

# 低 Adiponectin 血症を呈する 2 型糖尿病患者に対する Pioglitazone の有用性の検討

金崎 淑子      新谷 保実      守家 慈子      宮城 順子      宮 恵子      長田 淳一

徳島赤十字病院 代謝・内分泌科

## 要 旨

低 adiponectin 血症を呈する 2 型糖尿病に対するインスリン抵抗性改善薬 pioglitazone の血糖コントロールならびに血清 adiponectin 濃度への影響を検討した。対象は血清 adiponectin 濃度が  $4 \mu\text{g/ml}$  未満の 2 型糖尿病患者 5 例である。全例男性で、年齢  $50 \pm 17$  歳 (Mean  $\pm$  SD), BMI  $27.8 \pm 5.6 \text{kg/m}^2$ 。併用薬の内訳は、 $\alpha$  GI 1 例, SU +  $\alpha$  GI 2 例, Glinide + Insulin 1 例であった。4 例は高血圧, 高脂血症を合併し, 1 例に虚血性心疾患があった。Pioglitazone 投与前の PPG  $209 \pm 53 \text{mg/dl}$ , HbA<sub>1c</sub>  $8.6 \pm 1.3\%$ , 血漿 IRI  $6.3 \pm 3.4 \mu\text{U/ml}$  ( $n = 4$ ), 尿中 CPR  $96 \pm 25 \mu\text{g/日}$  ( $n = 4$ ), 血清 adiponectin  $3.0 \pm 1.0 \mu\text{g/ml}$ , 血清 leptin  $5.4 \pm 3.2 \text{ng/ml}$  であった。Pioglitazone  $15 \sim 30 \text{mg/日}$  を投与後, 血清 adiponectin 濃度は 4 例で速やかに上昇し, 1 例 (症例 4) のみ不変であった (前  $3.0 \pm 1.0 \mu\text{g/ml}$  → 後  $9.2 \pm 6.3 \mu\text{g/ml}$ )。全例で血糖コントロールの改善が得られ, 6 ヶ月後の HbA<sub>1c</sub>  $7.3 \pm 1.0\%$  であった。症例により血圧や脂質代謝の軽度の改善も認められた。肥満が高度であった BMI  $30 \text{kg/m}^2$  以上の 2 例では, 体重増加や血清 leptin 値の上昇が見られ, 2 例とも 3 ヶ月以降の血糖コントロール改善は鈍化または悪化した。低 adiponectin 血症患者への pioglitazone の投与は, 速やかな血清 adiponectin 濃度の上昇により大血管障害リスクの一つを減少させるが, 血糖コントロール改善の維持には, 体重増加や血清 leptin 値の上昇をきたさない生活習慣の継続が重要と考えられた。

キーワード：2 型糖尿病, pioglitazone, adiponectin, leptin

## はじめに

Adiponectin (Adip) は脂肪細胞に特異的に発現し, 動脈硬化に関連するすべての過程を抑制するとともにインスリン感受性を改善する作用を有する“善玉”アディポサイトカインとして発見された<sup>1), 2)</sup>。その後, Adip は血液中に高濃度で存在し, 体脂肪の増加に伴って低下することが示され<sup>3)</sup>, 低 Adip 血症患者では心血管イベント発生率が増大することや, 高 Adip 血症は糖尿病発症の負の危険因子であることなどが相次いで報告されている<sup>4), 5)</sup>。一方, 経口血糖降下薬であるチアゾリジン誘導体 (thiazolidinedione: TZD) はインスリン抵抗性を改善することにより血糖コントロールを改善するが, TZD は血清 Adip 濃度を速やかに上昇させる作用を有することが知られている<sup>6), 7), 8)</sup>。

今回, 我々は, 低 Adip 血症を伴う 2 型糖尿病患者に pioglitazone (Pio) を投与し, 投与後の血清 Adip 濃度の変動や血糖コントロール・脂質代謝改善効果な

どについて検討した。

## 対象と方法

当科外来に通院中の 2 型糖尿病患者で, 血糖コントロールが十分でない (HbA<sub>1c</sub>  $\geq 6.5\%$ ) 患者のうち, 血清 Adip 濃度が  $4 \mu\text{g/ml}$  未満の低 Adip 血症を呈しており, 経時的な経過観察が可能な 5 名を対象とした。対象患者の Pio 以外の治療の内訳は,  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬 ( $\alpha$  GI) 1 例, スルフォニル尿素薬 (SU)・ $\alpha$  GI 併用 2 例, Insulin Glargine・Nateglinide・ $\alpha$  GI の 3 者併用 1 例, Pio 単独投与 1 例であった。Pio は全例で初期投与量を  $15 \text{mg/日}$  とし, 経過に応じて症例により  $30 \text{mg/日}$  に増量した。

