

ビグアナイド薬

POINT

- ▶ ビグアナイド薬は2型糖尿病の初期治療において第一選択薬となりうる。
- ▶ 投与禁忌例を除けば、乳酸アシドーシス発症の危険性はきわめて低い。
- ▶ 血糖降下作用は用量依存的に増強する。
- ▶ 高用量メトホルミン（メトグルコ®）の登場により、2,250 mg/日までの使用が可能になった。
- ▶ 高齢者にも比較的安全に投与可能である。
- ▶ 肥満の有無にかかわらず、有効である。
- ▶ 心血管保護作用など多様な作用が期待できる。
- ▶ 費用対効果がきわめて高い。

● ビグアナイド薬とは

- ビグアナイド薬はマメ科の多年草であるガレガソウ（別名フレンチライラック）の成分に由来する。
- 基本骨格となるグアニジンが1926年に発見された。欧米および日本でも1950年代から販売されている。
- ビグアナイド薬にはフェンホルミン、ブホルミン、メトホルミンの3種類があり、わが国では、ブホルミン、メトホルミンの2剤が使用可能である(①)。

● ビグアナイド薬の作用機序

- 詳細は本書「2章 糖尿病治療薬の作用機序と病態からみた選択/ビグアナイド薬」(p.67)に譲るが、インスリン分泌を介さず、肝での糖新生抑制などの降糖作用が主体である(②)。
- 分子メカニズムとして、細胞内エネルギーセンサーである、AMP-activated protein kinase (AMPK)を介する機序が重要である¹⁾。

● ビグアナイド薬の再評価

- 1970年代、アメリカにてフェンホルミンでの乳酸アシドーシスに起因する死亡例が相次いだことで、その後、アメリカではビグアナイド薬は販売中止となった。
- わが国では、メトホルミンは販売中止には至らなかったが、1977年の

Key words

メトホルミン ▶ 3種類のビグアナイド薬のうち、最も頻用され、世界で最も多く処方されている糖尿病治療薬である。ビグアナイド薬は経口糖尿病治療薬のクラス分類ではチアゾリジン薬とともにインスリン抵抗性改善薬に分類される。

ビグアナイド薬の歴史

ビグアナイド薬は半世紀以上前から使用されている経口血糖降下薬であり、これまで多くのエビデンスが蓄積され、新たな作用機序の発見が現在もなされている、古き新しい治療薬といえる。しかし、1970年代には、副作用である乳酸アシドーシスによる死亡例が多発したことにより、処方量が激減した経緯もある。1990年代のメトホルミンの再評価、いわゆるメトホルミン・ルネサンスを経て、現在では海外の主要ガイドラインにおいて、2型糖尿病の初期治療の第一

選択薬として位置づけられている。

一方、わが国では、使用量制限があったために、メトホルミンの有効性について十分な評価が得られていない側面があったが、MORE (Melbin Observational Research) study²⁾により、その有効性、安全性が検証された。さらに2010年5月には高用量メトホルミン (メトグルコ[®]錠) の発売が開始され、最高2,250 mg/日までの使用が可能となった。

① 主なビグアナイド薬と合剤

薬剤名	商品名	剤形, 容量, 配合容量	用量
メトホルミン塩酸塩	メトグルコ [®]	錠剤 250 mg	500~2,250 mg
	メルビン [®] , *	錠剤 250 mg	500~750 mg
	メデット [®]	錠剤 250 mg	500~750 mg
メトホルミン塩酸塩 +ピオグリタゾン	メタクト [®] 配合錠 LD	錠剤 ピオグリタゾン 15 mg メトホルミン 500 mg	
	メタクト [®] 配合錠 HD	錠剤 ピオグリタゾン 30 mg メトホルミン 500 mg	
ブホルミン塩酸塩	ジベトス [®]	錠剤 50 mg	100~150 mg

