Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.
ノート 29(6) 750—755 (2003)

アンジオテンシン変換酵素阻害薬の脂質・糖代謝への影響と臨床的有用性

桐生智恵*†[1]，大林雅彦†[2,3]，安生紗枝子†[3]，山村重雄†[4]，
松田寿美子†[5]，石田里子†[5]，並木　温†[6]
東京臨海病院薬剤部†[1]
東邦大学医学部付属大森病院薬剤部†[2]
東邦大学薬学部臨床薬剤学†[3]
東邦大学薬学部医薬品情報学†[4]
東邦大学医学部付属大橋病院薬剤部†[5]
東邦大学医学部付属大橋病院第三内科†[6]

Clinical Usefulness of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor and its Effects on Lipidolysis and Glycometabolism

Chie Kiryu*†[1], Masahiko Obayashi†[2,3], Saeko Anjo†[3], Shigeo Yamamura†[4], Sumiko Matsuda†[5], Satoko Ishida†[5] and Atsushi Namiki†[6]
Department of pharmacy, Tokyo Rinkai Hospital†[1]
Department of Pharmacy, Omori Hospital, Toho University School of Medicine†[2]
Department of Clinical Pharmaceutics, Toho University School of Pharmaceutical Sciences†[3]
Department of Drug Informatics, Toho University School of Pharmaceutical Sciences†[4]
Department of Pharmacy, Ohashi Hospital, Toho University School of Medicine†[5]
Third Department of Internal Medicine, Ohashi Hospital, Toho University School of Medicine†[6]

Received January 25, 2003
Accepted August 23, 2003

In this paper we present the effects of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors on the total cholesterol (TC) and triglyceride (TG) levels in the serum, and the blood sugar (BS) levels in patients with slight to mild hyperlipidemia and diabetes. One hundred three outpatients treated with ACE inhibitors were examined retrospectively. ACE inhibitors significantly decreased the TC, TG, and BS levels in hypertensive patients with slight hyperlipidemia or diabetes mellitus but who were not on medication. In hypertensive patients with mild hyperlipidemia treated with antilipemic agents, the ACE inhibitors did not decrease the TC and TG levels. In hypertensive patients with mild diabetes mellitus treated with antidiabetic agents, the ACE inhibitors also did not decrease the BS levels. These results show the decreasing effect of ACE inhibitors on the TC, TG and BS levels in patients with slight hyperlipidemia and diabetes mellitus in whom medication is not necessary. ACE

†[1] 江戸川区臨海町1-4-2；1-4-2, Rinkai-cho, Edogawa-ku, Tokyo, 134-0086 Japan
†[2] 大田区大森西6-11-1；6-11-1, Omorinishi, Ota-ku, Tokyo, 143-8541 Japan
†[3,4] 千葉県船橋市三山2-2-1；2-2-1, Miyama, Funabashi-shi, Chiba, 274-8510 Japan
†[5,6] 目黒区大橋2-17-6；2-17-6, Ohashi, Meguro-ku, Tokyo, 153-8515 Japan

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

inhibitors, therefore, have clinical usefulness of metabolizing the lipid and glucose in the serum, as well as acting as antihypertensive agents.

Keywords —— angiotensin-converting enzyme inhibitor, hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, clinical usefulness

緒　言

生活習慣病として知られる高血圧は，糖尿病，高脂血症などと合併することが多く，その結果，動脈硬化の危険が増加し，心血管系イベントが生じやすくなる．そこで，高血圧治療には糖，脂質代謝異常を引き起こすこともなく，むしろ糖，脂質代謝に好影響となる薬剤を使用することが望まれる．現在高血圧治療薬は多数あるが，β遮断薬，利尿薬は糖，脂質代謝異常を引き起こすことが明らかとされており，長期にわたって服用すべき薬剤としては好ましくない[1]．ACE阻害薬はインスリン抵抗性を改善させ，糖，脂質代謝に好影響となり得ることが報告され[2,3]，わが国の高血圧治療ガイドライン2000(JSH 2000)では世界保健機構/国際高血圧学会ガイドライン(WHO/ISH)と同様に糖尿病を合併した高血圧治療にACE阻害薬を推奨している[4]．しかし，ACE阻害薬が実際に臨床で，どの程度血糖値，血清脂質に影響するか明らかにはされていない．ACE阻害薬が，血糖値，血清脂質を改善させれば，糖尿病，高脂血症による薬物治療の開始を遅延，あるいは糖尿病薬，高脂血症薬の投与量を減らすことも可能となることが考えられる．

