

7

特集 食後高血糖改善薬による糖尿病治療

薬剤による食後高血糖治療： α -グルコシダーゼ阻害薬

奥屋 茂

山口大学大学院教育機構保健管理センター 教授

α -グルコシダーゼ阻害薬（以下 α -GI）は、消化管からの炭水化物の吸収を遅らせることで、食後血糖値の急激な上昇を抑制する薬剤である（図1・表1）。 α -GI服用時は小腸全体で緩徐に糖質を吸収するようになるため、食後高血糖ならびに高インスリン血症が抑制される（図2）。

2011年に改訂版が発表された国際糖尿病連合(IDF)の『食後血糖値の管理に関するガイドライン』¹⁾において、食後血糖値を標的とする薬剤である α -GIは、一次予防における心血管イベントを減少させる治療として推奨されている。また、日本糖尿病学会の『科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2013』²⁾では、単独投与でのHbA1cや空腹時血糖値の改善効果は他の薬物に比べて小さいが、ユニークな作用機序を有しているため、他の薬物との併用に適していると書かれている。

本稿では、従来からの大規模臨床研究の結果も踏まえて、食後高血糖改善薬 α -GIの位置づけについて述べたい。

α -GIの作用機序 3, 5, 6)

糖質が吸収されるためには、消化酵素の作用を得て、多糖類(デンプン)から二糖類(マルトース・イソマルトース・スクロースなど)さらに単糖類(グルコース・フルクトース)まで分解される必要がある(図1)。糖質の α -グリコシド結合を加水分解する酵素は小腸粘膜上皮細胞表面の刷子縁に存在し、マルターゼ・イソマルターゼ・スクラーゼなどこれらの酵素を総称して α -グルコシダーゼと呼ばれる。

α -GIは、小腸内でこれら α -グルコシダーゼの活性を阻害し、二糖類の分解を阻害して糖質の吸収を遅延させ、食後血糖値の上昇を抑制する薬剤である。アカルボース・

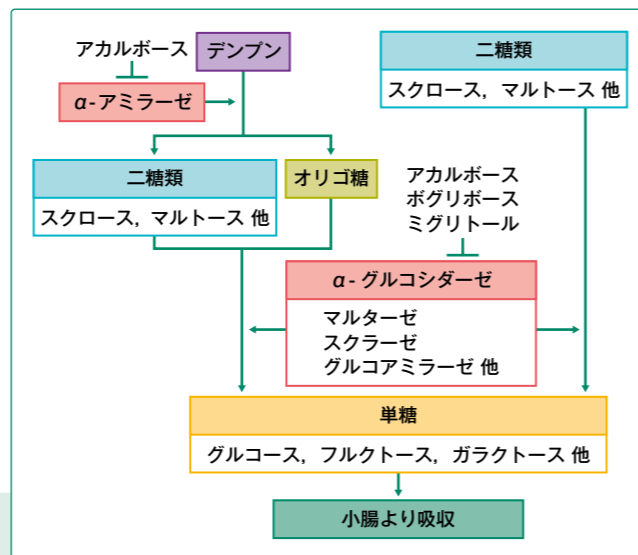


図1 α -グルコシダーゼ阻害薬の作用点

表1 α -グルコシダーゼ阻害薬一覧表(文献4)

一般名	アカルボース	ボグリボース	ミグリトール
商品名	グルコバイ錠 [®] , OD錠 [®]	ベイスン錠 [®] , OD錠 [®]	セイブル錠 [®]
構造式			
規格	50 mg, 100 mg	0.2 mg, 0.3 mg	25 mg, 50 mg, 75 mg

