

8

特集 血糖降下薬療法のコツ

チアゾリジン薬治療のコツ

岩田 実¹⁾，戸邊一之²⁾

1) 富山大学大学院 医学薬学研究部 地域医療支援学講座 客員准教授

2) 富山大学 医学薬学研究部 内科学第一講座 教授

チアゾリジン薬は、インスリン抵抗性改善薬とも呼ばれるように、主にインスリン抵抗性の改善を介して血糖値を低下させる。また、血糖降下作用に依存しない抗動脈硬化作用や脂質改善作用を持つユニークな薬剤である。チアゾリジン薬のうち、1990年代に日本と米国でトログリタゾンが最初に認可・発売されたが、残念なことに発売後、臨床試験のときには認められなかった劇症肝炎を含む重篤な肝障害と、それによる死亡例が報告された。そのため、2000年3月には、日米同時にトログリタゾンの販売は中止となった。

現在日本では、ピオグリタゾン(アクトス[®])のみが、アメリカやヨーロッパではピオグリタゾンとロシグリタゾンが使用可能である。また2010年7月には、日本でピオグリタゾンとメトホルミンの合剤(メタクト[®])が発売された。一方、ロシグリタゾンは心血管イベントを増加させる可能性があるとして、2010年9月にアメリカ食品医薬品局(FDA)より「新規投与はピオグリタゾンを使用できない患者に限定する」、という規制が発表された。また同じ理由で、欧州医薬品庁(EMA)はロシグリタゾンの承認の一時停止と市場からの撤去を発表した。

そのような状況から、本稿では、「チアゾリジン薬の使い方」についてピオグリタゾンを中心に解説する。

インスリン抵抗性とチアゾリジン薬の作用機序

2型糖尿病の成因には、インスリン抵抗性とインスリン分泌の低下がさまざまな程度に関与している。チアゾリジン薬をヒトに投与すると、血糖値とともに血中インスリン値が低下することから、チアゾリジン薬による糖代謝の改善はインスリンの分泌促進によるものではなく、インスリン抵抗性の低下によるものであると考えられる。全身のインスリン感受性を最も正しく評価する方法にグルコースクランプ法があり、ピオグリタゾンの投与によってインスリン作用が増強されることは、このグルコースクランプ法によっても証明されている。

チアゾリジン薬の細胞内の標的分子はperoxisome proliferator activated receptor γ (PPAR γ) と呼ばれる受容体型転写因子で、PPAR γ は retinoid X receptor

(RXR) とヘテロ2量体を形成し、特定のDNA認識配列であるperoxisome proliferator response element (PPRE) に結合する。PPAR γ /RXRヘテロ2量体にチアゾリジン薬が結合すると、DNAに対する転写活性が上昇し、これら標的遺伝子の発現誘導を介してさまざまな代謝作用が発揮される(図1)。

チアゾリジン薬による代謝の改善は、①脂肪の再分布、②脂肪細胞の質の変化およびそれに伴うインスリンシグナルの改善、③慢性炎症の改善という3つの機序によって説明されている(図2)。それらについて以下に詳述する。

①脂肪の再分布

チアゾリジン薬は、皮下脂肪中心に脂肪組織への脂肪酸取り込みを増加させる。また、脂肪組織において中性脂肪分解による脂肪酸放出を抑制し、その結果2次的に骨格筋や肝臓への脂肪酸の取り込みが減少する。糖取り

