



Title	2型糖尿病患者に対するコレスチミド投与時の血糖降下作用と血中胆汁酸との関係
Author(s)	大平, 恵; Ohira, Megumu; 坂上, 慎二 他
Citation	Progress in Medicine, 29(8), 2043-2048
Issue Date	2009
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/44036">https://hdl.handle.net/2115/44036</a>
Type	journal article
File Information	PiM29_2043-2048.pdf



## 原 著

2型糖尿病患者に対するコレステミド投与時の  
血糖降下作用と血中胆汁酸との関係

Ohira Megumu  
大平 恵<sup>1)</sup>  
Ikeda Daisuke  
池田 大輔<sup>1)</sup>  
Kurosawa Takao  
黒澤 隆夫<sup>3)</sup>

Sakaue Shinji  
坂上 慎二<sup>1)</sup>  
Yoshida Kazuhiro  
吉田 和博<sup>2)</sup>  
Tsujino Ichizo  
辻野 一三<sup>1)</sup>

Ohira Hiroshi  
大平 洋<sup>1)</sup>  
Yamaguchi Kana  
山口 佳奈<sup>3)</sup>  
Otsuka Yoshinori  
大塚 吉則<sup>1)</sup>

Watanabe Asuka  
渡邊安寿香<sup>1)</sup>  
Murai Takeshi  
村井 毅<sup>3)</sup>  
Nishimura Masaharu  
西村 正治<sup>1)</sup>

## 要 旨

近年、胆汁酸吸着レジンであるコレステミドには、血中コレステロール値を低下させるだけでなく、血糖値を低下させる作用を併せ持つことが報告されている。胆汁酸とエネルギー代謝との関連が明らかになってきており、コレステミドの血糖降下作用のメカニズムにも胆汁酸分画の変化が関与している可能性もある。われわれは、外来通院中で高LDLコレステロール血症を伴う2型糖尿病患者19例に対しコレステミドを12週間投与し、血中胆汁酸分画の変化と血糖降下作用との関連を検討した。投与後、血中LDLコレステロール値の低下とともに、臍周囲径、空腹時血糖値、HbA<sub>1c</sub>、HOMA-Rの有意な低下を認めた。しかし、血中総胆汁酸濃度とその分画の濃度には変化を認めず、HbA<sub>1c</sub>や臍周囲径の変化との相関関係も認められなかった。コレステミドによる血糖降下作用は、血中胆汁酸分画の変化とは関連せず、他の機序が関与していることが示唆された。

## 緒 言

2型糖尿病の合併症の発症・進展抑制には血糖コントロールが有効であるが<sup>1,2)</sup>、現存する血糖降下薬には、低血糖や体重増加などの欠点があり、しばしば血糖コントロールを困難にしている。さらに、2型糖尿病には脂質異常症や高血圧が合併しやすいが、血中脂質や血圧の管理などを含めた集約的な治療が合併症の発症・進展抑制に効果的であると考えられている<sup>3)</sup>ため、血糖降下薬とともに複数の薬剤を必要とするケースも多い。

胆汁酸吸着レジンとは、腸管内で胆汁酸を吸着する作用があり、高コレステロール血症治療薬として使われている。臨床試験においては、コレステラミンはプラセボと比較して心筋梗塞発症率を有意に抑制することも示されている<sup>4)</sup>。近年、この胆汁酸吸着レジンが血中コレステロール値を低下させるだけでなく、血糖値を

低下させる作用を併せ持つことが示されてきた<sup>5,6)</sup>。実際、コレセベラム(日本では未発売)は米国において糖尿病治療薬としての適応を得ている。動物モデルでは、コレステミドが高脂肪食による肥満を摂餌量に関係なく抑制することも報告されている<sup>7)</sup>。しかし、その血糖降下や肥満抑制の作用機序は明らかではない。

胆汁酸吸着レジンの直接の作用点は腸管内の胆汁酸であるが、胆汁酸の作用は脂質の消化吸収に関与するだけでなく、核内受容体であるFarnesoid X Receptor (FXR)のリガンドとなる<sup>8,9)</sup>など、いくつかのシグナルに関与することが報告されている。さらに、胆汁酸はG蛋白共役型受容体TGR5のリガンドとして、2型甲状腺ホルモン脱ヨード酵素(type 2 iodothyronine deiodinase (D2))の活性化を介して脂肪燃焼作用をもつと報告されており<sup>10)</sup>、エネルギー代謝との関連性も注目されている。われわれは、2型糖尿病患者に胆汁酸吸着レジンであるコレステミドを投与したときの血糖降下作用と血中胆汁酸分画の変化との関連について検討した。

