



2 型糖尿病患者における メトホルミン処方用量と 患者プロフィールに関する検討

医療法人健清会 那珂記念クリニック

遅野井 健／斎藤三代子／国府田尚矢／道口佐多子／大淵健介／加藤 誠

Assessment of Relationship Between Metformin Dose and Patient Profile in Type 2 Diabetes Mellitus

Takeshi OSONOI / Miyoko SAITO / Naoya KODA / Satako DOUGUCHI / Kensuke OFUCHI / Makoto KATOH

Naka Kinen Clinic

● 抄録

背景：メトホルミンは欧米における2型糖尿病患者の第一選択薬であり、本邦でもその処方率は高い。しかしながら、メトホルミンの処方用量を調べた研究はほとんどない。そこで、本研究では当院の日常診療下における2型糖尿病患者のデータを後方視的にまとめ、特にメトホルミン処方用量と患者プロフィールとの関係を調査した。

方法：2008年1月～2019年12月までに当院を受診し、2型糖尿病と診断され、ビッグアナイド薬を処方された患者について、メトホルミンとブホルミンの処方数およびメトホルミン処方用量の年次推移、2019年のメトホルミン処方用量ならびに併用糖尿病治療薬と患者背景との関係を解析した。

結果：メトホルミン処方患者数は2008年の1,727例から年々増加し、2019年で2,323例となったが、ブホルミンの処方期間は2008年～2011年であり、その患者数はいずれも10例前後であった。メトホルミンの用量別処方率は2008年に90%以上が750 mg/日であったが、2011年から1500 mg/日と2250 mg/日の処方率が年々増加し、2019年では750 mg/日：43.5%、1500 mg/日：28.3%、2250 mg/日：10.1%、500 mg/日：8.8%の順であった。メトホルミンの用量と患者プロフィールとの関係において、HbA1c、Body mass index (BMI) および推算糸球体濾過量 (eGFR) の増加に伴い、その用量は増加し、年齢の増加に伴い、その用量は減少した。メトホルミン処方患者の各併用薬の患者背景において、その全患者平均値と比較すると、インスリン、DPP-4阻害薬、スルホニル尿素薬、グリニド薬およびチアゾリジン薬では高齢でBMI低値の患者へ、SGLT2阻害薬およびGLP-1受容体作動薬では年齢が比較的若く、BMI高値の患者へ処方する傾向がみられ、その中でもインスリン、スルホニル尿素薬、グリニド薬、GLP-1受容体作動薬およびSGLT2阻害薬はHbA1c高値の患者へ処方する傾向がみられた。一方、 α -グルコシダーゼ阻害薬の併用は患者全体の各パラメータの平均値と同程度の値を示した。

結論：当院における2型糖尿病患者へのメトホルミンは、1日3回投与を基本とした750、1500および2250 mg/日を主に処方したが、個々の患者背景を基に有効性と忍容性を考慮して用量および併用薬を使用した。このように、メトホルミン処方の最適化は薬剤の作用特性を踏まえた適正治療に重要と考えられた。

Key words：2型糖尿病、メトホルミン、用量、年齢、HbA1c、BMI、eGFR

緒 言

日本人の通院糖尿病患者数は、過去最多の328万9,000人に達したと厚生労働省の「2017年患者調査の概況」にて報告された¹⁾。白人と比較して、一般に日本人の2型糖尿病は、インスリン抵抗性の増加よりもインスリン分泌障害が特徴である。そこで、糖尿病治療薬の選択は、各薬剤の特性と副作用を考慮しながら、患者の年齢、糖尿病罹患期間、合併症の有無、低血糖リスク、サポートシステムなどの要因に依存する。メトホルミンは、欧米諸国における2型糖尿病の第一選択の治療選択薬²⁾であるが、日本での処方傾向を調査した研究³⁾によると、ジペプチジルペプチターゼ4阻害薬(DPP-4阻害薬)が最も好まれた第一選択経口糖尿病治療薬であり、メトホルミンがそれに続いている。特にこの傾向は糖尿病専門医よりも非専門医で顕著となっている。また、非専門医ではより低用量のメトホルミンを処方する傾向がある。

メトホルミンはインスリン分泌を介さず、肝糖新生抑制、骨格筋・脂肪組織における糖取り込み促進および小腸からの糖吸収抑制などにより血糖を低下させる働きを持つ。日本ではメトホルミンは1961年から使用され、糖尿病治療に対する多くのエビデンスと使用実績があり、また安価な薬剤であるので、その薬効とともに糖尿病患者の経済的負担を軽減するメリットがある。一方で、メトホルミンの副作用として、消化器症状と乳酸アシドーシスがよく知られており、特に乳酸アシドーシスは推算糸球体濾過量(eGFR) 30 mL/min/1.73 m²未満の重度腎機能障害患者や75歳以上の高齢者などで発症例が多く、「メトホルミンの適正使用に関するRecommendation」により注意喚起がなされている⁴⁾。

現在、メトホルミンは1日最大用量として2250 mgまで投与でき、用量依存的な血糖改善効果が認められている⁵⁾。ときに治療の強化は、患者にとって望ましくない可能性があり、それは副作用、費用、および併用薬の増加と関連している。しかしながら、メトホルミンにおいて、その処方用量と患者背景を調べた研究はほとんどない。当院ではメトホルミンの血糖低下作用と適度な体重減少作用を期待して、多くの患者に処方していることから、本研究

において、2019年のメトホルミンの用量や併用薬の使用に関する患者背景を後方視的に解析し、さらにその処方数および処方用量の年次推移を検討した。

対象と方法

1. 対象および調査期間

2008年1月～2019年12月までに当院を受診し、2型糖尿病と診断され、ビグアナイド薬を処方された患者を後ろ向きに解析した。対象患者は4,357人であった。また、2019年に当院を受診した2型糖尿病患者も併せて解析した。

なお、本研究実施に先立って、研究実施計画書は那珂記念クリニック臨床研究審査委員会で科学的、倫理的に審査され、承認された。また、本研究は「ヘルシンキ宣言」(世界医師会)および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省)を遵守して実施した。

2. 調査項目

2008年1月～2019年12月までのビグアナイド薬(ブホルミン、メトホルミン)の処方数およびメトホルミンの処方用量、2019年のメトホルミン処方患者における性別、年齢、HbA1c、body mass index (BMI)、推算糸球体濾過量(eGFR)、尿中アルブミン-クレアチニン比(UACR)、および他の糖尿病治療薬、ならびに2型糖尿病患者全体でのHbA1c、BMIおよび糖尿病治療薬。

3. 評価項目

2008年1月～2019年12月までのビグアナイド薬(ブホルミン、メトホルミン)の処方数およびメトホルミンの処方用量の年次推移を評価した。2019年において、HbA1c、body mass index (BMI)、年齢、推算糸球体濾過量(eGFR)の層別に対するそれぞれのメトホルミン処方用量との関係を検討した。メトホルミン処方用量別において、HbA1cまたはBMIと年齢またはeGFRの散布図を検討した。併用糖尿病治療薬別において、HbA1c、BMI、eGFR、年齢のレベルを検討した。2019年の2型糖尿病患者全体およびメトホルミンでのHbA1cとBMIの散布図、ならびに糖尿病治療薬の処方率を検討した。

