{ Jpn. J. Hosp. Pharm.,
24(5) 473 — 478 (1998) }

1 日 1 回投与時の α -グルコシダーゼ阻害薬の血糖値に及ぼす影響

中村敏明^{†1}, 佐々木逸美^{†1}, 政田幹夫^{†1}, 玉井利孝^{†2}, 笈田耕治^{†2}, 中井継彦^{†2}

福井医科大学医学部附属病院薬剤部^{†1}

同第三内科^{†2}

Effects of Alpha-Glucosidase Inhibitors by Once a Day Administration on the Blood Glucose Level

TOSHIKI NAKAMURA^{†1}, ITSUMI SASAKI^{†1}, MIKIO MASADA^{†1}, TOSHITAKA TAMAI^{†2},

KOJI OIDA^{†2} and TSUGUHIKO NAKAI^{†2}

Department of Hospital Pharmacy, Fukui Medical University^{†1}

Third Department of Internal Medicine, Fukui Medical University^{†2}

(Received December 26, 1997)
(Accepted March 30, 1998)

The protective effect of α -glucosidase inhibitor (GI) by once a day administration against the increase of postprandial blood glucose (Δ PBG) was examined. Using a control group of 5 hospitalized patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) consisting who received only dietary treatment, we demonstrated the effect of GI while considering the influence of an improved of living environment during hospitalization. The effects on the blood glucose level were studied using the GI treatment group, which consisted of 8 hospitalized NIDDM patients who received medical treatment with GI, and compared the findings before and after GI treatment. In addition, we also compared two GI treatment groups, one which received treatment 3 times a day and the other which was treated only once a day. Blood samples were obtained at 30 min before and 2 h after each meal, before sleep and early the next morning. The increase in the postprandial blood glucose levels decreased significantly by the once a day administration of GI, but no significant changes were observed in the control group. The increase in (Δ PBG) level was also reduced by the once a day administration of GI, and the effect was also similar to that after the 3 times a day administration.

Our findings in this small group of patients suggest that good glycemic control can be obtained all day long by the once a day administration of GI.

Key words — α -glucosidase inhibitor, non-insulin-dependent diabetes mellitus, postprandial blood glucose level

はじめに

近年、糖尿病の薬物療法に食後の急激な血糖上昇を抑制する α -グルコシダーゼ阻害薬 (GI: ア

^{†1,2} 福井県吉田郡松岡町下合月23; 23, Shimoaizuki, Matsuoka-cho, Yoshida-gun, Fukui, 910-1193 Japan

カルボース、ボグリボース)が広く臨床に用いられている。

GIは糖質と類似の構造を持ち、消化管内において α -グルコシダーゼを競合的に阻害することにより、糖質の単糖類への分解を阻害し、その結果、食後の急激な血糖値の上昇を抑制すると考えられている¹⁾。また、脂質代謝改善効果もアカルボースで報告されており²⁾、今後さらにその有用性が増すものと考えられる。

しかしながら、投与初期には消化不良が原因と考えられる腹部膨満や放屁増加などの副作用のために減量あるいは投与中止を余儀なくされる場合がある。このため、初期投与は少量から開始し、漸増していくことが推奨されている。アカルボース、ボグリボースはともに2規格が薬価収載されており、投与開始は規格の小さい製剤を毎食直前に投与し、効果および副作用をみながら増量する。しかし、すべての施設で2規格とも採用になっているわけではなく、規格の大きい製剤のみが採用になっている施設では1日の投与回数を減らすことによって副作用の軽減を図っている。しかし、その効果についての報告は見受けられない。

そこで、1日1回のみGIを投与した場合の食後過血糖抑制効果について1日3回GIを投与した場合の効果と比較検討した。

方 法

1. 対象

入院中の生活習慣(食事や運動)の改善による血糖値への影響を考慮するために、本院入院中に食事療法のみにて治療を受けた軽症のインスリン非依存性糖尿病(NIDDM)患者で、入院直後(入院日を含めて7日以内)と8日以降の2回以上1日血糖測定が行われた5名(男性:1名、女性:4名、年齢:52—72歳、body mass index(BMI):21.7—27.6)をコントロール群とした。

