脂質異常症を合併する2型糖尿病患者における水溶性および脂溶性ストロングスタチンの有効性と安全性に関するメタアナリシス

向井潤一^{*1}, 石黒友紀¹, 須田哲史², 尾島勝也¹, 厚田幸一郎^{1,3}

北里大学薬学部¹, 株式会社イノベーションオブメディカルサービス², 北里大学病院薬剤部³

Meta-analysis Regarding the Efficacy and Safety of Hydro- and Lipophilic Strong Statins in Patients with Type II Diabetes Mellitus and Hyperlipidemia

Junichi Mukai^{*1}, Yuki Ishiguro¹, Tetsufumi Suda²,

Katsuya Otori¹ and Koichiro Atsuda^{1,3}

Kitasato University School of Pharmacy¹, Innovation of Medical Service, Inc²,

Department of Pharmacy, Kitasato University Hospital³

〔 Received January 16, 2015 〕
〔 Accepted July 13, 2015 〕

To compare the efficacy and safety of hydro- and lipophilic strong statins in patients with type II diabetes mellitus and hyperlipidemia, we conducted a meta-analysis. We investigated the literature published before April 2013 using MEDLINE, CENTRAL, and Ichushi-Web. We adopted a randomized controlled trial design involving the administration of hydro- and lipophilic strong statins to patients with type II diabetes mellitus and hyperlipidemia. As parameters of the efficacy, serum lipid levels were used. Concerning the safety, several parameters, including the hemoglobin A1c value, were used. Of 299 reports, 9 were adopted. In the hydrophilic strong statin group, there was a significant decrease in the low-density lipoprotein cholesterol level. In addition, there was a significant increase in the high-density lipoprotein cholesterol level. Concerning the safety, there was a significant increase in the aspartate aminotransferase level in the hydrophilic strong statin group. There were no significant differences in any other safety parameter between the hydrophilic and lipophilic strong statin groups. The results of this study may contribute to clinical evaluation for the comprehensive treatment of patients with type II diabetes mellitus and hyperlipidemia.

Key words — meta-analysis, diabetes mellitus, hyperlipidemia, statins, systematic review

緒言

糖尿病はインスリンの作用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、高血糖状態が長期にわたれば、網膜症、腎症および神経障害の3大合併症のみならず、動脈硬化症を発症することが知られている。¹⁾ さらに、動脈硬化症は心筋梗塞、脳梗塞および閉塞性動脈硬化症を引き起こす。糖尿病患者の low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) 値が 160 mg/dL 以上の場合、その値が 120 mg/dL 未満の患者に比べ、心筋梗塞

などの冠動脈疾患のリスクが3倍以上になるとの報告があることから、²⁾ 脂質異常症を合併する糖尿病患者においては血糖値および LDL-C 値双方の管理が重要である。

スタチン薬は糖尿病患者に対して有用であり、「糖尿病診療ガイドライン」上で「高 LDL-C 血症の薬物療法はスタチン系薬を第一選択薬とする」と記載されている。¹⁾ しかし、同ガイドラインはどのスタチン薬を選択すればどのようなアウトカムに対して効果があるかについては言及していない。

現在、本邦では、脂質異常症治療薬として

*〒108-8641 東京都港区白金5-9-1

3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) 還元酵素阻害作用を有する 6 種類のスタチン薬（プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチンおよびロスバスタチン）が販売されており、各スタチン薬はそれぞれ異なる特徴を有する。スタチン薬はその組織選択性から水溶性スタチン（プラバスタチン、ロスバスタチン）と脂溶性スタチン（シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチンおよびピタバスタチン）に分類することができる。水溶性スタチンは細胞膜の通過に輸送担体を必要とするため肝臓に局在するが、脂溶性スタチンはその脂溶性ゆえに細胞膜透過性に優れ、受動拡散し肝外に広く分布し、HMG-CoA 還元酵素阻害作用を示す。³⁾ また、水溶性スタチンと脂溶性スタチンの優劣については一定の見解は得られておらず、心筋梗塞や脂質異常症患者を対象として両薬剤のアウトカムを直接比較した複数の研究が実施されている。^{4,6)}

また、スタチン薬の糖尿病患者に対する安全性については近年、水溶性スタチンと脂溶性スタチンの投与で糖尿病の血糖コントロールの悪化率は同等である⁷⁾ とする見解と個々のスタチン薬によって血糖コントロールに及ぼす影響は異なるとの見解⁸⁾ があり、議論の余地がある。