4. 統計解析

各個人の調査項目をそれぞれ月次および年次で平

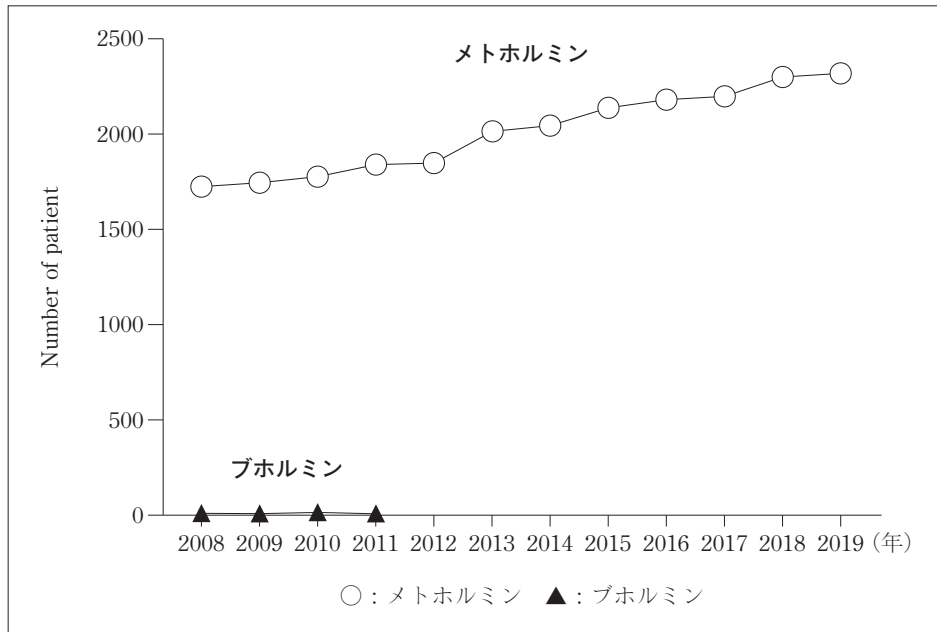


図1 ビグアナイド薬の処方患者数の年次推移

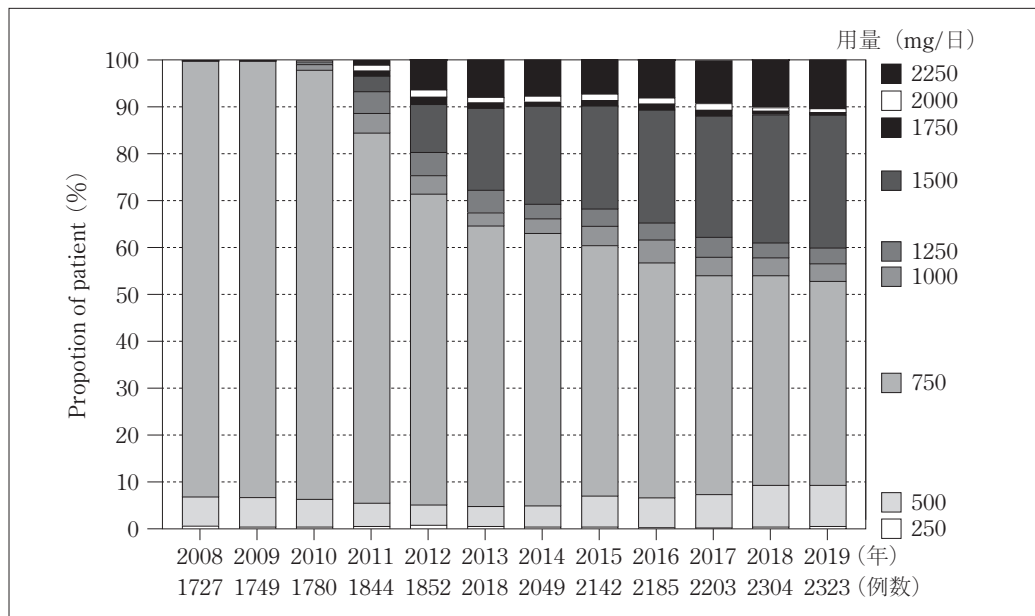


図2 メトホルミンの用量別処方率の年次推移

均値を算出して集計し、数値は平均値あるいは平均値 ± 標準偏差 (SD) で表示した。

結 果

1. 2型糖尿病患者におけるビグアナイド薬の処方患者数およびメトホルミンの用量別処方率の年次推移

2型糖尿病患者におけるメトホルミンおよびブホ

ルミンの2008年～2019年の処方患者数の年次推移を図1に示した。メトホルミン処方患者数は2008年の1,727例から年々増加し、2019年で2,323例となった。ブホルミンは2008年～2011年まで処方され、いずれの年も処方患者数は10例前後と少数であった。当院で使用されているビグアナイド薬のほとんどはメトホルミンであった。

