

# α-グルコシダーゼ阻害薬(α-GI)

## POINT

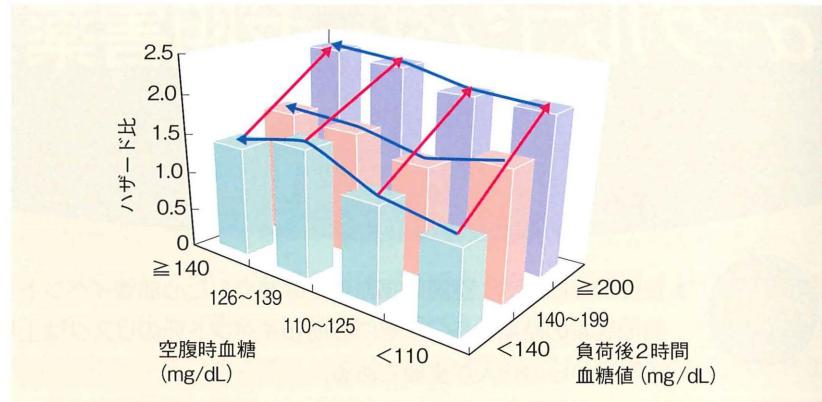
- ▶ 食後の高血糖は、空腹時高血糖とは独立した心血管イベント発症の危険因子である。事実、耐糖能異常の時期から、すでに心血管イベント死のリスクは上昇しており、食後の高血糖に対する早期からの介入が重要である。
- ▶ 食後の高血糖は、終末糖化産物(AGES)の形成やプロテインキナーゼC(PKC)の活性化等を介して酸化ストレスを引き起こし、血管内皮機能を破綻させる一方、さまざまな動脈硬化関連遺伝子の発現を誘導する。
- ▶ 耐糖能異常や糖尿病患者に、α-GIであるアカルボース(グルコバイ<sup>®</sup> 300mg/分3)を投与し食後の高血糖を是正することで、将来の心血管系イベントの発症が有意に抑えられる。
- ▶ α-GIは、食直前に内服するよう患者に徹底指導する。また、通常、本薬剤の消化管副作用は、内服後2~3か月間で治まることが多い。したがって、α-GIは少量からスタートし(例:50mg グルコバイ<sup>®</sup>)、症例によっては夕食直前の1回投与から開始する。
- ▶ 開腹手術の既往や腸閉塞の既往のある患者では、α-GIの投与により腸内にガスが生じ、腸閉塞様の症状が現れることがあり注意を要する。

## ● 糖尿病の増加は、パンデミック

- 2007年度の糖尿病実態調査により、わが国には予備軍まで含めて推定2,210万人の糖尿病患者が存在することが明らかとなった。
- これに伴い、大小血管合併症をかかえた患者数も激増の一途をたどっている。
- 糖尿病は、患者のQOLと生命予後の観点からみれば、心血管病であるともいえる。
- 実際、糖尿病では、大小さまざまなレベルの血管が障害され、末期腎不全、中途失明、心血管イベント発症のリスクが高くなり、健康で若々しく余生を過ごせる寿命、「健康寿命」が男女とも約15年短いことが報告されている(1)。
- したがって、糖尿病においては、心血管イベントを含めた慢性の合併症を未然に防いでいくことが治療戦略上、最も重要な課題となる。
- 本項では、食後の高血糖に焦点を当て、糖尿病性大血管症の発症、進展メカニズムについて概説するとともに、心血管イベントを抑えていくためにα-グルコシダーゼ阻害薬(α-GI)を具体的にどのように投与して

### ① 糖尿病の疫学

- 成人の6~10%が糖尿病、8~12%が予備軍
- 透析導入、中途失明に至る代表的原因疾患
- 男女とも健康寿命が約15年短い
- 50~75%の糖尿病患者が心血管系イベントで死亡