そこで，ACE阻害薬が，血糖値(BS)，総コレステロール(TC)，トリグリセリド(TG)が高値を示すものの，それらの薬物治療を開始していない患者のBS，TC，TGにどのような影響を与えているか，さらに糖尿病薬，高脂血症薬服用中の患者にACE阻害薬を追加投与した場合，BS，TC，TGにどのような影響を与えるかについて調査し，ACE阻害薬の薬物適正使用について検討した．

調査方法

1. 対象患者

東邦大学医学部付属大橋病院第三内科に通院中の外来患者(ACE阻害薬服用患者は平成12年11月現在約1,200名)の内，ACE阻害薬服用開始前の検査値欠落患者，不定期な外来受診で服用を中断している患者，他院，他科受診をしており併用薬不明の患者を除外した103名を対象とした．

患者背景は，年齢33～92歳(69.3±10.6歳，Mean±S.D.)，男性65症例，女性38症例であった．肥満度の指標BMI (Body Mass Index)は23.9±0.4であった．主な疾患は高血圧，心筋梗塞，不整脈，糖尿病，高脂血症，狭心症，心不全，拡張型心筋症であった．

2. 調査項目

症例ごとに臨床検査値(TC，TG，BS)，患者背景(年齢，性別，身長，体重)，併用薬(脂質，糖代謝に影響を与える薬剤，高血圧治療薬)，合併症(脂質，糖代謝に影響する疾患)について診療録よりレトロスペクティブに収集した．また，各臨床検査値については，食後2時間血糖，食後血糖などを除いた検査値とした．

脂質，糖代謝に影響を与える薬剤として，高血圧治療薬(利尿薬，β遮断薬，α_1遮断薬，α_2遮断薬，AT1遮断薬，Ca拮抗薬)，副腎皮質ホルモン，糖尿病薬(スルホニルウレア系，インスリン製剤など)，高脂血症治療薬(HMG-CoA還元酵素阻害薬，フィブラート系薬剤など)を調査対象とした．

3. ACE阻害薬

カプトプリル(カプトリル®)，アラセプリル(セタプリル®)，マレイン酸エナラプリル(レニベース®)，塩酸デラプリル(アデカット®)，シラザプリル(インヒベース®)，リシノプリル(ロンゲス®)，塩酸ベナゼプリル(チバセン®)，塩酸イミダプリル(ノバロック®)，塩酸テモカプリル(エースコール®)，塩酸キナプリル(コナン®)，トランドラプリル(オドリック®)，ペリンドプリルエルブミン(コバシル®)の12種類を調査対象とした．

4. 評価方法

本調査の予備調査では，ACE阻害薬服用前後におけるTC値，TG値，BS値の平均値の経時変化をみるため，ACE阻害薬服用後におけるデータの経時変化を検討した．その結果，ACE阻害薬服用開始前，高TC値，高TG値，高BS値を示す患者において，6カ月以降，状態の変化にともなう薬剤(高脂血症薬，糖尿病薬以外)の変更，追加が多かった．そこで，服用薬剤が一定であり，データに影響しないと考えられる1カ月後から6カ月後までのTC値，TG値，BS値を患者ごとに平均し，ACE阻害薬服用開始後の値として用いた．

ACE阻害薬のTC値，TG値，BS値に対する影響はACE阻害薬服用開始1カ月から6カ月までの各検査値

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

の平均値を服用開始後の値として，服用開始前の値と比較した．

患者背景，調査項目での併用薬，合併症などのデータの解析については，因子解析を行った．因子解析には二群間の標本比率の比較を用いた．その結果，各因子解析における症例数が少ないため，今回は省いた．

5. 脂質，糖代謝分類基準

脂質に関して，1997年度版日本動脈硬化学会ガイドラインより，TC 値200mg/dL 以上を高 TC 患者，TG 値150 mg/dL 以上を高 TG 患者として分類した．

血糖値に関しては，1999年度版日本糖尿病学会ガイドラインより，BS 値110mg/dL 以上を高 BS 患者として分類した．

6. 統計解析

ACE 阻害薬服用前後における二群間の標本平均の比較は，正規分布に従う場合 student の paired t-test，正規分布に従わない場合 Wilcoxon's signed rank test を用いた．危険率は0.05未満を有意差ありとした．

