

PAS Kara News(201)

平成 29 年 9 月 27 日
 企画編集：足立博一
 www.adachipas.com

スタチン系薬剤と高血糖

先日ある薬局の副作用検討会に参加していたときの話題です。脂質異常症薬**ロスバスタチン**（クレストール®）で「**HbA1c 上昇が報告された**」という記事の紹介でした。

『ベザフィブラートSRからロスバスタチン 5mg 錠に変更して35日後、HbA1c が 6.8 から 7.7 へ上昇した』という内容でした。今回は**報告担当薬剤師さんが作った資料の補足説明**になります。

1) 血糖上昇の添付文書記載のあるスタチン系薬

現在、6種類あるスタチン系薬剤のうち、血糖値に関する副作用で添付文書に記載があるものは下記のようになります。

成分名	商品名	添付文書上の記載
プラバスタチン	メバロチン	無し
シンバスタチン	リポバス	HbA1c 上昇、血糖値上昇（5%以上/頻度不明）
フルバスタチン	ローコール	その他の注意（海外報告で糖尿病リスク上昇）
アトルバスタチン	リピトール	重大な副作用として高血糖、糖尿病
ピタバスタチン	リバロ	無し
ロスバスタチン	クレストール	HbA1c 上昇、血糖値上昇（0.1%未満）

PMDA での 2012 年～2016 年度の報告では、糖尿病関連の副作用は

リピトール；22例と最多で、他はクレストールとリバロが各2例ずつとなっています。

2) スタチン系薬による糖尿病発症機序

スタチン製剤による糖尿病発症リスクの増大に関しては大規模臨床試験結果やメタ解析などから、**インスリン感受性の低下**と**インスリン分泌低下**が示唆されていますが、種類や投与量により差があるとも言われています。詳細については分かっていないようです（4項を参照）。

3) 糖尿病患者は脂質異常症になりやすい

一方、糖尿病患者が脂質異常症を合併することが多い理由として脂質代謝に関わる**LPL（リポ蛋白リパーゼ）**の作用不足が指摘されています。代表的な脂質代謝の流れは下記のようになります。

- ① 食事由来中性脂肪等→腸管由来のキロミクロン→(LPLによる分解)→キロミクロンレムナントへ
- ② 肝臓由来コレステロール→VLDL→(LPLによる分解)→IDL→(LPLによる分解)→LDLへ

LPL（リポ蛋白リパーゼ）の活性は**インスリンに依存**しているため、糖尿病患者ではLPLの活性が低下して中性脂肪の多いキロミクロンやコレステロールが比較的多いVLDLが長く血中に存在するため脂質異常症につながりやすいとされています。

【LPLについての豆知識】

脂肪組織などから合成分泌される酵素で**血管の内皮表面**に存在し、血管内を通過するリポ蛋白（VLDL等）に含まれる**中性脂肪**を**遊離脂肪酸**と**グリセリン**に分解する酵素。遊離脂肪酸は**脂肪細胞**などに取り込まれてから**中性脂肪に再合成**されて細胞内に貯蔵される。**インスリン**はこの**LPL活性を高める**ため、脂肪細胞内の中性脂肪貯蔵を増やし、肥満を促進する。LPLは様々な組織の毛細血管壁に存在しているが脂肪組織での活性が最も高い。**筋肉や心筋**でのLPL活性も高いが、**インスリン**はそこでの**LPL活性を逆に低下**させる。

4) 再び、スタチン系薬の血糖値を上げる機序について

実は本ニュースの No.67 (平成 22 年 7 月 21 日)『アトルバスタチンと高血糖』でもこの問題に触れており、高血糖に関する記述の部分を一部修正しながら再掲しておきます。

No.67から

2003年6月にそれまでの副作用の集積から、「糖尿病患者、非糖尿病患者を含む19例(男8例、女11例)にリピトールとの因果関係を否定できない血糖値(HbA1cを含む)の上昇、ならびに糖尿病の悪化例が認められた」ために添付文書の慎重投与の項目に糖尿病患者が追加されました。

ちなみに、糖尿病患者への慎重投与や高血糖の副作用は「リピトール」のみであり、他のスタチン系の添付文書では報告が見られません(当時の記載のままにしました)。

◆その機序について

アステラス製薬に確認したところ、まだ明確にはなっていないとのことでした。

- ① **動物実験**での報告例が1報：**GLUT4 の作用を阻害する(インスリン抵抗性の増加)**があるだけとのこと。
- ② **理論上の話**になりますが、アステラスではない別の記事によると、スタチン系による HMGCoA 還元酵素阻害はコレステロールばかりでなく付随する反応の**ユビキノ(CoQ10)**の生成も抑えます(これが横紋筋融解症の一因とも言われています)。ユビキノは TCA 回路と共役する**電子伝達系(ATP 産生)**の構成成分であるため、ユビキノの合成が阻害されると ATP の産生も減少することになります。

膵臓における**インスリンの分泌**には以前夕方の学習会(実施していない施設はあしからず)でお話したように、**ATP の産生が必要**となります。従ってスタチン系によるユビキノ生成低下が ATP 減少を引き起こし、それが**インスリン分泌低下**を招き、血糖値を高めるという可能性があります。

☛この理論であるとすべてのスタチン系薬剤に高血糖の可能性が出てくることになります。そこで膵臓へのスタチン系薬間の分布の差ということになりますが・・・

- ③ 下記表は動物での薬剤量の分布をインタビューフォームから拾ったものを血漿濃度を1とした場合の比率で表示しています。この結果を見る限りでは膵臓での値はコレステロールが最も高い値となり、リピトールだけが特に膵臓に分布しやすいとは言えず、膵臓への直接的な作用は少ないのかもしれませんが。分布量の大きな元々の標的臓器である肝臓を介した血糖上昇作用なのかもしれません。

	リピトール 0.75 h 後	メバロチン 数値無し	リポバス 数値無し	ローコール 0.5 h 後	リバロ 0.5 h 後	コレステロール 1.5 h 後
血漿	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
肝臓	117.5	高い	高い	29.5	24.2	10.6
腎臓	3.0	高い	高い	2.1	3.6	1.1
膵臓	0.38	記載無し	記載無し	0.3	0.28	0.43

5) 結局

糖尿病が脂質異常症のリスクを上げるから、脂質異常症に利用されるスタチン系薬剤が一見 HbA1c を上げるように見えるのか? 本当にスタチン系薬が血糖値を上げる作用を持っているのか? また、血糖値を上げるとして、何故、スタチン系薬間で違いが見られるのか?

まだまだ解明されるべき点が多いようです。私たちは、このような現象が**現実にあるという事実を認識**して、何か患者さんに起こった際には対応できるようにしておく必要があると思います。

知っておくことは大切なことなのです。

(終わり)