

# チアゾリジン薬

## POINT

- ▶チアゾリジン薬は、その作用機序からインスリン抵抗性改善薬に分類され、特に肥満を伴う2型糖尿病に有効である。
- ▶チアゾリジン薬は、白色脂肪組織への脂肪蓄積を強力に促進し、異所性脂肪蓄積を改善するとともに、アディポカイン異常を是正することでインスリン抵抗性を改善すると考えられている。
- ▶血糖降下作用に加え、動脈硬化症抑制効果、糖尿病発症予防効果が報告されている。

## Key words

**チアゾリジン薬** ▶チアゾリジン骨格を有する2型糖尿病治療薬。インスリンに対する感受性を高め、肝臓における糖産生を抑制し、骨格筋における糖利用を増加させる作用を有する。

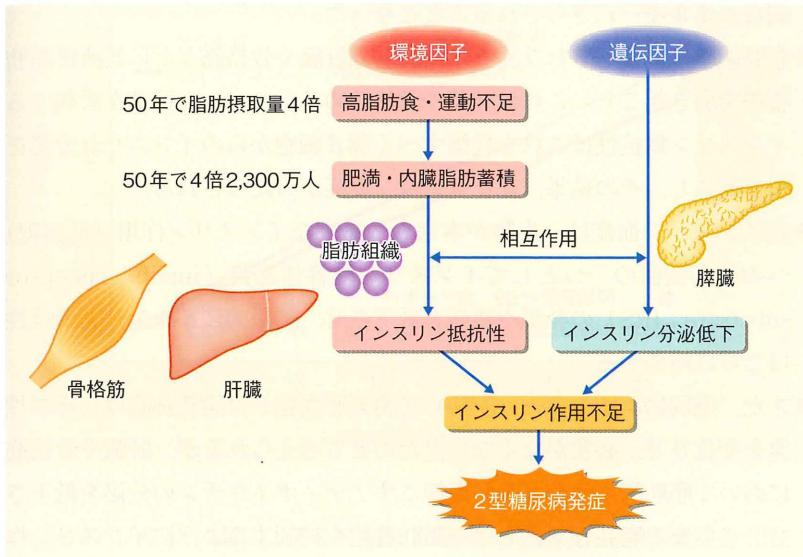
- チアゾリジン薬は1997年、トログリタゾンが世界で初めて抗糖尿病薬として臨床応用された。トログリタゾンはその後、一部の症例において重篤な肝障害が報告され、市場から撤退となったが、わが国においてはピオグリタゾン（アクトス<sup>®</sup>）が臨床において広く使用されている。
- チアゾリジン薬はインスリン抵抗性改善作用というユニークな作用機序を有し、血糖降下作用に加えて、動脈硬化症抑制効果、糖尿病発症予防効果が期待されている。
- 一方で体重増加や、骨折の増加、体液貯留に伴う浮腫や心不全の増悪に加え、最近一部の癌においてその発症増加が報告され、長期投与における安全性において未解決な問題点が残されている。
- 本項ではチアゾリジン薬の作用機序と病態からみた使い方について概説したい。

## Key words

**インスリン抵抗性** ▶インスリン作用が低下した状態。内臓脂肪蓄積に伴うメタボリックシンдромの中核をなす病態であり、糖尿病のみならず、高血圧や脂質異常症の原因となる。

## インスリン抵抗性とは

- わが国において2型糖尿病が急増している背景には、インスリン分泌低下の遺伝素因に、環境要因として加わった肥満・インスリン抵抗性が相まって、相対的なインスリン作用不足に陥ったためと考えられる（①）。したがって肥満を治療すること、あるいは肥満によって引き起こされるインスリン抵抗性を治療することがその本質的な治療の一つであることは疑う余地がない。
- またインスリン抵抗性は、2型糖尿病だけではなく、脂質異常症や高血圧症も引き起こし、いわゆるメタボリックシンдромの基盤病態にもなっており、動脈硬化症の発症・進展抑制という観点からも、肥満に伴うインスリン抵抗性の改善はきわめて重要である。
- インスリン抵抗性とは、インスリンによる血糖降下作用が減弱し、生理



