6

特集 糖尿病治療最前線2011

新しい糖尿病治療薬3 高用量メトホルミン製剤の使い方

奥屋　茂[1)]，谷澤幸生[2)]

1)山口大学 大学教育機構 保健管理センター 准教授
2)山口大学大学院 医学系研究科 病態制御内科学 教授

グアニジン誘導体であるビグアナイド薬の歴史は古く，1950年代にブホルミン・フェンホルミン・メトホルミンの3薬（図1）が開発され，日本でも1961年にメトホルミンが発売され，長く臨床の場で使用されてきた．しかし，1970年代後半，フェンホルミンによる乳酸アシドーシスが問題となり，これをきっかけにビグアナイド薬は用法・用量が一部制限され，限られた糖尿病専門医以外には，使用も敬遠されるようになった．

しばらくの間，スルホニル尿素（SU）薬が経口糖尿病薬の主流となったが，高インスリン血症患者にSU薬を投与することへの疑問や重症低血糖・体重増加の問題から，インスリン分泌を促進することなく血糖改善効果のあるビグアナイド薬への期待が再び高まってきた．その後，いくつもの大規模臨床研究でビグアナイド薬の中心的薬剤であるメトホルミンの有用性が再確認され，基礎研究でも，その血糖降下のメカニズムが少しずつ明らかにされ，いわゆる“古くて新しい薬剤”と再評価された[1)]．

メトホルミンによる乳酸アシドーシスの懸念払拭

1950～70年代にかけて，欧米諸国でフェンホルミン服用者での乳酸アシドーシスによる死亡例が相次いで報告された[2)]．ビグアナイド薬は肝臓での糖新生を抑制して乳酸を増加させるが，通常はそれに応じて肝臓での代謝が増加するため，血中乳酸値は上昇しない．乳酸アシドーシスを発症する主な機序としては，ミトコンドリア電子伝達系の抑制による乳酸遊離促進の関与が想定されている．フェンホルミンは脂溶性が強く，ミトコンドリア膜に対する強い親和性のため，乳酸アシドーシスを起こしやすく，逆にメトホルミンは水溶性で腎臓から直接排泄されるため，最も副作用が弱いと考えられている[1)]．

実際，メトホルミンでの乳酸アシドーシス出現頻度は，10万人・年あたり約3人であり，一般にフェンホルミンの1/10～1/20程度と報告されている[3)]．さらに，1966～2005年に発表された臨床研究においては，メトホルミン投与群約4万8000名に乳酸アシドーシス発生は1例もみられなかった[1)]．さらに，乳酸アシドーシスは，腎不全・心不全・低酸素血症など，糖尿病以外の疾患・病態との関連も深いため，メトホルミンは乳酸アシドーシスの主因とはならないと解釈されるようになった．

