(Jpn. J. Hosp. Pharm.)
資 料
25(2) 204 — 211 (1999)

α -グルコシダーゼ阻害剤の服薬実態調査

山岡桂子^{†1}, 福澄重泰^{†1}, 吉住和敏^{†1}, 井口恵美子^{†1}, 佐々木真理子^{†1}, 中島康雄^{†1}, 山内俊一^{†2}

帝京大学医学部付属病院薬剤部^{†1}

帝京大学医学部内科^{†2}

An Evaluation of Compliance for α -glucosidase Inhibitor

KEIKO YAMAOKA^{†1}, SHIGEYASU FUKUZUMI^{†1}, KAZUTOSI YOSIZUMI^{†1}, EMIKO IGUCHI^{†1},

MARIKO SASAKI^{†1}, YASUO NAKAJIMA^{†1} and TOSHIKAZU YAMAUCHI^{†2}

Department of Pharmacy, University of Teikyo Hospital^{†1}

Department of Internal Medicine, University of Teikyo^{†2}

(Received June 12, 1998)
(Accepted January 6, 1999)

We conducted a questionnaire survey of 164 outpatient ; who had been prescribed either voglibose or acarbose as an α -glucosidase inhibitor (α -GI) about their knowledge of the medicine, the conditions for taking this medicine, the adverse reactions and symptoms, and also of patient who took another medicine to lower blood sugar level together with α -GI. Regarding the patients knowledge regarding the name of the medicine, α -GI, was low, namely 23.8%. But 82.9% of them complied with the prescription by taking it just before meals. About 71% of them complained of the digestive symptoms such as flatulence. The symptoms also differed between the two medicines. Of the 135 patients who took the medicine three times a day, 78.5% took it at noon. The rate was more than 10% lower than that of the patients who took it in the morning and the evening.

A total of 119 patients (72.6%) took another medicine to lower their blood sugar together with it. Half of them took sulfonyl ureas, and of the patients who took the two medicines, 42.9% against lowering blood sugar while 28.8% of them correct glucose substitutes. In addition 33.9% of them had a history of low blood sugar. In this investigation, the two α -GI medicines produced differences in both the use and the occurrence of adverse reactions.

Key words — d-glucosidase inhibitor, voglibose, acarbose, blood sugar

緒 言

糖尿病の治療の基本は食事療法と運動療法であるが、これらは継続して実践することは難しい。

また、十分に行っていても期待する血糖コントロールが得られないこともあり、そのような場合には、さまざまな種類の治療薬が使用される。その一つである α -グルコシダーゼ阻害剤（以下、 α -GIと略す）は小腸での α -グルコシダーゼを阻害することによって糖の吸収を遅延させ、食後

^{†1,2} 板橋区加賀2-11-1 ; 2-11-1, Kaga, Itabashi-ku,
173-8606 Japan

の過血糖を抑制するといったユニークな薬理作用を持ち、軽症糖尿病を中心に幅広く使用されている。しかし、 α -GIは食直前投与であるが、多くの薬剤と同様に食後に服用されている可能性も考えられる。また、 α -GIは消化器系の有害反応が多く、さらにスルホニル尿素剤（以下、SU剤と略す）やインスリン製剤との併用時の低血糖対策が徹底されているかどうかとも懸念される。そこで、 α -GI服用患者にアンケート調査を実施し、これらの状況を検討した結果を報告する。

方 法

1997年4月1日から5月10日の期間、当院外来の院内処方において、 α -GIであるボクリボース0.3mg錠とアカルボース100mg錠を処方された患者を対象として、対面方式のアンケート調査を行った。アンケートの調査項目を表1に示したが、対象者全員に〔1〕から〔7〕の7項目について、さらにSU剤やインスリン製剤を併用している患者を対象に〔8〕から〔13〕の5項目につ

表1-1. アンケート項目

〔1〕 この薬の名前をご存知ですか？

1. 知っている………薬品名 ()
2. 知らない

〔2〕 この薬を飲み始めて、どの位たちましたか？

1. 1カ月以内 2. 3カ月以内 3. 3カ月以上 (カ月ぐらい)

