(Jpn. J. Hosp. Pharm.)
26(1) 87 — 94 (2000)

アカルボースとボグリボースの臨床的効果の比較
—アカルボースからボグリボースに処方変更された症例での調査—

谷沢克弥*, 岡本光美
岐阜県立下呂温泉病院薬剤部†

Comparative Evaluation of Clinical Effectiveness of Acarbose
and Voglibose Prescribed for Diabetes
—In Cases the Prescription was Changed from Acarbose to Voglibose—

KATSUMI TANIZAWA* and MITSUYOSHI OKAMOTO
Department of Pharmacy, Gifu Prefectural Gero Spa Hospital†

(Received April 5, 1999
Accepted September 18, 1999)

Several years have passed since α -glycosidase inhibitors entered the market as antidiabetics. At present, acarbose and voglibose are the only drugs in this category that are available in Japan. Although several studies have been performed on the efficacy and side effects of these drugs, the results are still not uniform. In this study, changes in the laboratory data were investigated in patients treated at our department in whom their medication was changed from acarbose to voglibose. The subjects consisted of 11 outpatients with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) in whom their medication was changed from 300 mg of acarbose to 0.6 mg of voglibose without any alterations in concomitant drugs.

No significant changes were noted in the HbA_{1c}, TG, TC, or HDL-C levels at 16 weeks after the change in medication. In addition, no abnormal data were observed in the GOT, GPT, γ -GTP, ALP, or K levels in patients before or after the change in medication. An interview study showed no remarkable changes in the symptoms except for a decreased frequency of flatus after the change in medication from acarbose to voglibose. The above results suggested that 0.6 mg of voglibose was superior in terms of QOL to 300 mg of acarbose because of a lower incidence of gastrointestinal symptoms, although the hypoglycemic effect was comparable between the 2 drugs.

Additional studies should be performed in a larger number of patients to obtain more reliable results.

Key words — acarbose, voglibose, α -glucosidase inhibitors, diabetes

緒 言

α -グルコシダーゼ阻害剤 (α -GI) は二糖類分解酵素阻害作用により、摂取した糖質の消化・吸収を遅延させ、食後の急激な血糖上昇を抑制する糖

† 岐阜県益田郡下呂町幸田1162; 1162, Kouden,
Gero-cho, Mashita-gun, Gifu, 509-2292 Japan

尿病治療薬で、現在本邦ではアカルボース (Ac)、ボグリボース (Vo) の 2 剤が使用されている。これらの薬剤は Sulfonyl Urea (SU) 剤のような強力な血糖降下作用は有していないため、当初は軽症糖尿病が主な対象と考えられ、わが国初の α -GI である Ac は、SU 剤やインスリンとの併用が適応となっていなかった (その後発売された Vo は最初から併用が認められていた)。しかし発売から 5 年後に Ac も SU 剤やインスリンとの併用が認可され¹⁻⁴⁾、現在では軽症から重症までの幅広い病期の糖尿病患者に使用可能である。Ac と Vo の効果と副作用の比較に関してはすでに複数の報告⁵⁻⁹⁾が見られるが、その結果は一様ではない。

今回われわれは、 α -GI が Ac から Vo に変更された複数の症例を観察する機会を得たので、これらを対象として、血糖値をはじめ種々の検査値および副作用症状の処方変更前後の変化を調査し、両剤の比較検討を行った。

対 象

平成 8 年 11 月、当時 Ac は糖尿病治療薬としては単独投与が原則であったため、われわれは SU 剤と Ac の併用治療を行っていた医師に対して、SU 剤と併用する α -GI は Vo を選択すべきであることを情報提供した。その結果、翌 9 年 1 月末までに多くの患者で Ac 300mg から Vo 0.6mg への

処方変更が行われた。その中で Ac の投与期間が 12 週以上で、 α -GI 変更の前後各 12 週に他の処方内容に変更がなかった、11 名のインスリン非依存性糖尿病 (NIDDM) 患者 (男性 7 名、女性 4 名、平均年齢 60.3 ± 6.8 歳) を調査の対象とした。これらの患者の背景を表 1 に示す。11 名はすべて外来の患者であった。

方 法

α -GI の処方変更が行われた前後の血液検査値の変動を観察し、Ac と Vo の作用および副作用を比較検討した。血糖降下作用の評価は、ヘモグロビン A_{1c} (HbA_{1c}) を指標として行った。脂質代謝への影響は、中性脂肪 (TG)、総コレステロール (TC)、HDL-コレステロール (HDL-C) を指標として評価した。観察期間は処方変更前 12 週から変更後 16 週までとした。統計手法には Student's paired t-test を用い、危険率 5% 未満を有意差ありと判定した。また GOT, GPT, LDH, γ -GTP, ALP, カリウムの期間中の変化を観察して、異常値の有無を確認した。