2型糖尿病患者におけるメトホルミンの2008年

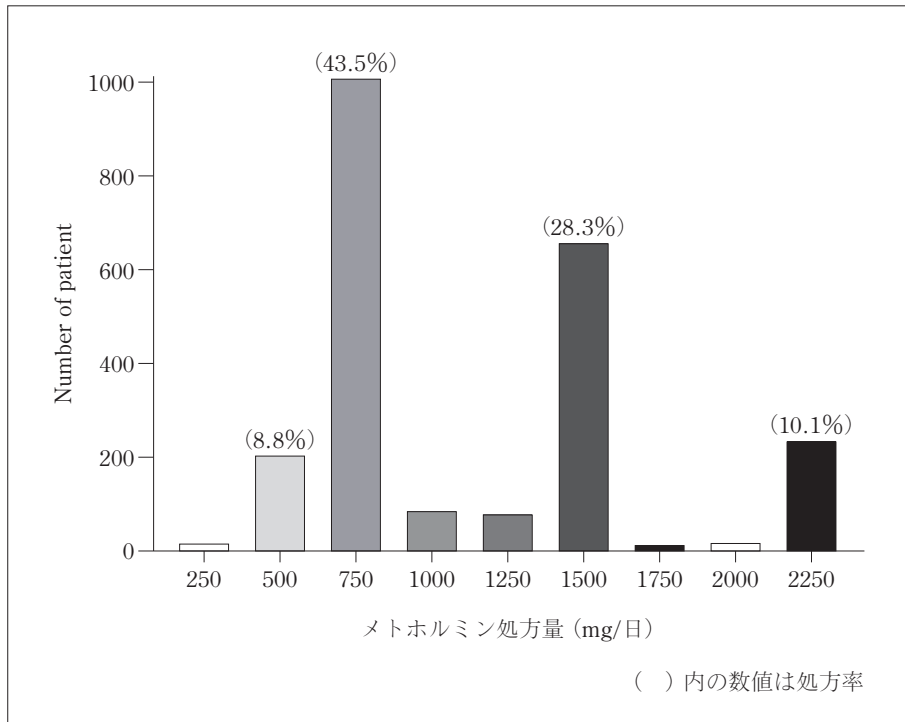


図3 2019年のメトホルミンの用量別処方患者数

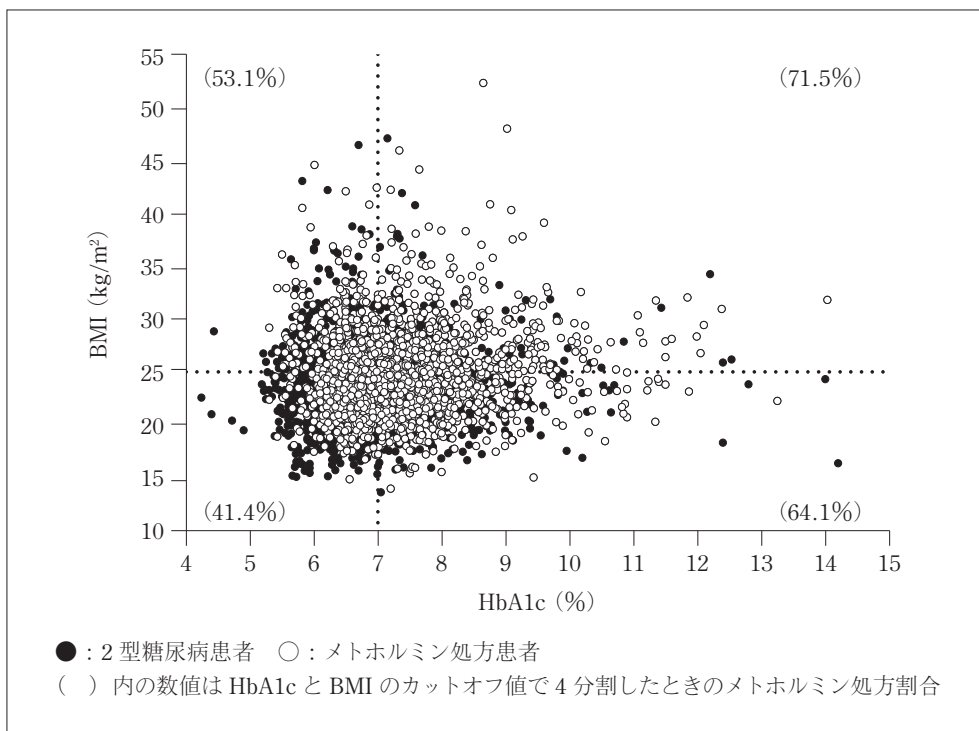


図4 2型糖尿病患者とメトホルミン処方患者のHbA1cとBMIの散布図

～2019年の用量別処方率の年次推移を図2に示した。メトホルミンの用量別処方率はどの年も750 mg/日が一番高く、2008年に92.9%であったが、2011年から年々減少し、1500 mg/日と2250 mg/日

が年々増加した。2019年のメトホルミンの用量別処方率は750 mg/日：43.5%、1500 mg/日：28.3%、2250 mg/日：10.1%、500 mg/日：8.8%の順となった(図3)。メトホルミンの処方用量は1日3

回 (250 mg, 500 mg, 750 mg × 3回) 投与が大部分を占めていた。

2. 2型糖尿病患者の糖尿病治療薬の処方率およびメトホルミン処方患者の散布図

2019年の2型糖尿病患者4,151例の糖尿病治療薬の処方率は、 α -グルコシダーゼ阻害薬：62.9%、メトホルミン：56.0%、DPP-4阻害薬：38.7%、インスリン：16.8%、GLP-1受容体作動薬：13.8%、SGLT2阻害薬：8.5%、グリニド薬：5.9%、チアゾリジン薬：4.3%、スルホニル尿素薬：1.1%であり、メトホルミンの処方率は2番目に多かった。

2019年の2型糖尿病患者およびメトホルミン処方患者のHbA1cとBMIの散布図を図4に示した。HbA1cのカットオフ値を7%、BMIのカットオフ値を25 kg/m²と設定して4分割し、2型糖尿病患者の中でメトホルミンの処方割合を算出すると、

HbA1c > 7%、BMI > 25 kg/m²の条件に適合した患者割合が71.5%と一番高く、HbA1c < 7%、BMI < 25 kg/m²の患者割合が41.4%と1番低かった。

3. メトホルミン処方患者の背景

2019年のメトホルミン処方患者の背景を表1に示した。性別では男性が63.6% (1,477/2,323例)と多く、平均年齢 (±標準偏差) は65.9 ± 12.0歳

表1 2019年のメトホルミン処方患者の背景

項目	例数	全患者
男/女	2,323	1,477 / 846
年齢, 歳	2,323	65.9 ± 12.0
HbA1c, %	2,322	7.3 ± 1.0
BMI, kg/m ²	2,319	24.5 ± 3.9
eGFR, mL/min/1.73 m ²	2,276	66.7 ± 17.4
アルブミン尿, mg/gCr	2,155	94.5 ± 327.1

