

インスリン抵抗性改善剤 トログリタゾン（ノスカル，三共）

大野 富雄*，大島 茂**，谷口 興一**

はじめに

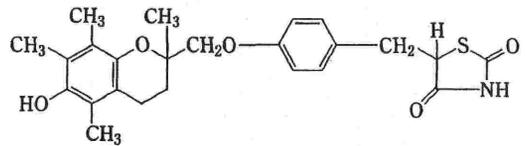
近年，インスリン抵抗性は，糖尿病の成因としてばかりでなく，冠動脈疾患をはじめとする動脈硬化症の要因になる可能性が示唆され，重要な病態としてとらえられるようになった¹⁾。それとともにインスリン抵抗性自体をターゲットとした薬物の開発が進められ，1997年世界初のインスリン抵抗性改善剤であるチアゾリジン誘導体，トログリタゾン（ノスカル，三共）が開発され臨床で使用できるようになった。今まで治療に苦渋した肥満糖尿病患者に対してその血糖コントロールのみならず，高インスリン血症，高脂血症も改善し，動脈硬化のリスクを軽減させる作用が期待されている。一方，少数例であるが重篤な肝障害の報告もあり，その使用にあたっては，患者の選択，経過観察などの面で注意を要する。ここでは，現在使用可能なチアゾリジン誘導体であるノスカルについて，薬物動態，薬理作用，臨床効果，副作用などについて述べたい。

トログリタゾンの構造，代謝

トログリタゾンは図1のような構造をもつチアゾリジン誘導体である²⁾。過酸化脂質低下作用を持つビタミンEの骨格と血糖降下作用を持つチアゾリジン環を持つ。

種々の糖尿病モデル動物，特にインスリン抵抗性を示すNIDDMモデル動物において，血糖低下作用，血清脂質低下作用，血清インスリン低下作

【構造式】



分子式：C₂₄H₂₇NO₅S

分子量：441.55

化学名：(±)-5-[4-(6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-ylmethoxy)benzyl]-2,4-thiazolidinedione

一般名：トログリタゾン (troglitazone)

治験記号：CS-045

図1 トログリタゾンの構造
(文献²⁾より引用)

用が示されている²⁾。

本剤を健常成人に経口投与すると速やかに吸収され，投与後約2-3時間で最高血中濃度に達し，血中半減期は約9時間である³⁾。主として肝で硫酸抱合を受け，一部グルクロン酸抱合，キノン体が生成され，約90%は胆汁を介して糞中に排泄される。成人の通常投与量は1回200mg，1日2回投与である。

薬理作用

トログリタゾンによるインスリン抵抗性改善の正確な機序はまだ完全には明かにされていないが，核内受容体PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor) にリガントとして結合することと密接に関連することが明らかにされている⁴⁾。受容体型転写因子の一つであり主に脂肪細胞など