1) 北海道大学病院第一内科 2) 医療法人母恋天使病院内科  
3) 北海道医療大学薬学部薬品分析化学教室

## 対象と方法

外来通院中で、血糖コントロールが不十分、かつ血清LDLコレステロール(LDL-C)値が120 mg/dL以上<sup>11)</sup>である2型糖尿病患者を対象とし、以下の条件を満たす患者は除外した。①重度の便秘、腸閉塞の既往、②高度の肝障害、③胆道閉塞、④甲状腺疾患、⑤試験期間中に血糖降下薬の変更が必要と予想される者、⑥ウルソデオキシコール酸、ケノデオキシコール酸内服中の者。

文書と口頭による説明の後、文書による同意が得られた19例を対象とし、コレステミドを1回1.5 g、1日2回朝夕食前に12週間投与した。試験期間中は他の薬剤の追加、用法・用量の変更は行わなかった。

この試験は北海道大学病院の薬事審議委員会の承認を得て行われた。

投与前後で体重、臍周囲径を測定した。採血は空腹時に行い、血糖値(FPG)、HbA<sub>1c</sub>、インスリン、総コレステロール(TC)、トリグリセリド(TG)、HDLコレステロール(HDL-C)、総アディポネクチン値を測定した。インスリン値はインスリン使用中の患者以外でのみ測定した。インスリン抵抗性の指標として、HOMA-R(インスリン値×FPG/405)を用いた。LDL-CはFriedewaldの計算式を用いて求めた。同時に血中・尿中総胆汁酸濃度と各胆汁酸分画(コール酸(CA)、ケノデオキシコール酸(CDCA)、デオキシコール酸(DCA)、リトコール酸(LCA)、ウルソデオキシコール酸(UDCA))をガスクロマトグラフィー/質量分析法で測定した。尿中胆汁酸濃度は、尿中クレアチニン(Cr)値で補正して検討した。

データは平均値±標準偏差で示した。コレステミド投与前後の値の差はpaired-t検定を用いて比較し、各胆汁酸分画濃度と他の測定値との間のPearsonの相関係数を求めた。危険率5%未満を有意とした。

## 結 果

### 1. 患者背景

コレステミド投与前の臨床像を表1に示した。対象患者は年齢64.5±9.3歳、糖尿病罹病期間は15.2±11.3年、BMI 26.0±4.1 kg/m<sup>2</sup>だった。LDL-Cは140.0±16.9 mg/dLであり、スタチン投与中の患者は6例、フィブレート投与中の患者は1例含まれていた。FPG 155.6±44.5 mg/dL、HbA<sub>1c</sub> 7.6±1.2%と脂質コントロールとともに血糖コントロールが不十分な症例であり、インスリ

表1 患者背景

年齢(歳)	64.5±9.3
性別(男/女)(例)	10/9
罹病期間(年)	15.2±11.3
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	26.0±4.1
臍周囲径(cm)	93.9±12.5
FPG(mg/dL)	155.6±44.5
インスリン(μU/mL)	7.8±5.3
HbA <sub>1c</sub> (%)	7.6±1.2
HOMA-R	3.4±3.6
TC(mg/dL)	226.9±22.6
TG(mg/dL)	131.4±48.3
HDL-C(mg/dL)	60.7±13.6
LDL-C(mg/dL)	140.0±16.9
糖尿病治療薬(%)	
メトホルミン	68
SU薬	74
チアゾリジン	26
αグルコシダーゼ阻害薬	47
インスリン	5

ン製剤使用中の患者が1例であった。

### 2. コレスチミド投与による効果

コレステミド投与前の検査で、1例に無症状の甲状腺機能低下症が認められたため、試験から除外した。コレステミド投与開始後、1例で高度な便秘、1例は強い腹部膨満感を生じたため、2週間目で投与を中止した。1例は規定の受診日に来院せず、1例は投与1カ月後に胆管癌が発見され、試験継続は不可能であった。これら5例を除いた14例でコレステミド投与前後の比較が可能であった。

