

# 学位論文審査結果の報告書

氏 名 貫戸 幸星

生 年 月 日 昭和・平成 56 年 2 月 4 日

本 籍 ( 国 籍 ) 大阪府

学 位 の 種 類 博 士 ( 医 学 )

学 位 記 番 号 医 第 1243 号

学位授与の条件  
(博士の学位) 学位規程第5条該当

論 文 題 目

Effects of dosage and dosing frequency on the efficacy and safety of high-dose metformin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus

日本人2型糖尿病患者における高用量メトホルミンの投与量・投与回数が有効性・安全性に及ぼす影響

学位論文受理日 2017年 11月 8日

学位論文審査終了日 2018年 1月 18日

審 査 委 員 (主 査)

松村 到



(副主査)

橋 道



(副主査)

高橋英夫



(副 査)

指 導 教 員

池上陽司



# 論文内容の要旨

## 【目的】

欧米の糖尿病診療ガイドラインでは、複数の大規模前向き臨床試験結果に基づきメトホルミンが2型糖尿病治療の第一選択薬とされている。しかし、欧米でのメトホルミンの一般的投与量が2000mg/日であるのに比し、日本では2010年まで最高用量が750mg/日であったこと、また欧米では1日1～2回投与であるが、日本では1日2～3回投与であることから、用量・用法が異なる欧米でのエビデンスを日本人に適用できるか否かは必ずしも明らかではない。

我々はこれまで低用量メトホルミンの有効性と安全性について報告してきたが、高用量投与が可能になったことから、日本人2型糖尿病患者において高用量メトホルミンの投与量と投与回数が有効性と安全性および影響を明らかにすることを目的に研究を行った。

## 【方法】

当科入院中の2型糖尿病患者71例を対象とした。

### 1. 用量依存性の検討 (27例)

メトホルミンを0mg、500mg、1000mg、1500mgと1日投与量を増量し、それぞれにおいて、毎食前、毎食2時間後、眠前、0時、3時の9回血糖測定を行うことによる血糖日内変動を求めた。用法は1日2回投与とした。11名について750mgを昼食後に加え、2250mgへ増量した。

### 2. 投与回数の検討 (56例)

1日3回投与(分3)と1日2回投与(分2)との違いが血糖日内変動に及ぼす影響を検討するため、1500mg投与において、分2群と分3群の2群に割り付けて血糖日内変動を評価した後、分2群は分3に、分3群は分2に変更し血糖日内変動を評価した。8名についてはそれぞれの用法でメトホルミン血中濃度を測定した。

### 3. 安全性の検討 (71例)

自覚症状の出現頻度と乳酸値を含む臨床指標により安全性の評価を行った。

## 【結果】

### 1. 用量依存性の検討

0mgから1500mgまで各ポイントの血糖値は用量依存的に有意に低下し、血糖曲線下面積は有意に減少した。

### 2. 投与回数の検討

分2群は分3群に比し、血糖曲線下面積に有意な差を認めず、日内変動で夕食前のみ高値( $6.9 \pm 1.7$  vs.  $6.3 \pm 1.3$  mmol/L,  $P=0.02$ )であった。

メトホルミン血中濃度は、分2群は分3群に比し、昼食後が有意に低値( $1010.5 \pm 420.6$  vs.  $1440.9 \pm 371.2$  ng/ml,  $P=0.04$ )、夕食前が有意に低値( $823.6 \pm 350.8$  vs.  $1255.6 \pm 584.0$  ng/ml,  $P=0.009$ )であった。

### 3. 安全性の検討

用量依存性の検討および投与回数の検討のいずれにおいても、各用量ならびに投与方法間で自覚症状の出現頻度、臨床指標に差を認めなかった。

【考察】

高用量メトホルミンが用量依存的に血糖改善作用を示すこと、分2と分3で血糖日内変動がほぼ同等であることが明らかとなった。分2群の夕食前血糖値が分3群に比し高値を示したのは、分2群の薬物血中濃度が分3群に比し昼から夕にかけて低値であることがその一因と考えられる。また、各投与量・投与回数で副作用出現頻度に差を認めず、投与量・投与回数が副作用に及ぼす影響は小さいことが示された。

