

Title	Improvement of liver function parameters in patients with type 2 diabetes treated with thiazolidinediones
Author(s)	小野, 雅也
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47358
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	小野 雅也
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 21426 号
学位授与年月日	平成 19 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	Improvement of liver function parameters in patients with type 2 diabetes treated with thiazolidinediones (チアゾリジン誘導体による治療を受けた 2 型糖尿病患者における肝機能指標の改善)
論文審査委員	(主査) 教授 荻原 俊男 (副査) 教授 宮崎 純一 教授 下村伊一郎

論文内容の要旨

【目的】

チアゾリジン誘導体は PPAR γ を標的分子としてインスリン抵抗性改善を介した血糖低下作用を示す経口糖尿病薬であり、2 型糖尿病患者の治療に繁用されている。従来、我が国ではトログリタゾンとピオグリタゾンの 2 剤が使用可能であったが、そのうちの一剤であるトログリタゾンにおいて低頻度ながらも死亡例を含む重症の肝機能障害が報告されたことからトログリタゾンは販売中止となり、現在はピオグリタゾン一剤のみが使用されている。重症の肝機能障害と発売中止という経緯から、チアゾリジン誘導体による肝機能障害に関する報告は散見されるが、肝機能障害を認めなかった大多数の症例における肝機能の推移に関しては、必ずしも明らかでない。現在もピオグリタゾンは糖尿病治療の現場で繁用されていることから、チアゾリジン誘導体の有効性と安全性、特に大多数の患者における肝機能の推移に関する情報を集積することが必要である。そこで、本研究ではトログリタゾンならびにピオグリタゾン治療の際の血糖コントロール改善効果と肝機能変化に関して検討した。

【方法】

1. 対象および方法

大阪大学医学部附属病院および関連病院に通院中の 2 型糖尿病患者でチアゾリジン誘導体が投与された 32 名を対象とした。B 型および C 型肝炎ウイルス陽性者、肝機能指標が正常値を逸脱している症例、浮腫や心不全を認める症例は除外した。

代謝の指標として体重、空腹時血糖値、血漿インスリン濃度、HbA1C、総コレステロール、中性脂肪、HDL コレステロールを測定した。インスリン抵抗性の改善を評価するために Homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA-R) を空腹時血糖値と血漿インスリン濃度より計算した。肝機能の指標として aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and gamma-glutamyl transpeptidase (γ -GTP) を測定した。代謝指標ならびに肝機能指標はトログリタゾン (400 mg/日) またはピオグリタゾン (15~30 mg/日) の投与前および投与開始後少なくとも 4 週間以降 (4~12 週) の時点で測定した。トログリタゾン投与中止症例においては投与中止後の値についても検討した。さらに、トログリタゾン投与中止症例の中で一定の休薬期間の後にピオグリタ

ゾン治療に移行した症例においては、同一症例でトログリタゾン投与前、投与中、投与後ならびにピオグリタゾンの投与前、投与中の臨床指標に関して検討を行った。データは平均±標準誤差で示した。治療前後の有意差検定は対応ある t 検定で行い、危険率 0.05 未満を有意とした。

【成績】

トログリタゾン投与により、糖尿病コントロール指標である空腹時血糖値は 166.0 ± 44.4 より 137.3 ± 32.5 mg/dL へ有意 ($p < 0.005$) に低下、HbA1c も 7.6 ± 2.0 より $6.7 \pm 1.7\%$ ($p < 0.005$) へ有意に低下した。インスリン抵抗性に関しては、HOMA-R が 3.4 ± 1.5 より 2.1 ± 1.2 へ有意 ($p < 0.05$) に改善した。体重には有意の変化を認めなかった (67.8 ± 6.9 vs. 68.6 ± 6.8 kg)。総コレステロールには有意の変化を認めなかったが、中性脂肪は有意に低下 (155.2 ± 87.6 vs. 119.1 ± 67.7 mg/dL, $p < 0.05$)、HDL コレステロールは有意に増加 (46.9 ± 7.6 vs. 51.3 ± 11.0 mg/dL, $p < 0.005$) した。

肝機能については、AST が 21.9 ± 10.1 から 18.1 ± 6.6 IU/L ($p < 0.05$) へ、ALT が 26.1 ± 11.3 から 19.0 ± 9.6 IU/L ($p < 0.001$) へ、 γ -GTP が 31.3 ± 17.8 から 16.3 ± 7.5 IU/L ($p < 0.005$) へ、いずれもトログリタゾン投与により有意に低下した。トログリタゾン投与中止後、これらの値はいずれも投与前のレベルへ戻った。

ピオグリタゾンを投与された 12 名 (トログリタゾン投与中止後にピオグリタゾン投与：5 例、トログリタゾンの前投与無くピオグリタゾン投与：7 例) においても γ -GTP ならびに ALT が有意に低下した (40.2 ± 31.1 vs. 27.8 ± 20.7 , $p < 0.01$, 23.8 ± 12.3 vs. 19.9 ± 9.8 IU/L, $p < 0.05$)。トログリタゾンからピオグリタゾンへ投与変更した群とトログリタゾンの前投与なしにピオグリタゾンを開始した群との間で肝機能指標の低下に関して差を認めなかった。

【総括】

今回、チアゾリジン誘導体の投与により 2 型糖尿病患者の血糖コントロールならびにインスリン抵抗性が改善されるとともに、AST、ALT、 γ GTP といった肝機能指標には一部の症例で報告された上昇を認めず、逆に有意の低下を認める事が明らかとなった。投与中止により肝機能が治療前のレベルに戻ること、トログリタゾンのみならずピオグリタゾンにおいても同様の傾向を認めたことから、肝機能指標の低下はチアゾリジン誘導体による直接の効果であり、チアゾリジン誘導体一般に共通して認められる現象であることが示唆された。標的分子は異なるがチアゾリジン誘導体と同様にインスリン抵抗性改善作用を有するビグアナイド薬においても治療に伴い肝機能改善を認めること、チアゾリジン誘導体により脂肪肝が改善するとの報告があること、などから考察するとチアゾリジン誘導体投与はインスリン抵抗性の改善を通じて肝臓での脂質代謝・脂肪肝を改善し、その結果、肝機能指標に改善を認めた可能性が考えられた。

論文審査の結果の要旨

インスリン抵抗性改善を示す糖尿病治療薬であるチアゾリジン誘導体には、従来トログリタゾンとピオグリタゾンの 2 剤が使用されていた。前者において重症の肝機能障害が報告され発売中止となった経緯があるものの、後者は現在でも臨床で頻用されたため、チアゾリジン誘導体の肝機能に対する影響について情報を集積することは重要である。本研究はこれらチアゾリジン誘導体による治療の際の血糖コントロールならびに肝機能変化に関して検討したものである。チアゾリジン誘導体が投与された 2 型糖尿病患者では、血糖・代謝の指標改善のみならず肝機能指標 (AST、ALT および γ -GTP) が低下すること、さらには投与中止後には元のレベルへ復することを見出し、チアゾリジン誘導体の肝機能への効果を明らかにした。

本研究から得られた知見は糖尿病治療薬であるチアゾリジン誘導体が、インスリン抵抗性の改善を通じて肝臓に影響する可能性を示し、糖尿病治療薬の作用ならびに病態の解明に向けて重要な情報を提供するとともに、糖尿病治療の新たな展開に資するものであり、学位に値するものと認める。