

2 型糖尿病患者に対する塩酸メトホルミン投与時の 血糖・血清脂質代謝変動

佐久間 清^{*1}, 佐々木英久¹, 真坂 亘¹, 金井三良¹,

大平征宏², 小山朝一², 宮下 洋², 白井厚治²

東邦大学医学部付属佐倉病院薬剤部¹, 同糖尿病内分泌代謝センター²

Effect of Metformin Hydrochloride on Blood Sugar and Lipoprotein Metabolism in Type 2 Diabetes Mellitus Patients

Kiyoshi Sakuma^{*1}, Hidehisa Sasaki¹, Toru Masaka¹, Saburou Kanai¹,
Masahiro Ohhira², Tomokazu Oyama², Yoh Miyashita² and Kohji Shirai²

Department of Pharmacy¹, Center of Diabetes, Endocrinology & Metabolism²,
Sakura Hospital, School of Medicine, Toho University

[Received January 12, 2006]
[Accepted July 21, 2006]

Metformin hydrochloride is known to decrease blood sugar levels by reducing insulin resistance and controlling glyconeogenesis in the liver. However, its action on serum lipid metabolism and prognostic factors in responsive and non-responsive cases are unclear. In order to ensure that metformin hydrochloride is used properly, we attempted to elucidate the effects of metformin hydrochloride on blood sugar and serum lipid metabolism, which are known risk factors of arteriosclerosis, and the background factors of responsive patients. Metformin hydrochloride was prescribed to 36 patients with type 2 diabetes, who were monitored for 6 months. HemoglobinA_{1c} (HbA_{1c}) decreased by 1.1% ($P < 0.01$). In addition, though there were no significant changes in body weight or serum lipids, serum triglycerides (TG) decreased by 20 mg/dL. Looking at the drop in HbA_{1c} in relation to patient clinical backgrounds at the beginning of administration, a remarkable decrease in blood sugar level was observed in patients who had high HbA_{1c}, TG, and serum low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels. The decrease in blood sugar was the same regardless of the duration of treatment with glibenclamide before administering metformin hydrochloride. Therefore, to ensure the proper use of metformin hydrochloride it is recommended that serum lipids be used as parameters.

Key words — metformin hydrochloride, triglyceride, preheparin lipoprotein lipase mass, type 2 diabetes mellitus, hemoglobinA_{1c}

緒 言

塩酸メトホルミンは、肝での糖新生を抑制し、インスリン感受性を促進させ、血糖低下をもたらす薬剤として開発・使用されている。近年、塩酸メトホルミンが AMP-activated protein kinase (AMPK) を活性化することが報告され、これにより肝における糖新生の抑制・筋における糖取り込み増加が得られると考えられている¹⁾。本剤による血中総コレステロール (TC)、血中中性脂肪 (TG) の低下について報告されており²⁾、AMPK の活性化が脂質代謝改善作用を示していることが示唆されている¹⁾。わ

れわれは他にも要因がないかを検討し、塩酸メトホルミン投与により、ヘパリン静注前血清リポ蛋白リパーゼ蛋白量 (preheparin LPL mass) が有意に上昇することを報告している (第102回日本内科学会総会・講演会, 大平征宏ら, 日本内科学会雑誌, 0021-5384, 94巻. suppl. page 191, 2005. 2; 以下, 日本内科学会総会, 大平らと略す.)。LPL の発現はインスリンによって促進されることから³⁾、われわれは糖尿病患者における preheparin LPL mass の意義について検討した。preheparin LPL mass は、血管内皮細胞上で TG の水解に関与している LPL が活性を失い、変性して血中に遊離してきたもので、LPL の発現量を反映していると考えられている。検討の結

* 千葉県佐倉市下志津564-1 ; 564-1, Shimoshizu, Sakura-shi, Chiba, 285-8741 Japan

果, preheparin LPL mass は糖尿病で低値, インスリン治療で上昇, インスリン抵抗性改善剤トログリタゾン投与により上昇したことから, インスリン感受性を反映していることを報告している^{4,5)}. 今回, 塩酸メトホルミン投与時の血清脂質代謝変動を明らかにするため, 投与後の各血清脂質の変動と, preheparin LPL mass 上昇との関連について検討した. また, 塩酸メトホルミンの有効例と無効例の予知要因は明らかではないため, 1) 脂質代謝異常との関連, 2) 血糖コントロールの状況, 3) スルホニルウレア剤での治療歴の長さについての有効性を検討した. 有効性判定の指標は, 1) 投与開始時の血清脂質, 2) 投与開始時のヘモグロビン A_{1c} (HbA_{1c}), 3) 塩酸メトホルミン投与前のグリベンクラミド服用期間として, HbA_{1c} の減少度の高い患者背景を調査した.