Vo への変更後 4 週以上を経過した時点で、薬の待ち時間を利用して対象患者全員に同一の薬剤師による問診式のアンケートを行い、服薬コンプライアンスと副作用症状に関する調査を行った。アンケートの内容を表 2 に示す。またこのアン

表 1. 対象患者の背景

患者名	年齢 (歳)	性別	BMI	併用 SU 剤	罹病歴 (年)	合併症	他の疾患
■	66	F	29.8	GC 10mg	4	腎症、網膜症	高血圧、高脂血症
■	63	F	24.6	CP 500mg	6	腎症、網膜症	高血圧
■	55	M	24.9	GC 2.5mg	4	網膜症	高脂血症、慢性肝炎
■	48	M	25.6	GC 10mg	4.5	網膜症	心筋梗塞、高脂血症、高尿酸血症
■	61	F	21.9	CP 500mg	2.5	なし	高血圧
■	63	M	25.8	GC 5mg	4.5	なし	胃潰瘍
■	61	M	21.1	GC 12.5mg	5	腎症、網膜症	高血圧
■	66	M	21.4	GC 10mg	4.5	網膜症、神経障害	慢性肝炎
■*	60	M	20.7	GC 12.5mg	5.5	腎症、網膜症	心筋梗塞、高血圧、心不全、不整脈
■	51	F	22.2	GC 5mg	20	腎症、網膜症、神経障害	高血圧
■	70	M	23.8	GCZ 200mg	3.5	腎症、神経障害	高血圧、狭心症、高脂血症
平均	60.3 $\pm$ 6.8		23.0 $\pm$ 2.7		5.8 $\pm$ 4.8		

BMI : 体重(kg)/[身長(m)]²
 GC : グリベンklamid CP : クロリアパミド GCZ : グリザミド
 * : 体重変化のため、データ集計から除外

ケートにより、期間中の体重変化が認められた症例は、 α -GIの変更以外の要因（食事量の変化など）が治療に影響を与えた可能性がある」と判断し、血糖降下作用と脂質代謝の検討対象から除外した。

結 果

1. アンケート調査の結果

アンケートの結果を表3に示した。Voの服薬は1例が時々忘れると答えていたが、残りの10例は指示どおりに服薬したと回答しており、コンプライアンスはほぼ良好と思われた。また、1例が

体重変化あり（約5 kg増）と回答したため、血糖の変化、脂質代謝への影響は残りの10例で検討した。自覚した副作用症状は、スコアを設定（あまりひどくない：1点、ひどい：2点、かなりひどい：3点）し、Ac服用時とVo服用時の各症状別の合計スコアを図1に示した。放屁の増加はAcが21点に対しVoは15点と明らかな差がみられた。その他の症状では大きな差が見られなかった。全症状の合計ではAcが33点に対し、Voは27点と低値を示した。

表2. 患者アンケートの内容

1. アカルボース、ボグリボースを指示のとおり服用していますか？
☐ ほとんど服用している ☐ 時々忘れる ☐ 半分くらい服用している
☐ あまり服用しない ☐ ほとんど服用しない
2. アカルボース、ボグリボースの服用を始めてから体重の変化はありましたか？
☐ 変わらない ☐ 増えた__kg ☐ 減った__kg
3. アカルボース、ボグリボースの服用を始めてから低血糖の発作はありましたか？
☐ はい アカルボース、ボグリボース 服用時 ☐ いいえ
4. アカルボースの服用を始めてから自覚した症状があったら、その種類と程度を選んでください
 症状の種類：☐ 腹部の膨満感 ☐ 放屁 ☐ 下痢 ☐ 便秘 ☐ 腹痛
☐ 吐き気 ☐ その他_____

 症状の程度：かなりひどい（強度） ひどい（中程度） あまりひどくない（軽度）
5. ボグリボースの服用を始めてから自覚した症状があったら、その種類と程度を選んでください
 症状の種類：☐ 腹部の膨満感 ☐ 放屁 ☐ 下痢 ☐ 便秘 ☐ 腹痛
☐ 吐き気 ☐ その他_____

 症状の程度：かなりひどい（強度） ひどい（中程度） あまりひどくない（軽度）

表3. アンケート調査の結果①

1. アカルボース、ボグリボースを指示のとおり服用していますか？
(10) ほとんど服用している (1) 時々忘れる
2. アカルボース、ボグリボースの服用を始めてから体重の変化はありましたか？
(10) 変わらない (1) 増えた 5 kg
3. アカルボース、ボグリボースの服用を始めてから低血糖の発作はありましたか？
(1) はい ボグリボース 服用時 (10) いいえ