なお、本邦では相対的に LDL-C 低下作用が強力なアトルバスタチン、ピタバスタチンおよびロスバスタチンをストロングスタチンとし、その他スタチン薬をスタンダードスタチンと総称しており、両者を比較した試験においてはストロングスタチン投与群で主要な心血管イベントの減少が認められたため、⁹⁾ スタチン薬を LDL-C 低下作用の程度で分類し比較することが重要であると考えられる。

以上より、本研究では、脂質異常症を合併する 2 型糖尿病患者を対象として水溶性のストロングスタチン（ロスバスタチン）と脂溶性のストロングスタチン（アトルバスタチンあるいはピタバスタチン）の有効性と安全性を比較するために対象研究を系統的に収集し、メタアナリシスの手法を用いてその治療結果を統合した。

方 法

1. 文献検索

MEDLINE（1966 年～2013 年 4 月）、Cochrane Central Register of Controlled Trials（CENTRAL）（Issue 3 of 12, March 2013）および医中誌 web（1983 年～2013 年 4 月 1 日）をデータベースとして用いた。スタチン薬の一般名“rosuvastatin”、“atorvastatin”および“pitavastatin”を検索語とした。

2. 採択基準

(1) 研究デザイン

パラレルまたはクロスオーバーデザインのランダム化比較試験（randomized controlled trial: RCT）を採択した。クロスオーバーデザインの RCT の場合には第 1 治療期のデータのみを採用した。

(2) 対象患者

2 型糖尿病かつ脂質異常症を合併もしくは 2 型糖尿病かつ LDL-C 値が各試験内での脂質管理目標値に到達していない患者

(3) 介入

水溶性のストロングスタチンの単剤投与群と脂溶性のストロングスタチンの単剤投与群の RCT を採択した。

(4) アウトカム

有効性のアウトカムは以下の通りである。

- ① LDL-C 値
 - ② high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) 値
 - ③ total cholesterol (TC) 値
 - ④ triglyceride (TG) 値
- 安全性のアウトカムは以下の通りである。
- ① hemoglobine A1c (HbA1c) 値
 - ② aspartate aminotransferase (AST) 値
 - ③ alanine aminotransferase (ALT) 値
 - ④ γ -glutamyltranspeptidase (γ -GTP)
 - ⑤ creatine kinase (CK)
 - ⑥ 有害事象の発生件数
 - ⑦ 重篤な有害事象の発生件数
 - ⑧ 有害事象による脱落者数および筋肉痛の発生件数

なお、複数の期間のアウトカムがある場合には、統合する試験間で薬剤の投与期間の差が最小にな

るアウトカムを選択して解析した。

(5) 観察期間

原則として制限しなかった。ただし、HbA1c 値のアウトカムについては、観察期間が2 カ月以上の試験のみを解析対象とした。

(6) 言語

言語は制限しなかった。

3. 文献の採択

2 名の評価者で独立して文献の採択および不採択を検証した。第一段階としては、表題または抄録中に「無作為」または“randomly”などの記載があるものまたは抄録に RCT のタグがついているものを「無作為化比較試験」とした。表題または抄録を通読した段階で研究デザインが不明瞭な場合には、第二段階として本文を通読して採択基準を満たすか否かを判断した。上記について意見の相違があった場合には、適宜、第三者からの意見を聴取し、最終的に話し合いによって解決した。

4. データ抽出

データ抽出項目は以下の通りである。

- (1) 各試験の研究デザイン
- (2) 試験薬剤の種類、投与量および投与期間
- (3) 被験者の患者背景
- (4) 被験者数
- (5) 薬剤投与による有効性および安全性のアウトカムの変化量の平均 ± 標準偏差
- (6) 薬剤投与による有効性のアウトカムの変化率 (%) の平均 ± 標準偏差
- (7) 有害事象の発生件数または有害事象が発生した被験者の人数

ただし、データ抽出項目の(5)(6)がグラフのみで記載されていた場合には、グラフから可及的正確に値を視覚的に判読した。さらに必要に応じて、LDL-C 値、HDL-C 値および TC 値の単位については mmol/L に 0.02586 を除して mg/dL へ換算し、TG 値については mmol/L に 0.01129 を除して mg/dL へ換算した。また、HbA1c (Japan diabetes society: JDS) 値を換算して HbA1c (National Glycohemoglobin Standardization Program: NGSP) へ統一した。

5. 論文の質の評価

採択された論文に対して下記の Jadad らのスケールを用い、論文の質を評価した。¹⁰⁾

- (1) ランダム割り付けと明示されているか(はい：1, いいえ：0)
- (2) ランダム割り付けの方法について明示されていてかつ適切か(明示されていてかつ適切：1, 明示されていない：0, 明示されているが不適切：-1)
- (3) ダブルブラインドと明示されているか(はい：1, いいえ：0)
- (4) ダブルブラインドの方法について明示されていてかつ適切か(明示されていてかつ適切：1, 明示されていない：0, 明示されているが不適切：-1)
- (5) 試験の最初と最後の各治療群の患者数を明らかにするために投与中止 withdrawals や脱落 dropout が記載されているか(はい：1, いいえ：0)