対象と方法

1. 対象

対象は, 当院通院中の 2 型糖尿病患者で, グリベンクラミドを服用中の 36 名 (男性 16 名, 女性 20 名) とした. 塩酸メトホルミン投与開始時の臨床背景は, 年齢 60.5 歳, 糖尿病歴 10.4 年, body mass index (BMI) 23.6 Kg/m², HbA_{1c} 8.9%, TC 212mg/dL, TG 183mg/dL, 血中高比重リポ蛋白コレステロール (HDL-C) 48mg/dL, 血中低比重リポ蛋白コレステロール (LDL-C) 127mg/dL であった (Table 1). なお, 本研究は当院倫理委員会の承認を得て, 対象者には本研究の趣旨を説明し, 参加の同意を得ると同時に研究発表の承諾を得た. 観察期間中, 併用薬剤については, 血糖および血清脂質代謝に影響のある薬剤の追加および用量の変更のあった症例は除外した.

2. 観察方法

塩酸メトホルミンを 750mg/日 で 6 カ月間投与し, 解

析因子として体重, HbA_{1c}, TC, TG, LDL-C, HDL-C を各月毎に測定した. 解析内容として, 1) 塩酸メトホルミン投与による諸因子の変動について検討した. 2) 塩酸メトホルミン投与開始時の TC, TG, HDL-C, LDL-C をそれぞれ 220, 150, 45, 140mg/dL 以上, 未満の高低値群に分けた時の HbA_{1c} 変動について検討した. 3) 塩酸メトホルミン投与開始時の HbA_{1c} を 9.0% 以上, 未満の高低値群に分けた時の HbA_{1c} 変動について検討した. 4) 塩酸メトホルミン投与開始時のグリベンクラミド服用期間別 (服用開始後 2 年以上の長期間服用群, 2 年未満の短期間服用群) における HbA_{1c} 変動について検討した.

3. 測定法

HbA_{1c} は HPLC 法 (アークレイ) で安定型を, 血清脂質はオートアナライザー法 (日立 H 7150 型自動分析機) (株日立製作所) で測定した. 精度管理については, 管理物質として HbA_{1c} は東ソー HbA_{1c} コントロール (東ソー株), 血清脂質は L コンセラー I/II を用いて行っている. 精度管理の成績を示した (Table 2).

4. 統計処理

得られた結果の統計処理は, Stat View ver. 4.51 (Abacus Concepts, Inc.) Macintosh 対応型を用い, t-検定, repeated measure ANOVA による群内比較および群間比較検定により, 危険率 5% 以下で有意差ありと判定した.

結 果

1. 塩酸メトホルミン投与による HbA_{1c}・体重変動

塩酸メトホルミン投与により, 体重は減少傾向を示したが有意な差は認められなかった (Fig. 1 A). HbA_{1c} は徐々に減少し, 投与 6 カ月後平均で 1.1% 減少 (P<0.01)

Table 1. Clinical Background when it Begins to Administer Metformin Hydrochloride.

		reference value
Age (y.o)	60.5 ± 2.0	
DM history (year)	10.4 ± 1.6	
BMI (Kg/m ²)	23.6 ± 0.5	22.2
HbA _{1c} (%)	8.9 ± 0.2	4.0 ~ 6.5
TC (mg/dL)	212 ± 5.6	120 ~ 219
TG (mg/dL)	183 ± 17	30 ~ 149
HDL-C (mg/dL)	48 ± 1.8	40 ~ 70
LDL-C (mg/dL)	127 ± 5.4	65 ~ 139

Data are presented in mean ± SE. DM: diabetes mellitus, BMI: body mass index, TC: total cholesterol, TG: triglycerides, HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol, LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol.

