

DIABETES NEWS

No.178 2020~2021 December~February



メトホルミンを再度、再評価する

馬場園 哲也

東京女子医科大学 糖尿病・代謝内科学講座 教授・講座主任

欧米のガイドラインでは、2型糖尿病に対する第一選択薬としてメトホルミンが推奨されています。安価で低血糖のリスクや体重増加がなく、すでにわが国でも広く使われていますが、最近の動向を含めてあらためて、糖尿病治療案の中での位置付けを考えてみたいと思います。

◆ メトホルミンの歴史

フランスでメトホルミンが初めて糖尿病治療に導入されたのは1957年ですが、乳酸アシドーシスに対する懸念などから1970年代後半には一部の国でその使用が中止されました。その後米国でメトホルミンの徹底的な再評価が行われた結果、1994年にFDAは同剤を承認しています。

メトホルミンが高い評価を得たのはUKPDS 34の結果によるといえます。この報告では、メトホルミンが過体重の2型糖尿病患者における心血管イベントの減少および生存率の向上と有意に関連することが明らかにされました。さらにその効果は血糖低下作用とは独立したものであり、10年後の追跡調査(UKPDS 80)でもその効果が持続していました。米国と欧州の両糖尿病学会が合同で発表した声明(ADA/EASD Consensus Report, 2019)などでメトホルミンを第一選択薬と推奨している根拠は、主としてUKPDSの結果に基づいています。

◆ 心血管イベント抑制効果に関するメタ解析

その後行われたメトホルミンのランダム化比較試験の多くでは、UKPDS 34の結果が必ずしも再現されず、さらにそれらのメタ解析でもメトホルミンは全死亡、心血管死亡、心筋梗塞、脳卒中などのリスク減少と関連していないこと

が繰り返し示されました(Cochrane Database Syst Rev 2020;6:CD012906など)。これらの結果を踏まえて最近では、今なおメトホルミンを全ての2型糖尿病に対して第一選択薬とすべきかどうかについての議論が行われています(BMJ 2016; 352: h6748, Lancet 2020; 396: 1705)。

◆ 新規糖尿病薬の台頭

最近、SGLT2阻害薬やGLP-1受容体作動薬の心・腎保護効果が注目されています。欧州心臓病学会(ESC)のガイドラインでは、心血管リスクが高いまたは非常に高い2型糖尿病患者に対して、未治療であるかすでにメトホルミンを使用しているかにかかわらず、SGLT-2阻害薬またはGLP-1受容体作動薬のいずれかを使用することを推奨しています(Eur Heart J 2020; 41: 255)。

◆ 再度、メトホルミンの再評価を

慢性合併症は糖尿病の長い経過で発症するため、今の治療法が果たして将来の合併症予防のために有意義であるかどうかをリアルタイムに検証することは困難です。新規糖尿病薬とメトホルミンの効果を比較するためには、第一選択薬としてメトホルミンとSGLT2阻害薬またはGLP-1受容体作動薬を比較したランダム化比較が必要ですが、非現実的です。

今後、エビデンスレベルは劣るものの、福岡大学のTanabeらが行ったようなリアルワールドの観察研究(BMC Endocr Disord 2015;15:49)の蓄積によって、メトホルミンの効果を再度、再評価する必要があると思われます。

糖尿病患者に対する血尿の意義

吉田 宣子

東京女子医科大学 糖尿病センター 内科

花井 豪

東京女子医科大学 糖尿病センター 内科 講師

われわれ糖尿病医は、日常診療において試験紙法による尿定性検査でしばしば血尿に遭遇します。糖尿病性腎症に対する血尿の意義について考えたいと思います。

◆ 血尿の存在は非糖尿病性腎疾患を示唆？

従来糖尿病患者における血尿は、慢性糸球体腎炎など糖尿病性腎症以外の腎疾患を示唆する所見と考えられてきました。しかし近年発表された、腎生検を施行された糖尿病患者を対象としたシステマティックレビューにおいて、非糖尿病性腎疾患と判断するうえで、血尿の診断能は比較的低いことが報告されました (Jiang S, et al. Diabetes Res Clin Pract 2018;143:288)。さらに、米国糖尿病学会の Position Statement では、アルブミン尿を合併する場合、「non-gross」な (著しく多量でない) 血尿は典型的な糖尿病性腎症の所見として矛盾しない、と記載されています [Diabetes Care 2020;43(Suppl 1):S135]。以上より、血尿を認めたとしても、単にその存在のみで糖尿病性腎症を否定することはできず、血尿の程度とともに、アルブミン尿の有無や程度、さらには糖尿病罹病期間・網膜症などを総合的に考慮し、糖尿病性腎症の鑑別を行う必要があります。

