

新しい糖尿病治療薬 4 メトホルミンと ピオグリタゾン合剤の使い方

山崎勝也¹⁾，戸邊一之²⁾

1) 富山大学 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

メトホルミンとピオグリタゾンは、インスリン抵抗性改善による経口血糖降下薬であるが、血糖降下作用以外にも脂質改善作用や心血管イベントの予防効果も報告されている。メトホルミンが、肝臓での糖新生抑制を介してインスリン感受性を増加させるのに対して、ピオグリタゾンは、末梢の脂肪細胞や骨格筋細胞でのグルコース取り込みを促進してインスリン感受性を増加させる。このように、それぞれの主な作用機序が異なるために、それらの併用は相加的に働くと考えられ、それぞれの薬剤の単剤投与では不十分なインスリン抵抗性の強い肥満2型糖尿病でとくに有効であると考えられる。ピオグリタゾンにメトホルミンを併用することで、体重増加や浮腫などの軽減が認められ、併用による副作用の軽減や大血管障害予防効果も期待される。

また、メトホルミンとピオグリタゾン合剤は1日1回の服薬でよいいため、患者アドヒアランスにとってもよく、別々に内服するよりも薬価は低くなるため、医療経済的にも有用と考えられる。

作用機序

メトホルミン

メトホルミンは、インスリン分泌促進作用はなく、腭外作用を中心とした薬剤である。インスリンの標的臓器である肝臓、骨格筋、脂肪組織に加えて、腸管での糖質吸収抑制と、多彩な作用を持つ¹⁾ (図1)。そのなかでも血糖低下は、肝臓での糖新生抑制の結果と考えられてきた。また、血糖降下作用の他に、脂質改善作用や plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) の低下などの作用も報告されている。

近年、その作用の中心的役割を担う分子として、

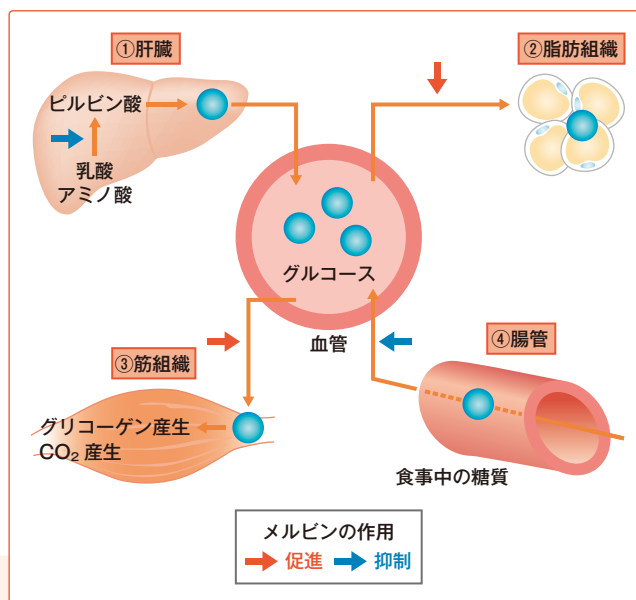


図1 ビグアナイド薬の各臓器での作用(文献1 改変)

