

博士論文

2型糖尿病患者の危険因子管理における諸薬剤の効果と、
残余リスク制御の可能性

坂本 健太郎

目次	
略語一覧	3
序文	4
【試験 1】	8
試験 1 の序文	8
方法	9
結果	11
考察	15
【試験 2】	23
試験 2 の序文	23
方法	25
結果	28
考察	32
【結語】	38
【著者の COI (conflict of interest) 開示】	39
【謝辞】	39
引用文献	39
図表	59

略語一覽

IRS-2 (Insulin Receptor Substrate-2) ; DGAT (diacylglycerol acyltransferases); LDL-C (Low Density Lipoprotein Cholesterol); HbA1c (hemoglobin A1c); sd-LDL (small dense- Low Density Lipoprotein); RLP-C (Remnant like Particle - Cholesterol); DPP-4 (Dipeptidyl Peptidase-4); GLP-1(Glucagon-like peptide-1); IDF (International Diabetes Federation); IRI (immunoreactive insulin); JDS (Japan Diabetes Society); HPLC (High performance liquid chromatography); ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay); BMI (Body Mass Index); AUC (area under the curve); BS (blood sugar); HOMA (homeostatic model assessment); FPG (fasting plasma glucose); MBC 群 (metformin better control); PPG (postprandial plasma glucose); UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study); ADA (American Diabetes Association); EASD (European Association for the Study of Diabetes); BOT (Basal Supported Oral Therapy); AMPK (AMP-activated protein kinase); HDL-C (High Density Lipoprotein Cholesterol); TG (triglyceride); NPC1L1(Niemann-Pick C1-like 1); EAT 群 (ezetimibe add-on therapy); DST 群 (double-dose statin therapy); SD (standard deviation); apo- (apolipoprotein-); VLDL (very low-density lipoprotein); AST (Aspartate transaminase); ALT (alanine aminotransferase); CPK (Creatine PhosphoKinase); IDL (Intermediate-density lipoprotein); NCEP (the National Cholesterol Education Program);

序文

我が国の糖尿病人口は、2012年の国民健康・栄養調査では約950万人が糖尿病、予備軍を合わせると2050万人と推定されている¹。また、2011年の国際糖尿病連合(IDF)の推計では我が国の糖尿病人口は1067万人と推定され²、増加傾向と考えられている。糖尿病治療の目標は合併症の発症や進展を阻止することに重点が置かれ、患者が健康的な生活を生涯全うできることが最終目標に据えられている。

糖尿病の診断は主に随時に採血して測定した血糖値や慢性高血糖の指標であるHbA1c値を用いて行われるが、より詳細に検討が必要な場合には糖負荷試験の結果が用いられる³。

2型糖尿病は多因子疾患であり、遺伝素因と環境要因が合わさって発症する。すなわち、過食、運動不足等により引き起こされる栄養過多状態はインスリンの抵抗性を増大させるが、これを代償する十分なインスリン分泌が得られず相対的なインスリン分泌低下が2型糖尿病発症の引き金になると考えられている。当研究室ではモデル動物を作成し研究している。当研究室にて作成し筆者も解析を担当したIRS-2 (Insulin Receptor Substrate-2) 欠損マウスは全身のインスリン作用の低下をきたす遺伝的なインスリン抵抗性モデル動物である⁴が、肝臓でのインスリンシグナル欠損及び視床下部でのレプチン抵抗性を背景に、過食という環境要因も加わり糖尿病を発症する⁵。さらに、当研究室で2型糖尿病モデルマウスとして、脂肪肝⁶や、脂肪組織におけるDGAT (diacylglycerol acyltransferases) を介した脂肪細胞への脂肪蓄積⁷、肥満に伴う脂肪組織

の炎症性マクロファージの集積等⁸の2型糖尿病の各病態を構成する特徴的な性質を利用して病態の解析を筆者も担当した。このマウスは6週齢から特に糖負荷後早期の著明な血糖上昇をきたす。生存期間の短さから、本モデルにおいて糖尿病合併症の表現型を十分に再現することは困難であるが、大血管障害の病態の一部をなす血管内皮機能の低下が示されている⁹。

臨床的には、糖負荷試験の結果からはホメオスターシスモデル¹⁰によりインスリン分泌およびインスリン抵抗性を評価することが可能である。また糖負荷後の早期の追加分泌を評価する指標としてインスリン分泌指数が知られており、これの低下が2型糖尿病の初期の病態を規定するものと考えられている。

一方、糖尿病の合併症は細小血管合併症および大血管合併症に大別される。診断の根拠となる基準値は網膜症に代表される将来の細小血管合併症発症との相関に重きを置いて決められている。HbA1cの基準値は6.5%が採用されている¹¹。しかし大血管障害に関してはより低い合併症発症閾値を提唱する報告¹²もあり、これに基づき昨今行われている特定健診ではHbA1c値5.6%を大血管障害合併予防のためのスクリーニング基準値とする考え方も出てきた。従来、コントロール目標としてより厳格な血糖コントロールが施行されていたが、欧米での大規模臨床試験において、死亡率の増大も報告された。これは恐らく厳格な血糖コントロールを目指した投薬に伴う低血糖の増加によるものと推定されている¹³ため、その反省も踏まえ昨今、患者の病状を中心とし

て個々の目標値を設定すべきとの考えから段階的な目標値の設定がなされている。

昨年提唱された熊本宣言¹⁴では、合併症予防のための血糖コントロール目標として HbA1c 7%未満、血糖正常化のコントロール目標として HbA1c 6%未満が提唱された。

また大血管障害に関しては糖尿病と並んで種々の危険因子のコントロールを並行して行うことの重要性が知られている¹⁵。介入可能な危険因子としては高血圧症、脂質異常症、肥満、喫煙、慢性腎疾患などが挙げられる。危険因子のコントロールに際しては、多くの大規模臨床研究から目標値の達成によりリスクの低下が期待できるとの報告がなされ、これをもとにガイドラインの策定がなされてきた。特に脂質異常症に関しては LDL-C が動脈硬化の最も強く、独立した危険因子として注目された。我が国の大規模コホートにおいても動脈硬化性疾患の絶対リスクの検証がなされ¹⁶、糖尿病患者は動脈硬化性疾患の既往患者に次いで高いリスクのカテゴリーに分類された¹⁷。その結果、LDL-C < 120 mg/dl（非糖尿病患者では < 140 mg/dl, 既往患者では < 100 mg/dl）というコントロール目標がわが国では採用されている。

我々は日常臨床においてこれらの危険因子の管理に碎身するところであるが、万全な管理に至るまでには2つの大きな課題が残されている。すなわち①コントロール目標の達成率が低い現状^{18, 19}、②コントロール目標が達成された患者においても残存する合併症リスク²⁰である。①に対しては、治療の基本となる食事療法、運動療法に加えて、幅広い薬物療法が選択肢として広がってきており、エビデンスの確立した治療の

他、比較的新しい治療が増加している。患者中心医療の視点から昨今、大規模臨床試験結果の適応に関する限界も指摘されており、各患者の治療選択に際して各薬剤の特質をより精密に調べる必要性が高まっている。②に関しては、糖尿病における HbA1c、脂質異常症における LDL-C というコントロール指標の限界を示すものであり、より多様な病態に応じた治療の必要性を示唆するものと言える。大血管障害に関しては糖尿病患者における食後高血糖、あるいは血糖日内変動の大きさが着目されており、血糖日内変動の大きさが大血管障害リスクとも関連することが示唆されている。一方脂質異常症に関しては LDL-C の他、より小さく変性しやすい脂肪滴としての sd-LDL²¹ や、中性脂肪を含んだ中間代謝体としての RLP-C^{22,23} がいわゆる residual risk として指摘されている。

私は危険因子管理における残存リスクに着目しつつ、合併症予防の観点に立って各患者に対する治療選択の基礎として、主要な薬剤が最も基本的なコントロール指標に対して及ぼす効果に加えて、いわゆる残存リスク指標に対する効果を合わせ評価することを目的として、並列的に以下の 2 試験を行った。

【試験1】

スルホニル尿素薬グリメピリドおよびビグアナイド薬メトホルミンの食前および食後血糖改善効果と HbA1c 改善への寄与

試験1の序文

2 型糖尿病において、膵島からのインスリン分泌障害と末梢組織におけるインスリン抵抗性が主な異常と信じられている。両者とも、インスリンを介した糖産生の抑制および末梢での糖取り込みが障害に起因する食後高血糖を生じ、高じて空腹時血糖の上昇を引き起こすことが報告されている²⁴。食後高血糖は、特に HbA1c 8%未満においては HbA1c 値と強く関係するだけでなく、死亡率および心血管疾患の独立な危険因子であることが知られている²⁵⁻³¹。食後高血糖は平均血糖値上昇に重要な働きを持つとともに、細小血管合併症の病態にも重要な役割を果たしている³²⁻³⁹。慢性の高血糖も細小血管合併症のリスクを増加させるが^{27-30,32}、食後の高血糖は HbA1c や空腹時血糖とは独立に心血管疾患と相関している^{29,33,34}。酸化ストレスの増加がこの悪循環を説明しうると提唱する論文もある⁴⁰。そのようなことから、最新の国際糖尿病連合(IDF)のガイドラインでは食後高血糖が細小血管合併症および大血管合併症の両者に対し悪影響があるという警告を発しており、食後過血糖に対する介入の利点を指摘している⁴¹。このガイドラインでは食後高血糖の治療として、 α グルコシダーゼ阻害薬、グリ

ニド薬、DPP-4 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬やインスリンなど様々な候補が挙げられているが、この中で世界中で広く処方されているのはインスリンやインクレチン関連薬だけである。特筆すべきなのは、IDF により提唱されたこれらの候補には、スルホニル尿素薬とビグアナイド薬という 2 種類の、歴史があり確立されたクラスの薬剤が除外されていることである。これは、これらの薬剤が食後高血糖に及ぼす効果に対する理解の欠如を反映している可能性がある。食後早期の高血糖は主に肝臓でのインスリン抵抗性とインスリン初期分泌低下で規定され、食後後期の高血糖は末梢組織でのインスリン抵抗性を反映すると考えられている。ビグアナイド薬はインスリン抵抗性改善薬として知られる一方スルホニル尿素薬はインスリン分泌促進薬として知られている。この問題点をさらに調べるため、私は 2 型糖尿病患者においてグリメピリドとメトホルミンが食事の際の高血糖や、これに関連したインスリン分泌にどのような効果を及ぼすかを検討した。

方法

三井記念病院の外来にて、2004 年から 2005 年の間、22 名の患者が逐次グリメピリド研究に登録された。メトホルミン研究（単独治療群および併用療法群）に関しては、経口糖尿病薬を内服したことのない 18 名およびインスリン分泌促進薬を内服している患者 19 名（SU 剤 14 名とナテグリニド 5 名）が登録された。患者は全て 2 型糖尿病

患者であり、該当する患者全員に働きかけを行った上で登録前に各治療の性質につき説明を受けた上で了承が得られた患者につき同意取得がなされ、この旨が各患者のカルテに明記された。登録時当該施設に倫理委員会はなく、研究者の良心に基づきヘルシンキ宣言に則り施行された。すべての患者が3か月以上にわたり食事と定期的な運動に関して同様な教育プログラムも受けた。本研究に登録された患者は明らかな網膜症や蛋白尿は認めなかった。治療開始時の臨床データを表1に示す。最初の外来時に患者が同意取得されたのち、(1か月後に行われる)食事負荷試験に向け一晩絶食して準備するよう指示がなされた。最初の食事負荷試験の際には患者はグリメピリドもしくはメトホルミンを内服せず、ベースラインのデータとして収集された。血糖値、血清IRI、HbA1c、通常の血液検査が食事負荷前に採取され、血糖値と血清IRIは食後1時間、2時間後にも採取された。HbA1cの測定は、JDS値を表出する、京都第一のHA-8151 HPLC自動分析器を用いて測定された。メトホルミンのインスリン抵抗性に対する効果を評価するため、メトホルミン群のうち同意の得られた24名の患者に対して血清アディポネクチン測定用に大塚のアディポネクチンELISAキットを用いて測定した。次に、患者は治療期間中、グリメピリドは毎日朝食5分前、メトホルミンは各食事5分前に内服するよう指導された。ほとんどの患者は1か月おきに体重、血圧、HbA1c、および血糖値を評価された。グリメピリドは最初は1日1mg投与され、必要に応じて2mgまで、一方メトホルミンは1日750mgで開始され必要に応じ1500mgま

で、医師の判断により増量された。2 回目の食事負荷試験はグリメピリドおよびメトホルミンの治療開始後 3-4 か月後に効果判定のため施行された。負荷試験の朝、患者は食事負荷 5 分前にグリメピリドもしくはメトホルミンを投与された。以前の研究同様⁴²、負荷食はパン、卵、マーガリン、野菜、ヨーグルトからなり、総カロリー460kcalのうち 220kcal が炭水化物、72kcal がタンパク質、168kcal が脂質であった。この負荷試験食は、後日開発されて日本糖尿病学会のテストミール A として推奨された負荷試験の原形である。実際、テストミール A の成分はエネルギー：460kcal たんぱく質：18.0g (72kcal), 脂質：18.0g (162kcal), 炭水化物：56.5g (226kcal), ナトリウム：670mg (灰分)：3.9g (水分)：264.7g (食塩相当量)：1.6g と酷似した内容である⁴³。

結果

臨床背景は、本試験に登録された各治療群間、もしくはメトホルミン治療の小群間でおおむね同様であった。唯一の例外が糖尿病罹病期間であった。グリメピリド治療の患者はメトホルミン治療の患者よりも有意に糖尿病罹病期間が短かった($p < 0.01$)。

グリメピリドの食事摂取時の血糖とインスリンへの作用 (図 1)

表 2 に示すように、グリメピリド治療後に BMI、空腹時血糖、HbA1c 値の有意な低下が観察された。グリメピリド治療はまた、ベースラインと比較して食後の血糖変動を

改善するとともに食後のインスリン分泌を亢進させた。食後血糖の変動、すなわち空腹時の値からの上昇度は、1時間値で 84.7 ± 24.6 mg/dl（平均値±標準偏差：以下同様）から 57.1 ± 23.9 mg/dl ($p = 0.0011$)、2時間値で 78.0 ± 35.1 mg/dl から 44.8 ± 44.6 mg/dl ($p = 0.0006$)とそれぞれ有意に低下した。空腹時の IRI は投与期間中の常用量内服に応じて 5.30 ± 3.28 μ U/mL から 6.58 ± 4.32 μ U/mL ($p = 0.0144$)に有意に増加したのに対し、食前に投与されたグリメピリドは食後1時間及び2時間の IRI をそれぞれ56%、69%低下させた。治療後に施行された食事負荷試験における IRI の area under the curve (AUC)は58%有意に増加($p = 0.0001$)し、結果的に図1に示すように血糖値の AUC の22%の有意な低下($p = 0.0003$)をもたらした。1時間におけるインスリン分泌指数 (insulinogenic index: dIRI/dBS)も0.194から1.651に上昇しグリメピリド治療により有意に($p = 0.0005$)改善した。HOMA 指数の解析ではインスリン分泌能の指標である HOMA- β が有意に改善したが、インスリン抵抗性の指標である HOMA-R は改善が見られなかった。