Pio 投与後には, 体重, 血圧, 食後血糖 (PPG), 糖化ヘモグロビン (HbA<sub>1c</sub>), 総コレステロール (T-cho), 中性脂肪 (TG), HDL コレステロール (HDL-C) などを原則として月 1 回測定した。また, Pio 投与前・3 ヶ月後・6 ヶ月後に, 血清 Adip と leptin (Lep) 濃度

をそれぞれに特異的なイムノアッセイで測定し、Pio投与後の変動や臨床効果との関連性について検討した。

## 結 果

表1に対象5例の背景、合併症、治療内容とPio投与前の代謝指標を示す。5例はいずれも男性で、年齢 $50 \pm 17$  (Mean $\pm$ SD) 歳、罹患期間は $5.1 \pm 5.8$ 年と比較的短かった。BMI  $27.8 \pm 5.6 \text{ kg/m}^2$ 、3例で肥満傾向があり、特に症例4、5はBMI 30以上の高度肥満であった。腹囲は $95 \pm 13 \text{ cm}$ で、症例1以外は85cm以上で、症例3～5はメタボリックシンドロームの診断基準を満たしていた<sup>9)</sup>。1例は虚血性心疾患(狭心症にてステント留置)と内頸動脈閉塞症を合併し、4例に高血圧、高脂血症の合併が認められた。

Pio投与前の血糖のコントロールはPPG  $196 \pm 55 \text{ mg/dl}$ 、HbA<sub>1c</sub>  $8.6 \pm 1.3\%$ と不十分で、血漿IRI  $6.3 \pm 3.4 \mu\text{U/ml}$ 、尿中CPR  $96.1 \pm 24.6 \mu\text{g/日}$ と内因性インスリン分泌は比較的保たれていた。血清Adipは $1.4 \sim$

$3.9 (3.0 \pm 1.0) \mu\text{g/ml}$ と全例低Adip血症 ( $< 4.0 \mu\text{g/ml}$ )であり、血清Lepは $1.6 \sim 9.6 (5.6 \pm 3.5) \text{ ng/ml}$ とadiposityにより種々の値を示した(表1)。

Pio投与後の体重増加は症例1～3では軽度(0～1.0kg)であったが、BMI $> 30.0 \text{ kg/m}^2$ の高度肥満の2例では増加傾向が強くなり、特に症例5では10kgを超える体重増加が認められた。血圧は収縮期血圧( $153 \pm 18 \rightarrow 140 \pm 12 \text{ mmHg}$ )、拡張期血圧( $87 \pm 16 \rightarrow 79 \pm 10 \text{ mmHg}$ )ともやや改善する傾向が見られた(図1)。

Pio投与後のPPGとHbA<sub>1c</sub>の変動を図2に示す。PPGは随時採血のために変動が大きく有意な改善は見られなかったが( $196 \pm 55 \rightarrow 176 \pm 48 \text{ mg/dl}$ )、HbA<sub>1c</sub>は全例で低下し、1ヶ月 $8.4 \pm 1.7$ 、2ヶ月 $7.8 \pm 1.5$ 、3ヶ月 $7.4 \pm 1.4\%$ と速やかに改善した(図2)。

脂質代謝指標の変化を図3に示す。T-choは肥満の2例(症例4、5)で増加が顕著で、全体としても軽度増加した( $217 \pm 40 \rightarrow 250 \pm 50 \text{ mg/dl}$ )。TGは全体ではやや減少したが( $240 \pm 190 \rightarrow 212 \pm 123 \text{ mg/dl}$ )、随時採血のため変動幅が大きく、有意差は認められなかった。HDL-Cは軽度増加する傾向が見られた( $48 \pm$

