血糖コントロール不良インスリン使用糖尿病患者 におけるメトホルミン併用効果

森川正子*†¹, 樋口由治†¹, 大山良治†¹, 寺澤孝明†¹,

阿部和史†², 平島由香†³, 辻野元祥†⁴, 西田賢司†⁴

東京薬科大学薬学部総合医療薬学講座薬物治療学分野†¹, 東京都立神経病院薬剤科†²

東京都立駒込病院薬剤科†³, 東京都立府中病院内科†⁴

Effectiveness of Metformin on Poorly Controlled Insulin-Treated Diabetes Mellitus

Masako Morikawa*†¹, Yoshiharu Higuti†¹, Yoshiharu Ohyama†¹, Takaaki Terasawa†¹,

Kazufumi Abe†², Yuka Hirashima†³, Motohiro Tsujino†⁴ and Kenji Nishida†⁴

Department of Pharmacotherapy, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Science†¹

Department of Pharmacy, Tokyo Metropolitan Shinkei Hospital†²

Department of Pharmacy, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital†³

Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Futyu Hospital†⁴

[Received September 13, 2002]
[Accepted February 24, 2003]

A new way of administrating metformin has been reviewed for the treatment of diabetic patients suffering from obesity and insulin resistance.

We studied the effectiveness of the combined administration of metformin and insulin in diabetic patients who were severely or slightly obese. These patients were selected from a group of inpatients and outpatients at Tokyo Metropolitan Futyu Hospital during the period from April 1999 to January 2001. We included 37 patients who were obese and who possibly demonstrated insulin resistance, and who also had problems controlling their blood glucose level despite insulin treatment. Patients were excluded if they were diagnosed to have either a hepatic or renal dysfunction or either cardiovascular or any circulatory disorders since they are risk factors for lactic acidosis after the administration of metformin.

After evaluation of the results of the combined administration of metformin and insulin, and also controlling the blood glucose level, and by varying the dosages of insulin, an improvement in the control of the blood glucose level was observed in 30 patients, and a reduction in the dosage of insulin was observed in 11 patients. No side effects which required a discontinuation of medications were discovered during the study period.

The previously reported administration ranged from 850–2,500mg/day in the U.S. and Europe. In addition to the combination use of 500mg–750mg/day of metformin with insulin was also found to be effective. Based on these results, we believe that further clinical studies with a larger number of patients are called for to evaluate the optimal administration dosage of metformin.

†¹ 東京都八王子市堀之内1432-1 ; 1432-1, Horinouchi, Hachioji-shi, Tokyo, 192-0392 Japan

†² 東京都府中市武蔵台2-6-1 ; 2-6-1, Musashidai, Futyu-shi, Tokyo, 183-0042 Japan

†³ 東京都文京区駒込3-18-22 ; 3-18-22, Komagome, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8677 Japan

†⁴ 東京都府中市武蔵台2-9-2 ; 2-9-2, Musashidai, Futyu-shi, Tokyo, 183-0042 Japan

Keywords — insulin, metformin, HbA_{1c}, diabetes mellitus

緒 言

肥満でインスリン抵抗性(IR)を示す糖尿病患者は、わが国においても年々増加傾向にあり、これらに対する適切な薬物選択の検討が急務となってきた。

インスリンと経口血糖降下薬であるスルホンウレア系薬(SU薬; グリベンクラミド, グリクラジド), α -グルコシダーゼ阻害薬(アカルボース, ボグリボース)の併用療法の有用性については、これまでに多くの報告がなされ、わが国においても臨床応用がなされている。

インスリンとメトホルミン(Met)の併用療法に関しては、L. S. Herman²⁾, L. Aviles-Santa ら³⁾, Yki-Jarvinen H. ら⁴⁾, J. Buse⁵⁾などがインスリン単独投与よりも有用であることを報告し、それに基づいた臨床療法が諸外国では実際に行われている。