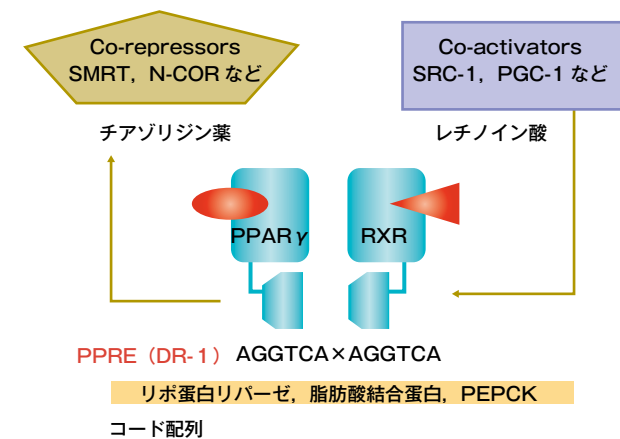


図1 チアゾリジン薬の作用機序(文献21改変)
チアゾリジン薬は、核内転写因子の二量体を形成するPPAR γ 受容体に結合して転写因子を活性化する。転写因子は同時に、転写上の活性化および不活性化の修飾を受けながらPPAR γ の標的遺伝子の転写を導く。

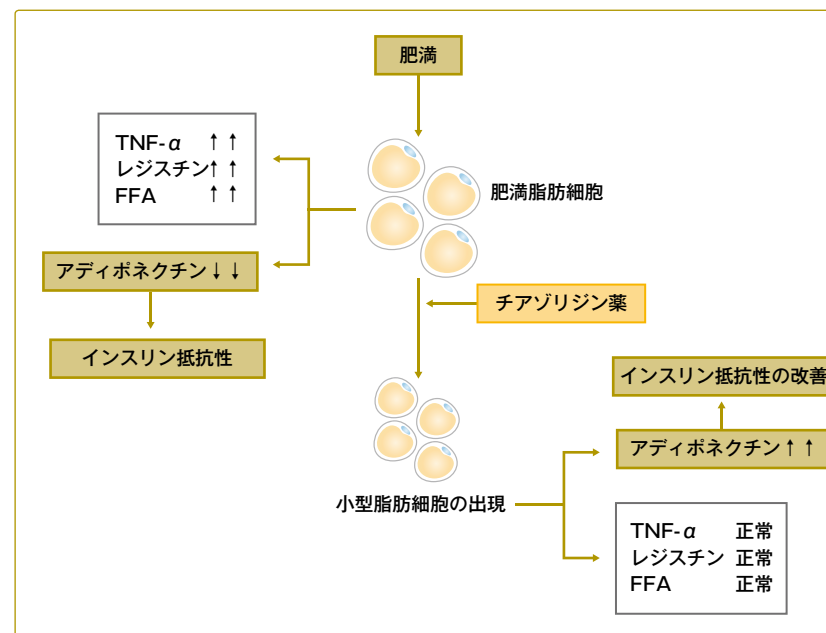


図2 チアゾリジン薬によるインスリン抵抗性改善作用の経路(文献22改変)
小型脂肪細胞への分化誘導に伴い、アディポサイトカインが変化する。悪玉サイトカインの過剰分泌が正常化し、善玉サイトカインのアディポネクチンの分泌が増加する。

込みと糖産生の主要な臓器である骨格筋と肝臓において中性脂肪蓄積量が減少すると、中性脂肪蓄積に起因するインスリン抵抗性が改善する。このような骨格筋や肝臓から皮下脂肪への脂肪の再分布は、fatty acid steal仮説とも呼ばれている。

②脂肪細胞の質的变化およびそれに伴うインスリンシグナルの改善

肥満状態の脂肪組織では、いわゆる「大きな脂肪細胞」によって遊離脂肪酸やレジスチン、TNF- α などの生理活性物質が大量に産生されていて、これらはインスリン抵抗

性を誘導する作用を持ち、悪玉アディポカインと呼ばれている。一方非肥満状態の脂肪組織では「小さな脂肪細胞」がアディポネクチンなど主にインスリン抵抗性を改善する善玉アディポカインを産生する。チアゾリジン薬は「大きな脂肪細胞」の細胞死を促し、また脂肪細胞分化誘導作用を通じて「小さな脂肪細胞」の数を増加させ、その結果インスリン感受性にとって悪いアディポカインが減少し、よいアディポカインが増加する。筆者らは、チアゾリジン誘導体であるピオグリタゾンが、悪玉アディポカインのひとつであるTNF- α によって生じるインスリンシグナルの障害を改善させることを証明している¹⁾(図3)。