

## 慶應義塾大学学術情報リポジトリ

## Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	インスリン抵抗性改善剤の有用性と使用の動向
Sub Title	
Author	河合, 俊英(Kawai, Toshihide)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2008
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.85, No.1 (2008. 4) ,p.31- 37
Abstract	
Notes	受賞記念講座(三四会奨励賞)
Genre	Journal Article
URL	<a href="http://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20080400-0031">http://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20080400-0031</a>

## 受賞記念講座（三四会奨励賞）

## インスリン抵抗性改善剤の有用性と使用の動向

慶應義塾大学医学部 内科

かわいとしひで  
河合 俊英

Key Words : insulin resistance, thiazolidinedione, visceral fat, metabolic syndrome

## はじめに

わが国においても糖尿病の症例数は増え続け、6年前の2002年の統計では740万人が糖尿病と推定されている。糖尿病、特に2型糖尿病における病態は、膵β細胞からのインスリン分泌低下と末梢でのインスリン感受性の低下、すなわちインスリン抵抗性を特徴とする。インスリン抵抗性の原因は、①遺伝的要因、②高血糖そのものによる糖毒性、③高脂肪食・運動不足などの生活習慣による肥満の大きく3つに分けられる。現在、わが国において糖尿病が急増している最大の要因は、これらのうち生活習慣の変化に伴う肥満、ことに内臓脂肪蓄積型肥満によるインスリン抵抗性である。従来、経口糖尿病薬としては膵β細胞からのインスリン分泌を促進するスルフォニル尿素系薬剤（SU剤）が主に使用されてきたが、肥満に伴うインスリン抵抗性、高インスリン血症に対しては、その使用は望ましいものではなく、一般に食事、運動療法を徹底することによる肥満の改善が治療の本質とされてきた。その治療の本質には変わりがないが、肥満の是正によるインスリン抵抗性の改善は容易でないことが多く、そこに末梢でのインスリン抵抗性を改善させる薬剤の必要性が見い出された。1997年3月に最初のインスリン抵抗性改善剤 troglitazone（商品名 Noscald（米国商品名 Rezulin））（2000年販売中止）がわが国で発売されて以来10年以上が経過し、この間、pioglitazone（商品名 Actos）、rosiglitazone（商品名 Avandia（日本では未発売））が実地臨床で使用されてきた。広義ではビグアナイド系薬剤もインスリン抵抗性改善剤と考えられるが、本稿では、チアゾリジン系薬剤をインスリン抵抗性改善剤としてとらえ（狭義のインスリン抵抗性改善剤）、その有用性と実際の使用について

自験例をふまえて概説する。

## 肥満とインスリン抵抗性

肥満、ことに体脂肪分布と病態との関連に注目し初めて報告したのはフランスのVagueである。1947年にVagueは、大腿部より上腕部に脂肪が蓄積した型を男性型肥満とし、その逆に比べて糖尿病の発症頻度が高いことを発表した<sup>1)</sup>。

インスリン抵抗性とは疾患単位ではなく病態を表す単語である。このインスリン抵抗性という用語はBersonとYalowにより1958年に報告され<sup>2)</sup>、その後「細胞、臓器、個体レベルでインスリンの諸作用を得るために通常量以上のインスリンを必要とする状態」と定義された。肥満によりインスリン抵抗性を惹起するメカニズムはいまだに完全には解明されていないが、余剰に蓄積した脂肪細胞とりわけ腹腔内に蓄積した脂肪細胞から出される生理活性物質（アディポサイトカイン）である tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  や遊離脂肪酸 (free fatty acids (FFA)) が、細胞レベルでインスリン作用を阻害することが一つの機序とされている。こうした最近の見から、肥満は「low gradeの全身性の慢性炎症」ととらえられるようになっていく。

1988年にReavenは、高血圧、耐糖能障害、脂質異常症などの動脈硬化の危険因子は互いに独立したのではなく、成因上互いに密接に関連しているものと考え、その共通の成因基盤としてインスリン抵抗性を掲げ、1個人に重複する病態を「Syndrome X」と提唱した<sup>3)</sup>。その後、肥満を含めて関連する病態が異なるいくつかの形で表現されてきた（表1）が、予防医学の観点から全世界的にこれを「メタボリックシンドローム」という疾患概念として扱うことが提唱されるようになった。その

表1 メタボリックシンドロームに関連する病態

文献30) 河合俊英：メタボリックシンドローム—概要説明と食事・運動との関連—, 臨床スポーツ医学 23: 1493-1500, 2006 の表1 を一部改変し, 許可を得て転載.