6. 統計解析 (メタアナリシス)

水溶性ストロングスタチン群のアウトカムと脂溶性ストロングスタチン群のアウトカムに分類し、メタアナリシスの手法を用いて結果を解析した。なお、論文によって、アウトカムを変化量で検討している場合と変化率で検討している場合があり、被験者個々人の試験データがない状態では、換算していずれか一方の単位に統一することが不可能であったため変化量と変化率で解析を区別した。

複数の論文を統合する際、統合結果の統計学的不均一性(heterogeneity)を Cochrane Q 検定によって評価し、 $P < 0.10$ で有意と判定した。統計学的不均一性が棄却されない場合には、fixed-effects model (Mantel-Haenszel 法)を用いた。統計学的不均一性が棄却された場合には、結果を統合しなかった。扱うデータが連続変数の場合には、weighted mean difference (WMD) とその 95% 信頼区間 (confidential interval: CI) を算出した。また扱うデータが二値変数の場合には、オッズ比 (odds ratio: OR) とその 95% CI を算出した。さらに I^2 統計量を用いてそれぞれの統合結果の統計学的不均一性を検討した。また、解析の対象とな

る論文が1報のみの場合には、結果を統合しなかった。なお、結果を統合する際に対象となるストロングスタチン群が複数であれば、その群の試験結果をCochrane Handbook 9.5.2 (<http://handbook.cochrane.org/>, 2014年7月22日)の方法に従って単一のストロングスタチン群としたものと他方のストロングスタチン群を比較した。主解析の実施後にサブグループ解析し、患者背景が各アウトカムに与える影響を調査した。統計解析ソフトには、Cochrane Review Manager 5.2 (the cochrane collaboration, オックスフォード)を用い、有意差判定は危険率5%で行った。

7. 出版バイアスの検討

出版バイアスを検討するために、連続変数を扱ったアウトカムのうち、対象となる論文が5報以上の場合には、funnel plot¹¹⁾を作成した。

結 果

1. 検索結果

MEDLINE から109報、CENTRAL から116報および医中誌 web から74報の論文を得た。2名の評価者で論文を通読した結果、採択もしくは不採択の判定の一致率はMEDLINEで97%、CENTRALで97%および医中誌 web で96%であった。2名で判定が不一致した論文について意見交換をした後、最終的に採択基準に合致した論文は9報であった。9報のうち2報は同一試験内で異なる評価項目を用いた論文であったため、8試験が本解析の対象となった (Fig 1)。

2. 解析対象論文の特徴

解析対象となった研究の要約をTable 1に示す。9報8試験のうち、本邦の論文は5報であった。投薬期間の範囲は3~6カ月(平均3.7カ月)であった。論文の質の評価については、Jadadのスコアが3点以上の質の高い論文は4報であった。その他5報4試験は2点以下の質の低い論文であった。

Fig 1 Identification process for eligible randomized controlled trials

RCT: randomized control trial, Hydro: hydrophilic strong statins, Lipo: lipophilic strong statins.

3. 主解析 (メタアナリシス)

<有効性の指標>

(1) LDL-C 値

LDL-C 値を変化量で検討している試験は計5報であった。Cochrane Q 検定で不均一性が棄却されたため、fixed-effects modelを採用した。その結果、水溶性ストロングスタチン群で有意な LDL-C 値の減少が認められた (WMD, 95%CI: -7.17 mg/dL, [-13.01, -1.33]; Fig 2)。

LDL-C 値を変化率で検討している試験は計2報であった。Cochrane Q 検定で不均一性が棄却されたため、fixed-effects modelを採用した。その結果、水溶性ストロングスタチン群で有意な LDL-C 値の減少が認められた (WMD, 95%CI: -7.60%, [-9.35, -5.84])。

(2) HDL-C 値

HDL-C 値を変化量で検討している試験は計5報であった。Cochrane Q 検定で不均一性が棄却されたため、fixed-effects modelを採用した。その結果、水溶性ストロングスタチン群で有意な HDL-C 値の増加が認められた (WMD, 95%CI: 3.79 mg/dL, [1.17, 6.42]; Fig 3)。

HDL-C 値を変化率で検討している試験は計2報であった。Cochrane Q 検定で不均一性が棄却されたため、fixed-effects modelを採用した。その結果、両群間で統計学的有意差は認められなかった (WMD, 95%CI: 1.27%, [-1.36, 3.90])。

