

# メトホルミンマニア

## —多彩な作用機序を理解して 実際の使用法を考える



篠田純治（トヨタ記念病院内分泌・糖尿病内科科部長）

本コンテンツはハイブリッド版です。PDF だけでなくスマホ等でも読みやすい HTML 版も併せてご利用いただけます。

▶HTML 版のご利用に当たっては、PDF データダウンロード後に弊社よりメールにてお知らせするシリアルナンバーが必要です。

▶シリアルナンバー付きのメールはご購入から 3 営業日以内にお送り致します。

▶弊社サイトでの無料会員登録後、シリアルナンバーを入力することで HTML 版をご利用いただけます。登録手続きの詳細は <https://www.jmedj.co.jp/page/resistration01/> をご参照ください。

▶登録手続

**Introduction** ..... p2

**1** メトホルミンマニアへの序章—メトホルミンとは？ ..... p4

**2** メトホルミンの作用機序 ..... p4

**3** メトホルミンの実際の使用法 ..... p9

**4** メトホルミンの使用時の注意点 ..... p18

**5** まとめ ..... p20

▶HTML 版を読む

日本医事新報社では、Web オリジナルコンテンツを制作・販売しています。

▶Webコンテンツ一覧

# Introduction

## 1 メトホルミンマニアへの序章 — メトホルミンとは？

- ・1995～2000年頃にかけて再評価され，2型糖尿病薬物治療の中心的薬剤のひとつ
- ・安価であり，血糖降下作用以上の報告（NASH・がん・抗加齢・認知症など）もあり
- ・近年新たな多彩な作用機序の報告が相次いでいる

## 2 メトホルミンの作用機序

- ・肝臓の糖新生の抑制，AMPK活性化以外に多彩な作用機序が近年報告多数
- ・肝細胞におけるミトコンドリアの内でも外でも多彩な作用
- ・インクレチン作用増強
- ・血液に入る前の十二指腸や上部消化管からでも作用
- ・腸管における多彩な作用（腸内細菌・胆汁酸……）
- ・血液循環から便中への糖排出を促進？

## 3 メトホルミンの実際の使用法

### (1) 用量

- ・メトホルミンは用量依存的に血糖降下作用が増強
- ・その効果は，米国人では2000mgまでであるのに対し，日本人では1500mgまでの可能性がある
- ・メトホルミンの用量増量効果はあるが，同時に食事療法も重要

### (2) 投与回数

- ・添付文書では，メトホルミンの投与回数は1日2～3回に分割とされている
- ・低用量なら1～2回投与で差はない可能性がある
- ・1500mg/日までなら2～3回投与でも効果は同等の可能性がある
- ・メトホルミンの血中濃度と血糖低下効果は並行しない

- ・用量や併用する薬剤も勘案し、内服コンプライアンスにも配慮して投与回数を考える

### (3) 用法(食前か食後か)

- ・添付文書では、メトホルミンは食直前または食後に経口投与とされている
- ・血液中に入る前から十二指腸・上部消化管でインクレチンや神経系を介して作用を発揮することを考慮すると、食前投与もよいかもしれない

## 4 メトホルミンの使用時の注意点

- ・消化器症状は起こりうる。低用量から開始し、状態をみながら漸増していく
- ・重度の腎機能障害(eGFR 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満)のある患者または透析患者は禁忌とされている
- ・メトホルミン1日最高投与量の目安は、eGFR 45以上60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満では1500mg、eGFR 30以上45mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満では750mgとされている
- ・メトホルミンの適正使用に関する Recommendation(日本糖尿病学会)がある
- ・乳酸アシドーシスについては、特に過度のアルコール摂取者と腎機能障害患者に注意
- ・近年メトホルミンの長期・高用量投与でビタミンB<sub>12</sub>欠乏の可能性も言われており、原因不明の巨赤芽球性貧血や末梢神経障害がある場合には留意

## 5 まとめ

- ・メトホルミンは作用機序が多彩で効果の広がりの可能性を非常に感じる薬剤
- ・実際の臨床現場での使用方法を具体的に考察した
- ・メトホルミンをよく理解して使いこなし、メトホルミンマニアとなっただけを期待する

# 1 メトホルミンマニアへの序章

## —メトホルミンとは？

---

メトホルミンに代表されるビグアナイド薬は、グアニジンが2つ結合した構造を持つ。60年以上の歴史があるビグアナイド薬であるが、そのひとつであるフェンホルミンに対して乳酸アシドーシスの注意が出たことによって、一時期ほとんど使用されなくなった。しかし1995～2000年頃にかけてメトホルミンが見直され、現在では欧米において2型糖尿病薬物治療の第一選択薬となっている。日本では患者個々の病態に合わせた薬剤選択がなされているが、メトホルミンは2型糖尿病治療の中心的役割を担う薬剤のひとつである。