数値は平均値 ± SD

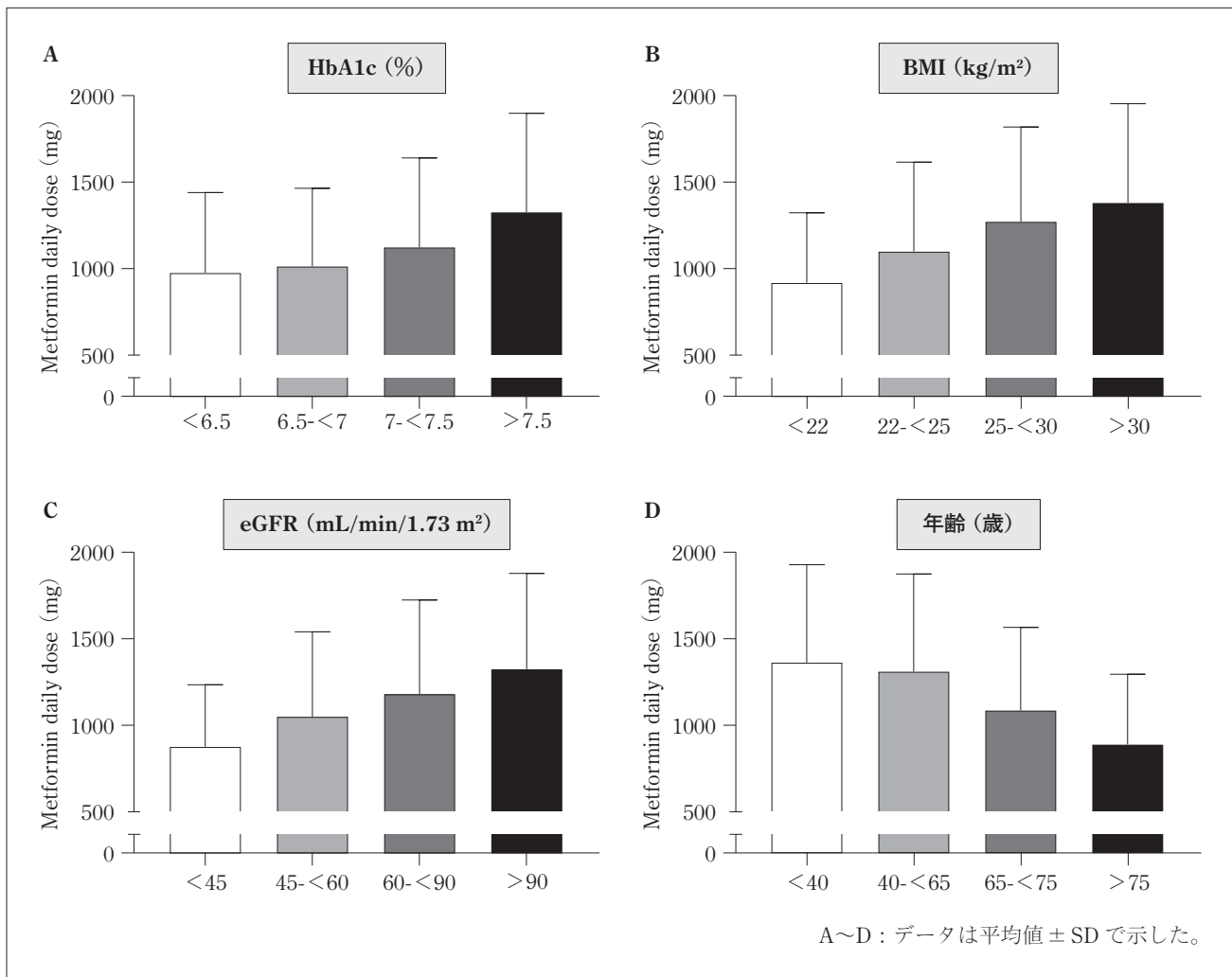


図5 HbA1c (A), BMI (B), eGFR (C) および年齢 (D) とメトホルミン処方用量との関係

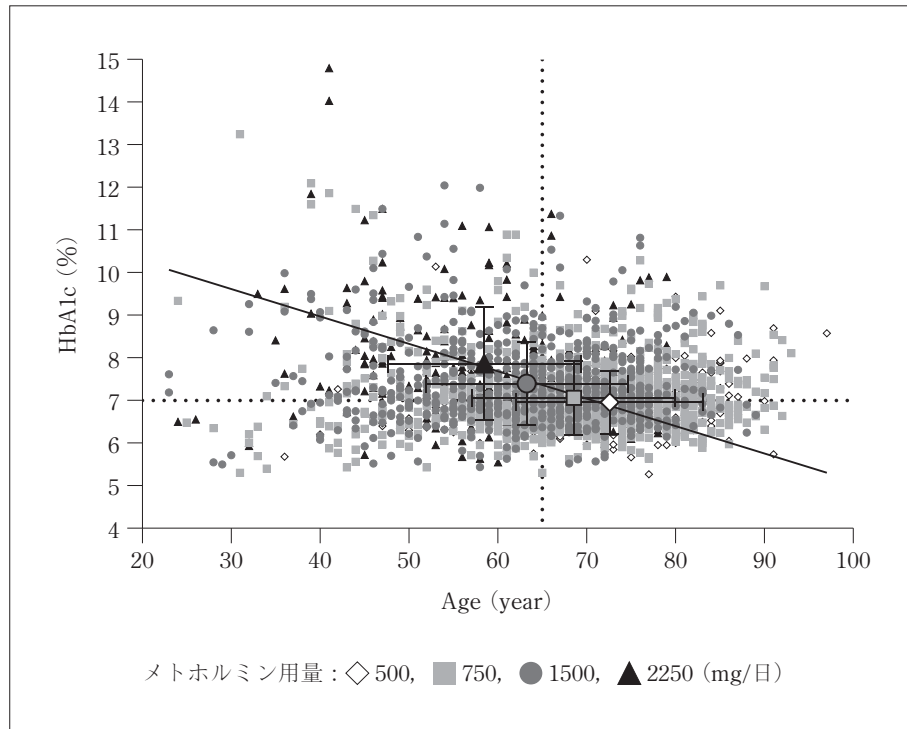


図6 HbA1c と年齢およびメトホルミン処方用量との関係

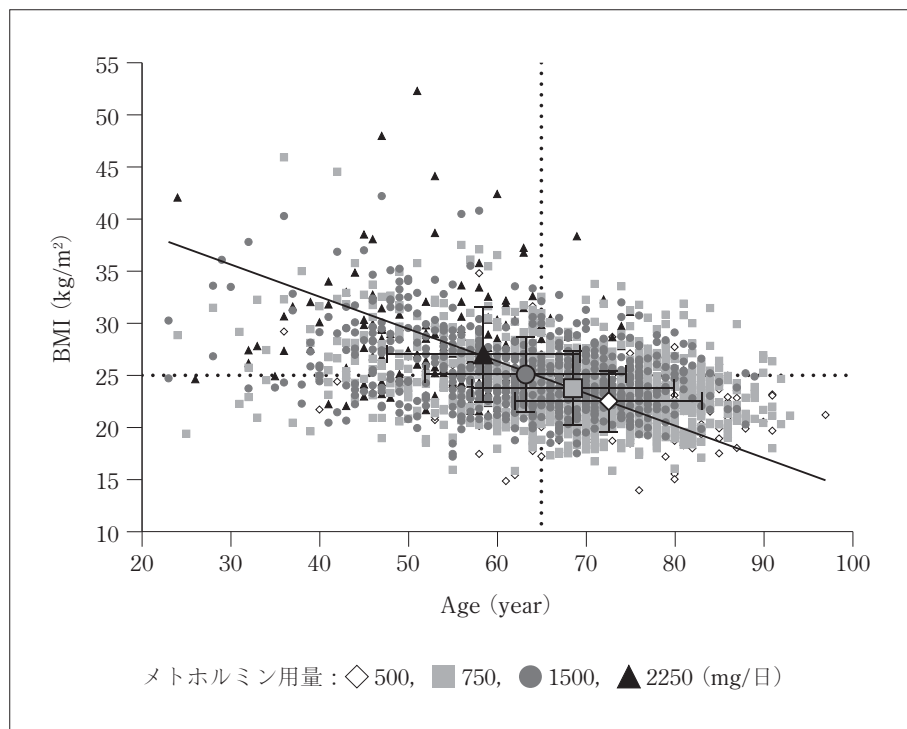


図7 BMI と年齢およびメトホルミン処方用量との関係

であった。また、HbA1cが $7.3 \pm 1.0\%$ 、BMIが $24.5 \pm 3.9 \text{ kg/m}^2$ であった。2019年のメトホルミン処方患者において、患者1人当たりの糖尿病治療薬の平均処方数は 2.8 ± 1.0 剤であり、単剤：11.0%

