

# ロスバスタチン 10 mg/d で LDL コレステロールの低下を認めず、 エゼチミブ 10 mg/d の追加投与により LDL コレステロールの著明な低下をみた 2 型糖尿病の 1 例

西条中央病院 糖尿病内科

藤 原 正 純

A CASE OF TYPE 2 DIABETES SHOWED IMPROVEMENT OF LDL-CHOLESTEROL CONTROL BY EZETIMIBE ADD-ON, BUT LIPID CONTROL FAILURE OF ROVASTATIN MAX DOSE

Masazumi FUJIWARA

Division of Diabetology, Saijo Central Hospital

## Abstract

Type 2 diabetes is often complicated by dyslipidemia, administration of strong statin is recommended. For a type 2 diabetes patient with LDL cholesterol did not decrease in the rosuvastatin 10 mg/d, we have added administered ezetimibe 10 mg/d. As a result, LDL cholesterol was reduced markedly. Then, it is possible to reduce the dose of rosuvastatin in this patient, it was possible to keep the LDL cholesterol in a low value in the administration of 2.5 mg/d.

**Key word:** Ezetimibe, Cholesterol Transporter Inhibitor, Strong Statin, T2DM

## はじめに

2 型糖尿病は脂質代謝異常症を合併することが多いが、その場合に推奨される治療薬として強力なスタチン（ストロングスタチン）製剤がある。また、スタチン製剤は血管内プラークの安定化などメリットも大きい。今回我々は、ロスバスタチン 10 mg/d で LDL コレステロールの低下が認められなかった 2 型糖尿病患者に対し、エゼチミブ 10 mg/d を追加投与した結果、著明な LDL コレステロールの低下をみ、その後の経過においてロスバスタチンを速やかに減量し得、2.5 mg/d の投与でも LDL コレステロール低値を保つことができた 1 例を経験したので

報告する。

## 症例：68 歳 女性

身長 143 cm, 体重 55.0 kg, 血圧 136/64 torr, 腹囲 89 cm, 心電図：異常なし

糖尿病家族歴（－）、飲酒（－）、喫煙（－）

糖尿病罹病期間 13 年, 糖尿病性細小血管合併症（－）、網膜症（－）、腎症（－）

主な合併症：重要な大血管症；脳梗塞（左片麻痺）

## 現病歴と経過

2 型糖尿病, 高血圧症, 脂質代謝異常症, 脳梗塞

表1 2009年4月の検査値 (ロスバスタチン10 mg/d投与時)

WBC	10120 /mm <sup>3</sup>	LDH	444 IU/l	Cr	0.8 mg/dl
RBC	510 万 /mm <sup>3</sup>	ALP	222 IU/l	Na	143 mEq/l
Hb	14.3 g/dl	LDL-cho	181 mg/dl	K	5.2 mEq/l
Plt	75.7 万 /mm <sup>3</sup>	TG	167 mg/dl	Cl	107 mEq/l
GOT	28 IU/l	HDL-cho	46 mg/dl	UA	7.4 mg/dl
GPT	23 IU/l	A1c	6.1%	Urine : protein	(-)
$\gamma$ -GTP	58 IU/l	血糖	80 mg/dl	alb	19.5 mg/g.Cre
CPK	122 IU/l	BUN	18 mg/dl	sugar	(-)
				ketone body	(-)

表2 経過表

Date	2009						2015	
	Apr	Jul	Aug	Sep	Oct	Nov	Mar	Jun
B.W. (kg)	55	55.5	55	55.5	55.3	57	57.2	57.4
<b>Labo-data</b>								
A1c (%)	6.1	6	6	5.9	6	6	6	5.9
CHO (mg/dl)	260	255	109	119	101	103	124	128
TG (mg/dl)	167	183	113	119	95	108	165	248
HDL (mg/dl)	46	40	38	39	41	35	41	41
LDL (mg/dl)	181	178	48	56	41	46	50	37
<b>Treatment</b>								
Rosuvastatin (mg/d)	10	10	10	7.5	5	2.5	2.5	2.5
Ezetimibe (mg/d)	0	10	10	10	10	10	10	10

後遺症の合併例で、本人希望により他院から転院し、当院外来通院中の症例。既に重要な大血管症（脳梗塞）による左片麻痺を有していた。血圧、血糖管理は良好であったが、脂質管理が不良であり、ストロングスタチン製剤であるロスバスタチン10 mg/d投与下でもLDLコレステロール値は181 mg/dLであった（表1）。

