

序

30年足らずの間に随分と変わったものである。私が医師になった1984年には、糖尿病治療の経口薬といえば、SU薬とビグアナイド薬の2種類しかなかった。といっても、ビグアナイド薬はフェンホルミンによる乳酸アシドーシスの問題があり、「ビグアナイド薬は怖い薬」というイメージが強かったため、実際に使えるのはSU薬のみというのが実情であったと思う。ただ、当時私の勤務していた病院の部長で私のメンターでもある先生が、「メトホルミンはうまく使うと本当にいい薬だ」とおっしゃっていたのを今でも覚えている。実に慧眼である。その後、1990年代になって大規模臨床試験を経てメトホルミンがわが国において見直され、今では頻繁に使われるようになった。SU薬とメトホルミンの歴史は50年以上になるが、長い歴史のなかで積み重ねられたエビデンスと経験は重い。

1990年代に入ると、 α -GI、グリニド薬、チアゾリジン薬、そして近年のDPP-4阻害薬の登場にいたる（x-xi頁のVisual Appendix参照）。さらに、SGLT-2阻害薬やGPR40作動薬といった新しい糖尿病治療薬も次々と開発されている。糖尿病は慢性高血糖を主徴とする疾患であるが、ともすれば糖尿病治療薬は血糖値さえ下げればよいのだ、という落とし穴に落ちる危険性がある。生体の複雑な代謝ネットワークを解きほぐす研究の難しさはこの点にある。糖尿病の病態はさまざまである。そして、われわれは一人一人の患者で異なる、また同じ患者でも時期によって異なる糖尿病の病態を把握しながら、その時々で最適の薬を処方する必要がある。

SU薬やメトホルミンの歴史に較べれば、最近登場した糖尿病治療薬の歴史はまだまだ短い。糖尿病患者は同じ薬を長期間服用するために、薬に関する安全性には特に敏感にならざるを得ない。最近では、癌との関係も話題になってはいるが、いまだ明確な答えはないというのが現実であろう。今やITの時代。ITを活用した今後のデータベースの構築が強く望まれるところである。

本書は「糖尿病治療薬の最前線」と題し、インスリンを除くすべての糖尿病治療薬（GLP-1受容体作動薬も含む）の作用機序と病態からみた選択、具体的な投与方法と注意点、などについて、最新の情報をもとにできるだけわかりやすく、かつ簡潔に、トピックスもまじえながら、その分野の第一人者である先生方にご執筆いただいた。明日からの糖尿病診療のお役に立てば、このうえない喜びである。

2011年10月

京都大学大学院医学研究科糖尿病・栄養内科学
稲垣 暢也

CONTENTS

1 章 糖尿病治療薬の基本

糖尿病治療薬の適応と投与法の基本	安田浩一朗	2
■ COLUMN 標準体重と BMI		4
糖尿病治療薬の種類と特性	岩本安彦	7
糖尿病治療薬の選択の指標	岡本元純	16
糖尿病治療薬の非適応	西 理宏	25
■ COLUMN 糖尿病治療薬の胎児危険度		30
低血糖時の対処法	松岡 孝	32

2 章 糖尿病治療薬の作用機序と病態からみた選択

スルホニル尿素 (SU) 薬	前田泰孝, 井口登與志	36
■ COLUMN ATP 依存性カリウムチャネル (K_{ATP} チャネル) の構造		37
グリニド薬	安藤精貴, 西村理明	42
■ COLUMN Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research (NAVIGATOR) 試験		46
エビデンスの扉 グリニド薬と大血管障害に関するエビデンス	森 豊	51
α -グルコシダーゼ阻害薬 (α -GI)	荻原 健, 綿田裕孝	54
■ COLUMN 食後高血糖の位置づけ		58
エビデンスの扉 α -グルコシダーゼ阻害薬 (α -GI) と大血管障害に関するエビデンス		
	河盛隆造	60
ビグアナイド薬	小川 渉	67
■ COLUMN 肝糖新生制御と糖尿病		68
■ COLUMN 糖尿病と癌		70
チアゾリジン薬	窪田直人, 門脇 孝	72
DPP-4 阻害薬	濱崎暁洋, 稲垣暢也	79

■ COLUMN	インクレチンの測定——	81
■ COLUMN	DPP-4 阻害薬とインクレチン効果——	83
GLP-1 受容体作動薬	宮川潤一郎, 難波光義 87
インクレチンと膵β細胞保護効果	原田範雄, 稲垣暢也 101
■ COLUMN	膵β細胞におけるインスリン分泌促進作用——	103