〔3〕 この薬は、食事直前に服用することをご存じていたか？

1. 知っている 2. 知らなかった

〔4〕 実際にいつ飲まれることが多いですか？

1. 食事の約30分前 2. 食事の約15分前 3. 食事の直前 4. 食事の最中
5. 食事の直後 6. 食事の約15分後 7. 食事の約30分後 8. その他

〔5〕 この薬を飲み忘れたとき、どうしてますか？

1. 食事の後、すぐ気付けば飲んでいる
2. 食事の後、30分までに気付けば飲んでいる
3. 次の服用時に、決められた量（1回分）を飲んでいる
4. 次の服用時に、飲み忘れた分も含めて2回分飲んで
5. その他 ()

〔6〕 朝、昼、夕の服薬状況はいかがですか？（○を付けてお答えください）

	きちんと飲んでいる	ほぼ飲んで	時々飲んで	飲んでいない
朝				
昼				
夕				

〔7〕 薬を飲み始めて、気が付いたこと、お困りになったことを教えてください。また、現在その症状は変化がありましたか？

()

表 1-2

〔8〕 他に糖尿病の内服薬を服用していますか、または、インスリン製剤の注射をご使用されていますか？

1. はい (薬品名:) 2. 使用していない
以下, 〔8〕で「1. はい」とお答えになった方のみお答えください。

〔9〕 「低血糖症状」について、

1. 全く知らない。
2. 知っている………知っている低血糖症状を教えてください。
() () ()

〔10〕 低血糖の対策として日頃どのような準備をされていますか？

1. 角砂糖・袋入りシュガー 2. ジュース 3. アメ・氷砂糖 4. 蜂蜜
5. 病院でもらう袋入りブドウ糖 6. その他 ()

〔11〕 ブドウ糖がないとき、代わりに使えるものに○を付けてください。

1. 砂糖 2. 100%果汁ジュース 3. コーラ 4. 蜂蜜 5. アメ
6. その他

〔12〕 外出するとき、ブドウ糖をいつも持っていますか？

1. いつも持っている 2. ほぼ持っている 3. 時々持っている
4. ほとんど持っていない

〔13〕 低血糖を起こしたことはありますか？

1. ない 2. ある

いて回答を依頼した。

同時にアンケート対象者の調査当日の処方せんより、年齢、性別、診療科、 α -GIの種類、 α -GIの服用回数、 α -GIと併用されていた糖尿病用薬について記録した。

結 果

1. 患者背景

アンケート回答者164例中、男性は104例 (63.4%)、女性は60例 (36.6%) で、平均年齢は63.2歳であった。年齢分布では60歳代が73例 (44.5%) ともっとも多く、以下50歳代38例 (23.2%)、70歳代30例 (18.3%)、40歳代11例 (6.7%) の順であった。

診療科は糖尿病外来を有す内科が148例 (90.2%) ともっとも多く、ついで外科5例 (3.0%)、泌尿器科4例 (2.4%)、神経内科3例 (1.8%) の順であった。

2. α -GIの使用状況

α -GIの内訳は、ボグリボース125例 (76.2%)、アカルボース39例 (23.8%) と、ボグリボースが高頻度を選択されていた。

3. 投与回数

投与回数は、1日3回が138例 (84.2%)、1日1回が15例 (9.1%)、1日2回が8例 (4.9%)、その他の投与回数が3例 (1.8%) であった。

4. α -GIの併用糖尿病薬

図1に示したように、 α -GI単独45例 (27.4%)、SU剤併用95例 (57.9%)、インスリン製剤併用19例 (11.6%)、SU剤＋トログリタゾン併用3例 (1.8%)、SU剤＋インスリン製剤併用1例 (0.6%)、インスリン製剤＋トログリタゾン併用1例 (0.6%) であり、SU剤との併用が半数以上を占めた。

SU剤の内訳は、グリベンクラミド89%、グリクラジド8%、トルブタミド2%であった。

図1. α -GI の併用糖尿病薬

5. アンケート結果

1) α -GI の薬品名認知率

α -GI の薬品名は、「知っている」39例 (23.8%), 「知らない」125例 (76.2%) であり, 80% 近くの人が服用薬品名を知らなかった.