Syndrome X	Deadly Quartet (死の四重奏)	インスリン 抵抗性症候群	Syndrome X plus	内臓脂肪症候群
Reaven <sup>3)</sup>	Kaplan <sup>4)</sup>	DeFronzo <sup>5)</sup>	Zimmet <sup>6)</sup>	松澤 <sup>7)</sup>
インスリン抵抗性	上半身肥満	2型糖尿病	インスリン抵抗性	内臓脂肪蓄積
高インスリン血症	耐糖能障害	高インスリン血症	高インスリン血症	耐糖能障害
耐糖能障害	高TG血症	肥満	耐糖能障害	高TG血症
高VLDL血症	高血圧	脂質代謝異常	高VLDL血症	低HDL-C血症
低HDL-C血症		高血圧	低HDL-C血症	高血圧
高血圧			高血圧	
			肥満	
			高尿酸血症	

HDL-C: high density lipoprotein cholesterol

TG: triglyceride

VLDL: very low density lipoprotein

後, 危険因子の重積に, 経時的な流れ(加齢)が加わり, その流れの中で, 互いに連鎖することを重要視するメタボリックドミノの概念も提唱された<sup>8)</sup>. わが国では, 2005年4月にメタボリックシンドロームの診断基準が発表され<sup>9)</sup>, 2008年4月より, この病態概念を導入した医療保険者による特定健診・保健指導プログラムが実施されることとなった.

### インスリン抵抗性改善剤の臨床での有用性

インスリン抵抗性改善剤の薬効の分子メカニズムの一つとして, 脂肪細胞での核内受容体 peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- $\gamma$  に作用し, 種々の生理活性物質を分泌する古い脂肪細胞をアポトーシスへと導き, 幼若な脂肪細胞の分化を促すことが考えられている.

われわれは, インスリン抵抗性改善剤の臨床での有用性を検討するため, 当院において2型糖尿病症例に対し, troglitazone, pioglitazone それぞれの投与前後における糖・脂質代謝指標, 臍高部CTスキャンによる内臓脂肪面積(visceral fat area (V fat)), 皮下脂肪面積(subcutaneous fat area (S fat)) の変化を検討した<sup>10-12)</sup>.

当院外来通院中の非肥満内臓脂肪蓄積型の2型糖尿病症例男性33例(食事療法のみ群18例, SU剤使用例15例)に対し, troglitazone 400 mg/日を3ヶ月間投与して, 投与前後で各指標の変化を検討した<sup>11)</sup>. 食事療法のみ群(対照群15例)と比べて, 食事療法にtroglitazoneを加えた群で, 平均血圧, 空腹時血清イン

スリン値さらにV/S比(内臓脂肪面積÷皮下脂肪面積)の有意な低下を認めた(図1). このことは, troglitazoneによる内臓脂肪の減少を主とする体脂肪分布の変化が, インスリン抵抗性を改善し, 糖代謝のみならず降圧(図2)にも影響を及ぼした可能性を示唆する. 後に複数の研究グループからも同様の報告がなされ<sup>13, 14)</sup>, 現在のメタボリックシンドロームの病態形成には内臓脂肪の蓄積が重要であり, 内臓脂肪の減少こそが諸病態の予防・治療に重要であるというコンセンサスを薬剤治療の面から支持するものとなった.

また, 同様のプロトコルで, 2型糖尿病症例男性10例に対するpioglitazone 30 mg/日を3ヶ月間投与した検討<sup>12)</sup>では, 血圧, 空腹時血糖, 空腹時血清インスリン値, HbA1cが有意に低下した. V/S比は減少傾向であったが, これは皮下脂肪面積の有意な増加によるところが大きいと考えられた. この検討で, 抗動脈硬化因子である高分子量アディポネクチンの血清濃度を測定したところ, 全症例で平均約3倍の増加を認めた. しかしながら, BMIの有意な増加が課題として残された.