Table 2. 精度管理

	N	X bar	SD	CV	MAX	MIN	R
HbA _{1c}	24	5.21	0.05	1.0	5.30	5.15	0.02
TC	24	121.81	0.72	0.6	123.00	120.00	2.29
TG	24	47.63	0.55	1.1	48.67	46.33	0.88
LDL-C	24	50.49	0.85	1.7	52.33	49.33	1.33
HDL-C	24	38.44	0.87	2.3	40.50	37.00	1.13

を認めた (Fig. 1 B).

2. 塩酸メトホルミン投与による血清脂質変動

塩酸メトホルミン投与により, 投与6ヵ月後に平均で TC 4 mg/dL の減少 (N.S.), LDL-C 2 mg/dL の減少 (N.S.), HDL-C 2 mg/dL の増加 (N.S.) を認めた. TG は 20 mg/dL の減少 ($p=0.22$) を認めた (Fig. 2 A-D).

3. 塩酸メトホルミン投与開始時の解析因子の背景別 HbA_{1c} 変動

TC, HDL-C は, ともに両群で差を認めなかった (Fig. 3 A,C).

TG は, 低値群では6ヵ月間0.5%前後の減少を示したのに対し, 高値群では投与6ヵ月後で平均1.7%減少し, 両群に有意な差 ($P<0.01$) を認めた (Fig. 3 B).

LDL-C は, 低値群では6ヵ月間0.8%前後の減少を示したのに対し, 高値群では投与6ヵ月後に平均1.9%まで減少し, 両群に有意な差 ($P<0.01$) を認めた (Fig. 3 D).

4. 塩酸メトホルミン投与開始時の HbA_{1c} 高低値別 HbA_{1c} 変動

HbA_{1c} 高値群は, 投与6ヵ月後に平均2.0%の有意な減少 ($P<0.01$) を認めたのに対し, HbA_{1c} 低値群では, 軽微な減少 (N.S.) であった (Fig. 4).

5. 塩酸メトホルミン投与開始時のグリベンクラミド服用期間別 HbA_{1c} 変動

投与開始時の HbA_{1c} 値は, グリベンクラミド長期間服用群は平均9.3%, 短期間服用群は平均8.1%であった ($P=0.055$). 塩酸メトホルミン投与によって6ヵ月後に, 両群とも平均7.6%まで減少した (Fig. 5).

考 察

塩酸メトホルミン6ヵ月投与により平均で, HbA_{1c} 1.1%減少, 体重0.3Kg減少, TC 4 mg/dL減少, TG 20 mg/dL減少, LDL-C 2 mg/dL減少, HDL-C 2 mg/dL増加を認めた. DeFronzo らによる Multicenter Metformin

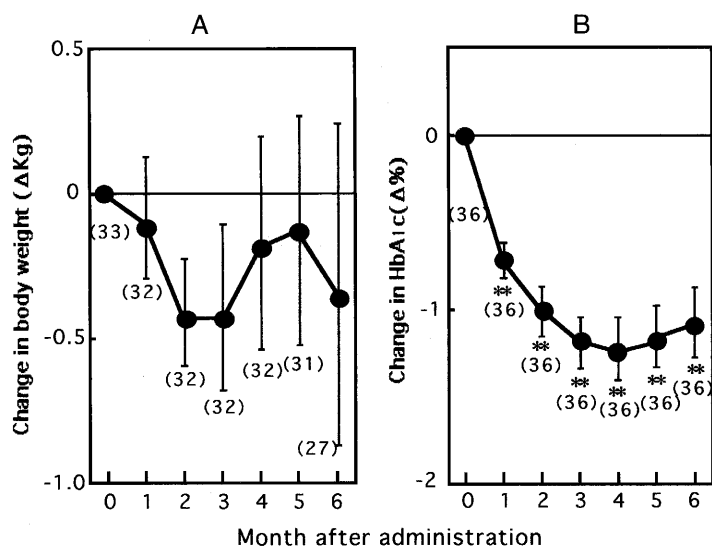


Fig. 1. Changes in Body Weight (A) and HemoglobinA_{1c} (B), after Metformin hydrochloride Administration.
Data : mean $\pm$ SE : ** $P<0.01$ vs before administration.