メトホルミンの食事摂取時の血糖とインスリンへの作用 (図1,2)

FPG (空腹時血糖) と HbA1c 値はメトホルミン治療によりどちらも有意に改善した。治療後の BMI は併用療法群で軽度であるが有意に上昇した。メトホルミン治療後の食事負荷試験における血糖値の AUC は13%、有意に($p = 0.0001$)低下した。これは空腹

時血糖の 14%の改善と並行していたが、空腹時からの食後血糖上昇の低下度は食後 1 時間(69.7 mg/dl から 62.4 mg/dl)よりも食後 2 時間(82.9 mg/dl から 60.4 mg/dl)でより大きく、有意差がついた($p = 0.0012$)。メトホルミン群にて食事負荷試験中の IRI は、食後 1 時間および 2 時間にてベースラインと変化がなかった。1 時間におけるインスリン分泌指数も、 0.313 ± 0.438 から 0.513 ± 1.628 ($p = 0.1184$)と変化がなかった。HOMA 指数の分析では、HOMA-IR が 2.60 から 2.00 と有意に改善($p = 0.0018$)したが HOMA- β は改善が見られなかった。インスリン抵抗性の改善を示唆するもう一つの所見として、アディポネクチン値が $14.9 \pm 2.0 \mu\text{g/ml}$ から $16.0 \pm 3.0 \mu\text{g/ml}$ と改善の傾向($p = 0.1096$)を示した。したがって、メトホルミン治療では空腹時血糖と食後 2 時間における空腹時からの血糖上昇が、インスリン抵抗性ととも有意に低下した。

メトホルミン単独療法と、他剤との併用療法の比較では、血糖値、IRI、HbA1c 値、HOMA 指数に関しては治療前治療後いずれにおいても有意な差がなかった。しかしながら、BMI は単独療法では増加しなかったものの併用療法では増加した。併用療法を行っていた患者は何らかのインスリン分泌促進薬を内服していたが、負荷試験における IRI の値はメトホルミン単独療法群と有意差が認められなかった。さらに、メトホルミン治療前後で、単独療法群、併用療法群ともに IRI 値に有意な差は認めなかった。

血糖値の改善度と HbA1c の変化度の相関解析 (表 3)

私は空腹時血糖値と食後血糖値が各治療群で HbA1c の低下に寄与している程度を調べ比較した。グリメピリド治療群とメトホルミン治療群の間で治療後の HbA1c 値に有意な差($p = 0.0003$)があった。そこでメトホルミン治療群のうち治療後のコントロールがグリメピリド群の治療後のコントロールと有意差がない亜群を抽出する目的で、治療後のコントロールが良好な半数の群(MBC 群: 治療後 HbA1c 最大 7.6%、平均 6.88%)を抽出し、グリメピリド治療群と合う形で比較を行った。MBC 群($6.88 \pm 0.58\%$)とグリメピリド治療群($6.64 \pm 0.90\%$)は治療後の HbA1c 値に有意差はなかった($p = 0.2013$)。

グリメピリド治療群では、空腹時血糖(FPG)、食後 1 時間後血糖(PPG1h)、食後 2 時間後血糖(PPG2h)はそれぞれ HbA1c 低下と有意に相関し、相関係数は 1 時間において最大であった。FPG 低下度と PPG1h 低下度、FPG 低下度と PPG2h 低下度、PPG1h 低下度と PPG2h 低下度の間の相関係数はそれぞれ 0.810, 0.864, 0.901 であった。HbA1c の低下と血糖値のそれぞれの値の改善の間の Kendall の順位相関係数(τ)も計算し、これも 1 時間において最大であった。メトホルミン治療群では、すべての時間帯の血糖値の改善度がそれぞれ HbA1c の低下度と有意に相関していたが、1 時間値の改善度との相関係数が比較的小さく、順位相関係数(τ)についても同様であった。FPG 低下度と PPG1h 低下度、FPG 低下度と PPG2h 低下度、PPG1h 低下度と PPG2h 低下度の間の相関係数はそれぞれ 0.877, 0.752, 0.839 であった。MBC 群でも血糖値の改善度と HbA1c の改善度との関係はほぼ同様であったが、1 時間値の改善度は HbA1c の改善度と有

意な相関をしていなかった($p = 0.1104$)。単独療法群と併用療法群においても相関の仕方はほぼ同様であったが、併用療法群の1時間値の改善度はHbA1cの改善度と有意な相関をしていなかった($p = 0.1264$)。FPG低下度とPPG1h低下度、FPG低下度とPPG2h低下度、PPG1h低下度とPPG2h低下度の間の相関係数はそれぞれ0.832, 0.594, 0.729であった。

そこで、各時点における血糖値の改善がHbA1c値の変化に及ぼす寄与の度合いを調べるため重回帰分析を行った。グリメピリド治療群では食後1時間血糖値の改善のみが有意に寄与していた($p = 0.0119$)。メトホルミン治療群では、空腹時血糖と食後2時間血糖の両方が有意に正に寄与していたが、1時間値の改善は寄与の有意性が最も弱かった。2時間値の改善度が他の値の改善度より寄与の有意性が高かった。これはMBC群18名に関しても同様であった。

考察

近年の研究および推奨ではメトホルミンとスルホニル尿素剤の合併症予防効果が注目されている。UKPDS⁴⁴ではインスリン分泌刺激性の薬物療法(例:スルホニル尿素)およびインスリン抵抗性を標的としたメトホルミン治療は長期的に心血管イベントを低減させることを示した。このようなことから、2009年に発表されたADA/EASDのアルゴリズムではこれらの治療はBOT(Basal Supported Oral Therapy)とともに、十分に

妥当性が確認された中心的な治療に分類されている⁴⁵。現在の知見では、細小血管合併症だけでなく、心血管疾患の発症率や死亡率を下げるためにも、目標となる HbA1c を薬物により達成せねばならないことが示唆されている。この文脈から、私は HbA1c と独立した心血管の危険因子としての食後高血糖に対しこれら 2 つの薬剤が影響を及ぼすかを調べるに至ったのである。そこで本研究では、インスリン分泌促進のスルホニル尿素剤としてのグリメピリドと、インスリン感受性促進薬としてのメトホルミンの空腹時及び食後血糖への効果を調べている。私はこれら薬剤の投与前と投与後に食事負荷試験を行いデータを収集した。

糖尿病患者では、食後早期のインスリン反応の遅延と不足および末梢組織でのブドウ糖消費の低下の両方によって、血糖値が過剰に上昇し食後高血糖が引き起こされる。

私の用量設定では全体としてグリメピリドはメトホルミンよりも良好な血糖コントロールを引き起こしたが、インスリン分泌促進薬としてのグリメピリドとインスリン感受性促進薬としてのメトホルミンは食事に関連した血糖上昇、インスリン分泌、およびインスリン抵抗性に関し明らかに異なった作用を及ぼすことが明らかとなった。本研究においてグリメピリドは、IDF の推奨する HbA1c の目標値近くまで HbA1c 値を低下させた⁵¹ため、用量設定が適切だったものと示唆された。グリメピリドはまた食後血糖値 190 mg/dl を達成したが、これは熊本スタディで推奨⁵²されている 2 時間値の目標値(<180 mg/dl)に近いものであった。

第1相および第2相のインスリン分泌の役割は、吸収早期に肝糖産生を阻害し（第1相）、末梢組織でのブドウ糖取り込みを促進することにより食後の高血糖を軽減する（第2相）ことである。グリメピリド投与により食後1時間で得られたインスリン分泌指数は、速効性インスリン分泌促進薬に分類されるナテグリニドの使用により得られた値とほぼ等価であった⁴²。食後2時間の血糖変動もまた、スルホニル尿素薬が一般的に作用すると考えられている過程である、第2相のインスリン分泌⁴⁶の亢進により低下している。肥満糖尿病患者において正常血糖クランプ試験や高血糖クランプ試験により第2相および第1相両方のインスリン分泌が改善することがすでに示されている⁴⁷。

一方、メトホルミンとグリメピリドはともに主に空腹時血糖を制御する薬剤として知られているものの、メトホルミンによる食後血糖低下作用は、グリメピリドによるものとは全く異なる機序によりもたらされた。メトホルミンの食後血糖値に対する作用は、単独療法および併用療法でほぼ同様であった。メトホルミンは食事に関連したインスリン分泌に影響を及ぼさないものの、食後2時間血糖値および空腹時からの血糖上昇ともに、治療後有意な低下を認めた。これはメトホルミンの末梢での糖取り込み増加作用^{50, 51}、および肝糖産生抑制作用^{52, 53}に原因を求めることができるであろう。

この、インスリン分泌を介さないメトホルミンの食後2時間血糖抑制作用がどの程度、UKPDSで示唆された肥満2型糖尿病患者における大血管障害抑制に寄与するかは、今

後検証されるべき問題と考える⁵⁴。

例えばメトホルミンやピオグリタゾンのようなインスリン感受性改善薬は、グルコーストランスポーターの働きを高めることにより末梢組織でのインスリン作用を亢進させる^{55, 56}。血清アディポネクチンの上昇傾向とともに HOMA-IR が有意に低下したことから判断すると、食後 2 時間血糖もまたインスリン抵抗性の減少から生じたものと推測する。このインスリン抵抗性の減少は、筋肉での AMPK の活性化と、その結果としての筋への糖取り込み（これが末梢での糖取り込みに相当する）の増加にも起因する可能性がある^{57, 58}。インスリン分泌に関する最近の研究では、メトホルミンは単離膵島や MIN6 細胞株においてグルコース応答性インスリン分泌を阻害する効果をもたらすことが報告されている^{59, 60}。しかしながら私は、食事負荷試験中血糖値が低下している状態にもかかわらず、単独療法群および併用療法群のいずれにおいても食後、空腹時インスリン値に変化を認めなかった。これは、メトホルミンが臨床的にはインスリン分泌に対し悪影響を及ぼさないことを示唆している。

今回私が行った単回帰および重回帰分析では、各薬剤がどのように食前、食後血糖を低下させ、その結果 1 日の血糖パターン全体を低下させることにより HbA1c 値を低下させるかを明らかにした。メトホルミンは全ポイントに効果を発揮した。効果は 2 時間値において最も有意であり、空腹時血糖では幾分有意性が低く、1 時間値では有意性が弱かった。このことからメトホルミンでは空腹時血糖及び 2 時間値の低下が

HbA1cの改善に重要であることがわかった。グリメピリドの場合は効果が反対であり、1時間値の低下がHbA1cの改善に強い正の寄与をもたらしていた。グリメピリド治療により2時間値 < 180 mg/dl を達成した患者では、そうでない患者とHOMA- β やHOMA-IRの有意な差はなかったものの、1時間におけるインスリン分泌指数が有意に高かった。このことは、グリメピリドを内服している患者では食後早期のインスリン分泌が食後血糖全体を低下させている可能性を示唆している。この点からメトホルミンの作用に話を戻すと、2時間値の低下は、食後1時間程度で生じる体循環中への糖の出現の低下よりむしろ、糖尿病患者において食後2~3時間後に起こるといわれている体全体の糖酸化の障害への作用を反映している可能性が提唱されよう⁶¹。特に食後においては、メトホルミンの作用の責任機構が末梢でのインスリン作用であることを示すいくつかの研究によりこの推察は裏付けられるものと思われる⁶²。

メトホルミンはインスリン抵抗性改善薬と知られているが、これに加えグリメピリドも、肝臓におけるインスリン作用を介して食後早期の高血糖に作用していることが明らかとなった。動脈硬化予防における残余リスクのサロゲートマーカーとして知られる高中性脂肪血症や低HDL-C血症はインスリン抵抗性の一部を反映すると考えられ、食後高血糖に規定する要素からも派生しうるものと考えられる。

食後高血糖の改善が動脈硬化性イベントの発症抑制につながりうるとの報告として、 α -GI製剤であるアカルボースを用いたThe Stop NIDDM研究⁶³が有名である。また、

食後血糖改善を主な作用とする速効型インスリン分泌促進薬ナテグリニドが、動脈硬化のサロゲートマーカーである頸動脈内膜-中膜複合体の進展を抑制したとの報告もある⁶⁴。しかし NAVIGATOR 研究ではナテグリニドによる心血管イベントの有意な発症抑制は見られなかった⁶⁵。しかしながら、NAVIGATOR 試験のグリニド薬の成績には低血糖発症が悪影響を及ぼしているとの見解もあり、食後高血糖改善が動脈硬化性疾患イベント発症を抑制しうる可能性に関しては依然議論がある。

主に空腹時および食前の高血糖を是正する薬剤と考えられてきたビグアノイド薬やスルホニル尿素薬がもたらす動脈硬化に対する効果は、前者に関しては大規模臨床研究である UKPDS の観察期間中から認められ⁶⁶、さらに両者に対して、観察期間終了後の post-trial monitoring 試験⁶⁷において示されている。ビグアノイド薬の本来持つインスリン抵抗性改善作用、また今回の研究から示唆された食後血糖改善作用が動脈硬化抑制に際し残余リスク制御に関わる機序の一端を担いうる可能性が示唆されたと言えよう。

近年、血糖管理における低血糖の心血管イベントへの悪影響がクローズアップされており、特に高用量のスルホニル尿素薬の使用は慎重に行われているが、本研究で用いられた低用量のスルホニル尿素薬の使用は、食後高血糖への有用性と合わせ、依然妥当な治療となりうることも示唆される。

本研究の限界についても言及する。本研究は実際の外来においてグリメピリドないし

メトホルミンを処方することによりなされた観察研究である。前向き研究として無作為割付を行い、両者の作用を直接比較したものではない。実臨床における様々な程度の糖尿病患者を対象としたことから、血糖値のばらつきは比較的大きいものとなった。患者数は糖負荷試験における血糖値変化に関する有意差を得るには十分であったと考えられるが、作用様式に関してはより大きな患者数を対象とした前向きな比較研究がより良いモデルであると考えられる。また食事負荷試験における糖代謝が観察対象であり、脂質の変化は直接の観察対象とすることができなかった。結果はHbA1c 8.5%前後と同程度に不良な患者群から導かれたものであり、元のコントロールの重症度の違いにより結果が異なる可能性がある。メトホルミン治療群は、およそ半数がインスリン分泌促進薬が併用されているヘテロな集団である。最近の新規糖尿病薬が登場するまでは、我が国で一般に推奨されていた治療指針において、日本人の2型糖尿病に特徴的なインスリン分泌不足をコントロール不良の糖尿病に対する初期治療として、スルホニル尿素薬等のインスリン分泌促進薬が挙げられていた。一方、インスリン抵抗性を主な成因とする欧米諸国ではメトホルミンを第一選択薬として推奨していた。実臨床においてはわが国では、グリメピリドが第一選択薬とされることが多く、グリメピリド群では併用薬がなかったのに対してメトホルミン群はインスリン分泌促進薬の併用が多く、単独使用が限られた患者が対象となった。このことが結果に違いをもたらした可能性はある。しかしながら私の対象患者に関する限りは、インスリン分泌促