2) α -GI 使用開始からの経過期間

α -GI 使用開始からの経過期間は, 1 カ月以内 18例 (11.0%), 2 カ月以内 25例 (15.2%), 3 カ月以上 121例 (73.8%) であった.

3) 食直前服用の認識率

食直前服用について, 「知っている」157例 (95.7%), 「知らなかった」7例 (4.3%) であった.

4) 実際の服用時間

実際の服用時間は, 「食事の30分前に」7例 (4.3%), 「食事の15分前に」4例 (2.4%), 「食事の直前に」136例 (82.9%), 「食事の最中に」5例 (3.1%), 「食事の直後に」5例 (3.1%), 「食事の30分後に」2例 (1.2%) であった (図2).

5) 飲み忘れの対応

飲み忘れの対応は, 「食後すぐに気づけば飲む」65例 (39.6%), 「食後30分以内なら飲む」11例 (6.7%), 「飲み忘れたら飲まない」79例

図2. α -GI を実際に飲む時間

(48.2%), 「その他」9例 (5.5%) であった.

6) 朝, 昼, 夕の服用状況

1日3回服用の患者135名を対象として朝, 昼, 夕の服用状況を聞いた.

「きちんと飲んでいる」との答えは朝128例 (94.8%), 昼106例 (78.5%), 夕119例 (88.1%) であり, 昼のコンプライアンスの低下が見受けられた (図3).

7) 有害反応 (複数回答可)

α -GI 服用による有害反応についてまとめた結果を, α -GI 服用者全体, アカルボース服用者, ボグリボース服用者の各群にわけて図4に示した.

図3. α-GIの服薬状況
(1日3回投与患者を対象)

図4. 有害反応

有害反応としては「放屁」が最も多く、全体の164例中102例 (62.2%) で、アカルボース服用者では39例中26例 (66.7%)、ボグリボース服用者では125例中76例 (60.8%) があげた。次の8) 以降はSU剤、インスリン製剤併用者119名を対象とした。

8) SU剤、インスリン製剤の薬品名認識率

「知っている」70例 (58.8%)、「知らない」49例 (41.2%) であり、薬剤名に対する認識度の低

さが窺われる。

9) 低血糖と聞いて思い浮かべる症状<複数回答可>

「めまい」42例 (25.8%)、「振戦」32例 (19.6%)、「冷や汗」30例 (18.4%)、「強い空腹感」15例 (9.2%)、「目のかすみ」10例 (6.1%) などがあげられた (図5)。

10) 低血糖対策の知識

低血糖対策として「病院でもらうブドウ糖」を

準備している患者は119例中、57例 (47.9%) と半数以下であり、 α -GI服用者の低血糖対策として不適当な「飴、氷砂糖」や「角砂糖、袋入りシュガー」をあげた者が、それぞれ17例 (14.3%)、12例 (10.1%) に見られた (図6)。

11) ブドウ糖の代用品についての知識

回答者101例中、「角砂糖、袋入りシュガー」36例 (35.6%)、「飴、氷砂糖」29例 (28.7%)、「食事を摂る」4例 (4.0%) と不適切な選択が70%の患者に見受けられた。一方、「ジュース」25例 (24.8%)、「蜂蜜」4例 (4.0%) であり、正しい選択は30%に満たなかった (図7)。

12) ブドウ糖の携帯率

回答者118例中、「いつも持っている」43例 (36.4%)、「ほぼ持っている」6例 (5.1%)、「時々持っている」1例 (0.8%)、「ほとんど持っていない」68例 (57.6%) であり、ブドウ糖携帯率は低かった。

13) 低血糖の経験 (患者自身が低血糖と判断して対処した経験)

低血糖を起こしたことがありますかの間には、

図5. 低血糖で思い浮かべるイメージ

図6. 低血糖対策として準備しているもの

図7. ブドウ糖の代わりに使えるものは?