*群馬県立循環器病センター内科

** 同 循環器内科

に発現のある PPAR- γ にトログリタゾンが結合し活性化することで脂肪細胞の分化誘導がおこ

りインスリン抵抗性の原因となりうる TNF- α や Free Fatty Acid の分泌を抑制すると考えられてい

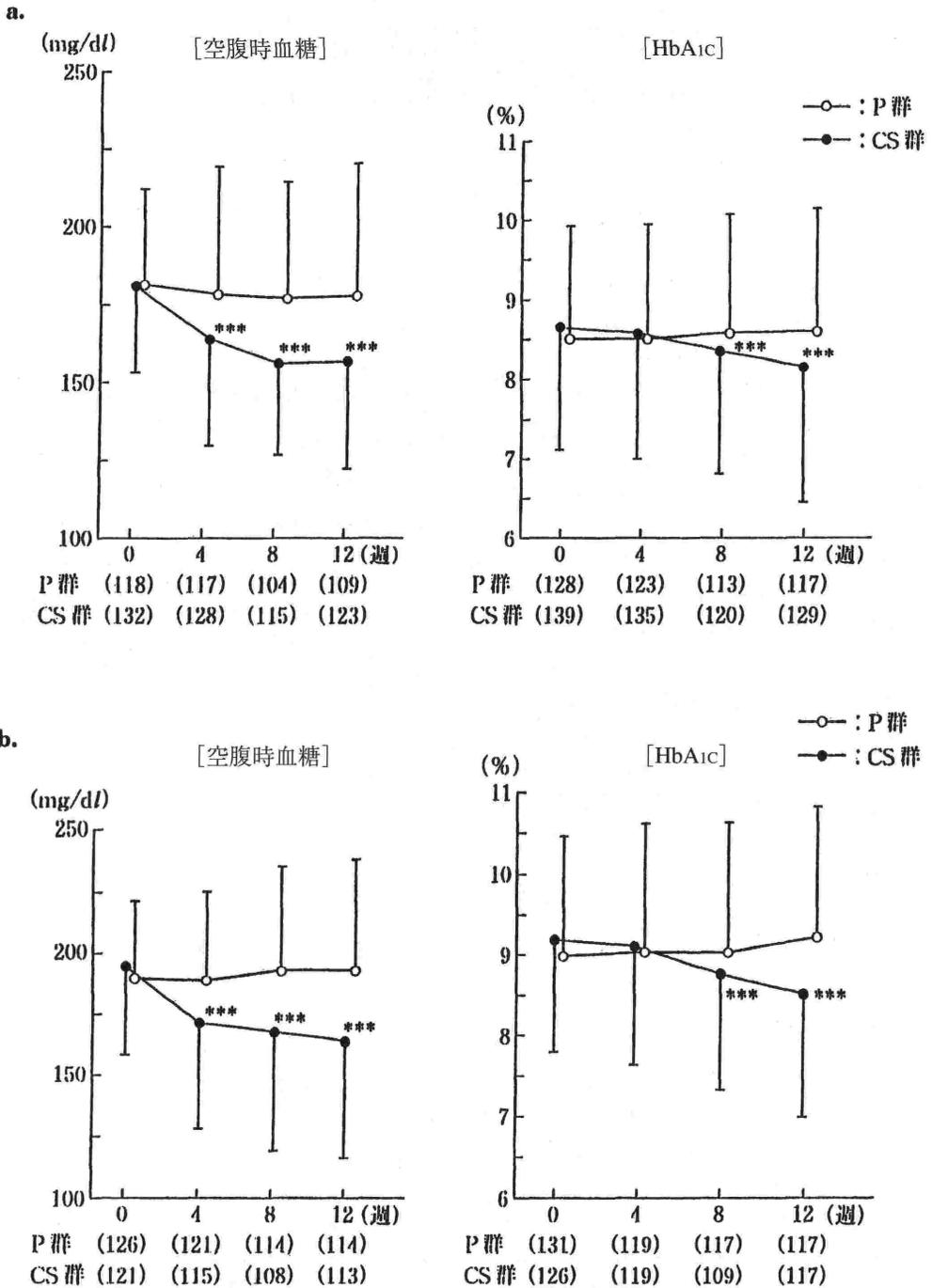


図2 トログリタゾンの第3相二重盲検比較試験

a: トログリタゾン単独投与 b: SU 剤との併用投与

P 群: プラセボ投与, CS 群: トログリタゾン投与 ***P<0.001

(文献^{9,10}より引用)

る。またその他にも糖輸送担体の発現調節や糖新生の抑制作用、グリコーゲン合成酵素活性促進、チロシン脱リン酸化酵素活性の正常化作用などが考えられている。血糖降下作用以外にも多彩な作用の報告がある。血管平滑筋についてはPDGF、FGFによる細胞増殖や内膜肥厚を抑制したり⁵⁾、AngiotensinIIによるDNA合成を抑制する作用が報告されている⁶⁾。心筋細胞に対しては高血糖による心筋の弛緩異常を改善したり⁷⁾、糖の供給を促進し心筋保護作用のあることも報告されている⁸⁾。

臨床効果

トログリタゾンの第Ⅲ相臨床試験は多施設共同試験として2つの独立したプロトコールで行われた。第一に食事療法のみで、コントロール不十分なNIDDM患者を対象とした試験では、1日400mg、12週間の投与の結果、空腹時血糖は投与開始時 182 ± 29 mg/dlより12週間後には 158 ± 35 mg/dlと有意に低下し、HbA1cも投与8週間後より有意な低下をみせた⁹⁾ (図2a)。第二にスルフォニルウレア剤投与によってもコントロール不十分なNIDDMを対象とした試験では、単独投与と同様に1日400mg、12週間の投与によって空腹時血糖、HbA1cとも有意に低下した¹⁰⁾ (図2b)。また、中性脂肪も有意に低下した。