◆ 糖尿病性腎症に対する血尿の影響

これまで、糖尿病性腎症に対する血尿の影響について、大規模なコホートを用い、縦断的に検討した報告はほとんどありませんでした。そこでわれわれが行った、当センターにおける成人 2 型糖尿病患者 7,945 名を対象としたヒストリカル・コホート研究の結果をご紹介します (Yoshida N, et al. Diabetes Res Clin Pract in press)。平均年齢 61 歳、女性が 2,767 名 (34.8%) で、546 名 (6.9%) に血尿

を認めました。試験紙法による潜血反応 1+ 以上を陽性とし、観察開始時から 3 回中 2 回以上陽性であった場合を血尿陽性と定義しました。

まず、糖尿病性腎症に対する血尿の影響を横断的に解析しました。対象をアルブミン尿病期 (正常・微量・顕性)、推算糸球体濾過量 (eGFR 60mL/分/1.73m² 以上・未満) により 6 群に分け、血尿の頻度を検討したところ、正常アルブミン尿かつ eGFR 60 以上の群と比較し、他の 5 群でいずれも血尿は有意に高率でした (すべて $p < 0.01$)。eGFR 60 未満・顕性アルブミン尿の群では、実に 26.7% に血尿を認め、正常アルブミン尿・eGFR 60 以上の群に対するオッズ比は 13.2 (95% 信頼区間: 9.8-17.8, $p < 0.001$) でした。

次に、多変量 Cox ハザードモデルを用いて、観察開始時から 30% 以上の eGFR 低下およびアルブミン尿病期の進展をエンドポイントとした、縦断的な解析を行いました。血尿を有する患者群は血尿のない群と比較し、30% 以上 eGFR が低下するリスクが 49% 増加していました ($p < 0.001$)。一方、アルブミン尿病期の進展は、両群で差を認めませんでした ($p = 0.815$)。

以上より、糖尿病患者における血尿は、単に進行した腎症の病態を反映しているだけでなく、その後の腎機能低下の危険因子であることが明らかとなりました。

◆ 糖尿病診療において血尿に遭遇したら？

尿路上皮癌の存在や糖尿病性腎症以外の腎疾患の鑑別のみならず、その患者さんが腎機能低下のリスクが高いことを念頭において、診療を行う必要があると考えられます。

新しい超速効型インスリン フィアスプ[®] とルムジェブ[®] について

小林 浩子

東京女子医科大学 糖尿病センター 内科 講師

◆ 新しい超速効型インスリンアナログ製剤

より速やかに血糖降下作用を発現するインスリンアナログ製剤であるフィアスプ[®]とルムジェブ[®]が相次いで発売されました。2001年にノボラピッド[®]（インスリン アスパルト）とヒューマログ[®]（インスリン リスプロ）が登場しましたが、その後も研究が重ねられ、19年ぶりに新たな薬物動態を有する製剤として発売されたこととなります。

今回発売されたインスリンは、食事開始2分前から食事開始後20分以内に注射可能であり、より柔軟な投与のタイミングと健常人により近いインスリン分泌動態を再現できると製剤として注目されています。

◆ ボーラスインスリン注射のタイミング

インスリン治療中の日本人糖尿病患者さんを対象にアンケート調査をしたところ、約40%の方が食前のインスリンを食事2分前から直前に、9%の方が食事中に注射していました。また食前に低血糖症状がある、忘れてしまう、外出先で注射できる場所がない等の理由で、過去1か月に25%の方が食後にインスリン注射をしたことがあると回答しています（Ishii H. et al. Diabetes Res Clin Pract. 2020;162: 108076）。

これまで速効型インスリンは、食事の30分前、超速効型インスリンは食事の15分前のタイミングでインスリン注射・注入を行うように指導していました。しかし、アンケートでお示したように、実際にはそうできない場合も多々あります。そのため、食後の血糖値の上昇をいかに管理するのが課題になっていました。

◆ フィアスプ[®] (Fast-acting insulin Aspart)

フィアスプ[®]注はインスリン アスパルトに

ニコチン酸アミド（ビタミンB3）とL-アルギニンを添加することで、初期吸収をより速くした製剤です。ニコチン酸アミドはインスリン アスパルトのモノマーへの解離を促進し、投与部位において血管の透過性を高め、局所的な皮膚血液灌流量を増加します。L-アルギニンは天然に存在する非必須アミノ酸で、インスリン アスパルトを安定化させます。

日本人1型糖尿病患者を対象に、血糖値がベースラインより5mg/dL以上低下する効果発現までの時間を調べたところ、フィアスプ[®]は20分、ノボラピッド[®]では26分で6分間早くなりました。また最大血糖低下作用の50%に達するまでの時間が10分、最大血糖低下作用に達するまでの時間が138分から119分となり、19分早くなりました。フィアスプ[®]では投与後30分で作用するインスリンがノボラピッド[®]の2.1倍となり、インスリンがより速く作用しています（J Diabetes Investig 2018;9:303）。

◆ ルムジェブ[®] (Ultra Rapid Lispro)