コレステミド投与前後における検査値の変化を表2に示した。TCは14.0%(p<0.01)、LDL-Cは22.3%(p<0.01)低下した。HDL-Cも低下した(p=0.02)が、non HDL-C(TC-HDL-C)も有意に低下していた(p<0.01)。BMIには変化がみられなかったが、臍周囲径は93.8±11.6 cmから92.2±10.6 cmと有意に低下した(p=0.02)。FPGは155.9±31.7 mg/dLから135.3±25.7 mg/dL(p<0.01)、HbA<sub>1c</sub>は7.56±0.79%から6.89±0.44%(p<0.01)と有意に低下した。インスリン値は変化を認めなかったが、HOMA-Rは2.99±1.94から2.24±1.33と低下した(p=0.02)。総アディポネクチン値には変化がみられなかった。

### 3. 血中・尿中総胆汁酸濃度および胆汁酸分画の変化

コレステミドを投与した結果、総胆汁酸および各胆汁酸5分画の血中濃度すべてにおいて、有意な変化を

表2 コレスチミド投与による変化

	投与前	12週後	p
体重(kg)	65.6 ± 11.0	65.5 ± 10.5	0.79
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	26.4 ± 4.5	26.4 ± 4.3	0.81
臍周囲径(cm)	93.8 ± 11.6	92.2 ± 10.6	0.02
FPG(mg/dL)	155.9 ± 31.7	135.3 ± 25.7	<0.01
インスリン( $\mu$ U/mL)	7.5 ± 4.1	6.5 ± 3.5	0.10
HbA <sub>1c</sub> (%)	7.56 ± 0.79	6.89 ± 0.44	<0.01
HOMA-R	2.99 ± 1.94	2.24 ± 1.33	0.02
TC(mg/dL)	227.6 ± 24.3	196.0 ± 30.4	<0.01
TG(mg/dL)	119.2 ± 37.6	142.1 ± 64.5	0.13
HDL-C(mg/dL)	64.9 ± 13.4	59.1 ± 12.7	0.02
LDL-C(mg/dL)	138.9 ± 17.8	108.4 ± 26.9	<0.01
non HDL-C(mg/dL)	162.7 ± 19.3	136.9 ± 27.7	<0.01
総アディポネクチン( $\mu$ g/mL)	11.2 ± 6.8	10.2 ± 6.3	0.41

mean ± SD

表3 血中胆汁酸濃度と総胆汁酸に対する比率の変化

	投与前	12週後	p
総胆汁酸( $\mu$ g/mL)	1.58 ± 0.62	1.54 ± 0.87	0.86
CA( $\mu$ g/mL)	0.21 ± 0.19	0.24 ± 0.23	0.25
(%)	(11.4 ± 8.5)	(14.1 ± 12.2)	0.17
CDCA( $\mu$ g/mL)	0.56 ± 0.37	0.47 ± 0.20	0.32
(%)	(35.4 ± 22.2)	(35.3 ± 18.8)	0.98
DCA( $\mu$ g/mL)	0.32 ± 0.23	0.28 ± 0.25	0.53
(%)	(21.1 ± 15.4)	(17.6 ± 14.7)	0.04
LCA( $\mu$ g/mL)	0.24 ± 0.15	0.32 ± 0.50	0.49
(%)	(16.6 ± 12.7)	(16.8 ± 16.1)	0.90
UDCA( $\mu$ g/mL)	0.26 ± 0.15	0.24 ± 0.17	0.58
(%)	(15.5 ± 5.0)	(16.2 ± 9.5)	0.81