メトホルミン、ブホルミンが使用可能である。メトホルミンとピオグリタゾンの合剤も使用可能である。

* : 2011年9月末日で販売終了。

② メトホルミンの作用機序

血糖降下作用

- 肝臓での糖新生抑制
- 骨格筋での糖取り込み増加
- 小腸での糖吸収抑制

血糖降下以外の作用

- 血管内皮機能改善作用
- 脂質 (中性脂肪, LDL コレステロール) 低下作用
- 肝臓での脂質合成抑制
- AGE 産生抑制

AGE: 終末糖化産物

MEMO

UKPDS

約5,000人の2型糖尿病患者の治療介入結果を10年間にわたり観察した、イギリスの前向き大規模臨床研究。現在まで80報以上がトップジャーナルに発表されている。

行政指導後に使用量制限 (1,500 mg/日から750 mg/日へ) や適応制限がなされ、使用頻度が減少した。

- 一方、Multicenter Metformin Study³⁾でメトホルミンの優れた血糖降下作用や安全性が確認されたことで、1997年にアメリカで販売が再開された。さらにUKPDS34 (UK Prospective Diabetes Study 34)⁴⁾で得られた心・脳血管保護作用の結果をふまえた再評価が1998年以降になされ、現在では海外の主要ガイドラインにおいて、2型糖尿病患者への第一選択薬としての地位を確立している。
- 2010年から海外並みの2,250 mgまでの高用量使用が可能となっており、今後使用頻度が格段に増加することが予想される。

● 治療対象患者

- 従来ビグアナイド薬は肥満糖尿病患者へ、スルホニル尿素 (SU) 薬は

メトホルミンによる癌抑制効果

近年、メトホルミンの抗腫瘍作用に関する報告が多数みられる。癌抑制の機序としては、AMPKの上流調節因子として機能するLKB1との関連が示されている。LKB1は腫瘍抑制因子であり、大腸癌や肉腫を高率に併発するPeutz-Jeghers症候群は、LKB1遺伝子変異により発症する。メトホルミンによりAMPKの α -サブユニットに存在するスレオニン残基のリン酸化が起こり、AMPKは活性化される。さらにこの活性化により、LKB1の活性化も引き起こされ、さらにmTOR経路抑制を介して腫瘍抑制効果をもたらされると考えられる。実際、*in vivo*や*in vitro*の系での腫瘍細胞抑制効果の報告があり、さらに観察研究ではあるが、メトホルミン投与患

者において、癌の発症率の低下や癌死亡率の低下があると報告されている。代表的なものを①に示す。また、2010年のオランダのグループからの報告は、筆者が知りうる唯一の前向き研究である⁵⁾。またメトホルミンの少量の短期治療により、大腸癌の前癌病変の改善効果が認められたとの報告もあり、抗腫瘍効果の面で、今後のメトホルミン治療の可能性を示すものとして興味深い⁶⁾。

まだエビデンスとしては未確立の領域であり、癌患者に対してや癌予防目的のみでの安易なメトホルミンの処方 は 慎むべきである。今後、多数例での厳格にデザインされた前向き研究の実施が望まれる。

① メトホルミンの癌抑制効果が認められた主な研究

Evans JM, et al BMJ 2005; 330: 1304-5	イギリスでの1993~2001の新規発症2型糖尿病11,876人での新規癌発症の検討
Li D, et al Gastroenterology 2009; 137: 482-8	アメリカでの2004~2008の膵癌併発糖尿病患者973人と対照群863人での検討
Wright JL, et al Cancer Causes Control 2009; 20: 1617-22	アメリカでの2002~2005の前立腺癌併発糖尿病患者1,001人と対照群942人での検討
Bowker SL, et al Diabetes Care 2006; 29: 254-8	カナダでの1991~1996のメトホルミン or SU薬治療糖尿病患者10,309人での癌死亡率の検討
Jiralerspong S, et al J Clin Oncol 2009; 27: 3297-302	1990~2007の2,529人の早期乳癌併発糖尿病患者のadjuvant chemotherapyの有効性の検討
Currie CJ, et al Diabetologia 2009; 52: 1766-77	イギリスでの62,809人の糖尿病患者でメトホルミン, SU薬, インスリンでの癌発生率の比較