インスリンとの併用は、我が国では治験が遅れ、まだ認められていない段階である。しかし、IDDMまたはNIDDMを対象とした臨床試験で有意に血糖コントロールを改善し、低血糖の頻度に有意差がなかったと報告されており、今後我が国においても適応が広がる可能性がある¹¹⁾。肥満NIDDMを対象にしてインスリン抵抗性をみた報告では、本剤400mgを6-12週間投与し、糖負荷試験における血糖曲線とインスリン反応の変化、グルコースクランプによるインスリン感受性の変化が検討されたが、11例中8例で著効し血糖値、高インスリン血症ともに改善した。また、肝糖産生が低下しインスリン感受性は全例で改善した¹²⁾

(図3)。トログリタゾンの常用量(400mg/日)投与時の有効性を検討した集計では、BMIが24以上、空腹時インスリン値が $5 \mu\text{U/ml}$ 以上の症例に効果が高く、インスリン抵抗性が強いほど有効であることが示されている。

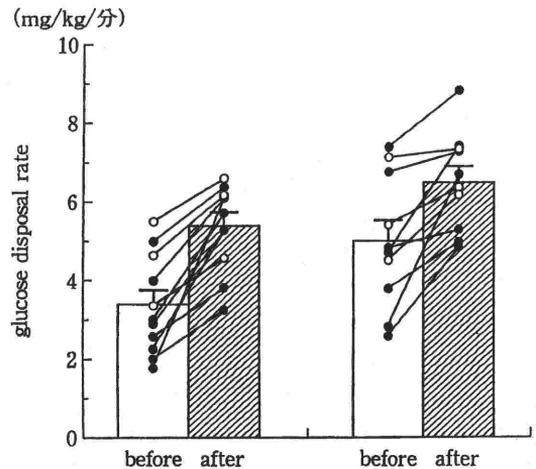


図3 トログリタゾン投与前後のインスリン感受性の変化 (glucose disposal rateの比較)

左：インスリン注入量 $120 \text{ mU/m}^2/\text{min}$

右：インスリン注入量 $300 \text{ mU/m}^2/\text{min}$

●：トログリタゾン有効例 (n=8)

○：トログリタゾン無効例 (n=3)

(文献¹²⁾より引用)

副作用

臨床試験段階における副作用としては、浮腫(1.4%)、赤血球系の低下(3.9%)、LDH上昇(4.9%)などで重篤なものは、認められなかったが¹⁴⁾、1997年3月に発売され、広く使用されるようになってから薬剤性肝障害の症例が報告されるようになり、厚生省および米国FDAは1997年12月1日にそれぞれ緊急安全性情報¹⁵⁾およびblack box warning¹⁶⁾を出して注意を喚起した。日本では、死亡例7例を含む110例の肝障害が報告され、特に死亡例は劇症肝炎の経過をとった(表1)。

トログリタゾンによる肝障害は徐々に発症しており、GOT、GPTが100前後で発見したものは薬剤中止により4週以内に改善している。不幸にも肝障害出現後も投与されていた例や、定期的な検査を怠っていたものが、GOT、GPTが1000 IU/l程度まで上昇し劇症化しており定期的な肝機能検査により早期の段階で薬物を中止することで重篤な肝障害は防止できるものと考えられる¹⁷⁾。肝障害の成因としては、特異体質性の肝における薬物代謝異常と推定されているが詳細は不明である¹⁷⁾。

表1 トログリタゾンの副作用による死亡例 (文献¹⁷⁾より引用)

No.	5		11		12			16	
年齢, 性	66歳, 女性		58歳, 男性		60歳, 女性			63歳, 女性	
服薬期間	5/2~8/26		7/22~10/13		5/6~11/6			6/3~10/13	
検査日	8/27	11/17	10/13	11/18	9/30	11/4	11/17	10/13	11/27
症状	黄疸	DIC 肝性脳症	嘔気 全身倦怠 下痢 黄疸	肝性脳症	全身倦怠 嘔気 腹痛		敗血症 DIC	黄疸	肝性脳症
血小板数($\times 10^4/\mu l$)	11.3	/	10.3	4.7	10.8	/	/	8.1	12.4
GOT (IU/l)	1000	42	899	85	984	113	40	759	49
GPT (IU/l)	960	27	1947	85	1477	122	56	676	23
総ビリルビン (mg/dl)	13.6	23.0	8.3	21.2	2.8	11.2	22.6	15.2	38.7
プロトロンビン時間	47	10	42	14	57	/	/	/	/
DLST	(-)		(+) >200%		/			(-)	
薬物アレルギー既往	(+)		/		(+)			(-)	
HBV・HCV	(-)		(-)		(-)			(-)	

