

II-2 2

II. 経口抗糖尿病治療薬の特徴と使い方：単独と併用療法
2. インスリン抵抗性改善薬

チアゾリジン薬

福田一仁¹⁾, 戸邊一之²⁾

1) 富山大学附属病院 第一内科 診療部門 診療准教授
2) 富山大学大学院 医学薬学研究部 内科学第一講座 教授

近年の2型糖尿病患者の急峻な増加の主因としては、環境要因の変化、とくに高脂肪食摂取、運動不足などのライフスタイルの変化に伴う肥満の助長によると推測されている。同時に、高血圧症、脂質異常症などの動脈硬化リスク因子を複数有する患者数の増加や、虚血性心疾患や閉塞性動脈硬化症、脳血管障害などの動脈硬化性疾患も増加の一途を辿っており、平成22年の厚生労働省人口動態統計、死因順位別死亡数では、心疾患、脳血管疾患がそれぞれ第2位、第3位となっている。また、肥満者の多くが糖尿病、高血圧、脂質異常症（高トリグリセリド血症、低HDL血症）などのリスク因子を併せ持ち、リスク因子の数とともに心血管合併症発症のリスクが増加する。しかし、生活習慣の改善による内臓脂肪の減少によってリスク因子を減少させられることが明らかになったことから、これらを合併したハイリスク群をメタボリックシンドロームと総称し、2008年4月より早期介入を目的とした特定健診・特定保健指導が開始された。

一方、チアゾリジン(thiazolidine derivatives, 以下TZD)薬であるピオグリタゾン(pioglitazone, 開発コードAD-4833)は、1970年代に、脂質低下薬の開発段階で、トリグリセリドのみならず血糖低下作用のある物質(開発コードAL-294)を発見¹⁾したことに始まり、その後有効な血糖低下を得るためにさまざまな構造変更を経て創薬された²⁾(図1)。以来、強力なインスリン抵抗性改善作用のある経口血糖降下薬として用いられているが、その他の作用として、血糖改善による間接的な抗動脈硬化作用や、血糖改善とは異なる機序を介して直接的にも動脈硬化の進展を抑制することが知られている。

インスリン抵抗性改善作用(図2)

インスリン抵抗性の発症原因について、肥満による慢性炎症との関連が示唆されている。肥満時に肥大化した大型脂肪細胞(径>100 μm)からレジスチンや遊離脂肪酸(FFA)などの「悪玉」アディポサイトカインが過剰に分泌され、マクロファージからtumor necrosis factor-α (TNF-α, 腫瘍壊死因子)や(monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1, 単球走化性蛋白質 1), plasminogen activator inhibitor-1

(PAI-1, プラスミノゲン活性化因子)などの炎症性サイトカインが産生されることによってインスリン抵抗性が惹起されることが明らかとなっている。また、TNF-αは、インスリン受容体基質蛋白ファミリーであるinsulin receptor substrate-1 (IRS-1)のリン酸化を阻害し、インスリン抵抗性を誘導するといわれている。

TZDは、peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ)と呼ばれる脂肪細胞分化に必須の遺伝子である核内受容体型転写因子と結合し、その活性化を介して前駆脂肪細胞から脂肪細胞への分化を促進し、善玉の小型脂肪細胞(径70 μm)を生成する。糖尿病のモデルマウ

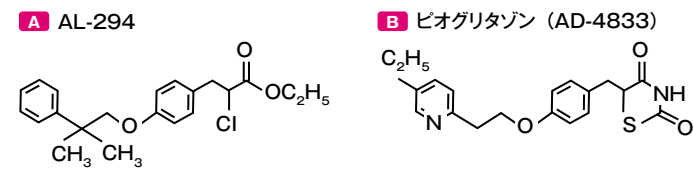


図1 ピオグリタゾンとそれに至る過程で作られた化合物(文献18一部改変)