表1 対象5例の患者背景、合併症、糖代謝関連指標ならびに治療内容

項目	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5	Mean $\pm$ SD
年齢・性	73歳・男	34歳・男	63歳・男	41歳・男	40歳・男	全例男性, $50 \pm 17$ 歳
罹病期間(年)	15	5	2	3	0.3	$5.1 \pm 5.8$
BMI ( $\text{kg/m}^2$ )	21.3	28.9	23.4	30.0	35.4	$27.8 \pm 5.6$
腹囲 (cm)	80	92	85	111	105	$95 \pm 13$
細小血管障害	神経障害	なし	単純網膜症	なし	なし	2/5にあり
大血管障害	狭心症 内頸動脈閉塞	なし	なし	なし	なし	1/5にあり
高血圧症	あり	なし	あり	あり	あり	4/5にあり
脂質代謝異常	あり	なし	あり	あり	あり	4/5にあり
食後血糖 (mg/dl)	236	191	145	265	142	$196 \pm 55$
HbA <sub>1c</sub> (%)	7.4	10.1	7.4	10.0	8.3	$8.6 \pm 1.3$
血清IRI ( $\mu\text{U/ml}$ )	3.0	5.0	6.0	n. d.	11.0	$6.3 \pm 3.4$
尿中CPR ( $\mu\text{g/日}$ )	95.7	n. d.	68.0	92.7	128.0	$96.1 \pm 24.6$
Adiponectin ( $\mu\text{g/ml}$ )	1.4	3.9	3.6	2.5	3.4	$3.0 \pm 1.0$
Leptin (ng/ml)	4.0	3.9	1.6	8.9	9.6	$5.6 \pm 3.5$
他の糖尿病治療	SU, $\alpha$ GI	SU, $\alpha$ GI	$\alpha$ GI	Glargine, Glinide, $\alpha$ GI	(Pioのみ)	単独1例・併用4例
高血圧治療	CaCB	なし	CaCB・ARB $\alpha$ -blocker	CaCB	CaCB・ARB	4/5で薬物治療

(SU: sulfonyleurea,  $\alpha$  GI:  $\alpha$ -glucosidase inhibitor, Pio: pioglitazone, CaCB: calcium channel blocker, ARB: angiotensin receptor blocker,  $\alpha$  B:  $\alpha$ -blocker)

11 → 51 ± 10 mg/dl).

Pio 投与後の血清 Adip, Lep ならびに Adip/Lep 比の変動を図4に示す. 血清 Adip は症例4を除く4例で速やかに増加し (前 3.0 ± 1.0, 3ヶ月 8.1 ± 5.0; 6ヶ月 10.8 ± 6.0 μg/ml), 投与前の3倍以上に達した. 血清 Lep は体重変動に平行して増減する傾向を示したが, 平均値の変動は有意ではなかった (5.4 ± 3.2 → 5.9 ± 3.8 ng/ml). Adip/Lep 比は症例4を除く4例で上昇した. 血清 Adip の増加度と血糖コント

ロール改善度の間に有意な相関は認められなかったが, 血清 Adip 増加のなかった症例4では, HbA<sub>1c</sub> は Pio 開始後にいったん低下したものの (10.0 → 9.1%), 3ヶ月目以降の改善は停滞し (9.1 → 8.9%), 脂質代謝はむしろ悪化していた.

非肥満例 (症例1) と高度肥満例 (症例5) の臨床経過を図5, 6に示す. 症例1は BMI 21.3 kg/m<sup>2</sup>, 腹囲80cm にもかかわらず, 血清 Adip 1.4 μg/ml と血清 Adip が最も低値であり, Adip 遺伝子多型など何らか