しかしわが国においては、インスリンと Met の併用について十分な検討はなされていないのが現状である。

著者らはこれまで、肥満・IR 傾向を示す2型糖尿病患者における Met 療法の有効性を検討するために、Met 単独投与と各種経口血糖降下薬の併用効果について検討し、肥満・IR 傾向の糖尿病患者において Met の有用性を報告してきた¹⁾。1型糖尿病以外の糖尿病患者でも必要に応じてインスリン投与が行われるが、インスリンを投与したにもかかわらず血糖コントロールが不良な患者の中には Met 適応が考えられる肥満もしくは肥満傾向の患者が認められる。そこで本論文では、それら患者においてインスリンと Met 併用療法の有効性について検討を行った。

対象・方法

対象患者は、1999年4月1日から2001年1月31日の間に東京都立府中病院内科に入院もしくは通院中の1型糖尿病以外でインスリン使用中の糖尿病患者の中から Met 適応が考えられる患者(肥満傾向があり、肝・腎機能障害や血漿減少を伴う循環器不全のない患者)を選んだ。年齢的な制限は特に加えなかった¹⁾。対象患者は個々に、主治医・医療スタッフが食事・運動療法の説明と服薬説明を継続的に行った。食事・運動療法は Met 併用前後での変更はしなかった。検討患者のコンプライアンスの確認は来院時に行った。

インスリンと Met の併用効果は、血糖コントロールとインスリン必要量に関し検討した。血圧や生化学検査値の検査とともに、血糖コントロールの指標に、HbA_{1c} 値、空腹時血漿グルコース値(FPG)、随時血漿グルコー

ス値(DPG)を、肥満・IR 指標には、体格指数(Body mass index, BMI, 日本肥満学会の基準に準拠し BMI25以上を肥満, BMI22以上25未満を肥満傾向とした)をそれぞれプロスペクティブに調査した。Met による副作用が疑われた場合には、ただちに投与を中止することとした。

統計解析には、Stat view Ver 5.0と SPSS Ver 11.0J を用いた。比較項目の正規性の検定には Shapiro-wilk 検定を、患者背景の比較には対応のない t 検定と Mann-Whitney の U 検定を、群内比較には対応のある t 検定、Wilcoxon 符号付順位検定および反復測定分散分析を、群間比較には Bonferroni/Dunn 検定を用いた。数値は平均値±標準偏差で示した。

結 果

1. 患者背景

検討患者の患者背景を Table 1 に示した。検討患者は、インスリン投与(継続6カ月以上使用)にもかかわらず、血糖コントロールが不良で、かつ、Met 投与に対する危険因子(肝・腎機能障害、血漿減少を伴う循環器不全)を持たない37名: 男性20名、女性17名である。ほとんどが2型糖尿病であったが、ステロイド性糖尿病も3名含んでいた。併用開始前のインスリン使用量は、使用剤形、朝昼夕投与量の相違はあるものの、平均 26.7 ± 12.2 単位/日(最小6, 最大54)であった。併用開始前の BMI は $25.0 \pm 3.0 \text{ kg/m}^2$ で、肥満傾向にあり、血糖コントロール不良であった(HbA_{1c} 値 $9.1 \pm 1.5\%$ および FPG 値 $210 \pm 91 \text{ mg/dL}$)。糖尿病性合併症としては、24名が網膜症、9名が第2期腎症(早期腎症期)、7名が神経障害を有していた。Met の投与量は、21名が500mg/日、16名が750mg/日であった。

2. インスリンと Met の併用による HbA_{1c} 値, FPG 値の変化

血糖コントロールの改善は、HbA_{1c} 値および FPG 値が観察期間中に継続的な改善を示すかどうかで検討した。Met 併用を開始することによって、HbA_{1c} 値は3カ月後 $8.2 \pm 1.3\%$ 、6カ月後 $7.9 \pm 1.0\%$ 、9カ月後 $7.8 \pm 1.1\%$ と有意な減少を示した。また FPG 値も同様の減少傾向を示した。それぞれの患者の検討では30名の患者は継続的な改善を示したが(以下、改善群と略す)、5名の患者は HbA_{1c} 値と FPG 値は継続的な変化を示さず、2名は顕著ではないものの悪化傾向を示した(以下、不変・悪化群と略す)。