進薬の有無で、BMI の違い以外は有意な相違は見当たらなかった。

食事負荷試験における各ポイントの改善度に比較的強い相関がみられることから、HbA1c 改善に対する寄与度検討における重回帰分析の結果は不安定になりうる可能性が考えられたが、結果は単回帰分析や Kendall の順位相関係数が示す傾向と矛盾しないものであった。

まとめると、グリメピリドとメトホルミンは従来空腹時血糖の改善を介して HbA1c を低下させると考えられていたが、食事負荷試験によりこの 2 種類の確立した糖尿病治療薬が食後血糖に対し異なった作用を有し、HbA1c の低下を引き起こすことが明らかになった。第一に、グリメピリドは食後早期の血糖上昇から食後血糖を改善した。グリメピリドは長時間作用が特徴とされているが、そしてこの早期の作用が HbA1c にもたらす寄与が血糖プロフィール改善の中心であった。第二に、メトホルミンは食後のインスリン分泌を損なうことなく、食後 2 時間血糖と空腹時血糖をそれぞれ糖利用および糖産生の抑制によるインスリン抵抗性改善を介して改善させた。

【試験 2】

ストロングスタチン薬でLDL-C 目標未達の2型糖尿病患者におけるエゼチミブ追加とスタチン増量の、LDL-C 低下効果および脂質プロファイル変化に対する比較試験

試験 2 の序文

LDL-C の上昇は動脈硬化進展における主要なリスクである⁶⁸。そして LDL-C を低下させることは動脈硬化抑制を介した心血管疾患のリスク低下の第一の戦略として確立されている^{69, 70}。住民研究⁷¹や臨床研究⁷²からも、LDL-C 低下が冠動脈疾患の予防、進展抑制や、これに伴う虚血性心疾患の予後改善⁷³に有効であるという強いエビデンスがある。スタチンは長らく治療の選択肢として採用されて来ており優秀な結果を出し続けている強力な LDL-C 降下薬である⁷⁴。

2 型糖尿病を合併した脂質異常症患者は心血管疾患を発症しやすく、死亡率が高いことが知られている⁷⁵。スタチンによるコレステロール低下療法の効果は糖尿病患者でも証明されている⁷⁶。動脈硬化性疾患のガイドラインの多くが糖尿病患者をハイリスク群としており⁷⁷⁻⁷⁹、LDL-C 低下療法の効果を確認するとともに、予防に際してのコントロール目標値を挙げている。しかしながら米国¹⁸においても日本¹⁹でも約半数の患者しか LDL-C の目標値を達成していないのが実情である。最近の調査では、特に糖尿病患者などの心血管リスクが最も高いとされる群の患者が、LDL-C の目標達成率が

最も悪い群でもあることが示されている⁸⁰。目標達成のために超高用量のスタチン療法も試みられているが、副作用の増加もあり、かつ依然としてリスクが残存している。

これらの事実から、第一選択薬であるスタチンの増量以外の LDL-C 低下の方法に関し可能性を検討し、エビデンスを構築する必要性に迫られているといえる。

しかしながら、LDL-C の増加だけでは完全には説明できないリスクが存在する。中性脂肪や HDL-C は心血管イベントと関連しているようであるものの、フィブレート製剤による介入試験ではこれら危険因子の独立した寄与が確認できなかった⁸¹。糖尿病患者における動脈硬化の予後が悪い原因を研究者は探索してきた。その可能性として、インスリン抵抗性すなわちメタボリックシンドロームや、sd-LDL やレムナントリポ蛋白に代表されるような脂質プロファイルの異常が冠動脈疾患に及ぼす影響が指摘されてきた²⁰⁻²³。RLP などの TG rich なリポ蛋白が、糖尿病患者の特徴でもある⁸³脆弱なプラークの予測因子になっている⁸²可能性が指摘されている。また、LDL 粒子の大きさの異常として現れる sd-LDL-C もまた、近年心血管の危険因子として注目を集めており⁸⁴、心、代謝異常のハイリスク患者でスクリーニングが推奨されている²⁰。

近年、小腸の刷子縁における Niemann-Pick C1-like 1 を介して食事及び胆汁由来のコレステロール吸収を阻害する薬剤のエゼチミブが開発され、コレステロール吸収抑制を介したコレステロール低下という新しい戦略が出現した⁸⁵⁻⁸⁷。スタチン製剤はコレステロール合成および胆汁排泄を減少させるものの、一方でコレステロール分画の吸収

を増加させることが示唆されている⁸⁸。糖尿病患者では NPC1L1 発現が亢進していることが観察されているため⁸⁹、このような患者では特にスタチン製剤とコレステロール吸収阻害剤の併用療法が有望かつ適切な治療と考えられる。

我々は、東邦大学医療センター大橋病院の柴輝男教授を主任研究者として、無作為、医師主導型の多施設共同研究である RESEARCH(Recognized Effect of Statin and Ezetimibe therapy for achieving LDL-C Goal)研究をデザインし、様々な臨床的背景を有する2型糖尿病患者においてスタチン増量とエゼチミブスタチン併用療法が血清 LDL-C にもたらす効果を比較することとした⁹⁰。(UMIN000002593)

本研究は常用量のストロングスタチンにて LDL-C の目標値を達成できない高 LDL コレステロール血症を有する2型糖尿病患者を対象としている。私は LDL-C の変化率を1次エンドポイントとして脂質プロファイルの変化を検討することにより、従来のスタチン倍増に比較したエゼチミブ併用療法の効果を検討した。

方法

RESEARCH 研究は2型糖尿病患者において、ストロングスタチンとエゼチミブの併用療法が倍用量のスタチンと比べて血清 LDL-C を下げるかどうかを検討する前向き、無作為、多施設共同の臨床研究である。本研究はヘルシンキ宣言及び厚生労働省の指針に従って施行された。参加各施設は当該施設における倫理委員会の承認を得た（東邦

大学医療センター大橋病院における承認番号 22-10)。2009 年 7 月 1 日～2012 年 6 月 30 日の間、被験者の登録がなされた。被験者は情報に基づき書面での同意を行った。

被験者

年齢 20 歳以上の糖尿病患者であり、ストロングスタチン（アトルバスタチンまたはピタバスタチン）を我が国の常用量（それぞれ 10mg および 1mg）で 1 か月以上内服した状態で、我が国のガイドラインが推奨する目標値（冠動脈疾患の既往がない患者では LDL-C < 120 mg/dl, 冠動脈疾患の既往のある患者では LDL-C < 100 mg/dl）に達していない患者。併用薬に関しては、脂質に対する薬剤は上記スタチン以外には内服をしていないことが条件であるが、その他の内服薬に関しては制限は行わなかった。詳細な基準を表 4 に示す。

無作為割り付け及び治療法 (図 3)

被験者はメビックス株式会社の「割付君」による動的割り付け法（それまでに割り付けられた群間の背景要因のバランスを反映させて、逐次割り付けられる群が決定する方法）にて、エゼチミブ上乗せ(EAT)群およびスタチン倍量(DST)群の 2 群に割付された。年齢と性別で層別化されたうえで無作為化がなされた。DST 群に割り当てられた患者は本邦での常用量の倍量のスタチン（アトルバスタチンは 10mg から 20mg に倍

増、ピタバスタチンは 1mg から 2mg に倍増) を投与された。EAT 群に割付られた患者はストロングスタチン常用量(アトルバスタチン 10mg またはピタバスタチン 1mg) に加えて 10mg のエゼチミブを投与された。

結果の測定

1 次エンドポイントは治療開始前から治療後 12 週での LDL-C の低下率とした。LDL-C へのストロングスタチンによる介入後の残存リスクを評価する目的で sd-LDL および RLP-C を測定し、その変化率を主要な 2 次エンドポイントとした。他の 2 次エンドポイントとしては、本邦のガイドライン¹⁸で推奨された LDL-C の目標値の達成率の他、TC、中性脂肪(TG)、HDL-C、高感度 CRP(HS-CRP)、および HbA1c 値を設定した。LDL-C の値は Friedelwald の式($LDL-C = TC - HDL-C - TG/5$)により算出した。参加各施設において TC, HDL-C, TG は測定され、他に HbA1c, 血糖値、AST, ALT, CPK などの保険診療で認められた範囲のルーチン検査も各施設で行われた。Non-HDL-C は以下の式により算出された: $Non-HDL-C = TC - HDL-C$ 。sd-LDL は昭和大学にて平野勉教授の測定法⁹¹により測定された。RLP-C は SRL 株式会社にて測定を行った。

統計解析

当初スタチン倍増群、およびエゼチミブ追加群の LDL-C 低下効果をそれぞれ 11.7%,

21.7%と仮定し、SD 15%、 $\alpha=0.05$ 、統計学的パワーを 90%と仮定し、必要患者数 98 と推定した。ドロップアウトの確率を 20%として 120 名（各群 60 名）の患者登録を予定した。

エンドポイントに関しては、2 群間でのカテゴリー変数の相違に関しては χ^2 乗検定、連続変数に関してはウィルコクソン検定を用いて評価した。各群内での治療前、治療後の変数の差はウィルコクソンの符号付き検定で評価した。全解析に於いて、 $p < 0.05$ （両側）を以って有意とした。データ解析は Stata version 12.1 を用いて行った。

結果

様々な臨床背景を有する 109 名の 2 型糖尿病患者（男性 63 名、女性 46 名）が対象に包含された（表 5、表 6）⁹⁰。このうち、エゼチミブ追加(EAT)群に割り付けられた 53 名がアトルバスタチンまたはピタバスタチンの常用量に加えてエゼチミブ 10mg を投与された。一方、スタチン倍量(DST)群に割り付けられた 56 名が、常用量の倍量のアトルバスタチンまたはピタバスタチンの投与を受けた。併用群のうち 2 名の患者が、副作用および通院中断により離脱となった。結果的に、EAT 群 51 名、DST 群 56 名として解析が行われた。両群間の人口統計学的性格、冠動脈リスク、生化学データには、apo-B および sd-LDL の軽度の差を除いては有意な差はなかった。

1 次エンドポイント

1 次エンドポイントである、12 週におけるベースラインからの LDL-C の変化率は、図 4 に示す通り EAT 群にて-24.6%と DST 群(-10.9%)より有意に大きかった($p < 0.0001$)。

EAT 群では DST 群の 2 倍以上の低下が達成された。

2 次エンドポイント

LDL は様々な大きさ及び密度の粒子の亜群からなり、より小さく高密度の粒子は大きく浮遊性の粒子と比較して心血管疾患の強いリスクとなることが示唆されている。ここで私は、ストロングスタチンへのエゼチミブ上乗せ療法とストロングスタチン単独の倍量療法の作用を比較するために sd-LDL-C のホモジニアスアッセイを用いて検討した。sd-LDL-C の変化率 (EAT 群-20.5%に対し DST 群-3.7%) に著しく有意な差($p = 0.0021$)が観察された (図 5)。スタチン単独倍量療法(DST)は sd-LDL-C 値を 52.1 ± 18.2 mg/dl から 48.3 ± 19.4 mg/dl に減少させたのに対し、スタチンに対するエゼチミブ追加療法(EAT)は sd-LDL-C 値を 45.8 ± 15.9 mg/dl から 35.7 ± 14.6 mg/dl に減少させた (図 5) が、これは日本および米国の sd-LDL-C のカットオフ値 (日本では 35 mg/dl、米国では 40 mg/dl) ⁹² に迫るものであった。中性脂肪に富むリポ蛋白の中では、レムナントリポ蛋白が動脈硬化原性であり、独立した冠動脈の危険因子の一つとなっている。RLP-C

の解析では、EAT 群の患者が DST 群の患者よりも有意に($p < 0.01$)大きな変化 (EAT 群 19.7%減少に対し DST 群 5.5%増加) を示した (図 6)。有意な低下は EAT 群の RLP-C の値でも裏付けられた (図 6)。non-HDL-C は動脈硬化原性のリポ蛋白総体のマーカーとして用いられており、LDL の他 sd-LDL, VLDL, RLP 等をすべてまとめたものである。EAT 療法は DST 療法と比較し non-HDL-C の絶対量の低下がより大きかった (EAT 群 153.8 ± 27.4 mg/dl から 120.6 ± 25.2 mg/dl に対し DST 群 164.2 ± 25.9 mg/dl から 149.8 ± 32.7 mg/dl) (図 7)。高感度 CRP は non-HDL-C 同様心血管疾患のもう一つの予測マーカーである⁹³。これに関しては DST 群 (1.14 ± 1.51 μ g/ml から 1.20 ± 2.85 μ g/ml)、EAT 群 (0.80 ± 0.89 μ g/ml から 1.00 ± 1.42 μ g/ml) とともに有意な変化を認めず、変化率も有意差を得るに至らなかった。MDA-LDL は冠動脈疾患の既往患者で測定されたが、統計学的検出力の不足のためか 2 群間で変化率の差を認めなかった。

LDL-C のより大きな低下と一致して、EAT 群では有意に多くの患者で LDL-C 目標値が達成された。心血管疾患の既往のある患者とない患者を合わせると、DST 群では 51.0%の患者が LDL-C 目標値を達成したのに対し、EAT 群では 89.3%であった (図 8)。

一般臨床で用いられる脂質の生化学データ

基本的な生化学データの解析では、TC の変化率が EAT 群(-16.3%)で DST 群(-6.3%)より有意に大きかった (図 9) が、Friedewald 式の他の構成要素である HDL-C および TG

は EAT 群でそれぞれ-2.7%および+2.7%、DST 群でそれぞれ-0.9%および+13.0%と、有意差がなかった (図 10, 11)。Friedewald 式から求められる実際の LDL-C 値は DST 群で 132.3 ± 24.3 mg/dl から 116.2 ± 24.2 mg/dl、EAT 群で 124.5 ± 20.1 mg/dl から 92.1 ± 16.8 mg/dl と、ともにそれぞれ有意な低下を認めた (図 12)。apoB の変化率及び変化量もまた EAT 群で DST 群より大きかった (図 13)。DST 治療が 112.0 ± 18.8 mg/dl から 100.8 ± 17.3 mg/dl に apoB を低下させたのに対し、EAT 治療では 101.2 ± 17.2 mg/dl から 85.0 ± 15.6 mg/dl と、やや低い元々の値からより大きな低下が認められた。