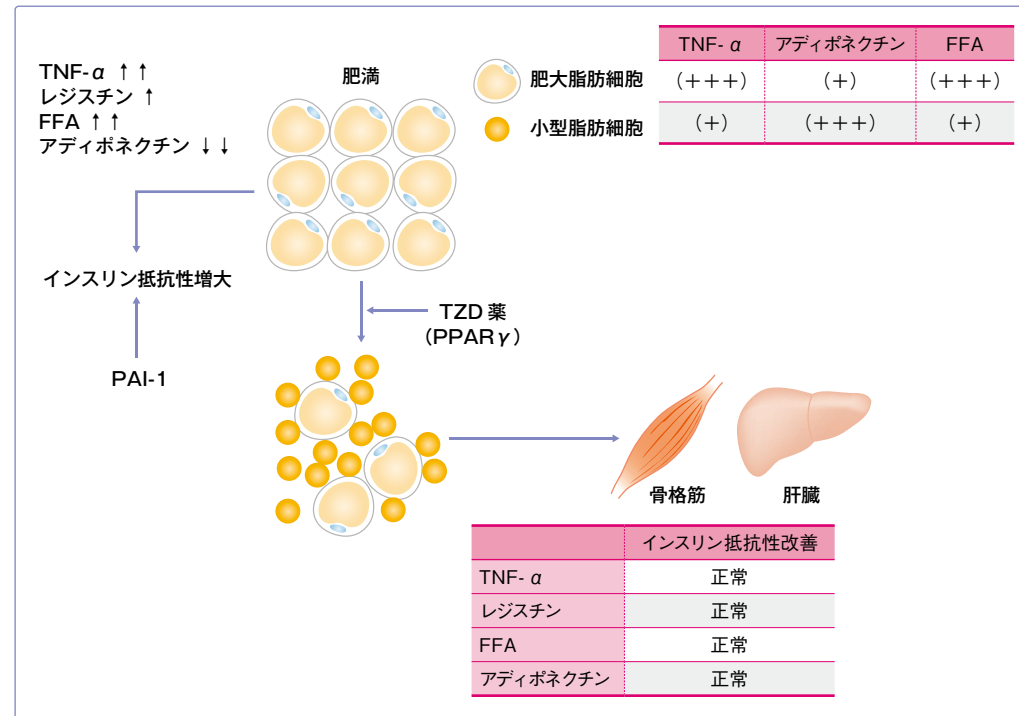


図2 TZD薬の脂肪細胞を介したインスリン抵抗性改善作用(文献3, 19, 20一部改変)

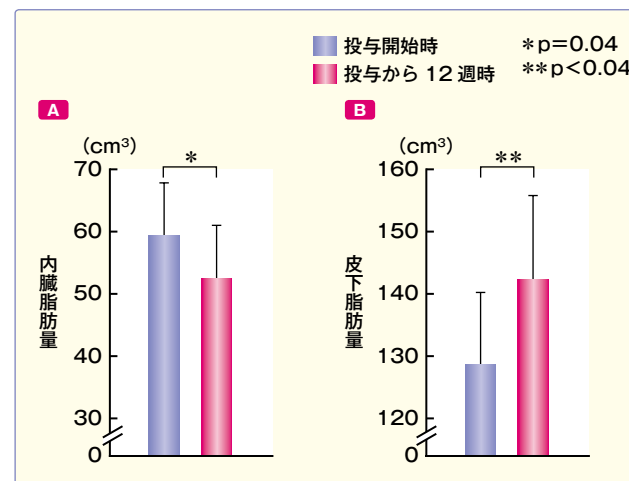


図3 ピオグリタゾン投与による内臓および皮下脂肪量の変化(文献5一部改変)

スである Zucker fatty rat を用いた検討では、TZD薬のひとつであるピオグリタゾンを投与すると、大型脂肪細胞が減少し、前駆脂肪細胞から分化した小型脂肪細胞が増加することによってインスリン抵抗性が改善することが報告された³⁾。したがって、TZD薬は、大型脂肪細胞のアポトーシス(細胞死)を促進してインスリン抵抗性惹起性「悪玉」アディポサイトカインを正常化することや、小型脂肪細胞を増加させてアディポネクチンやレプチンなどの「善玉」アディポサイトカインの産生亢進、TNF-αの産生低下などによってインスリン抵抗性の改善作用を示すと考えられている。また、皮下脂肪よりも内臓脂肪でMCP-1発現や炎症細胞の浸潤が増加していること⁴⁾、TZDは内臓脂肪を減少し皮下脂肪を増加すること⁵⁾(図3)、内臓脂肪に多く存在してTNF-αやIL-6などの炎症性サイトカインを多く発現し、酸化ストレスを誘導するM1マクロファージ