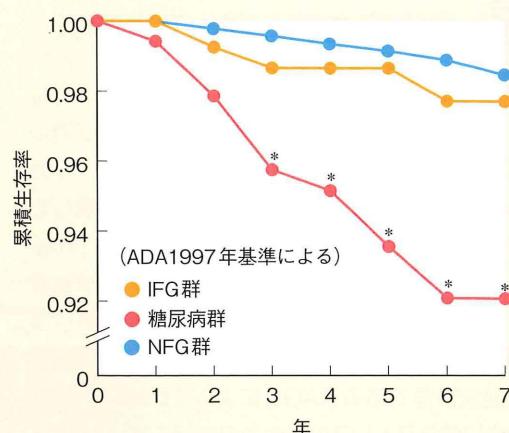
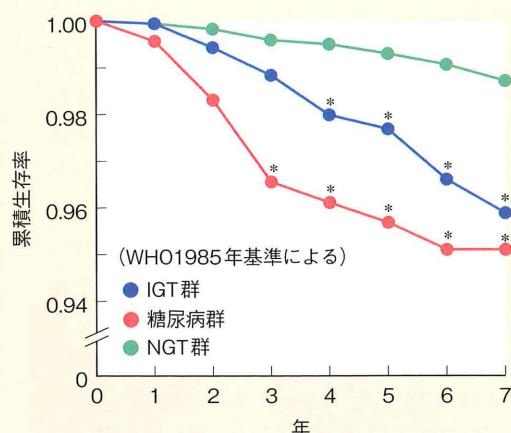
## ② DECODE Study

(DECODE Study Group. Arch Intern Med 2001<sup>1)</sup> より)

いったらよいのか、使用上の注意点も含めて解説する。

### ● 食後高血糖は心血管イベント発症の危険因子となる

- 最近になり、空腹時よりは食後の高血糖が心血管イベントの予測因子として有用であることが明らかとなってきている。
- DECODE Study (Diabetes Epidemiology : Collaboration Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) では、空腹時血糖値ならびに 75 g 経口ブドウ糖負荷試験 (75 g OGTT) 時の 2 時間血糖値で層別化された症例の平均 7.3 年にわたる追跡調査の結果、全死亡や心血管疾患（虚血性心疾患、脳梗塞）死の相対危険度が、いずれの空腹時血糖の群でも 2 時間血糖の上昇とともに直線的に増加することが見出された (②)<sup>1)</sup>。
- 2 時間血糖値別にみると、空腹時血糖の上昇と相対危険度とのあいだには一定の傾向はなく、75 g OGTT 時の 2 時間血糖値が心血管疾患による死亡の独立した危険因子であることが示されたことになる。
- さらにわが国で行われた FUNAGATA Diabetes Study でも、耐糖能障害 (impaired glucose tolerance : IGT) は糖尿病とともに心血管イベント死の独立した危険因子となるが、空腹時高血糖 (impaired fasting glucose : IFG) はそうでないことが報告されている (③)<sup>2)</sup>。
- 75 g OGTT 時の 2 時間血糖値が高い人では、食後の血糖値も高いであろうことは容易に想像され、食後の高血糖が心血管疾患の危険因子となることが推定される。実際、2 型糖尿病患者を 11 年にわたって追跡した DIS (Diabetes Intervention Study) でも、朝食後 1 時間血糖値が 180 mg/dL を超える例では心筋梗塞の発症率が 3 倍にも増加すること、食後血糖のコントロールが不良な群ほど心血管疾患による累積死亡率が高まることが報告されている<sup>3)</sup>。
- 以上、耐糖能異常の時期から、すでに心血管イベント死のリスクは上昇しており、食後の高血糖に対する早期からの厳格な介入が必要となる。



### ③ FUNAGATA Diabetes Study

IGT: 耐糖能障害, NGT: 正常耐糖能, IFG: 空腹時高血糖, NFG: 空腹時正常血糖

\* :  $p < 0.05$  vs NGT/NFG 群

(Tominaga M, et al. Diabetes Care 1999<sup>2)</sup> より)

## ● 食後高血糖は、初期の耐糖能異常を診断するうえでも重要なマーカーとなる

- 日本人では、遺伝的に食後のインスリンの初期分泌が低い症例が多く、病初期には空腹時の血糖値ではなく食後の血糖値の上昇が認められる。
- さらに高齢者でも、末梢の骨格筋量の低下、内臓脂肪の蓄積、身体活動量の低下等により、インスリン抵抗性が惹起され、食後の高血糖がしばしば観察される。
- 以上、食後の高血糖は、かくれ糖尿病を早期に診断するうえで有用なマーカーであり、空腹時高血糖とは独立した心血管イベント発症の危険因子でもある。