経過表（表2）に示すように、エゼチミブ10 mg/dの追加投与により、LDLコレステロール値は著明に低下し、その後、ロスバスタチンを7.5→5→2.5 mg/dと、受診のたびに減量したが、LDLコレステロール値を低値に保つことができた。

なお、表2の経過のうち、2009年12月までに併用していた薬剤は下記の通りで、経過中の変更はなかった。

〔抗糖尿病薬〕ピオグリタゾン30 mg/d、ボグリボース0.6 mg/d、ミチグリニド60 mg/d

〔降圧剤〕カンデサルタン12 mg/d、ニルバジピン4 mg/d

〔抗血小板剤〕チクロピジン200 mg/d

〔その他の薬剤〕イコサペント酸エチル・軟カプセル剤1800 mg/d

表2の直近の二時点（2015年3月、6月）での併用処方方を以下に示す。この二時点では血圧も安定している（3月：109/60 torr、6月：129/66 torr）。

〔抗糖尿病薬〕ピオグリタゾン45 mg/d、アログリプチン25 mg/d、ボグリボース0.9 mg/d

〔降圧剤〕ニルバジピン4 mg/d

〔抗血小板剤〕チクロピジン200 mg/d

〔その他の薬剤〕オメガ-3脂肪酸エチル2 g/d

## 考 察

2型糖尿病症例では脂質代謝異常症を高頻度に合併する。当症例はストロングスタチンであるロスバスタチンを極量投与していたにもかかわらず、LDLコレステロール値が低下せず加療に難渋していたが、エゼチミブ10 mg/dの追加投与によりLDLコレステロールが著明に低下、かつロスバスタチンの減量に成功し、現時点で2.5 mg/dの投与にてLDLコレステロール低値を維持できている。

エゼチミブは小腸からのコレステロールを約50%吸収阻害、排泄し、コレステロールの腸肝循環を断ち、体内に入ってくるカロリーも減じる<sup>1)</sup>。また、小腸コレステロールトランスポーター阻害剤として長時間にわたり効率よく効果を発揮することや<sup>2)</sup>、肝臓内コレステロール蓄積およびTG蓄積の抑制効果(マウス)<sup>3)</sup>も証明されており、インスリン抵抗性合併肥満例における肝臓の脂肪量が低下したとの報告もある<sup>4)</sup>。また、脂肪肝改善効果も報告されている<sup>5)</sup>。

当症例は、ストロングスタチン製剤のみではLDLコレステロール低下が不十分であったが、コレステロール排泄促進剤であるエゼチミブの追加投与によりLDLコレステロール値は著明に低下した。エゼチミブが奏効したことから、当症例における脂質管理は、肝臓での合成阻害よりも、小腸へのコレステロール排泄促進を促し、腸管循環を断つことが重要であったと考えられる。ストロングスタチンを減量したにもかかわらずLDLコレステロール低値を維持できていることから、肝臓へのコレステロール供給を減らすことが、当症例の病態の改善に寄与したと推察される。

糖尿病に合併した脂質代謝異常症では、LDLコレステロール上昇の機序も考慮し、ストロングスタ

チン製剤の増量を試みるのみならず、排泄促進機序を有するエゼチミブの併用を早期から念頭に置くことも重要と考えられた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 特になし。

#### 参 考 文 献

- 1) van Heek M, Farley C, Compton DS, et al: Ezetimibe selectively inhibits intestinal cholesterol absorption in rodents in the presence and absence of exocrine pancreatic function. *Br J Pharmacol* 2001; **134**: 409-17.
- 2) Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas AO, et al: Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2005; **44**: 467-94.
- 3) Repa JJ, Turley SD, Quan G, et al: Delineation of molecular changes in intrahepatic cholesterol metabolism resulting from diminished cholesterol absorption. *J Lipid Res* 2005; **46**: 779-89.
- 4) Chan DC, Watts GF, Gan SK, et al: Effect of ezetimibe on hepatic fat, inflammatory markers, and apolipoprotein B-100 kinetics in insulin-resistant obese subjects on a weight loss diet. *Diabetes Care* 2010; **33**: 1134-9.
- 5) Yoneda M, Fujita K, Nozaki Y, et al: Efficacy of ezetimibe for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: An open-label, pilot study. *Hepatol Res* 2010; **40**: 566-73.