ルムジェブ[®]はインスリン リスプロにごく微量のトレプロスチニル（プロスタグランジン I₂ 誘導体：PGI₂ 誘導体）とクエン酸を添加することで、作用発現を速めたインスリンです。体内物質のPGI₂は抗血小板作用、末梢血管拡張作用、末梢血流増加作用などを有します。クエン酸は血管透過性を高めることで、インスリンの吸収をさらに速めます。

ルムジェブ[®]注の効果発現までの時間は17分で、ヒューマログ[®]23分と比べ6分間早くなり、最大血糖低下作用の50%に達する時間が11分短縮し、最大血糖低下作用までが123分から103分と20分短縮しました。またヒューマログ[®]と比較すると、投与後15分

次頁に続く

	月曜日	火曜日	水曜日	木曜日	金曜日	土曜日
初診	◆小林 浩子	◆花井 豪	◎三浦 順之助	★中神 朋子	★馬場園 哲也	◎柳澤 慶香
午前	再診 ★馬場園 哲也 ★中神 朋子 ◇田中 伸枝 ◆花井 豪 菅野 宙子 大澤 真里 武藤 和子 大屋 純子 入村 泉 矢納 和香子	★馬場園 哲也 菅野 宙子 ◆小林 浩子 高木 聡 東 春名 神山 智子 矢納 和香子	★中神 朋子 金室 麗子 鈴木 奈津子 石澤 香野 高山 真一郎 (第2,4週) 大屋 純子 長谷川 夕希子	★中神 朋子 (第1,3,5週) ◎三浦 順之助 (第1,3,5週) ★佐藤 麻子 ◆小林 浩子 哲翁 たまき 井出 理沙 實重 真紀 手納 信一 (第2週) 保科 早里 志村 香奈子 (10:00-13:00) 堀場 悠 矢納 和香子 麻沼 卓弥	★岩崎 直子 坂口 佐知代 (第2週) 井出 理沙 大屋 純子 吉田 直史 保科 早里 加藤 ゆか	◆花井 豪 吉田 宣子 (第2,4週) 高木 聡 吉田 直史 (第1,5週) 井出 理沙 伊藤 新 (第2,4週) 實重 真紀 (第4週) 渡部 ちづる (第1週) 田中 紗代子 (第2,4週) 麻沼 卓弥
	専門外来	〈フットケア〉 井倉 和紀	〈肥満症〉 ★中神 朋子 〈フットケア〉 井倉 和紀	〈腎臓〉 花井 豪	〈ランブ・CGM 外来〉 ◎三浦 順之助 (第2,4週) 〈フットケア〉 加藤 ゆか	〈フットケア〉 井倉 和紀
午後	再診 ◆小林 浩子 佐藤 明子 長谷川 夕希子 麻沼 卓弥	★馬場園 哲也 ◎三浦 順之助 大武 幸子 (第3週) 保科 早里 東 春名 (第2,4週) 麻沼 卓弥	金室 麗子 佐藤 麻子 (第1,3週) 鈴木 奈津子 ◆花井 豪 高木 聡 石澤 香野 吉田 直史 加藤 ゆか	哲翁 たまき 田中 瑞保 井出 理沙 (~15:00) 長谷川 夕希子 麻沼 卓弥 甘楽 麗香	◇長谷 美智代 朝長 修 田中 祐希 (第2,4週) ※内湯 安子 (~15:30) 品田 雅博 (第2,4週) 尾形 真紀子 (第1,3週) 東 春名	
	専門外来	〈妊娠〉 ◎柳澤 慶香	〈神経〉 高山 真一郎	〈フットケア〉 井倉 和紀 〈妊娠〉 ◎柳澤 慶香	〈腎臓〉 ★馬場園 哲也 (第1,4,5週)	
	特診	〈女性科・内科〉 ★中神 朋子			★馬場園 哲也	※内湯 安子

★：教授 ※：特任教授 ◎：准教授
◆：講師 ◇：准講師



■ お知らせ

QRコードからご登録いただくと2か月毎にDiabetes Newsを配信します。

※ホームページで本誌が読めます
●東京女子医科大学糖尿病センターのホームページ
<http://twmu-diabetes.jp/>に、DIABETES NEWSのバックナンバーが掲載されています。

▶ 前頁より続く

間のインスリン曝露量は8倍大きく、投与後3時間以降のインスリン曝露量が43%少ないと報告されています(J Diabetes Investig 2020;11:672)。

◆ 今後の展望

両製剤ともにインスリン作用の立ち上がりが高く、切れのよいインスリンに進化しています。治験のデータからは、両製剤ともに食後の高血糖を改善し、持続糖モニター (CGM)

による検証では血糖値が目標範囲内にある時間 (TIR: time in range) 増加し、高血糖時間 (TAR: time above range) が低下したとの報告がみられます。またインスリンポンプにも使用可能です。

ボーラスインスリンの選択肢が増えたのは嬉しいことです。一方で、医療者は個々の患者さんの生活様式や血糖プロファイルをしっかりと把握した上で、インスリン製剤を選択していく必要があります。