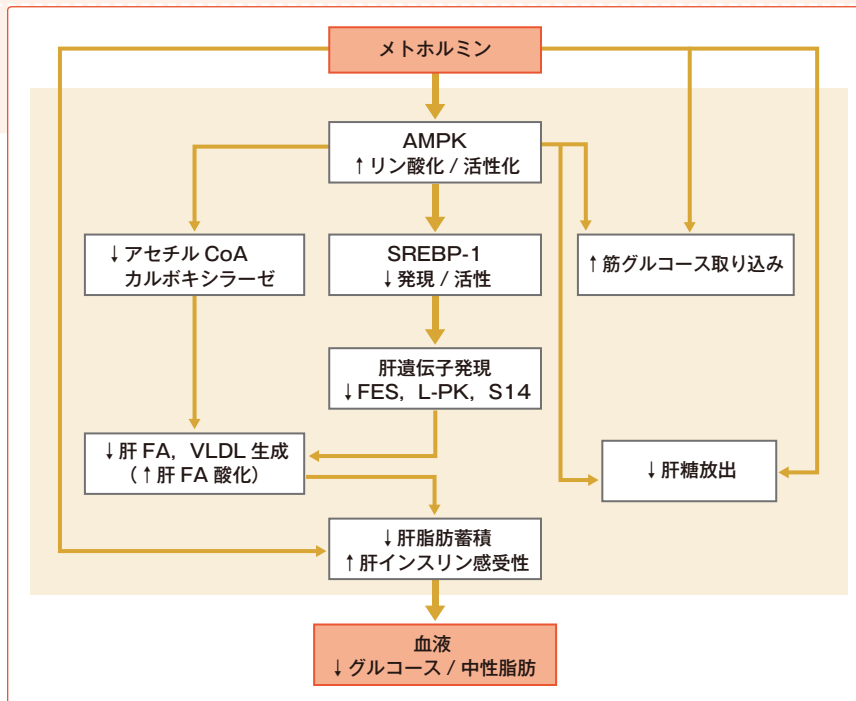


図2 メトホルミンの AMPK を介した作用(文献1 改変)

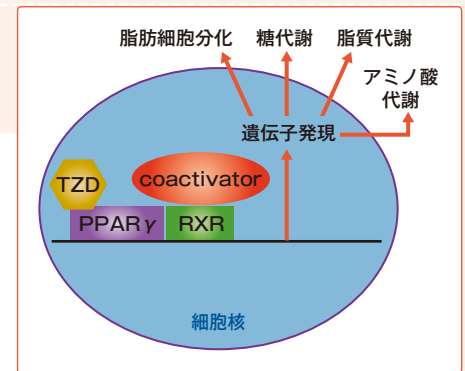


図3 チアゾリジン薬による PPAR γ の活性化機構(文献2 改変)

TZD: チアゾリジン薬, PPAR γ : peroxisome proliferator-activated receptor γ , RXR: retinoid X receptor

AMPKが注目されている。AMPKは、細胞内エネルギー量の低下(AMP/ATP比の上昇)を感知して活性化するセリン・スレオニンキナーゼで、運動療法やアディポサイトカインであるレプチンやアディポネクチンが骨格筋のAMPキナーゼを活性化することが明らかになっている。メトホルミンも、肝細胞や骨格筋細胞でのAMPKを活性化することが明らかとなった。AMPKのリン酸化活性化は、acetyl-CoA carboxylase (ACC)の活性抑制を介して、脂肪酸合成抑制、脂肪酸 β 酸化を増強する。また、sterol regulatory element-binding protein (SREBP)-1の遺伝子発現、活性化を抑制し、fatty acid synthase (FAS), L-PK, S14などの脂質合成酵素の発現を抑制し、肝臓内脂質含量を低下させることによってインスリン抵抗性や血清脂質の改善をもたらすことが提唱されている(図2)。

ピオグリタゾン

チアゾリジン薬の生体内標的分子としては、peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) と呼ばれる受容体型転写因子である。PPAR γ は脂肪細胞に強く

発現し、生理的な状態では前駆脂肪細胞から成熟脂肪細胞への分化や、成熟脂肪細胞の機能維持に関与する²⁾(図3)。チアゾリジン薬は脂肪組織への脂肪酸取り込みを優先的に増加させ、また脂肪組織でのトリグリセリド分解由来する脂肪酸放出を抑制する。その結果、2次的に骨格筋や肝への脂肪酸の取り込みが減少し、これらの臓器でのトリグリセリド蓄積量も減少する。

大きな脂肪細胞を含む脂肪組織は、脂肪組織やそこに遊走してきたマクロファージからレジスチンやTNF- α などのインスリン抵抗性惹起物質を産生する(図4-A)。一方、小さな脂肪細胞を含む脂肪組織は、アディポネクチンなどのインスリン抵抗性を改善するアディポカインを産生する(図4-B)。チアゾリジン薬は大きな脂肪細胞のアポトーシスを促進し、脂肪細胞の分化を通じて小さな脂肪細胞の数を増加させる。これらの結果、インスリン抵抗性が改善する。

このようにチアゾリジン薬は、主に脂肪細胞で直接的な作用を示し、その結果、2次的に骨格筋や肝での糖取り込み増加や糖新生にかかわる遺伝子の抑制が生じると考えられる。