【結論】

高用量メトホルミンは用量依存的に血糖改善効果を示し、1日2回投与と3回投与は、ほぼ同等の有効性を示し、安全性に差を認めなかった。

| 博士論文の印刷公表 | 公 表 年 月 日   | 出版物の種類及び名称   |
|-----------|---|--|
|           | 2017年9月30日 公 表<br>(DOI : 10.1111/jdi.12755)   | 博士学位論文<br><br>Journal of Diabetes Investigation<br><br>2017年9月30日 online掲載 |
|           | Effects of dosage and dosing frequency on the efficacy and safety of high-dose metformin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus |  |
|           | 全 文   |  |

## 論文審査結果の要旨

### 1) 論文内容の要旨

#### 【目的】

欧米の糖尿病診療ガイドラインでは、複数の大規模前向き臨床試験結果に基づきメトホルミンが2型糖尿病治療の第一選択薬とされている。しかし、欧米でのメトホルミンの一般的投与量が2000mg/日であるのに比し、日本では2010年まで最高用量が750mg/日であったこと、また欧米では1日1~2回投与であるが、日本では1日2~3回投与であることから、用量・用法が異なる欧米でのエビデンスを日本人に適用できるか否かは必ずしも明らかではない。我々はこれまで低用量メトホルミンの有効性と安全性について報告してきたが、高用量投与が可能になったことから、日本人2型糖尿病患者において高用量メトホルミンの投与量と投与回数が有効性と安全性におよぼす影響を明らかにすることを目的に研究を行った。

#### 【方法】

近畿大学医学部附属病院入院中の2型糖尿病患者71例を対象とした。

#### 1. 用量依存性の検討 (27例)

メトホルミンを0mg、500mg、1000mg、1500mgと1日投与量を増量し、それぞれにおいて、毎食前、毎食2時間後、眠前、0時、3時の9回血糖測定を行うことによる血糖日内変動を求めた。用法は1日2回投与とした。

#### 2. 投与回数の検討 (56例)

1日3回投与(分3)と1日2回投与(分2)との違いが血糖日内変動に及ぼす影響を検討するため、1500mg投与において、分2群と分3群の2群に割り付けて血糖日内変動を評価した後、分2群は分3に、分3群は分2に変更し血糖日内変動を評価した。8名についてはそれぞれの用法でメトホルミン血中濃度を測定した。

#### 3. 安全性の検討 (71例)

自覚症状の出現頻度と乳酸値を含む臨床指標により安全性の評価を行った。

#### 【結果】

#### 1. 用量依存性の検討

0mgから1500mgまで各ポイントの血糖値は用量依存的に有意に低下し、血糖曲線下面積は有意に減少した。

#### 2. 投与回数の検討

分2群は分3群に比し、血糖曲線下面積に有意な差を認めず、日内変動で夕食前のみ高値(6.9±1.7 vs. 6.3±1.3mmol/L, P=0.02)であった。メトホルミン血中濃度は、分2群は分3群に比し、昼食後が有意に低値(1010.5±420.6 vs. 1440.9±371.2 ng/ml, P=0.04)、夕食前が有意に低値(823.6±350.8 vs. 1255.6±584.0 ng/ml, P=0.009)であった。

#### 3. 安全性の検討

用量依存性の検討および投与回数の検討のいずれにおいても、各用量ならびに投与方法間で自覚症状の出現頻度、臨床指標に差を認めなかった。

#### 【考察】

高用量メトホルミンが用量依存的に血糖改善作用を示すこと、分2と分3で血糖日内変動がほぼ同等であることが明らかとなった。分2群の夕食前血糖値が分3群に比し高値を示したのは、分2群の薬物血中濃度が分3群に比し昼から夕にかけて低値であることがその一因と考えられる。また、各投与量・投与回数で副作用出現頻度に差を認めず、投与量・投与回数が副作用に及ぼす影響は小さいことが示された。