結　　果

ACE 阻害薬服用開始前後における高 TC 値，高 TG 値，高 BS 値を示す患者を対象に血清脂質，血糖値への影響を検討した結果，以下のことが明らかになった．

1. 高 TC 値，高 TG 値を示すが，高脂血症治療薬による薬物治療を受けていない患者の血清脂質への影響

高 TC 値，高 TG 値を示す患者はそれぞれ27名，18名であった．ACE 阻害薬服用開始前の TC 値は225.8±3.6 mg/dL(Mean±S.E.)であったが，服用開始後に216.0±4.7mg/dL と有意に低下していた(**Fig.** 1)．一方，ACE 阻害薬服用開始前の TG 値は211.8±11.9mg/dL(Mean±S.E.)であったが，服用開始後の平均値は162.5±13.0mg/dL と，有意な低下がみられた(**Fig.** 2)．

2. 高 BS 値を示すが，糖尿病薬による薬物治療を受けていない患者の BS 値に及ぼす影響

高 BS 値を示す患者は17名であった．ACE 阻害薬服用開始前の BS 値は，129.4±3.5mg/dL(Mean±S.E.)であったが，服用開始後には114.2±3.4mg/dL と有意な低下がみられた(**Fig.** 3)．

3. 高脂血症薬服用患者で，ACE 阻害薬を追加服用した場合の TC 値，TG 値の変化

高脂血症薬で治療中の高 TC 患者および高 TG 患者はそれぞれ８名，７名であった．ACE 阻害薬の追加投与によって，投与開始前および投与開始後の TC に有意な差はなかったが，TG 値は有意に上昇していた(**Fig.** 4，5)

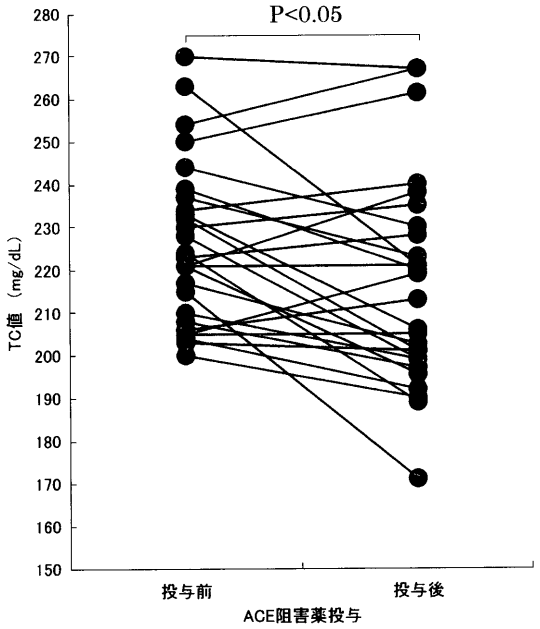

Fig. 1. 薬物治療をしていない高コレステロール血症患者に ACE 阻害薬を投与した際の総コレステロール(TC)値の変化
(n=27)

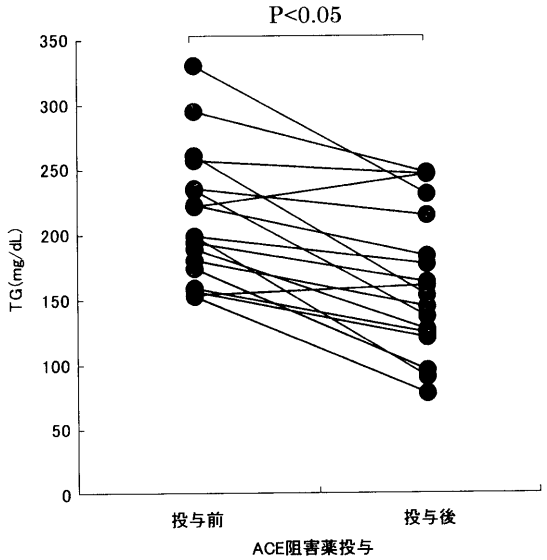

Fig. 2. 薬物治療をしていない高トリグリセライド値を示す患者に ACE 阻害薬を投与した際のトリグリセライド(TG)値の変化
(n=18)