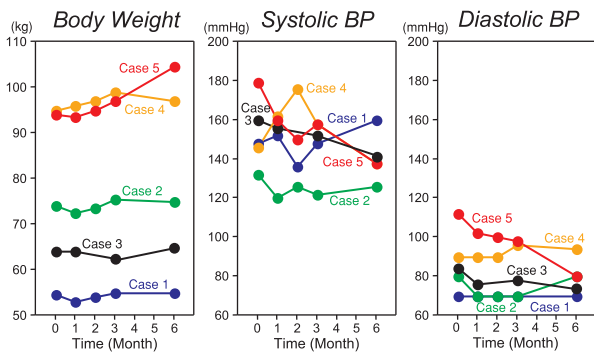


図1 Pioglitazone 投与後の体重・血圧の経過

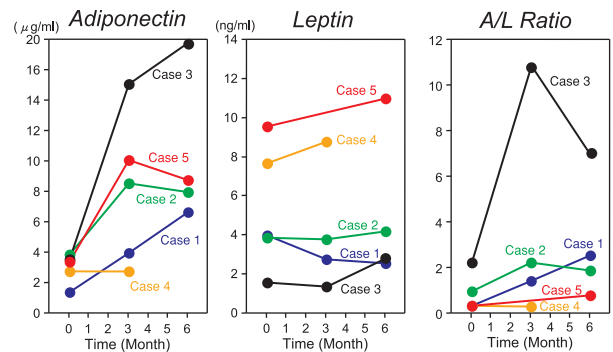


図4 Pioglitazone 投与後の血清 Adiponectin・Leptin 値の経過

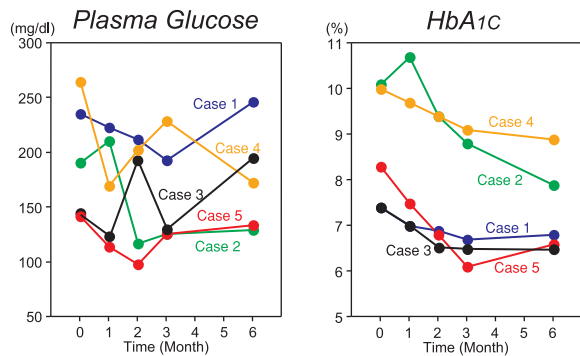


図2 Pioglitazone 投与後の血糖コントロールの経過

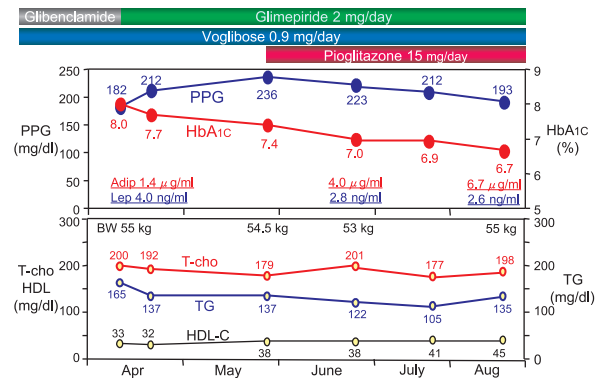


図5 症例1 (73yr・M, BMI 21.3 kg/m<sup>2</sup>) の臨床経過

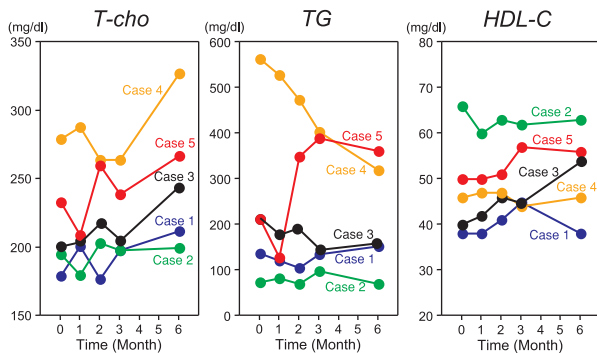


図3 Pioglitazone 投与後の脂質代謝指標の経過

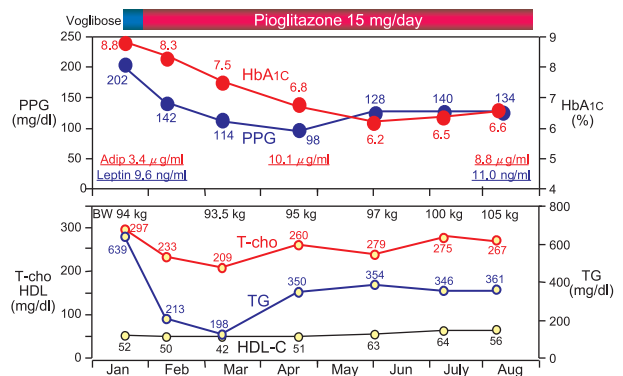


図6 症例5 (40yr・M, BMI 35.4 kg/m<sup>2</sup>) の臨床経過

の遺伝素因に基づく低 Adip 血症の可能性が高いと考えられる。本例は SU・α GI の併用中であったが、HbA<sub>1c</sub> 7.4~8.0%と血糖コントロールは不十分で、すでに狭心症（ステント留置後）・左内頸動脈閉塞をきたしていた。Pio 投与後の体重増加はなく、徐々に HbA<sub>1c</sub> の改善が認められた（7.4→6.8%）。内因性インスリン分泌不全のためコントロール目標(<6.5%)には到達できていないが、血清 Adip は徐々に増加し（1.4→6.7μg/ml）、低 Adip 血症の範疇を脱している。

