

VI-1

特集 糖尿病における心腎連関

VI. 治療薬

スタチン

石井 輝¹⁾, 栞原孝成²⁾, 笠原正登³⁾

1) 京都大学大学院 医学研究科 内分泌・代謝内科

2) 京都大学大学院 医学研究科 内分泌・代謝内科 医員

3) 京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター EBM推進部 特定准教授

糖尿病はインスリン作用の不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝疾患群であり、長期間にわたる代謝障害の持続は腎症や網膜症などの微小血管障害を引き起こす。さらに糖尿病患者では全身の動脈硬化症が促進され、これが原因となって心筋梗塞、脳梗塞、閉塞性動脈硬化症といった大血管障害をもたらされる。さらに糖尿病患者では、肥満や高血圧などのさまざまなリスク因子が重なるため、心臓や腎臓の血管障害が連動して進行する。これまでの国内外の臨床試験によって、こうした血管障害の進行に対するリスク因子として脂質代謝異常が関与していることが報告され、スタチンを中心とした薬剤治療による脂質管理の重要性が指摘されている。本稿では、糖尿病における脂質代謝異常の関与とスタチンを中心とした薬物治療について、最新の知見を交えて概説する。

糖尿病における脂質代謝異常

大血管障害と脂質代謝異常

1型および2型糖尿病患者では、冠動脈疾患合併の頻度が、非糖尿病患者と比較して2~4倍に上昇する。また、冠動脈疾患のない糖尿病患者の心筋梗塞発症率は、非糖尿病心筋梗塞の既往のある患者における再発率とほぼ同等であることが報告されている¹⁾。糖尿病患者では脳血管障害の合併も多く、糖尿病患者における脳梗塞の発症リスクは、非糖尿病患者の約2倍である²⁾。また、冠動脈疾患と同様に、糖尿病に合併した脳血管障害は予後が悪く、死亡率も高い。さらに糖尿病患者では、末梢動脈閉塞症の頻度も非糖尿病患者の4倍と高く、壊疽や下腿切断の原因となっている³⁾。2011年に報告されたJapan Diabetes Complications Study (JDACS)⁴⁾では、日本における1000人・

年あたりの大血管障害発症頻度は、冠動脈疾患9.6、脳梗塞6.3としている。以上のように、糖尿病患者ではさまざまな大血管障害の合併頻度が上昇するが、そのリスク因子として、高血圧、肥満、喫煙などとともに高LDLコレステロール血症、高中性脂肪血症、低HDLコレステロール血症といった脂質異常症が挙げられる。とくに、糖尿病患者における冠動脈疾患合併には脂質異常症の関与が大きく、総コレステロール値が200 mg/dl以上の者では、その値が高いほど心血管イベント発症が増加する⁵⁾。日本の調査においても、LDLコレステロール値160 mg/dl以上の糖尿病患者における虚血性心疾患のリスクが、100 mg/dl未満の患者の3.7倍であったことが報告されている⁶⁾。さらに、日本における大規模観察研究であるJapan Lipid Intervention Trial (J-Lit)においても、高コレステロール血症の冠動脈疾患に対するリスクが、欧米人と同様に日本人においても大きいことが示された⁷⁾。以上のことから、糖尿病患者では、脂質異常症の管理が心血管疾患をはじめとした大血管障

