

フルバスタチン 10 mg/d に エゼチミブ 10 mg/d を追加投与し、著明な体重減少を認めた 脂質代謝異常症合併 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 WEIGHT DECREASE AND IMPROVEMENT OF GLYCEMIC CONTROL BY EZETIMIBE ADD-ON WITH STATIN

Masazumi FUJIWARA

Division of Diabetology, Saijo Central Hospital

Abstract

For a patient with type 2 diabetes complicated with dyslipidemia, statin is the most important. We prescribed ezetimibe add-on statin for type 2 diabetes, as a result, body weight decreased much and improvement of glycemic control, therefor decrease dose of ezetimibe half dose, and free of statin. it has experienced a number of cases of ezetimibe has already responded. We are advancing the early administration of ezetimibe more aggressively to decrease the body weight with statin for type 2 diabetes.

Key word: Ezetimibe, Cholesterol Transporter Inhibitor, 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、こうした病態で推奨される治療薬として強力なスタチン製剤がある。スタチンは血管内プラークの安定化などのメリットも大きいことから、当然第一選択薬となるが、一方で糖代謝を悪化させるという報告もある。

今回我々は、脂質代謝異常症を合併する 2 型糖尿病に対し、フルバスタチン 10 mg/d にエゼチミブ 10 mg/d を追加投与したところ、著明な体重減少を認め、エゼチミブの減量、フルバスタチンの休薬に加え、耐糖能異常の改善を認めた 1 例を経験したの

で報告したい。

症例：66 歳 女性

身長 151.5 cm, 体重 55.7 kg, 血圧 136/64 torr, 心電図；異常なし
糖尿病家族歴（-）、飲酒（-）、喫煙（-）
糖尿病罹病期間 3 年, 糖尿病性細小血管合併症（-）、網膜症（-）、腎症（-）
主な合併症：脂質代謝異常症

現病歴と経過

2 型糖尿病, 脂質代謝異常症で、他院から本人希望で転院した症例。当院外来初診時の検査データを

表1 初診時 (2014年8月) のデータ

WBC	3330/mm ³	T.G.	84 mg/dl	Na	139 mEq/L
RBC	414 万 /mm ³	HDL	45 mg/dl	K	4.3 mEq/L
Hb	12.2 g/dl	HbA1c	6.3%	Cl	106 mEq/L
Plt	18.3 万 /mm ³	G.A.	145%	U.A.	4.4 mg/dl
GOT	23 IU/L	B.S.	102 mg/dl	Urine examination	
GPT	20 IU/L	IRI	20.07 μU/ml	protein	(-)
g-GTP	18 IU/L	BUN	14 mg/dl	sugar	(-)
CPK	95 IU/L	Cre	0.68 mg/dl	ketone body	(-)
LDL	110 mg/dl	e-GFR	66 ml/min/L	alb	26.8 mg/g.Cr

表2 経過表

Date	Jul-14	Aug-14	Oct-14	Jan-15	Apr-15	Jul-15
B.W. (kg)	55.7	56	54.8	54.7	52.4	50.7
Labo-data						
HbA1c (%)	6.3	6.3	6	5.9	5.8	5.8
TG (mg/dl)	223	84	67	76	75	88
HDL (mg/dl)	50	45	52	48	51	46
LDL (mg/dl)	128	110	96	102	93	81
Treatment						
Fluvastatin (mg/d)	10	10	10	10	10	0
Ezetimibe (mg/d)	0	10	10	10	10	5

表1に示すが、その時点での処方フルバスタチン 10 mg/dのみであり、2型糖尿病に対しては薬物加療がなされていない状況であった。若干の肥満が認められたことから、本人承諾確認の上、コレステロール排泄剤であるエゼチミブ 10 mg/dを追加投与した。経過中、特に栄養指導などはせず、介入はエゼチミブ 10 mg/dのみであった。

結果と考察

経過表 (表2) に示すように、エゼチミブの追加投与後から徐々に体重減少が認められ、HbA1cの改善も同時に認めた。患者本人の強い希望があり、十分なインフォームド・コンセントを行ったうえで、2015年7月よりフルバスタチン 10 mg/dを休薬、エゼチミブも 10 mg/dから 5 mg/dへ減量した。

脂質代謝異常症合併の2型糖尿病に対しては、まずスタチンの処方が推奨され、当症例でも当院初診時フルバスタチン 10 mg/dが処方されていた。しかしながら、若干の肥満傾向もあったことから、本人に説明、承諾を得て、体重減少を主な目的にエゼチミブ 10 mg/dを追加投与した。エゼチミブ投与後、患者本人より、「排便習慣が良くなり、常用し

ていた緩下剤が不要になった」との情報が得られている。表2に示すように、体重減少が徐々に認められると同時に血糖管理の改善も得られていたが、患者の強い希望もあり、2015年7月にフルバスタチン休薬、エゼチミブ減量を果たしている。

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らす¹⁾。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的に効果を発揮し²⁾、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)も証明されている³⁾。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り⁴⁾、また、脂肪肝改善効果も示されている⁵⁾。

しかしながら、エゼチミブ投与によっても体重減少が認められず、処方の継続を諦めてしまう症例も少なくない。我々の約500例の使用経験では、エゼチミブで体重減少が期待できる症例の傾向として、処方と同時に排便量や排便回数の増加を自覚するケースが多く、本症例のように常用していた下剤が減量・不要になった症例も多数みられる。一方、使用を諦めた症例の多くは体重減少が認められない

が、これは蠕動運動が不十分なことによるのか、エゼチミブにより腸管にコレステロール排泄がなされてもそのまま腸管内に溜め込み、体外に十分量が排泄されず、それに起因する腹部症状（膨満感、便秘）を訴える症例が多いという傾向を感じる。

こうした経験から、エゼチミブを処方する際には、腹部症状（膨満感、特に便秘）が生じる可能性を説明することが肝要である。エゼチミブにより腸管へのコレステロール排泄がなされていても、それを腸管内に溜め込み上手く体外へ排泄されない可能性について説明し、エゼチミブと緩下剤とを一緒に処方し、適宜調整するように指導している。

エゼチミブ投与によるコレステロール排泄が図られるとともに、排便も順調になれば、体重減少もより期待できると考えている。スタチンの有用性については既に多くの検討から自明のことであるが、スタチンによる肝臓でのコレステロール合成阻害に加え、エゼチミブにより小腸へのコレステロール排泄促進を促し、腸管循環を抑制することで、LDL-コレステロール管理、血糖管理のみならず、体重減少にもついても効果的と考えられる。また、本処方ではSGLT2阻害剤で危惧される脱水のような副作用について留意する必要がないことは、診療上大きなメリットである。

以上、2型糖尿病に合併する脂質代謝異常症に対

し、スタチンと同時に、早期からコレステロール排泄促進機序を有するエゼチミブを併用することの有用性を示唆する症例について報告した。

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.