## ● 食後高血糖は酸化ストレスの產生を亢進させ、動脈硬化症を惹起する (4)

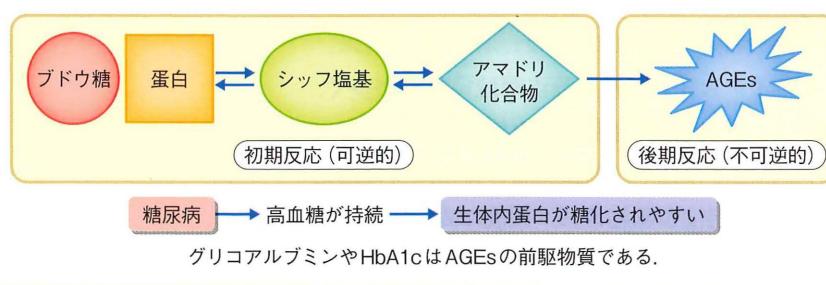
- 近年、Ceriello らは糖尿病患者において、ブドウ糖負荷や食事による急峻な食後血糖の上昇が、過剰な酸化ストレスの產生を促すことを明らかにした<sup>4)</sup>。
- 食後高血糖による酸化ストレスの產生亢進は、血管内皮細胞からの一酸化窒素 (NO) の產生低下や不活性化を引き起こし、動脈硬化症を発症、進展させることが予測される。
- また、酸化ストレス下では、血管構成細胞や単球、血小板などの血球細胞の活性化も起こり、炎症性サイトカインや増殖因子の分泌も促進され、さらに血管障害が進展、増悪していくものと考えられる。

## COLUMN

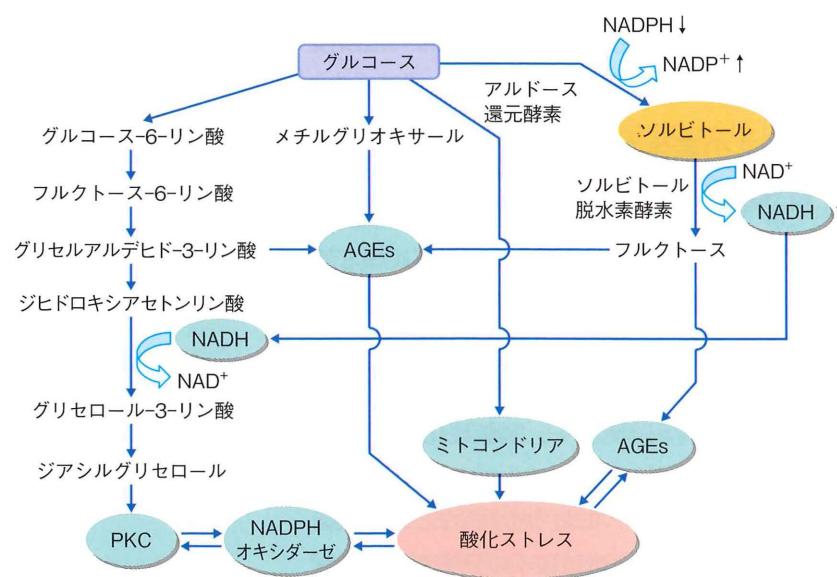
## 食後高血糖と酸化ストレス

食後高血糖に伴って、生体内ではメチルグリオキサールなどの反応性の高いジカルボニル体が生成されることが知られている。ジカルボニル体は生体内のさまざまな蛋白を修飾して、終末糖化産物（advanced glycation end products: AGEs）の形成を促進させ、その生成過程で酸化ストレスの产生を惹起させるのであろう（1）。さらにひとたび形成されたAGEsは、細胞表面受容体であるRAGEによって認識され、細胞内に酸化ストレスの产生を引き起す<sup>5)</sup>。AGEsの形成そのものやRAGEの発現も酸化ストレスによって増強されるので、悪循環が形成され、酸化ストレスの产生がさらに亢進することが予想される。また、食後高血糖により活性化されるプロテインキナーゼC（PKC）が、血管細胞におけるNADPHオキシダーゼの酵素活性を高めて、酸化