これらの検討に加えて, 膵 $\beta$ 細胞に対する直接の影響を検討する目的で, ラットのインスリン $\alpha$ 細胞株であるINS-1細胞に対し, troglitazone, pioglitazone それぞれの添加実験を実施した<sup>15-17)</sup>. その結果, 両薬剤ともに, INS-1細胞のviabilityを低下させる一方で, グルコース濃度依存性のインスリン分泌を増強させた. INS-1細胞が両薬剤の受容体PPAR- $\gamma$ を有することから, troglitazone, pioglitazoneがINS-1細胞の性質を変化させる可能性が考えられた.

こうした成績から, インスリン抵抗性改善剤としての

V/S比

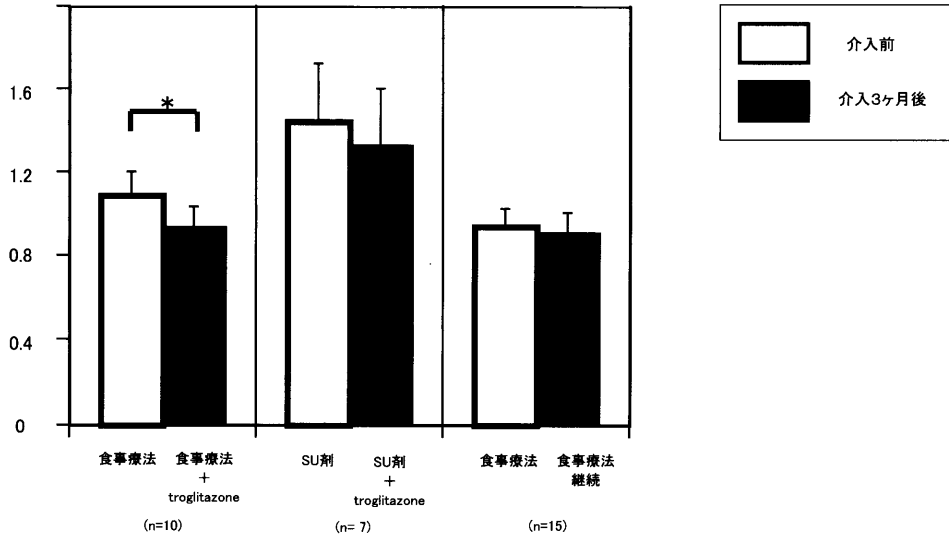


図1 2型糖尿病男性患者に対する troglitazone 投与3ヶ月による体脂肪分布の変化

食事療法に troglitazone を追加した群, sulfonylurea (SU) 剤使用者に troglitazone を追加した群において, troglitazone 開始前と投与3ヶ月後の臍高部CTスキャンによる内臓脂肪面積 (visceral fat area (V fat)), 皮下脂肪面積 (subcutaneous fat area (S fat)) の変化を, 食事療法のみ3ヶ月間継続した群と比較検討した. 食事療法に troglitazone を投与して3ヶ月経過した群で, V/S比 (内臓脂肪面積÷皮下脂肪面積) の有意な低下を認めた. \* $p < 0.05$ . (Kawai T, Takei I, Oguma Y, Ohashi N, Tokui M, Oguchi S, Katsukawa F, Hirose H, Shimada A, Watanabe K, Saruta T: Effects of troglitazone on fat distribution in the treatment of male type 2 diabetes. Metabolism 48: 1102-1107, 1999 の Figure 4 を一部改変し, 許可を得て転載)

平均血圧 (mmHg)

