非糖尿病に再発する確率がほぼ同等であるとするFinnish Studyなどの成績から、米国のNCEPのATP IIIでは糖尿病は冠動脈疾患をすでにもっている患者と同等の危険状態であるとしている。また、American Diabetes Associationでも、2型糖尿病患者のLDL-C目標値は非糖尿病の二次予防と同等の100 mg/dL以下としている。わが国では、日本動脈硬化学会の動脈硬化性疾患診療ガイドライン2002年版¹⁵⁾において、冠動脈疾患の有無および他の危険因子の存在を加味して、きめ細やかな診療を行うための管理目標値が定められた。冠疾患がない場合、危険因子の数によりB1-B4に分類

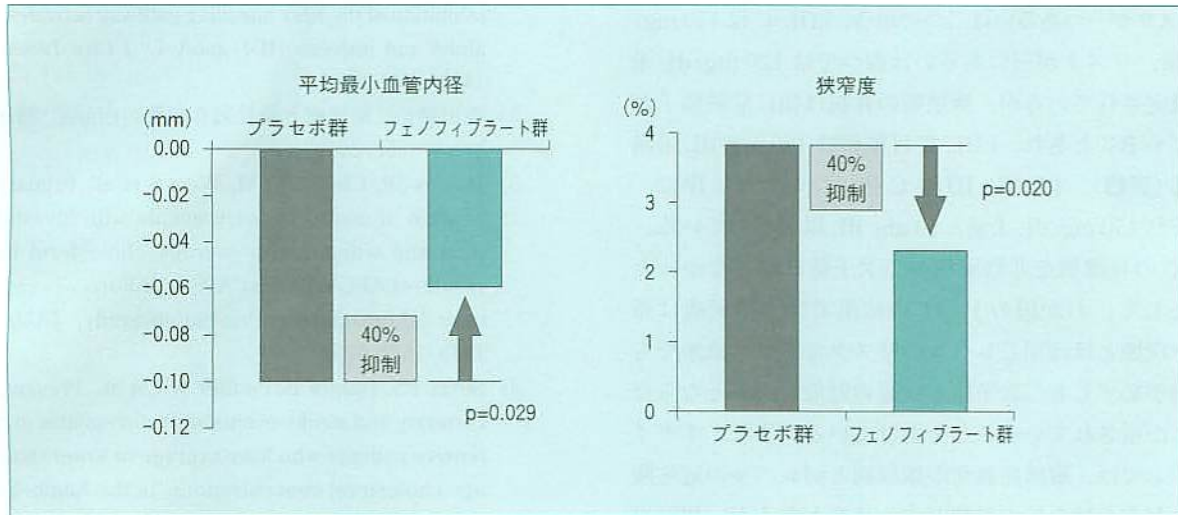


図3 DAIS: フェノフィブラートによる冠動脈径の変化

平均最小血管内径 (MLD): 血管内径が 20% 以上減少している、各区分で最も重度の高いアテローム性動脈硬化病変部位を測定し、その平均値より算出した

狭窄度: 血管内径が少なくとも 20% 以上減少している各区分の中で、最も狭窄している部位から算出した、 $[1 - (\text{狭窄部位の径}) / (\text{対照正常血管径})] \times 100$ (文献 13 より引用)

表4 動脈硬化性疾患診療ガイドライン

患者カテゴリー		脂質管理目標値(mg/dL)				その他の冠危険因子の管理			
	冠動脈疾患*	LDL-C 以外の主要冠危険因子**	TC	LDL-C	HDL-C	TG	高血圧	糖尿病	喫煙
A	なし	0	<240	<160	≥40	<150	高血圧学会のガイドラインによる	糖尿病学会のガイドラインによる	禁煙
B 1		1	<220	<140					
B 2		2							
B 3		3							
B 4		≥4							
C	あり		<180	<100					

TC: 総コレステロール, LDL-C: LDL コレステロール, HDL-C: HDL コレステロール, TG: トリグリセリド

*冠動脈疾患とは、確定診断された心筋梗塞、狭心症とする

** LDL-C 以外の主要冠危険因子

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(<40 mg/dL)