改善群と不変・悪化群の HbA_{1c} 値および FPG 値の変

Table 1. インスリンとメトホルミン併用患者の患者背景

分布	
患者数 (人)	37
年齢 (歳)	60.7±11.2
性: 男/女	20・17
臨床検査	
体重 (kg)	64.5±11.1
BMI (kg/m ²)	25.0±3.0
収縮期血圧 (mmHg)	137.9±16.5
拡張期血圧 (mmHg)	78.2±14.7
生化学的検査	
HbA _{1c} (%)	9.1±1.5
FPG (mg/dL)	210±91
SCr (mg/dL)	0.8±0.3
BUN (mg/dL)	16.0±4.0
AST (IU/L)	20.5±6.6
ALT (IU/L)	23.5±13.4
γ-GTP (IU/L)	42.1±26.8
T-Cho (mg/dL)	204±32
TG (mg/dL)	169±171
HDL (mg/dL)	60±18
LDL (mg/dL)	110±30
糖尿病性合併症	
網膜症 (%)	65
腎症 (%)	24
神経障害 (%)	19
高血圧 (%)	40
高脂血症 (%)	40
インスリン投与量 (単位/day) (最小～最大)	26.7±12.2 (6～54)
Met1日投与量 (mg/day)	
250	0
500	21
750	16

化を Table 2 に示した。併用前の HbA_{1c} 値, FPG 値および総コレステロール値を改善群と不変・悪化群で比較したところ, 不変・悪化群のほうがいずれも低い傾向にあった (HbA_{1c} 値: $p=0.158$, FPG 値: $p=0.120$, 総コレステロール値: $p=0.076$)。Table 2 に示すように, 改善群の HbA_{1c} 値は, Met の投与開始後有意な減少を, FPG 値は減少傾向を示した。

併用開始前のインスリン投与量は, 改善群 28.6 ± 11.2 単位/日 (最少 6～最大 54), 不変・悪化群 21.8 ± 5.1 単位/日 (最少 14～最大 28) であったが, Met 併用によって, 改善群の患者のうち 11 名の患者で平均 6.2 ± 3.7 単位/日 (2～12 単位/日) のインスリンの減量が可能となった。

3. インスリンと Met の併用投与による体重, 血中脂質, 血圧の変化

インスリンと Met の併用による体重, 総コレステロール値, 血圧の変化を Table 3 に示した。Met 併用による血糖コントロール改善群では, 有意な体重変化は認められなかったが, 不変・悪化群では体重の増加傾向が認められた。

血圧, 総コレステロール, HDL-コレステロール, LDL-コレステロール, 中性脂肪値は, Met 併用によっても有意な変化を示さなかった。

4. メトホルミンによる副作用

Met の副作用には, 下痢, 悪心・嘔吐, 腹部不快感などの消化器症状の発症が報告されているが, 今回の検討は Met 投与中止に至るような副作用症状の発現は認められなかった。

考 察

著者らは, これまでに肥満で IR を示す 2 型糖尿病患者において Met の単独使用および各種経口糖尿病治療薬との併用について検討を行い, 肝・腎機能障害, 血流量低下をきたす心血管系疾患などを持たない患者についての Met の有効性を報告し, 添付文書改訂のための検討を提言している¹⁾。

2 型糖尿病の基本的治療は, 食事療法と運動療法による血糖調節改善であり, これを行ってもなお血糖コントロール不良な場合に, 経口糖尿病治療薬の投与が開始される。しかし, インスリンが高度に枯渇し, 経口糖尿病治療薬を服用しても長期間にわたり高血糖が持続する患者や SU 2 次無効患者にはインスリンの導入が行われる⁶⁾。DCCT⁷⁾, Kumamoto Study⁸⁾ など大規模臨床試験は, これらの患者にインスリンを導入することによって, 糖尿病性細小血管合併症の発症が抑制されると報告している。

