

## 4

特集 経口血糖降下薬の温故知新

チアゾリジン薬  
～“クセモノ”薬の活用術～大森一生<sup>1)</sup>，八木稔人<sup>2)</sup>1) 大阪大学大学院 医学系研究科 内分泌・代謝内科学  
2) ベルランド総合病院 内分泌・代謝科 部長/健診センター長

インスリン抵抗性改善薬であるチアゾリジン薬は、核内受容体型転写因子であるPPAR $\gamma$ を活性化し脂肪分に直接関与することでその効果を発揮するというユニークなメカニズムを有する。臨床的には安価かつ血糖降下作用も高い一方で、効果発現パターンや副作用などについて特徴的な点が多く、これらをよく理解して使用することが肝要である。このようにメリット・デメリットの両面から“クセモノ”ともいえる本薬を、蓄積されたエビデンスや経験を理解しつつ現在の糖尿病診療においてどのように役立てることができるのか、本稿ではまさにそのような温故知新の観点から本薬の特徴・役割について述べる。

## はじめに

糖尿病診療の目標は個々の患者の健康寿命を長く保つことであり、そのためには個々の糖尿病の病態、合併症リスクなどに応じて適切な治療選択を行っていくことが重要である。チアゾリジン薬はインスリン抵抗性改善薬の1つであり、血糖降下作用に加えて冠動脈疾患や非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD) などの重要な合併症に対してもエビデンスを有する。一方で体液貯留、骨折などの特徴的な副作用も有しているため、その効果を最大限に利用するためには本薬のメリット、デメリットをよく理解しておく必要がある。本稿では、本邦で発売されている唯一のチアゾリジン薬であるピオグリタゾンを中心にその特徴を概説するとともに、現在の糖尿病診療における本薬の位置づけや実際の活用術についても言及する。

## チアゾリジン薬の作用メカニズム

肥満およびその背景にあるエネルギー摂取過剰状態においては、種々のメカニズムを介してインスリン抵抗性が惹起される。まず、脂肪組織に貯蔵しきれない余剰の脂質は中性脂肪として肝臓や骨格筋など他の臓器に蓄積し、この異所性脂肪がインスリンシグナル伝達を障害することでインスリン抵抗性を惹起することが知られている。さらに、肥満・エネルギー過剰状態において肥大化した脂肪細胞自身も、インスリン抵抗性因子であるTNF- $\alpha$ 、MCP-1などの炎症性サイトカインやFFAなどの過剰分泌を介して全身のインスリン抵抗性の惹起に直接的に寄与している。また、肥満状態では善玉のアディポカインであるアディポネクチンの産生・分泌が低下することも知られている。

チアゾリジン薬は肥満・エネルギー過剰によって惹起されたインスリン抵抗性状態に対して、脂肪細胞分化を制御する核内受容体型転写因子であるPPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ ) を活性化することで

その薬効を発揮する(図1)。PPAR $\gamma$ の活性化によって、脂肪細胞分化が促進され小型脂肪細胞が増加するとともに、大型脂肪細胞のアポトーシスが誘導される。これにより、異所性脂肪から皮下脂肪組織への分布の変化がもたらされ、肝臓や骨格筋におけるインスリン抵抗性が改善する。また、脂肪細胞の分化促進・小型化は、大型脂肪細胞の分泌するインスリン抵抗性因子の低下、小型脂肪細胞のアディポネクチンの産生増加などを介してインスリン抵抗性を改善し、血糖を低下させる。

また、これらのメカニズムは血糖降下作用のみならず、大血管合併症や併存疾患への効果にも関与している。抗動脈硬化作用の機序はインスリン抵抗性の改善に伴う糖代謝や脂質代謝の改善、チアゾリジン薬によって増加するアディポネクチンによる作用<sup>1)</sup>が知られている。これらに加えて、チアゾリジン薬の動脈硬化巣への直接的な作用

として、マクロファージに発現するPPAR $\gamma$ の活性化による、炎症性サイトカイン産生抑制などを介した局所での機序などが報告されている。また、NAFLD・非アルコール性脂肪肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis; NASH) の改善効果は、脂肪細胞の分化促進に伴って肝に蓄積した異所性脂肪が脂肪組織へと分布が移行することによると考えられている。

## チアゾリジン薬の臨床的特徴とエビデンス

## 血糖降下作用

ピオグリタゾンの血糖降下作用の臨床的特徴としては、低血糖リスクが低く、かつ高い血糖降下作用が持続することが挙げられる。既報におけるHbA1c低下作用についても、約20,000例を対象とした大規模市販後調査であるPRACTICAL試験<sup>2)</sup>では投与18ヵ月で1.1% (図2)、約5,000例を対象とした前向き大規模臨床試験であるPROactive試験<sup>3)</sup>では5年間とより長い期間でプラセボ群と比して0.6%と、それぞれ高い効果が維持されることが報告されている。また、約1,200例の日本人2型糖尿病患者を対象とした後ろ向き研究においても、HbA1cが約0.9%低下し5年間その効果が持続したことが報告されている<sup>4)</sup>。

またPRACTICAL試験においては投与開始6ヵ月でHbA1c低下がピークに達することも示されている(図2)。

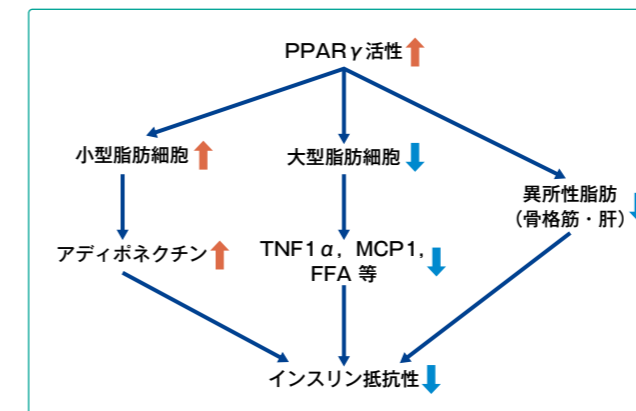


図1 チアゾリジン薬の作用メカニズム

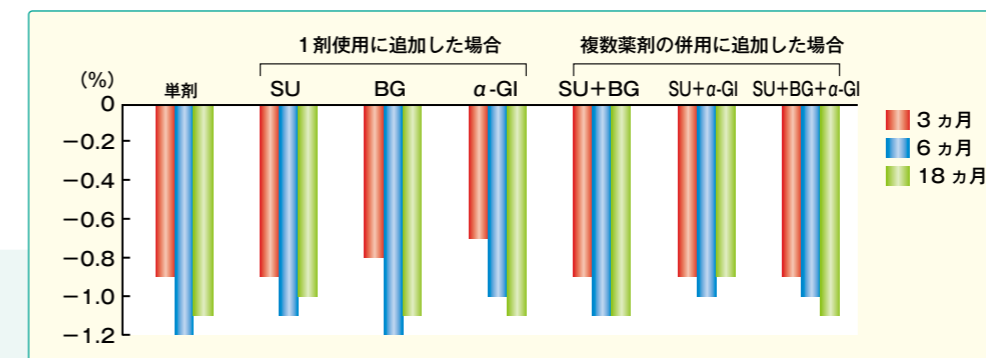


図2 ピオグリタゾンのHbA1cの低下作用(PRACTICAL試験)