

# 健康コーナー

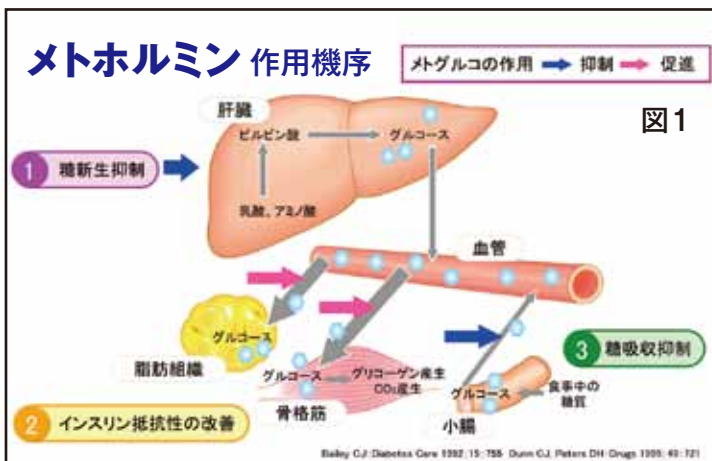
## 糖尿病治療薬各論 (ビグアナイド剤)

### ビグアナイド剤

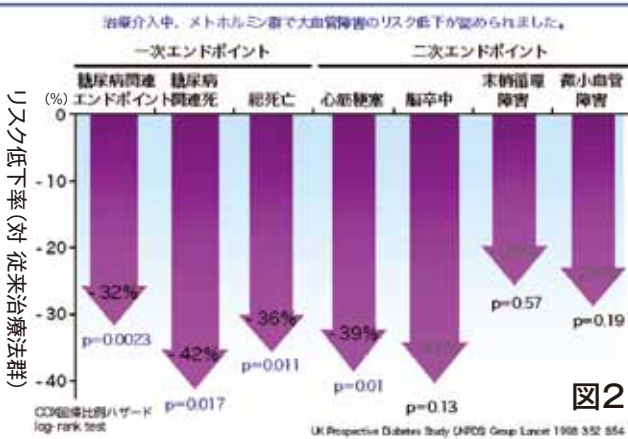
大昔からリラの花には、多尿、口渴といった糖尿病の症状を緩和する効果があることが経験的に知られていました。その効果がグアニジンによる事が判明しました。しかし毒生が強く、薬にはなりませんでしたが、1950年にグアニジン環を2つ結合させたbi-guanido(ビグアナイド)が合成され、3種類の誘導体である、フェンフォルミン、ブホルミン、メトホルミンが糖尿病治療薬として用いられるようになりました。しかし1970年になつて、フェンフォルミンに乳酸アシドーシスという副作用による死亡例が報告され始め、ビグアナイド全てが米国で発売中止となりました。脂溶性の側鎖を持つフェンホルミンは、肝臓に蓄積し、ミトコンドリアの膜に結合しやすいことが乳酸アシドーシスを惹起する可能性が挙げられました。一方、最も脂溶性が少ないメトホルミンは、乳酸アシドーシスの発症頻度が、極めて低い安全性の高い薬

剤と考えられています。

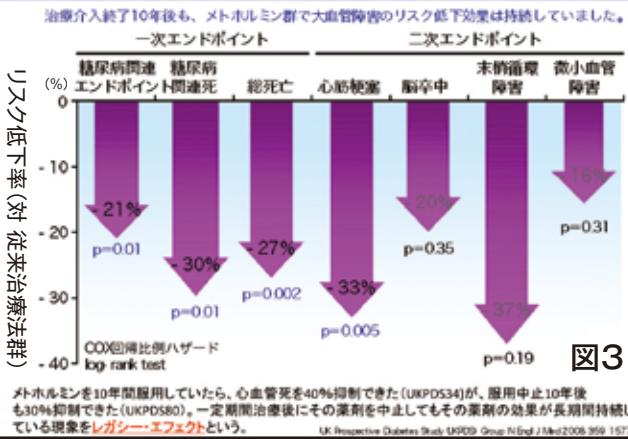
1955年には、米国で肥満を伴った2型糖尿病患者を対象とした臨床試験が実施され、メトホルミンが血糖コントロールの改善のみならず、体重の減少、脂質代謝の是正をもたらすことが実証されました。現在、メトホルミンは、商品名としては、メデット



### メトホルミン強化療法群における合併症リスクの低下



### メトホルミン強化療法群における合併症リスクの低下



250mg錠、グリコリン250mg錠、メトグルコ250mg錠があります。前者は1日3錠までしか増量できませんが、メトグルコは1日9錠まで増量でき、増量による治療効果がより期待できます。

その作用メカニズムは、《図1》①肝臓の糖放出抑制作用：糖新生(肝臓に蓄えられたグリコーゲンを分解しブドウ糖にする)を抑制し、24時間

にわたり、血糖値を抑制する。②筋・脂肪細胞組織へのブドウ糖の取り込み率を高める。③消化管よりのブドウ糖吸収を抑制する。』といった作用を有します。

血糖降下作用以外に、①ACE阻害薬(血管緊張抑制剤)と同様に脂肪肝の改善効果や②内蔵脂肪を減らす効果③トリグリセライド(中性脂肪)およびLDLコレステロール(悪玉コ