有害事象

12 週までで 3 例の副作用が報告された。内容は感冒、肝細胞癌、湿疹であった。そのうち脂質治療と関連があると考えられたものはなかった。肝細胞癌を発症した症例は内服は継続したが、解析からは除外された。湿疹の患者は内服を 12 週まで継続したが、その後中止となった。

糖代謝に関しては、HbA1c の治療間、もしくは各治療の治療前後における有意差としては悪化は見られなかった (EAT 群では 7.24 ± 0.65 % から 7.34 ± 0.80 %、DST 群では 7.26 ± 0.97 % から 7.37 ± 1.03 %)。インスリン治療を行っていない患者で測定された IRI から計算される HOMA-IR も両治療群間で差がなかった (EAT 群では 4.6 ± 4.4 から 3.7 ± 2.9 、DST 群では 3.6 ± 2.9 から 3.1 ± 2.3)。

肝機能に関しては、EAT 群でトランスアミナーゼ(AST, ALT)の有意な上昇を認めた (AST: 23.2±12.4 IU/l から 24.6±10.3 IU/l, ALT: 24.8±12.7 IU/l から 27.6±15.5 IU/l)ものの、明らかな肝障害はなかった。筋力低下、こむら返りや筋肉痛、横紋筋融解症などの筋関連の副作用は、明らかなものは両群で認められなかった。EAT 群で CPK 値の軽度の上昇が認められた(122.8±89.6 IU/l から 147.3±138.9 IU/l)が、正常範囲内のものであった。

考察

本研究は、アジア人 2 型糖尿病患者でストロングスタチンでは LDL-C 目標値が達成できなかった患者に対して、エゼチミブ上乗せが LDL-C にもたらす効果をスタチン倍増と比較検討した最初の前向き、無作為、多施設共同研究である。エゼチミブ上乗せ療法はストロングスタチン倍量療法と比較して、1 次エンドポイントとして統計学的に有意に大きな LDL-C 低下率をもたらしたばかりでなく、2 次エンドポイントとして sd-LDL-C および RLP-C のより大きな低下をもたらすことにより、動脈硬化原性の脂質プロファイルを改善した。糖尿病患者においても LDL-C レベルの上昇により心血管イベントのリスクが上昇し、スタチンにより心血管リスクや全死亡率が低下することは広く知られている⁹⁵。本研究においてエゼチミブ上乗せ療法での LDL-C 低下率はストロングスタチン倍量療法のそれを 13.7% 上回った。この改善は、白人糖尿病患者においてエゼチミブ上乗せの効果を実験用量のスタチンと比較した試験、チアゾリジン

薬が用いられている 2 型糖尿病患者の高コレステロール血症治療の研究⁹⁷や、冠動脈疾患のハイリスク患者における研究⁹⁶などの先行する結果に矛盾しないものである。そしてドロップアウト数が予定を下回り、かつエゼチミブ追加群での LDL-C 低下効果が十分であったことから、強い有意性を伴った差をもたらした。post-hoc 研究ではあるが、エゼチミブ上乗せ療法はまた、高用量のストロングスタチンを内服している高コレステロール血症のメタボリックシンドローム患者に対しても同様に有効であることが報告されている⁹⁸。私の研究の結果は、より一般的に、糖尿病薬や心血管リスク、代謝状態などに関し様々な臨床背景を持った糖尿病患者に対してエゼチミブが有効であることを示した前向き研究である。

糖尿病患者は一般的に非糖尿病患者と比べ、同等かやや高い程度の LDL-C の水準であるのに、心血管イベントの確率は 2-3 倍と有意に高い。それゆえ、多くのガイドラインが糖尿病患者の脂質異常症に関してはより厳格な管理目標を推奨している⁷⁷⁻⁷⁹。なぜ糖尿病患者の心血管イベントのリスクが高いのかの説明の一つとして、LDL の血漿レベルのみならず粒子の大きさが、動脈硬化原性を高めている可能性が提唱されている¹⁰²⁻¹⁰⁴。小さい LDL 粒子は動脈壁を貫通しやすく、血管壁に留まりやすく、LDL 受容体を介したクリアランスを受けにくく、酸化を受けやすいなどのいくつかの性質を有し、動脈硬化原性が高くなっている。apoB に富むことによっても粒子は酸化を受けやすくなる^{105,106}。本研究におけるエゼチミブ上乗せ療法は、ストロングスタチン倍量

療法より効果的に sd-LDL-C のレベルを低下させた(20.5% 対 3.7%)。LDL の粒子サイズを改変することにより糖尿病に特徴的な動脈硬化原性のプロフィールを改善した。

本研究では、独立した冠動脈疾患の危険因子にして¹⁰⁷、2 型糖尿病を伴う冠動脈疾患患者の将来の冠動脈イベント発症の予測因子である RLP-C^{108, 109} もまた調べている。

RLP-C の動脈硬化惹起の分子機構としては、血管内皮への接着、血管平滑筋の増殖、マクロファージにおける泡沫細胞形成に関わっているという報告がなされている¹¹⁰。

本研究ではストロングスタチン倍量療法は RLP-C を増加させたのに対し、エゼチミブ上乗せ療法は 19.7% RLP-C を減少させた。エゼチミブの小腸への作用がこれらの 2 つの動脈硬化原性のリポ蛋白の変化の背景となる機序の可能性がある。エゼチミブは apoB48 を伴うカイロミクロン中のコレステロール含量を減少させることが報告されており、これが粒子サイズが大きな VLDL 中のコレステロール含量を減らし、続いて VLDL レムナントや sd-LDL-C を減らす過程の起点となる可能性がある¹¹¹。この仮説は、本研究においてみられる sd-LDL-C および RLP-C が apoE, TG とそれぞれ相関することで裏付けられる可能性がある。RLP-C は中性脂肪のレベルが正常な患者においても冠動脈疾患のリスクと密接に関係している¹¹²。エゼチミブ上乗せ療法 12 週間後の TG レベルはベースラインから不変であった。本研究では空腹時の採血が行われているため、RLP の主要な成分は VLDL レムナント(IDL)である。ブタにおける最近の研究実験では、シンバスタチンとエゼチミブの併用により、VLDL 産生の減少と LDL 受

容体を介した LDL のクリアランス亢進により VLDL および LDL の apoB100 濃度の低下が示されている¹¹³。これらの知見は併用療法が広い範囲にわたって脂質プロファイルを改善する可能性を示している。

本研究におけるエゼチミブ上乗せ療法は 89.4% という LDL-C の目標達成率をもたらしたが、これはストロングスタチン倍量療法の達成率を 38.4% 上回るものであった。本研究における目標値は糖尿病患者における日本の脂質管理のガイドラインであり、これは 2 つの根拠に基づいている。一つは糖尿病患者では 10 年間の心血管死亡率が 2% 以上になるという絶対リスクの評価であり¹⁶、二つ目は糖尿病患者では 10 年間での動脈硬化性感疾患の発症率を 20% と推定する住民研究の結果⁹⁹である。従って、日本のガイドラインが提唱する目標値は米国において NCEP のガイドラインが提唱する値にほぼ匹敵するものと考えられる。一般的に従来のスタチン療法による目標達成率は用量を倍量としても 50% 前後との報告があり¹⁰⁴、初期の投与量で目標値に達しなかった患者に限ればこの値はさらに低下する。本研究における目標達成率はエゼチミブ上乗せ群で 89.4%、ストロングスタチン単独倍量群で 51.0% であり、初期の治療で目標値に達しなかった患者へのストロングスタチンの効果を調べた他の研究¹⁰¹より高い値であった。

エゼチミブ上乗せ療法の患者では non-HDL-C と apoB の有意な低下を認めたが、TG、HDL-C では認めなかった。これらの基本的な脂質のうち、最近のガイドラインでは

non-HDL-C の目標値を提示している。エゼチミブ上乗せ療法を行った対象患者では non-HDL-C の絶対値が 12.8%低下していたが、これは心血管リスクの 10%以上の低下に相当する可能性がある^{114,115}。non-HDL-C と apoB は心血管疾患のより有用な予測因子と言われてきた¹¹⁶。エゼチミブ上乗せ療法は apoB より non-HDL-C の変化が大きく、エゼチミブ治療の効果予測に関しては non-HDL-C がより鋭敏な指標となる可能性があると考えられる。スタチン療法が世界中に広まっている現状を鑑みて、これらの指標がいわゆる residual risk をどれほど反映するものであるかが今後解明される必要がある。一方、インスリン抵抗性の指標である HOMA-IR や炎症の指標である高感度 CRP は有意な変化を認めておらず、これらは residual risk を説明するものとしては不十分である可能性が示唆された。

エゼチミブにより最終的にどれほどのリスク低下が期待出来るかについてはいまだ議論の余地がある。エゼチミブが心血管イベントを抑制することは 2 つの大規模臨床研究で示されている。すなわち心筋梗塞の減少を示した SEAS¹¹⁷ 研究のサブ解析¹¹⁸ および、シンバスタチンに加えてエゼチミブを内服した患者で主な動脈硬化イベントが低下したことを示した SHARP 研究¹²⁰ である。どちらの研究でも、LDL-C 低下率に基づいたイベント減少は、以前のメタ解析¹¹⁹ における観察結果に近いものであった。しかし別の 2 つの研究では、透析を行っている腎臓疾患患者で、脂質低下作用のあるストロングスタチン治療では心血管イベントが減少しなかったという報告もある^{121,122}。ま

た、SEAS 研究では発癌の増加が指摘されていたものの、より大規模な SHARP 研究では発癌の増加は否定されており、本研究で見られた肝細胞癌がエゼチミブ投与に伴うものである可能性は低いものとする。

まとめると、第一選択のスタチン療法が不十分であった患者群について、エゼチミブ上乗せ療法を施行した相当数の患者で LDL-C を有意に低下させ、絶対リスク低下に望ましい目標値の達成がなされた。エゼチミブ療法はまた、粒子の大きさ、脂質プロファイルを改善し、とも sd-LDL-C や RLP-C を含むいくつかの動脈硬化惹起性のリポ蛋白を減少させた。これは将来の動脈硬化イベントの発症を低下させる可能性がある。

本研究により、エゼチミブ上乗せ療法は 2 型糖尿病における難治性の脂質異常症に対して適当であることを示した。従って、本研究は糖尿病患者の脂質異常症治療に関しての重要な一里塚となる可言えよう。

【結語】

残余リスクに着目して行った 2 試験において、糖尿病および脂質異常症に対する治療が、食後高血糖および脂質プロファイルのサロゲートマーカーをそれぞれ有意に改善し、大血管障害の発症抑制をもたらす可能性があることが示唆された。

【著者の COI (conflict of interest) 開示】

特になし

【謝辞】

大学院課程を通しまして基礎的研究および臨床的研究にわたりご指導いただき、本論文執筆に際しまして多大なご鞭撻を賜りました指導教官の門脇孝教授に厚く御礼申し上げます。

また、本研究に際し、研究デザインから解析、副論文執筆に関しましてご指導いただきました東邦大学医療センター大橋病院教授の柴輝男先生、ならびに多施設共同研究に際しましてご参画、ご指導賜りました共同著者の先生方に厚く御礼申し上げます。

引用文献

1. 平成 24 年国民健康・栄養調査

<http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10904750-Kenkoukyoku-Gantaisakukenkou-uzoushinka/0000032813.pdf> (2014.02.04)

2. 国際糖尿病連合「Diabetes Atlas」第 5 版(2011)
3. 糖尿病治療ガイド 2012-2013 血糖コントロール目標改訂版
4. Kubota N, Tobe K, Terauchi Y, et al. (2000) Disruption of insulin receptor substrate 2 causes

- type 2 diabetes because of liver insulin resistance and lack of compensatory beta-cell hyperplasia. *Diabetes* 49(11):1880-9
5. Suzuki R, Tobe K, Aoyama M, Inoue A, Sakamoto K, et al. (2004) Both insulin signaling defects in the liver and obesity contribute to insulin resistance and cause diabetes in *Irs2*(-/-) mice. *J Biol Chem.* 279(24):25039-49.
 6. Tobe K, Suzuki R, Aoyama M, et al. (2001) Increased expression of the sterol regulatory element-binding protein-1 gene in insulin receptor substrate-2(-/-) mouse liver. *J Biol Chem.* 276(42):38337-40.
 7. Suzuki R, Tobe K, Aoyama M, Sakamoto K, et al. (2005) Expression of DGAT2 in white adipose tissue is regulated by central leptin action. *J Biol Chem* 280(5):3331-7.
 8. Kamei N, Tobe K, Suzuki R, Ohsugi M, Watanabe T, Kubota N, Ohtsuka-Kowatari N, Kumagai K, Sakamoto K, et al. (2006) Overexpression of monocyte chemoattractant protein-1 in adipose tissues causes macrophage recruitment and insulin resistance. *J Biol Chem* 281(36):26602-14.
 9. Kubota T, Kubota N, Moroi M, et al. (2003) Lack of insulin receptor substrate-2 causes progressive neointima formation in response to vessel injury. *Circulation* 107(24):3073-80.
 10. Turner RC, Holman RR, Matthews D, et al. (1979) Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from

basal plasma insulin and glucose concentrations. *Metabolism* 28(11):1086-96.

