

氏名（本籍）	岡 安 伸 二 (岐 阜 県)
学位の種類	博 士 (医 科 学)
学位授与番号	甲第 15 号
学位授与日付	平成 24 年 6 月 30 日
専 攻	医療情報学専攻
学位論文題目	メトホルミン塩酸塩の下痢発現リスク因子に関する検討 (The evaluation of risk factors associated with metformin-induced diarrhea in type 2 diabetes mellitus)
学位論文審査委員	(主査) 教 授 桑 田 一 夫 (副査) 准教授 森 田 洋 子 (副査) 准教授 田 中 宏 幸 (副査) 教 授 山 本 眞 由 美

論文内容の要旨

経口血糖降下剤の一つであるメトホルミン塩酸塩（以下メトホルミン）は肝臓や骨格筋でのAMPキナーゼを活性化させることで、肝臓での糖新生や過剰な糖放出の減少や、骨格筋でのブドウ糖の取り込みに重要なGLUT-4の細胞膜への移動を促進することで血糖降下作用を示す薬剤である。海外の大規模臨床試験Multicenter Metoformin Study（1995年）やUK Prospective Diabetes Study : UKPDS34（1998年）においてもメトホルミンの血糖改善効果または予後改善効果が報告されており、The Diabetes Prevention Program Randomized Trial : DPP（2002年）では糖尿病の発症遅延および抑制にも有用であることが報告されている。これらのエビデンスをもとに、米国糖尿病協会（ADA）と欧州糖尿病研究会（EASD）における2009年の2型糖尿病治療ガイドラインにおいても、メトホルミンは使用禁忌例を除いて初期の段階から使用すべきであることが提唱されている。血糖改善効果以外でも脂質改善効果やNASHに伴う肝障害改善効果、がんの危険性低下やがんによる死亡率の低下などが報告されていることから、経口糖尿病薬の中では最も注目を集めている薬剤といえる。一方、メトホルミンにおける重篤な副作用として乳酸アシドーシスが挙げられる。しかし、発現は非常にまれであることが報告されており、このことは肝機能、腎機能低下など危険因子を持つ患者への投与を避けることで回避できる。

以上のことからメトホルミンは糖尿病治療において重要な位置を占めており、岐阜大学医学部附属病院（以下当院）においても糖尿病治療薬として、初期の段階から高頻度に使用されている。しかし、薬剤師がメトホルミン使用患者に対して服薬指導を行う際、副作用として下痢が認められる事例が多く、このことが治療を継続する上で問題となる症例をしばしば経験する。そこで、我々は当院におけるメトホルミンによる血糖改善効果および下痢の発現状況を調査し、下痢の発現に影響を及ぼす要因について検討を行った。

【方法】平成21年9月1日から平成22年8月31日の期間に当院糖尿病内分泌代謝内科および膠原病内科に入院した糖尿病患者のうち、入院後に新規投与された患者のみを本研究の対象とした。3メトホルミンの投与量、用法および下痢発現の有無、重症度について電子カルテおよび服薬指導記録より調査を行った。下痢の重症度については、有害事象共通用語規準（CTCAE version4.0、日本語訳、JCOG版、2010年）の規準を参考にG0～G3の4段階に分類した。また、患者情報（年齢、性別、身長、体重）とメトホルミン開始時における併用薬剤（糖尿病薬、便秘薬）および臨床検査値（HbA1c、ALT、AST、ALP、

Cr 等)の調査も同様に行った。なお、本研究は岐阜大学大学院医学研究科・医学部の倫理審査委員会の承認を得ている。データ解析は Statistics Program for Social Science for Windows (SPSS II, ver. 11, SPSS Inc) を用いて行った。2 群間における有意差の検定を、Fisher 直接確率検定または Mann-Whitney U 検定により行い、危険率 5%未満を有意差ありとした。下痢発現の要因解析はロジスティック回帰分析により検討を行った。

【結果】対象患者 101 人のうち、27 人 (26.7%) に下痢発現が認められた。重症度については G1 (1 - 3 回/日) が 21 人 (20.8%)、G2 (4-7 回/日) が 6 人 (5.9%) であり、このうち 3 人 (3.0%) が使用中止となった。それ以外の副作用は 3 人 (3.0%) に食欲不振が認められたのみであった。下痢発現群 (27 人) および非発現群 (74 人) の 2 群間比較を行った結果、初回投与量 (p=0.042)、性別 (p=0.04)、年齢 (p=0.028)、BMI (p=0.036)、ALT (p=0.038)、ALP (p=0.015) について有意差が認められた。各要因について単変量解析を行った結果、初回投与量 750mg (オッズ比 2.77 ; 95%信頼区間 1.10-6.99、p=0.030)、女性 (2.60 ; 1.06-6.42、p=0.037)、年齢 ≤65 歳 (3.69 ; 1.34-10.20、p=0.012)、BMI ≥25kg/m² (2.53 ; 1.03-6.24、p=0.043)、ALT ≥30 IU/L (2.90 ; 1.13-7.42、p=0.026)、ALP ≥270 IU/L (3.38 ; 1.13-9.07、p=0.016) が有意なリスク要因であった (図 1)。次にリスク因子の保有数による下痢発現率を調査した結果、リスク因子を 3 つ以上保有する患者は、リスク因子の増加とともに下痢発現率が直線的に上昇することが明らかとなった (図 2)。メトホルミン開始 12 週後の HbA1c 低下率について初回投与量 500mg 群 (16 人) と 750mg 群 (12 人) で比較した結果、両群ともに有意な血糖改善効果が認められ、初回投与量 750 mg 群の方が 500mg 群に比べてその効果は著明であった。