やせ型患者への投与を推奨するアルゴリズムが主体であった。

- 体重差による有効性に、差がないことが判明しており、アメリカ糖尿病学会/ヨーロッパ糖尿病学会(ADA/EASD)のコンセンサス・ステートメント⁷⁾において、新たに診断された2型糖尿病患者に対し、メトホルミンは生活習慣改善とともに開始される薬物介入第一選択薬と位置づけられている。
- わが国でもメトホルミン使用頻度が増加すると考えるが、③に示す投与禁忌例を熟知しての適正な使用が求められる。
- 特に腎機能障害患者に対しての使用については注意が必要であり、中等度以上の腎機能障害(男性で血清クレアチニン濃度1.5 mg/dL以上、女

MEMO

LKB1

セリンスレオニンキナーゼ遺伝子であり、遺伝子名としてはLKB1/STK11と表記される。癌抑制遺伝子として機能し、Peutz-Jeghers症候群の原因遺伝子。肺癌、子宮内膜癌でもLKB1遺伝子の変異が報告されている。

④ ビグアナイド薬の投与禁忌

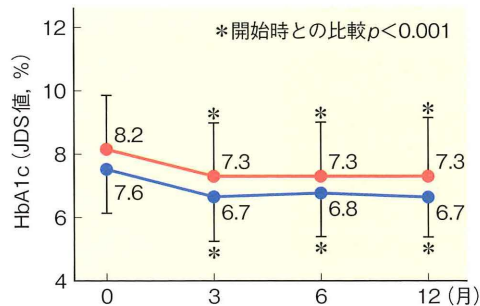
1. 乳酸アシドーシスを起こしやすい状態の患者
 - 1) 乳酸アシドーシスの既往
 - 2) 腎機能障害(軽度障害も含む)
 - 3) 透析患者(腹膜透析も含む)
 - 4) 肝機能障害(メトグルコ[®]では重度肝機能障害に限定)
 - 5) ショック状態, 心不全, 心筋梗塞, 肺塞栓症など心血管系, 肺機能に高度の障害がある患者, 低酸素血症を伴いやすい状態にある患者
 - 6) 過度のアルコール摂取者
 - 7) 脱水症
 - 8) 下痢, 嘔吐等の胃腸障害
 - 9) 高齢者(メトグルコ[®]では慎重投与)
2. 重症ケトーシス, 糖尿病性昏睡または前昏睡, 1型糖尿病患者
3. 重症感染症, 周術期, 重篤な外傷
4. 栄養不良状態, 飢餓状態, 衰弱状態, 脳下垂体機能不全または副腎機能不全の患者
5. 妊婦または妊娠している可能性のある患者
6. ビグアナイド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

性で1.4 mg/dL以上)には投与禁忌である。

- 数年前に医療現場の混乱を招いたヨード系造影剤使用との関係も重要である。ビグアナイド薬とヨード系造影剤との直接的な作用が問題となるのではなく、造影剤使用により、腎機能障害が一時的に増悪し、ビグアナイド薬の血中濃度が上昇することが原因である。
- ヨード系造影剤使用の2日前から内服を中止し、検査後も内服再開は2日後からとする。また高齢者や、腎機能低下が疑われる患者に対しては、検査後に500 mL程度の補液を行うこともよい。
- 肝機能障害についても重度のものは、投与禁忌である。しかし、具体的な検査値での基準はない。アルコール多飲も肝臓での乳酸産生亢進を招くため、十分な注意が必要である。
- 大手術時や重症感染症併発時、高度な脱水状態も投与禁忌である。重篤な心不全に対しても禁忌であり、新規の心筋梗塞発症時にも内服中止が考慮されるべきである。
- 妊婦に対しても投与禁忌である。
- 高齢者への投与に関しては、従来の添付文書では投与禁忌と記載されていたが、高用量メトホルミン(メトグルコ[®])では慎重投与となっている。わが国においても、65歳以上の高齢者に対する安全性の報告⁸⁾があるが、一般に高齢者では腎機能低下があるため、実際の投与に際しては、十分な観察・留意が必要である。
- 小児への使用はわが国では認可されていないが、アメリカ・ヨーロッパでは10歳以上の2型糖尿病患者に対して、最高2,000 mg/日までの使用が認められている。わが国でも小児・思春期の2型糖尿病患者の増加

