肥満糖尿病患者における シタグリプチンの効果に及ぼすスタチンの影響

尾上由華¹, 高瀬尚武¹, 合田俊一¹, 米澤圭祐¹, 新免 徹¹, 塩江真代¹,
三木育子¹, 中田日早枝¹, 小畑利之², 高原典子², 室井延之^{*1}
赤穂市民病院 薬剤部¹, 赤穂市民病院 内科²

The Influence of Statin Treatment on the Effect of Sitagliptin in Obese Patients with Diabetes

Yuka Onoue¹, Naotake Takase¹, Shunichi Gouda¹, Keisuke Yonezawa¹, Toru Shinmen¹, Masayo Shioe¹,
Ikuko Miki¹, Hisae Nakata¹, Toshiyuki Obata², Noriko Takahara² and Nobuyuki Muroi^{*1}

Department of Pharmacy, Ako City Hospital¹,
Department of Internal Medicine, Ako City Hospital²

〔 Received April 7, 2015
Accepted September 9, 2015 〕

This study investigated the influence of treatment with statins on the effect of sitagliptin in obese patients with diabetes.

We studied 52 patients with type 2 obese diabetes who were started on sitagliptin from April 1, 2010 to March 31, 2012. Of these patients, 31 were taking a statin and 21 were not. HbA1c levels were measured at 0 and 3, 6, and 9 months after initiation of sitagliptin.

In obese patients ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$), a significant improvement in HbA1c levels was observed only in those taking statins.

Our findings suggest that statins may modify the glucose-lowering effect of sitagliptin in obese patients with type 2 diabetes.

Key words — DPP-4inhibitor, sitagliptin, HMG-CoA inhibitor, obesity, insulin resistance

緒 言

近年、糖尿病治療薬の進歩は目覚ましく、新たな作用機序を持つ dipeptidyl-peptidase 4 (DPP-4) 阻害薬や glucagon-like peptide-1 (GLP-1) アナログといったインクレチン関連薬が 2010 年より販売開始となった。インクレチンは、血中グルコース依存的にインスリン分泌を促進する特性を持つが、生理的なインクレチンは分泌後速やかに DPP-4 による分解を受け失活する。DPP-4 阻害薬は、インクレチンを分解する DPP-4 に結合し、

内因性の GLP-1 を増大することで効果を発揮する薬剤である。¹⁾ シタグリプチンは国内で最も早く登場した DPP-4 阻害薬であり、現在臨床で幅広く用いられている。

DPP-4 阻害薬が糖尿病薬物治療において重要な位置を占めるようになるなかで、DPP-4 阻害薬の治療効果に影響を与える要因についての研究が進んでいる。日本人におけるシタグリプチン 6 カ月使用での有効性、安全性を検討した先行研究において 18% にシタグリプチンの無効・悪化例が認められたこと報告がされている。²⁾ また、body

*〒678-0232 兵庫県赤穂市中広1090

mass index (BMI) が上昇するほど DPP-4 阻害薬の HbA1c 値改善効果が弱くなり BMI 30 以上では DPP-4 阻害薬の効果が認められなかった,³⁾ と肥満者では DPP-4 阻害薬の治療効果が乏しい可能性が指摘されている。

さらに, DPP-4 阻害薬の治療効果を高める要素についても研究が行われており, DPP-4 阻害薬による HbA1c 値の減少度と血清イコサペント酸 (eicosapentaenoic acid: EPA) 濃度に相関がある⁴⁾ ことや, 高中性脂肪が脂肪細胞でのインスリン抵抗性を高め DPP-4 阻害薬の治療効果を低下させ, 中性脂肪低下作用を有する EPA 製剤との併用がより良好な HbA1c 値改善効果を示す⁵⁾ ことが報告されており, DPP-4 阻害薬の治療効果に対して脂質代謝が影響している可能性が考えられる。そこで本研究では, DPP-4 阻害薬の治療効果を減弱すると報告のある肥満患者において, 高コレステロール血症治療薬であるスタチン併用が DPP-4 阻害薬の治療効果へ及ぼす影響について, 過去起点コホート研究により調査した。