2剤：29.5%、3剤：36.3%、4剤：19.3%、5剤：3.7%、6剤：0.2%であった。また、併用糖尿病治療薬の処方率は、 α -グルコシダーゼ阻害薬：75.5%、DPP-4阻害薬：40.4%、インスリン：18.8%

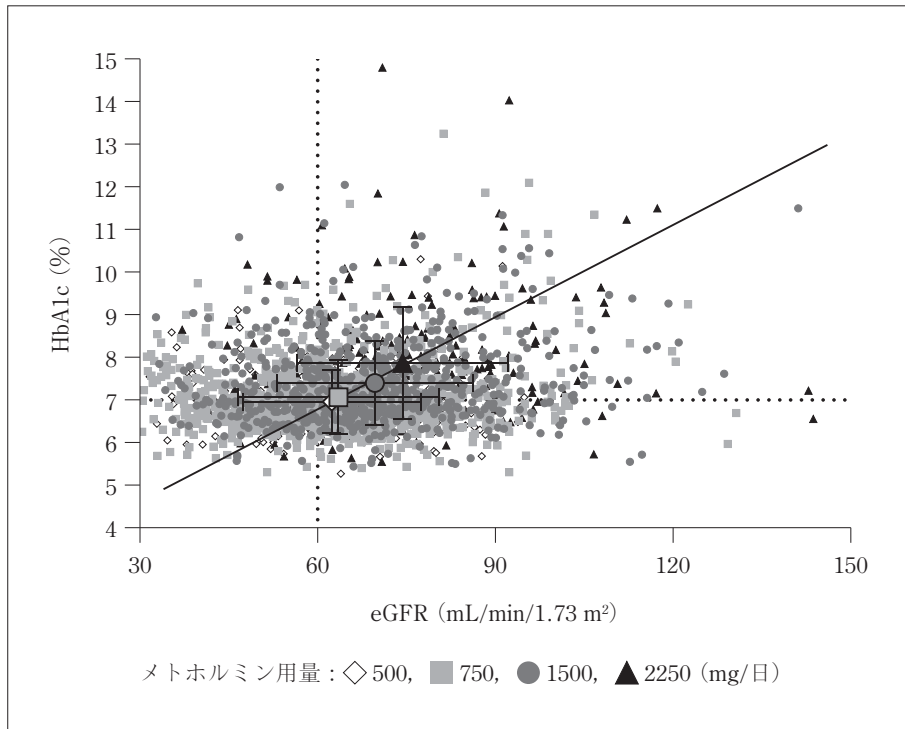


図8 HbA1cと腎機能およびメトホルミン処方用量との関係

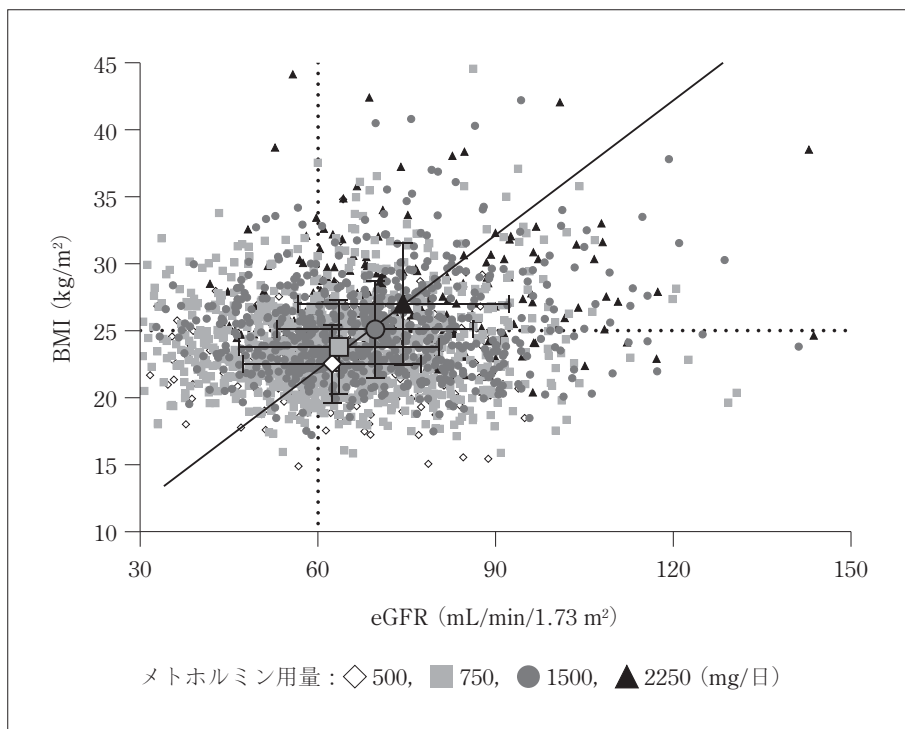


図9 BMIと腎機能およびメトホルミン処方用量との関係

GLP-1受容体作動薬：16.0%，SGLT2阻害薬：12.0%，グリニド薬：7.1%，チアゾリジン薬：3.9%，スルホニル尿素薬：1.6%，併用無し：11.0%であった。