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

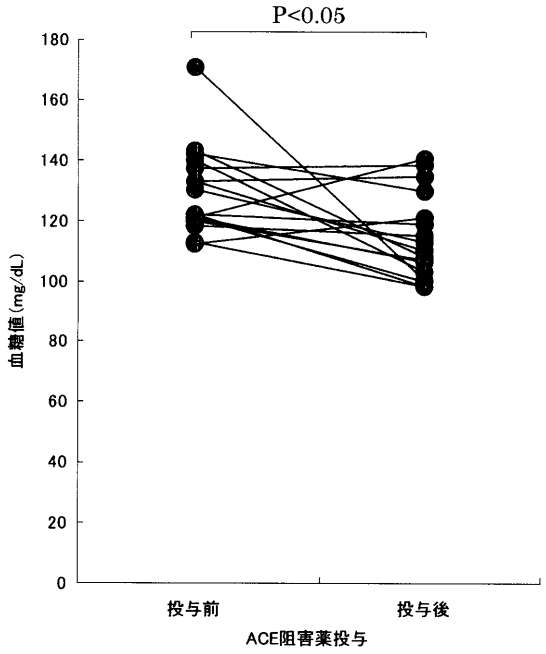

Fig. 3. 薬物治療をしていない糖尿病患者に ACE 阻害薬を投与した際の血糖(BS)値の変化 (n=17)

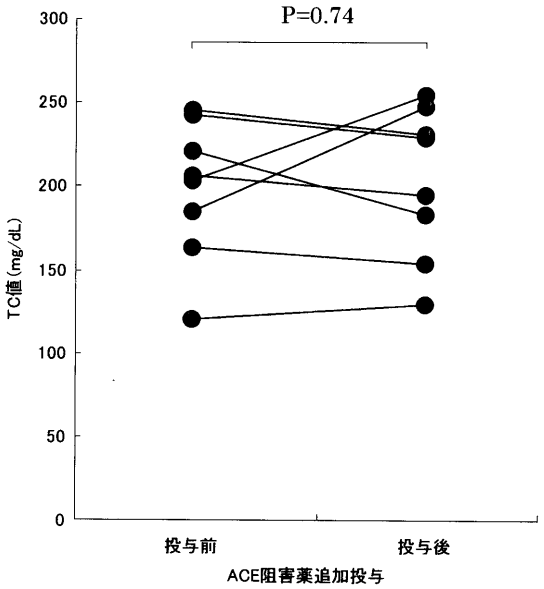

Fig. 4. 薬物治療中の高脂血症患者に ACE 阻害薬を追加投与した際の総コレステロール(TC)値の変化(n=8)

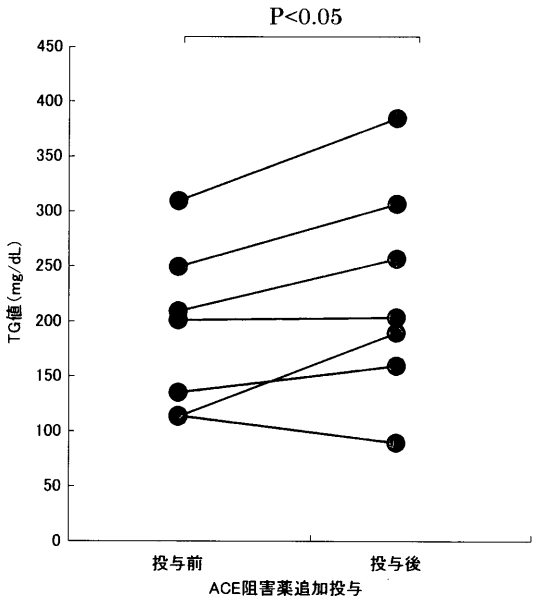

Fig. 5. 薬物治療中の高脂血症患者に ACE 阻害薬追加投与した際の血中トリグリセライド(TG)値の変化(n=7)