### ① わが国の2型糖尿病急増の背景

的なインスリン量でインスリン作用が十分に発揮されていない状態であり、主には主要なインスリン作用臓器である肝臓・骨格筋における糖取り込みおよび肝臓における糖産生抑制が障害された病態である<sup>1)</sup>。

- ヒトを含め間欠的捕食生物にとって、獲得したエネルギーをいかに能率よく蓄積し、次の食物が得られるまでいかに効率よく利用するかは、進化の過程できわめて重要であったと考えられる。
- 直ちに必要なエネルギーを消費した後、余剰となったエネルギーの一部はグリコーゲンの形で主に肝臓や骨格筋に蓄えられ、しかしその大部分はその後数日から数週間続く空腹期間を維持するために脂肪として脂肪組織に蓄えられる。
- そして脂肪組織から分泌される遊離脂肪酸（free fatty acid: FFA）を利用することで、たとえば血糖維持のために必要な肝臓のエネルギーや獲物を獲得するための骨格筋のエネルギーを得ている。
- ヒトは進化の過程においておおよそ BMI 20 前後であったと推定されており<sup>2)</sup>、空腹時、インスリンが低下した状態では脂肪分解が亢進し FFA が供給され、また脂肪酸燃焼に働くアディポネクチンなども脂肪細胞から分泌され、これによって骨格筋や肝臓では必要なエネルギーを確保していたと考えられる。
- 一方現在では、ヒトは十分なエネルギーを獲得できるようになったばかりでなく、冷凍食・保存食に代表されるように食料をきわめて長期間にわたりその質を落とすことなく維持・管理することが可能となった。そのため、ヒトは獲物を獲得するための必要エネルギーも減少し、常時過

**MEMO**

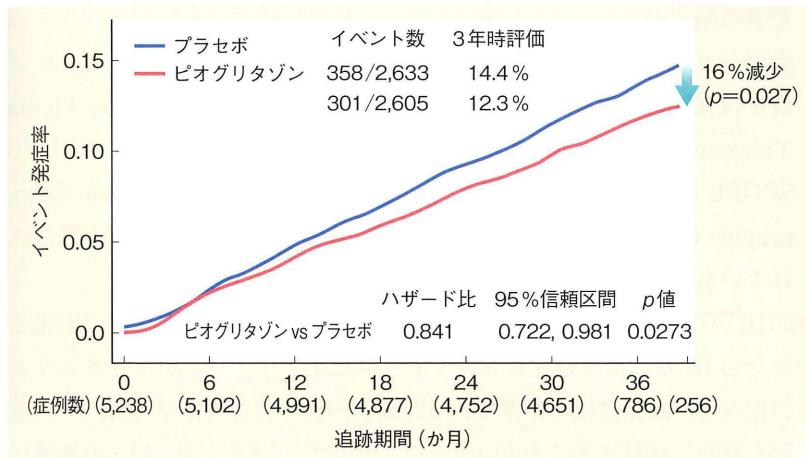
2007年度の国民健康栄養調査の発表によると、「糖尿病が強く疑われる人（HbA1c＜JDS値）が6.1%以上、または現在糖尿病の治療を受けている人）」が約890万人、「糖尿病の可能性が否定できない人（HbA1c＜JDS値）が5.6%以上6.1%未満）」は1,320万人で、合計すると2,210万人と、10年前の1997年と比べ約1.3倍に増え、増加ペースが加速している状況にある。それに伴い、糖尿病に関連の深い心血管合併症や、細小血管合併症も急増の一途をたどっており、寿命の短縮や生活の質（QOL）の低下につながっている。「糖尿病死因に関する委員会」（堀田饒委員長）の報告によれば、今なお、糖尿病患者の寿命は一般的の平均寿命に比して10年ほど短く、糖尿病の管理・治療が進歩したにもかかわらず、患者の生命予後は十分に改善されていないのが現状である。