高度肥満の症例 5 では α GI から Pio の単独投与に変更し、当初の 3 か月間は体重増加も少なく、血清 Adip の増加（3.4→10.1μg/ml）とともに HbA<sub>1c</sub> は速やかに改善したが（8.3→6.2%）、その後は生活習慣の乱れとともに 11kg の体重増加が生じ、血糖コントロール・脂質代謝ともに悪化傾向を示し、Pio の長期継続は困難になった（図 6）。

5 例の臨床効果のまとめを表 2 に示す。Pio の投与量は 21±8 mg/日、投与期間は 5.4±1.3 月であり、浮腫、心不全、肝障害などの有害事象による投与中止例はなかった。血清 Adip は 6.2±6.0 μg/ml の増加を示し、HbA<sub>1c</sub> は平均 1.3% 低下していた。この他、体重増加、血圧低下、脂質代謝改善（TG 低下・HDL-C 上昇）など TZD の作用として知られている多様な臨床効果が確認された<sup>6)</sup>。

## 考 察

低 Adip 血症を呈する 2 型糖尿病 5 例に Pio を投与し、血清 Adip 濃度は肥満、非肥満にかかわらず 4 例で速やかに上昇し、肥満の 1 例のみで不変であった。Pio 投与後の Adip 増加量は Miyazaki らの報告よりもやや少ないが<sup>8)</sup>、これは Pio 投与量の違いによるものと考えられる。Pio の追加投与により、体重の増加に関

わらず全例で血糖コントロールの改善（ΔHbA<sub>1c</sub>: -1.3±0.6%）が得られた点は Aronoff らの報告と同様であり<sup>10)</sup>、症例により血圧や脂質代謝の改善も認められた。

TZD はインスリン抵抗性の強い肥満例で効果が大きいことが作用機序からも期待されている<sup>6)</sup>。今回の検討でも、BMI 30kg/m<sup>2</sup>以上の 2 例（症例 4, 5）では、当初の 3 ヶ月は軽度の体重増加にもかかわらず、HbA<sub>1c</sub> は急速に改善したが、以後は体重増加とともに血清 Lep・T-cho・TG の増加を招き、3 ヶ月以降の血糖コントロール改善は鈍化または悪化した。従って、肥満症例への Pio 投与に際しては、投与前の十分な動機づけと生活習慣改善の指導を継続して行うことが重要で、生活習慣の改善が見られない場合には薬剤の中止や biguanide 薬などへの変更を考慮する必要がある。

以上、低 Adip 血症を示す 2 型糖尿病患者への Pio 投与は、速やかな血清 Adip の上昇により大血管障害リスクを軽減し、血糖コントロールを改善した。しかし、肥満例では血清 Adip が低値を示し、投与直後の改善効果も顕著であるが、同時に体重増加をきたしやすく、Pio の臨床効果を維持しにくいことも示された。一方で、日本人の糖尿病患者には、高度肥満を伴わない低 Adip 血症者も多く存在しており、これらの例では Pio 投与後の体重増加は起きにくい。この意味で低 Adip 血症を示す非肥満糖尿病患者は Pio 投与の良い適応と考えられ、血清 Adip の測定は、非肥満患者から Pio responder を見いだす手段として有用である可能性が示された。また、Pio 投与後に血清 Adip 増加のない例では臨床効果も不十分であり、Pio の有用性予測や効果判定に血清 Adip の測定が有用である可能性も示唆された。

表 2 Pioglitazone 投与前後の各種代謝指標および血清 Adiponectin・Leptin 濃度の変化

項目	評価時期(月)	体重 (kg)			収縮期血圧 (mmHg)			HbA <sub>1c</sub> (%)			T-cho (mg/dl)			TG (mg/dl)			HDL-C (mg/dl)			Adiponectin (μg/ml)			Leptin (ng/ml)		
		投与前	投与後	変化量	投与前	投与後	変化量	投与前	投与後	変化量	投与前	投与後	変化量	投与前	投与後	変化量	投与前	投与後	変化量	投与前	投与後	変化量			
Mean	5.4	76	79	+	153	140	-	8.6	7.3	-	217	250	+	240	212	-	48	51	+	3.0	9.2	+	5.4	5.9	+
±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
SD	1.3	18	21	4.5	18	12	20	1.3	1.0	0.6	40	50	17	190	123	142	11	10	6.4	1.0	6.3	6.0	3.2	3.8	1.2

