

1 α -グルコシダーゼ阻害薬

遅野井 健
那珂記念クリニック 院長

Point 1 α -GIは食後高血糖改善作用と血糖下支え効果を合わせ持つ血糖安定化薬である。

Point 2 消化器症状の主因であるガスに含まれる水素ガスの抗動脈硬化作用が期待される。

Point 3 α -GIにはDPP-4阻害薬の作用増強効果が期待される。

Point 4 α -GIを介した療養指導は生活習慣の是正に有用である。

はじめに

α -グルコシダーゼ阻害薬 (α -glucosidase inhibitor: α -GI)は、臨床応用されて20年以上が経過するなかで数多くのエビデンスを蓄積した、成熟した糖尿病治療薬である。さらに近年、新しい作用機序の糖尿病治療薬が相次いで使用可能となり、糖尿病治療も新しい局面を迎えつつあるが、それら薬剤の限界や問題点も指摘されてきている。今回は、 α -GIを基礎から再考すると同時にこれまでのエビデンスや知見を総括して、現在の α -GIに対する評価、さらには今後期待される α -GIの新たな役割について展望する。

1. α -GIの概要

日本においては、現在3種類の α -GIが使用可能であるが、それぞれ阻害酵素のスペクトラムや薬物動態、臨床用量の設定基準などに差があるため、临床上はさまざまな異なった特徴を有している。そこで、 α -GIを有効に使用するためには、 α -GIとしての共通事項と各薬剤の個別事項を分けて理解する必要がある。

作用機序

経口摂取された糖質は、唾液や膵液中の α -アミラーゼで二糖類に分解された後、小腸粘膜上皮細胞の刷子縁の α -グルコシダーゼ(二糖類水解酵素)で単糖類(ブドウ糖や果糖)に分解された後に吸収される。 α -GIはこれら消化酵素の活性を阻害して糖質の吸収を遅延させる薬剤であり、摂食後の血糖上昇を抑制し吸収時間を延長する。なお、各 α -GIごとに阻害スペクトラムに差を認め、アカルボースは α -グルコシダーゼと α -アミラーゼの阻害作用を有するが、ボグリボースとミグリトールは α -グルコシダーゼの阻害作用のみを有している(図1)。