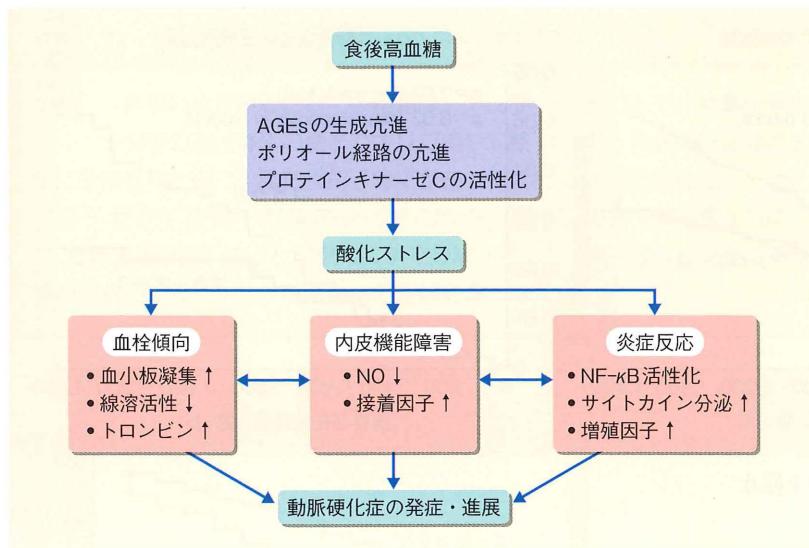
ストレスの产生亢進を引き起こすことも報告されている。さらに高血糖状況下では、ポリオール経路が活性化され細胞内にソルビトールやフルクトースが蓄積する<sup>5)</sup>。ソルビトールからフルクトースへの変換に伴うNADH/NAD比の上昇を介した細胞内のレドックスの変化が、PKCの活性化を促し酸化ストレスを产生させることが予想される。また、フルクトースはグルコースに比べ10倍以上強いグリケーション活性をもちうことから、ポリオール経路がAGEs-RAGE系とクロストークし、酸化ストレスの产生をさらに増強させる可能性も考えられる。最近、内皮細胞を短時間高血糖に曝露することで、ミトコンドリアの電子伝達系からスーパーオキシドがリークし、AGEs-RAGE系やPKC、ポリオール経路が活性化されることも明らかにされてきている（2）。



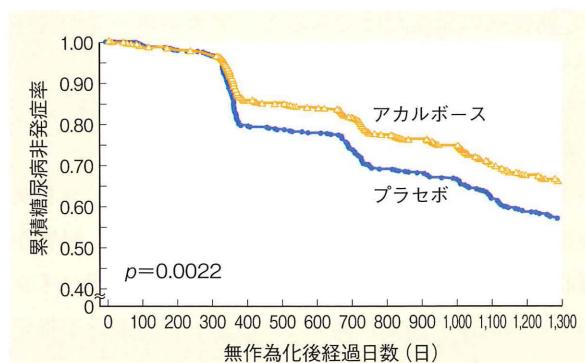
1 終末糖化産物 (AGEs)



2 高血糖による酸化ストレス产生の分子機構



④ 食後高血糖による動脈硬化症発症・進展の分子機構



### ⑤ アカルボースによる糖尿病の発症抑制効果

(Chiasson JL, et al. JAMA 2003<sup>6)</sup> より)

### MEMO

筆者は最近、2型糖尿病患者においてグリセルアルデヒド等の $\alpha$ -ヒドロキシアルデヒドに由来するAGEsが食後高血糖のスパイクに伴って形成され、内皮細胞障害を招き血栓傾向を惹起しうることを見出した。グリセルアルデヒドに由来するAGEsは、過去2~3か月間の食後高血糖の程度を反映する新たな診断マーカーとなりうるかもしれません。



**AGEs** ▶ 糖による蛋白や脂質の非酵素的糖化反応 (Maillard反応) の結果、生体内で促進的に形成、蓄積される老化物質の一つ。終末糖化産物 (advanced glycation end products) の略。AGEsは、酸化ストレスや炎症、高血糖下で内因性に産生されるだけでなく、外因性に食品中からも摂取される。