4. 各パラメータとメトホルミン処方用量との関係

2019年の2型糖尿病患者における各パラメータとメトホルミン処方用量との関係を図5に示した。

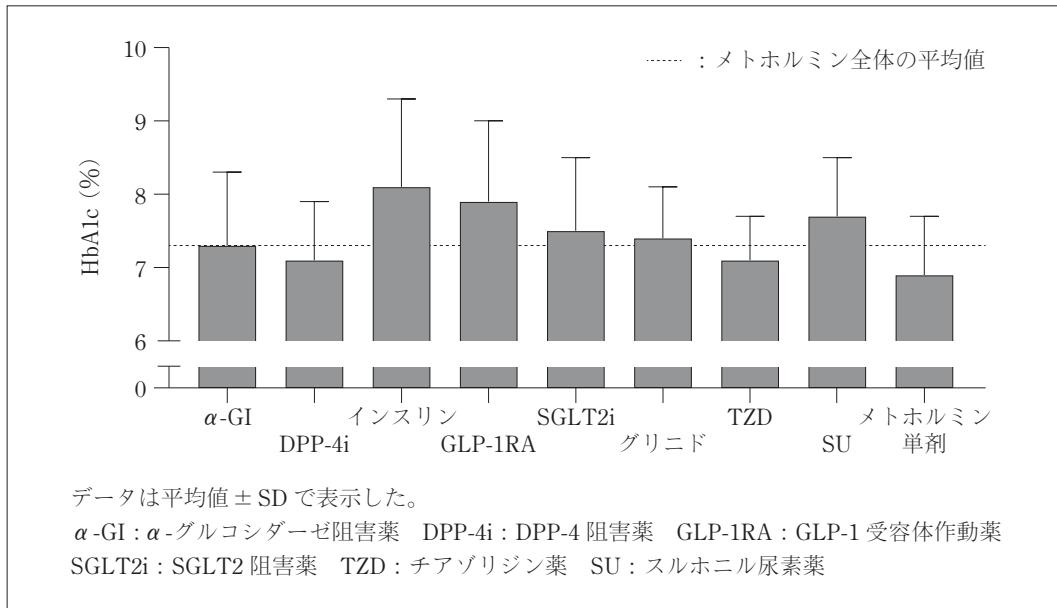


図 10 2019年のメトホルミン処方患者における併用薬剤別のHbA1c

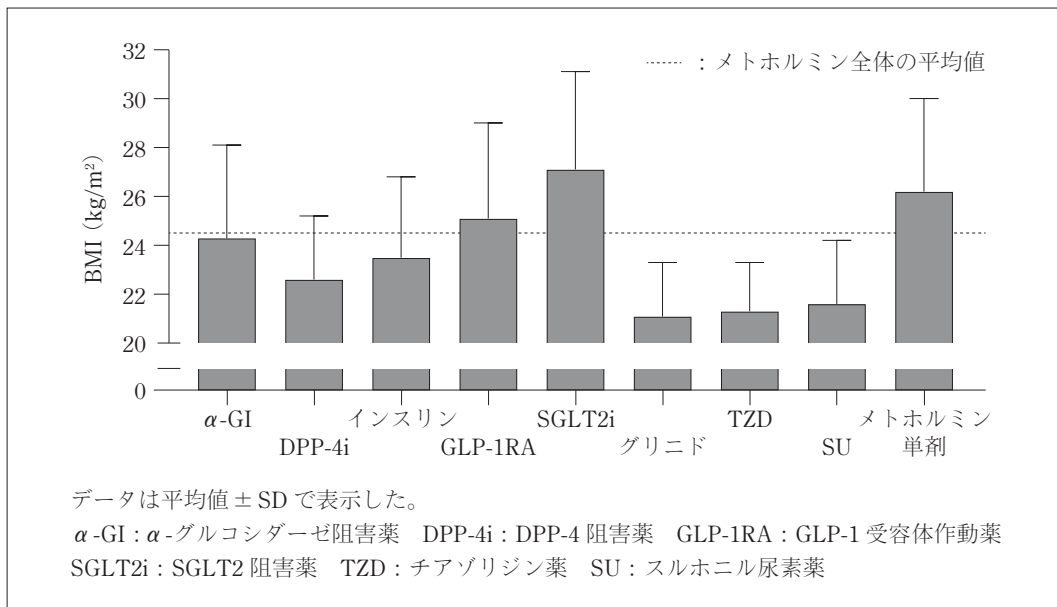


図 11 2019年のメトホルミン処方患者における併用薬剤別のBMI

HbA1c, BMI および eGFR の増加とともに, メトホルミン処方用量は増加し (図 5A ~ C), 年齢の増加とともに, その処方用量は減少した (図 5D)。HbA1c または BMI と年齢または腎機能とメトホルミン処方用量との関係を図 6 ~ 9 に示した。HbA1c が高く, 年齢が低いほどメトホルミン処方用量は増加し (図 6), BMI が高く, 年齢が低いほどその処方用量は増加した (図 7)。また, HbA1c が高く, eGFR が高いほどメトホルミン処方用量は

増加し (図 8), BMI が高く, eGFR が高いほどその処方用量は増加した (図 9)。

5. メトホルミンの併用糖尿病治療薬剤別の患者背景

2019年のメトホルミン処方患者における併用糖尿病治療薬剤別の各パラメータの値を図 10 ~ 13 に, 併用薬剤別の HbA1c, BMI および年齢との関係を図 14A ~ C に示した。メトホルミン処方患者の各併用薬剤別において, その全患者平均値と比較す