Table 1 Characteristics of studies of meta-analysis

Study	Study design	Masking	Intervention				Number of participants			Trial population	Jadad's score
			Hydrophilic strong statins		Lipophilic strong statins		Duration (months)	Hydrophilic strong statins	Lipophilic strong statins		
			Treatment (mg/day)	Dose (mg/day)	Treatment (mg/day)	Dose (mg/day)					
CORALL ^(12,13)	parallel	unmasked	RSV	10-40	ATV	20-80	4.5	131	132	• T2DM (LDL-C ≥ 130 mg/dL if statin-naïve. 115 mg/dL < LDL-C ≤ 190 mg/dL if any statin was taken within the previous 4 weeks) (TG ≤ 400 mg/dL) (HbA1c < 10%)	2
URANUS ⁽¹⁴⁾	parallel	double	RSV	10-40	ATV	10-80	4	232	233	• T2DM (LDL-C ≥ 125 mg/dL) (TG < 530 mg/dL)	3
Mori Y 2008 ⁽⁵⁾	parallel	NR	RSV	5	ATV	10	3	50	50	• T2DM • Hypercholesterolemia	3
Ida 2009 ⁽⁶⁾	Parallel	NR	RSV	2.5	ATV / PTV	10 / 2	3	16	17 / 17 (ATV / PTV)	• T2DM (LDL-C > 120 mg/dL)	1
Adsule 2009 ⁽⁷⁾	parallel	unmasked	RSV	10	ATV	10	3	20	20	• T2DM • Dyslipidemia	3
Mori H 2010 ⁽⁸⁾	parallel	NR	RSV	5	ATV	10	3	35	41	• T2DM (LDL-C ≥ 120 mg/dL)	2
Yanagi 2011 ⁽⁹⁾	crossover	unmasked	RSV	2.5	PTV	2	3	43	43	• T2DM (LDL-C ≥ 140 mg/dL) (TG < 300 mg/dL) (HbA1c < 8.5%)	3
Katayama 2011 ⁽²⁰⁾	parallel	NR	RSV	2.5	ATV / PTV	10 / 2	6	25	29 / 32 (ATV / PTV)	• T2DM (LDL-C ≥ 140 mg/dL)	1
LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol, HbA1c: hemoglobin A1c, BMI: body-mass index, TG: triglyceride, T2DM: type 2 diabetes mellitus, RSV: rosuvastatin, ATV: atorvastatin, PTV: pitavastatin, NR: data was not reported.											

LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol, HbA1c: hemoglobin A1c, BMI: body-mass index, TG: triglyceride, T2DM: type 2 diabetes mellitus, RSV: rosuvastatin, ATV: atorvastatin, PTV: pitavastatin, NR: data was not reported.

Fig 2 Effect of hydrophilic strong statins compared with lipophilic strong statins on LDL-cholesterol
 Hydro: hydrophilic strong statins, Lipo: lipophilic strong statins, N: number of participants, CI: confidence interval.
 Cochrane's Q test (Chi-squared test).

Fig 3 Effect of hydrophilic strong statins compared with lipophilic strong statins on HDL-cholesterol
 Hydro: hydrophilic strong statins, Lipo: lipophilic strong statins, N: number of participants, CI: confidence interval.
 Cochrane's Q test (Chi-squared test).

(3) TC 値

TC 値を変化量で検討している試験は計 3 報であった。Cochrane Q 検定で不均一性が棄却されたため、fixed-effects model を採用した。その結果、両群間で統計学的有意差は認められなかった (WMD, 95%CI: -2.11 mg/dL, [-10.61, 6.38])。

(4) TG 値

TG 値を変化量で検討している試験は計 4 報であった。Cochrane Q 検定で不均一性が棄却されたため、fixed-effects model を採用した。その結果、両群間で有意差は認められなかった (WMD, 95%CI: -14.32 mg/dL, [-30.86, 2.23])。

TG 値を変化率で検討している試験は計 2 報であった。Cochrane Q 検定で不均一性が棄却されたため、fixed-effects model を採用した。その結果、

両群間で有意差は認められなかった (WMD, 95%CI: -6.10%, [-12.44, 0.24])。

<安全性の指標>

(5) HbA1c 値

HbA1c 値を変化量で検討している試験は計 4 報であった。Cochrane Q 検定で不均一性が棄却されたため、fixed-effects model を採用した。その結果、両群間で有意差は認められなかった (WMD, 95%CI: 0.04%, [-0.14, 0.22]: Fig 4)。

(6) AST 値

AST 値を変化量で検討している試験は計 2 報であった。Cochrane Q 検定で不均一性が棄却されたため、fixed-effects model を採用した。その結果、水溶性ストロングスタチン群で有意な AST 値の増加が認められた (WMD, 95%CI: 2.55 IU/L,

Fig 4 Effect of hydrophilic strong statins compared with lipophilic strong statins on hemoglobine A1c
 Hydro: hydrophilic strong statins, Lipo: lipophilic strong statins, N: number of participants, CI: confidence interval.
 Cochrane's Q test (Chi-squared test).