剩なエネルギーにさらされることとなった。

- 脂肪組織に蓄積しきれなくなつた脂肪は肝臓や骨格筋などに異所性脂肪蓄積を引き起こし、これは肝臓や骨格筋のインスリン抵抗性を惹起する。インスリン抵抗性はこれを代償すべく膵β細胞からのインスリン分泌を引き起こし、その結果、高インスリン血症がもたらされる。
- 高インスリン血症は、生物が本来もつ過剰なインスリン作用（低血糖）への防御機構の一つとしてインスリン受容体基質（insulin receptor substrate : IRS）の発現や機能を低下させ、結果的にインスリン抵抗性はさらに増悪する。
- また、過剰にエネルギー（脂肪）を蓄え肥大化した脂肪細胞は、その性質を変化させ、必要がなくなったためとも考えられるが、肝臓や骨格筋において脂肪酸燃焼などを引き起こすアディポネクチンの分泌を低下させ、さらなる脂肪細胞における脂肪蓄積を抑制するようにインスリン作用を低下させるTNF- $\alpha$ やFFA、レジスタンスを過剰に産生する<sup>3)</sup>。これらが相まって肥満により肝臓や骨格筋のインスリン抵抗性は発症・増悪していると考えられる。

### ● チアゾリジン薬の作用機序

- チアゾリジン薬は脂肪細胞分化のマスター・レギュレーターである核内受容体型転写因子PPAR（peroxisome proliferator-activated receptor） $\gamma$ に結合し、その作用を発揮する。
- Tontonozらは、脂肪細胞への分化能をもたない線維芽細胞にPPAR $\gamma$ を強制発現させ、同時にPPAR $\gamma$ の活性化剤を添加することにより線維芽細胞が脂肪細胞へ分化することを示し、PPAR $\gamma$ が脂肪細胞分化と、脂肪細胞分化の一連の遺伝子カスケードにおいて重要な役割を果たしていることを報告している<sup>4)</sup>。
- またPPAR $\gamma$ ホモ欠損マウスの胎児線維芽細胞では脂肪細胞への分化はまったく認められず、チアゾリジン誘導体を添加しても変化は認められないが、PPAR $\gamma$ ヘテロ欠損マウスの胎児線維芽細胞では、野生型の半分程度に低下していた脂肪細胞への分化が、チアゾリジン薬の投与により野生型の約80%程度にまで回復する<sup>5)</sup>。こうした結果から、チアゾリジン薬の脂肪細胞への分化誘導作用は主にPPAR $\gamma$ を介していると思われる。
- チアゾリジン薬によるインスリン抵抗性改善機構は主に下記の2点が考えられる。
  - ①チアゾリジン薬によるPPAR $\gamma$ の著明な活性化は脂肪細胞分化を誘導し<sup>6)</sup>、白色脂肪組織における脂肪蓄積を強力に促進し、そのことによって骨格筋や肝臓における異所性脂肪蓄積を改善する。



- ② 無作為化から総死亡、非致死性心筋梗塞、脳卒中のいずれかのイベントが最初に起こるまでの期間

- ② チアゾリジン薬による PPAR $\gamma$  の著明な活性化は脂肪細胞分化によって新たに生じた小型脂肪細胞の増加とアポトーシスによる大型脂肪細胞の減少を引き起こし、脂肪組織としてその性質を回復させる。具体的には、肥満によって上昇していたインスリン抵抗性惹起分子 (TNF- $\alpha$ , FFA, レジスタンチンなど) の発現・分泌を低下させ、肝臓や骨格筋において脂肪酸燃焼促進作用などを有するインスリン感受性ホルモン、アディポネクチンの発現・分泌を促進する<sup>3)</sup>。
- チアゾリジン薬は、その投与により血糖値とともに血中のインスリン値も低下することから、インスリン分泌促進作用ではなく、主にインスリン抵抗性改善により血糖降下作用を発揮していると考えられている。実際、単独投与では低血糖は少なく、グルコースクランプを用いた検討では肝臓および骨格筋におけるインスリン作用の増強が報告されている<sup>7)</sup>。