()内は回答数

図1. アンケート調査の結果②: 副作用症状別のスコア

2. 各種検査値の比較

1) 血糖値

図2に4週毎のHbA_{1c}の変動を示した。HbA_{1c}はAcからVoへの変更時からわずかに上昇する傾向がみられたが、有意な変化は認めなかった。

2) 脂質代謝関連

TC, HDL-C, TGのAc投与時とVoに変更後の比較を図3に示した。図では処方変更時または

変更4週前の数値をAc投与時、変更4週後または8週後の数値をVo投与時として示した。TCおよびHDL-Cは、ほとんど変化が見られなかった。TGはVoへの変更後に低下する傾向がみられたが、有意な変化ではなかった。

3) 検査値異常の出現

症例個々のGOT, GPT, LDH, γ -GTP, ALP, カリウムの変化を図4に示した。図では、各症例

図2. HbA_{1c}の変動

図 3. 血中脂質の変化

図 4. 各検査値の変化

の α -GI の処方変更時または変更 4 週前の数値(処方変更時を優先する)を Ac 投与時, 処方変更後 8~16 週の数値(経過の長い時点の数値を優先する)を Vo 投与時として, この 2 点を直線で結んで症例個々の変化として示した。GOT, GPT, LDH, γ -GTP が正常範囲より高値を示す症例が 2 例見られたが, これらはいずれも糖尿病以外に

慢性肝炎を基礎疾患として有する症例で, 以前から同様の高値を示していたものである。その他の症例には異常値は認められなかった。

3. 低血糖が疑われた症例

アンケートで 1 例が Vo に変更後に低血糖発作を起こしたと回答していたので, その症例の概要を示す。

(症例)

60歳男性, 160cm, 52kg, 糖尿病歴10年以上

他疾患: 狭心症, 陳旧性心筋梗塞, 心不全

被疑薬: ボグリボース 0.6mg,

グリベンクラミド 12.5mg

その他の処方内容とHbA_{1c}の変化を図5に示す。

状 況: 患者はかなり以前に低血糖の経験があったが, 最近数年間は発作を起こしていなかった。 α -GIがAc 300mgからVo0.6mgに変更された数日後より, 夜間自宅での就寝中に, 冷汗・振戦のために覚醒することが3~4日続いた。患者は過去の経験から低血糖と判断し, 備えてあったブドウ糖を服用したところ数分で症状は消失したという。次の外来受診時に主治医にその経緯を伝えたが, 適切な指示をもらえなかったため, 患者は服薬は続けたが, 発作を恐れて就寝前に間食をとるようになった。その結果体重が約5kg増加したが, 発作は起きなくなった。

考 察

Acは93年10月, Voは翌94年7月に承認されて以来, 多くの糖尿病患者の治療に使用されている。Ac, Voのそれぞれの薬効評価に関する報

告¹⁻⁴⁾は多いが, 2剤を比較した報告はあまり多くない。後藤ら⁵⁾, 五島ら⁶⁾は両剤の発売前の二重盲検法試験の成績から, 空腹時血糖, 食後1時間血糖, 2時間血糖の下降幅と, 下降後の数値を詳細なスコアにより判定し, その比較からAcとVoの血糖降下作用は同等と見なしている。しかしその後大野ら⁷⁾は, SU剤にAcまたはVoを追加投与した症例の血糖日内変動を解析し, AcはVoより食後過血糖の改善作用が強力であると報告した。景山ら⁸⁾は α -GI投与前後の尿中C-ペプチド排泄量の減少率の比較から, AcはVoより食後過血糖の改善作用が強いと報告している。また, 栗原⁹⁾はVoからAcに処方変更された患者の空腹時血糖とHbA_{1c}の変動を調査し, Ac 300mgはVo0.9mgより血糖降下作用が強力であると結論している。以上のようにAcとVoを比較すると, 全体的にはAcのほうが作用が強いとの評価が多く見られる。

われわれは栗原の報告と逆に, AcからVo処方に変更された症例での検討を行った。通常, 薬剤の効果を比べるには, 別々に投与した2群間での比較が一般的であるが, 十分な症例数が集まらない場合は, このように同一症例で薬剤変更前後の比較を行うのも有用な手段と思われる。今回の

図5. 低血糖が疑われた症例の経過

調査は検査値の評価項目も栗原の報告を参考としたが、空腹時血糖は一部の症例で正しく測定されていないため除外した。検討の結果、HbA_{1c}、TC、HDL-C、TGのいずれにも有意な変動が認められず、AcとVoの血糖降下作用と脂質代謝への影響は同程度であることが推測された。各種の検査値にも、新たな異常値の発現は1例も見られず、検査値異常の頻度は2剤とも低いと思われた。