Fig 5 Effect of hydrophilic strong statins compared with lipophilic strong statins on aspartate aminotransferase
 Hydro: hydrophilic strong statins, Lipo: lipophilic strong statins, N: number of participants, CI: confidence interval.
 Cochrane's Q test (Chi-squared test).

[0.04, 5.05]: **Fig 5**).

(7) ALT 値

ALT 値を変化量で検討している試験は計 2 報であった。Cochrane Q 検定で不均一性が棄却されたため、fixed-effects model を採用した。その結果、両群間で有意差は認められなかった (WMD, 95%CI: 2.73 IU/L, [-0.97, 6.42])。

(8) γ -GTP

γ -GTP を変化量で検討している試験は計 3 報であった。Cochrane Q 検定で不均一性が棄却されたため、fixed-effects model を採用した。その結果、両群間で有意差は認められなかった (WMD, 95%CI: 0.88 IU/L, [-4.66, 6.42])。

(9) CK

CK を変化量で検討している試験は計 3 報であった。Cochrane Q 検定で不均一性が棄却されたため、fixed-effects model を採用した。その結果、両群間で有意差は認められなかった (WMD, 95%

CI: -12.00 IU/L, [-26.72, 2.72])。

(10) 有害事象の発生件数

該当する試験は計 2 報であった。Cochrane Q 検定で不均一性が棄却されたため、fixed-effects model を採用した。その結果、両群間で有意差は認められなかった (OR, 95%CI: 0.92, [0.69, 1.23])。

(11) 重篤な有害事象の発生件数

該当する試験は計 2 報であった。Cochrane Q 検定で不均一性が棄却されなかったため、結果の統合は行わなかった ($P = 0.03$)。

(12) 有害事象による脱落者数

有害事象による脱落者数を検討している試験は計 3 報であった。Cochrane Q 検定で不均一性が棄却されたため、fixed-effects model を採用した。その結果、両群間で有意差は認められなかった (OR, 95%CI: 0.60, [0.29, 1.23])。

(13) 筋肉痛の発生件数

該当する試験は計 2 報であった。Cochrane Q 検

定で不均一性が棄却されなかったため、結果の統合は行わなかった ($P = 0.03$)。

4. サブグループ解析

サブグループ解析では本邦の試験に限定した。HDL-C 値の変化量の検討でのみ主解析の結果との相違があり、両群間で有意差は認められなかった。なお、有害事象の発生件数、重篤な有害事象の発生件数、有害事象による脱落者数および筋肉痛の発生件数の検討については、解析の対象となる試験が1報以下となり、結果を統合することはできなかった。

5. 出版バイアス

LDL-C 値と HDL-C 値のアウトカムについて対称なプロットが形成された。

考 察

本研究では、脂質異常症を合併する2型糖尿病患者を対象として水溶性ストロングスタチンの単剤投与群と脂溶性ストロングスタチンの単剤投与群を直接比較した無作為化比較試験を収集し、メタアナリシスを行った。

LDL-C 値の検討では、変化量および変化率の両解析で水溶性ストロングスタチン投与による有意差が認められた。一方、HDL-C 値の検討では、変化量の解析でのみ水溶性ストロングスタチン投与による有意差が認められた。また、ほかのアウトカムについては両群間で有意差は認められなかった。安全性の検討では、ALT 値の検討でのみ、水溶性ストロングスタチン投与による有意差が認められた。

なお、主解析におけるすべての検討で統計学的不均一性は $I^2 < 30\%$ となった。Cochrane Handbook 9.5.2 (<http://handbook.cochrane.org/>, 2014年7月22日)では、 I^2 が50%~90%の場合について、“May represent substantial heterogeneity”と記載されており、主解析のすべての検討で統計学的不均一性については特に問題ないと考えられるため試験結果を統合することは妥当である。

本研究でメタアナリシスの対象となった8試験

のうちの半数はJadadのスコアが2点以下であった。スコアの低い試験の共通点としては、彼らの論文に無作為化の方法または盲検化の用語およびその方法について未記載であったことが挙げられる。論文に無作為化または盲検化の有無について記載自体がないということは潜在的な選択バイアスや検出バイアスについて評価者の判断が不明確になる可能性があると考えられる。

