

メトホルミンに関する話題

執筆担当 伊藤譲（レモン薬局三方原店） トピックス担当 武田真莉子

ADA/EASD（米国／欧州糖尿病学会）のコンセンサスガイドラインでは、2型糖尿病の診断と同時または診断後早期にメトホルミンを第一選択薬として治療を開始することを推奨しています¹⁾。その理由としては、メトホルミン塩酸塩には大血管症抑制のエビデンスがあり経済性にも優れると考えられるからです。一方、2型糖尿病のライフスタイルが異なるわが国では実情に合致しないため、国内では病態に応じた最適な薬剤選択を推奨しているのが現状です²⁾。しかしながら実際、2型糖尿病治療としてはどのようにするのが最適なのでしょうか？これに応える2つのトピックスをご紹介します。

最初に選択される経口糖尿病薬：患者中心の効果比較研究

Initial choice of oral glucose-lowering medication for diabetes mellitus: a patient-centered comparative effectiveness study.

Seth A. Berkowitz et al., JAMA Intern Med, 174 (2014) 1955-1962.

経口血糖降下薬には多くのクラスが承認されているが、糖尿病治療を開始したときの第一選択薬をガイドする“有効性を比較したエビデンス”がこれまでには無かった。このことから、最初に選択された経口血糖降下剤クラスの効果を「あとで強化療法が必要となるか」および「短期間における4つの有害な臨床事象」という観点から判断することを目的として調査された。

【研究方法】2009年7月1日から2013年6月30日まで、新規に経口血糖降下薬を処方されていたAetna（米国総合健康保険会社）の被保険者であった患者に対し、後ろ向きコホート研究を行った。対象となる患者は、第2選択薬が、初回選択薬の同クラスかつ世界保健機関（WHO）により定義された常用量で、最初の処方から90日以内に追加処方されている患者である。他の経口血糖降下薬が処方されている患者は除外した。

メトホルミン、スルホニル尿素、チアゾリジン系、またはDPP4阻害剤で治療開始された症例を対象として、次の血糖降下剤またはインスリンが追加されるまでの時間、低血糖症、他の糖尿病関連救急外来訪問、および心血管イベントを調査した。

【結果】対象となった15,516人の患者のうちメトホルミンによる治療から開始されていたのは8,964人（57.8%）であった。メトホルミン以外の薬物治療では、治療開始後に、第2番目の薬物を単独で、あるいはインスリンを単独で、あるいはその両方を追加するリスクが大幅に増加した（すべて $p < 0.001$ ）。変更スコアおよび多変量補正Cox比例ハザードモデルによる解析では、スルホニル尿素、チアゾリジン系およびDPP4阻害剤による治療開始は、

あとで強化療法となる危険性と関連していた。低血糖による救急外来訪問リスクは増加したが他群では有意な差がなかった。また心血管イベントなどのリスクを低下させることには繋がらなかった。

【結 論】まず、ガイドラインにより推奨されているにもかかわらず、メトホルミンで糖尿病治療を開始された患者は全体の 57.8%のみということが明らかとなった。ガイドラインに沿ったメトホルミンによる治療においては、他の薬物を第一選択薬として治療開始した場合と比較して、低血糖などの有害事象の発生率に差なく、むしろ強化治療を減らすことに関連していた。つまり、メトホルミン以外の経口糖尿病薬で治療開始を行うことは、より追加治療を要することになり、メトホルミンの使用不足は、有害事象や治療負担につながりうることから、「処方質を改善する介入」が必要だろうと結論されている。

2 型糖尿病における費用対効果を推定：治療ガイドラインと治療期間の影響

Estimating Cost-Effectiveness in Type 2 Diabetes: The Impact of Treatment Guidelines and Therapy Duration.

Phil McEwan et al., Med Decis Making, 2015 July, 660-670

【目 的】2 型糖尿病 (T2DM) の臨床ガイドラインは、血糖コントロールの最適化に焦点を当てており、それは古典的な「failure-based」のレジメンに基づくエスカレーション療法である。多くの糖尿病モデルでは、HbA1c エスカレーション療法の閾値が、治療の期間と、結果としてコストベネフィットの上昇を調節することにおいて重要な役割を果たしている。本研究は、T2DM 治療の費用対効果におけるエスカレーション療法の閾値とエスカレーション療法までの時間との関係を評価することを目的とした。

【方法】この研究では、カーディフ糖尿病モデル^{注1}を用いて1次、2次、3次治療に関連するコストおよび健康転帰との関係を、時間の関数として説明 (解説) した。ガイドライン療法のエスカレーションの閾値に関連した予測されるコストと健康のアウトカムを比較するために、日常的臨床診療からのデータが使われた。ベースラインの HbA1c およびエスカレーション療法の閾値の費用対効果に対する重要性は、メトホルミン単独療法に追加する SGLT2 阻害薬とスルホニル尿素を比較して検討した。

【結果】単独療法に使われたより短い時間に関係する下閾値は 1.1 年 (6.5%の上昇) から 13 年 (9.0%の上昇) の範囲であり、治療の総生涯コストの上昇に関係していた。インスリンへの導入が遅くなり、治療に関連した負の効用はより高い閾値で最小化された。メトホルミンをダパグリフロジンまたはスルホニルウレアのいずれかと組み合わせて使用することは、低いベースライン HbA1c 値および/またはより高いエスカレーション療法閾値を示すため、治療の長い期間によって駆動増加費用対効果比に関連していた。

【議論】ガイドラインが提唱する治療エスカレーションと日常的臨床診療を比較したとき

に、治療費用対効果の著しい差が実証された。このように、特定の T2DM 治療オプションの真の費用対効果プロファイルを知ることは、医療専門家と幅広い健康と経済社会の双方にとって重要なことである。

注1 カーディフ糖尿病モデルとは、新たに診断された 2 型糖尿病患者の仮想集団における糖尿病治療法の影響を評価するコンピューターモデル。副作用発現率や費用対効果などを予想分析します。

以上 2 つの報告からメトホルミンは効果と副作用や費用の点において有用であり、2 型糖尿病の第一選択薬として積極的に用いられるべきであると考察されます。

参考文献

- 1) UKPDSgroup13 BMJ310(1995):83-88
- 2) 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013 南江堂