そこで我々は、投与量を含むリスク因子が 3 を超える患者に対して、①初期投与量を 750mg から 500mg に減量、②下痢止めの予防的追加、③使用中の緩下剤中止 という選択肢を主治医に提案することとした。その結果、下痢発現率が 12.0% (25 人中 3 人) に低下し、リスク因子を勘案した下痢対策が効果を上げていることが示唆された。

今回、我々の研究結果では、メトホルミンの副作用として下痢が最も多く認められ、そのリスク因子として、初回投与量 750mg、女性、年齢 ≤65 歳、BMI ≥25kg/m²、ALT ≥30 IU/L、ALP ≥270 IU/L が明らかとなった。さらに、リスク因子を 3 つ以上保有する場合は、下痢発現が保有数に比例して上昇することも明らかとなった。よって、我々が見出した下痢発現リスク因子を考慮した上で、薬剤の処方介入および具体的な患者説明を実施することが、服薬アドヒアランスの向上から、糖尿病治療の質の向上に寄与すると考えられた。

本研究は、すでに市販されている薬剤を、より安全に、より効果的に、より容易に内服できる方法をエビデンスとして確立させた。これは、育薬の側面から創薬の発展に少なからず貢献するものと思われる。

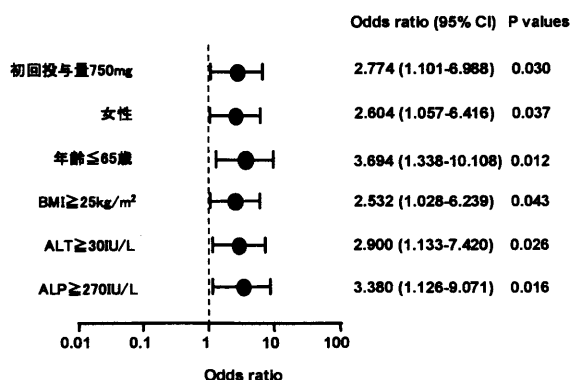


図 1.下痢発現のリスク要因解析

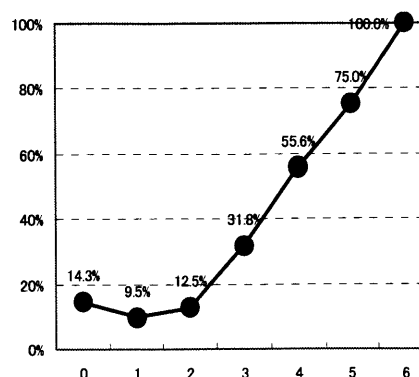


図 2.リスク因子保有数と下痢発現率

論文審査結果の要旨

申請者は、糖尿病療養指導士をもつ臨床薬剤師として、臨床現場で豊かな経験を有している。糖尿病臨床における薬剤使用の深い知識と経験から、研究テーマを設定している。即ち、経口糖尿病薬の中では、世界中で第一選択薬かつ継続薬として唯一推奨されているメトホルミン塩酸塩の有効性を充分理解するも、本邦の臨床現場では必ずしも第一選択薬でなく、副作用の懸念から使用を躊躇する傾向にある点に申請者は注目した。そこで、自らが担当した糖尿病患者一例一例のきめ細かい情報収集を行ないデータを蓄積し、日本人における同剤の有効性と副作用の詳細なデータ解析を行なった。そこから、年齢、肥満度、肝機能、腎機能などの各項目から、副作用出現危険度を予測することができ、これらの項目に注意を払うことで、より安全に使用できる可能性を示唆した。既存薬剤の育薬をめざす研究テーマとして注目すべき視点である。医療専門職として働く社会人大学院生の模範となるような研究成果を出したと高く評価するものである。

以上の審査より、本研究は学位論文に値するものと判断する。

最終試験結果の要旨

申請者は、糖尿病治療薬に関する幅広い情報を科学的根拠に基づいて整理した。特に、日本糖尿病学会、米国糖尿病学会、ヨーロッパ糖尿病学会の治療ガイドラインの比較から、今後の本邦における糖尿病治療薬の選択に関わる研究テーマをなぜ選択したかを明確に示した。

申請者は、臨床現場で薬剤師として働く立場から、臨床患者のデータを詳細に集積し、かつ、科学的解析を実施した。実際に患者と接しているからこそ抽出できる貴重な情報が中心であった。この中から、メトホルミン塩酸塩を安全、安心に使用する際の留意点、項目を明らかにし、具体的にその項目の確認から、どのように臨床実践するかまでを提唱するに至った。これは、世界的に初めての知見である。

申請者は、最終試験における様々な質問に的確に回答したので、合格と判定した。

論文リスト

Okayasu S, Kitaichi K, Hori A, Suwa T, Horikawa Y, Yamamoto M, Takeda J, Itoh Y. The evaluation of risk factors associated with adverse drug reactions by metformin in type 2 diabetes mellitus. BIOLOGICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN,35:1-6 (2012年6月) IF:1.811