

メトホルミンによる下痢の発現要因の解析と予防対策の確立に関する研究

メトホルミンは古くから糖尿病の治療薬として使われていた薬ですが、その作用メカニズムはほとんど不明でした。しかし、最近になってメトホルミンが AMP 活性化蛋白リン酸化酵素（AMP キナーゼ）を活性化することによりグルコース輸送体（GLUT4）を細胞膜表面へ移行させ、インスリン抵抗性を改善することが明らかとなり、今では2型糖尿病治療における第一選択薬の1つとして位置づけられるようになりました（図1-31）。

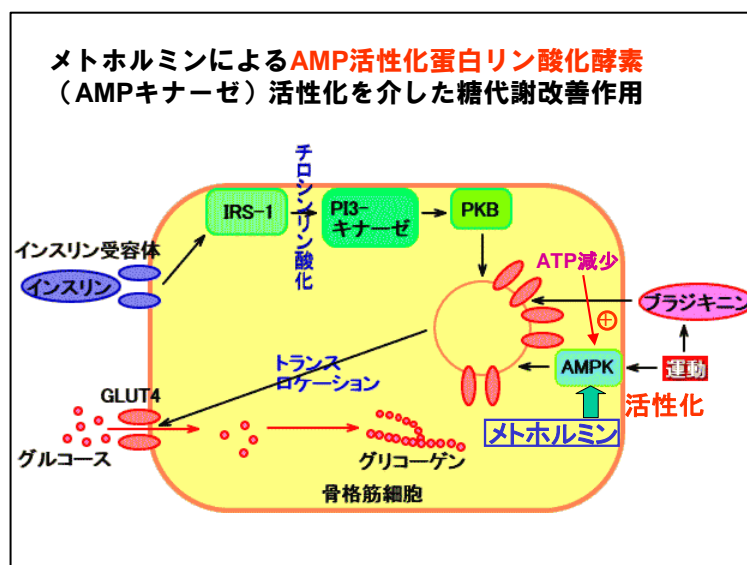


図 1-31. メトホルミンによる AMP キナーゼ活性化を介した糖代謝改善作用

しかし、副作用として下痢を引き起こすことが時々あります。残念ながらメトホルミンによる下痢の発現メカニズムは不明であり、明確な対策がないのが現状です。

そこで、私たちは新規にメトホルミンが投与された 101 人の 2 型糖尿病患者において、下痢の発現状況を調査するとともに、下痢の発現におけるリスク要因について解析しました。

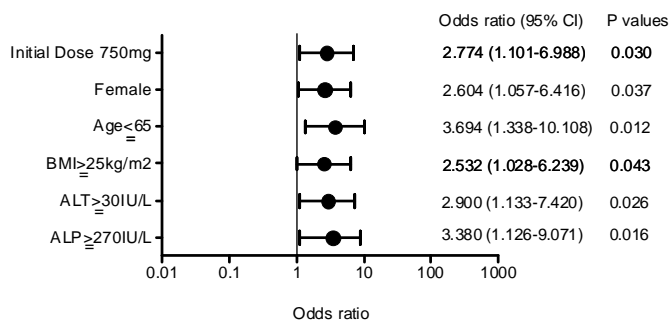
メトホルミンの 1 日服用量は 500mg あるいは 750mg から開始されていました。

下痢は 27 人に発現していましたが（発現率：27%）、症状はほとんどが軽度（グレード 1）であり（78%）、中等度の症状は 6 人（22%）に発現していました。

次いで、下痢の発現におけるリスク要因について解析した結果、①初回投与量が 750mg、②女性、③年齢が 65 歳未満、④体格指数（BMI）が 25 以上（肥満）、⑤肝機能指標の ALT が 30 IU/L 以上、および⑥アルカリホスファターゼが 270 IU/L 以上の 6 つのリスク因子が見つかりました（図 1-32）。

さらに、面白いことに、リスク因子の数が多いほど下痢の発現率が高まることがわかりました。この結果から、メトホルミンを使用する場合、患者さん毎にリスク因子の数を調べ、その数が 3 個以上あれば、初回投与量を 750mg とすることで下痢を予防することに役立つ可能性が考えられました。

(A) リスク因子



(B) リスク因子数と下痢発現率の関係

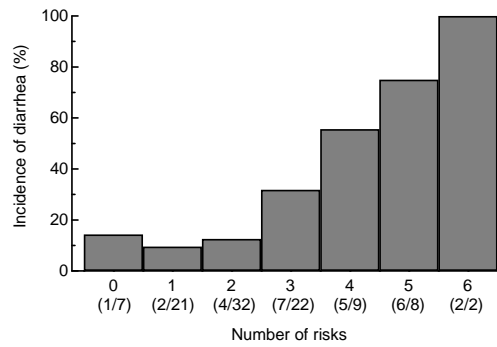


図 1-32. メトホルミンによる下痢のリスク因子とリスク因子保有数と下痢発現率との関係

[発表論文]

- 1) Okayasu S, Kitaichi K, Hori A, Matsuura K, Suwa T, Horikawa Y, Yamamoto M, Takeda J, Itoh Y. A study on the risk and prevention of diarrhea associated with metformin treatment. J Clin Pharm Ther (submitted).