

原 著

フェノフィブラート投与による
食後高脂血症改善の可能性

Nakano Tomoko

中野 知子*

Tanabe Tomoko

田邊 智子**

Maeda Toshihiko

前田 俊彦*

はじめに

2型糖尿病および糖尿病予備群における合併症のうち、特に大血管症(冠動脈疾患や脳血管障害など)は出現率が高いため、最も予防すべき疾患と考えられている。さらに、早期から出現する食後高血糖が、大血管症に至る動脈硬化進行の主要な危険因子であると衆知されるのと同様に、最近では、「食後高脂血症状態もまた動脈硬化進行の危険因子として見逃せない」という概念も浸透しつつある。食後高脂血症の指標となる中性脂肪(TG)やレムナントについて、一般的に食事後に上昇するピークは、健常者が食後2~3時間前後で、2型糖尿病やメタボリックシンドロームでは4~5時間前後と遅れ、ピークも高くなることが知られている。

そこで、糖負荷試験であると同時に、TGの変動も観察できるクッキーテスト¹⁾を用いて食後高脂血症状態を早期にとらえ、また、この食後高脂血症に対し脂質異常症治療薬であるフェノフィブラート投与の効果を検討した。

対象と方法

1. 食後高脂血症患者の抽出

健康診断にて耐糖能異常を指摘されていない男女37名に、クッキーテスト(ネオクッキー, サラヤ株式会社, 大阪: 1食当たりテスト用クッキー30枚を食べて行

う糖負荷試験, 総カロリー592 kcal, 総量115 g中に糖質75 g, 脂質28.5 g, 蛋白質8 gおよび食物繊維1.5 gを含む)を行い、食後高脂血症患者を抽出した。

このクッキーテストによる判定はブドウ糖負荷と同様に負荷後2時間までが一般的であるが、前述のとおり2型糖尿病やメタボリックシンドロームでは食事後のTGやレムナントの上昇するピークが健常人に比較し遅延するため、今回の試験では負荷後3時間値まで観察し、より多くの食後高脂血症状態の抽出を試みた。なお、食後高脂血症の判定は原納らによるクッキーテストの判定基準(空腹時のTG値と比較し、負荷後1時間後または2時間後のTG値が66 mg/dL以上増加(Δ TG $\geq$ 66 mg/dL))¹⁾に準じた。

2. 食後高脂血症患者に対するフェノフィブラートの介入

クッキーテストにて食後高脂血症を示し、フェノフィブラート内服に同意した8名に対し、フェノフィブラート100 mg(リピディル®カプセル, 科研製薬株式会社, 東京)を1~2カプセルで投与開始し、投与後(平均投与6.6カ月後)にクッキーテストを用いて再度負荷試験を実施した。この8名のうち内服前の空腹時TG値が149 mg/dL以下と正常だった早期の食後高脂血症は5名、空腹時TG値が150 mg/dL以上と高値(高TG血症)を示していた食後高脂血症は3名であった。

3. 統計解析

結果は平均値 $\pm$ 標準偏差で算出した。2時間群と3時間群の比較にはMann-Whitney's U test, 投与前とフェノフィブラート投与平均6.6カ月後の比較についてはWilcoxon signed rank test, 負荷試験における負

*東京国税局診療所内科 **同検査

表1 患者背景

	男性 (n = 29)	女性 (n = 8)
年齢(歳)	41.2 ± 5.2	43.8 ± 8.9
BMI (kg/m ²)	23.9 ± 2.3	20.4 ± 2.8
腹囲 (cm)	83.5 ± 6.0	69.3 ± 8.3
SBP (mmHg)	124.3 ± 10.4	118.0 ± 9.9
DBP (mmHg)	78.6 ± 8.1	72.0 ± 6.9
FBS (mg/dL)	100.2 ± 7.3	90.0 ± 6.0
HbA1c (JDS値) (%)	4.9 ± 0.3	5.1 ± 0.2
TG (mg/dL)	131.1 ± 72.2	49.8 ± 7.8