「ある」40例 (33.9%)、「ない」78例 (66.1%) であった。

考 察

1. α -GIの使用状況

食事として摂取するカロリーの約60%を糖質が占め、その糖質の60%がデンプン、30%がスクロースであるといわれている。 α -GIは、小腸粘膜微絨毛膜に存在するグルコアミラーゼ、スクラーゼ、マルターゼを、また膵液および唾液中の α -アミラーゼを用量依存的に阻害することによって、それらの糖質の消化過程を直接抑制し吸収を遅延させる^{1,2)}。

現在 α -GIとしてアカルボースとボグリボースの2種が市販されているが、当院ではボグリボースがアカルボースの3倍以上の高頻度で処方されていた。このような顕著な差が生じたのは、ボグリボースではSU剤との併用が認められており、また放屁や腹部膨満感、鼓腸などの消化器系有害反応がより少ないとされるボグリボースを医師および患者が好んだためと思われる。 α -GIは未消化の糖質が下部消化管に到達し、腸内細菌による分解発酵された際に生じるガスが出やすいことが知られている。アカルボースはボグリボースに比べ、 α -アミラーゼ阻害作用がより強力なため、比較的長鎖の糖質が大腸に到達するためガスの発生頻度がより高いとされている³⁾。アンケート対象患者の中にはボグリボースで経過観察後、忍容性 (tolerance) を確認しつつアカルボースへ処方変更されている例も見受けられた。

α -GIは軽症糖尿病に単独で使われている場合が多いと思われたが、他の糖尿病薬との併用率が70%以上と多く、中でもSU剤との併用はもっとも高率であった。そのSU剤処方例で最も多いのがグリベンクラミドであった。グリベンクラミドの投与量を見ると、1日7.5mg以上が50%を占め、さらに1日最高使用量の10mgが25%に見られ、 α -GIが耐糖能異常や軽症糖尿病のみならず、あらゆる段階で使われていることがわかった。これはインスリン製剤導入前にSU剤とは異なる作用機序の薬剤を用いて、少しでも血糖値を下げようとの試みがなされているためと思われる。

2. コンプライアンス

α -GIの薬剤名既知率は23.8%と、SU剤およびインスリン製剤の58.8%に比べ低調であり、患者自身が服用薬名を把握することの重要性が今後の課題となった。

投与回数は食後過血糖を抑制する目的で処方されるため、1日3回投与が大部分を占めた。1日1回および2回投与は忍容性を経過観察している導入期の処方、その他の場合は食事の回数を4回から6回に分散している患者であった。

α -GIは従来の薬剤にあまり例のない食直前投与であり、その周知徹底が懸念されていた。今回の調査で95.7%はその理解はあったものの、「食直前」を5分以内と解釈していたのは82.9%と患者の「食直前」の解釈に幅があり、実行段階で問題があった。また他の処方薬にエパレスタットなどの食前投与薬があるとき、食事の30分前に一緒に服用していたり、他の食後投与薬と一緒に服用していた例も散見できた。中には、空腹時に自己血糖測定を行い、その結果によって食前何分前に服用するか決めているという例もあった。これらの件に関して「食後どのくらいまでだったら」「食前何分前からよいのか」という質問をしばしばうけることがあるが、食事終了後5分程度の遅れでも食後の急激な血糖上昇の抑制効果が減弱するとの報告もあり、食直前の服薬のタイミングが

重要であり、患者に徹底するため服薬指導方法を考えていきたい⁴⁾。

1日3回服用患者では昼の服用状況が悪く、理由として「うっかりしやすい」「外食が多いため」という声が多い一方で、会社や会合など集団内での活動時間のため対人関係上服用を控えざるを得ないという声もあった。これは放屁などの消化器系症状によるもので、「きちんと飲んでいる」と答えた患者の中には食事制限と比肩するストレスと感じている例もあった。このことはカロリー制限の緩みがちな昼食時に、より高値の食後過血糖を放置する結果となり、血糖の日内変動幅を抑える目的から大きく後退してしまうことになる。服薬指導の際に薬効を説明するだけではなく、服用回数の工夫、より低用量からの服用、消化管内ガス駆除剤の併用の検討など、個々の患者の社会的背景を把握し患者とともに解決法を模索することの重要性を再認識した。