現時点では使用前肝障害のないことを確認し、使用後には毎月1回の肝機能検査を行い異常値が出現した場合は直ちに中止すれば、重篤な肝障害は防ぐことができると考えられている。

おわりに

トログリタゾンはインスリン抵抗性の改善という全く新しい作用機序の薬物であり、血糖のコントロールのみならず、種々の合併症を積極的に予防する可能性を持っている。すでに日、米の2国で80万人に使用されてきたが、今までになかなかコントロールの改善しなかった、肥満NIDDMに著効を示す一方、肝障害の副作用もありRisk/Benefitを正しく判断し注意深い観察をしながら用いることが重要であると考えられる。

文 献

- 1) Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37: 1595-1607, 1988
- 2) Fujiwara T, Yoshioka S, Yoshioka T, et al: Characterization of new oral antidiabetic agent CS-045: studies in KK and ob/ob mice and Zucker fatty rats. *Diabetes* 37: 1549-1558, 1988
- 3) 柴田久雄, 新井重紀, 小林美苗ら: 新しい経口血糖降下剤 CS-045の第I相試験-単回投与による安全性及び薬物動態の検討-. *臨床医薬* 9: 1503-1518, 1993
- 4) Lehman JM, Moore LB, Smith-Oliver TA, et al: An antidiabetic Thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ). *J Biol Chem* 270: 12953-12956, 1995
- 5) Law RE, Meehan WP, Xi XP, et al: Troglitazone inhibits vascular smooth muscle cell growth and intimal hyperplasia. *J Clin Invest* 98: 1897-1905, 1996
- 6) Graf K, Xi XP, Hsueh WA, et al: Troglitazone inhibits angiotensinII-induced DNA synthesis and migration in vascular smooth muscle cells. *FEBS Letters* 400: 119-121, 1997
- 7) Ren J, Dominguez LJ, Sowers JR, et al: Troglitazone attenuates high-glucose-induced abnormalities in relaxation and intracellular calcium in rat ventricular myocytes. *Diabetes* 45: 1822-1825, 1996
- 8) Bahr M, Spelleken M, Bock M, et al: Acute and chronic effects of troglitazone(CS-045) on isolated rat ventricular cardiomyocytes. *Diabetologia* 39: 766-774, 1996
- 9) Iwamoto Y, Kuzuya K, Matsuda A, et al: Effect of troglitazone. A new hypoglycemic agent in patients with NIDDM poorly controlled by diet therapy alone. *Diabetes Care* 19: 151-156, 1996
- 10) Iwamoto Y, Kuzuya K, Matsuda A, et al: Effects of combination therapy of troglitazone and sulphonylureas in patients with type2 diabetes who were poorly controlled by sulphonylurea therapy alone. *Diabetic Med* 13: 365-370, 1996
- 11) 小坂樹徳, 葛谷 健, 赤沼安夫ら: インスリン依存あるいはインスリン非依存糖尿病患者に対する経口血糖降下剤 CS-045のインスリンとの併用投与における臨床評価-プラセボを対照薬とした二重盲検比較試験-*医学のあゆみ* 179: 951-979, 1996
- 12) Suter SL, Nolan JJ, Wallace P, et al: Metabolic effects of new oral hypoglycemic agent CS-045 in NIDDM subjects. *Diabetes Care* 15: 193-203, 1992
- 13) Nolan JJ, Ludvik B, Beardsden P, et al: Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. *N Engl J Med* 331: 1188-

1193, 1994

- 14) 三共社内資料：ノスカルと糖尿病（製品編）
- 15) 緊急安全性情報，No.97-5(医薬安48号H9.12.1)

16) FDA Talk Paper (T97-61, December 1, 1997)

- 17) 蔵本 築，清水直容，戸田剛太郎：トログリタゾン肝障害の臨床的検討．臨床医薬 14：461-466，1998