

# ロスバスタチン5mg/日投与時の 各種代謝指標に及ぼす影響

Effects of administration of rosuvastatin (5mg/day)  
on various metabolic parameters

広瀬 寛\* 神田 武志\* 河邊 博史\* 齊藤 郁夫\*

慶應保健研究, 32(1), 043-047, 2014

**要旨：**ロスバスタチン5mg/日に変更または新規投与した12ヵ月後の血清脂質や各種代謝指標に及ぼす影響を検討し、他のスタチン継続群と比較・検討した。

インフォームドコンセントの得られた35～66歳の日本人高LDL-C血症患者を対象とし、ロスバスタチン5mgの新規投与群は10名、他のスタチンからロスバスタチン5mg/日への変更群は6名、他のスタチン継続群は18名であった。血清高分子量アディポネクチン(HMW-ADPN)濃度は、CLEIA法にて測定した。

ロスバスタチン5mgの新規投与群では、血清LDL-Cは平均184.5mg/dlから116.6mg/dl、L/H比は3.52から2.17と著明に低下した ( $P<0.01$ )。HDL-CやHbA1c、HMW-ADPN、eGFRとも増加傾向だったが、有意ではなかった。他のスタチンからロスバスタチン5mg/日への変更群では、LDL-Cは150.7mg/dlから104.8mg/dlに、L/H比は2.68から1.91と、どちらも有意に低下した ( $P<0.05$ )。eGFRは増加傾向であった。他のスタチン継続群では、LDL-Cは123.7mg/dlから130.7mg/dl、L/H比は1.94から2.18と、有意な変化はなかった。HDL-Cは低下傾向、eGFRは74.1から70.2と有意に低下した。

以上より、ロスバスタチン5mg/日に変更または新規投与した12ヵ月後の血清脂質プロファイルは著明に改善した。新規投与群ではHMW-ADPNおよびeGFRは増加傾向であった。

**keywords：**LDL-コレステロール、高分子量アディポネクチン、eGFR

LDL-cholesterol, HMW-adiponectin, eGFR

## はじめに

脂肪組織は長い間単なるエネルギーの貯蔵庫と考えられていたが、近年の研究の進歩により種々の生理活性物質〔遊離脂肪酸 (FFA)、TNF- $\alpha$ 、レジスチン、レプチン、アディポネクチン (ADPN)、PAI-1、アンジオテンシノー

ゲンなど〕を合成・分泌する場であることが明らかとなった<sup>1),2)</sup>。これらの生理活性物質が、肥満症などにおけるインスリン抵抗性や動脈硬化症の原因の一部であると考えられている<sup>1),2)</sup>。

ロスバスタチン (商品名：クレストール®) はHMG-CoA還元酵素阻害薬 (スタチン) で

\*慶應義塾大学保健管理センター

(著者連絡先) 広瀬 寛 〒160-8582 新宿区信濃町35番地

あり、一日2.5～5mgの投与量で良好なLDL-Cコレステロール（LDL-C）低下作用が示され、高LDL-C血症の治療薬として承認・市販されている。同じHMG-CoA還元酵素阻害薬であるプラバスタチン（商品名：メバロチン<sup>®</sup>）では糖尿病の発症予防が報告されており<sup>3)</sup>、2型糖尿病患者にピタバスタチン（商品名：リバロ<sup>®</sup>）を用いた研究では耐糖能は不変であった<sup>4)</sup>。しかし、アトルバスタチン（商品名：リピトール<sup>®</sup>）を含むスタチン全体では耐糖能を悪化させると報告されている<sup>5)-7)</sup>。さらに、プラバスタチンおよびピタバスタチンでは、善玉のアディポカインである血清アディポネクチン濃度を増加させることが報告されている<sup>5)-8)</sup>。

本研究では、高LDL-C血症を呈した日本人患者を対象とし、ロスバスタチン5mg/日に変更、または新規投与した12ヶ月後の血清脂質や各種代謝指標に及ぼす影響を検討し、他のスタチン継続群と比較・検討した。