11. 清野 裕, 南條 輝志男, 田嶋 尚子, 他. (2012.07) 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告(国際標準化対応版) 糖尿病(0021-437X)55 巻7号 Page485-504
12. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. (2010) Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 362(9):800-11.
13. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al. (2008) Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358(24):2545-59.
14. 荒木 栄一 (2013.08) HbA1c の目標値改訂 熊本宣言 2013 臨床栄養(0485-1412)123 巻2号 Page132-133
15. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. (2003) Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348(5):383-93.
16. Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N, et al. (2007) The relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17.3-year study of a Japanese cohort. *Atherosclerosis* 190(1):216-23.
17. Japan Atherosclerosis Society(JAS) Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases 2012
18. Stark Casagrande S, Fradkin JE, Saydah SH, et al. (2013) The prevalence of meeting A1C,

- blood pressure, and LDL goals among people with diabetes, 1988-2010. *Diabetes Care* 36(8):2271-9.
19. Y. Mabuchi H, Inazu A, Higashikata T, et al. (2000) The current status of medicinal therapy for hyperlipidemia-Kanazawa Lipid Assessment Survey (K-LAS) [in Japanese]. *Prog Med.* 20:1629-1639.
20. J.D. Brunzell, M. Davidson, C.D. Furberg et al. (2008) Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation *J Am Coll Cardiol*, 51, 1512-1524
21. El Harchaoui K, van der Steeg WA, Stroes ES, et al. (2007) Value of low-density lipoprotein particle number and size as predictors of coronary artery disease in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *J Am Coll Cardiol* 49(5):547-53.
22. Kugiyama K, Doi H, Takazoe K, et al. (1999) Remnant lipoprotein levels in fasting serum predict coronary events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 99(22):2858-60.
23. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, et al. (2013) Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 61(4):427-36.
24. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, et al. (1999) The natural history of insulin secretory

- dysfunction and resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 104: 787-794
25. Coutinho M, Erstein HC, Wang Y, et al. (1999) The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 22: 233-240
 26. Temelkova-Kurkrschiev TS, Kochler C, Hankel E, et al. (2000) Post-challenge plasma glucose and glycaemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level. *Diabetes Care* 23: 1830-1834
 27. De Vegt F, Dekker JM, Stehouwer CD, et al. (2000) Similar 9-year risks and reproducibility for the World Health Organization and American Diabetes Association glucose tolerance categories: Hoorn Study. *Diabetes Care* 23: 40-44
 28. DECODE study group (2001) Glucose tolerance and cardiovascular mortality. *Arch Internal Med* 161: 397-405
 29. Nakagami T, the DECODA Study Group (2004) Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin. *Diabetologia* 47: 385-394
 30. Tominaga M, Igarashi K, Eguchi H, et al. (1999) Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 22: 920-924

31. Monnier L, Colette C (2006) Contributions of fasting and postprandial glucose to hemoglobin A1c. *Endocr Pract.* 12 Suppl 1:42-6.
32. Service FJ, O'Brien PC (2001) The relationship of glycemia to the risk of development of and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complication Trial. *Diabetologia* 44: 1215-1220
33. Stratton I, Adler AI, Neil HA, et al. (2000) Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Br Med J* 321: 405-412
34. Okubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. (1995) Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: a randomized 6-year study. *Diab Res Clin Prac* 28: 103-117
35. Shichiri M, Kishikawa H, Okubo Y, et al. (2000) Long-term results of the Kumamoto study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 23: B21-B29
36. Rohlfing CL, Wiedmeyer H-M, Little RR, et al. (2002) Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c: analysis of glucose profiles and HbA1c in the Diabetes Control and Complication Trial, *Diabetes Care* 25: 275-278
37. Avignon A, Radauceanu A, Monnier L (1997) Nonfasting plasma glucose is a better marker of diabetic control than fasting plasma glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 20:

1822-1826

38. Soonethompus S, Rastarasarn C, Leelawattena R, et al. (1999) Postprandial plasma glucose; a good index of glycemic control in type 2 diabetic patients having near-normal fasting glucose levels. *Diab Res Clin Prac* 46: 23-27
39. Ceriello A (2005) Postprandial hyperglycemia and diabetes complications - Is it time to treat? -. *Diabetes* 54: 1-7
40. Nishikawa T, Sasahara T, Kiritoshi S, et al. (2003) Evaluation of urinary 8-hydroxydeoxy-guanosine as a novel biomarker of macrovascular complications in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 26(5):1507-12.
41. IDF Clinical Guidelines Task Force (2007) Guideline for Management of Postmeal Glucose. Brussels: International Diabetes Federation.

http://www.idf.org/webdata/docs/Guideline_PMG_final.pdf (2014.02.04)
42. Shiba T (2003) Improvement of insulin resistance by a new insulin secretagogue, nateglinide -analysis based on the homeostasis model-. *Diab Res Clin Prac* 62: 87-94
43. 芳野 原, 富永 真琴, 平野 勉, 他. (2006.05) 食後高血糖と食後高脂血症を同時に観察するテストミールのパイロットモデルの開発 テストミール A についての報告 *糖尿病* 49 巻 5 号 Page361-371
44. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. (2008) 10-Year follow-up of intensive glucose

- control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359:1577-1589
45. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. (2009) Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 52(1):17-30.
46. Gerich JE (1989) Oral hypoglycemic agents. *N Engl J Med* 321: 1231-1245
47. Korytowski M, Thomas A, Reid L, et al. (2002) Glimepiride improves both first and second phases of insulin secretion in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25: 1607-1611
48. IDF Clinical Guidelines Task Force. (2006) Global Guideline for Type 2 Diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diabet Med* 23(6):579-93.
49. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. (1995) Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*. 28(2):103-17.
50. DeFronzo RA (1999) Pharmacologic therapy for type2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 131: 281-303
51. Hundal HS, Ramal T, Reyes R, et al. (1992) Cellular mechanism of metformin action

- involves glucose transporter translocation from an intracellular pool to the plasma membrane in L6 muscle cells, *Endocrinology* 131: 1165-1173
52. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, et al. (1995) Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 323: 550-554
53. Hundal RS, Krssak M, Dufour S, et al. (2000) Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes* 49: 2063-2069
54. UKPDS group (1998) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352: 854-860
55. Giannarelli R, Aragona M, Coppelli A, et al. (2003) Reducing insulin resistance with metformin: the evidence today. *Diabetes Metab.* 29(4 Pt 2):6S28-35.
56. Tjokroprawiro A. (2006) New approach in the treatment of T2DM and metabolic syndrome (focus on a novel insulin sensitizer). *Acta Med Indones.* 38(3):160-6.
57. Fryer LGD, Parbu-Patel A, Carling D (2002) The anti-diabetic drugs rosiglitazone and metformin stimulate AMP-activated protein kinase through distinct signaling pathways. *J Biol Chem* 277: 25226-25232
58. Kadowaki T, and Yamauchi T (2005) Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 26: 439-451

59. Leclerc I, Woltersdorf WW, Xavier GS, et al. (2004) Metformin, but not leptin, regulates AMP-activated protein kinase in pancreatic islets: impact on glucose-stimulated insulin secretion. *Am J Physiol* 286: E1023-1031
60. Schaz H, Katstilambros N, Nierle C, et al. (1972) The effect of biguanides on secretion and biosynthesis of insulin in isolated pancreatic islets of rats. *Diabetologia* 8: 402-407
61. Woerle HJ, Szoke E, Meyer C, et al. (2006) Mechanisms for abnormal postprandial glucose metabolism in type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 290(1):E67-E77.
62. Hother-Nielsen O, Schmitz O, Andersen PH, et al. (1989) Metformin improves peripheral but not hepatic insulin action in obese patients with type II diabetes. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 120(3):257-65.
63. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. (2002) Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*. 359(9323):2072-7.
64. Mita T, Watada H, Shimizu T, et al. (2007) Nateglinide reduces carotid intima-media thickening in type 2 diabetic patients under good glycemic control. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 27(11):2456-62.
65. NAVIGATOR Study Group, Holman RR, Haffner SM, et al. (2010) Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 362(16):1463-76.
66. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) Effect of intensive blood-glucose

- control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 352(9131):854-65.
67. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. (2008) 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 359(15):1577-89.
68. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, et al. (1986) Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 256: 2835-2838.
69. Genest J, Frohlich J, Fodor G, et al. (2003) Recommendations for the management of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease: summary of the 2003 update. *CMAJ*. 169: 921-924.
70. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. (2004) Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 110: 227-239
71. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. (1986) Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 256(20):2823-8.
72. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. (1984) Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 251(3):351-64.

73. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. (2004) Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 44(3):720-32.
74. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. (2005) Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 366(9493):1267-78.
75. Turner RC, Millns H, Neil HA, et al. (1998) Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23) *BMJ* 316(7134):823-8.
76. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, et al. (2008) Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 371(9607):117-25.
77. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) (2001) *JAMA*, 285, 2486-2497
78. Rydén L, Standl E, Bartnik M, et al. (2007) Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD) Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive

summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 28(1):88-136

79. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al. (2007) Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *J Am Coll Cardiol* 49(11):1230-50

80. Davidson MH, Maki KC, Pearson TA, et al. (2005) Results of the National Cholesterol Education (NCEP) Program Evaluation Project Utilizing Novel E-Technology (NEPTUNE) II survey and implications for treatment under the recent NCEP Writing Group recommendations. *Am J Cardiol* 96(4):556-63.

81. Jun M, Foote C, Lv J, et al. (2010) Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 375(9729):1875-84.

82. Grønholdt ML, Nordestgaard BG, Wiebe BM, et al. (1998) Echo-lucency of computerized ultrasound images of carotid atherosclerotic plaques are associated with increased levels of triglyceride-rich lipoproteins as well as increased plaque lipid content. *Circulation* 97(1):34-40.

83. Esposito L, Saam T, Heider P, et al. (2010) MRI plaque imaging reveals high-risk carotid plaques especially in diabetic patients irrespective of the degree of stenosis. *BMC Med Imaging*. 10:27.

84. NCEP-Guidelines:Executive summary of the third report of the National Cholesterol

Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) (2001) *J Am Med Assoc* 285, 2486-2497

85. van Heek M, Farley C, Compton DS, et al. (2000) Comparison of the activity and disposition of the novel cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, and its glucuronide, SCH60663. *Br J Pharmacol* 129: 1748-1754.

86. Van Heek M, France CF, Compton DS, et al. (1997) In vivo metabolism-based discovery of a potent cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, in the rat and rhesus monkey through the identification of the active metabolites of SCH48461. *J Pharmacol Exp Ther* 283: 157-163.

87. Knopp RH, Dujovne CA, Le Beaut A, et al. (2003) Evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of ezetimibe in primary hypercholesterolaemia: a pooled analysis from two controlled phase III clinical studies. *Int J Clin Pract* 57: 363-368.

88. Vanhanen H, Kesäniemi YA, Miettinen TA, et al. (1992) Pravastatin lowers serum cholesterol, cholesterol-precursor sterols, fecal steroids, and cholesterol absorption in man. *Metabolism* 41(6):588-95.

89. Lally SE, Owens D, Tomkin GH, et al. (2007) Sitosterol and cholesterol in chylomicrons of type 2 diabetic and non-diabetic subjects: the relationship with ATP binding cassette proteins G5 and G8 and Niemann-Pick C1-like 1 mRNA. *Diabetologia* 50(1):217-9.

90. Inazawa T, Sakamoto K, Kohro T, et al. (2013) RESEARCH (Recognized effect of Statin

and ezetimibe therapy for achieving LDL-C Goal), a randomized, doctor-oriented, multicenter trial to compare the effects of higher-dose statin versus ezetimibe-plus-statin on the serum LDL-C concentration of Japanese type-2 diabetes patients design and rationale. *Lipids Health Dis* 12(1):142.

91. Hirano T, Ito Y, Koba S, Toyoda M, et al. (2004) Clinical significance of small dense low-density lipoprotein cholesterol levels determined by the simple precipitation method. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24: 558-63.

92. Ai M, Otokozawa S, Asztalos BF, et al. (2010) Small dense LDL cholesterol and coronary heart disease: results from the Framingham Offspring Study. *Clin Chem* 56(6):967-76.

93. Bogavac-Stanojević N, Jelić-Ivanović Z, Spasojević-Kalimanovska V, et al. (2007) Lipid and inflammatory markers for the prediction of coronary artery disease: a multi-marker approach. *Clin Biochem* 40(13-14):1000-6.

94. Gazi IF, Tsimihodimos V, Tselepis AD, et al. (2007) Clinical importance and therapeutic modulation of small dense low-density lipoprotein particles. *Expert Opin Biol Ther* 7:53-72.

95. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, et al. (2008) Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 371(9607):117-25.

96. Bardini G, Giorda CB, Pontiroli AE, et al. (2010) Ezetimibe + simvastatin versus doubling

the dose of simvastatin in high cardiovascular risk diabetics: a multicenter, randomized trial (the LEAD study). *Cardiovasc Diabetol.* 21;9-20

97. Gaudiani LM, Lewin A, Meneghini L, et al. (2005) Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin in thiazolidinedione-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 7:88-97

98. Conard S, Bays H, Leiter LA, et al. (2010) Ezetimibe added to atorvastatin compared with doubling the atorvastatin dose in patients at high risk for coronary heart disease with diabetes mellitus, metabolic syndrome or neither. *Diabetes Obes Metab* 12:210-8

99. Doi Y, Ninomiya T, Hata J, et al. (2010) Impact of glucose tolerance status on development of ischemic stroke and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke* 41: 203-9

100. Yan AT, Yan RT, Tan M, et al. (2006) Contemporary management of dyslipidemia in high-risk patients: targets still not met. *Am J Med* 119(8):676-83.

101. Bozentowicz-Wikarek M, Kocelak P, Smertka M, et al. (2012) Effectiveness of lipid-lowering therapy with statins for secondary prevention of atherosclerosis--guidelines vs. reality. *Pharmacol Rep* 64(2):377-85.

102. Gardner, C.D.; Fortmann, S.P.; Krauss, R.M. (1996) Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA*

276, 875-881

103. Ginsberg HN, (2000) Insulin resistance and cardiovascular disease *J Clin Invest* 106(4):453-8.

104. Subramanian S, Chait A (2012) Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes. *Biochim Biophys Acta* 1821:819-25.

105. Tack CJ, Smits P, Demacker PN, et al. (1998) Troglitazone decreases the proportion of small, dense LDL and increases the resistance of LDL to oxidation in obese subjects. *Diabetes Care* 21:796-9

106. Chait A, Brazg RL, Tribble DL, et al. (1993) Susceptibility of small, dense, low-density lipoproteins to oxidative modification in subjects with the atherogenic lipoprotein phenotype, pattern B. *Am J Med* 94:350-6.

107. McNamara JR, Shah PK, Nakajima K, et al. (2001) Remnant-like particle (RLP) cholesterol is an independent cardiovascular disease risk factor in women: results from the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis* 154 :229-236

108. Kugiyama K, Doi H, Takazoe K, et al. (1999) Remnant lipoprotein levels in fasting serum predict coronary events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 99:2858-60.

109. Fukushima H, Sugiyama S, Honda O, et al. (2004) Prognostic value of remnant-like lipoprotein particle levels in patients with coronary artery disease and type II diabetes mellitus *J*

Am Coll Cardiol 43(12):2219-24.

110. Kawakami A, Yoshida M (2005) Remnant lipoproteins and atherogenesis. *J Atheroscler Thromb* 12:73-6.

111. Bozzetto L, Annuzzi G, Corte GD, et al. (2011) Ezetimibe beneficially influences fasting and postprandial triglyceride-rich lipoproteins in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 217:142-148.

112. H. Masuoka, S. Kamei, M. Ozaki et al. (2000) Predictive value of remnant-like particle cholesterol as an indicator of coronary artery stenosis in patients with normal serum triglyceride levels. *Internal Medicine* 39, 540-546.

113. Telford DE, Sutherland BG, Edwards JY, et al. (2007) The molecular mechanisms underlying the reduction of LDL apoB-100 by ezetimibe plus simvastatin. *J Lipid Res* 48(3):699-708.

114. Schulze MB, Shai I, Manson JE, et al. (2004) Joint role of non-HDL cholesterol and glycated haemoglobin in predicting future coronary heart disease events among women with type 2 diabetes. *Diabetologia* 47(12):2129-36.

115. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, et al. (2009) Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 53(4):316-22.

116. Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, et al. (2005) Non-high-density lipoprotein cholesterol

and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation* 112(22):3375-83.

117. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. (2008) Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 359:1343-1356

118. Holme I, Boman K, Brudi P, et al. (2010) Observed and predicted reduction of ischemic cardiovascular events in the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis Trial. *Am J Cardiol* 105:1802-1808.

119. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. (2005) Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 366:1267-1278

120. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. (2011) The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 377:2181-2192.

121. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. (2009) Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 360:1395-1407.

122. Wanner C, Krane V, März W, et al. (2005) Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 353:238-248.

表 1 糖尿病患者の臨床的背景

治療	グリメピリド	メトホルミン (全体)	メトホルミン群の亜群	
			(単独療法)	(併用療法)
患者数	22	37	18	19
年齢	61.3 (7.2)	61.8 (10.7)	60.1 (12.5)	63.4 (8.8)
糖尿病罹病歴 (年)	7.4(5.5)*	11.1 (6.3)	9.4 (4.3)	12.7 (7.5)
収縮期血圧 (mmHg)	137 (17)	138 (16)	138 (16)	137 (18)
拡張期血圧 (mmHg)	76(11)	77 (12)	79 (8)	75 (15)
HbA1c (%)	8.49 (1.82)	8.58 (1.02)	8.54 (1.28)	8.62 (0.75)
投与量 (mg)	1.4 (0.5)	891 (232)	861(196)	921(264)

カッコ内は標準偏差。*: p<0.05 対メトホルミン罹病歴はカルテ上にて発見時からの期間を採用している。

表 2 糖尿病コントロール指標の変化

治療	グリメピリド	メトホルミン (全体)	メトホルミン群の亜群		
			(単独療法)	(併用療法)	
患者数	22	37	18	19	
BMI	治療前	24.48 (5.92)	24.32 (3.04)	24.56 (2.52)	24.10 (3.52)
	治療後	23.77 (2.31)**	24.51 (2.94)*	24.68 (2.31)	24.36 (3.49) *
空腹時血糖 (mg/dl)	治療前	175.9 (41.3)	188.3 (35.5)	195.8 (44.1)	181.2 (24.1)
	治療後	145.1 (24.4)**	163.4 (34.9)†	167.8 (32.4)**	159.3 (37.5)*
HbA1c (%)	治療前	8.49 (1.82)	8.58 (1.02)	8.54 (1.28)	8.62 (0.75)
	治療後	6.64(0.90) †	7.64 (0.97)†	7.63 (1.08)***	7.65 (0.90)***
HOMA-IR	治療前	2.25 (1.64)	2.62 (2.01)	2.49(1.61)	2.75 (2.36)
	治療後	2.38 (1.74)	2.00 (1.59)**	1.94 (1.06) *	2.05 (1.99)*
HOMA-β	治療前	21.08 (18.96)	18.47 (17.43)	17.07 (15.01)	19.81 (19.78)
	治療後	30.70 (18.72) **	20.32 (15.99)	18.68 (12.21)	21.88 (19.11)

カッコ内は標準偏差。治療前との差の p 値: *: p<0.05, **: p<0.01, ***:p<0.001, †: p<=0.0001

BMI: body mass index = 体重(kg) / 身長(m)²

HOMA-IR = 空腹時血糖(mg/dl) × 空腹時 IRI (immunoreactive insulin: 血清インスリン μ U/mL) / 405

HOMA-β = 360 × 空腹時 IRI (immunoreactive insulin: μ U/mL) / (空腹時血糖(mg/dl) - 63)

表 3

A. 血糖の変化と HbA1c の変化の間の単回帰分析

治療	グリメピリド		メトホルミン	
	p 値	r^2	p 値	r^2
変化				
空腹時血糖	0.0099	0.289	0.0002	0.326
食後 1 時間血糖	<0.0001	0.551	0.0021	0.240
食後 2 時間血糖	0.0023	0.380	<0.0001	0.420

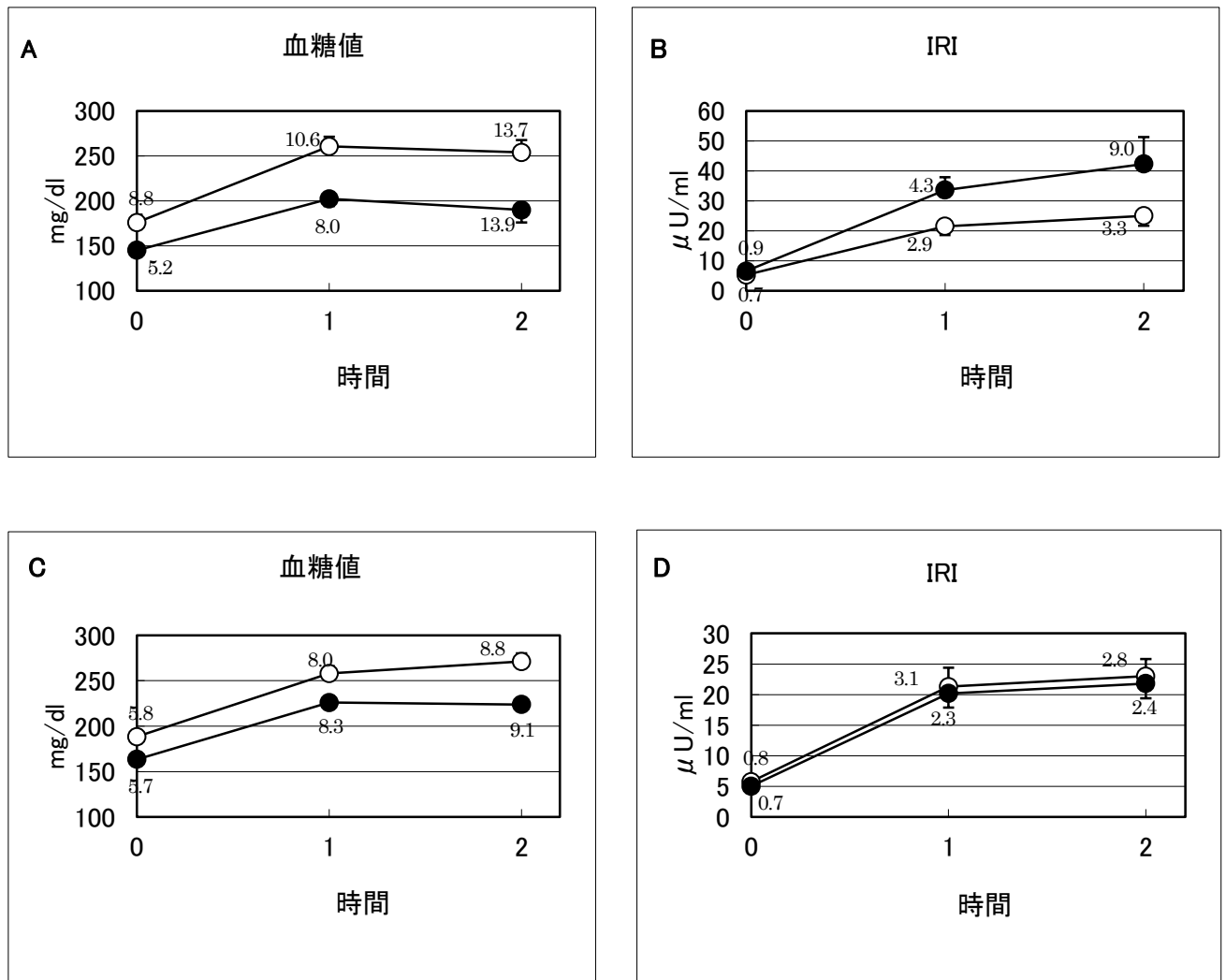
B. 血糖の変化と HbA1c の変化の間の重回帰分析

治療	グリメピリド		メトホルミン	
	p 値	回帰係数	p 値	回帰係数
変化				
空腹時血糖	0.7441	-0.005	0.0370	0.012
食後 1 時間血糖	0.0119	0.035	0.0460	-0.010
食後 2 時間血糖	0.6323	-0.006	0.0018	0.011

C. 血糖の変化と HbA1c の変化の間の重回帰分析

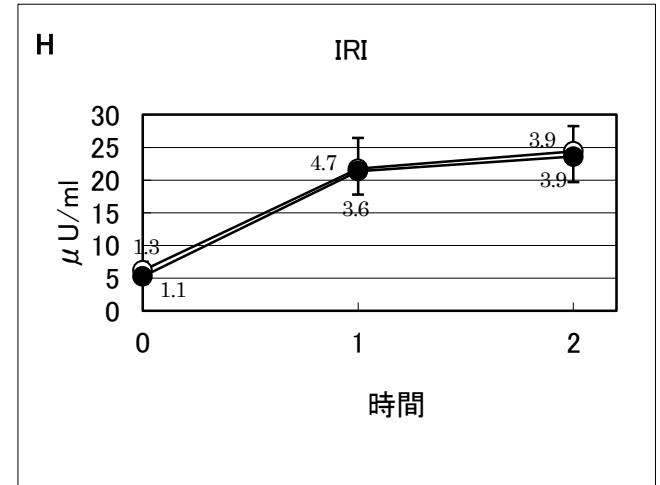
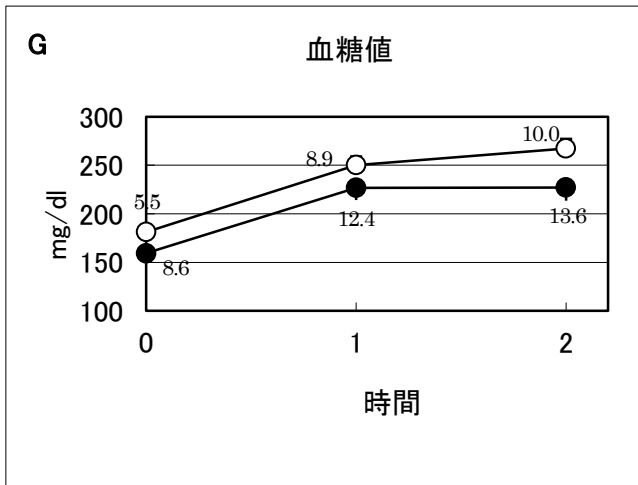
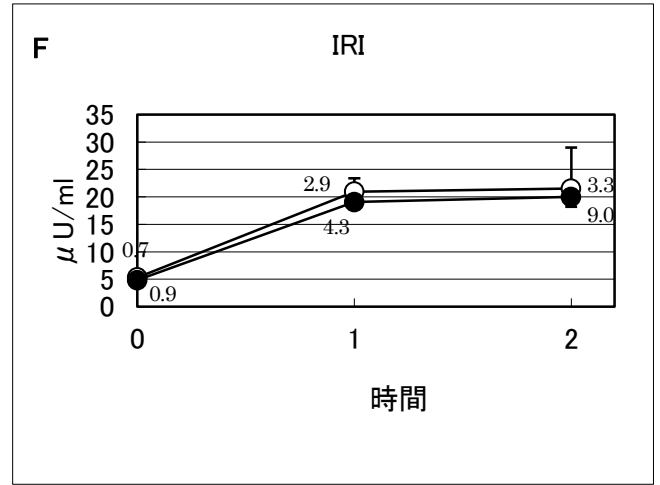
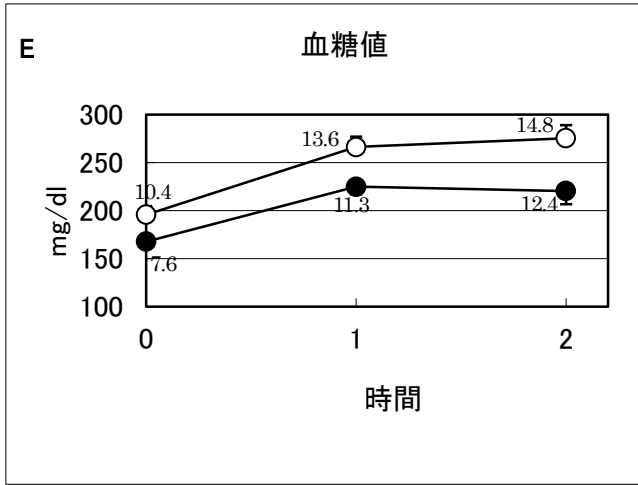
治療	メトホルミン (MBC 群)	
	p 値	回帰係数
変化		
空腹時血糖	0.0028	0.024
食後 1 時間血糖	0.0108	-0.014
食後 2 時間血糖	0.0001	0.013

図 1 食事負荷試験



グリメピリドとメトホルミンの、食事に伴う血糖上昇とインスリン分泌への作用を観察。左のパネル(A, C)は血糖値の変化、右のパネル(B, D)はIRI (血清インスリン値) の変化を表す。上段(A, B)がグリメピリドによる変化、下段(C, D)がメトホルミンによる変化である。各ポイントは平均値、エラーバーは標準誤差である。エラーバー横に標準誤差の実数を示す。○は治療前の値、●は治療後の値を表す。

図 2 メトホルミン治療群の亜群の比較



食事に伴う血糖上昇とインスリン分泌への作用の、メトホルミン単独療法群と併用療法群での比較である。左のパネル(E, G)は血糖値の変化、右のパネル(F, H)はIRI (血清インスリン) の変化を表す。上段(E, F)が単独療法群、下段(G, H)が併用療法群である。各ポイントは平均値、エラーバーは標準誤差である。エラーバー横に標準誤差の実数を示す。○は治療前の値、●は治療後の値を表す。

表4. 登録基準と除外基準

登録基準

日本人

2型糖尿病患者

アトルバスタチン10mg/日またはピタバスタチン1mg/日の1ヶ月以上の使用

除外基準

妊娠及び妊娠の可能性、または授乳中

当該薬剤への過敏症

肝機能障害 (ALT > 2 × 施設正常上限値)

HbA1c ≥ 9.4%以上

血清クレアチニン ≥ 2.0mg/dLをこえる

TG (中性脂肪) ≥ 400mg/dL以上

二次性脂質異常症、薬剤性脂質異常症

家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者

低アドヒアランスなどその他の理由

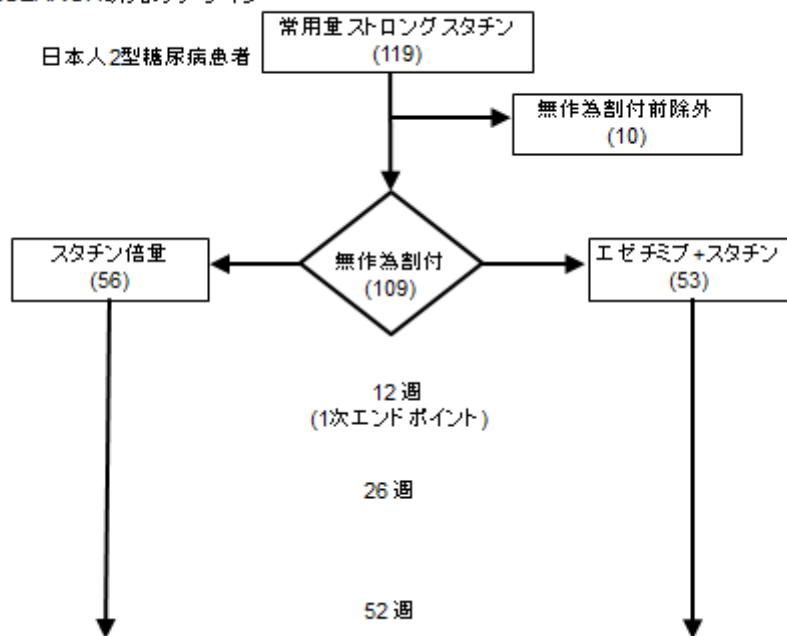
20歳未満

冠動脈疾患の既往の無い患者ではLDL-C 120mg/dL未満、

既往のある患者ではLDL-C 100mg/dL未満

図3 研究の概略図

RESEARCH研究のデザイン



患者数をカッコ内に示す。

表5 患者背景 (カテゴリー変数)