一般に, IR が認められる患者では相当量のインスリンを必要とするが, 高用量のインスリン投与は, 体重増加, 血圧亢進, 脂質代謝異常などを引き起こすばかりではなく, IR の増悪をも誘発する。また, このうち体重増加は, IR の原因となる TNF- α や PPAR- γ などのサイトカインや中性脂肪の放出を引き起こし, 血糖コントロールの悪化をもたらすということも報告されている⁶⁾。

A. Fritsche らは, 肥満傾向を示すインスリン使用中の 2 型糖尿病患者 13 名 (BMI 39.3 ± 3.9 kg/m²) に Met を 10 週間併用投与することにより, HbA_{1c} 値, FPG 値, 総コレステロール値, インスリン使用量が減少することを明ら

Table 2. インスリンとメトホルミン併用患者の HbA_{1c} および FPG の変化

	改善群 (n=30)	不変・悪化群 (n=7)
HbA _{1c} (%)		
投与前	9.2 ± 1.5	8.3 ± 1.2
3 カ月後	8.0 ± 1.2*	8.7 ± 1.1
6 カ月後	7.8 ± 1.0*	8.1 ± 1.0
9 カ月後	7.8 ± 1.2*	7.6 ± 0.8
FPG (mg/dL)		
投与前	221 ± 95	161 ± 55
3 カ月後	184 ± 79	170 ± 62
6 カ月後	182 ± 71	167 ± 89
9 カ月後	177 ± 68	152 ± 64

*各群投与前(併用前)値 vs. 投与後値 : p<0.05

Table 3. インスリンとメトホルミン併用患者の体重, 血圧および血中脂質の変化

	改善群 (n=30)	不変・悪化群 (n=7)
体重 (kg)		
投与前	64.1 ± 11.1	65.9 ± 11.4
3 カ月後	62.5 ± 8.9	68.6 ± 12.6
6 カ月後	62.3 ± 9.0	69.0 ± 12.4
9 カ月後	63.0 ± 9.1	68.7 ± 11.5
総コレステロール (mg/dL)		
投与前	209 ± 33	195 ± 18
3 カ月後	205 ± 45	192 ± 23
6 カ月後	207 ± 45	208 ± 34
9 カ月後	207 ± 32	195 ± 62
収縮期血圧 (mm/Hg)		
投与前	138 ± 16	138 ± 19
3 カ月後	137 ± 14	140 ± 23
6 カ月後	136 ± 18	138 ± 11
9 カ月後	140 ± 25	136 ± 10
拡張期血圧 (mm/Hg)		
投与前	79 ± 14	76 ± 16
3 カ月後	78 ± 10	76 ± 12
6 カ月後	75 ± 10	75 ± 11
9 カ月後	75 ± 12	74 ± 14

かにし, Met 併用療法の有用を報告している⁹⁾.

L. Aviles-Santa らも, インスリンと Met (投与開始から 2 週間は 500mg/日, 2~7 週間は 1,500mg/日, 8~24 週間は 2,500mg/日)の併用により, 体重増加を起こさずに, インスリン投与量を減少させ, 血糖コントロールを改善することが出来たことを報告している³⁾.

H. Yki-Jarvinen, L. Ryysy らは, SU 薬投与で血糖コ

ントロール不良な 2 型糖尿病患者 96 名 (年齢 58 ± 1 歳, BMI 29 ± 1 kg/m²) に, 1 年間 インスリンとグリベンクラミド (10.5mg), または インスリンと Met (2,000mg) の併用投与を行い, インスリンと Met の併用で体重変化なく (インスリンとグリベンクラミドの併用は増加傾向), 著明に HbA_{1c} 値を減少させることが出来たと報告している⁴⁾. 欧米ではこれらの報告に基づいて, 患者の状態

にあわせてインスリンと Met の併用が臨床応用されるようになっている。

しかしわが国においては、インスリンと Met の併用療法についての報告はない。そこで今回、インスリンを使用しても血糖コントロールが不良な糖尿病患者(1型以外)を対照に、インスリンと Met 併用療法の可能性について検討を行った。