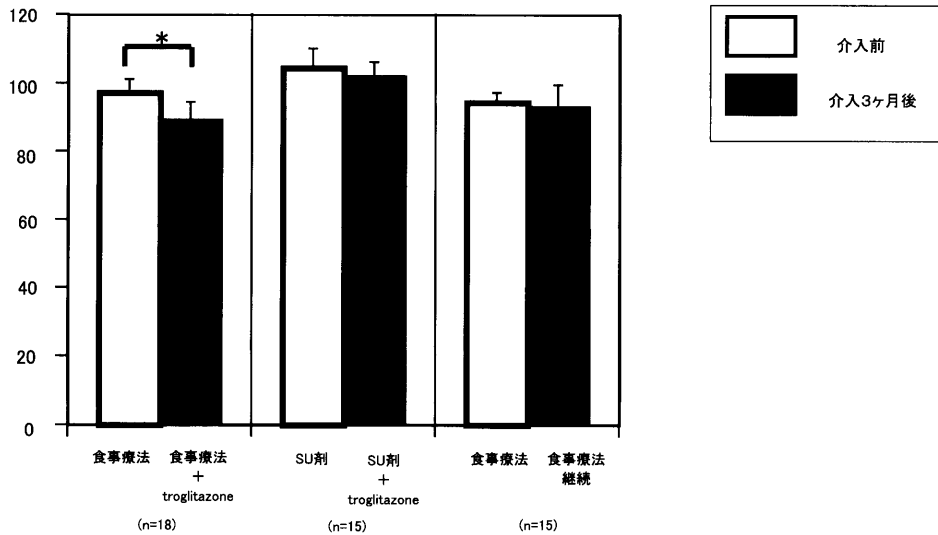


図2 2型糖尿病男性患者に対する troglitazone 投与3ヶ月による平均血圧の変化

食事療法に troglitazone を追加した群, sulfonylurea (SU) 剤使用者に troglitazone を追加した群において, troglitazone 開始前と投与3ヶ月後の血圧の変化を, 食事療法のみ3ヶ月間継続した群と比較検討した. 食事療法に troglitazone を投与して3ヶ月経過した群で, 平均血圧 ((収縮期血圧-拡張期血圧)÷3+拡張期血圧) の有意な低下を認めた. \* $p < 0.05$ . (Kawai T, Takei I, Oguma Y, Ohashi N, Tokui M, Oguchi S, Katsukawa F, Hirose H, Shimada A, Watanabe K, Saruta T: Effects of troglitazone on fat distribution in the treatment of male type 2 diabetes. Metabolism 48: 1102-1107, 1999 の Figure 1 を一部改変し, 許可を得て転載)

表2 インスリン抵抗性改善剤 (チアゾリジン誘導体) による主な大規模臨床介入試験 (河合作表)

薬 剤	研 究	対 象	デザイン	結 果
Troglitazone	TRIPOD	妊娠糖尿病の既往例 266 例	無作為化対照比較 2.5 年間	糖尿病発症 50%減.
	DPP	境界型糖尿病 全 3,234 例	無作為化対照比較 (本薬投与群 585 例 は 1998 年に中断)	肝障害のため販売中止*. (糖尿病発症予防には生活習慣の 介入が最も有効)
Pioglitazone	PROactive	大血管障害の既往のある 2 型糖尿病 全 5,238 例	無作為化対照比較 3 年間	最重要副次評価項目 (全死亡, 非 致死的心筋梗塞, 脳卒中) の発症 を 16%減.
	PRACTICAL	2 型糖尿病 全 24,993 例	前向き観察 1.5 年間	肝不全症例を認めず.
	CHICAGO	2 型糖尿病 全 462 例	無作為化実薬比較 1.5 年間	頸動脈内膜中膜複合体 肥厚度 (IMT) 低下.
Rosiglitazone**	DREAM	耐糖能障害 (境界型糖尿病 or 空腹時高血糖) 全 5,269 例	無作為化対照比較 3 年間	糖尿病発症 60%減. 正常血糖への回帰 71%増. 心血管イベント発症は差を認めず.
	ADOPT	発症 3 年以内の 2 型糖尿病 全 4,360 例	無作為化実薬比較 4 年間	単独療法が無効であるリスクは, metformin, glyburide に比べ有 意に低かった.

TRIPOD<sup>19)</sup> : Troglitazone In Prevention Of Diabetes  
 DPP<sup>20)</sup> : Diabetes Prevention Program  
 PROactive<sup>21)</sup> : PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events  
 PRACTICAL<sup>22)</sup> : PRospective ACTos practICAl experience  
 CHICAGO<sup>23)</sup> : Carotid intima-media thICkness in Atherosclerosis using pioGlitzOne  
 DREAM<sup>24)</sup> : Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication  
 ADOPT<sup>25)</sup> : A Diabetes Outcome Progression Trial

IMT : Intima-media thickness  
 PRACTICAL 以外は海外データ.  
 \*日本では 2000 年 3 月販売中止.  
 \*\*日本では未発売.