患者背景		カテゴリー変数		
		スタチン倍量	スタチン+ エゼチミブ	p 値
症例数		n=56	n=53	
男性	%	57.1	58.5	0.887
喫煙	%	23.6	25.0	0.869
冠動脈疾患の家族歴	%	9.3	9.6	0.950
高血圧	%	67.9	58.5	0.311
高中性脂肪血症	%	34.5	41.5	0.456
慢性腎臓病	%	16.1	9.4	0.301
HDL-C 低値	%	3.6	7.5	0.363
脳卒中の既往	%	3.6	0.0	0.169
冠動脈疾患の既往	%	10.7	15.1	0.495

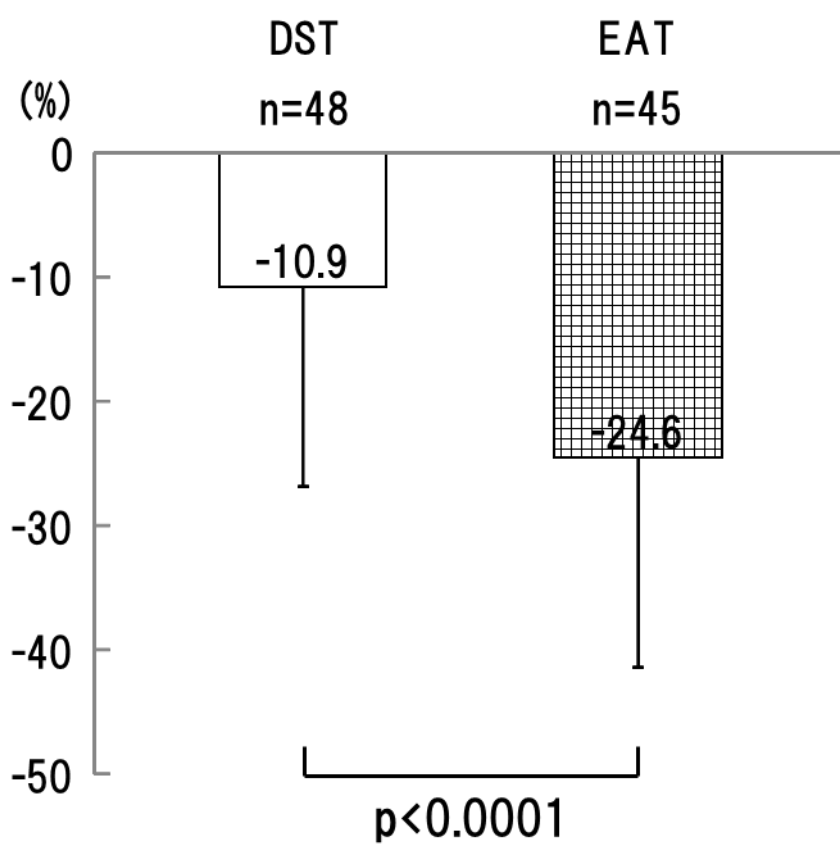
データはカイ二乗検定で評価された。

表 6 患者背景 (開始時のデータ : 連続変数)

患者背景 連続変数	スタチン倍量群		スタチン+エゼチミブ群		p 値
	平均±標準偏差	n	平均±標準偏差	N	
年齢 (歳)	62.6±9.5	56	61.7±11.1	53	0.4949
TC (mg/dl)	218.2±27.2	56	212.5±30.1	53	0.3567
TG (mg/dl)	161.9±88.3	56	146.7±95.2	53	0.1803
HDL-C (mg/dl)	54.7±9.6	56	56.7±15.2	53	0.9734
LDL-C (mg/dl)	135.2±22.6	56	130.6±19.2	53	0.5463
non HDL-C (mg/dl)	163.6±25.7	56	155.9±26.9	52	0.1133
RLP-C	6.3±3.9	56	6.1±4.8	52	0.4756
apo A1 (mg/dl)	146.6±16.6	44	144.2±19.2	40	0.3288
apo B (mg/dl)	111.4±18.2	44	101.8±16.5	40	0.0152
apo E (mg/dl)	4.1±0.9	44	3.8±1.0	40	0.1604
MDA-LDL (U/l)	157.0±62.0	12	112.6±27.7	9	0.0549
sd-LDL (mg/dl)	52.2±17.9	56	46.2±16.0	52	0.0484
空腹時血糖 (mg/dl)	132.7±32.5	56	141.5±33.1	53	0.1108
空腹時インスリン (μ U/ml)	10.9±7.0	35	13.8±12.5	28	0.5381
ALT (IU)	23.6±10.9	56	24.7±12.5	53	0.8318
AST (IU)	23.1±12.1	52	23.7±12.2	49	0.8541
γ -GTP (IU)	30.2±21.7	53	28.6±26.6	47	0.3248
CK (IU)	116.7±58.2	54	122.5±88.3	51	0.9642
クレアチニン (mg/dl)	0.81±0.28	56	0.79±0.24	51	0.9627
HbA1c (%)	7.15±1.32	56	7.25±0.64	53	0.6294
高感度 CRP (ng/ml)	1114±1493	56	922±1119	51	0.6025

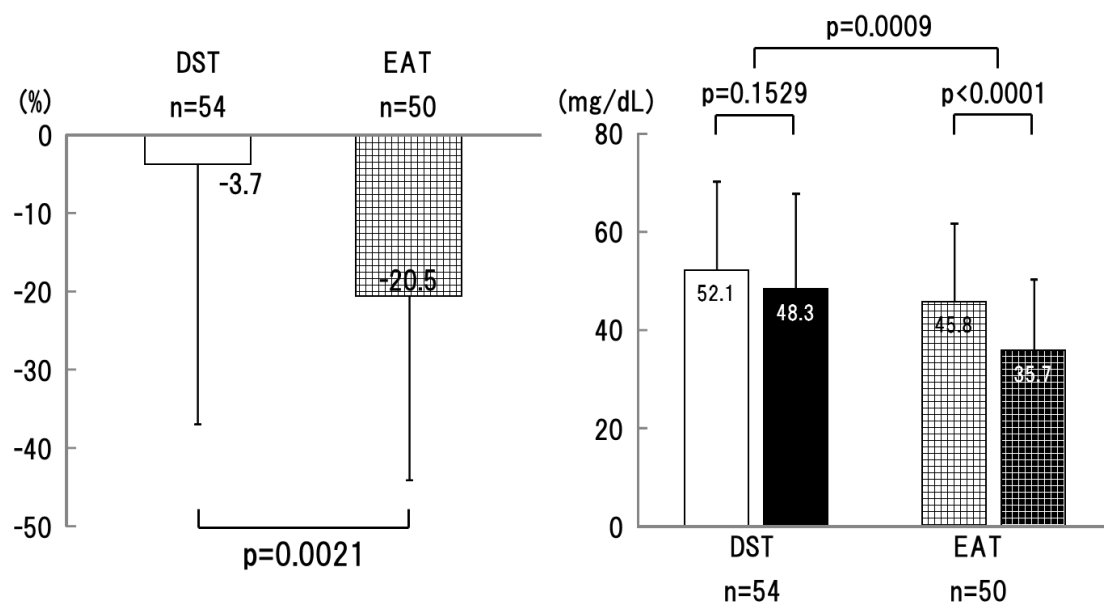
データはウィルコクソン検定で評価された。

図4 LDL-C の12週後の%変化率



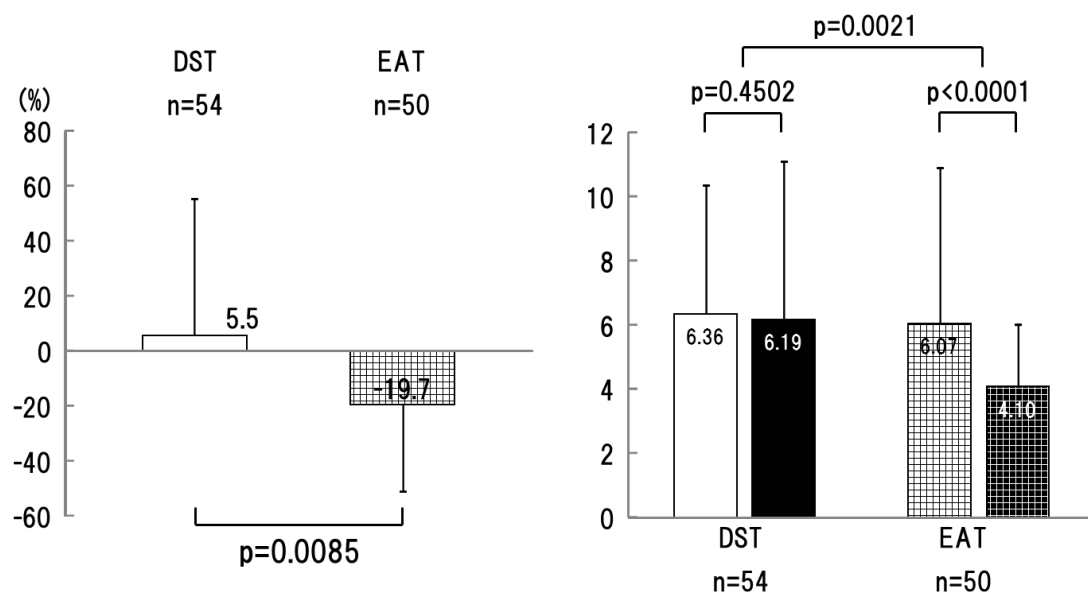
白棒はDST（スタチン倍量）群での変化率を表し、格子の棒はEAT群（エゼチミブ追加）での変化率を表す。エラーバーは標準偏差を示す。

図5 sd-LDL-C の 12 週後の変化量、%変化率



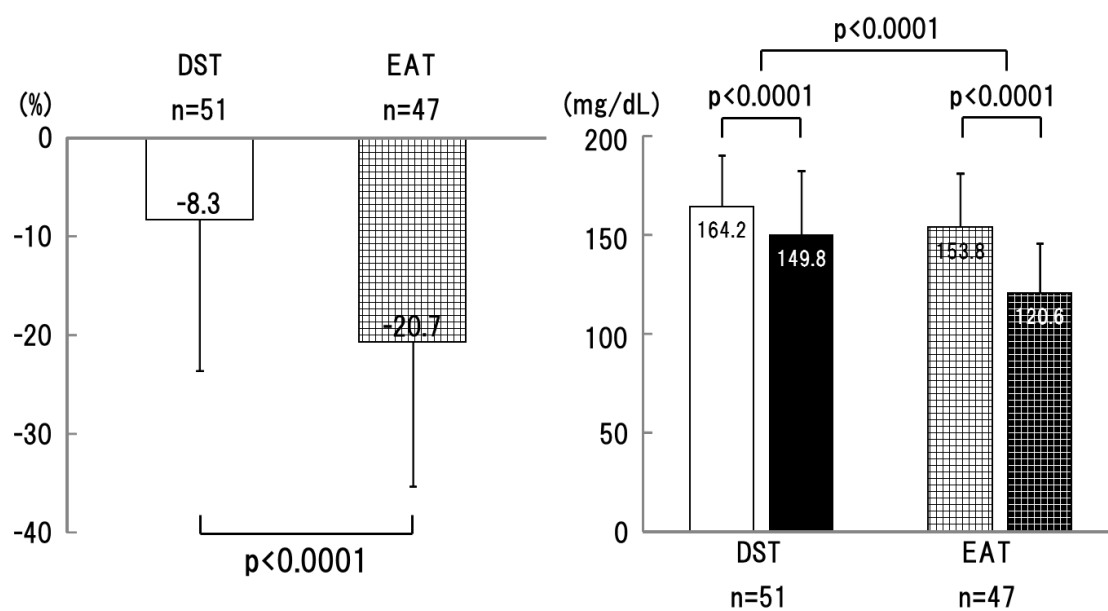
左の図は sd-LDL-C の 12 週間後の変化率、右の図は sd-LDL-C の 12 週間での変化を表す。
 無地の棒は DST (スタチン倍量) 群での値を表し、格子の棒は EAT (エゼチミブ追加) 群での値を表す。
 白棒は治療前の値であり、黒棒は治療後の値である。
 エラーバーは標準偏差を示す。

図6 RLP-Cの12週後の変化量、%変化率



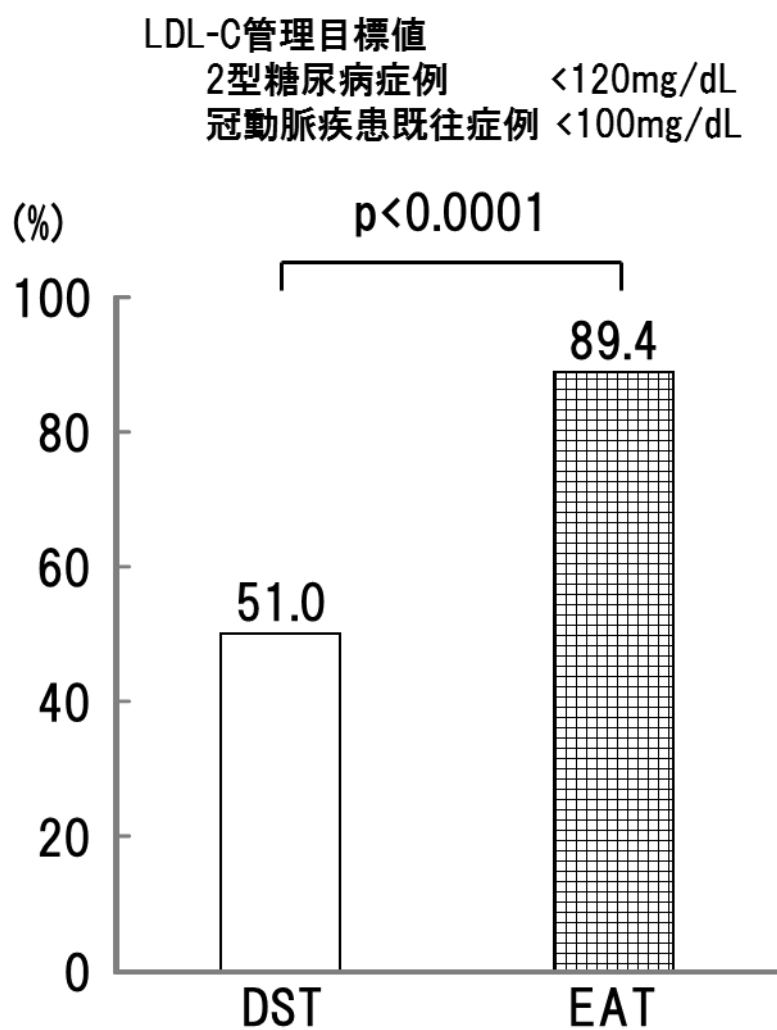
左の図は RLP-C の 12 週間後の変化率、右の図は RLP-C の 12 週間での変化を表す。
 無地の棒は DST (スタチン倍量) 群での値を表し、格子の棒は EAT (エゼチミブ追加) 群での値を表す。
 白棒は治療前の値であり、黒棒は治療後の値である。
 エラーバーは標準偏差を示す。