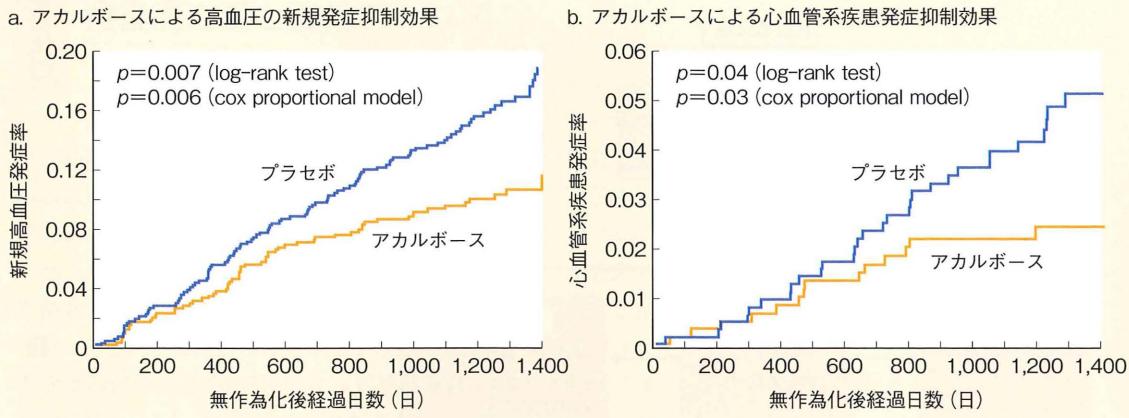
**RAGE** ▶ 免疫グロブリンスーパーファミリーに属するAGEsの細胞表面受容体。AGEsがRAGEに結合するとNADPHオキシダーゼが活性化され、細胞内に酸化ストレスが誘導されて下流の情報伝達系が作動する。

- 食後の高血糖により凝固系が活性化される一方、線溶系が低下し血栓傾向がもたらされることも報告されている。

### ● $\alpha$ -GIのエビデンス

#### STOP-NIDDM

- STOP-NIDDM (Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) では<sup>6)</sup>、耐糖能異常の患者に $\alpha$ -GIであるアカルボース (グルコバイ<sup>®</sup>) を投与することにより、プラセボ群との比較を行った。その結果は以下の通りである。
  - 正常耐糖能への回復が有意に増加し、糖尿病の発症が25%低下した(⑤)。発症1人防ぐために治療に要するNNT (number needed to treat) は3年間で11人であった。
  - 高血圧の新規発症が34%低下し、心血管系イベントの発症が49%低



#### ⑥ アカルボースによる心血管イベント阻止

(Chiasson JL, et al. JAMA 2003<sup>6)</sup> より)

下した (⑥). 特に心筋梗塞の発症だけでみると、アカルボースの投与により発症リスクが 91 % も低下することが見出された。

- 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度 (IMT) の年間進展率が有意に抑えられ、動脈硬化症の進展が抑制された。
- さらに、アカルボースの投与により体重が有意に低下し、HDL コレステロールレベルも改善することが見出された。アカルボースは、腸管からのグルコースの吸収を遅延させて食後の高血糖を是正する結果、インスリン感受性を高めて内臓肥満や脂質代謝異常を改善した可能性が推定される。

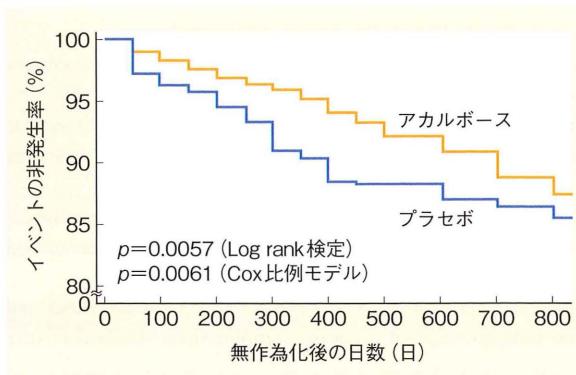
#### MeRIA7

- MeRIA7 (Meta-analysis of Risk Improvement under Acarbose 7) では、2型糖尿病患者に最低 52 週以上アカルボースを投与した無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験 7 つをレトロスペクティブに解析し、アカルボースの心血管系疾患発症に及ぼす影響等について検討を加えた。
- アカルボース群において、すべて的心血管イベントの発症が有意に低下することが見出された (ハザード比 = 0.65 (95 % CI = 0.48~0.88),  $p = 0.0061$ , ⑦<sup>7)</sup>。特に心筋梗塞においては、発症リスクが 64 % 低下した。
- さらに血糖コントロール、トリグリセリド値、体重および収縮期血圧もアカルボースの投与により有意に改善した。
- 我が国で行われた Victory 試験でも、耐糖能異常の患者に生活習慣の改善に加えて  $\alpha$ -GI であるボグリボース (ペイシン<sup>®</sup>) を投与することで、2型糖尿病の新規発症が約 40 % 抑えられることが報告されている。
- $\alpha$ -GI は、内臓肥満や糖・脂質代謝異常を改善し、メタボリックシンド