大規模臨床研究の結果から，欧米ではメトホルミンを2型糖尿病の第1選択薬として推奨

ビグアナイド薬の再評価の機運が高まった1990年代，

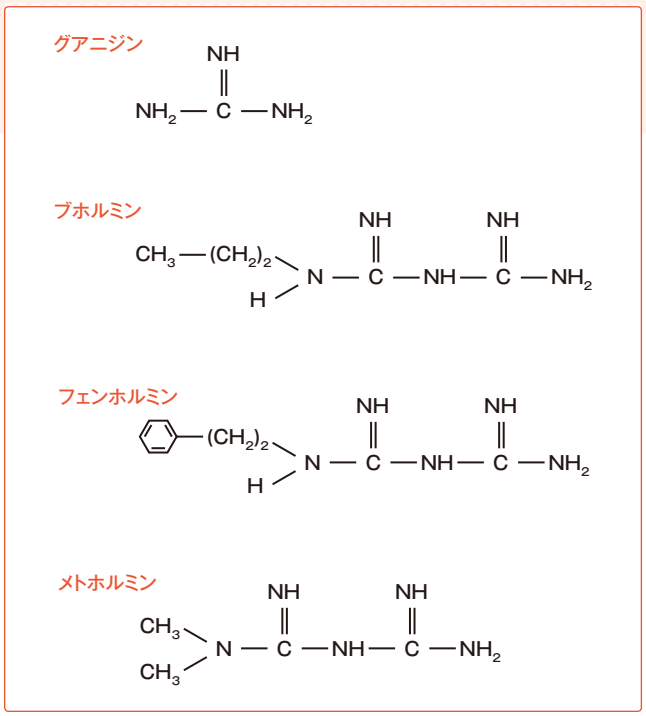

図1 ビグアナイド薬の化学構造

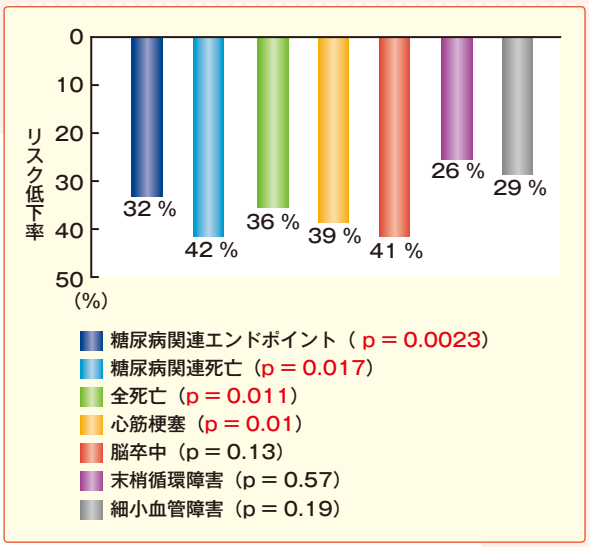

図2 肥満2型糖尿病患者に対するメトホルミンの糖尿病関連イベント抑制効果（UKPDS34）（文献6改変）

糖尿病関連エンドポイント：突然死，高血糖・低血糖による死亡，心筋梗塞，狭心症，心不全，脳卒中，腎不全，切断，硝子体出血，光凝固術，一眼失明，白内障摘出．糖尿病関連死亡：心筋梗塞，脳卒中，末梢血管障害，腎不全，高血糖・低血糖による死亡と突然死．

欧米ではさまざまな大規模臨床研究が実施された．まず1995年，肥満を伴う2型糖尿病患者を対象に実施されたMulticenter Metformin Studyでは，メトホルミン単独療法，SU薬との併用療法で優れた血糖改善効果および安全性が示された[4]．1996年には，肥満者におけるインスリン抵抗性改善と糖尿病発症予防の可能性を示す，Biguanides and the Prevention of the Risk of Obesity（BIGPRO）-1 Studyが報告された[5]．さらに，1998年に発表されたUK Prospective Diabetes Study（UKPDS）34により，肥満2型糖尿病患者に対するメトホルミンの糖尿病関連イベント抑制効果が証明された[6]（図2）．また，2002年に報告されたDiabetes Prevention Program（DPP）では，肥満耐糖能異常者，とくに比較的若く，肥満傾向の強い患者において，メトホルミンによる体重減少と顕性糖尿病への進展抑制が示された[7]．そのうえ，このような軽度血糖上昇例においても，メトホルミンによる低血糖は報告されなかった．このように，欧米における多くの大規模臨床試験により，メトホルミンが2型糖尿病の発症・進展，そして合併症の予防に対して有効であることが，次々と明らかにされた．

これらの結果を受けて，2005年にInternational Diabetes Federation（IDF）が発表した2型糖尿病治療に対するガイドラインでは，食事療法・運動療法によってもコントロール不十分な場合には，腎機能障害がある場合を除き，メトホルミンを第1選択薬として投与することが推奨されている[8]．また，2006年にAmerican Diabetes Association（ADA）およびEuropean Association for the Study of Diabetes（EASD）が合同で発表し，その後2008年に改訂された2型糖尿病治療アルゴリズムにおいても，腎機能障害などの禁忌事項がなければ，生活習慣の介入とともにメトホルミンを処方すべきであると提唱され，メトホルミンは欧米では2型糖尿病治療に対する第1選択薬となっている[9]．

日本でのメトホルミンのエビデンス（MORE study）

ビグアナイド再評価の流れを受けて，日本でも，メトホルミン使用実態下における有効性・安全性を検討するMelbin Observational Research（MORE）study が行われ，2006年に発表された[10]．メトホルミン（最大投