また、GI投与群は、本院入院中にGI(アカルボースまたはボグリボース)の処方が開始された軽症NIDDM患者とし、GI1日3回投与群と1日

1回投与群に分けて比較した。GI1日3回投与群は5例(男性:3名、女性:2名、年齢:50—69歳、BMI:18.1—30.6)で、投与されたGIはアカルボース2例とボグリボース3例であった。また、GI1日1回投与群は3例(男性:2名、女性:1名、年齢:65—79歳、BMI:21.8—30.0)で投与されたGIはアカルボース2例とボグリボース1例であった。1日1回投与時の投与方法はすべて夕食直前投与(アカルボース100mgまたはボグリボース0.2mg)とした。

また、1日血糖測定は、コントロール群においては入院後平均4.2日と15.8日に、GI1日3回投与群では平均6.4日の食事療法後(処置前)およびGI投与後(処置後)7.6日、GI1日1回投与群では処置前平均10.7日および処置後13.3日に行った。

2. 血糖測定

1日血糖は毎食前30分、毎食後2時間、寝る前および翌日の早朝空腹時の8回静脈血を採血し測定に用いた。コントロール群の入院直後の1日血糖と、8日以上経過後の1日血糖を比較することにより入院加療による生活習慣の改善が1日血糖に及ぼす影響について検討した。また、GI投与群においても、処置前に測定した1日血糖と処置後に測定した1日血糖を比較することによりGI投与による血糖値への影響について検討した。さらに、食後過血糖の抑制効果を調べるために、各食事ごとに食後血糖上昇量(Δ PBGmg/dl:食後血糖値—食前血糖値)を求め、コントロール群と全GI投与群、GI1日3回投与群とGI1日1回投与群の間で比較した。コントロール群およびGI投与群における各群内の処置前後の効果の比較にはpaired t-testにより有意差検定を行い評価した。

なお、カロリー摂取量および処方内容はすべての症例において調査期間中を通して一定であった。

結 果

1. コントロール群と全 GI 投与群の比較

血糖の日内変動を Fig. 1 に示す。コントロール群では、治療開始直後の食後血糖値は200mg/dl を若干超える程度であった (Fig. 1 a)) に対し、全 GI 投与群では食後血糖値は250mg/dl 以上に達しており (Fig. 1 b)), GI 投与群の方が治療開始時の血糖コントロールは不良であり、GI 投与の必要性をうかがわせる。コントロール群では、8 日以降の血糖値が入院直後の血糖値に比べてすべての時間帯において低下したが、有意差を認めるには至らなかった。これに対し、GI 投与群では、GI 投与により有意に血糖値が低下すると同時に食事前後の変動幅も減少した。

食前30分の血糖値はコントロール群、GI 投与群とも処置前に比較して処置後に有意に低下しており、その値は、それぞれ147.0±5.3mg/dl (平均値±SEM) から129.7±7.6mg/dl ($P<0.05$), および162.0±10.1mg/dl から134.1±4.9mg/dl ($P<0.05$), その平均減少量はコントロール群で17.3mg/dl, GI 投与群で27.9mg/dl であった (Fig.