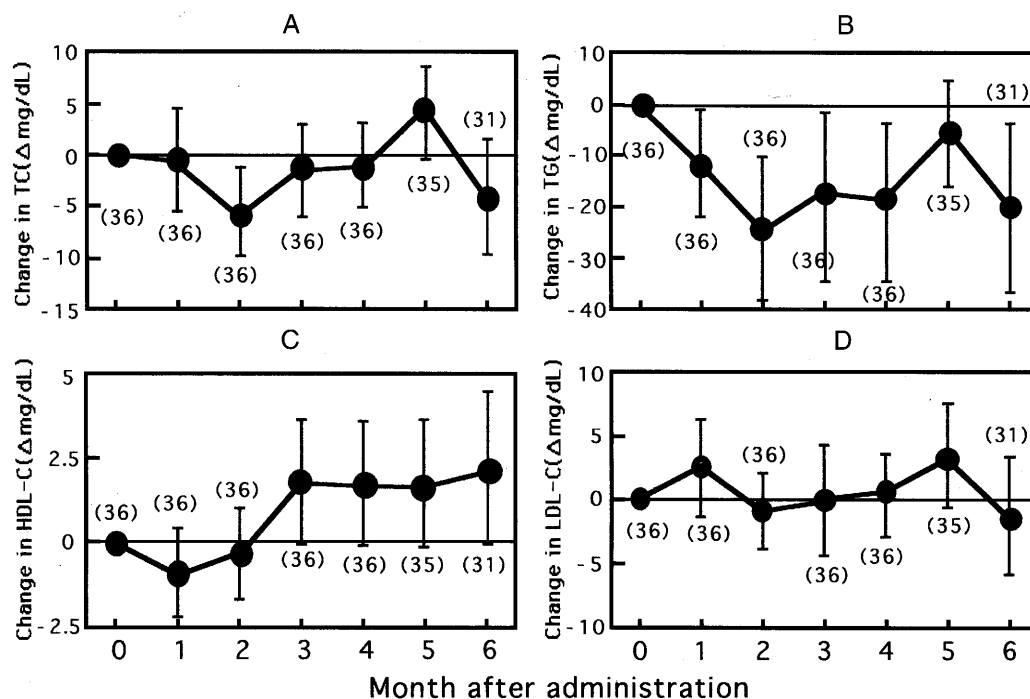


Fig. 2. Changes in Total Cholesterol (A), Triglycerides (B), HDL-cholesterol (C), LDL-cholesterol (D), after Metformin Hydrochloride administration.
Data : mean $\pm$ SE