## α-GIの作用機序

食事により摂取された多糖類は、アミラーゼ等の消化酵素の働きでオリゴ糖や二糖類に分解された後、小腸粘膜刷子縁に存在するスクローゼやマルターゼ等のα-グルコシダーゼ(二糖類分解酵素)により単糖類にまで分解され、吸収される。α-GIは、単糖類への分解を遅らせ

ることで、食事由来の糖質の消化と吸収を遅らせ、食後の高血糖を是正する。一般的にα-GIの作用時間は短く、消化・吸収を免れた糖質は、その後下部小腸からゆっくりと吸収されるため、糖質の吸収が完全に遮断されることはない。



### ⑦ アカルボースによる全心血管イベント抑制効果

(Hanefeld M, et al. Eur Heart J 2004<sup>7)</sup>より)

ロームに対する有望な治療薬となりうるかもしれない。

### ● α-GIの具体的な投与法と注意点

- α-GIは、小腸粘膜刷子縁に存在するα-グルコシダーゼ(二糖類分解酵素)活性を抑制することにより、食事由来の糖質の消化と吸収を遅らせ、食後の高血糖を是正する作用をもつ経口血糖降下薬である。
- したがって、食直前に本薬剤を内服するよう患者に徹底指導する。具体的には、食事に際し箸を持つと同時に、本薬剤を食直前に内服するようアドバイスする。
- α-GIにより吸収が抑えられた二糖類は、下部腸管まで達して腸内細菌により発酵されてから吸収される。そのため、本薬剤の副作用としては、腹部膨満感、放屁、腹鳴、下痢などがあげられる。
- 通常、消化管の副作用は、内服後2~3か月間で治まることが多い。したがって、α-GIは少量からスタートし(例: 50 mg グルコバイ<sup>®</sup>)、症例によっては夕食直前の1回投与から開始する。そうすれば、放屁や腹鳴など人前で気になる副作用も、昼間の時間帯には回避でき、薬剤アドヒアラントが得られやすくなる。
- また、単剤では低血糖のリスクは低いが、他の経口血糖降下薬を併用し

ている際に低血糖症状が出現した場合は、必ずブドウ糖10～15gを摂取し対処するように患者に指導する。

- 開腹手術の既往や腸閉塞の既往のある患者では、未消化糖質が大腸に達し腸内細菌で分解発酵された結果生じるガスにより、腸閉塞様の症状が現れることがあり注意を要する。
- $\alpha$ -GIはほとんど吸収されないが、劇症肝炎等の重篤な肝機能障害が現れることがあるので、本剤投与6か月までは月に1回定期的に肝機能検査を行うこととする。

(山岸昌一)

#### ●文献

- 1) DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: Comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001; 161: 397-405.
- 2) Tominaga M, et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease but not impaired fasting glucose: The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 920-4.
- 3) Hanefeld M, et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: The diabetes intervention study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996; 39: 1577-83.
- 4) Ceriello A. Hyperglycaemia: The bridge between non-enzymatic glycation and oxidative stress in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Nutr Metab* 1999; 12: 42-6.
- 5) Yamagishi S, Imaizumi T. Diabetic vascular complications: Pathophysiology, biochemical basis and potential therapeutic strategy. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 2279-99.
- 6) Chiasson JL, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. *JAMA* 2003; 290: 486-94.
- 7) Hanefeld M, et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004; 25: 10-6.

#### ●Further reading

- Yamagishi S, et al. Clinical utility of acarbose, an alpha-glucosidase inhibitor in cardiometabolic disorders. *Curr Drug Metab* 2009; 10: 159-63.
- 本総説では、アカルボースの臨床的有用性について記載されている。