MORE study²⁾

2006年に発表された日本人2型糖尿病患者を対象としたメトホルミンの有効性、安全性についての観察研究であり、全国74施設での12か月間の使用実態下での報告である。**2**のように、解析可能であった全619例では開始時HbA1c (JDS値) $8.2 \pm 1.3\%$ から12か月後 $7.3 \pm 1.3\%$ まで改善し、単独投与例106例についても、開始時HbA1c (JDS値) $7.6 \pm 1.3\%$ から12か月後 $6.7 \pm 1.0\%$ と優れた有効性が観察された。メトホルミン投与量は72.6%が500 mg/日以下であり、750 mg/日が26.9%であった。また、40例と少数ではあるが、効果不十分のため開始時の500 mg/日から、治療期間中に750 mg/日まで増量した症例では、増量前HbA1c (JDS値) 改善度 $-0.8 \pm 1.3\%$ から増量後 $-1.1 \pm 1.3\%$ までの低下が得られており、治療効果は用量依存性であることが示された。またBMIと治療効果の関連では、BMI 25未満の305例と25以上の300例での治療12か月後の改善度は、それぞれHbA1c (JDS値) $-0.9 \pm 1.2\%$ 、



2 MORE studyにおける、メトホルミン投与後のHbA1c変化

●：メトホルミン治療群 (n=619), ●：メトホルミン単剤治療群 (n=106)

(加来浩平ほか、糖尿病2006²⁾より改変)

$-1.0 \pm 1.4\%$ であり、肥満の有無での治療効果に有意差がないことも明らかとなった。日本人でのエビデンスであることがきわめて重要であり、今後1,500 mg/日以上の高用量での検討が待たれる。

が危惧されており、小児に対しての使用機会も増えるものと思われる。

● 投与開始の実際

- 少量から投与開始するのが肝要である。メトホルミンの開始用量は500 mg/日である。高齢者には250 mg/日から開始してもよい。
- メトホルミンの治療効果は用量依存性であり、治療効果が得られるまで、可能な限り最大用量までの増量を試みる。
- 投与開始早期には、下痢、軟便などの消化器症状が出現し、内服継続が困難となる症例が少なからず存在する。増量によって、必ずしも消化器症状の発現頻度は増加しないため、少量から開始し、漸増する。
- 内服のタイミングは食前、食後ともに可能である。
- 通常は500 mg/日での処方であれば、朝・夕の2分割投与となる。750 mg/日以上では3分割での内服も可能であるが、服薬アドヒアランスを考え、2分割のまま増量してもよい。

MEMO

JDS値

2011年現在、わが国で標準化され使用しているHbA1c値はJDS値である (JDSとはJapan Diabetes Societyの略)。アメリカなど海外では、NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) 値を採用しており、JDS値はNGSP値より0.4%低値である。

④ ビグアナイド薬の適応 (効果を期待しやすい症例)

- 1) 肥満2型糖尿病*
- 2) SU薬で効果不十分な症例
に対する併用
- 3) 高インスリン症例 (空腹時
血中IRI値10 $\mu\text{U}/\text{mL}$ 以上)
- 4) チアゾリジン薬との併用
- 5) インスリン治療中の肥満2
型糖尿病に対する併用

