

## I-1

特集 糖尿病治療の経口薬 up to date

I. 第一選択薬は：なぜこの薬剤から開始する？

 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬

中西理沙

鳥取大学医学部附属病院 内分泌代謝内科

2型糖尿病患者数は増加傾向を辿り、2012年の厚生労働省の発表によれば日本で糖尿病が強く疑われる人の数は950万人と、2007年の調査より60万人増加した。この状況において、境界型から2型糖尿病への発症を抑制する治療介入の重要性は増していると言える。

過去10年間は、厳格な食事療法や運動療法が、数年間かけて2型糖尿病への進行を軽減すると示されてきたが、その後 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬（以下 $\alpha$ -GI）などの薬物投与が境界型から2型糖尿病への進行を軽減することが証明されてきている。 $\alpha$ -GIは糖質の吸収を緩やかにして食後血糖を改善させる薬剤であるが、低血糖を起こさず、重篤な副作用も少ないため、糖尿病治療の第1選択薬として用いられることも多い。さらに最近では、食後血糖を改善することによる大血管障害抑制、インクレチンへの作用などが明らかになってきており、興味深い。今回はこれらの知見を踏まえ、 $\alpha$ -GIを第1選択薬として使用する利点について述べる。

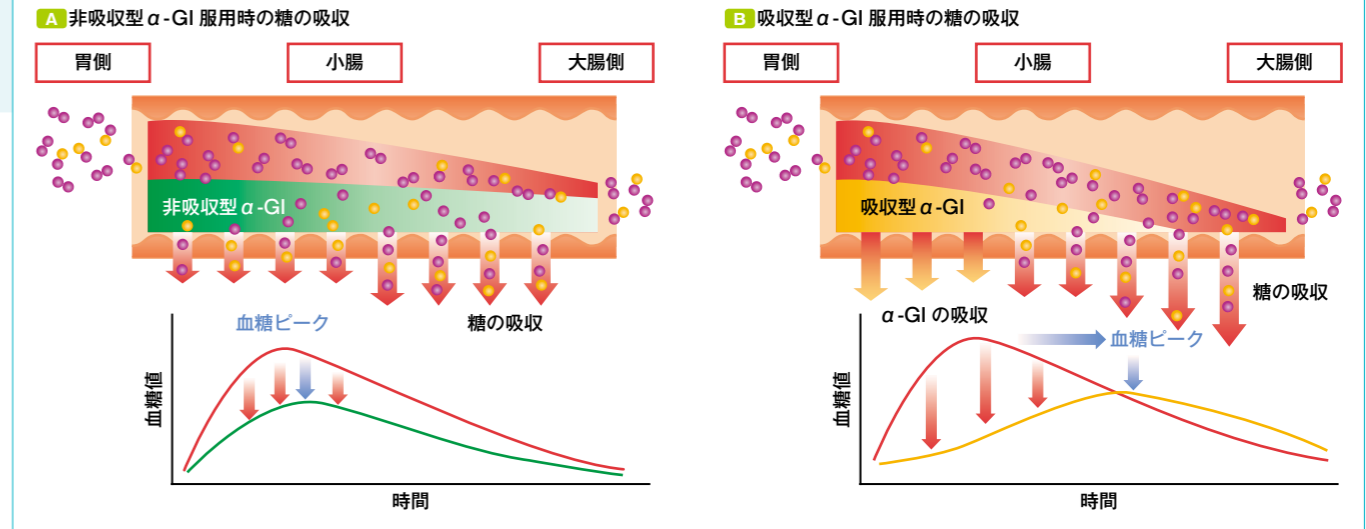
## はじめに

食事中の栄養素の約6割は糖質（炭水化物）であり、糖質中の約6割がデンプン（多糖類）、約3割がショ糖（二糖類）で占められる。このうち多糖類は唾液や涙液中に含まれる $\alpha$ -アミラーゼによって二糖類へ分解され、小腸に達した二糖類は小腸粘膜上皮細胞の刷子縁に存在する $\alpha$ -グルコシダーゼ（二糖類水解酵素）により単糖類に分解され、はじめて血液中に吸収される。 $\alpha$ -グルコシダーゼにはマルターゼ、スクラーゼ、 $\alpha$ -デキストリナーゼなどが含まれる<sup>1)</sup>が、糖尿病患者の小腸では $\alpha$ -グルコシダーゼ活性が亢進しているとの報告もある<sup>2)</sup>。 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬（以下 $\alpha$ -GI）はこの $\alpha$ -グルコシダーゼを阻害し、二糖類から単糖類への分解を抑制することにより吸収を緩やかにして食後血糖の上昇を緩やかにする作用を持つ。