アンケートの回答から、Ac服用時とVo服用時の自覚症状とその程度をスコア値で比較したところ、多くの症状は2剤間であまり差がなかったが、放屁は明らかにVoの症状が弱い傾向が見られた。副作用全体でも放屁が少ない分だけ、Voのスコアが低い結果であった。また11名中10名(約91%)の患者が何らかの症状を訴えたのは、インタビューフォームに記載される症状発現率(Ac:30.9%、Vo:8.4%)と比べてはるかに高率であった。これは、われわれは患者個々に細かな症状1つ1つの有無を問診して調査したため、患者のわずかな症状の変化も捉えることができた結果、このように症状発現率が高くなったものと考えられる。

低血糖症状を訴えた1例は、AcからVoへ処方変更されて数日後に発症したというため、Voとの因果関係が疑われたが、血糖値の測定は行われておらず、低血糖の確認ができていない。この患者はSU剤での血糖コントロールに限界があったが、インスリン注射の導入を受け入れないため、主治医はやむなく過量を承知でグリベンクラミド12.5mg(添付文書上は10mgを限度とする)を投与していた。図5に示すようにこの患者のHbA_{1c}はAcが追加投与されても改善せず、その後Voに変更された後も同様であったため、低血糖をくり返して起こすとは考えにくい。患者の訴える症状の内容と、ブドウ糖の使用で症状が消失した点からは低血糖が疑われるが、主治医は、重症な心疾患も有するため狭心症の軽い発作の可能性があるコメントしている。いずれにしても、

自宅で起きたため血糖値の確認ができておらず、低血糖であったか否かも、薬剤との因果関係も不明である。そのためこの事例はAcとVoの安全性を比較検討する材料にはならないであろう。

以上のようにAc 300mgとVo0.9mgの比較では、血糖および脂質に対する作用は同等と思われる。また消化器症状のうち、放屁の程度は大腸α-アミラーゼの阻害がないとされるVoのほうが穏やかであったが、その他の症状発現には大差がなく、副作用全体として比較した場合、両薬剤の差は小さいと見られるかも知れない。しかし放屁はα-GIで最も高頻度な副作用症状である。これは重大な副作用ではないが、患者のQOLの点からは、この軽度な副作用の発現が穏やかなVoはAcより有用性が高いと考えてもよいのではないか。今回われわれは、短期間のうちにAc 300mgからVo0.6mgに処方が変更された11例の調査で、このような知見を得ることができた。ただし、この調査は事前に投与計画を設定したのではなく、日常診療の中から症例を抽出して行った検討である。そのため、評価項目は実際に行われた範囲内での選択となり、後藤ら^{5,10)}、五島ら⁶⁾のように空腹時血糖、食後血糖、フルクトサミン等の比較ができておらず、われわれの検討は内容的に不十分であることは否めない。また、同一症例での薬剤変更を観察するために調査期間が長くなり、個々の症例で食事条件等が変化して血糖値に影響を及ぼした可能性もある。したがって、AcとVoの有用性の比較は今回の結果のみでの判断は適当ではなく、さらに詳細な検討を重ねる必要があると思われる。

引用文献

- 1) 河盛隆造, 薬理と治療, **24** (4), 837-852 (1996).
- 2) 神田勤, 今野英一, 松島洋之, 和田正彦, 久保田稔, 山崎義光, 鎌田武信, 河盛隆造, 糖尿病, **39** (3), 183-189 (1996).
- 3) 三村和郎, 梅田尚子, 名和田新, 臨牀と研究, **69** (3), 919-932 (1992).
- 4) 池田義雄, 田嶋尚子, 横山淳一, 蔵田英明, 小

- 林桂子, 三浦佳代, 新薬と臨牀, **41** (1), 20-28 (1992).
- 5) 後藤由夫, 医学のあゆみ, **160** (12), 943-971 (1992).
- 6) 五島雄一郎, 医学のあゆみ, **149** (7), 591-618 (1989).
- 7) 大野敦, 旭暢照, 佐藤知也, 植木彬夫, 林徹, 新薬と臨牀, **45** (6), 1129-1135 (1996).
- 8) S. Kageyama, N. Nakamichi, H. Sekino, S. Nakano, *Clinical Therapeutics*, **19** (4), 720-730 (1997).
- 9) 栗原義夫, *PRACTICE*, **14** (4), 405-408 (1997).
- 10) 後藤由夫, 馬場茂明, 中川昌一, 葛谷健, 平田幸正, 赤沼安夫, 坂本信夫, 繁田幸男, 垂井清一郎, 兼子俊男, 三村悟郎, 臨牀と研究, **69** (4), 215-240 (1992).