表2 男性29名における負荷後TGのピーク時間別患者背景

	2 時間群 (n = 11)	3 時間群 (n = 18)
年齢(歳)	39.9 ± 4.3	41.9 ± 5.7
BMI (kg/m ²)	23.1 ± 2.3	24.4 ± 2.2
腹囲 (cm)	81.6 ± 4.7	84.7 ± 6.5
SBP (mmHg)	118.8 ± 6.9	127.7 ± 10.9*
DBP (mmHg)	74.3 ± 6.9	81.2 ± 7.8*
FBS (mg/dL)	95.7 ± 3.6	102.9 ± 7.7**
HbA1c (JDS値) (%)	4.9 ± 0.2	5.0 ± 0.3
TG (mg/dL)	90.9 ± 49.8	155.6 ± 73.9*
HOMA-R	0.75 ± 0.37	1.17 ± 0.77*

*: p<0.05, **: p<0.01

表3 食後高脂血症患者 8 名におけるフェノフィブラート投与の効果

	投与前	フェノフィブラート投与6.6カ月後
身長(cm)	163.6 ± 10.3	—
体重(kg)	68.9 ± 17.0	68.2 ± 17.8
BMI (kg/m ²)	25.5 ± 4.4	25.3 ± 4.7
TG (mg/dL)	176.0 ± 109.4	111.1 ± 47.4*
HbA1c (JDS値) (%)	5.65 ± 1.14	5.43 ± 0.78
FBS (mg/dL)	122.8 ± 37.8	113.4 ± 27.9*
IRI (μU/mL)	7.98 ± 2.74	6.05 ± 3.78*
HOMA-R	2.44 ± 1.27	1.75 ± 1.26**

*: p<0.05, **: p<0.01

荷前と各時点の比較についてはDunnnett検定にて解析を行った。統計的有意差はp<0.05と定義した。

結 果

1. 食後高脂血症患者の抽出

1) 耐糖能異常を指摘されていない37名の検討

患者背景を表1に示す。負荷後TGのピークが2時間値の正脂血症群と、3時間値の食後高脂血症群に大別すると、それぞれ18名と19名であった。データは示さないが、3時間群では2時間群に比べ、収縮期・拡張期血圧、TG、HDL-C、VLDLが有意に高値であった。

2) 男性29名だけの検討

また、女性を除いた男性のみの29名について検討すると、負荷後TGのピークが2時間群は11名、3時間群は18名であった。この2群の空腹時血糖値(FBS)は、95.7 ± 3.6 mg/dLと102.9 ± 7.7 mg/dLと著明な有意差(p<0.01)を認め、収縮期・拡張期血圧(SBP・DBP)、空腹時TG、HOMA-Rにおいても有意差(p<0.05)を認めた(表2)。

2時間群の11名はすべて正脂血症群(空腹時TG ≤ 149 mg/dLかつ△TG < 66 mg/dL)であった。3時間群には、空腹時TGが149 mg/dL以下でも負荷後TGが急上昇する早期の食後高脂血症群(空腹時TG ≤ 149 mg/dL, △TG ≥ 66 mg/dL) 8名と、空腹時TG高値の高TG血症群(高TG血症: 空腹時TG ≥ 150 mg/dLのみ、または食後高脂血症も合併: 空腹時TG ≥ 150 mg/dLかつ△TG ≥ 66 mg/dL) 10名の合計18名がこの中に含まれた。

2. 食後高脂血症患者に対するフェノフィブラートの介入

フェノフィブラート投与前後の効果を表3に示す。空腹時TG値にかかわらず、フェノフィブラートで治療した食後高脂血症8名は、フェノフィブラート投与後にはTG、空腹時血糖、空腹時インスリン値(IRI)、HOMA-Rの有意な改善が認められ、TGのみならずインスリン抵抗性の改善が認められた。また、フェノフィブラート投与後のクッキーテストでは、特に負荷1時間後の血糖値、インスリン値が有意(p<0.01)に改善した。なお、TGは負荷時間にかかわらず有意な低下を示し、負荷2時間後の△TGは投与前84.5 ± 40.3 mg/dL → フェノフィブラート投与後42.4 ± 13.4 mg/dLへと有意(p<0.01)に改善し、食後高脂血症(△TG ≥ 66 mg/dL)は全例正常化した(図1)。なお、試験期間中において、フェノフィブラートによる副作用、臨床検査値異常を認めなかった。