方 法

1. 対象患者および調査項目

2010 年 4 月 1 日～2012 年 3 月 31 日の間に赤穂市民病院でシタグリプチンによる治療を開始し, 9 カ月以上継続してシタグリプチンによる治療を行った肥満 2 型糖尿病患者 96 名を対象とした。本研究では, 日本肥満学会の「肥満症の診断基準 2011」に基づき BMI ≥ 25 を肥満とした。そのなかで調査期間中 DPP-4 阻害薬の変更があった症例, 検査値が得られなかった症例, リウマチや化学療法によってステロイドを使用している症例を除外し, スタチンを継続して服用していた患者 (スタチン服用群) 31 名および調査期間中スタチンを服用していない患者 (スタチン非服用群) 21 名を抽出した。

患者情報として, 推定糖尿病治療期間, 性別, 年齢, 身長, 体重, BMI, 血清クレアチニン (Scr) 値, eGFR 値, HbA1c 値, LDL-C 値, 並びに併用されている糖尿病治療薬, 脂質異常症治療薬をカルテより調査した。

2. 検討項目

(1) シタグリプチンの HbA1c 値改善効果に対するスタチンの影響

シタグリプチン開始月を 0 カ月として, スタチン服用群およびスタチン非服用群におけるシタグリプチン開始 3, 6, 9 カ月後の HbA1c 値を調査した。

(2) 9 カ月後の LDL-C 値と HbA1c 値変化量の相関

シタグリプチン開始 9 カ月後の LDL-C 値と開始時から 9 カ月後の HbA1c 値変化量の相関を調査した。

3. 統計学的処理

患者群内の HbA1c 値についての有意差検定には wilcoxon test を用い Bonferroni の方法による多重比較を行った。

群間の有意差検定として, 推定糖尿病治療期間, 年齢, BMI, Scr 値, eGFR 値および開始時 LDL-C 値は Mann-Whitney U-test を用いた。男女比, 併用薬に関する群間の検定は期待度数が 5 より大きい項目については Chi-square test, 期待度数が 5 以下の項目については Fisher's exact test を用いた。相関は Spearman's rank correlation coefficient の方法を用いた。有意水準は 5% とし, 統計解析には J STAT ver 15.0 (佐藤真人, 神奈川) を使用した。

本研究は赤穂市民病院の倫理委員会の承認 (平成 25 年 11 月 28 日付) を得て実施した。

結 果

1. 対象患者の患者背景

今回対象とした肥満 2 型糖尿病患者 52 名のスタチン服用群, 非服用群における患者背景を表 1 に示す。スタチン服用群と非服用群で, 推定糖尿病治療期間, 年齢, 男女比, BMI, Scr 値, eGFR 値に有意な差は認められなかった。臨床検査値では開始時 LDL-C 値に有意な差が認められた。併用されている糖尿病治療薬と脂質異常症治療薬については, スタチン非服用群においてフィブラート系薬剤の併用患者割合が有意に多かった。

表1 DPP-4 阻害薬服用の肥満糖尿病患者における患者背景

	スタチン服用群 n = 31	スタチン非服用群 n = 21	P 値
推定糖尿病治療期間 (year)	9.26 ± 1.15	7.14 ± 6.85	* NS
年齢 (歳)	67.70 ± 1.71	61.83 ± 2.95	* NS
男 / 女 (男性の割合)	14 / 17 (45%)	12 / 9 (57%)	+ NS
BMI (m ² /kg)	27.17 ± 0.43	27.89 ± 0.42	* NS
Scr (mg/dL)	0.88 ± 0.07	0.78 ± 0.04	* NS
eGFR (mL/min / 1.73 m ²)	66.58 ± 4.12	73.19 ± 3.44	* NS
開始時 LDL-C (mg/dL)	95.84 ± 3.97	118.7 ± 5.33	* P < 0.05
糖尿病治療薬使用患者数			
スルホニル尿素類	16 (52%)	12 (57%)	+ NS
ビグアナイド類	16 (52%)	15 (71%)	+ NS
α グルコシダーゼ阻害薬	7 (23%)	3 (14%)	++ NS
チアゾリジン誘導体	4 (13%)	1 (5%)	++ NS
インスリン	8 (26%)	2 (10%)	++ NS
脂質異常症治療薬使用患者数			
エゼチミブ	1 (3%)	3 (14%)	++ NS
フィブラート	0 (0%)	4 (19%)	++ P < 0.05

Mean ± SEM, * Mann-Whitney U-test, + Chi-square test, ++ Fisher's exact test.