#### 【結論】

高用量メトホルミンは用量依存的に血糖改善効果を示し、1日2回投与と3回投与は、ほぼ同等の有効性を示し、安全性に差を認めなかった。

本論文は、日本人2型糖尿病患者における高用量メトホルミンの投与量・投与回数が有効性・安全性に及ぼす影響を検討したものである。

指導教授らはこれまでの研究により、1日750mgまでの低用量メトホルミンの安全性と有効性について報告してきた。最近、わが国でも欧米並みの高用量投与が可能となったが、日本人における高用量メトホルミンの有効性と安全性は必ずしも明らかでなかった。この点を解明するため、本研究で学位申請者は高用量メトホルミンの有効性と安全性を投与量と投与回数の両面から検討した。

投与量の検討では、1500mgまでの高用量メトホルミンが用量依存的に有意に血糖改善効果を示すことを明らかにした。投与回数の検討では、分2投与群と分3投与群で血糖日内変動がほぼ同等であることを明らかにした。

但し、分2投与群では分3投与群に比し夕食前血糖値のみ軽度ながら有意に高値であったことから、その原因を検索する目的でメトホルミン血中濃度を測定した結果、分2投与群で昼食後と夕食前のメトホルミン血中濃度が有意に低値であり、このことが夕食前血糖値上昇の一因と考えられた。安全性に関する検討では、各投与量・投与回数で副作用出現頻度に差を認めなかった。

高用量メトホルミンの有効性ならびに安全性を用量依存性・投与回数の両面から日本人の2型糖尿病において初めて解明した本研究の内容は、専攻の学術分野における独創的な研究であり、著者らの研究結果により日本人2型糖尿病治療の発展が十分に期待でき意義深い臨床研究と言える。これまで、高用量メトホルミンの血糖値に関する報告が日本人においては少なく、血糖値副作用などの検討を詳細に行った研究報告は皆無といっても過言ではなく、originalityの高い研究論文と思われる。

## 2) 審査結果の要旨

本論文に対する最終試験は、平成29年12月25日の午後15時00分から研究棟2階カンファレンスルームで実施された。きわめて多忙な糖尿病内科医である著者が臨床ばかりではなく臨床に即した有意義な研究を行った。研究対象となった入院治療を必要とする2型糖尿病患者はいずれも著者自身の技量がなければ良好な糖尿病治療が実施できるものではなく、そのような技術を持った著者においてもさらなる成績向上への意欲があつてこそ成し遂げられた成果である。まず、この点を強調して敬意を表したい。

まず、貫戸 幸星氏が本研究を行うに至った背景、対象と方法、結果と考察を口頭で発表し、それに対して副主査である、高橋 英夫、楠 進両教授がいくつかの疑問点を質した。

高橋 英夫教授からは、メトホルミンの効果が高いと考えられる対象の特徴はなにか、循環器系に対する改善作用の機序はどうであるのか、研究対象の選択方法は妥当であるのか、効きやすい症例を選択していないのか、血糖コントロールが困難な症例についても効果があるのか、メトホルミンの有効域と血中濃度の関係性についてはどうであるのかなどが質問された。

楠 進教授からは、日本でメトホルミンが750mg/日に制限されていた理由、他の東南アジアの国ではどうであったのか、2010年まで最大投与量の増量が許可されなかった理由はなにか、用量依存性の検討においては、メトホルミンを最低3日間の投与から増量しているが、3日以上投与すれば、さらに血糖降下が認められたのではないかと、胃腸障害の副作用が出現するのはなぜか、ビッグアナイドには神経伝達物質の排出を促進する作用はあるのか、などが問われた。

これらの質問に対し著者は具体的な例をあげながら的確に応答した。また、論文内容から2型糖尿病患者の治療についても卓越したものを持つことが確認された。したがって、主査・副主査は合議の上、提出された学位論文が確かに貫戸 幸星氏の研究成果であること、研究の意義、研究方法、研究結果の解釈、ならびに考察力が評価され、学位授与にふさわしい能力を持つことを確認し、総合的に最終試験に合格と認められた。

## 3) 最終試験の結果：

合格

## 4) 学位授与の可否：

可