チアゾリジン誘導体が代謝 modulator なる薬剤となりうる事が示唆された。

### 販売中止となった troglitazone

期待されて使用され始めたインスリン抵抗性改善剤であるが、その有用性と安全性が検証される中で、troglitazone について、発売後数カ月を経て重症の肝障害が出現する症例があることが判明し<sup>19)</sup>、死亡例も出るに至った。発売後 9 ヶ月経過した 1997 年 12 月には旧厚生省 (現厚生労働省) から、緊急安全性情報が出され、troglitazone の使用についての注意が喚起された。その後、発売開始後約 3 年経過した 2000 年 3 月、販売中止の措置がとられた。肝障害をきたす詳細な機序は、依然として完全には解明されていない。なお、われわれの検討においては、肝障害をきたした症例を認めなかった。

### インスリン抵抗性改善剤による 大規模臨床介入試験

インスリン抵抗性改善剤各々について、実用され始め

る前後から、大規模臨床介入試験が計画され実施されてきた。表 2 に主な大規模臨床介入試験をまとめた。

介入試験の対象・目的は主に、糖尿病発症のハイリスク群 (妊娠糖尿病の既往, 耐糖能障害, 空腹時高血糖など) を対象とした糖尿病発症予防に関するもの、あるいは 2 型糖尿病症例を対象とした有効性, 安全性, ならびに糖尿病合併症, 大血管障害 (虚血性心疾患, 脳血管障害) などの発症予防に関するものがある。

こうした検討の蓄積により、インスリン抵抗性改善剤の新たな側面の使用法が見い出されてきた。わが国で唯一使用しうる pioglitazone は心不全症例に対する使用は禁忌であるが、PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events (PRO active) の結果で<sup>21)</sup>、虚血性心疾患の既往を有する 2 型糖尿病症例に対して 2 次予防の効果がある可能性が報告された。このデータが日本人にも適用できることを期待して、われわれも同様の症例に対して慎重に使用している。

### Rosiglitazone の現状

わが国では使用承認されていない rosiglitazone は、

米国では pioglitazone に先行すること約2ヶ月、1999年6月に発売開始された。比較的強い血糖降下作用と共に他のチアゾリジン誘導体同様、アディポネクチン増加作用が認められ<sup>26)</sup>、その有用性が期待されていた。しかし、2007年6月に、海外での rosiglitazone を使用した研究のメタ解析で、rosiglitazone が対照に比べ有意に心筋梗塞の発症を増加させることが報告され<sup>27)</sup>、第67回米国糖尿病学会（於シカゴ）においても一大論争となった。米国食品医薬品局（Food and Drug Administration (FDA)）は、メタ解析の方法および結果の解釈の仕方に問題がある可能性を指摘し、独自に調査を行った。この結果、現時点で rosiglitazone による心血管リスクの増加を認めながらも、同薬剤の全体のリスク・ベネフィットを考慮して、臨床での使用の継続を認める決定を下している。こうした状況のため、わが国で rosiglitazone の使用承認は期待できないかもしれない。

### Pioglitazone の有効な使用法

われわれは、現在わが国で使用できる pioglitazone について、その有効な使用法についての検討を続けている。前述のように、体脂肪分布を変化させること、水分貯留の傾向を導くことから、pioglitazone の使用時に体重 (BMI) 増加がしばしば問題となる。実際に処方する際、患者さんに対して「脂肪・塩分制限」をリマインドしていただくことが必要であるが実施が困難なことも多い。そこで、われわれは済生会中央病院と共同で、まずビグアナイド系薬剤である metformin (500~750 mg/日) を投与した後に pioglitazone (15 mg/日) を追加投与する検討を行った。使用した metformin の量は、海外での常用量 (2,000~2,550 mg/日) に比べて低用量で、胃腸障害などの副作用をきたしにくい量である。この結果、metformin + pioglitazone 併用療法は、体重増加を比較的抑制しながら、糖・脂質代謝指標を効率よく改善することが示された。2型糖尿病症例では合併する脂質異常に対してスタチン系薬剤の使用が有効であるが<sup>28)</sup>、この検討の中で、pioglitazone の first choice としての使用法は、体重増加が問題となりうるものの糖代謝指標のみならず脂質代謝指標の改善にも有効であることが示され、合わせて報告した<sup>29)</sup>。