考 察

本試験では、健康診断にて耐糖能異常が指摘されていない男性29名で、糖尿病を認めない集団にもかかわ

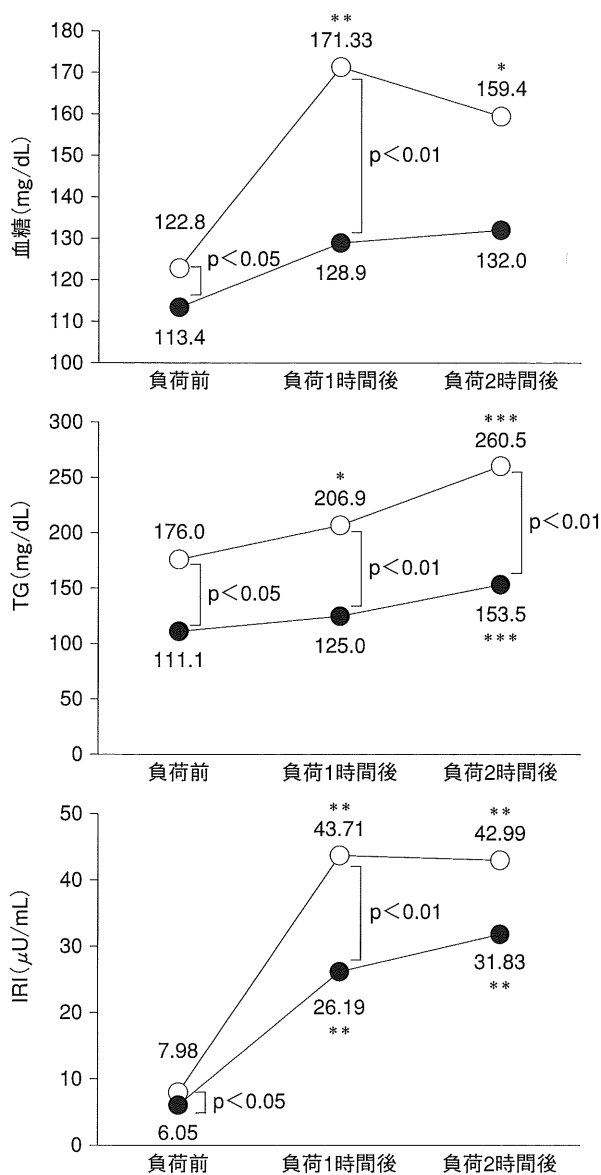


図1 クッキーテストにおけるフェノフィブラートの効果
○—○投与前, ●—●フェノフィブラート投与6.6ヶ月後
*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$ (vs. 投与前)

らず、クッキーテスト負荷後のTGピーク3時間群(18名)の空腹時血糖が2時間群(11名)の血糖値より有意に高いことから、食後高脂血症が糖代謝に影響を及ぼしている可能性が示唆された。また、空腹時のTG値が正常範囲内($TG \leq 149$ mg/dL)であっても、食後高脂血症($\Delta TG \geq 66$ mg/dL)を示したと考えられる8名は、TG値のピークの遅れを示すことから脂質異常症群に近いと考えられ、さらに、データは示していないが正脂血症群の11名に比べ、収縮期・拡張期血圧と、脂質関連のデータ(TG, RLP-C, HDL-C, VLDL)が有意に高値を示すことから、既に脂質代謝異常の予備群状態であることが推測された。

クッキーテストを用いたフェノフィブラートの食後高脂血症改善効果については、前田らも報告²⁾しており、フェノフィブラート1~3カ月間の投与で ΔTG が 115 ± 19 mg/dL $\rightarrow 50 \pm 5$ mg/dLと有意に低下し、食後高脂血症は全例正常化している。本試験でも同様に、負荷2時間後の ΔTG は投与前 84.5 ± 40.3 mg/dL $\rightarrow 42.4 \pm 13.4$ mg/dLへと有意に改善し、食後高脂血症は全例正常化を認めた。フェノフィブラートは食後高脂血症改善薬としてのポテンシャルを十分に有する薬剤と考えられた。

さらに、フェノフィブラートによってクッキーテスト負荷1時間後の血糖値、およびインスリン値が有意に改善し、またHOMA-Rも有意に改善していることから、フェノフィブラートはTG上昇のピークを抑えることでインスリン感受性を改善し、食後血糖値のピーク値も抑えると考えられた。