## ま と め

低 Adip 血症を示す 2 型糖尿病患者への Pio の投与は、速やかな血清 Adip の上昇により大血管障害リスクの一つを確実に減少させるが、血糖コントロール改善の維持には、体重増加をきたさない生活習慣の改善が重要と考えられる。

## 文 献

- 1) 前田法一, 船橋 徹, 下村伊一郎: アディポネクチン. *Molecular Medicine* 42:11-21, 2005
- 2) 山内敏正, 門脇 孝: アディポネクチンの作用と受容体. *内分泌・糖病科* 18:166-176, 2004
- 3) Arita Y, Kihara S, Ouchi N et al: Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 257:79-83, 1999
- 4) Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S et al: Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 23:85-89, 2003
- 5) Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL et al: Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 360:57-58, 2002
- 6) Yki-Jarvinen H: Thiazolidinediones. *N Eng J Med* 351:1106-1118, 2004
- 7) Maeda N, Takahashi M, Funahashi T et al: PPAR $\gamma$  ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 50:2094-2099
- 8) Miyazaki Y, Mahankall A, Wajcberg E et al: Effect of pioglitazone on circulating adipocytokine level and insulin sensitivity in Type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol and Metab* 89:4312-4319, 2005
- 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. *日内会誌* 94:794-809, 2005
- 10) Aronoff S, Rosenblatt S, Braithwaite S et al: Pioglitazone hydrochloride monotherapy improve glycemic control in the treatment of patients with type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 23:1605-1611, 2000

---

## Evaluation of the Usefulness of Pioglitazone in Type 2 Diabetes Patients Presenting with Hypoadiponectinemia

Yoshiko KANEZAKI, Yasumi SHINTANI, Chikako MORIYA  
Junko MIYAGI, Keiko MIYA, Junichi NAGATA

Division of Metabolism and Endocrinology, Tokushima Red Cross Hospital

The effects of pioglitazone, an insulin-sensitizer, on plasma glucose control and serum adiponectin level were investigated in patients with type 2 diabetes mellitus presenting with hypoadiponectinemia. The subjects were 5 males with type 2 diabetes mellitus with serum adiponectin level less than 4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Subjects were aged  $50 \pm 17$  years and had a BMI of  $27.8 \pm 5.6 \text{kg}/\text{m}^2$  (mean  $\pm$  SD). The concomitantly used drugs were  $\alpha$  GI in 1 case, SU +  $\alpha$  GI in 2 cases and glinide + insulin in 1 case. In 4 cases, patients were complicated by hypertension and hyperlipidemia and in 1 case by ischemic heart disease. Before the start of pioglitazone therapy, PPG was  $209 \pm 53 \text{mg}/\text{dl}$ , HbA<sub>1c</sub> was  $8.6 \pm 1.3\%$ , plasma IRI was  $6.3 \pm 3.4 \mu\text{U}$  ( $n = 4$ ), urinary CPR excretion was  $96 \pm 25 \mu\text{g}/\text{day}$  ( $n = 4$ ), serum adiponectin was  $3.0 \pm 1.0 \mu\text{g}/\text{ml}$  and serum leptin was  $5.4 \pm 3.2 \text{ng}/\text{ml}$ . After the start of pioglitazone therapy at 15-30mg/day, serum adiponectin levels began to rise rapidly in 4 cases and remained unchanged in only one case (Case 4), with the mean serum adiponectin level changing from  $3.0 \pm 1.0 \mu\text{g}/\text{ml}$  before treatment to  $9.2 \pm 6.3 \mu\text{g}/\text{ml}$  after treatment. plasma glucose control was improved in all cases after treatment, recording an HbA<sub>1c</sub> of  $7.3 \pm 1.0\%$  after 6 months of treatment. In some cases, slight improvement in blood pressure and lipid metabolism was also noted. In 2 patients who had been severely obese (BMI over  $30 \text{kg}/\text{m}^2$ ) before treatment, weight gain and elevation of serum leptin level were noted after the start of treatment. In both cases, improvement in plasma glucose control slowed down or worsened from the 3rd month of treatment on. These results suggest that if patients with hypoadiponectinemia are treated with pioglitazone, one risk factor for large vessel disorder is reduced due to the drug-induced elevation of serum adiponectin level, but it is important to continue lifestyle habits unlikely to lead to weight gain or elevation in serum leptin level, to maintain improved plasma glucose control.

Key words: type 2 diabetes, pioglitazone, adiponectin, leptin

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 11:12-17, 2006

---