mean ± SD

表4 尿中胆汁酸排泄と総胆汁酸に対する比率の変化

	投与前	12週後	p
総胆汁酸( $\mu$ g/mL · gCr)	1.14 ± 0.61	1.43 ± 1.03	0.37
CA( $\mu$ g/mL · gCr)	0.29 ± 0.20	0.37 ± 0.31	0.28
(%)	(26.3 ± 13.4)	(26.2 ± 10.7)	0.72
CDCA( $\mu$ g/mL · gCr)	0.23 ± 0.14	0.26 ± 0.22	0.30
(%)	(20.1 ± 13.5)	(17.7 ± 10.9)	0.19
DCA( $\mu$ g/mL · gCr)	0.27 ± 0.39	0.25 ± 0.20	0.72
(%)	(20.7 ± 17.5)	(18.9 ± 12.2)	0.24
LCA( $\mu$ g/mL · gCr)	0.16 ± 0.15	0.25 ± 0.25	0.24
(%)	(13.4 ± 9.1)	(16.7 ± 12.9)	0.97
UDCA( $\mu$ g/mL · gCr)	0.21 ± 0.10	0.30 ± 0.30	0.21
(%)	(19.5 ± 9.9)	(20.5 ± 7.2)	0.44

mean ± SD

認めなかった(表3)。各分画の総胆汁酸に占める割合では、DCAが統計学的に有意な減少を認めたが、他の胆汁酸では変化を認めなかった(表3)。尿中各胆汁酸分画ならびに総胆汁酸に対する各胆汁酸分画の比率においても、有意な変化は認められなかった(表4)。投与前後における血中胆汁酸濃度の変化とHbA<sub>1c</sub>、臍周囲径の変化の間には明らかな相関関係を認めなかった(HbA<sub>1c</sub>:  $r = -0.01$ ,  $p = 0.97$ , 臍周囲径:  $r = -0.20$ ,  $p = 0.49$ ) (図1)。

## 考 察

今回の研究で、コレスチミド投与はLDL-Cを低下させるほか、これまで報告されている<sup>5,6)</sup>ように2型糖尿病患者の血糖値も低下させた。臍周囲径やHOMA-R

の有意な低下を伴っており、肥満によるインスリン抵抗性の改善が血糖降下作用と関連することが示唆されたが、血中・尿中胆汁酸組成に変化は認められず、血糖降下作用との関連性もみられなかった。

コレスチミドは、十二指腸に排出された胆汁酸を吸着し、糞便中への排泄を増加させる結果、腸肝循環に再吸収される胆汁酸が減少するため、肝における代償的な胆汁酸合成が促進されると考えられている。Watanabeらは、高脂肪食を摂取させたマウスにCAを投与すると、摂餌量を落とすことなく体重増加が抑制されることを示した。その機序は、胆汁酸がG蛋白共役型受容体TGR5に結合し、D2の活性化を介して細胞内のトリヨードサイロニンを増加させ、その結果エネルギー消費を促進させるためであると報告した<sup>10)</sup>。そこで、われわれはコレスチミドによる肝での胆汁酸合成

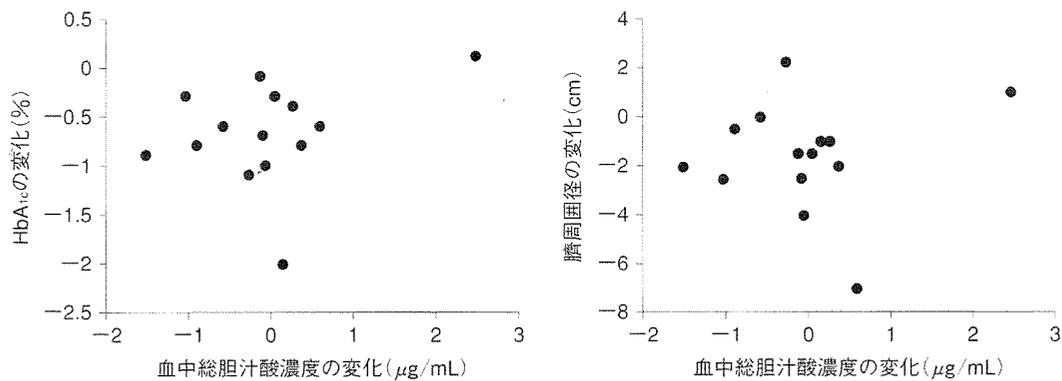


図1 血中総胆汁酸濃度の変化とHbA<sub>1c</sub>、臍周囲径の変化との関係

促進と、抗肥満作用や血糖降下作用との間に関連があるという仮説を立てた。しかし、胆汁酸によるTGR5を介したD2の活性化は褐色脂肪組織あるいは筋によって起こると考えられており<sup>10)</sup>、そのためには肝で合成が促進された胆汁酸が血中で増加していなければならない。今回の研究では、コレステミドによって血中胆汁酸濃度は変化していないにもかかわらず、臍周囲径やHOMA-Rが低下していた。さらに、血中胆汁酸の変化とHbA<sub>1c</sub>の変化との間に関連性が見出せず、血中胆汁酸濃度が増加していない例でもHbA<sub>1c</sub>が改善していた。したがって、胆汁酸の脂肪燃焼作用のみでコレステミドの血糖降下作用を説明するのは困難である。

