No. 12

経口糖尿病薬の使い方⑤

福井県糖尿病対策推進会議副会長 笈田耕治

ACCORD 試験の波紋

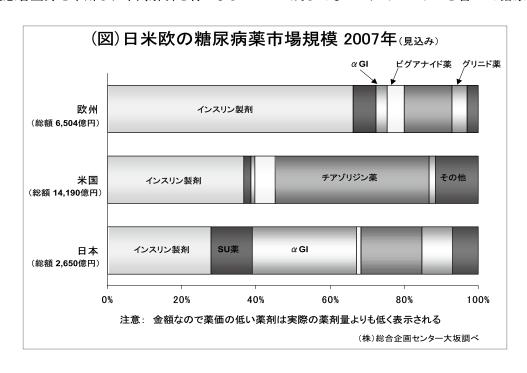
平成20年2月、血糖コントロールの厳格性と安 全性について考えさせる"ニュース"が飛び込ん できました。それは、米国の ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) 試 験において、死亡率増加を理由に血糖管理の強 化療法が中止されたことです。同試験の中間結 果を元に、厳格な血糖コントロールに対する不安 の声がささやかれていますが、高血圧や脂質異 常症を合併する2型糖尿病は心血管疾患のハイ リスクグループであることも事実です。わが国で も ACCORD 試験と同様に、血糖、脂質、血圧 を厳格に管理することで血管合併症がどれだけ減 るかを見る J-DOIT3 (Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular diseases) 試験が進行 中です。このニュースを受けて T-DOIT3試験は 一旦新規患者登録を中断し、中間解析を行いまし

た。しかし、試験開始19か月後の時点で強化療法群は重篤な低血糖をほとんど起こすことなく平均HbA1c6.0%を達しており、通常治療群と1次エンドポイントの発生に有意差を認めないことから、1週間後には試験が再開されました。

「厳格に血糖をコントロールすれば、それだけ心血管イベントも減らせるはず」とは容易に考えられることですが、厳格な血糖コントロールも安全性と両立させることが重要であること、安全性を担保するには、各個人の状況に応じた各個人の目標設定が必要であることを ACCORD 試験は物語っているように思われます。

糖尿病治療薬市場の国際比較

いろんな糖尿病治療薬がありますが、日本での使われ方は欧米に比べてどうなのでしょうか? 実は、なかなかそういったデータを見つけることはできません。図は、最近手に入った資料から作成したもので、インスリンを含めた糖尿病薬の市



場を日本、米国、欧州で比較したものです。あく まで市場(金額)比較であり、各々の薬剤の薬価 や医療制度が異なることも念頭に入れて見なくて はいけませんが、この図からわかることは、欧州、 米国に比べて日本では、① a GIの使われ方が異 様に多い、② SU 薬が依然多く、ビグアナイド薬 が低い、③インスリンの割合が低い、ことがわか ります。これは、普段私が感じていることとほぼ 一致します。一方、米国の特徴は、チアゾリジン 薬の頻度が高いことですが、この数字は「ロシグ リタゾン論争」(いずれ触れます) 前の数字です ので、現在はもう少し下がっているのかもしれませ ん。また米国の「その他」の多くはインクレチン 関連製剤 (GLP-1類似薬のエクセナチドや DPP4 阻害薬のシタグリプチン)であり、その売れ行き の好調さが伺われます。

ビグアナイド薬について

ビグアナイド薬はとても古い薬剤です。その古 さ故に、とても安価な薬剤です。ビグアナイド薬 であるフェンホルミンが最初に登場したのは1957 年だそうですが、その20年後の77年には乳酸ア シドーシスのため米国でその販売が中止されまし た。学生時代の私もビグアナイド薬といえば、「使っ てはいけない恐い薬」とさえ覚えていればよく、 医師になったあとも長年使用したことはありません でした。しかし、97年(平成9年)に米国でビグ アナイド薬であるメトホルミンが承認されてからは、 その評価がうなぎのぼりに上昇しました。メトホル ミン(メルビンなど)あるいはブホルミン(ジベトス B) はフェンホルミンのように容易に乳酸アシドー シスを引き起こすことはありません。しかも、ビグ アナイド薬の血糖降下作用は、インスリン分泌刺 激を介したものではなくインスリン抵抗性改善作 用であるらしいことが、その後の大ヒットの理由 の一つにあげられます。当初は恐る恐る使用して いた私もその効果と安全性に確信を深め、今で は経口糖尿病薬の使用率の50%に迫る勢いです。 ビグアナイド薬の血糖降下作用の詳細が全て明か になったわけではありませんが、①肝臓の糖新生

を抑える(肝臓のインスリン抵抗性改善)、②骨格筋や脂肪組織など末梢組織のインスリン抵抗性改善、③消化管からの糖吸収抑制効果をもつことなどが指摘されています。近年の成績では、メトホルミンが肝臓(あるいは骨格筋)のAMPキナーゼ(糖代謝・脂肪酸代謝を調節する酵素)を促進することが明らかにされており、体重が増加しないことも臨床的には大きなメリットです。脂肪酸代謝への効果を介して、脂肪肝の改善効果を示すこともメトホルミンの利点としてあげられます。わが国ではメトホルミンの使用量は750mgまでですが、欧米では2,500~3,000mgです。わが国でもメトホルミンの高用量の治験が進行中だと聞きます。

繰り返しますが、私はメトホルミンを愛用しています。その理由は、①極めて安価である、②安全性が高い、③効果もそれなりある、④β細胞に優しい、からです。メトホルミンは肝臓の糖新生を抑制する関係で、乳酸がたまりやすくなりますので、乳酸アシドーシスを起こしやすい腎機能低下者(軽度障害者も含め禁忌になっている)、高齢者(禁忌になっているが年齢は明記されていない、米国では80歳を参考にあげている)、肝障害者(具体的数値はないが、ALTが基準の2.5倍以上程度が目安か)への投与は控えた方が安全でしょう。造影検査時には、あらかじめメトホルミンの投与を中止することになっています。特に腎機能低下者では気をつけましょう。私自身はメトホルミンによる乳酸アシドーシスの経験はまだありません(※注)。

注: 平成22年、メトホルミンであるメトグルコ 250mg 錠が新薬扱いで発売され、最高9錠まで使用できるようになりました。メトグルコ は軽度の腎機能障害、軽度~中等度の肝機能障害、高齢では慎重投与、また中等度以上の腎機能障害(血清クレアチニン値:男性≥1.3mg/dl、女性≥1.2mg/dl)、透析患者(腹膜透析含む)、重度の肝機能障害(ASTまたは ALT ≥基準値上限の2.5倍)、過度のアルコール摂取者、脱水症、脱水状態が懸念される下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者で禁忌になりました。メトグルコの登場により乳酸アシドーシスの件数が増えているようですが、その多くが禁忌症例への投与によるようです。