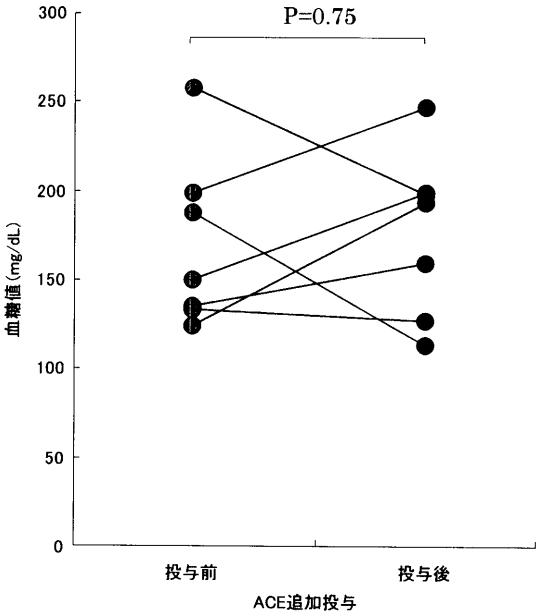

Fig. 6. 薬物治療中の糖尿病患者に ACE 阻害薬を追加投与した際の血糖値の変化(n=7)

4. 糖尿病薬服用患者で，ACE 阻害薬を追加服用した場合の BS 値の変化

対象となった糖尿病薬服用患者は7名であった．ACE 阻害薬の追加投与により，投与開始前および投与開始後の BS 値に有意な差はなかった(**Fig.** 6)．

考　　察

高 TC 値，高 TG 値，高 BS 値を示す患者で，薬物治療が行われていない患者に，ACE 阻害薬を投与することによって TC 値，TG 値，BS 値は有意に低下することが示された．すべての患者において TC 値，TG 値，BS

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

値を正常域までコントロールすることはできないが，ACE阻害薬によって血清脂質，血糖値の低下作用が期待できることを考慮に入れた薬物治療が可能であることが示唆された．

次に，糖尿病薬，高脂血症薬服用患者における，ACE阻害薬による影響を検討した．糖尿病薬，高脂血症薬非服用患者において，ACE阻害薬によるTC値，TG値，BS値の改善効果がみられたことから，高脂血症薬，糖尿病薬服用患者で，ACE阻害薬を追加服用することによりTC値，TG値，BS値がさらに低下することが考えられる．一方，糖尿病薬服用患者でACE阻害薬服用により低血糖症状を引き起こしたとする報告[5-9]，高脂血症薬服用患者でコレステロールの下げすぎによる死亡率の上昇の報告があり，糖尿病や高脂血症を合併した場合のACE阻害薬の投与は，悪影響を及ぼす可能性も考えられる[10]．しかし，本調査結果では，高脂血症薬服用中の患者において，TC値，TG値ともに低下作用はみられず，むしろ上昇している患者も多くみられた．高脂血症薬服用中，ACE阻害薬を追加服用した場合の血清脂質に関しては，TC値，TG値に影響を及ぼさなかったとの報告がある[11]．この報告と同様に，糖尿病薬服用中の患者ACE阻害薬を追加服用した場合のBS値に関する報告では，BS値への影響はみられず，BS値の低下作用はみられなかったとしている[12,13]．本調査においても同様の結果が得られた．このことから，ACE阻害薬は，糖尿病薬，高脂血症薬服用中の患者に対して一過性にインスリンの抵抗性を改善し，BS値，TC値，TG値を低下させることがあり，場合によっては低血糖症状を引き起こすこともあるが，長期的にみるとBS値，TC値，TG値に影響を与えないことが考えられた．また，低血糖症状の関連について，糖尿病薬服用患者におけるACE阻害薬と他の降圧薬との低血糖発現率を比較検討した報告では，他の降圧薬と変わらなかったことが示されている[14]．これらのことから，ACE阻害薬と低血糖の因果関係は明確ではなく，糖尿病薬により血糖を厳格にコントロールしている患者において，ACE阻害薬を追加服用する場合は，BS値の低下に注意する必要があると考えられる．

ACE阻害薬は高脂血症治療薬および糖尿病治療薬を投与するに至らない軽度の高TC値，高TG値，高BS値を示す患者においてTC値，TG値，BS値の低下作用が期待できる．したがって，ACE阻害薬が，高脂血症・糖尿病の予防的効果，糖尿病薬・高脂血症薬による重大な副作用を回避し，服薬回数・繁雑な服用方法が減ることによるコンプライアンスの向上につながる有用性とともに，動脈硬化リスクの抑制，高脂血症薬・糖尿病薬を投与する必要がなくなることから医療費の削減にもつながる有益性を有すると考えられた．