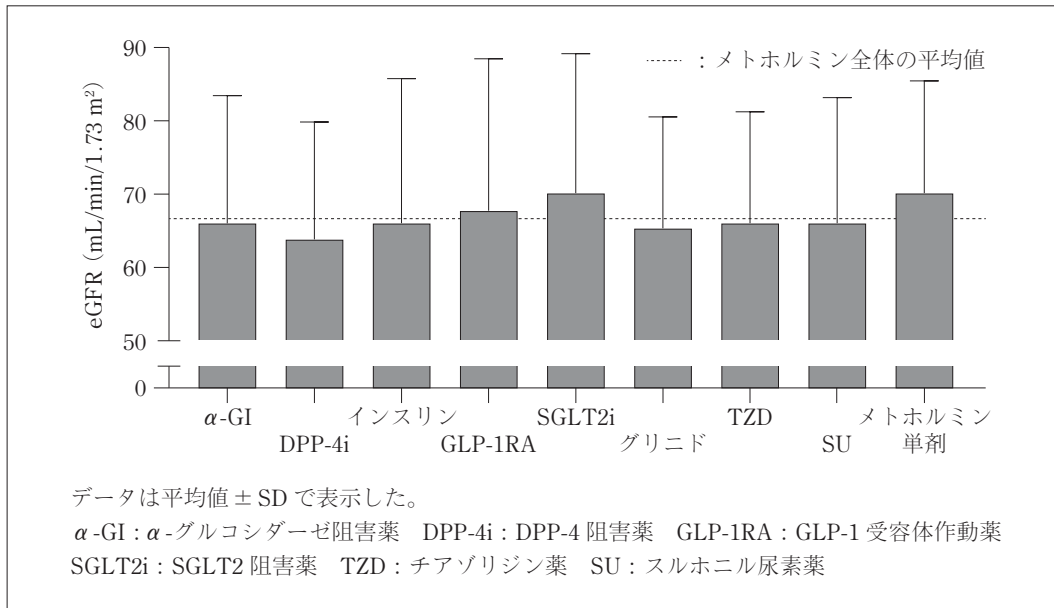


図 12 2019年のメトホルミン処方患者における併用薬剤別のeGFR

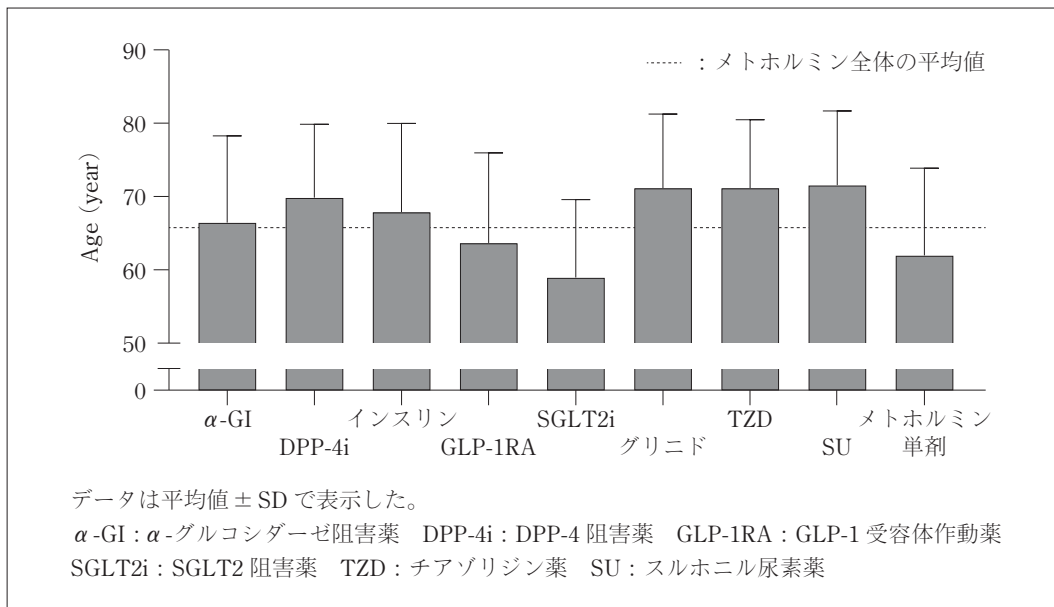


図 13 2019年のメトホルミン処方患者における併用薬剤別の年齢

ると、インスリン、DPP-4 阻害薬、スルホニル尿素薬、グリニド薬およびチアゾリジン薬では高齢で BMI 低値の患者へ、SGLT2 阻害薬および GLP-1 受容体作動薬では年齢が比較的若く、BMI 高値の患者へ処方する傾向がみられ (図 11, 13 および図 14A, B), その中でもインスリン、スルホニル尿素薬、グリニド薬、GLP-1 受容体作動薬および SGLT2 阻害薬は HbA1c 高値の患者へ処方する傾向がみられた (図 10 および図 14A, C)。一方、α-

グルコシダーゼ阻害薬の併用は患者全体の各パラメータの平均値と同程度の値を示した (図 10 ~ 14)。

考 察

当院で使用されているビグアナイド薬のほとんどはメトホルミンであったことや、報告されているエビデンスの多くがメトホルミンに関するものであることから、本研究はビグアナイド薬ではなく、メト

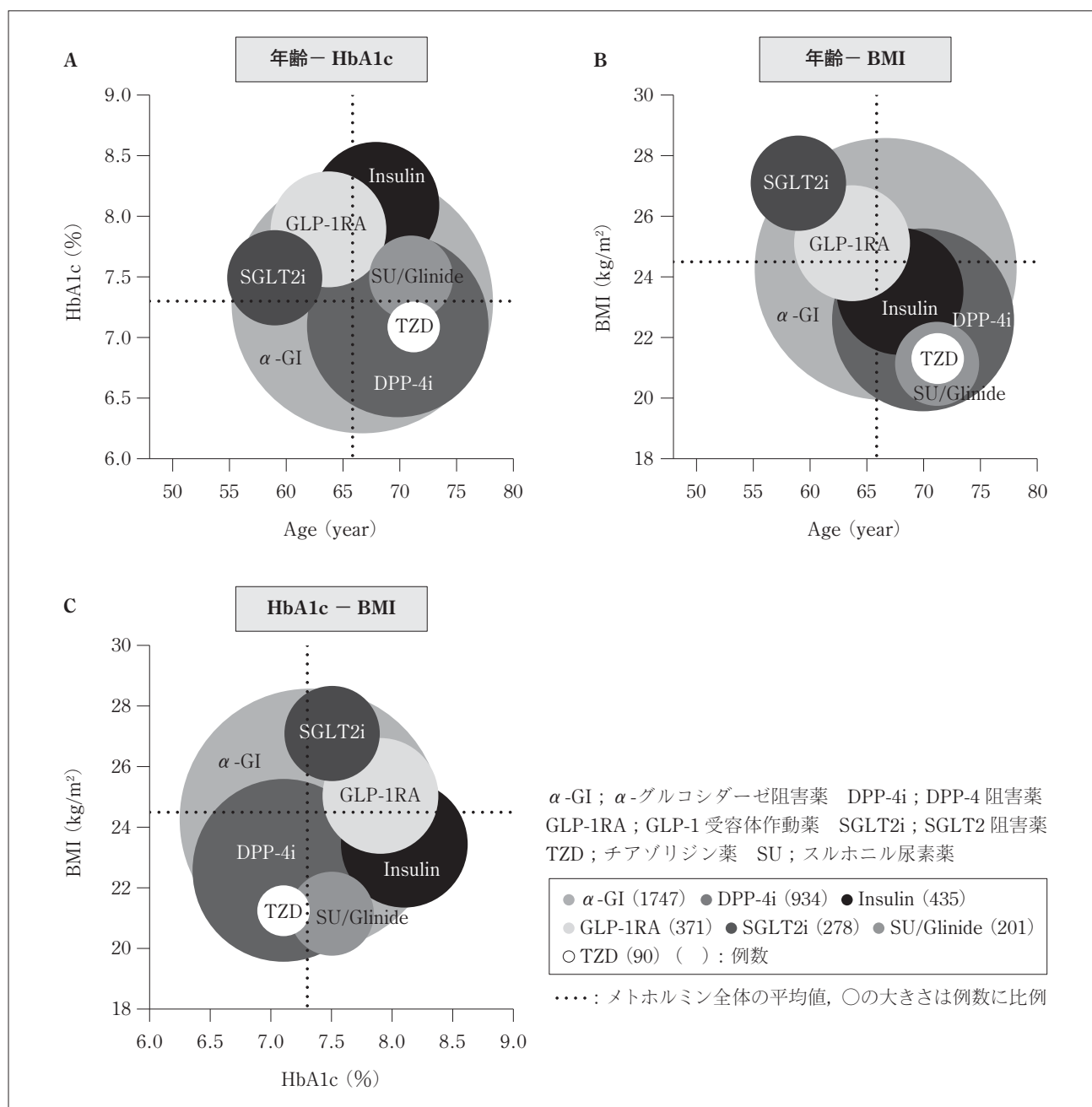


図 14 2019年のメトホルミン処方患者における併用薬剤別のHbA1c(A), BMI(B)と年齢およびHbA1cとBMI(C)との関係

ホルミンを解析した。その結果、メトホルミンはHbA1cおよびBMIの高値の2型糖尿病患者への処方率が高く、またより高用量を処方した。一方、忍容性を考慮して、メトホルミンは高齢および腎機能低下に依存してより低用量を処方した。これらパラメータのバランスにより適切な用量を選択し、主に750, 1500, 2250 mg/日の1日3回(それぞれ250, 500, 750 mg \times 3)投与の用量を処方した。また、薬剤の特徴を考慮した併用糖尿病治療薬の選択も含め、メトホルミン処方の最適化は薬剤の作用