糖毒性の解除のために、外因性のインスリンを使用することは確立された治療法である。一方で、肥満によるインスリン抵抗性を伴う場合、インスリン使用量が多くなることがしばしば経験され問題となる。このため、われわれは、インスリン自己注射を施行している症例に対

する pioglitazone の投与がインスリン使用量の減量につながる可能性を期待して検討を行っている。この場合も、心不全徴候には十分な注意を払っている。

### おわりに

2006年12月、国連総会は、“糖尿病に関する国連決議 (UN Resolution on Diabetes)”案を採択した。これにより、2007年より11月14日を「世界糖尿病の日 (World Diabetes Day)」として定め、増え続ける糖尿病について、その発症予防、病態の知識の普及に努める啓蒙活動を始めた。この活動の一環として東京タワーが青くライトアップされたことは記憶に新しい。ちなみに11月14日はインスリンの発見者である Banting の誕生日である。

Diabetes prevention program (DPP) で明らかにされたように<sup>20)</sup>、糖尿病発症予防、インスリン抵抗性の改善のためには、食事療法、運動療法を中心とした生活習慣の改善が必須である<sup>30)</sup>。しかしながら、実生活を営む上ではこの治療の本質の実践が困難となり、薬剤に頼らざるを得ない現状がある。個人情報を大量に取り扱う臨床研究の実施が困難な社会情勢となりつつあるが、薬剤については、その安全性、有効性が市販後も検証される必要がある。わが国で唯一処方することができるチアゾリジン系薬剤である pioglitazone についても、現在では有意なものではないとされているものの一時期易骨折性の副作用が報告された<sup>31)</sup>。本稿で述べた薬剤以外にもインスリン抵抗性改善剤の開発が進められている。個々の症例にとって、もっともふさわしい選択ができるようエビデンスが蓄積され、本薬剤が活用されることを期待したい。

### 謝 辞

本稿を終えるにあたり、親身なご指導、多大なご助言をいただきました慶應義塾大学医学部内科学教室の諸先生、慶應義塾大学スポーツ医学研究センターの諸先生、慶應義塾大学医学部先端医科学研究所生体制御部門の諸先生に深謝致します。また、今日までの研究活動には大変多くの先生、研究室の方々のご指導、ご支援、ご協力を賜りました。この場を拝借し心より感謝申し上げます。