## 対象と方法

本研究に関してインフォームドコンセントの得られた35～66歳の日本人高LDL-C血症患者を対象とし、（1）ロスバスタチン5mgの新規投与群は10名、（2）他の脂質異常症治療薬からロスバスタチン5mg/日への変更群は6名、（3）他のスタチンの継続投与群（他剤継続群）は18名であった。変更群の切替え前の脂質異常症治療薬を表1に示す。なお、本研究は慶應義塾研究倫理委員会の承認を得た。

身長、体重、血圧、脈拍数を測定した。血液検査は午前中空腹時に行い、血清脂質（LDL-C、HDL-C、TG）やHbA1c（JDS値）、AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、ALP、Crを測定した。腎機能の指標であるeGFRは、性・年齢・血清Crから計算式で求めた。血清中のインスリン濃度はEIAにて、高分子量アディポネクチン（HMW-ADPN）濃度は富士レビオ社のCLEIA法試薬を用いて測定した。統計解析にはStatView<sup>®</sup> 5.0Jを用い、平均±標準偏差

（SD）を示した。

## 結果

- （1）ロスバスタチン5mg錠の新規投与群では、血清LDL-Cは平均184.5mg/dlから116.6mg/dlに、L/H比は3.52から2.17と、どちらも著明に低下した（ $P<0.01$ ）（表2）。HDL-CやHMW-ADPN、eGFRとも増加傾向であったが、有意ではなかった（表3）。
- （2）他の脂質異常症治療薬からロスバスタチン5mg/日への変更群では、LDL-Cは150.7mg/dlから104.8mg/dlに、L/H比は2.68から1.91と、どちらも有意に低下した（ $P<0.05$ ）（表4）。HDL-CやHbA1c、HMW-ADPN等に変化はなく、eGFRは増加傾向であったが有意ではなかった（表5）。
- （3）他のスタチン継続群では、LDL-Cは123.7mg/dlから130.7mg/dlに、L/H比は1.94から2.18と増加傾向だったが、有意な変化ではなかった（表6）。HDL-Cは低下傾向、HbA1cやHMW-ADPN等に変化はなく、eGFRは74.1から70.2ml/minと有意に低下し、それに伴って血清Crも有意に増加していた（表7）。

（1）から（3）群とも体重や血圧に有意な変化は認められなかった。

## 考察

本研究の背景として、プラバスタチンを用いたWOSCOPS研究において糖尿病の発症が30%減少し<sup>3)</sup>、また2型糖尿病患者にピタバスタチンを用いた研究では耐糖能は不変であったという報告がある<sup>4)</sup>。しかし、アトルバスタチンを含むスタチン全体では、耐糖能を悪化させると報告されている<sup>5)</sup>。また、プラバスタチンおよびピタバスタチンは、善玉のアディポカインである血清アディポネクチン濃度を増加させることが報告されている<sup>5)-8)</sup>。しかし、ロスバスタチンやアトルバスタチンでは変化なしとの報告が多い<sup>5)-7)</sup>。プラバスタチンは水溶性

表 1 他の脂質異常症治療薬からロスバスタチンへの変更群  
[本文中(2)群]における変更前の脂質異常症治療薬

|                  |    |              |
|------------------|----|--------------|
| プラバスタチン（メバロチン®）  | 2例 | （2例とも10mg/日） |
| アトルバスタチン（リピトール®） | 2例 | （2例とも10mg/日） |
| ピタバスタチン（リバロ®）    | 1例 | （1mg/日）      |
| エゼチミブ（ゼチーア®）     | 1例 | （10mg/日）     |

表 2 代謝マーカーの変化(1)：新規投与群

|          |          | <i>n</i> | 投与前        | 12ヶ月後      | <i>P</i> |
|----------|----------|----------|------------|------------|----------|
| LDL-C    | (mg/dl)  | 10       | 184.5±11.9 | 116.6±24.0 | <0.001   |
| HDL-C    | (mg/dl)  | 10       | 53.7±7.9   | 56.3±9.8   | 0.17     |
| L/H比     |          | 10       | 3.52±0.64  | 2.17±0.76  | <0.001   |
| TG       | (mg/dl)  | 10       | 146.2±102  | 106.6±44.6 | 0.24     |
| HbA1c    | (JDS, %) | 8        | 5.1±0.3    | 5.1±0.4    | 0.18     |
| HMW-ADPN | (μg/dl)  | 8        | 3.0±1.8    | 3.5±2.3    | 0.31     |

