

トピック

心血管イベント抑制を見据えたピオグリタゾン

Pioglitazone to reduce cardiovascular events

順天堂東京江東高齢者医療センター循環器内科

海老名秀城 *Ebina Hideki*教授 宮内克己 *Miyauchi Katsumi*

KEY WORD

ピオグリタゾン, PROactive試験, PERISCOPE試験

はじめに

ピオグリタゾンは脂肪細胞分化の主調節因子であるperoxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ の強力なアゴニストで、PPAR γ に作用し、脂肪細胞の分化を促進、肥大化した脂肪細胞を小型脂肪細胞に正常化させる。さらに、筋肉・肝臓・脂肪での糖の取り込みを促進、肝臓で糖新生を抑制することで血糖値を低下させる。また、炎症を惹起する腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor: TNF)- α 、interleukin(IL)-6などの炎症性サイトカインを低下させるとともにマクロファージの成熟・活性化作用を抑制し、さらに内皮機能改善作用のあるアディポネクチンを上昇させるなど血管保護を有することが報告されてい

る¹⁾。ピオグリタゾンは血糖降下薬でありながら、多面的に影響する抗炎症や内皮機能保護を認めることから動脈硬化進展抑制や心血管事故を抑制することが期待され、多くの大規模臨床試験が実施されている。そこで本稿ではピオグリタゾンのこれまで実施された臨床試験について概説する。

PROactive試験

PROactive試験は、高リスクの2型糖尿病患者を対象にピオグリタゾンによる心血管事故の減少を検討した。

試験デザインは、無作為割り付け、二重盲検、多施設、プラセボ対照試験で、対象患者は急性冠症候群、冠動脈疾患、冠血行再建術、脳卒中、下肢閉塞性動脈疾患のいずれかの既往を有す

る2型糖尿病患者である。欧州19カ国で5,238症例が登録され、ピオグリタゾン群(2,605例)およびプラセボ群(2,633例)に割り付けられた。平均追跡期間は34.5ヵ月で一次エンドポイントを全死亡、急性冠症候群、非致死性心筋梗塞、脳卒中、冠動脈または下肢動脈の血行再建、下肢切断とし、ピオグリタゾン群はプラセボ群に比べイベントを10%減少させたが、有意ではなかった[514 vs. 572, hazard ratio(HR) 0.90, 95% CI 0.80~1.02, $p=0.095$]。しかし、二次エンドポイント(全死亡、非致死性心筋梗塞、脳卒中)ではピオグリタゾン群は有意な減少を示した(HR 0.84, 95%CI 0.72~0.98, $p=0.027$)²⁾。HbA1c値はプラセボ群の0.3%低下に対し、ピオグリタゾン群で0.8%と有意な低下を示し