### 文 献

- 1) Vague J : La differentiation sexuelle facteur

- determinant des formes de l'obésité. *Presse Med* 30 : 339-340, 1947
- 2) Berson SA, Yalow RS : Insulin antagonists, insulin antibodies and insulin resistance. *Am J Med* 25 : 155-159, 1958
  - 3) Reaven GM : Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37 : 1595-1607, 1988
  - 4) Kaplan NM : The deadly quartet—upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension—. *Arch Intern Med* 149 : 1514-1520, 1989
  - 5) DeFronzo RA, Ferrannini E : Insulin resistance—a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease—. *Diabetes Care* 14 : 173-194, 1991
  - 6) Zimmet P : Non-insulin-dependent (type 2) diabetes mellitus. Does it really exist? *Diabetic Med* 6 : 728-735, 1989
  - 7) Matsuzawa Y : Pathophysiology and molecular mechanism of visceral fat syndrome. The Japanese experience. *Diabetes/Metabolism Reviews* 13 : 3-13, 1997
  - 8) 伊藤 裕 : メタボリックドミノとは—生活習慣病の新しいとらえ方—. *日本臨床* 61 : 1837-1843, 2003
  - 9) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会 : メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日本内科学会雑誌* 94 : 188-203, 2005
  - 10) 河合俊英, 武井 泉, 小熊祐子, 宮本和則, 船江 修, 徳井幹也, 森本二郎, 佐藤寿美代, 島田 朗, 勝川史憲, 片岡邦三, 猿田享男 : トログリタゾン投与による糖質・脂質代謝指標, 体脂肪分布の変化の検討, *肥満研究* 3 (Suppl) 137, 1997
  - 11) Kawai T, Takei I, Oguma Y, Ohashi N, Tokui M, Oguchi S, Katsukawa F, Hirose H, Shimada A, Watanabe K, Saruta T : Effects of troglitazone on fat distribution in the treatment of male type 2 diabetes. *Metabolism* 48 : 1102-1107, 1999
  - 12) Hirose H, Kawai T, Yamamoto Y, Taniyama M, Tomita M, Matsubara K, Okazaki Y, Ishii T, Oguma Y, Takei I, Saruta T : Effects of pioglitazone on metabolic parameters, body fat distribution, and serum adiponectin levels in Japanese male patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 51 : 314-317, 2002
  - 13) Kelly IE, Han TS, Walsh K, Lean ME : Effects of a thiazolidinedione compound on body fat and fat distribution of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 22 : 288-293, 1999
  - 14) Mori Y, Murakawa Y, Okada K, Horikoshi H, Yokoyama J, Tajima N, Ikeda Y : Effect of troglitazone on body fat distribution in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 22 : 908-912, 1999
  - 15) Kawai T, Hirose H, Seto Y, Fujita H, Saruta T : Chronic effects of different fatty acids and leptin in INS-1 cells. *Diabetes Res Clin Pract* 51 : 1-8, 2001
  - 16) Kawai T, Hirose H, Seto Y, Fujita Ha, Fujita Hi, Ukeda K, Saruta T : Troglitazone ameliorates lipotoxicity in the beta cell line INS-1 expressing PPAR gamma. *Diabetes Res Clin Pract* 56 : 83-92, 2002
  - 17) 河合俊英 : 遊離脂肪酸による膵β細胞毒性とチアゾリジン系薬剤の効果. *慶應医学* 77 : 573-586, 2000
  - 18) Watkins PB, Whitcomb RW : Hepatic dysfunction associated with troglitazone. *N Engl J Med* 338 : 916-917, 1998
  - 19) Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos LK, Marroquin A, Goico J, Ochoa C, Tan S, Berkowitz K, Hodis HN, Azen SP : Preservation of pancreatic β-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes* 51 : 2796-2803, 2002
  - 20) Diabetes Prevention Program Research Group : Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346 : 393-403, 2002
  - 21) Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefévre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokáň M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Scherthaner G, Schmitz O, Škrha J, Smith U, Tatoň J, on behalf of the PROactive investigators : Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events) : a randomized controlled trial. *Lancet* 366 : 1279-1289, 2005
  - 22) Kawamori R, Kadowaki T, Onji M, Seino Y, Akanuma Y on behalf of the PRACTICAL study group : Hepatic safety profile and glycemic control of pioglitazone in more than 20,000 patients with type 2 diabetes mellitus : postmarketing surveillance study in Japan. *Diabetes Res Clin Pract* 76 : 229-235, 2007
  - 23) Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, Davidson MH, Kondos GT, D'Agostino RB, Perez A, Provost J-C, Haffner SM : Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. *JAMA* 296 : 2572-2581, 2006
  - 24) The DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) trial investigators : Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose : a randomised controlled trial. *Lancet* 368 : 1096-1105, 2006
  - 25) Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman BZ, Viberti G for the ADOPT study group : Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 355 : 2427-2443, 2006

- 26) Yang WS, Jeng CY, Wu TJ, Tanaka S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Wang Jp, Chen CL, Tai TY, Chuang LM : Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 25 : 376-380, 2002.
- 27) Nissen SE, Wolski K : Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 356 : 2457-2471, 2007
- 28) Kawai T, Tokui M, Funae O, Meguro S, Yamada S, Tabata M, Shimada A : Efficacy of pitavastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, on lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28 : 2980-2981, 2005
- 29) 平田 匠, 河合俊英, 船江 修, 島田 朗, 田畑光久, 渥美義仁, 伊藤 裕 : Metformin 単剤投与で効果不十分な2型糖尿病症例に対する Pioglitazone の追加投与の検討, *糖尿病* 50 (Suppl 1) : S-283, 2007
- 30) 河合俊英 : メタボリックシンドロームー概要説明と食事・運動との関連ー, *臨床スポーツ医学* 23 : 1493-1500, 2006
- 31) Hampton T : Diabetes drugs tied to fractures in women. *JAMA* 297 : 1645, 2007.
-