HMW-ADPN：高分子量アディポネクチン

表 3 生化学検査値推移(1)：新規投与群

|       |          | <i>n</i> | 投与前       | 12ヶ月後     | <i>P</i> |
|-------|----------|----------|-----------|-----------|----------|
| AST   | (IU/l)   | 10       | 28.7±17.0 | 29.0±16.1 | 0.47     |
| ALT   | (IU/l)   | 10       | 44.3±46.3 | 41.2±22.2 | 0.84     |
| γ GTP | (IU/l)   | 10       | 41.7±17.3 | 54.5±25.8 | 0.11     |
| ALP   | (IU/l)   | 10       | 209±66.7  | 226±80.2  | 0.31     |
| Cr    | (mg/dl)  | 10       | 0.70±0.10 | 0.70±0.10 | 0.31     |
| eGFR  | (ml/min) | 10       | 84.8±10.4 | 87.6±11.6 | 0.27     |

Cr：クレアチニン

表 4 代謝マーカーの変化(2)：変更群

|          |          | <i>n</i> | 投与前        | 12ヶ月後      | <i>P</i> |
|----------|----------|----------|------------|------------|----------|
| LDL-C    | (mg/dl)  | 6        | 150.7±24.6 | 104.8±19.0 | <0.01    |
| HDL-C    | (mg/dl)  | 6        | 58.2±11.4  | 55.5±8.3   | 0.43     |
| L/H比     |          | 6        | 2.68±0.72  | 1.91±0.37  | 0.02     |
| TG       | (mg/dl)  | 6        | 135.6±60.9 | 108.3±37.6 | 0.36     |
| HbA1c    | (JDS, %) | 6        | 5.7±1.3    | 5.5±1.0    | 0.23     |
| HMW-ADPN | (μg/dl)  | 4        | 1.9±1.1    | 1.8±1.1    | 0.83     |

HMW-ADPN：高分子量アディポネクチン

表 5 生化学検査値推移(2)：変更群

|       |          | <i>n</i> | 投与前       | 12ヶ月後     | <i>P</i> |
|-------|----------|----------|-----------|-----------|----------|
| AST   | (IU/l)   | 6        | 27.4±14.3 | 27.3±16.1 | 0.45     |
| ALT   | (IU/l)   | 6        | 32.6±20.0 | 27.3±23.1 | 0.063    |
| γ GTP | (IU/l)   | 6        | 70.0±67.0 | 54.8±25.7 | 0.31     |
| ALP   | (IU/l)   | 6        | 189±58.5  | 179±56.7  | 0.086    |
| Cr    | (mg/dl)  | 6        | 0.80±0.20 | 0.70±0.20 | 0.31     |
| eGFR  | (ml/min) | 6        | 81.4±14.5 | 87.0±19.9 | 0.23     |

Cr：クレアチニン

表 6 代謝マーカーの変化(3): 他剤継続群

|          |          | <i>n</i> | 投与前        | 12ヶ月後      | <i>P</i> |
|----------|----------|----------|------------|------------|----------|
| LDL-C    | (mg/dl)  | 18       | 123.7±23.6 | 130.7±30.5 | 0.30     |
| HDL-C    | (mg/dl)  | 18       | 68.2±17.2  | 64.7±17.0  | 0.057    |
| L/H比     |          | 18       | 1.94±0.68  | 2.18±0.81  | 0.095    |
| TG       | (mg/dl)  | 18       | 133.7±103  | 121.9±50.3 | 0.67     |
| HbA1c    | (JDS, %) | 18       | 5.3±0.3    | 5.3±0.3    | 0.78     |
| HMW-ADPN | (μg/dl)  | 18       | 2.6±1.5    | 2.5±1.4    | 0.32     |