2. シタグリプチンの HbA1c 値改善効果に対するスタチンの影響

肥満 2 型糖尿病患者 52 名のスタチン服用群, 非服用群におけるシタグリプチン開始 3, 6, 9 カ月後の HbA1c 値推移を図 1A に, 開始時から 3, 6, 9 カ月後の変化量を ΔHbA1c 値推移として図 1B に示す. スタチン服用群 31 名では, シタグリプチン開始時の HbA1c 値は 8.14 ± 0.28% を示し,

3 カ月後は 7.73 ± 0.25%, 6 カ月後は 7.67 ± 0.26%, 9 カ月後は 7.60 ± 0.26% とすべての時点で有意な HbA1c 値の減少が認められた. 一方, スタチン非服用群 21 名では, 開始時 HbA1c 値は 7.92 ± 0.26% を示し, 3 カ月後は 7.15 ± 0.17% と有意に減少していたが, 6 カ月後は 7.24 ± 0.16%, 9 カ月後では 7.50 ± 0.17% を示し有意な低下は認められなかった.

図1 シタグリプチンの HbA1c 値改善効果に対するスタチンの影響

—■—スタチン服用群 (n = 31), -□-スタチン非服用群 (n = 21). Wilcoxon test with Bonferroni correction; ** P < 0.01 vs 0, * P < 0.05 vs 0

図2 肥満患者における LDL 値と HbA1c 値変化量の相関
●スタチン服用群 (n = 31), ○スタチン非服用群 (n = 21). Spearman's rank correlation coefficient

3. 9 カ月後の LDL-C 値と HbA1c 値変化量の相関

肥満 2 型糖尿病患者 52 名における, シタグリプチン開始 9 カ月後の LDL-C 値と開始時から 9 カ月後の HbA1c 値変化量の相関を図 2 に示す. シタグリプチン開始 9 カ月後の LDL-C 値と HbA1c 値変化量には有意な相関は認められなかった.

考 察

DPP-4 阻害薬の有効性, 安全性に関する評価が進むなか, DPP-4 阻害薬の治療効果に影響する因子の検討は糖尿病の治療効果を向上させるうえで臨床的に有用である. 先行研究において, DPP-4 阻害薬の治療効果が肥満で減弱する,³⁾ EPA が DPP-4 阻害薬の治療効果を向上させる^{4,5)} との報告があり, DPP-4 阻害薬の治療効果に対して脂質代謝改善薬の作用が影響している可能性が考えられるが, DPP-4 阻害薬の効果が減弱する肥満患者において, 臨床で広く使用されているスタチン併用の影響については明らかとなっていない. そこで本研究では, 肥満 2 型糖尿病患者において高コレステロール治療薬のスタチン併用がシタグリプ

チンによる HbA1c 値改善効果に及ぼす影響について検討した. 肥満の定義としては, 日本肥満学会による「肥満症診断基準 2011」が BMI ≥ 25 をもって肥満者としていること, また, 先行研究で DPP-4 阻害薬の治療効果について検討している報告⁶⁾ についても肥満として BMI ≥ 25 を用いていることから, 本研究においても BMI ≥ 25 をカットオフ値とした.

肥満 2 型糖尿病患者におけるシタグリプチンの HbA1c 値低下作用へのスタチン服用による影響についての検討の結果, スタチン服用群においてはシタグリプチン開始 3, 6, 9 カ月後で HbA1c 値の減少を認めたが, 非服用群は開始 3 カ月後に有意な低下を認めたものの 6, 9 カ月後には有意な低下が見られず, HbA1c 値の上昇傾向を示した. このことより肥満者において, スタチン非服用では DPP-4 阻害薬の治療効果の減弱が見られるが, スタチン服用では DPP-4 阻害薬の治療効果が持続する可能性が示唆された.

DPP-4 阻害薬は内因性インクレチンの分解を阻害して薬効を発揮する薬剤であり, インクレチンは膵 β 細胞におけるインスリン分泌システムの促進を行うことで血糖減少に寄与する薬物である.