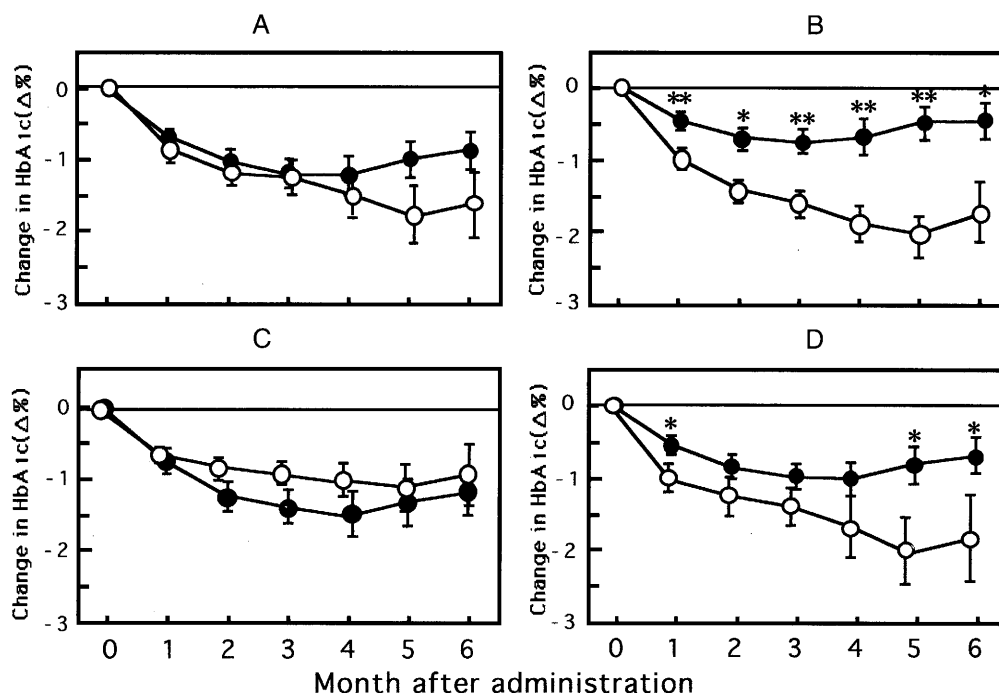


Fig. 3. Changes in HemoglobinA_{1c}, According to Value of Total Cholesterol (A), Triglycerides (B), HDL-cholesterol (C), LDL-cholesterol (D) when it Begins to Administer Metformin.
hydrochloride (high value group : total cholesterol ≥ 220 mg/dL (n=22), triglycerides ≥ 150 mg/dL (n=17), HDL-cholesterol ≥ 45 mg/dL (n=18), LDL-cholesterol ≥ 140 mg/dL (n=25), open circles. low value group : total cholesterol < 220 mg/dL (n=14), triglycerides < 150 mg/dL (n=19), HDL-cholesterol < 45 mg/dL (n=18), LDL-cholesterol < 140 mg/dL (n=11), close circles.).
Data : mean $\pm$ SE. *P<0.05, **P<0.01 high value group vs low value group each month(unpaired t-test).

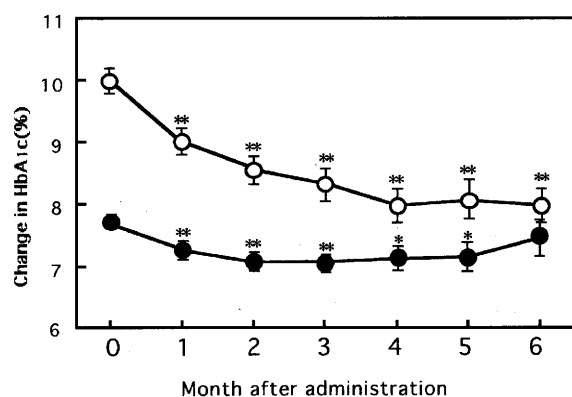


Fig. 4. Changes in HemoglobinA_{1c}, According to Value of HemoglobinA_{1c} when it Begins to Administer Metformin Hydrochloride (hemoglobinA_{1c} high value group: hemoglobinA_{1c} ≥ 9.0% (n=17), open circles, hemoglobinA_{1c} low value group: hemoglobinA_{1c} < 9.0% (n=19), close circles.). Data: mean ± SE: *P < 0.05, **P < 0.01 vs before administration.

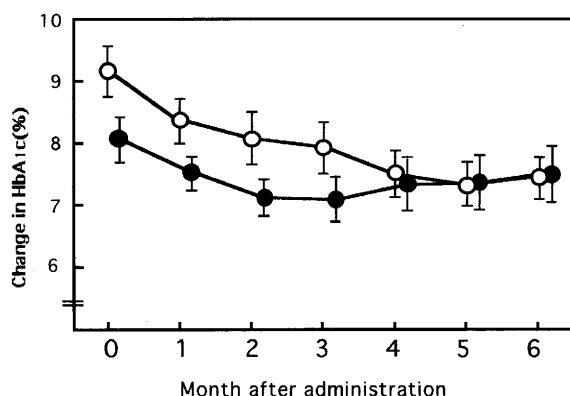


Fig. 5. Changes in HemoglobinA_{1c}, According to each Glibenclamide Taking Period before it Begins to Administer Metformin Hydrochloride (long-term taking group: two years or more after it begins to take glibenclamide (n=12), open circles, short-term taking group: less than two years after it begins to take glibenclamide (n=10), close circles.). Data: mean ± SE

hydrochloride Study Group のグリブライドと塩酸メトホルミン併用時の糖脂質代謝変動の報告²⁾と比較すると、今回の結果は、TG は同等であったが、HbA_{1c}、TC、LDL-C は低く、HDL-C は高い傾向にあった (Table 3)。これは塩酸メトホルミンの投与量の違いによると考えられた。以前、われわれは塩酸メトホルミン 1 日 500mg、3 カ月間の投与により、preheparin LPL mass が有意に上昇することを報告しており (日本内科学会総会、大平ら)、TG の低下は LPL の発現が促された結果と考えられた。

