

No. 16

経口糖尿病薬の使い方⑧

福井県糖尿病対策推進会議 副会長 笈田 耕 治

チアゾリジン薬について

わが国では、チアゾリジン薬といえばピオグリタゾン（アクトス）のみが使用できます。実は多くのチアゾリジン薬の開発・治験が中止されており、今後もピオグリタゾン以外のチアゾリジン薬は出てこない可能性が高いようですので、アクトスの存在意義は今後ますます高くなるのかもしれませんが。さる6月に開催されたアメリカ糖尿病学会で、バンティング賞受賞講演を行った DeFronzo 教授は、2型糖尿病の治療には早期から、メトホルミン、チアゾリジンそしてインクレチン製剤を使用して膵β細胞を疲弊させないことが重要であると強調したと聞きます。

チアゾリジン薬が血糖を下げる機序

脂肪細胞の分化に重要な役割を負っている核内受容体型転写因子である peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ に結合し、大型脂肪細胞の減少と小型脂肪細胞の増加、脂肪細胞からのアディポネクチンの分泌増加、TNF- α の産生抑制など、脂肪細胞への直接作用および“アディポカイン”を介する作用により、骨格筋や肝臓のインスリン抵抗性を改善すると考えられています（図1）。小型脂肪

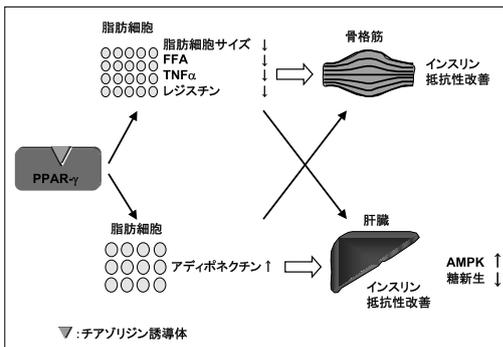
細胞は増殖しやすいので、食事療法が徹底されないと、治療前よりも総数が増えた大型脂肪細胞になる恐れがあります(肥満しやすい)。一方、骨格筋、肝への直接作用があることも想定されています。

アクトスの臨床効果

アクトスの本邦での臨床効果を検証した成績として「PRACTICAL」があり、以下のような結果が得られています。①75%の患者に効果があり、HbA1cは投与3ヵ月後より有意に低下、1年後のHbA1cの低下は0.9%、②HbA1c改善作用は、「肥満度」や「血中インスリン濃度」に影響されなかった、③糖尿病の罹病期間1年未満の患者さんでは1.3%を超えるHbA1cの低下が認められた、④女性の方がHbA1cの改善度が大きい、⑤TG値の有意な低下とHDL-C値の有意な増加が認められた。⑥ALT値の上昇は2.2%で劇症肝炎・肝不全の発現は1例も認めず、⑦浮腫発現は全体で8.1%（男性4.2%、女性12.1%）で、女性の相対リスクは3倍であった。
どのような患者に処方するか？

本薬は、インスリン抵抗性を改善することと女性に効果が高いことから、「肥満した女性」に投与されがちですが、私自身はこのような方への投与には慎重にならざるを得ません。肥満していることは「食事療法」がうまくいっていない裏返しですので、あっという間に体重が増えてしまうからです。体重増加は肥満と一部は浮腫によるものです。「血糖コントロールが悪い太った患者さん」が、アクトスを服用して「血糖コントロールが良くなった（さらに）太った患者さん」に変貌したとあきらめるしかありませんが、もし血糖コントロールさえも改

図1 チアゾリジン薬の作用機序



善されなければ目もあてられません。アクトスによる肥満は内臓脂肪ではなくて皮下脂肪だから悪くないんだという議論がありますが、美容上の問題で恨まれることは覚悟しなくてはなりません。本薬は女性に効果が出やすいのですが、副作用も女性に出やすい事にも注意が必要です。ということで、私は肥満のない方、特に男性には安心して投与することにしていきます。実際、前述のPRACTICALでも肥満の有無にかかわらずアクトスは効果を示しています。これは以前にも述べたことですが、日本人の場合、インスリン抵抗性の有無を肥満の有無で類推してはいけないうです。女性に投与する場合は15mg/日から開始しましょう。

どのような患者には投与しないか？

チアゾリジン薬の共通の作用(クラス効果)として、水分貯留作用があり、浮腫を来しやすく心不全患者には禁忌です。心疾患合併・既往

例、高齢者では胸部レントゲン、心電図、BNPとりわけNT-proBNP(心不全の「診断」として2007年7月より保険適応)が必要と思われますし、投与するとしても15mg/日から開始したほうが無難です(図2)。水分貯留作用の機序のすべてが解明されているわけではありませんが、腎臓におけるナトリウム選択的イオンチャネルであるEnac- γ の作用を阻害し、Naの再吸収が亢進することがその一因としてあげられています。

また、あまり知られていませんが、やはりチアゾリジン薬のクラス効果として、特に女性で骨折のリスクが高まることが判明していますので、高齢の方への投与には注意が必要なのかもしれません。

今回はアクトスの「動脈硬化抑制効果」を検証します。

図2 アクトス適正使用のコンセンサステートメント