薬物動態と薬効

各 α -GIの薬物動態としては、アカルボースやボグリボ-

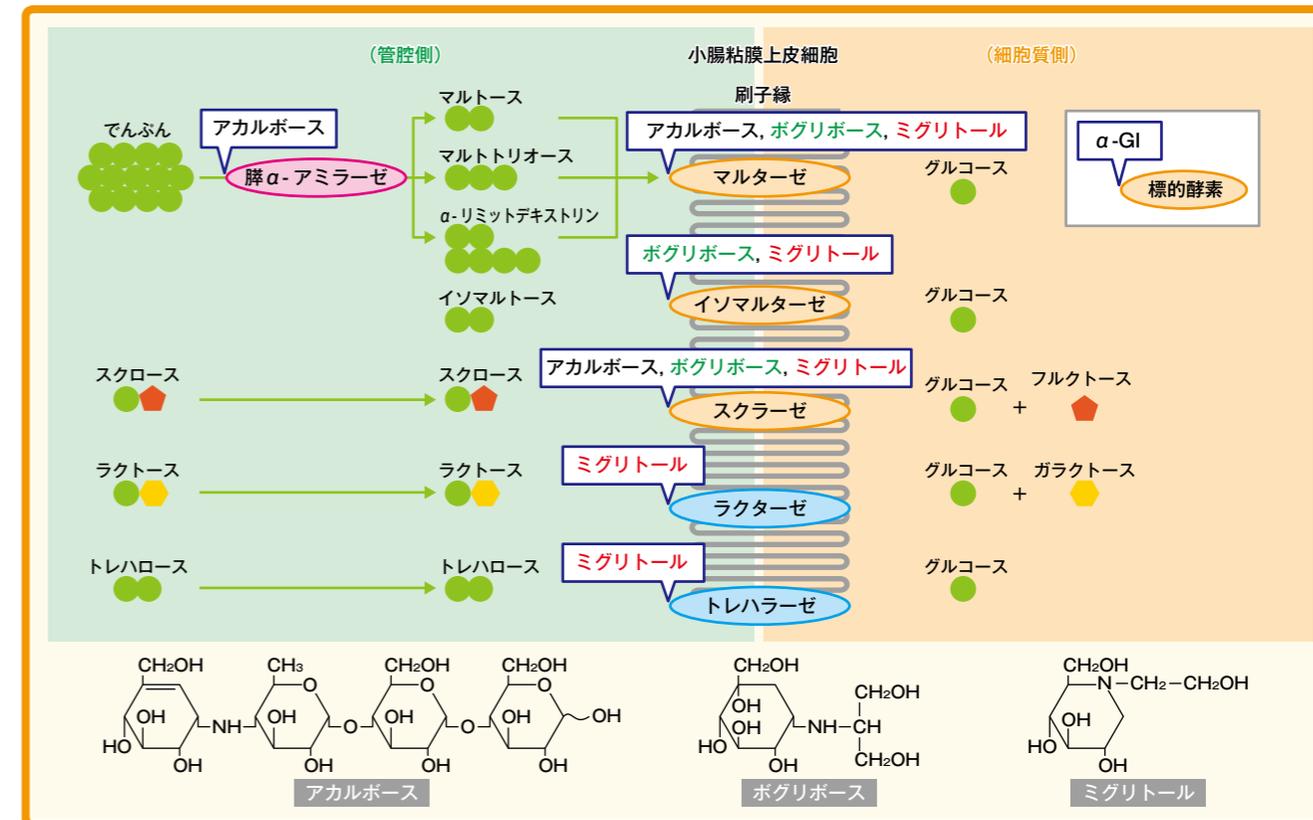


図1 α -グルコシダーゼ阻害薬の構造と作用機序

スは未変化体での吸収はないが、ミグリトールは臨床用量において、約1/2が未変化体のまま小腸上部で吸収される。このことによって、アカルボースおよびボグリボースの薬効は小腸全体でほぼ均一に発揮されるが、ミグリトールの薬効は上部小腸に集中して発揮され、下部小腸では極端に減弱すると考えられる。また、糖質は糖輸送担体によって吸収されるが、これは通常は小腸上部に多く分布し下部小腸には少ないとされている。したがって、小腸上部で強力に作用する薬剤が糖質の吸収抑制効果を発揮しやすく、小腸下部での作用が弱い薬剤が糖質の大腸への移行を少なくできる。結果として、アカルボースやボグリボースに比べて、ミグリトールは十分な薬効を得つつも消化器症状が少ない薬剤と考えられる。

消化器症状と対策

消化器症状としては、腹部膨満感、放屁の増加、便通異

常(軟便、下痢、便秘)などで、その発現メカニズムは、未消化の糖質が大腸に達して、腸内細菌の酵素によって酢酸、酪酸、乳酸などの有機酸が生成されること、短鎖カルボン酸や水素ガス、メタンガスなどが生成されることによる。したがって、 α -GIの服薬と消化器症状は密接に関連するものであり、とくに服薬開始直後は小腸下部での糖輸送担体の分布が少ないため、未消化のまま下部小腸へ移行した糖質の多くは大腸まで到達する。しかし、 α -GIの服薬継続によって糖輸送担体が小腸全体に分布するようになることが知られており、次第に糖質の消化吸收の範囲が拡大することで大腸に到達する未消化の糖質が減少するため、消化器症状は1~2か月で改善~消失すると考えられている。したがって、多少の消化器症状は主作用と捉えての服薬継続が重要であり、その際には腹満などを理由に1回の服薬量は減じたとしても、服薬回数は維持することが患者指導上有用である。