肝での胆汁酸生成が亢進していれば、一次胆汁酸であるCAやCDCAの増加がまず観察されると予想されるが、5種の胆汁酸分画それぞれにおいても血中濃度に変化が認められず、二次胆汁酸であるDCAの総胆汁酸に対する比率が有意に減少していたのみであった。以前のコレステミド投与12週間後に胆汁酸分画を検討した研究でも、血中の胆汁酸濃度、各胆汁酸分画比率ともにわれわれの結果と同様、変化が認められていなかったが、胆汁中の総胆汁酸に占めるCAの割合が有意に増加していた<sup>12)</sup>。これらのことより、コレステミド投与は、胆汁中の胆汁酸組成に影響を与えるが、血中胆汁酸への影響は小さいのかもしれない。血中胆汁酸濃度に影響し得る因子として、尿中胆汁酸排泄も考慮に入れられるべきであるが、われわれの結果では、12週間のコレステミド投与後に尿中総胆汁酸排泄量は有意に変化しておらず、尿中胆汁酸分画にも変化を認めなかった。

血中の胆汁酸の変化ではなく、肝における胆汁酸プールの減少や胆汁酸の合成促進が肝局所での胆汁酸組成を変化させ、血糖降下作用と関連する可能性はあ

る。コレステミドを投与された高脂肪食負荷2型糖尿病モデルマウスの肝において、糖新生の律速酵素であるphosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK)の発現低下が示されている<sup>7)</sup>。しかし、PEPCKを負に調節する核内受容体small heterodimer partner (SHP)の発現レベルも減少していることが同時に観察されているので、SHPを介したPEPCKの発現調節はコレステミドの血糖降下作用と関連づけられない。胆汁酸は核内受容体FXRのリガンドとなり、SHP発現を調節するが、CAは他の胆汁酸と比較してFXR活性化作用が弱い<sup>8)</sup>。胆汁酸プールの減少や胆汁酸中のCA増加はFXRの活性を低下させる可能性があり、SHP発現低下を説明し得るが、FXRのノックアウトマウスは血糖値が高く、インスリン抵抗性であると報告されている<sup>13)</sup>こともまた、これらの核内受容体のカスケードを介した機序により、コレステミドの血糖降下作用を説明することは困難であることを支持している。同様に、PEPCKを負に調節するliver X receptor (LXR)も、肝内コレステロールプールの減少により活性が低下していると予想され、PEPCK発現を低下させる機序として考えにくい。

コレステミドの副作用として、便秘や腹部膨満感がしばしば認められる。この研究でも、腹部症状により2例で投与を中止することになった。この副作用は、コレステミド投与時に最も問題になるものであり、注意しなければならない。投与が継続された症例においても、腹部症状を特に自覚しなくても食事摂取量の減少を引き起こし、臍周囲径を減少させている可能性も十分に考えられ、それが血糖降下という結果に結びついているのかもしれない。今後、動物モデルでみられているような摂餌量と無関係なコレステミドの抗肥満作用<sup>7)</sup>がヒトでも認められるかを明らかにするために、食事摂取量やエネルギー消費などの評価が必要である。

コレステミド投与中に胆管癌が診断された例が1例あったが、コレステミド投与約1カ月後のことであり、コレステミドの催腫瘍効果ではなく、無症候性に以前から存在していた胆管癌が顕性化したものであると考えられる。

