



図1  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬の構造と作用機序

SGLT2阻害薬と同様にインスリン作用を介さずに薬効が得られる糖尿病治療薬である。さらに、 $\alpha$ -GIは臨床応用後20年以上が経過する成熟した薬剤であり、そのユニークな作用機序に起因する直接的・間接的なさまざまな効用が確認されている。

### $\alpha$ -GIの概要

本邦においては、現在3種類の $\alpha$ -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、臨床にはさまざまな異なる特徴を有している。そこで、 $\alpha$ -GIを有効に使用するためには、 $\alpha$ -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。

### $\alpha$ -GIの作用機序

経口摂取された糖質は、唾液や腸液中の $\alpha$ -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

$\alpha$ -グルコシダーゼ(二糖類水解酵素)で単糖類(グルコースや果糖)に分解されて吸収される。 $\alpha$ -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 $\alpha$ -GIごとに阻害スペクトラムには差があり、アカルボースは $\alpha$ -グルコシダーゼと $\alpha$ -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 $\alpha$ -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 $\alpha$ -GIの薬物動態としては、アカルボースやボグリボー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は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、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は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は大腸への糖質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)などがあり、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、 $\alpha$ -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、 $\alpha$ -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収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ヵ月で改善~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、その際には腹痛などを理由に1回の服薬量を減じたとしても、服薬回数は維持することが患者指導上有用である。

### その他製剤の特徴および副作用

アカルボースは $\alpha$ -GIの先駆的かつ代表的な薬剤であり、薬効、安全性ともに信頼しうるが、消化器症状が前面に出やすいため十分な服薬指導が必要である。ボグリボースは消化器症状の軽減を重要視して用量設定されているため、初期投与に適しているが薬効不十分で、他の $\alpha$ -GIへの変更を余儀なくされることがある。ミグリトールは未変化体のまま吸収されるため、前述のごとく薬効に比べて消化器症状は比較的少ないが、体内の $\alpha$ -グルコシダーゼへの影響も危惧され、とくに中等度以上の腎障害の患者には注意を要する。また、副作用としてアカルボース、ボ

グリボースでは重篤な肝機能障害が指摘されている。腸管内での分解産物の吸収が原因と考えられているが、ミグリトールには同様の報告はない。重篤な肝機能障害の多くは投与開始後早期に出現しているため、投与開始から半年間は頻回(1回/月)に、その後も定期的に肝機能モニターを行うことが推奨される。

### $\alpha$ -GIに期待される効用

$\alpha$ -GIの薬効を評価する際には、その作用部位が消化管内であり糖質の消化過程に影響するため、グルコースの吸収遅延と同時に未消化体の二次的な作用へ配慮する必要がある。とくに近年は、この二次的な作用に起因する消化管内でのさまざまな薬効が期待されているが、HbA1cの低下を中心とした薬効判定においては、 $\alpha$ -GIの薬効は過小評価される傾向にある。

### 食後高血糖改善薬から血糖変動安定化薬へ

食後高血糖への対策はあらゆる糖尿病患者において重要な課題であり、食事療法や運動療法もその一環ともいえる。 $\alpha$ -GIは消化を遅延させて吸収を緩徐にするため、主な薬効としては食後血糖の上昇抑制作用のみでなく、食間~食前血糖の低下抑制作用が期待される。

### 最も信頼される食後高血糖改善薬

現在、食後血糖の上昇抑制を主な薬効とする内服薬としては、グリニド薬が使用可能である。しかし、グリニド薬は薬効と過度の血糖低下とのバランス調整が煩雑であり、 $\alpha$ -GIに勝る評価は得られておらず、短時間作用型のインスリン分泌刺激薬としての評価となっている。また、最近ではGLP-1受容体作用薬やDPP-4阻害薬の食後血糖の上昇抑制効果が期待されている。とくに、DPP-4阻害薬は服薬回数が少なく、目立った副作用もなく十分なHbA1c低下作用が確認されているため、 $\alpha$ -GIに代わりうる存在として注目されている。

図2は治療法の異なる4症例の血糖を、同時期に実施したHbA1cと持続血糖モニター(continuous glucose monitoring; CGM)で評価したものである。視覚的な血糖プロファイルは、上段の2症例に比べて下段の2症例が