

## No. 14

## 経口糖尿病薬の使い方⑦

福井県糖尿病対策推進会議 副会長 笈田 耕 治

## メトホルミンと心不全

心不全患者はメトホルミンによる乳酸アシドーシスのリスクが増加することがあるという懸念から、心不全では使用禁忌となっています。しかし、この見解を支持するエビデンスはほとんどありません。むしろ、メトホルミンは心不全における罹患率および死亡率を低下させる可能性があるようですし (Diabetes Care 28:2345, 2005)、メトホルミンが肥満2型糖尿病患者に対して、心筋梗塞発症のリスクを低減することも報告されています (UKPDS34 という英国の大規模臨床試験)。

浅学のあまりに最近知ったことですが、ビグアナイド薬の開発の経緯は次のような事情によるものとのことです。「中世の昔から、ライラック(リラの花)には、口渇や多尿などの糖尿病の諸症状を緩和する作用があることが知られていました。その薬効を担うものがグアニジンという物質であることが随分後に判りましたが、グアニジンは毒性が強く、そのままの形で治療に使うことは出来ませんでした。1950年代に入ると、グアニジン環を2つ結合させた化合物(そのため、ビグアナイドと呼ばれます)が米国で合成されて、糖尿病の治療に汎用されるようになりました」

## メトホルミンは妊婦にも使える??

妊婦さんの血糖コントロールはインスリンによる厳格なコントロールが必須です。インスリンは胎盤を通過しないので、胎児が低血糖に晒されることがないのに対し、SU薬は胎盤を通過しますので胎児にとっては危険な薬剤です。一方、糖尿病薬に係わらず多くの新薬は妊婦に対する治験をしていませんので、妊婦への投薬は禁忌になっています。妊婦に使える糖尿病薬はインスリンだけが私たちの常識です。ところが、この原稿を書いている時に

「Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2003 - 15」という論文がニュージーランドのグループより発表されたという情報が入りました。残念ながら、オリジナルはまだ入手できていないのですが、概要によると、妊娠20~33週の妊娠糖尿病の女性751例を、メトホルミン(必要であればインスリンを追加)とインスリンのいずれかを用いたランダム化比較試験を実施した結果、インスリン単独治療に比べて周産期合併症の増加とは認められず、次の妊娠でも8割近くの人がメトホルミンの使用を望んだというものです。確かに経口薬でコントロールできればそちらを希望するでしょうし、メトホルミン単独では低血糖を起こす心配はないかもしれません。ただわが国では、動物実験で催奇形作用が報告されており、また妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすいという理由で妊婦へのメトホルミン投与は禁忌になっています。あくまで論文上のお話ということです。

## チアゾリジン薬

これまでに市場に出回ったチアゾリジン薬にはノスカール(トログリタゾン)、アクトス(ピオグリタゾン)、アバンディア(ロシグリタゾン、日本未発売)があります。ご存知のように劇症肝炎を起こしうることからトログリタゾンは早々に撤退を余儀なくされました。また以前にも触れましたが、ロシグリタゾンは昨年にも勃発した「ロシグリタゾン騒動」によりその売り上げが急減しましたので、ピオグリタゾンが唯一ほぼ無傷で売り上げを伸ばしている状態です。ピオグリタゾンを用いた大規模臨床成績では、PROACTIVE、CHICAGOそして最近発表されたPERISCOPEといずれも良好な結果が得られています。

## 「ロシグリタゾン騒動」とは

ロシグリタゾン騒動についてはネットで検索すればたくさん関連記事が出てきますのでその概要だけ説明します。事の発端は、2007年5月21日にNEJM誌のオンライン版に掲載された1つのメタアナリシスの論文でした。米国クリーブランド・クリニックのNissen氏らが、ロシグリタゾンに関する42件の試験を解析した結果、ロシグリタゾン群では対照群と比較して、心筋梗塞のオッズ比が1.43(p=0.03)、心血管死亡のオッズ比が1.64(p=0.06)というデータが示されました。心筋梗塞のリスクが43%上昇し、心血管死亡のリスクも64%上昇することが認められたという結果に対し、Nissen氏は「早急に大規模無作為化試験で確認する必要がある」とし、「2型糖尿病に対するロシグリタゾン投与は、心血管系への重篤な有害作用を伴う可能性があることを考慮すべき」と警告しました。販売元のグラクソ・スミスクライン社はこの報告を受けて、「NEJM誌の報告はメタアナリシスに基づくものであって、有害事象を明確に結論付けるためには、あまり正確な方法ではない」と強く反論。そして、「現在進行しているRECORD試験(ロシグリタゾンの心血管に対するアウトカムを評価するためにデザインされた大規模長期臨床試験)では、試験を中断しなければならないような安全性リスクを示すデータは得られていない」と主張しました。米国食品医薬品局(FDA)が、中立的な立場ながらもリスクを否定していないコメントを出す一方、米国の医薬品監視市民団体パブリック・シティズンは、FDAは5年前にすでにこのことを知っていたが、対策がとられず被害が拡大したことを証拠とともに示し、FDAに対しアバンディアと類薬アクトスに対するすみやか

な対応を求めました。CBS放送/AP通信はこのことを「FDAはアバンディアの危険を2002年に知っていたのか?」と大きく報道しました。

その後に発表されたRECORD試験の中間解析でもこの問題の解決には至りませんでした。NEJM誌のオンライン版に発表されたその論文によれば、ロシグリタゾン群の心血管イベントによる入院または死亡のハザード比は1.08で、有意差は見られませんでした。2次エンドポイントに設定された、心筋梗塞、心血管死亡または全死因死亡、心血管死と心筋梗塞および脳卒中を合わせた複合エンドポイントのいずれについても、統計学的に有意な差は認められませんでした。一方、うっ血性心不全はロシグリタゾン群で有意に多いという結果が示され(ハザード比2.24)、未確定症例も入れるとハザード比は2.15となりました。その後、グラクソ・スミスクライン社は新たなデータとして、ロシグリタゾンの心血管に対する安全性を示す大規模試験のデータが新たに公表されたと発表。約3万3000人の患者を追跡したコホートスタディであり、その結果は、ロシグリタゾン群と対照群で、心血管イベントの発生率に有意差が見られなかった(ハザード比0.93)というものでした。このデータは、5月30日にPharmacoepidemiology and Drug Safety誌のオンライン版に掲載されました。しかし事態は沈静化せず、株主集団訴訟などが起きています。

ロシグリタゾンでは、心血管イベントが少なくとも減少することはないのに対し、ピオグリタゾン(アクトス)では次々と良好な結果が出ています。同じチアゾリジン薬なのにこの違いはどうしてでしょうか?