## ● チアゾリジン薬のエビデンス

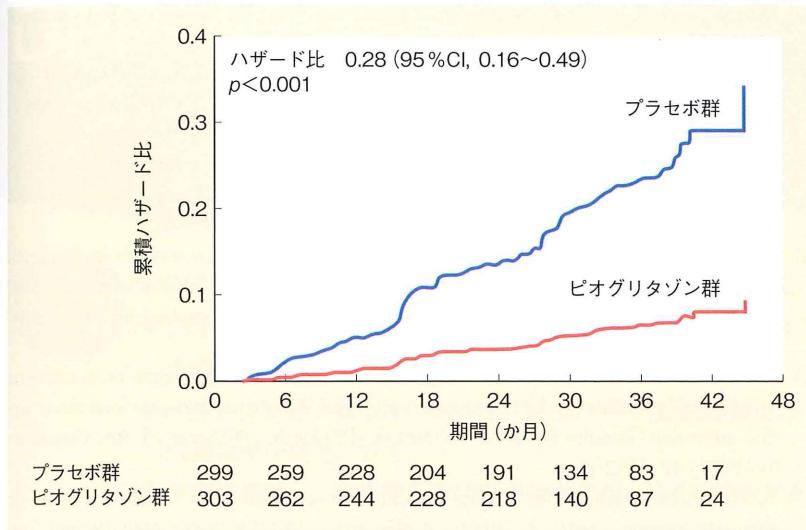
- PROactive 試験 (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macro-vascular Events) は、大血管障害の既往を有するハイリスク 2 型糖尿病患者を対象にした心血管イベントの発症予防効果を検討した大規模臨床試験である。本試験では (調査期間: 平均 3 年) 心血管イベント発症抑制効果が実証されているスタチン、抗血小板薬、レニン-アンジオテンシン (RA) 系抑制薬など、両群ともに国際糖尿病連合 (IDF) の治療ガイドラインに従って使用した状態でチアゾリジン薬であるピオグリタゾンを加えることによってイベント発症リスクの減少効果を検討している。
- ピオグリタゾンは血糖値だけなく、脂質代謝異常も改善し、3 年間で総死亡 + 非致死性心筋梗塞 + 脳卒中の発症リスクを 16 % 減少させた (②)<sup>8)</sup>。さらに心筋梗塞既往患者の心筋梗塞再発を 28 %<sup>9)</sup>、脳卒中既往

患者の脳卒中再発を 47 % 減少させ<sup>10)</sup>、抗糖尿病薬で心血管イベントの進展や再発を予防できることが初めて証明された。また、動脈硬化症進展を視覚的に検討した試験として CHICAGO (Carotid Intima-Media Thickness in Atherosclerosis Using Pioglitazone) 試験と PERISCOPE (Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation) 試験が報告されている。

- CHICAGO 試験は、一次予防効果について検討したアメリカで実施された第 III 相二重盲検比較試験であり、ピオグリタゾンがグリメピリドに比べて、動脈硬化の指標である頸動脈内膜中膜複合体厚 (IMT) の進展を有意に抑制することが明らかになった<sup>11)</sup>。また、HbA1c の推移においても、ピオグリタゾンにより長期にわたり良好なコントロールが得られることが報告された。
- PERISCOPE 試験は、血管内超音波 (intravascular ultrasound : IVUS) を用いて冠動脈疾患合併 2 型糖尿病患者を対象に、冠動脈plaquer の進展に対する効果をピオグリタゾンとグリメピリド投与群で比較検討した試験である。HbA1c には両群間において差は認められなかつたが、グリメピリド群で冠動脈plaquer の進展が認められたのに対し、ピオグリタゾン群ではその進展が有意に抑制されていた<sup>12)</sup>。これらの結果から、ピオグリタゾンは長期の良好な血糖低下作用や、動脈硬化症に対し beyond blood glucose lowering effects を有することが示唆された。
- 最近報告された ACT NOW 試験 (Actos Now for the Prevention of Diabetes Study)<sup>13)</sup> は、アメリカで実施された無作為化二重盲検プラセボ対照試験であり、ピオグリタゾンの糖尿病予防効果が検討された。
- ACT NOW 試験には、BMI 25 以上の糖尿病に至らない耐糖能異常を有する成人 602 例が登録され、平均 2.4 年間の追跡期間においてピオグリタゾン群では、プラセボ群に比し有意に 2 型糖尿病の発症が抑制されていた (❸)。また、ピオグリタゾン群はプラセボ群に比べて、有意な空腹時血糖値の低下、食後 2 時間血糖値の低下、HbA1c の低下がみられ、ピオグリタゾン群では 48 % で耐糖能が正常化したのに対し、プラセボ群では 28 % にとどまっていた ( $p < 0.001$ )。
- 以上の結果から、ピオグリタゾンは耐糖能異常の成人に対して、優れた糖尿病発症予防効果を有することが示され、その一部はインスリン抵抗性改善作用に加え、膵  $\beta$  細胞機能が改善したためと考えられた。