この研究の限界点は、対象患者数が少ないこと、食事の摂取量や服薬の遵守性が厳密に評価されていないこと、プラセボ対照群が設定されていないことが挙げられる。

この研究で、2型糖尿病患者に対するコレステミド投与は、血中コレステロール値を低下させるとともに、抗肥満作用、血糖降下作用を発揮することが示された。1剤で血中脂質とともに肥満・血糖値も改善させる有用な薬剤であると考えられる。これらの効果は、血中・尿中胆汁酸濃度の変化を伴っていなかったため、血中胆汁酸を介さない、何らかの機序が想定されるが、それを明らかにするためには、今後さらなる研究が必要である。

## 文 献

- 1) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; **352**: 837-853.
- 2) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with NIDDM: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; **28**: 103-117.
- 3) Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al: Multifactorial inter-

- vention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; **348**: 383-393.
- 4) The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984; **251**: 365-374.
  - 5) Suzuki T, Oba K, Futami S, et al: Blood glucose-lowering activity of colestimide in patients with type 2 diabetes and hypercholesterolemia: a case-control study comparing colestimide with acarbose. *J Nippon Med Sch* 2006; **73**: 277-284.
  - 6) Yamakawa T, Takano T, Utsunomiya H, et al: Effect of colestimide therapy for glycemic control in type 2 diabetes mellitus with hypercholesterolemia. *Endocr J* 2007; **54**: 53-58.
  - 7) Kobayashi M, Ikegami H, Fujisawa T, et al: Prevention and treatment of obesity, insulin resistance, and diabetes by bile acid-binding resin. *Diabetes* 2007; **56**: 239-247.
  - 8) Makishima M, Okamoto AY, Repa JJ, et al: Identification of a nuclear receptor for bile acids. *Science* 1999; **284**: 1362-1365.
  - 9) Parks DJ, Blanchard SG, Bledsoe RK, et al: Bile acids: natural ligands for an orphan nuclear receptor. *Science* 1999; **284**: 1365-1368.
  - 10) Watanabe M, Houten SM, Matakai C, et al: Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. *Nature* 2006; **439**: 484-489.
  - 11) 日本糖尿病学会: 3. 治療 A. 治療目標とコントロール指標, 糖尿病治療ガイド2008-2009, 文光堂, 東京, 2008: pp. 24-26.
  - 12) 梶山悟朗ほか: 新規陰イオン交換樹脂MCI-196のヒト胆汁脂質に与える影響について. *臨床医薬* 1996; **12**: 1349-1359.
  - 13) Ma K, Saha PK, Chan L, et al: Farnesoid X receptor is essential for normal glucose homeostasis. *J Clin Invest* 2006; **116**: 1102-1109.

### *Relationship Between Glucose Lowering Effect and Circulating Bile Acid Level Following Colestimide Administration in Patients with Type 2 Diabetes*

Megumu Ohira<sup>1)</sup>, Shinji Sakaue<sup>1)</sup>, Hiroshi Ohira<sup>1)</sup>,  
Asuka Watanabe<sup>1)</sup>, Daisuke Ikeda<sup>1)</sup>, Kazuhiro Yoshida<sup>2)</sup>,  
Kana Yamaguchi<sup>3)</sup>, Takeshi Murai<sup>3)</sup>, Takao Kurosawa<sup>3)</sup>,  
Ichizo Tsujino<sup>1)</sup>, Yoshinori Otsuka<sup>1)</sup> and Masaharu Nishimura<sup>1)</sup>

- 1) First Department of Medicine, Hokkaido University Hospital
- 2) Department of Internal Medicine, Tenshi Hospital
- 3) Faculty of Pharmaceutical Sciences, Health Sciences University of Hokkaido

Colestimide, a bile acid-binding resin, reportedly decreases not only circulating cholesterol levels, but also glucose levels. Clarification of the relationship between bile acids and energy balance has suggested that the mechanisms of the glucose lowering effect of colestimide may include some changes in the amount or composition of bile acids. We examined the change in each serum bile acid level along with glucose lowering effects in 19 patients with type 2 diabetes and hypercholesterolemia following 12-week administration of colestimide. Colestimide administration significantly decreased waist circumference, fasting plasma glucose level, HbA<sub>1c</sub> level, insulin resistance, and serum cholesterol levels, but did not affect the concentrations of circulating total bile acid and each bile acid component. The differences in bile acid and its components were not correlated with those of HbA<sub>1c</sub> or waist circumference, indicating no link between the glucose lowering effect of colestimide and changes in the circulating bile acid level.