*：肥満の有無にかかわらず、有効であることが MORE studyでも示されており、非肥満患者にも積極的な使用が望ましい。

● 治療効果

- 治療効果の期待しやすい対象症例を④に示す。
- 海外での文献報告で、優れた治療効果はすでに明らかであるが、わが国の2型糖尿病患者を対象とした観察研究 (MORE study)²⁾においても有効性は明確である。
- 効果発現までは2週間程度を要する。
- 500~750 mg/日投与により、3~12か月間で約1%のHbA1c低下が期待できる。

● 併用効果

- SU薬、チアゾリジン薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬についての併用効果が証明されている。
- チアゾリジン薬のピオグリタゾンとの配合剤が発売されている。
- 海外では、SU薬やDPP-4阻害薬との配合剤も使用可能である。
- DPP-4阻害薬との併用は、近年、メトホルミンに内因性GLP-1分泌促進作用がある可能性が示され、注目されている。
- 同様に、保険収載上の適応はないが、GLP-1受容体作動薬との併用も有効である。
- インスリンとの併用効果では、超速効型、持効型での併用効果、持効型での低血糖頻度低減、体重増加抑制効果などの報告がある。

● 副作用

- 副作用は消化管障害 (4.3%)、下痢 (1.5%)、嘔気 (1.1%)などが主体である。
- 乳酸アシドーシスはきわめて予後不良 (致死率50%)であり、十分な注意が必要である。
- メトホルミンでの乳酸アシドーシス発症率は低く、過去の重症乳酸アシドーシスの大半がフェンホルミンによるものである。
- メトホルミンによる乳酸アシドーシスの発症頻度は、欧米では10万人あたり年間1~5人とされ、フェンホルミンの約1/20に相当する。
- 投与禁忌例に留意すれば、重症乳酸アシドーシスは回避可能である。
- MORE studyでは乳酸アシドーシスの発症例を認めていない。
- ヨード系造影剤との併用による、一過性の腎機能低下。緊急画像検査の場合を除き、造影剤投与前48時間から投与後48時間まで、ビグアナイド薬の投与を一時中止する。
- ほかに、ゲンタマイシンなど腎毒性の強い薬剤との併用時には十分な注意が必要である。

● 費用対効果

- 主な血糖降下薬の先発品での薬価を⑤に示した。
- メトホルミンはきわめて安価な薬剤であり、UKPDSにて優れた費用対効果があることが証明されている。
- 実際の費用対効果を示すには、質調整生存年（quality adjusted life year：QALY）が有用であるが、日本でもメトホルミンが優れた費用対効果のある薬剤であることが示されている⁹⁾。

（亀井信二，加来浩平）

⑤ 主な血糖降下薬の薬価

商品名	薬価 (円)
メトグルコ [®] (250 mg)	9.9
アマリール [®] (1 mg)	22.3
アクトス [®] (15 mg)	84.6
セイブル [®] (50 mg)	52.4
ジャヌビア [®] (50 mg)	185.7

後発薬があるものは、一般に先発品の6～7割の薬価となる。

● 文献

- 1) Zhou G, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. J Clin Invest 2001; 108: 1167-74.
- 2) 加来浩平ほか. 2型糖尿病患者におけるメトホルミンの使用実態に関する観察研究 (MORE study). 糖尿病 2006; 49: 325-31.
- 3) DeFronzo RA, et al. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. N Engl J Med 1995; 333: 541-9.
- 4) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS34). Lancet 1998; 352: 854-65.
- 5) Landman GW, et al. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16. Diabetes Care 2010; 33: 322-6.
- 6) Hosono K, et al. Metformin suppresses colorectal aberrant crypt foci in a short-term clinical trial. Cancer Prev Res (Phila) 2010; 3: 1077-83.
- 7) Nathan DM, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 193-203.
- 8) Ito H, et al. Efficacy and safety of metformin for treatment of type 2 diabetes in elderly Japanese patients. Geriatr Gerontol Int 2011; 11: 55-62.
- 9) 池田俊也ほか. 2型糖尿病に対するスルホニル尿素薬+メトホルミン併用療法とスルホニル尿素薬+ピオグリタゾン併用療法の費用対効果分析. 糖尿病 2010; 53: 469-75.