3章 糖尿病治療薬の具体的投与法と注意点

スルホニル尿素 (SU) 薬	古田浩人 108
■ COLUMN	遺伝子異常による糖尿病における新たな可能性——	112
グリニド薬	大杉 満 115
■ COLUMN	NAVIGATOR 試験がもたらしたコントラバーシー——	116
α-グルコシダーゼ阻害薬 (α-GI)	山岸昌一 121
■ COLUMN	食後高血糖と酸化ストレス——	124
■ COLUMN	α-GI の作用機序——	127
ビグアナイド薬	亀井信二, 加来浩平 129
■ COLUMN	ビグアナイド薬の歴史——	130
■ COLUMN	メトホルミンによる癌抑制効果——	131
■ COLUMN	MORE study ——	133
チアゾリジン薬	佐藤麻子 136
■ COLUMN	チアゾリジン薬のリスクとベネフィット——	137
DPP-4 阻害薬	三ヶ田敦史, 山田祐一郎 143
■ COLUMN	DPP-4 阻害薬と SU 薬の併用による重症低血糖の発現——	146
GLP-1 受容体作動薬	黒瀬 健, 清野 裕 150
Advice from Expert	GLP-1 受容体作動薬導入時の高血糖 矢部大介, 清野 裕 156
Advice from Expert	インクレチンとα-GI の併用 浜本芳之 159

4章 糖尿病治療薬投与の実際

糖尿病治療薬処方タイミングは？	久木留大介, 荒木栄一 164
まず最初に何を投与するか？	佐倉 宏 170
■ COLUMN	糖尿病の発症と進展——	171

■ COLUMN 欧米のガイドラインと日本のガイドラインの相違点——	172
多剤併用の基本	中村嘉夫 177
■ COLUMN 欧米での2型糖尿病治療アルゴリズム——	180
どの時点でインスリン導入を考えるか?	辻井 悟 184
■ COLUMN 個別の治療目標とインスリン導入——	189
腎機能障害を有する患者における投与の実際	馬場園哲也 194
■ COLUMN 糖尿病性腎症の病期分類と慢性腎臓病 (CKD) のステージ分類——	196
高齢者糖尿病患者における投与の実際	中野博司, 大庭建三 199
肥満患者における投与の実際	小澤純二, 下村伊一郎 206
■ COLUMN 肥満2型糖尿病患者における糖尿病治療の今後の展望——	208
網膜症を有する患者における投与の実際	福井道明, 中村直登 211

5章 糖尿病治療薬投与の最近の話題

SU薬とインクレチン併用による低血糖	岩倉敏夫 216
■ COLUMN 重症低血糖——	217
■ COLUMN 高齢者の血糖値管理目標——	218
インクレチンの副作用	関根 理, 柏木厚典 223
最近の大規模スタディからわかってきたこと	植木浩二郎 232
SGLT-2 阻害薬開発の現状	太田康晴, 谷澤幸生 240

付録 経口血糖降下薬一覧	244
--------------------	-----

索引	252
----------	-----

読者への注意

本書では、医薬品の適応、副作用、用量用法等の情報について極力正確な記載を心がけておりますが、常にそれらは変更となる可能性があります。読者には当該医薬品の製造者による最新の医薬品情報（添付文書）を参照することが強く求められます。著者、編者、および出版社は、本書にある情報を適用することによって生じた問題について責任を負うものではなく、また、本書に記載された内容についてすべてを保証するものではありません。読者ご自身の診療に応用される場合には、十分な注意を払われることを要望いたします。

中山書店

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膜外作用が主体である⁽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ソ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とは慎むべきである。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。肺腺癌、子宮内腺癌でもLKB1遺伝子の変異が報告されている。

③ ビグアナイド薬の投与禁忌

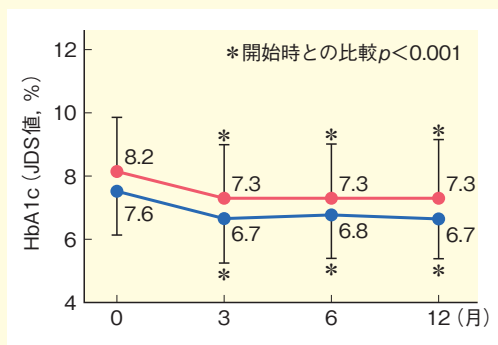
1. 乳酸アシドーシスを起こしやすい状態の患者
 - 1) 乳酸アシドーシスの既往
 - 2) 腎機能障害(軽度障害も含む)
 - 3) 透析患者(腹膜透析も含む)
 - 4) 肝機能障害(メトグルコ[®]では重度肝機能障害に限定)
 - 5) ショック状態, 心不全, 心筋梗塞, 肺塞栓症など心血管系, 肺機能に高度の障害がある患者, 低酸素血症を伴いやすい状態にある患者
 - 6) 過度のアルコール摂取者
 - 7) 脱水症
 - 8) 下痢, 嘔吐等の胃腸障害
 - 9) 高齢者(メトグルコ[®]では慎重投与)
2. 重症ケトーシス, 糖尿病性昏睡または前昏睡, 1型糖尿病患者
3. 重症感染症, 周期期, 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。