メトホルミンは、以前から存在する薬剤であるにもかかわらず中心的な存在であり、安価であり、血糖降下作用以上に好ましい効果の報告(非アルコール性脂肪性肝炎[nonalcoholic steatohepatitis: NASH]・がん・抗加齢・認知症など)もあり、さらに近年新たな多彩な作用機序の報告が相次いでおり、非常に重要で学術的にも興味の尽きない薬剤である。しかし、実際の臨床現場でメトホルミンを使用すると、用量や投与回数、内服タイミング(食前か食後か)をどうしたらよいのかが明確になっていないと思われる。多彩な作用機序を歴史的流れから理解し、実臨床の報告と合わせて考慮し、2型糖尿病におけるメトホルミンのマニア的使用法を考察したい。

## 2 メトホルミンの作用機序

---

### (1) 従来からの作用機序

メトホルミンの作用機序は、従来から、肝臓の糖新生の抑制、骨格筋・脂肪組織の糖取り込みの促進、腸管からの糖質吸収の抑制が言われてきた。肝細胞に取り込まれたメトホルミンは、ミトコンドリア呼吸鎖の

complex I を阻害し，ATP 産生を抑制する。それにより糖新生系が抑制され，さらにAMP/ATP比が増加しAMPK (adenosine monophosphate activated protein kinase) が活性化される<sup>1)</sup>。AMPK 活性化が重要な作用機序とされてきたが，AMPK 活性化の影響は，あたかも運動している状態を模倣していると考えれば理解しやすく，血糖低下のみならず，血圧や脂質も改善方向となることが考えられる。

## (2) 新たな作用機序

2013年以降新しい多彩な作用機序が次々と報告されている。インクレチン・腸内細菌との関連を主とするものは後述でまとめることとし，他の多様な作用機序の報告を時系列に述べてみる。

2013年には，グルカゴン受容体シグナルを抑制する新たな機序が報告された<sup>2)</sup>。肝細胞において，メトホルミンがミトコンドリア呼吸鎖 (complex I) を抑制する。そのため増加したAMPがadenylate cyclase を抑制し，グルカゴン受容体シグナル (cAMP-PKA) をブロックすることで下流の糖新生系が抑制される (図1)。

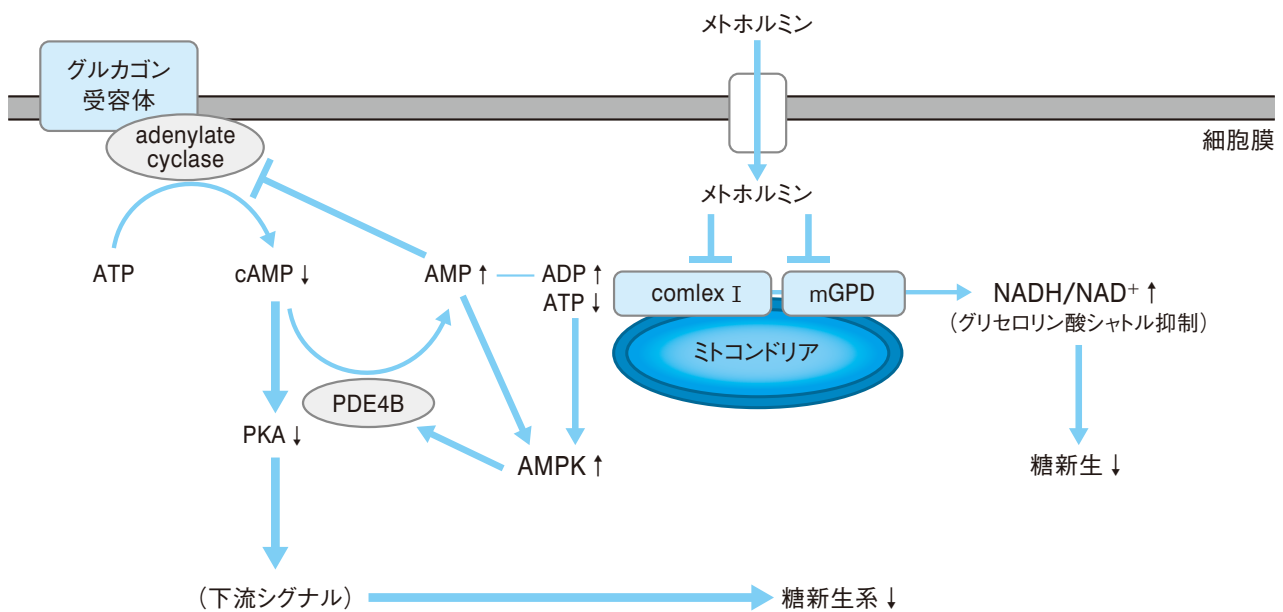


図1 肝細胞における作用機序