- ・原則として LDL-C 値で評価し, TC 値は参考値とする
- ・脂質管理はまずライフスタイルの改善からはじめる
- ・脳梗塞, 閉塞性動脈硬化症の合併は B 4 扱いとする
- ・糖尿病があればほかに危険因子がなくとも B 3 とする
- ・家族性高コレステロール血症は別に考慮する

(文献 15 より引用)

し、リスクが一つあるいは二つの場合、LDL-Cは140 mg/dL未満、リスクが三つあるいは四つでは120 mg/dL未満と設定されているが、糖尿病の存在は他に危険因子がなくてもB3とされ、LDL-C目標値は120 mg/dL未満となる(表4)。TG値、HDL-C値については一律に、それぞれ150 mg/dL未満、40 mg/dL以上としている。LDL-Cの目標値を非糖尿病の二次予防に準じなかった理由として、わが国のJ-LITの結果では、糖尿病は高血圧や喫煙とほぼ同じレベルのリスクであり、欧米でも糖尿病が必ずしも二次予防と同等の冠危険因子とならないことが示されていることをあげている。また、本ガイドラインでは、耐糖能異常が糖尿病と同レベルの冠危険因子かどうかは今後の課題とする必要があるが、現時点では耐糖能異常も冠危険因子の一つとして扱うとしている。日本糖尿病学会によるEBMに基づく糖尿病診療ガイドライン¹⁶⁾でもこの目標値を踏襲しているが、TG値については目標値を今後さらに低くすることが必要になるかもしれないとしている。

おわりに

糖尿病に伴う脂質代謝異常は、TGリッチリポ蛋白の増加、small dense LDLの増加、HDLの低値であるが、高LDL血症も散見される。腎症の合併により、LDL-Cは増加、HDL-Cは低下しLp(a)は増加する。多くの介入試験からスタチンやフィブラート系薬剤などの高脂血症治療薬により、糖尿病患者の心血管イベントを抑制できることが示されている。脳血管障害についての成績は少ないが、わが国でもアテローム血栓性脳梗塞が増加していることを考えれば、脂質代謝異常のコントロールの重要性が増してきているものと思われる。

■文 献

- 1) Martin G, Duez H, Blanquart C et al: Statin-induced

inhibition of the Rho-signaling pathway activates PPAR alpha and induces HDL apoA-I. *J Clin Invest* 107: 1423-1432, 2001

- 2) 笈田耕治: 糖尿病と急性冠症候群. 内分泌・糖尿病科 18: 87-95, 2003
- 3) Downs JR, Clearfield M, Weis S et al: Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 279: 1615-1622, 1998
- 4) Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al: Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 361: 1149-1158, 2003
- 5) Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J et al: Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4 S). *Diabetes Care* 20: 614-620, 1997
- 6) Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM et al: Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. The Care Investigators. *Circulation* 98: 2513-2519, 1998
- 7) Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J et al: Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: the Prospective Pravastatin Pooling Project. *Circulation* 102: 1893-1900, 2000
- 8) Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 361: 2005-2016, 2003
- 9) Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering

- with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 360: 7-22, 2002
- 10) Serruys PW, de Feyter P, Macaya C et al: Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: A randomized controlled trial. *JAMA* 287: 3215-3222, 2002
 - 11) Koskinen P, Manttari M, Manninen V et al: Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care* 15: 820-825, 1992
 - 12) Ickes RS, Diamond JR, Poulter C et al: Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. A double-blind placebo-controlled study of bezafibrate: the St. Mary's, Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SENDCAP) Study. *Diabetes Care* 21: 641-648, 1998
 - 13) Steiner G and Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators: Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 357: 905-910, 2001
 - 14) Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al: Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low HDL-cholesterol. *N Engl J Med* 341: 410-418, 1999
 - 15) 日本動脈硬化学会(編): 動脈硬化性疾患診療ガイドライン. 2002
 - 16) 糖尿病診療ガイドライン. 糖尿病に合併した高脂血症. *糖尿病* 45: 69-71, 2002