近年まで、大血管症に至る動脈硬化進行の危険因子として、糖代謝異常や脂質代謝異常は、血圧や喫煙、肥満などと同様に並列の因子と考えられてきた。しかし、脂質代謝の中でもLDL-Cほど注目されていなかったTGは、最近になって特定健診におけるメタボリックシンドロームの診断基準に採用されるなど、食後高血糖と同様に食後高脂血症の悪影響が指摘され始めてきている。TGは動脈硬化に悪影響はありそうだが、その影響作用が明確ではなかった。しかし、近年報告された日本人の2型糖尿病患者を対象にしたJDCCSでは、大血管症のリスクファクターとしてLDL-Cの次にTGが取り上げられている³⁾。また、フィブラートのメタアナリシス⁴⁾やFIELD試験^{5,6)}をはじめとする大規模臨床試験などによれば、フィブラート単独によるTG低下で心血管イベントなどの抑制が認められることや、FIELD試験^{5,7)}やACCORD-EYE試験⁸⁾からフェノフィブラートにより糖尿病網膜症が抑えられることなど、TGは大血管だけではなく細小動脈にも影響を及ぼし、インスリン抵抗性にも影響すると考えられる⁹⁾。

また、食後高脂血症に関しては、Copenhagen City Heart Study¹⁰⁾、Women's Health Studyなど^{11,12)}においても非空腹時のTG上昇が心血管イベントのリスク因子であることが明らかとなっていった。国内でもIsoらの11,000人のコホート研究で、非空腹時TGがHDL-Cとは独立して虚血性心疾患発症と関係していることが明らかとなった¹³⁾。食後高脂血症へ介入した大規模臨床試験の報告はほとんどないが、ACCORD-Lipid試験のサブスタディでは、ACCORD-Lipid対象患者151例で

食後高脂血症改善効果を検討した結果、シンバスタチン単独群に比べ、シンバスタチン+フェノフィブラート併用群で食後高脂血症を有意に改善したことが報告されている¹⁴⁾。

以上を踏まえて、早期の食後高脂血症を予防できれば、糖と脂質の両方の代謝異常の予防にもつながり得ると考えられ、フィブレートの中でも特にエビデンスを多く有するフェノフィブラートは早期の食後高脂血症を改善する薬剤として有用と考えられる。

追 記

本内容の一部は2007年、2008年、2010年度日本糖尿病学会年次学術集会、および2010年第7回クッキーテスト研究会にて発表した。また、財団法人成人血管病研究振興財団より一部助成を受けた。

文 献

- 1) 原納 優, 山口福美, 前田亜耶ほか: 生活習慣病における多項目危険因子同時検出と対策の指標としてのクッキーテストの意義. 糖尿病学の進歩 2007; 41: 95-100.
- 2) 前田亜耶, 塩山摩矢, 芝地美樹ほか: クッキーテストによる食後高脂血症の検出とフェノフィブラートの是正効果. 糖尿病 2008; 51: 548.
- 3) 曾根博仁, 山田信博: 日本人2型糖尿病患者における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究: JDCS. 日本臨牀 2010; 68: 865-871.
- 4) Jun M, Foote C, Lv J, et al: Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2010; 375: 1875-1884.
- 5) FIELD study investigators: Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9,795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 1849-1861.
- 6) FIELD Study Investigators: Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. Diabetes Care 2009; 32: 493-498.
- 7) FIELD study investigators: Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 370: 1687-1697.
- 8) ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group: Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. N Engl J Med 2010; 363: 233-244.
- 9) Ohnishi H, Saitoh S, Takagi S, et al: Relationship between insulin-resistance and remnant-like particle cholesterol. Atherosclerosis 2002; 164: 167-170.
- 10) Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, et al: Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. JAMA 2008; 300: 2142-2152.
- 11) Bansal S, Buring JE, Rifai N, et al: Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. JAMA 2007; 298: 309-316.
- 12) Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, et al: Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. JAMA 2007; 298: 299-308.
- 13) Iso H, Naito Y, Sato S, et al: Serum triglycerides and risk of coronary heart disease among Japanese men and women. Am J Epidemiol 2001; 153: 490-499.
- 14) Reyes-Soffer G, et al: Fenofibrate Reduces Postprandial Triglycerides Levels in Subjects in the ACCORD Lipid Trial. Diabetes 2010; 59(Suppl 1A): A288.