一方、肥満は高脂肪食、運動不足などの生活習慣の下で惹起され、インスリン抵抗性の原因となることが知られている。⁷⁾ DPP-4 阻害薬の効果が肥満患者において減弱する原因として、肥満によるインスリンの作用不足の関連が示唆されている。健康成人における研究では、血清 DPP-4 活性は BMI と正の相関を示すことが報告⁸⁾されており、BMI 高値の肥満者で DPP-4 阻害薬の治療効果が減弱する理由として、DPP-4 活性の影響も示唆されている。また、シタグリプチンの治療効果のリバウンドは体重の増加や生活習慣のコンプライアンスが影響する⁹⁾との報告もあり、今回の結果ではシタグリプチン、スタチン非服用の HbA1c 値の変化 (図 1) はリバウンド型を示していた。これらの報告より、本研究においてスタチン非服用群でシタグリプチンの作用の減弱が見られた原因としてインスリン抵抗性や DPP-4 活性、生活コンプライアンスなどが関与した可能性が考えられる。

スタチン併用による DPP-4 阻害薬の効果持続については、これまで報告が行われていない。本研究ではスタチン服用群と非服用群の患者背景比較において、開始時の LDL-C 値はスタチン服用群で有意に低い値を示した。また、スタチン服用による DPP-4 阻害薬の治療効果と LDL-C 値の関連について、シタグリプチン開始 9 カ月後の LDL-C 値と開始時から 9 カ月後までの HbA1c 値変化量の相関を調べた結果、LDL-C 値と HbA1c 値の変化量に有意な相関は認められず、スタチンは脂質異常症コントロールとは別の要因によって DPP-4 阻害薬の治療効果を高めている可能性が示唆された。

スタチンは LDL-C 値低下作用を有しており臨床では脂質異常症治療薬として多くの患者に使われているが、LDL-C 値低下作用以外にも多面的効果を有し抗酸化作用、血管内皮細胞の分化増殖などの作用を持つことが知られており、その 1 つに抗炎症作用がある。¹⁰⁾ 肥満がインスリン抵抗性を引き起こす機序として、肥満細胞から分泌されるアディポカインが注目されている。アディポカインには TNF- α 、レジスチン、FFA などインスリン抵抗性惹起性の悪玉サイトカインと、骨格筋や肝臓に作用し脂肪酸の燃焼と糖の取り込みを促

進しインスリン抵抗性の改善を行う作用を有する善玉のアディポカインが知られており、代表的な善玉アディポカインであるアディポネクチンの低下はインスリン抵抗性に関連するとされる。⁷⁾

以上のことから、本研究においてスタチン非服用群で DPP-4 阻害薬の治療効果が減弱したのに対し、スタチン服用群ではシタグリプチンによる HbA1c 値低下作用が持続した一因としては、インスリン抵抗性悪化の背景を持つ肥満患者における DPP-4 阻害薬の治療効果減弱に対して、抗炎症作用を持つスタチンがインスリン抵抗性改善を介して DPP-4 阻害薬の治療効果持続に作用した可能性が考えられる。

一方、スタチンにより糖尿病発症リスク増加についての報告がされており、JUPITER study のサブ解析よりロスバスタチンの使用でプラセボに比べ 2 型糖尿病発症リスクが 27% 高い¹¹⁾という報告や、高用量のアトルバスタチン投与により、2 型糖尿病の新規発症リスクがプラセボと比較してわずかに上昇した報告がある。¹²⁾ アトルバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチンでは有意に糖尿病発症リスクを上昇させたが、プラバスタチンは糖尿病発症リスクとの関連が少ないという報告¹³⁾もあり、スタチンの種類によって糖尿病発症リスクへの影響が異なる可能性が示唆されている。また、DPP-4 阻害薬の效果に影響する因子としてアディポサイトカインとスタチンについての研究も行われている。冠動脈疾患を有する患者での臨床試験においては、ピタバスタチンでは有意な血清アディポネクチン値の増加を認めたがアトルバスタチンにおいては有意な変化が認められなかった。¹⁴⁾ また、ロスバスタチン投与患者において血清アディポネクチン値が増加傾向であったという報告¹⁵⁾もある。今回の検討でのスタチン服用群 31 名におけるスタチンの内訳は、ロスバスタチン 12 名、アトルバスタチン 11 名、ピタバスタチン 3 名、その他のスタチン 5 名であり、スタチンの種類によって DPP-4 阻害薬の治療効果へ及ぼす影響にも違いが生じる可能性がある。

