

No. 13

経口糖尿病薬の使い方⑥

福井県糖尿病対策推進会議 副会長 笈田 耕 治

メトホルミンは糖尿病の発症を防ぐか

2001年と少し古い話ですが、糖尿病予防試験「DPP」(Diabetes Prevention Program)という有名な研究があります。DPP試験は、約3,200人の耐糖能異常(IGT)者を対象に、①標準的な生活指導+プラセボ(対照群)、②標準的な生活指導+メトホルミン(1700mg/日)、③強力な生活指導の3種類の介入を行い、糖尿病の発症遅延効果を比較した無作為化試験です。この試験では、対照群と比べメトホルミン群では3年間で3割、強力な生活指導群では6割、糖尿病の発症を抑制できました。実際には、発症を「抑制」というよりは発症を「遅延」させたというべきでしょう。メトホルミン(メルビン、メデットなど)の効果は予防薬としては立派な成績と言えます。特に肥満のある30~40代に効果がありました。

この試験では糖尿病の発症を、血糖値(空腹時および経口糖負荷試験=OGTTの2時間値)で判断しており、血糖降下薬であるメトホルミンで示された糖尿病予防効果は多少割り引いて考えるべきとの意見もありました。そこで研究グループは、「DPP」試験で対照群またはメトホルミン群に割り付けられた2,155人のうち、試験終了時に糖尿病を発症していなかった1,609人に協力を要請。プラセボまたはメトホルミンを1~2週間断薬した後、OGTTを2回受けてもらい、断薬による耐糖能への影響に差が現れるかを調べました。最終的な試験協力者は1,274人(対照群606人、メトホルミン群668人)でした。その結果、1,190人は断薬後の検査でも糖尿病とは診断されませんでした。断薬期

間に糖尿病と診断された人の比率はメトホルミン群で多い傾向がありました(1.49倍)が統計学的有意差はありませんでした。断薬期間も含めたメトホルミン群の糖尿病発症者比率は、依然として対照群より25%低いものでした。これを試験終了時(31%低下)と比べると、メトホルミンの効果の26%(1/4)は同薬の一時的な血糖降下作用によるものですが、残りの3/4は真の糖尿病発症予防効果とみなせることがわかりました。

ごく最近、2型糖尿病のリスクがある人に対するメトホルミン治療が体重、血清脂質、インスリン抵抗性を改善し、糖尿病の発症を減らすことを示すメタ解析結果が、米スタンフォード大学などのグループにより発表されました。同グループは、1966~2006年のデータベースから2型糖尿病リスク例の代謝パラメータと糖尿病発症に対するメトホルミンの影響を評価したランダム化比較試験(RCT)を検索しました。計4,570例を含む31件のRCTを総合した結果、プラセボまたは無治療群と比べてメトホルミン群ではBMIが5.3%、空腹時血糖値が4.5%、空腹時インスリン値が14.4%、インスリン抵抗性が22.6%低下し、2型糖尿病の発症が40%減少していることが明らかになりました。

このように、メトホルミンには優れた糖尿病発症阻止効果があるようです。糖尿病発症ハイリスク群に対して、生活習慣の改善を促すのが正道とは思いますが、安価なメトホルミンを投与してその発症を遅らせるという道もあるのかもしれませんが、ただこうした特定の薬剤を用いた大規模な糖尿病発症予防試験が日本で実現する可能性はあまりないように思います。こうし

た成績や経済性を踏まえて、欧米ではメトホルミンが糖尿病治療の第一選択薬になっているのだと思います。

その他の経口糖尿病薬では、アカルボース(グルコバイ)にも STOP-NIDDM (the Study to Prevent Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus) という研究により糖尿病発症阻止効果が認められています。STOP-NIDDM は、欧州と北米で実施されたプラセボ対照無作為割付比較試験で平均3年間の治療が行われました。この試験によると、アカルボースは境界型から2型糖尿病に進むリスクを36%有意に抑制し、また境界型から正常への回復率にも著しい増加が見られました。さらに、アカルボースは脳・心血管系疾患(CVD)の発症リスクを49%、心筋梗塞の発症リスクを91%有意に抑制したという結果(CVDの一次予防効果)が得られています。

DPP 研究ではメトホルミンの効果よりも「強力な生活指導」の強い効果の方が注目されました。「強力な生活指導」とは、5%~7%の減

量と1日30分のウォーキングをするというもので、最初の6ヵ月は毎週のマン・ツー・マン栄養指導と低脂肪の料理実習、はては健康的な食材の買物指導までと、まさに至れり尽くせりの待遇でした。その後は月1回のコンタクトを続け、全米27ヵ所のセンターでは隔月にモチベーションを高めるコンテストまで行いました。当然、「強力な生活指導」には莫大な費用が投入されたと聞きます(研究総額は210億円)。今年度からスタートした特定健診、特定保健指導はその廉価版と言えるかもしれません。現在わが国で進められている J-DOIT1 という研究(2型糖尿病発症予防のための介入試験)では、糖尿病発症のハイリスク群(空腹時血糖100mg/dL以上)3,500名に対し、インターネットや電話などを利用した非対面型個別指導群(予防支援群)と具体的な到達目標を設定するだけであとは自立してもらう自立群に分けて、糖尿病の発症頻度を比較することになっています。