## メトホルミンの副作用発現率 (2型糖尿病患者対象 国内臨床試験の集計)

評価対象例数		640例			
副作用発現例数 (%)		409例 (63.9%)			
副作用発現件数		1261件			
副作用の種類	発現例数	発現割合 (%)	副作用の種類	発現例数	発現割合 (%)
血液およびリンゴ酸代謝異常	3	0.5	下腹部痛	3	0.5
心臓障害	4	0.6	腎臓障害	3	0.5
耳および聴覚障害	1	0.2	大腸炎	1	0.2
眼障害	1	0.2	硬便	1	0.2
腎臓障害	2	0.3	腎臓痛	1	0.2
呼吸器障害	3	0.5	口乾浮腫	1	0.2
皮膚障害	1	0.2	食道炎	1	0.2
泌尿器障害	1	0.2	口唇のひび割れ	1	0.2
消化器障害	1	0.2	心臓部不快感	1	0.2
骨格障害	1	0.2	食道不快感	1	0.2
胃腸障害	1	0.2	口のほろ苦	1	0.2
下痢	262	40.9	消化管運動障害	1	0.2
悪心	97	15.2	腎臓異常	1	0.2
腹痛	67	10.5	食欲不振	79	12.3
嘔吐	38	5.9	低血糖症	44	6.9
腎不快感	23	3.6	貧血	1	0.2
胸部痛	12	1.9	鼻咽喉炎	1	0.2
便秘	9	1.4	腎臓炎	2	0.3
上腹部痛	6	0.9	咽頭炎	2	0.3
腎炎	7	1.1	膀胱炎	2	0.3
消化不良	8	1.3	中耳炎	1	0.2
歯痛	1	0.2			
腰痛	3	0.5			
歯肉炎	2	0.3			

図4

承認申請資料  
 メトホルミンの消化器系副作用対策: Start low, go slow(低用量から開始して、徐々に増量する) 500mgを1日1~2回にして10日~15日毎の血糖測定に基づいて用量を調節する。

### 【腎機能障害とメトホルミン】

メトホルミンは、腎排泄の薬剤(70%)であり、腎障害を有する場合、本剤の排泄が低下し、蓄積されるために副作用が起きやすくなる。

\*禁忌例: ①透析例 ②S-Cr:(男性1.5mg/dl、女性1.4mg/dl以上)

※注意:造影剤使用の前後2日間、休薬

### 【肝機能が低下している場合のメトホルミンの禁忌例】

①肝硬変、慢性活動性肝炎

★注意事項:

\*アルコール性肝障害例では、アルコール多飲により乳酸が増加するので注意を必要とする。

\*NASH(非アルコール性脂肪性肝炎)には、ピオグリタゾンやメトホルミンが有効との報告が多数ある。(肝硬変、活動性以外で)

糖尿病にNASHが合併している場合、メトホルミンを用いた際に肝硬変、活動性以外であることを示すために検査データをレセプトにコメント記載する。

図5

この効果については、血糖降下作用の他にメトホルミン自身に糖化タンパク(AGE)抑制作用があり、さらに血管内皮機能改善効果があることから、糖尿病による動脈硬化促進作用(糖尿病では、健常者に比べ3.5倍の動脈硬化促進作用がある)を抑制することが、まさにUKPDS 34によって証明されたこととなります。しかも発癌抑制効果も認められています。このようにメトホルミンは、多岐にわたる効能を有していますが、副作用も生じやすく、《図4》特に消化器症状が出やすいので、服用方法に注意を要します。メトホルミンは、一錠が250mgであり、少

量から(500mg)から1~2週ずつ500mgずつ増量することが望ましく、高用量(1500mg)以上で副作用の頻度も増加しますので、配慮を要します。最大用量2250mgまで増量できません。副作用予防に止瀉剤(下痢止め)(フェロベリン Aなど)や胃粘膜保護剤(ムコスタなど)の併用が有効です。腎障害や肝障害を持った人への投与も慎重に行わなければなりません《図5参照》。

と、メトホルミンが血糖改善効果の他に心筋梗塞など糖尿病に関連した死亡を大きく減少《図2》させることがわかりました。しかも長期間(10年間)血糖コントロールになるよう(空腹時血糖110mg以下)にいう適宜にメトホルミンを増量して服用後に、その後10年間にわたり、血糖コントロールを緩めにしても心

管疾患の死亡を減少させた《図3》というUKPDS80(2006年)が発表され、メトホルミンの“legacy effect”(持ち越し効果)も認められました。

### プロフィール

昭和26年 北海道江差町に生まれる  
 昭和50年 千葉大学薬学部卒業  
 昭和57年 旭川医科大学卒業  
 平成4年 医学博士取得  
 平成10年 新十津川で医療法人和漢全人会 花月クリニック開設

日本東洋医学会 専門医  
 日本糖尿病学会 専門医  
 日本内科学会 認定医  
 日本内視鏡学会 認定医



花月クリニック 医師 和之 辻  
 医療法人和漢全人会 日本東洋医学会専門医 医学博士

※糖化タンパク…血糖値が高い状態の持続により、糖が蛋白質に結合した状態。蛋白質が糖化を受けることにより本来の蛋白質の機能が失われ劣化した状態になる。例えば、酸素を運ぶ赤血球に含まれるHbA(ヘモグロビンA)が、糖化蛋白質のHbA1cになると、酸素を運ばなくなってしまう。