しかし，TG値，BS値は，食事に影響されることから，食事療法を行っている場合，ACE阻害薬のみによる効果とはいえない．レトロスペクティブな調査のため，食事療法の影響についての解析は困難であった．関らは，β遮断薬服用による糖代謝への影響の解析結果から，β遮断薬は糖代謝に影響がなかったと報告している[15]．したがってACE阻害薬による脂質，糖代謝への有用性は高いと考えられる．

また，ACE阻害薬の降圧以外の脂質・糖代謝への効果を検討する目的で，本来の主作用である降圧に関するデータを調査項目から省略したが，ACE阻害薬の主作用の降圧に関するデータを示した上で，本調査の検討を行ったほうがより有用性が高まったと考えられる．さらに，因子ごとの解析に関しては，各種の症例数を増やす必要があると考えられる．

本調査から，ACE阻害薬が高血圧治療薬としてのみならず，脂質および糖代謝に対する臨床的有用性を有することが示唆された．

引用文献

1) T. Pollare, H. Lithell, C. Berne, A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension, *N. Engl. J. Med.*, **321**, 868–873 (1989).
2) K. Malminiemi, J. Lahtela, O. Malminiemi, K. Ala-Kaila, R. Huupponen, Insulin sensitivity in a long-term crossover trial with celiprolol and other antihypertensive agents, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **32**, 140–145 (1998).
3) R. Reneland, E. Alvarez, P.E. Andersson, A. Haenni, L. Byberg, H. Lithell, Induction of insulin resistance by beta-blockade but not ACE-inhibition. Long-term treatment with atenolol or trandolapril, *J. Hum. Hypertens.*, **14**, 175–180 (2000).
4) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会，“高血圧治療ガイドライン2000年度版”.
5) R.M. Herings, A.de Boer, B.H. Stricker, H.G. Leufkens, A. Porsius, Hypoglycaemia associated with use of inhibitors of angiotensin converting enzyme, *J. Lancet*, **345**, 1195–1198 (1995).
6) R.I. Shorr, W.A. Ray, J.R. Daugherty, M.R. Griffin, Antihypertensives and the risk of serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas, *JAMA*, **278**, 40–43 (1997).
7) N. Moore, C. Kreft-Jais, F. Haramburu, C. Noblet, M. Andrejak, M. Ollagnier, B. Begaud, Reports of hypoglycemia associated with the use of ACE inhibitors and other drugs : a case/non-case study in the

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

French pharmacovigilance system database, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **44**, 513–518 (1997).

8) M.W. Strachan, B.M. Frier, Risk of severe hypoglycemia in diabetes patients taking ACE inhibitors, *Diabetes Care*, **21**, 470–472 (1998).

9) N. Chaturvedi, J.H. Fuller, ACE inhibitors and risk of hypoglycemia in people with diabetes, *Diabetes Care*, **21**, 470–472 (1998).

10) I.J. Schatz, K. Masaki, K. Yano, R. Chen, B.L. Rodriguez, J.D. Curb, Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study, *J. Lancet*, **358**, 351–355 (2001).

11) M. Middeke, W. Krone, Effects of perindopril on serum lipids in hypertensive patients with hyperlipidemia, *J. Cardiovas. Pharmacol.*, **23**, 629–631 (1994).

12) J.P. New, R.W. Bilous, M. Walker, Insulin sensitivity in hypertensive type 2 diabetic patients after 1 and 19 days' treatment with trandolapril, *Diabet. Med.*, **17**, 134–140 (2000).

13) J. Ostman, K. Asplund, T. Bystedt, B. Dahlof, S. Jern, T. Kjellstrom, H. Lithell, Comparison of effects of quinapril and metoprolol on glycemic control, serum lipids, blood pressure, albuminuria and quality of life in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients with hypertension, *J. Intern. Med.*, **244**, 95–107 (1998).

14) R.I. Shorr, W.A. Ray, J.R. Daugherty, M.R. Griffin, Antihypertensives and the risk of serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas, *JAMA*, **278**, 40–43 (1997).

15) Y. Seki, S. Matsuda, E. Shinohara, W. Saito, S. Ishida, A. Namiki, T. Yamaguchi, Clinical evaluation of the influence by β-blocker on sugar metabolism, *Jpn. Pharmacol. Ther.*, **28**, 807–817 (2000).

NII-Electronic Library Service