HMW-ADPN: 高分子量アディポネクチン

表 7 生化学検査値推移(3): 他剤継続群

|      |          | <i>n</i> | 投与前       | 12ヶ月後     | <i>P</i> |
|------|----------|----------|-----------|-----------|----------|
| AST  | (IU/l)   | 18       | 29.3±10.6 | 28.9±10.3 | 0.80     |
| ALT  | (IU/l)   | 18       | 40.7±28.8 | 41.3±28.8 | 0.79     |
| γGTP | (IU/l)   | 18       | 53.5±38.3 | 53.1±39.4 | 0.94     |
| ALP  | (IU/l)   | 18       | 222±43.5  | 217±45.2  | 0.28     |
| Cr   | (mg/dl)  | 17       | 0.85±0.12 | 0.90±0.16 | 0.011    |
| eGFR | (ml/min) | 17       | 74.1±10.7 | 70.2±10.7 | <0.01    |

Cr: クレアチニン

であり, LDL-C低下作用だけでは説明しきれない抗動脈硬化作用の一部に, アディポネクチンの増加作用が関与している可能性もあると考えられた。

他の脂質異常症治療薬からロスバスタチンへの変更群において, 血清ALTおよびALPが低下傾向であったが, 理由の詳細は不明である。

また, 腎機能の指標であるeGFRに関しては, ロスバスタチン・アトルバスタチンともプラセボ群に比し増加させたというメタアナリシスが複数出ている<sup>9),10)</sup>。これらスタチンによるeGFR増加作用の機序の詳細は不明だが, 抗動脈硬化作用を介して腎血流を改善している可能性も考えられる。本研究では, ロスバスタチンの新規投与群でHMW-ADPNおよびeGFRとも増加傾向であり, 少なくとも悪影響は及ぼさないと考えられた。

## 結語

日本人の高LDL-C血症患者を対象とし, ロスバスタチン5mg/日に変更または新規投与した12ヵ月後の血清脂質プロファイルは著明に改善した。新規投与群ではHMW-ADPNお

よびeGFRは増加傾向であり, 悪影響は及ぼさないことが示唆された。

本研究は, 第45回日本動脈硬化学会(2013年7月18日, 東京)で発表した。慶應義塾大学および富士レビオ社は, 高分子量アディポネクチン測定法に関する特許を保有している。

## 文献

- 1) Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocytokines adipocyte-derived bioactive substances. Ann NY Acad Sci 1999; 892: 146-154.
- 2) 広瀬寛, 齊藤郁夫. 高分子量型アディポネクチン測定の臨床的意義. ホルモンと臨床 2009; 57: 169-175.
- 3) Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Circulation 2001; 103: 357-362.
- 4) Kawai T, Tokui M, Funae O, et al. Efficacy of pitavastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, on lipid and glucose metabolism in

- patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2980-2981.
- 5 ) Koh KK, Sakuma I, Quon MJ. Differential metabolic effects of distinct statins. *Atherosclerosis* 2011; 215: 1-8.
- 6 ) Anagnostis P, Selamatzidou D, Polyzos SA, et al. Comparative effects of rosuvastatin and atorvastatin on glucose metabolism and adipokine levels in non-diabetic patients with dyslipidaemia: a prospective randomised open-label study. *Int J Clin Pract* 2011; 65: 679-683.
- 7 ) Koh KK, Quon MJ, Sakuma I, et al. Differential metabolic effects of rosuvastatin and pravastatin in hypercholesterolemic patients. *Int J Cardiol* 2013; 166: 509-515.
- 8 ) Takagi T, Matsuda M, Abe M, et al. Effect of pravastatin on the development of diabetes and adiponectin production. *Atherosclerosis* 2008; 196: 114-121.
- 9 ) Savarese G, Musella F, Volpe M, et al. Effects of atorvastatin and rosuvastatin on renal function: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013; 167: 2482-2489.
- 10) Wu Y, Wang Y, An C, et al. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on renal function: meta-analysis. *Circ J* 2012; 76: 1259-1266.