図7 non HDL-C の12 週後の変化量、%変化率



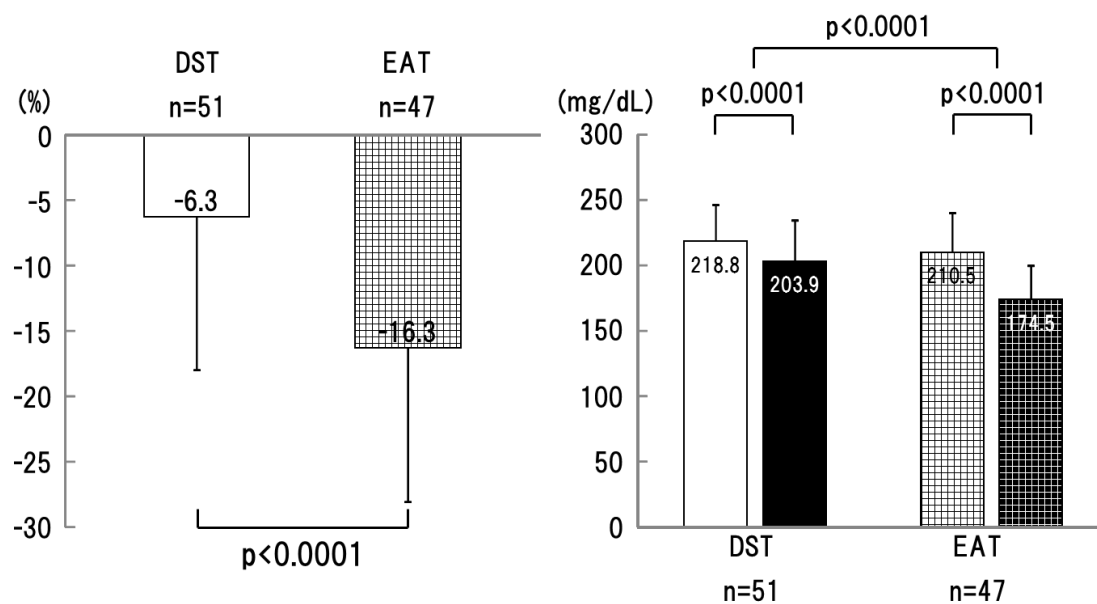
左の図は non-HDL-C の12 週間後の変化率、右の図は non-HDL-C の12 週間での変化を表す。
 無地の棒は DST (スタチン倍量) 群での値を表し、格子の棒は EAT (エゼチミブ追加) 群での値を表す。
 白棒は治療前の値であり、黒棒は治療後の値である。
 エラーバーは標準偏差を示す。

図8 LDL-C 管理目標値達成率 (12 週後)



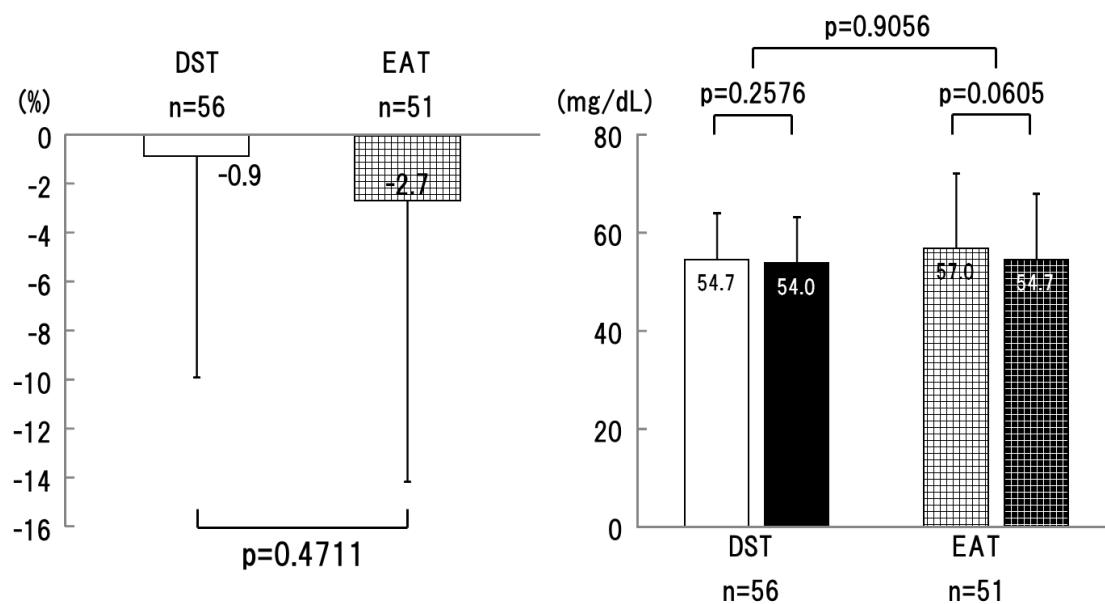
無地の棒はDST（スタチン倍量）群での値を表し、格子の棒はEAT（エゼチミブ追加）群での値を表す。

図9 Total Cholesterol の12週間後の変化量、%変化率



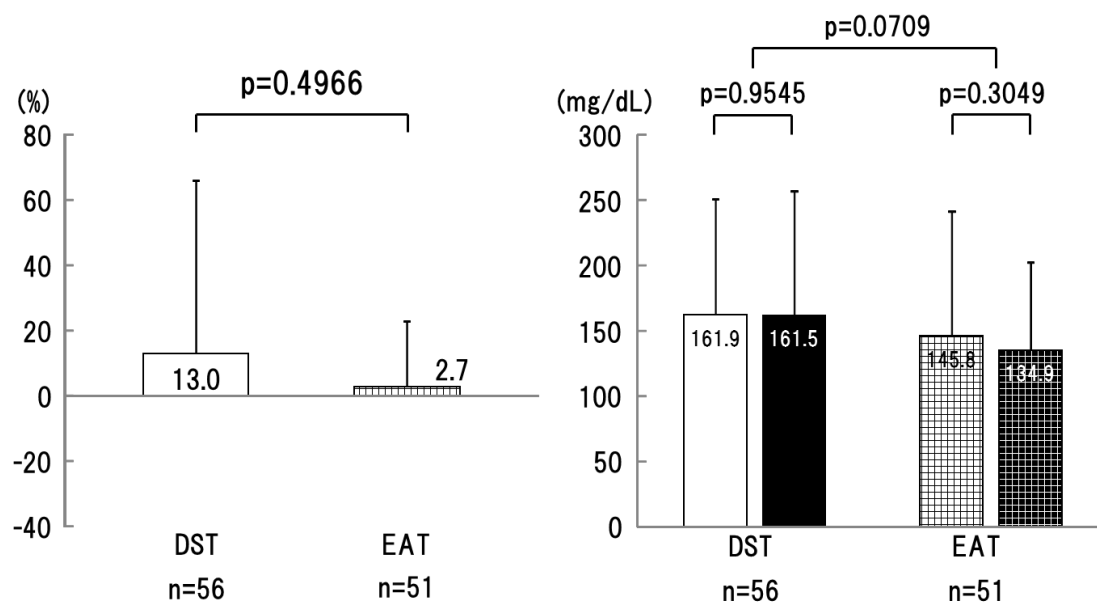
左の図はTCの12週間後の変化率、右の図はTCの12週間での変化を表す。
 無地の棒はDST（スタチン倍量）群での値を表し、格子の棒はEAT（エゼチミブ追加）群での値を表す。
 白棒は治療前の値であり、黒棒は治療後の値である。
 エラーバーは標準偏差を示す。

図 10 HDL-C の 12 週後の変化量、%変化率



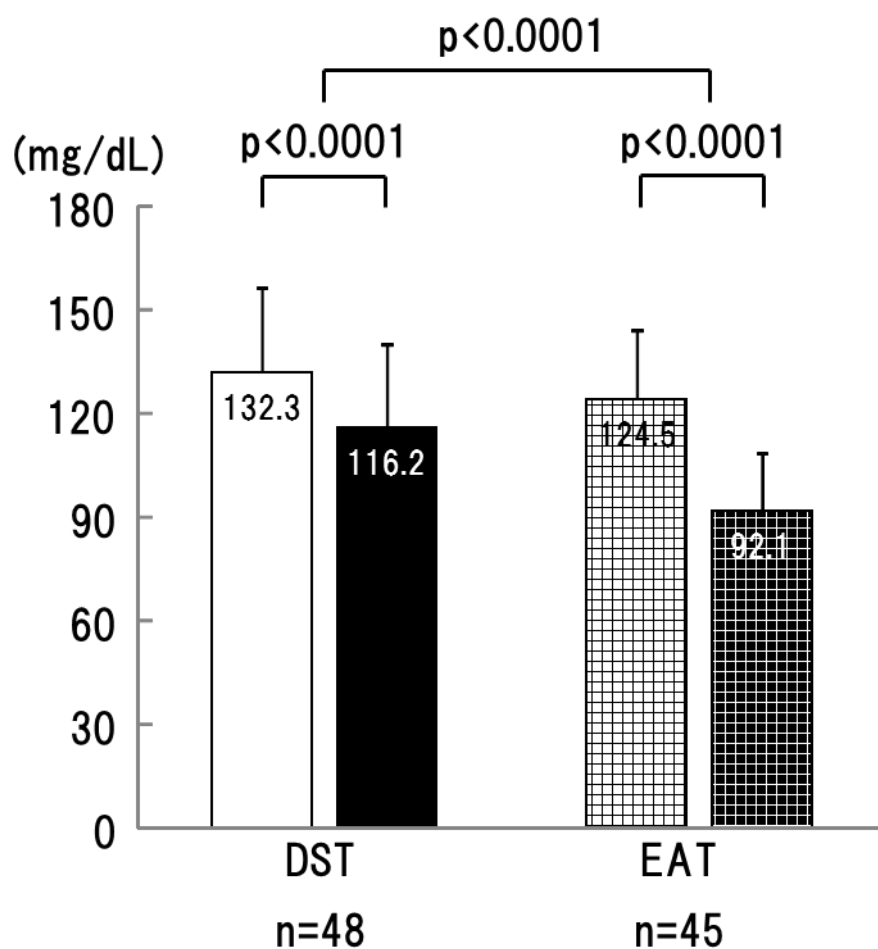
左の図は HDL-C の 12 週間後の変化率、右の図は HDL-C の 12 週間での変化を表す。
 無地の棒は DST (スタチン倍量) 群での値を表し、格子の棒は EAT (エゼチミブ追加) 群での値を表す。
 白棒は治療前の値であり、黒棒は治療後の値である。
 エラーバーは標準偏差を示す。

図 11 TG の 12 週後の変化量、%変化率



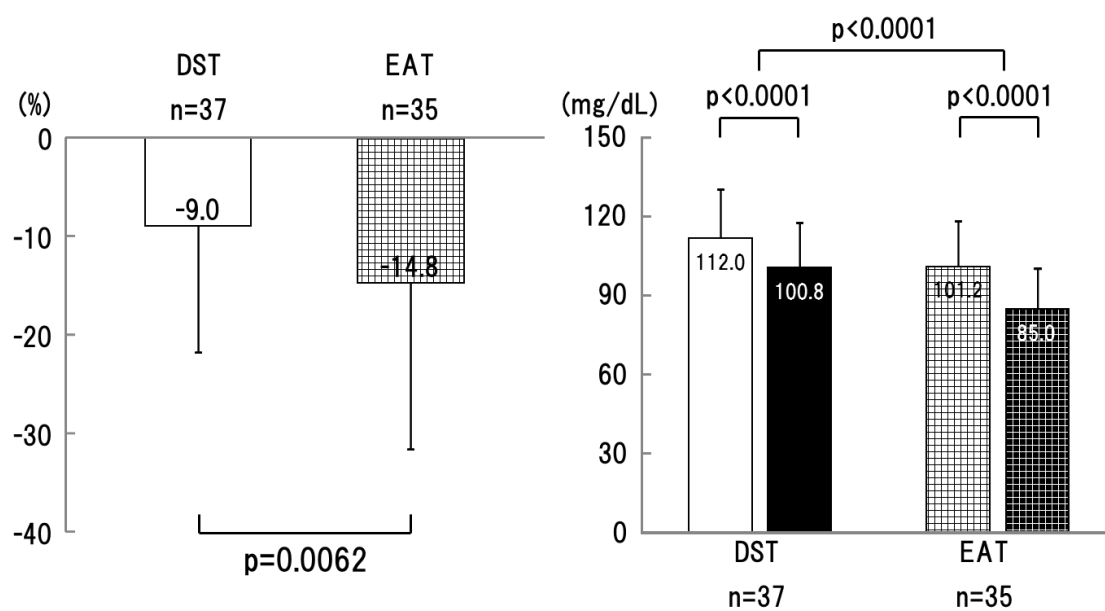
左の図はTGの12週間後の変化率、右の図はTGの12週間での変化を表す。
 無地の棒はDST（スタチン倍量）群での値を表し、格子の棒はEAT（エゼチミブ追加）群での値を表す。
 白棒は治療前の値であり、黒棒は治療後の値である。
 エラーバーは標準偏差を示す。

図 12 LDL-C の 12 週後の変化量



無地の棒はDST（スタチン倍量）群での値を表し、格子の棒はEAT（エゼチミブ追加）群での値を表す。
白棒は治療前の値であり、黒棒は治療後の値である。
エラーバーは標準偏差を示す。

図 13 ApoB の 12 週後の変化量、%変化率



左の図は ApoB の 12 週間後の変化率、右の図は ApoB の 12 週間での変化を表す。
 無地の棒は DST (スタチン倍量) 群での値を表し、格子の棒は EAT (エゼチミブ追加) 群での値を表す。
 白棒は治療前の値であり、黒棒は治療後の値である。
 エラーバーは標準偏差を示す。