本研究はサロゲートエンドポイントを指標とした実測値を用いた解析結果であり、無作為化または盲検化の有無によるそのもの自体のバイアスの影響は比較的小さいと考え対象論文を採択している。

しかしながら、本研究の個々のアウトカムの評価については慎重な立場をとる必要があり、過大評価の観点からも、“Risk of bias”を高める試験を含んだ結果であることを考慮しなければならない。

LDL-C 値の検討では、水溶性ストロングスタチン投与群で有意となり、そのLDL-C 値の低下量は約7 mg/dLの差となった。この差については、LDL-C 値の低下量と心血管イベントのリスクの低下率に直線関係がある報告があることから²¹⁾一見すると同リスクの低下に値すると考えられるが、本アウトカムについては、対象となった試験の半数がJadadのスコアが2点以下であり、精度の高い統合結果とは言えず、今回の結果から臨床的意義があるかどうかについては結論づけることはできない。

本研究で解析対象となった試験の投与期間の範囲は3~6カ月(平均3.7カ月)であった。本邦での大規模臨床試験であるPATROL試験においては²²⁾ストロングスタチンの種類によらず、投与開始から4週間以内でLDL-C 値の低下作用が認められ、さらに投与開始3カ月以上では、LDL-C 値に変動が認められないことなどからLDL-C 値の投与期間については妥当であると考えられる。

HDL-C 値の検討では、変化量による解析でのみ水溶性ストロングスタチン投与による有意差が認められたが、変化率の解析での合計の症例数は162例であるのに対して変化量の解析でのその合計は336例と2倍程度多いため統計学的検出力が高いと考えられる。また、HDL-C 値の検討での

個々の試験をみると、ほかの研究と比較して HDL-C 値の変化量の差が最大かつ試験結果の信頼区間の幅が最小である Adsule 2009¹⁷⁾ が試験内で最大の weight を占有した。つまり、weight は試験結果への直接的な寄与を反映する指標であるため、HDL-C 値の解析結果に大きく寄与した研究は Adsule 2009 であると考えられる。また、Adsule 2009 は水溶性ストロングスタチン投与群としてロスバスタチンを投与した試験であるため、水溶性ストロングスタチン投与群による有意な HDL-C 値の増加についてはストロングスタチンの中でも比較的高い HDL 低下作用を有するロスバスタチンそのものの影響が解析結果に顕著に現れた可能性が考えられる。³⁾ これら結果は水溶性スタチンと脂溶性スタチンの優劣について検討した研究結果^{5, 6, 23)} のいずれとも異なる。1 つは日本人の心筋梗塞の患者を対象とした RCT^{5, 23)} であり、血清脂質値のうち、TC 値、LDL-C 値および TG 値については脂溶性スタチンによる有意な減少が認められたが、HDL-C 値については両群間で有意差は認められなかった。また、脂質異常症患者を対象とした RCT⁶⁾ では、血清脂質値のうち、TC 値、LDL-C 値および TG 値について両群間で有意差は認められていない。上記の結果^{5, 6, 23)} についてはいずれも水溶性スタチンの対象薬をスタンダードスタチンであるプラバスタチンにした試験であるが、本研究は水溶性スタチン群をストロングスタチンであるロスバスタチンのみを対象とした解析であるため、ストロングスタチンのなかでロスバスタチンは LDL-C 値の低下率が最大であることを考慮しなければならない。³⁾

なお、採択条件に一致した症例数の多い CORALL 2005¹²⁾ および URANUS 2005¹⁴⁾ の両試験で HDL-C 値の検討が行われていたが、両研究結果とともに統合に必要な統計量の情報が不足していたため本検討には含めることができなかった。

TG 値の検討では、両群間で有意差は認められなかったものの、水溶性ストロングスタチン群で TG 値が減少する傾向がみられた。

ストロングスタチンの安全性をみた HbA1c 値の検討では、両群間で有意差は認められなかった。各スタチン薬とプラセボ群を比較したメタアナリ

シスでの報告によると、⁷⁾ 水溶性スタチンと脂溶性スタチンの糖尿病の悪化リスクは同等であるとされている。しかしながら、本研究のように HbA1c 値の評価に変化量を用いて水溶性ストロングスタチンと脂溶性ストロングスタチンを直接比較した場合でも、既報⁷⁾ と同様に HbA1c 値の悪化は同程度であるという結果になった。また、本邦では脂溶性ストロングスタチンであるアトルバスタチン投与による血糖上昇の報告について総説として公表されているが、²⁴⁾ 本研究では、研究過程および結果のいずれからもアトルバスタチンによる血糖上昇作用について観察することはできなかった。なお、解析対象となった試験のプロトコルには、原則として試験期間中の糖尿病治療薬の用量を変更しないもの²⁰⁾ と試験期間中の糖尿病治療の変更について詳細が不明であるもの^{13, 18, 19)} が混合していた。後者では、試験期間中に糖尿病の治療を変更して血糖値の変動を制御していた可能性が考えられた。