2)。

一方、食後2時間の血糖値はコントロール群において、入院直後および8 日以降で、それぞれ215.8±11.7mg/dl と195.6±10.6mg/dl (平均減少量は20.2mg/dl) と若干の低下傾向は示したが、有意な差は認められなかった (Fig. 2 a))。これに対して、GI 投与群ではGI 投与により処置前の259.7±13.9mg/dl から182.4±8.5mg/dl へ著明 ($P<0.0001$) に低下し (Fig. 2 b)), その減少量も平均77.3mg/dl とGI 投与群における食前30分値やコントロール群における食後2時間値と比較して、約3 倍の減少量が認められた。

さらに、コントロール群において、 Δ PBG は入院直後が68.8±10.1mg/dl, 8 日以降が65.9±10.2mg/dl と変化は認められなかったのに対して、GI 投与群では処置前が97.6±12.8mg/dl, 処置後は48.3±8.6mg/dl ($P<0.001$) と有意に低値を示し、GI 投与による食後血糖上昇抑制効果が認められた。

また、今回はデータを示していないが、朝・昼・夕の各食事時間の比較においても時間帯による差は認められず、すべての食事時間においてGI 投

Fig. 1. 血糖の日内変動に及ぼす入院加療およびGI投与の影響

a) 血糖の日内変動に及ぼす入院加療の影響(5名)

b) 血糖の日内変動に及ぼすGI投与の影響(8名)

*: $p<0.01$ +: $p<0.05$

Fig. 2. 食前及び食後の血糖値に与える GI 投与の影響

a) 入院加療による食前および食後血糖の変化 (n=15: 5名×3食事)

b) GI 投与による食前および食後血糖の変化 (n=24: 8名×3食事)

■ 食後血糖 □ 食前血糖

与により有意に Δ PBG が減少した ($P<0.05$).

全症例において、調査期間内に体重および血圧に有意な変化は認められなかった。

2. GI の 1 日 3 回投与群と 1 日 1 回投与群の比較

GI の 1 日 3 回投与群と 1 日 1 回夕食直前投与群における血糖の日内変動を Fig. 3 に示すが、両投与群における血糖の日内変動はほとんど同じであった。

また、 Δ PBG も全症例において減少傾向を示した (Fig. 4 の破線)。その平均値は処置前の 92.4 ± 14.2 mg/dl から処置後の 39.7 ± 12.3 mg/dl ($P<0.01$) へと有意に減少し (Fig. 4 b)), GI 1 日 3 回投与群の Δ PBG (処置前 103.2 ± 19.4 mg/dl から処置後 51.9 ± 15.2 mg/dl へ減少 (Fig. 4 a)) と同程度の食後血糖上昇抑制効果が認められた。

そこで、GI による治療期間中において GI を内服していない食事時間 (朝食および昼食時) の Δ PBG の値をそれに対応した処置前の値と比較検討したところ、GI 処置前が 94.4 ± 16.2 mg/dl であったのに対し 45.9 ± 11.9 mg/dl と GI を服用していない時間帯であるにもかかわらず有意に

Δ PBG が減少した ($P<0.05$, Fig. 5)。

考 察

コントロール群より GI 投与群の方が治療開始前の血糖コントロールは不良であったにもかかわらず、処置後の血糖変動は GI 投与群の方が小さく安定していた (Fig. 1)。これは GI 投与による食後血糖上昇抑制効果の現れと考えられる。この効果は、 Δ PBG により明確に反映されている。すなわち、コントロール群では処置後の Δ PBG の減少はわずか 2.9 mg/dl であったのに対し、GI 投与群では 49.3 mg/dl の低下が認められ、GI は食後過血糖の改善に有効な薬剤であることが示された。

また、GI 投与後、食前30分の血糖値も有意に低下した (Fig. 2 b)) が、これは、コントロール群においても同程度の減少傾向が認められており (Fig. 2 a)), 入院加療による生活習慣の改善の影響が大きいと考えられる。

今回の調査では、食事療法は入院後約 1 カ月経過時の食後血糖を若干低下させる傾向を示したにとどまり、有意な影響を認めなかった。これに対

Fig. 3. 1日の投与回数と血糖の日内変動

a) 1日3回投与群 (5名)

b) 1日1回投与群 (3名)

Fig. 4. ΔPBG に及ぼす1日の投与回数の影響

a) 1日3回投与 (n=15: 5名×3食事)

b) 1日1回投与 (n=9: 3名×3食事)