## ● チアゾリジン薬の使い方

- わが国で使用可能なチアゾリジン薬はピオグリタゾン (アクトス<sup>®</sup>) の



③ 糖尿病発症ハザード比

(DeFronzo RA, et al. N Engl J Med 2011<sup>13)</sup>より)

みである。その作用機序からインスリン抵抗性が疑われる症例においてより大きな効果が期待できる。具体的には肥満や内臓脂肪蓄積が疑われるBMI 25 以上の症例や、メタボリックシンドロームの診断基準で定められたウエスト周囲径を上回る症例、HOMA-R 高値の症例などである。

- 一方で、インスリン分泌が枯渇した2型糖尿病患者では効果が認められにくく、2型糖尿病の自然歴を考慮すると、動脈硬化症のリスクが高い症例に対して早期から積極的に使用することを考慮すべきである。
- 一般的にチアゾリジン薬を投与すると体重増加を経験することが多く、その傾向は血糖コントロール改善症例でより顕著である。食事・運動療法が不十分な症例であることが多いが、その機序から脂肪組織、特に皮下脂肪組織にエネルギーが蓄積される可能性が高く、分化誘導された脂肪細胞が肥大化し肥満を助長させてしまうと HbA1c の改善効果が減弱・消失しまう可能性もあり注意が必要である。なお具体的な投与法と注意すべき副作用については、「3章 糖尿病治療薬の具体的投与法と注意点/チアゾリジン薬」(p.136) を参照していただきたい。

(窪田直人、門脇 孝)

### ●文献

- 1) Modan M, et al. Hyperinsulinemia: A link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75: 809-17.
- 2) Speakman JR. A nonadaptive scenario explaining the genetic predisposition to obesity: the "predation release" hypothesis. *Cell Metab* 2007; 6(1): 5-12.
- 3) Kadowaki T, et al. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005; 26: 439-51.
- 4) Tontonoz P, et al. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR gamma 2, a lipid-activated transcription factor. *Cell* 1994; 79: 1147-56.

- 5) Kubota N, et al. PPAR gamma mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance. *Mol Cell* 1999; 4: 597-609.
- 6) Okuno A, et al. Troglitazone increases the number of small adipocytes without the change of white adipose tissue mass in obese Zucker rats. *J Clin Invest* 1998; 101: 1354-61.
- 7) Kawamori R, et al. Pioglitazone enhances splanchnic glucose uptake as well as peripheral glucose uptake in non-insulin-dependent diabetes mellitus. AD-4833 Clamp-OGL Study Group. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 41: 35-43.
- 8) Dormandy JA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): A randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-89.
- 9) Erdmann E, et al: PROactive Investigators. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: Results from the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1772-80.
- 10) Wilcox R, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: Results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 2007; 38: 865-73.
- 11) Mazzone T, et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: A randomized trial. *JAMA* 2006; 296: 2752-81.
- 12) Nissen SE, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: The PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 299: 1561-73.
- 13) DeFronzo RA, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2011; 364: 1104-15.