特性を踏まえた適正治療に重要と考えられた。

メトホルミンの用量別処方率はどの年も750 mg/日が一番高かったが、2011年から年々減少して1500 mg/日と2250 mg/日が年々増加した。このことは、2010年5月から日本でも1日最高用量がそれまでの3倍の2250 mg/日まで増加できるようになったことが反映された結果である。有効性の低下は、最適化された治療レジメンの非遵守から生じる場合もあるが、メトホルミンはその適正用量の欠如が理由の1つとして確認されている³⁶⁾。したがっ

て、日常臨床において、メトホルミン療法の最適化はその処方患者の多さからも重要な課題である。

本研究において、HbA1c および BMI の増加とともにメトホルミンの処方用量は増加した。本研究ではメトホルミンの用量と薬効についての検討はしていないが、メトホルミンは 1500 mg/日まで用量依存的に血糖コントロールの改善が認められ、2250 mg/日でさらに改善する傾向も観察されている⁵⁾。したがって、HbA1c および BMI の高値ではその是正のため、メトホルミンはより多く処方し、より高用量を用いた。このことは、高 HbA1c レベルに依存してメトホルミンの処方用量が大きくなるとの報告とも一致した⁷⁾。

一方、高齢や腎機能低下の条件ではメトホルミンの処方用量は減少した。メトホルミンは重篤な副作用として乳酸アシドーシスが知られている。メトホルミンは腎排泄型の薬剤であり、その血中濃度は、腎機能障害の程度に応じて高くなる⁸⁾。また、高齢に伴い腎機能が低下する可能性があるため、高齢者では腎機能を定期的にモニタリングする必要がある。このことは、2020年3月に改定された「メトホルミンの適正使用に関する Recommendation」でも高齢者だけでなく若年者にも腎機能障害など乳酸アシドーシスの症例に多く認められた特徴を有する患者への注意喚起がなされている⁴⁾。なお、メトホルミンの最も一般的な副作用は、下痢、吐き気、食欲不振であり⁵⁾⁹⁾、これら消化器症状の頻度はメトホルミンの用量に依存しないと報告されている⁵⁾。

当院のメトホルミンとの併用糖尿病治療薬において、 α -グルコシダーゼ阻害薬の併用率が一番高く、次いで DPP-4 阻害薬、インスリン、GLP-1 受容体作動薬、SGLT2 阻害薬、グリニド薬、チアゾリジン薬、スルホニル尿素薬の順であった。この順番は 2 型糖尿病患者全体での薬剤処方率と同じであった。このことは、メトホルミンとの相性を考慮するよりも、個々の患者プロファイルを考慮した薬剤選択の結果と考えられた。実際、インスリン分泌の比較的低い高齢で痩せ型の患者ではインスリン分泌系を中心とした薬剤を、一方、肥満型の患者では GLP-1 受容体作動薬および SGLT2 阻害薬を処方し、各薬剤の血糖降下の強さと HbA1c レベルを考慮して血糖・体重の良好な管理を目指した。本研究では薬剤処方の順番を調査していないため、メトホ

ルミンへの併用薬の追加、あるいは処方薬へのメトホルミンの追加に関しては、さらなる研究が必要である。最近、セカンドライン治療の薬剤選択は、年齢、BMI、HbA1c、腎機能、およびファーストライン治療の作用機序に関連していたと報告されている¹⁰⁾。

近年、メトホルミンは抗がん作用が注目され¹¹⁾、心血管疾患の転帰のリスクを軽減する可能性も示唆され¹²⁾、血糖・体重の管理だけでなく、糖尿病患者に多くのメリットが期待される。一方、これらの作用も含め、メトホルミンの作用機序はいまだ明確となっていない。最近では、メトホルミンは血糖を大腸から便中に排出させることが報告されている¹³⁾。

ま と め

当院の 2 型糖尿病患者において、メトホルミンは α -グルコシダーゼ阻害薬に次いで処方率が高く、特に HbA1c および BMI 高値では 7 割超に達していた。これら処方率の高い 2 薬剤は基本的に 1 日 3 回投与であり、薬剤への前向きな療養姿勢を維持することも目指している。メトホルミンは高齢および腎機能低下を考慮しながら、できるだけ高用量を用いることで良好な有効性と忍容性が示された。このように、メトホルミンの特徴を考慮した処方用量の最適化は薬剤の作用特性を踏まえた適正治療に重要と考えられた。

利 益 相 反

本研究に関して、開示すべき利益相反関係にある企業はない。

謝 辞

本研究を進めるにあたり、データ抽出に協力いただいた稲葉信照氏、伊藤正樹氏、川又賢司氏に深く感謝いたします。

文 献

- 1) 厚生労働省：平成 29 年（2017）患者調査の概況。
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/17/index.html>
- 2) Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update To: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020; **43**: 487-493.

- 3) Murayama H, Imai K, Odawara M. Factors Influencing the Prescribing Preferences of Physicians for Drug-Naive Patients With Type 2 Diabetes Mellitus in the Real-World Setting in Japan: Insight From a Web Survey. *Diabetes Ther.* 2018; **9**: 1185-1199.
 - 4) ビグアナイド薬の適正使用に関する委員会：メトホルミンの適正使用に関する Recommendation. http://www.jds.or.jp/modules/important/index.php?content_id=20
 - 5) Kanto K, Ito H, Noso S, et al. Effects of dosage and dosing frequency on the efficacy and safety of high-dose metformin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Invest.* 2018; **9**: 587-593.
 - 6) Khan H, Lasker SS, Chowdhury TA. Exploring reasons for very poor glycaemic control in patients with Type 2 diabetes. *Prim Care Diabetes.* 2011; **5**: 251-255.
 - 7) Iglay K, Sawhney B, Fu AZ, et al. Dose Distribution and Up-Titration Patterns of Metformin Monotherapy in Patients With Type 2 Diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2019; **3**: e001107. doi: 10.1002/edm2.107.
 - 8) Graham GG, Punt J, Arora M, et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet* 2011; **50**: 81-98.
 - 9) Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med* 2002; **137**: 25-33.
 - 10) Katakami N, Mita T, Takahara M, et al. Baseline Characteristics of Patients With Type 2 Diabetes Initiating Second-Line Treatment in Japan: Findings From the J-DISCOVER Study. *Diabetes Ther.* 2020 Jun 5. doi: 10.1007/s13300-020-00846-6.
 - 11) Chen GG, Woo PYM, Ng SCP, et al. Impact of Metformin on Immunological Markers: Implication in Its Anti-Tumor Mechanism. *Pharmacol Ther.* 2020 May 28: 107585. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107585.
 - 12) Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2017; **60**: 1620-1629.
 - 13) Morita Y, Nogami M, Sakaguchi K, et al. Enhanced Release of Glucose Into the Intraluminal Space of the Intestine Associated With Metformin Treatment as Revealed by [¹⁸F] Fluorodeoxyglucose PET-MRI. *Diabetes Care.* 2020 Jun 3: dc200093. doi: 10.2337/dc20-0093.
-