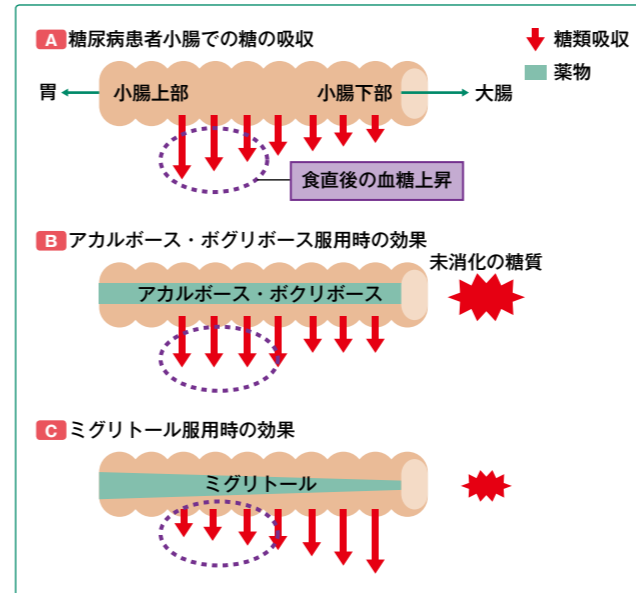


図2 α -グルコシダーゼ阻害薬の薬物動態と糖類の吸収

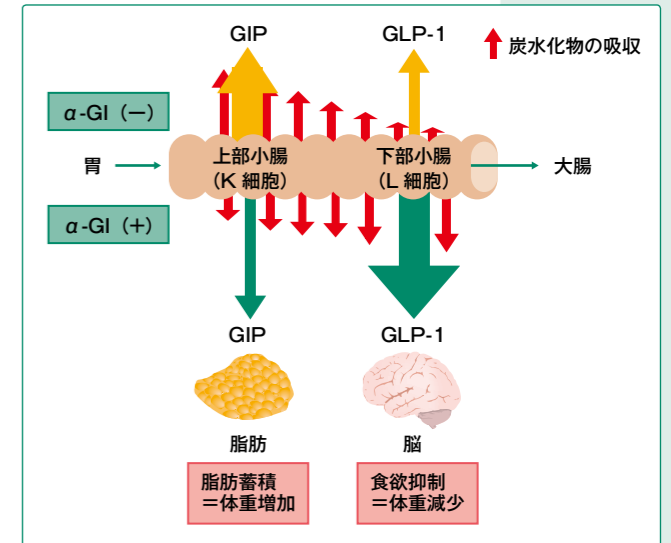


図3 α -グルコシダーゼ阻害薬によるインクレチン分泌調節作用(文献4)

ボグリボース・ミグリトールの3薬剤が市販され、我が国では広く用いられている(表1)。いずれも糖質または糖質に類似した構造を持ち、 α -グルコシダーゼに結合して競合的阻害作用を示す。なお、アカルボースは唾液・涙液の α -アミラーゼ阻害作用も有している(図1)。

糖質吸収のほとんどは通常小腸上部で行われるため、インスリン初期分泌の悪い糖尿病患者での食後血糖値は急峻なピークを示すが、 α -GIにより糖質吸収を小腸下部でも行わせることで、なだらかな血糖推移を示すようになる(図2)。なお、ミグリトールは小腸上部での α -グルコシダーゼを阻害する一方、その約半量が小腸上部で吸収されるため、小腸下部に移行するに従い薬効が弱まって糖質が消化・吸収されやすくなり、血糖上昇ピークの遅延が認められる(図2-C)。このような α -GIの効果に基づき、糖尿病状態で遅延しているインスリン分泌と血糖上

昇のタイミングが同期するようになり、インスリン過剰分泌はむしろ是正される。さらに、上部小腸からの glucose-dependent insulinotropic polypeptide(GIP)の分泌を抑制し、下部小腸からの glucagon-like peptide-1 (GLP-1)の分泌を促進させる効果もあると報告されている。その結果、GIPによる脂肪細胞への脂肪取り込み作用にブレーキがかかり、GLP-1による食欲抑制作用を増強する可能性があることから、抗肥満作用が期待できる(図3)⁴⁾。また、GLP-1は膵 β 細胞を保護するだけでなく、心血管系にも好影響を与えることが報告されていることから⁴⁾、 α -GIは食後のグルコーススパイクを強力に抑制する効果に加えて、内因性インクレチン分泌調節作用も併せ持つことで、抗肥満、膵保護、心血管保護など、多面的な好影響を及ぼすと考えられる。