2型糖尿病患者では、食後血糖の上昇に対応するインスリン初期分泌が低下していること、また肝臓や骨格筋でのインスリン抵抗性が存在することにより、食後高血糖がまず生じる。

これに対し、 $\alpha$ -GIの作用で糖質の分解、吸収が緩やかになることで、食後血糖の上昇とインスリン分泌のタイミングが近づくために、インスリンが有効に作用し食後血糖が改善する。

$\alpha$ -GIにはアカルボース（グルコバイ<sup>®</sup>）、ボグリボース（ベイスン<sup>®</sup>）、ミグリトール（セイブル<sup>®</sup>）の3種類があり、いずれの薬剤も糖質または糖質に類似した構造を持ち、ショ糖と比較して数百～数万倍の親和性で $\alpha$ -グルコシダーゼに結合することで、二糖類のその部位への結合を拮抗的に阻害する。また、アカルボースは $\alpha$ -グルコシダーゼに加えて $\alpha$ -アミラーゼに対する阻害作用も有しているため、アカルボースは血糖改善作用の効果も強いが、消化器症状などの副作用も多い。またアカルボース、ボグリボース

図1 非吸収型・吸収型 $\alpha$ -GIの違い

アカルボース、ボグリボースは非吸収型であるが、ミグリトールは吸収型のため食後1時間血糖値をより抑制させうる。

は腸管からほとんど血中に吸収されないが、ミグリトールは吸収されるため（図1）、肝機能障害や腎機能障害を有する患者では注意が必要である。また、ミグリトールは小腸上部で50～100%が吸収されるため、小腸下部での糖質吸収が起こりやすくなる。そのため、消化器症状が減り、食後2時間値よりも1時間値の上昇をより抑制させようという特徴を持つ<sup>3)</sup>。

 $\alpha$ -GIの適応

作用機序から、食後高血糖を呈する糖尿病患者（ただし、食事療法・運動療法を行っている患者で十分な効果が得られない場合、または食事療法・運動療法に加えて経口血糖降下薬もしくはインスリン製剤を使用している患者で十分な効果が得られない場合）に適応となる。空腹時血糖が良好に保たれているながら食後高血糖を呈するような軽症の糖尿病も対象となるが、他の経口糖尿病薬で十分にコントロールできない場合に $\alpha$ -GIを併用することでコントロールの改善を図ることもできる。また、 $\alpha$ -GIは添付文書上、唯一その使用が2型糖尿病患者に限定されていない経口糖尿病薬である。また、ボグリボース0.2 mg錠に限っては、2型糖尿病の発症抑制を目的として投薬する際に保険適応が認められている。

 $\alpha$ -GIの副作用・注意点

他の薬剤傾向血糖降下薬またはインスリンとの併用で低血糖を生じることがある。低血糖が起こった際は、その薬効からショ糖ではなくブドウ糖を摂取することが必要である。また、単独使用では頻度はごくまれであるが低血糖の報告もあり、注意は必要である。

いずれの薬剤も、上部小腸での吸収が阻害された糖類が、下部小腸で吸収されること、一部が大腸へ移行し腸内細菌により発酵されることで腹部膨満や放屁などが現れ、腸内ガスの貯留により腸閉塞を発症する可能性がある。開腹手術の既往がある患者や腸閉塞の既往がある患者では慎重投与が必要である。これら腹部症状は、少量より投与を開始し漸増することで軽減させることも可能である。また、黄疸やAST、ALTの上昇を伴う肝機能障害が現れることがあり、定期的に肝機能を評価する必要がある。重篤な腎機能障害を持つ患者では $\alpha$ -GIの血中活性物質が健常者に比べて上昇するという報告もある。中でもミグリトールは投与量の50～100%が体内に吸収され、投与された薬物のほとんどが腎臓より排泄されるため、投与は慎んだほうがよい。一方、重症のケトosisや重症感染症、周術前後の患者などでは投与を控える必要がある。