— 各症例の平均ΔPBG

して、GI投与群では投与開始後約11日の調査と短期間であったにもかかわらず、食後血糖およびΔPBGが有意に減少しており、GIは投与後すみやかに食後過血糖の改善効果を示すことが明らか

になった。

また、1日1回の少数回投与においても各食事におけるΔPBGが有意に減少したことから必ずしもすべての食事に合わせてGIを投与する必要

Fig. 5. GI を服用していない食事時間における ΔPBG に及ぼす GI 投与の影響
A: 処置前 B: GI を服用していない食事時間 (n=6: 3名×2食事)

はなく、副作用軽減の目的で少数回の投与から開始することが有用であることが示唆された。さらに、GI を内服していない食事時間においても ΔPBG の有意な低下が認められたことから、GI を連続投与することによって、GI の効果が持続的に現れる可能性が示唆された。しかし、健康成人男性 5 人の研究において、アカルボースの単回投与後の作用持続時間は 3 時間と報告されており³⁾、消化管内における直接的な GI の効果が次の食事時間まで持続している可能性は低いと考えられるが、この点については今後の検討課題である。また、アカルボースを 1 日 300mg 投与することにより腸内細菌叢が変化し、脂質代謝が改善するとの報告²⁾もある。しかし、この効果は 1 日 75—150mg の投与量では認められておらず^{4,5)}、食後過血糖に対して腸内細菌が何らかの関与をしていると考えるには、今回の 1 日 100mg の投与では、少ないと考えられる。

また、中埜ら⁶⁾はアカルボースを 1 日 300mg (100mg×3 回) 投与すると早朝空腹時血糖 (FBS) の低下が認められるが、1 日 150mg (50mg×3 回) では FBS の低下は認められないと報告している。我々の結果では、Fig. 3 に示したように 1 日 1 回 100mg の投与で FBS が若干低下した。こ

れは、1 回の投与量が中埜らは 50mg であったのに対し、我々は 100mg を投与したことにより FBS に対する影響が認められたものと考えられる。また、NIDDM の患者ではインスリン抵抗性が多くの場合認められるが、今回の調査期間内において体重や血圧の変動は認められていないこと、および数週間の GI 投与によりインスリン抵抗性が改善されるとは考えられず⁷⁾、他の作用機序によるものと考えられる。

以上のことから、今回認められた現象は GI 投与による直接的な影響とは考え難く、GI 投与によって食後過血糖が改善されたことによるインスリン分泌能の改善、糖利用の改善など二次的な影響によるものと考えられるが、血清インスリン濃度やインスリン抵抗性等を測定していないため、この点については今後さらに検討する必要があると思われる。

また、今回は少数例における評価であること、および 1 日 1 回投与と 1 日 3 回投与の有効性を同一症例で比較していないため、1 日 1 回投与の有効性について客観的な評価にまで至らなかった。しかし、投与回数の増加による腹部膨満感や放屁増加などの副作用発現の可能性は容易に予測できることであり、臨床的には 1 日 3 回投与にこだわらず、効果の認められる投与回数で継続投与することが望ましいと考える。

引用文献

- 1) Caspary, W.F., Graf, S., *Res. Exp. Med (Berl)*, **175**, 1-6 (1979).
- 2) 丸浜喜亮, 佐々木正孝他, 基礎と臨床, **29**, 765-772 (1995).
- 3) 清水孝郎, 笹隈富治子他, *Diabetes Frontier*, **6**, 333-335 (1995).
- 4) Jenney, A., Nankervis, A., et al., *Diabetes Care*, **16**, 499-502 (1993).
- 5) BAYg 5421 中央委員会, 基礎と臨床, **23**, 3949-3969 (1989).
- 6) 中埜幸治, 金鋼隆弘他, 糖尿病, **28**, 701-706 (1985).
- 7) 末広逸夫, 大槻真他, 糖尿病, **25**, 1087-1093 (1982).