その結果、わが国における Met 投与量500~750mg/日(欧米850~2,500mg/日)で、欧米と同様にインスリンとの併用療法の有用性(血糖コントロール改善, 体重増加抑制)が確認された。また改善群と不変・悪化群の比較により両群の差は、Met 併用前の HbA_{1c} 値および FPG 値によると考えられ、血糖コントロールが不良な患者(HbA_{1c} 値および FPG 値が高値)において著明な改善効果が得られることが示された。一方、糖尿病型(2型, ステロイド糖尿)や年齢などによる効果発現の差は認められなかった。

血糖コントロールが改善した群(改善群)でインスリン投与量の減量を試みたところ、11名(37%)の患者がインスリンの減量可能となった。Met の腓外作用によって、インスリンの有効活用, 血糖コントロールの改善, IR の軽減, 肥満の防止が図られたものと考えている。

L. Aviles-Santa らは、インスリン投与中の2型糖尿病患者に対する Met 併用により、総コレステロールや LDL-コレステロールの低下が期待されることを報告しているが³⁾、今回の検討では、総コレステロール、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、中性脂肪は有意な変化を示さなかった。これは、Met 投与量の差による可能性があり、さらなる検討が必要である。

Met の副作用には、味覚異常(金属味)、過敏症(発疹)、血液系異常(VB₁₂ 濃度の低下、貧血)、肝機能異常、下痢、悪心・嘔吐、腹部不快感など消化器症状¹⁰⁾と乳酸アシドーシス(LA)発現がある。今回対象とした患者の中には高齢者も含まれたが、LA の初期症状(下痢、嘔吐など)は認められず、投与中止にいたる症例はなかった。このことから、Met 投与に際しては、腎機能・肝機能低下、血流低下を伴う心血管疾患などが否定されれば、副作用発現なしに Met を有効応用出来るものと考ええる。

以上、1型糖尿病以外で肥満傾向を示すインスリン使用糖尿病患者において、患者を選択することによって、

インスリンと Met の併用投与によって血糖コントロールの改善、インスリン投与量の減少が期待できることを示した。もし Met の併用によってインスリンの投与量の減量が可能となれば、インスリン投与に伴う肥満傾向を抑制出来るだけでなく、インスリン投与回数の減少に伴う QOL の改善や医療費負担の軽減の点からも臨床上有用である。

引用文献

- 1) 森川正子, 三浦龍生, 樋口由治, 大山良治, 阿部和史, 平島由香. 辻野元祥, 肥満・インスリン抵抗性を示す2型糖尿病患者におけるメトホルミン使用に関する研究, 医療薬学, **28**, 74-79(2002).
- 2) L. S. Herman, Combination therapy with insulin and metoformin, *Endocrine Prac.*, **4**, 404-412(1998).
- 3) L. Aviles-Santa, J. Sinding, P. Raskin, Effects of Metformin in Patients with Poorly Controlled, Insulin-Treated Type 2 Diabetes Mellitus, *Ann. Intern Med.*, **131**, 182-188(1999).
- 4) H. Yki-Jarvinen, L. Ryysy, K. Nikkila, T. Tulokas, R. Yamano, M. Heikka, Comparison of Bedtime Insulin Regimens in Patients with Type 2 diabetes Mellitus, *Ann of Intern Med.*, **130**, 389-394(1999).
- 5) J. Buse, Combining insulin and oral agents, *Am. J. Med.*, **108**, 23S-32S(2000).
- 6) B.D. Mayer, A.L. Peters, An Overview of Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus, *Am. J. Med.*, **102**, 99-110(1997).
- 7) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus, *N. Engl. J. Med.*, **329**, 977-986(1993).
- 8) Y. Ohkubo, Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study, *Diabetes Research and Clinical Practice*, **28**, 103-117(1995).
- 9) A. Fritsche, R-M. Schmulling, Intensive insulin therapy with metformin in obese type 2 diabetic patients, *Acta diabetol.*, **37**, 13-18(2000).
- 10) D. Kirpichnikov, S.I. McFarlane, J.R. Sowers, Metformin: An update, *Ann. Intern Med.*, **137**, 25-33(2002).