安全性の検討として水溶性ストロングスタチン群で有意に AST 値が増加したが、WMD は 2.55 IU/L であり、健常者の AST 値の個体内変動が 3 IU/L 程度である²⁵⁾ ことを考慮すると、両群間で認められた有意差は臨床的には重要ではないと考えられる。

本研究では、対象となった 8 報のうち本邦での試験 5 報のみを対象としてサブグループ解析した。HDL-C 値の変化量の検討でのみ主解析の結果との相違があり、両群間で有意差は認められなかった。また、TG 値の検討では、主解析と同様に両群間で有意差は認められなかったが、 I^2 が 52% となったためこの統合結果については支持し難い。

本研究では、文献データベースで検索可能な論文のみを収集したため、いわゆる出版バイアスの存在が考えられる。出版バイアスとは、「統計学的に有意な結果のほうが統計学的に有意でない結果と比べて投稿されやすく、学術誌に掲載されやすい」ということである。出版バイアスを評価する視覚的な道具の 1 つとして横軸に治療効果を、縦軸に治療効果の精度をとった funnel plot が知られている。funnel plot は出版バイアスがない場合には、対称な逆漏斗型を描くとされている。本研

究では、5 試験の統合である LDL-C 値と HDL-C 値のアウトカムの funnel plot はいずれも対称になったが、Cochrane Handbook 9.5.2 (<http://handbook.cochrane.org/>, 2014 年 7 月 22 日) には、funnel plot を適応するためには、10 試験未満の統合であれば検出力が低下するため対称プロットかどうかを正確に区別できなくなることが懸念されており、本結果についてはその点を考慮する必要がある。

また、本研究のすべての検討は連続変数を扱ったサロゲートエンドポイントをみたものであり、プライマリーエンドポイントとされる両ストロングスタチン薬投与による心血管イベントの発症頻度など直接的なリスクについては検討していない。そのため、同薬剤投与による LDL-C 値の低下度と同一リスクについてオッズ比で検討する必要がある。

また、相対的に LDL-C 値の低下作用が弱いスタンダードスタチンや個々のスタチン薬のアウトカムについては治療情報を集積していないため、今後の研究でその優劣について検証する必要性がある。

以上、脂質異常症合併 2 型糖尿病患者を対象とした本研究では、脂溶性ストロングスタチンの投与と比較して、水溶性ストロングスタチンの投与による有意な LDL-C 値の減少が認められた。ほかのアウトカムについては両薬剤の投与による有意差は認められなかった。しかしながら、本研究はあくまで統計解析から得られた結果であり、現場での個々の患者への適応は臨床経験の豊富な医師または薬剤師の知識や経験による判断が最優先である。本研究結果が脂質異常症を合併した 2 型糖尿病患者に対して包括的な治療を行う際の臨床判断の一助となることを期待する。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) “科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013”, 日本糖尿病学会編, 南江堂, 東京, 2013,

pp 21-200.

- 2) Oikawa S, Kita T, Mabuchi H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, Saito Y, Sasaki J, Shimamoto K, Itakura H, J-LIT Study Group, Risk of coronary events in Japanese patients with both hypercholesterolemia and type 2 diabetes mellitus on low-dose simvastatin therapy: implication from Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT), *Atherosclerosis*, 2007, **191**, 440-446.
- 3) Schachter M, Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update, *Fundam Clin Pharmacol*, 2005, **19**, 117-125.
- 4) Bonsu KO, Kadirvelu A, Reidpath DD, Lipophilic versus hydrophilic statin therapy for heart failure: a protocol for an adjusted indirect comparison meta-analysis, *Syst Rev*, 2013, **2**, 22. doi: 10.1186/2046-4053-2-22.
- 5) Kashima Y, Izawa A, Aizawa K, Koshikawa M, Kasai H, Tomita T, Kumazaki S, Tsutsui H, Koyama J, Ikeda U, Rationale and design of assessment of lipophilic vs. hydrophilic statin therapy in acute myocardial infarction (the ALPS-AMI) study, *J Cardiol*, 2009, **54**, 76-79.
- 6) Koh KK, Quon MJ, Han SH, Lee Y, Kim SJ, Park JB, Shin EK, Differential metabolic effects of pravastatin and simvastatin in hypercholesterolemic patients, *Atherosclerosis*, 2009, **204**, 483-490.
- 7) Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchioli R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohashi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I, Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials, *Lancet*, 2010, **375**, 735-742.
- 8) Zhou Y, Yuan Y, Cai RR, Huang Y, Xia WQ, Yang Y, Wang P, Wei Q, Wang SH, Statin therapy on glycaemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis, *Expert Opin Pharmacother*, 2013, **14**, 1575-1584.
- 9) Natsuaki M, Furukawa Y, Morimoto T, Nakagawa Y, Ono K, Kaburagi S, Inada T, Mitsuoka H, Taniguchi R, Nakano A, Kita T, Sakata R, Kimura T, CREDO-Kyoto PCI/CABG registry cohort-2 investigators, Intensity of statin therapy, achieved low-density