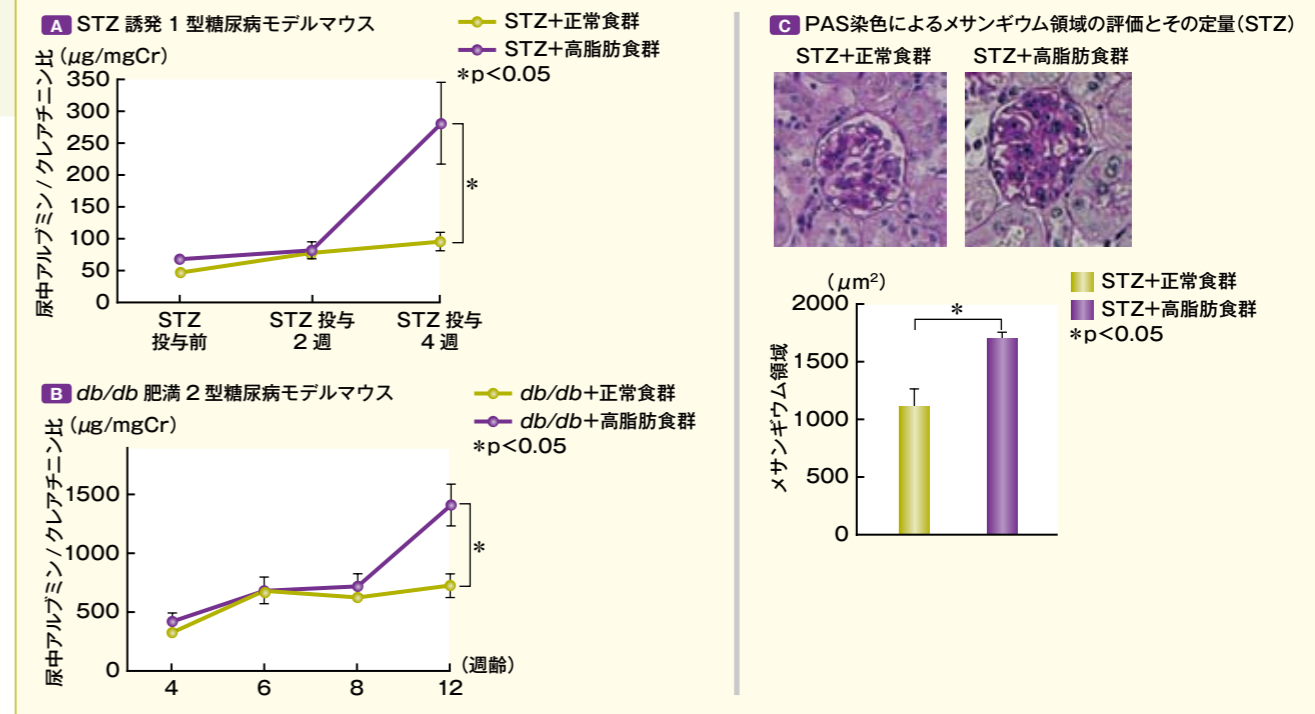


図1 糖尿病モデルマウスへの高脂肪食負荷が糖尿病性腎症に与える影響(文献12)

A, B: 1型および2型糖尿病モデルマウスに高脂肪食負荷を行った際のアルブミン尿の経時的推移。

害の予防にきわめて重要である。

微小血管障害と脂質代謝異常

脂質異常症の合併は、大血管障害のみならず網膜症や腎症といった微小血管障害のリスクも高めることが報告されている。網膜症に関しては、脂質異常によって硬性白斑や黄斑浮腫のリスクが高まる可能性が示唆されている⁸⁾。

さらに、脂質異常症と腎障害の関係についても報告されている。Schaeffnerらは、4483例の健康人を平均14.2年追跡し、脂質異常症と血清Cr上昇およびGFRの低下を解析した結果、総コレステロール240 mg/dl以上の者では血清Cr値1.5 mg/dl以上に到達するリスク比が1.8倍に、HDLコレステロール40 mg/dl未満の者では血清Cr値1.5 mg/dl以上に到達するリスク比が2.2倍になったと報告している⁹⁾。また、Manttariらが2702例の脂質異常症患者を対象として腎機能低下速度を平均5年間検討したところ、LDL/HDL比と腎機能低下は正の相関、HDL値とは負の相関が認められた。LDL/HDL比が4.4以上の者では、3.2以下の者よりも20%低下速度が大きかった¹⁰⁾。さらに、Ravidらは腎症を有さない2型糖尿病患者574例で尿中微量アルブミン量と1/Crの減少のリスク因子を平均7.8年間検討

し、19%に微量アルブミン尿を、16%に顕性蛋白尿を認めたとしている。また、これらのリスクを検討した結果、TC値203 mg/dl以上は以下に対するオッズ比20.59、HDL値44 mg/dl以下は以上に対し7.76、LDL値124 mg/dl以上は以下に対して6.24であったとしている¹¹⁾。以上のことから、糖尿病と脂質代謝異常の合併が糖尿病性腎症の発症・進展に重要な因子であることが示唆される。

筆者らの検討では、1型および2型糖尿病モデルマウスに対する高脂肪食負荷により、著明な中性脂肪および遊離脂肪酸の血中濃度増加を認めると同時に、アルブミン尿の増加、メサンギウム硬化の進展が起こることが確認されている(図1)¹²⁾。糖脂毒性は、元来膵β細胞の障害機序として提唱された概念であるが、本検討によって腎臓における糖脂毒性の存在も示唆された。この腎臓における糖脂毒性の関与の機序解明のために、筆者らは糖尿病の発症機序、マウスの遺伝的背景、腎症の程度がまったく異なる2種類の糖尿病モデルマウスの糸球体に共通して発現変動する分子のスクリーニングを行い、内因性リガンド/受容体の関係にあるmyeloid-related protein 8 (MRP8)/toll like receptor 4 (TLR4)に着目した。MRP8は元来細胞質内に存在するカルシウム結合蛋白として好