今回、他の因子と比較して TG の減少度が大きい理由としては、BMI 23.6 とやや肥満例が多く、肥満例の投与開始時の TG が高値傾向である影響が考えられた。データは示していないが、BMI 24 以上の肥満例では投与 4 カ月後まで、他の因子と比較して TG の減少が大きい傾向を認めている。Yamanouchi ら⁶⁾は、日本人の未治療 2 型糖尿病患者に塩酸メトホルミン 750mg を単独投与し、1 年間で HbA_{1c} 2.2% の減少と TG 0.09mmol/l の減少を認めている。投与量が等しいこの報告⁶⁾との比較でも、今回の調査ではやや TG の変動は大きい傾向であった。塩酸メトホルミンによる体重変動への影響については、投与 12 カ月間で有意な体重減少が認められることが報告されている⁷⁾。また、肥満例は非肥満例に比べ、有意な体重減少が報告されている⁷⁾。データには示していないが、今回の調査においても、有意な減少ではなかったが、肥満例において体重の減少傾向が大きかったことから、塩酸メトホルミンが肥満例で体重抑制作用を示すことが考えられた。

塩酸メトホルミン投与開始時における TG 高値群は、低値群と比較し、有意な HbA_{1c} の減少を示した。TG が上昇する原因としては、TG の水解に関わる LPL の発現低下が考えられている。すでにわれわれは塩酸メトホルミン投与により、preheparin LPL mass が有意に上昇すること、preheparin LPL mass がインスリン感受性を反映することを報告している^{4,5)}。LPL の発現低下は、インスリン感受性の低下を反映するものと考えられ、これが塩酸メトホルミン投与により改善するのではないかと考えられる。今回の検討によって、TG 高値という検査結果が LPL の発現低下、すなわち塩酸メトホルミンの適応となるべきインスリン感受性低下を示す指標となりうる可能性が示唆された。

現在、塩酸メトホルミンの作用機序としては、AMPK を活性化することによって、アセチル CoA カルボキシラーゼや sterol regulatory element-binding protein-1c を抑制し、脂質代謝改善作用を示すことや、肝における糖新生の抑制・筋における糖取り込み増加が示唆されている¹⁾。今後、塩酸メトホルミンの適応例を判断するために、LPL の発現低下、preheparin LPL mass、TG について検討することは、意義があるものと考えている。投与開始時における LDL-C 高値群は、LDL-C 低値群と比較して HbA_{1c} の低下傾向が大きいことが認められた。高血糖の状態が持続することによって、LDL は糖化を受け糖化 LDL となる。糖化 LDL は代謝が低下していることから、結果として LDL の増加を来し、高 LDL-C 血症となる。よって、LDL-C 高値が高血糖およびインスリン感受性低下を反映しているものと考えられた。インスリン感受性低下の指標として、小粒子化した LDL (small dense LDL) の出現がある⁸⁾。われわれは、塩酸メトホル

Table 3. Changes in HbA_{1c} and Serum Lipid, after Metformin Hydrochloride Administration.

	Mean Changes		
	Our study	DeFronzo Group	Yamanouchi Group
Dose (mg)	750	500-2500	750
HbA _{1c} (%)	-1.1±0.3	-1.7±0.1	-2.1
TC (mg/dL)	-4.1±6.1	-10±2	-0.18 (mmol/l)
TG (mg/dL)	-20±16	-20±7	-0.09 (mmol/l)
HDL-C (mg/dL)	2.0±2.1	1±1	-0.01 (mmol/l)
LDL-C (mg/dL)	-2.1±4.8	-8±2	

Data are presented in mean (±SE) changes after metformin hydrochloride administration for 24 weeks (DeFronzo Group's data are presented after 29 weeks. Yamanouchi Group's data are presented after 12 months.).