- lipoprotein cholesterol levels and cardiovascular outcomes in Japanese patients after coronary revascularization. Perspectives from the CREDO-Kyoto registry cohort-2, *Circ J*, 2012, **76**, 1369-1379.
- 10) Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ, Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, 1996, **17**, 1-12.
- 11) Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C, Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test, *BMJ*, 1997, **315**, 629-634.
- 12) Wolffenbuttel BH, Franken AA, Vincent HH, Dutch Corall Study Group, Cholesterol-lowering effects of rosuvastatin compared with atorvastatin in patients with type 2 diabetes – CORALL study, *J Intern Med*, 2005, **257**, 531-539.
- 13) Simsek S, Schalkwijk CG, Wolffenbuttel BH, Effects of rosuvastatin and atorvastatin on glycaemic control in Type 2 diabetes—the CORALL study, *Diabet Med*, 2012, **29**, 628-631.
- 14) Berne C, Siewert-Delle A, URANUS study investigators, Comparison of rosuvastatin and atorvastatin for lipid lowering in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the URANUS study, *Cardiovasc Diabetol*, 2005, **4**, 7. doi: 10.1186/1475-2840-4-7.
- 15) 森 豊, 栗山源慎, 田中孝明, 田嶋尚子, 2 型糖尿病を合併した高コレステロール血症患者に対するロスバスタチンによる積極的脂質低下療法の有用性, *医学と薬学*, 2008, **60**, 277-282.
- 16) 井田健一, 宇佐美勝, 佐久間智子, 池田正毅, ストロンゲストタチン3製剤の比較, *Progress in Medicine*, 2009, **29**, 183-186.
- 17) Adsule SM, Baig MS, Gade PR, Khandelwal PN, A comparative evaluation of safety and efficacy of rosuvastatin, simvastatin, and atorvastatin in patients of type 2 diabetes mellitus with dyslipidemia, *Int J Diabetes Dev Ctries*, 2009, **29**, 74-79.
- 18) 森 博子, 岡田洋右, 田中良哉, 2 型糖尿病合併高コレステロール血症患者におけるアトルバスタチンとロスバスタチンの血清脂質に及ぼす影響の比較検討, *Therapeutic Research*, 2010, **31**, 709-714.
- 19) Yanagi K, Monden T, Ikeda S, Matsumura M, Kasai K, A Crossover Study of Rosuvastatin and Pitavastatin in Patients with Type 2 Diabetes, *Adv Ther*, 2011, **28**, 160-171.
- 20) 片山隆司, 糖尿病合併脂質異常症患者に対するストロンゲストタチン3剤の脂質改善効果と安全性, *内分泌・糖尿病・代謝内科*, 2011, **33**, 278-286.
- 21) Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ, Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines, *Circulation*, 2004, **110**, 227-239.
- 22) Saku K, Zhang B, Noda K, PATROL Trial Investigators, Randomized head-to-head comparison of pitavastatin, atorvastatin, and rosuvastatin for safety and efficacy (quantity and quality of LDL) : the PATROL trial, *Circ J*, 2011, **75**, 1493-1505.
- 23) Izawa A, Kashima Y, Miura T, Ebisawa S, Kitabayashi H, Yamamoto H, Sakurai S, Kagoshima M, Tomita T, Miyashita Y, Koyama J, Ikeda U, Assessment of Lipophilic vs Hydrophilic Statin Therapy in Acute Myocardial Infarction, *Circ J* 2015, **79**, 161-168.
- 24) Sasaki J, Iwashita M, Kono S, Statins: beneficial or adverse for glucose metabolism, *J Atheroscler Thromb*, 2006, **13**, 123-129.
- 25) 飯塚儀明, 澤畑辰男, 加藤隆則, 吉海 毅, 中島正雄, 桑 克彦, 川上 康, IFCC自動化法による生理的個体内変動の算出～AST, ALT, ALP～, *日本臨床検査自動化学会会誌*, 2005, **33**, 205-209.