3. α -GIの有害反応

全体の62.2%が有害反応として放屁をあげていたが、今回の調査では患者の主観的判断を重視したものであり、厳密には1日何回放屁するかカウントして比較するなどの調査法が必要になると思われる。その他の有害反応について2剤を比較すると、ボグリボースにのみ排便の増加および下痢があり、アカルボースには便秘があった。ボクリボースの排便の増加は有害反応というより便通の改善というべきで、下剤から離脱できた例もあった。

ボグリボース、アカルボース両薬剤の服用経験を持つ患者にその違いを聞くと、アカルボースの方が放屁、腹部膨満感が強く、特にガスの臭気の強さを指摘する例があった。アカルボースによって大腸細菌叢の環境の変化が生じて脂肪の分解過程が影響を受けたためと思われる⁵⁾。

消化器系症状は3カ月を過ぎると軽減し消失すると言われている。これは、服用継続中に小腸微絨毛膜上の消化酵素が腸管内の糖質に誘導され、小腸下部まで消化吸収領域が拡大されてくるた

め、未消化の糖質が大腸細菌叢まで到達しなくなるためではないかという説がある。しかし、服用継続期間が3カ月以上で放屁を訴える患者102例に「放屁数の減少」「放屁の慣れ」があったか質問すると、「現在も不変」が53.9%と、症状の軽減を実感として感じられないとする意見が多く見受けられた。

4. 低血糖対策

対象者全員が低血糖症状に対する何らかの知識を持っていたが、その対策法の理解は極めて低く大きな課題となった。薬剤部では α -GI 処方患者に対し、初回は窓口にて服用方法、低血糖時の対策などの説明を行い、1包10gのブドウ糖2包を渡し、2回目以降は薬袋内に必ず毎回薬のしおりを添付している。しかし、ブドウ糖の準備率は47.9%、携帯率は36.4%に過ぎなかった。また、ブドウ糖の代用品の誤答率は60%を超え、「ブドウ糖と砂糖が違うことをご存じでしたか」との問いに、70.6%が「知らなかった」と回答した。特に α -GI 発売以前に糖尿病教育を受けた患者には、より注意深い指導の必要性を感じた。

5. 今後の対応

この結果を受けて、改めて糖尿病の患者教育の重要性を認識し、当院では患者の理解を深めるため、医師と薬剤師との共同によりパンフレットを二種類作製した。糖尿病全般にわたっての教育用として「糖尿病記録帳」と、薬の理解を深める目的で「お薬を知りましょう」というもので、医師・薬剤師・看護婦・栄養士の指導欄を設けて、それぞれの指導が一目でわかるように配慮した。これを活用して統一性のある教育理念と教育方法を確立することにより、糖尿病に対する認識を高め、不安感を解消し、より良いチーム医療を患者に提供することで、合併症の予防、進行防止に努めていきたいと思う。

引用文献

- 1) 藤原豊博, 新薬と治療, **45**, 85-101 (1996).
- 2) 小高裕之, 佐野容子, 山田より子, 天野伸之, 池田衡, 薬理と治療, **22**, 3491-3500 (1994).
- 3) 小高裕之, 三木七美, 池田衡, 松尾隆夫, 日本栄養・食糧学会誌, **45**, 27-31 (1992).
- 4) バイエル薬品編, “第4回薬物治療研究会アカルボース資料集”, 東京, 1997, pp. 12.
- 5) 丸山喜亮, 佐々木正孝, 二宮一見, 長崎明男, 豊田隆謙, 後藤由夫, 基礎と臨床, **29**, 765-771 (1995).