ミン投与により, LDL の小粒子化が有意に改善することを報告しており(日本内科学会総会, 大平ら), 今後, 投与開始時の LDL 粒子サイズの評価が課題であると考えている。

塩酸メトホルミン投与開始時, HbA_{1c} 高値を示した群は, 塩酸メトホルミン投与によって平均2.0%の HbA_{1c} 減少を示したが, HbA_{1c} 低値群ではわずかな減少しか認められなかった。このことからグリベンクラミド単独投与では十分な効果が得られず, 高血糖が持続し, それに伴ってインスリン感受性低下状態が長期に及んでいる場合には, 塩酸メトホルミンを投与することによって有効な結果が得られるのではないかと考えられた。塩酸メトホルミン投与前のグリベンクラミド服用期間別の比較では, 投与開始時の両群間で有意な差は認めなかったが(P=0.055), グリベンクラミド長期間服用群の投与開始時の平均 HbA_{1c} は9.3%, 短期間服用群は8.1%であった。投与6カ月後には, 両群とも平均7.6%まで減少した。グリベンクラミド服用期間が長期化すると, 肥満の増強, 膵β細胞の疲弊などによりインスリン感受性の低下, インスリン分泌の低下が進行し, 二次無効を起こしやすくなる。DeFronzo らの報告²⁾は, 最大量のグリブライド投与によっても血糖コントロールが不良であった糖尿病患者で, 塩酸メトホルミンの効果を認めたものであるが, 今回の調査でもグリベンクラミド投与によって血糖コントロール不良を示す例において, 塩酸メトホルミンの有効性を確認することが出来た。

以上より, 塩酸メトホルミン投与により, preheparin LPL mass 上昇に伴うと考えられる TG の低下が認められた。塩酸メトホルミン著効群として TG 高値群が挙げられ, 投与選択の指標となると考えられた。また, 血糖コントロールが不良で, スルホニルウレア剤投与期間が長期に及んでいる場合, 塩酸メトホルミン投与が有効であることが示された。

引用文献

- 1) G. Zhou, R. Myers, Y. Li, Y. Chen, X. Shen, J.F. Melody, M. Wu, J. Ventre, T. Debber, N. Fujii, N. Musi, M.F. Hirshman, L.J. Goodyear, D.E. Moller, Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action, *J. Clin. Invest.*, **108**, 1167-1174 (2001).
- 2) R.A. DeFronzo, A.M. Goodman, Efficacy of metformin in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus, *N. Engl. J. Med.*, **333**, 541-549 (1995).
- 3) J.M. Ong, T.G. Kirchgessner, M.C. Schotz, P.A. Kern, Insulin increases the synthetic rate and messenger RNA level of lipoprotein lipase in isolated rat adipocyte, *J. Biol. Chem.*, **263**, 12933-12938(1988).
- 4) Y. Miyashita, K. Shirai, Y. Itoh, H. Sasaki, M. Totsuka, T. Murano, H. Watanabe, Low lipoprotein lipase mass in preheparin serum of type 2 diabetes mellitus patients and its recovery with insulin therapy, *Diab. Res. Clin. Prac.*, **56**, 181-187 (2002).
- 5) K. Shirai, Y. Itoh, H. Sasaki, M. Totsuka, T. Murano, H. Watanabe, Y. Miyashita, The effect of insulin sensitizer troglitazone, on lipoprotein lipase mass in preheparin serum, *Diab. Res. Clin. Prac.*, **46**, 35-41 (1999).
- 6) T. Yamanouchi, T. Sakai, K. Igarashi, K. Ichiyangi, H. Watanabe, T. Kawasaki, Comparison of metabolic effects of pioglitazone, metformin, and glimepiride over 1 year in Japanese patients with newly diagnosed Type 2 diabetes, *Diabetic Medicine*, **22**, 980-985 (2005).
- 7) 清水弘行, 上原豊, 益永幹, 大原緑, 森昌朋, 2型糖尿病症例への塩酸メトホルミン治療による体重変動への影響, *Prog. Med.*, **22**, 233-245 (2002).
- 8) G.M. Reaven, Y.D. Chen, J. Jeppesen, P. Maheux, R. M. Krauss, Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles, *J. Clin. Invest.*, **92**, 141-146 (1993).