本研究は肥満 2 型糖尿病患者においてスタチンの併用が DPP-4 阻害薬の治療効果を高める可能性を示唆した。今後症例数を増加し、スタチンの

種類別による DPP-4 阻害薬への影響について検討する必要があると考える。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 李 相翔, 長嶋理晴, 平野 勉, 渡部琢也, 糖尿病治療を変える新たな糖尿病薬インクレチン, 昭和医学会雑誌, 2010, **70**, 34-44.
- 2) Tajiri Y, Tsuruta M, Ohki T, Kato T, Sasaki Y, Tanaka K, Kono S, Tojikubo M, Yamada K, Long-term efficacy of sitagliptin for the treatment of type 2 diabetic patients in Japan, *Endocr J*, 2012, **59**, 197-204.
- 3) Kim YG, Hahn S, Oh TJ, Kwak SH, Park KS, Cho YM, Differences in the glucose-lowering efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors between Asians and non-Asians: a systematic review and meta-analysis, *Diabetologia*, 2013, **56**, 696-708.
- 4) Iwasaki M, Hoshian F, Tsuji T, Hirose N, Matsumoto T, Kitatani N, Sugawara K, Usui R, Kuwata H, Sugizaki K, Kitamoto Y, Fujiwara S, Watanabe K, Hyo T, Kurose T, Seino Y, Yabe D, Predicting efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: Association of glycated hemoglobin reduction with serum eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid levels, *Journal of Diabetes Investigation*, 2012, **3**, 464-467.
- 5) 藤本 綾, 谷後友絵, 池本雅章, 佐々木雄啓, 木村孝司, 松山彰子, 齊藤 茜, 佐和章弘, 三宅勝志, シタグリプチン服薬患者のHbA1cの推移と治療成績に影響を与える重要因子の検討, 日本病院薬剤師会雑誌, 2012, **48**, 1221-1225.
- 6) 松久宗英, 河盛隆造, 浅野昭道, 綾目秀夫, 家光浩太郎, 池淵元祥, 石丸安明, 伊藤景樹, 大河内昌弘, 大橋 博, 岡田洋右, 金丸良文, 川知雅典, 菅野一男, 岸谷 譲, 栗林伸一, 迫康博, 澤山泰典, 周東 寛, 陣内秀昭, 杉浦 立, 杉本正毅, 高橋郁夫, 竹川 潔, 武田浩, 田中誠一, 田中博志, 中井一彰, 永井幸広, 中田邦也, 永田就三, 西頭知宏, 二宮 裕, 日吉 徹, 福田正博, 福元良英, 水林竜一, 三谷裕昭, 柳澤克之, 山本繁樹, 李 源台, 診療の実際から DPP-4阻害薬ビルダグリプチンの臨床評価 —市販後使用経験の集積データ分析—, 新薬と臨牀, 2011, **60**, 1960-1978.
- 7) 門脇 孝, 山内敏正, 窪田直人, “アディポネクチンと糖尿病・心血管病の分子メカニズム” 第128回日本医学会シンポジウム記録集, 2004, pp 34-45.
- 8) Kirino Y, Sei M, Kawazoe K, Minakuchi K, Sato Y, Plasma dipeptidyl peptidase 4 activity correlates with body mass index and the plasma adiponectin concentration in healthy young people, *Endocr J*, 2012, **59**, 949-953.
- 9) Kanamori A, Matsuba I, Factors associated with reduced efficacy of sitagliptin therapy: analysis of 93 patients with type 2 diabetes treated for 1.5 years or longer, *J Clin Med Res*, 2013, **5**, 217-221.
- 10) Tandon Vishal, Bano G, Khajuria V, Parihar A, Gupta S, Pleiotropic effects of statins, *Indian J Pharmacol*, 2005, **37**, 77-85.
- 11) Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ, JUPITER Study Group, Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein, *N Engl J Med*, 2008, **359**, 2195-2207.
- 12) Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, Breazna A, Arsenault BJ, Wun CC, Kastelein JJ, Colhoun H, Barter P, Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials, *J Am Coll Cardiol*, 2011, **57**, 1535-1545.
- 13) Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM, Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study, *BMJ*, 2013, **346**, f2610. doi: 10.1136/bmj.f2610.
- 14) Kurogi K, Sugiyama S, Sakamoto K, Tayama S, Nakamura S, Biwa T, Matsui K, Ogawa H, COMPACT-CAD Investigators, Comparison of pitavastatin with atorvastatin in increasing HDL-cholesterol and adiponectin in patients with dyslipidemia and coronary artery disease: the COMPACT-CAD study, *J Cardiol*, 2013, **62**, 87-94.
- 15) 広瀬 寛, 神田武志, 河邊博史, 齊藤郁夫, ロスバスタチン5mg/日投与時の各種代謝指標に及ぼす影響, 慶應保健研究, 2014, **32**, 043-047.