

# 高齢 2 型糖尿病患者へのミグリトールの有効性と安全性

Inoue Yutaka

井上 裕<sup>1)</sup>

Kida Issei

木田 一成<sup>4)</sup>

Kanamoto Ikuo

金本 郁男<sup>1)</sup>

Oshita Masaaki

大下 正晃<sup>5)</sup>

Sato Shinji

佐藤 眞治<sup>2)</sup>

Kamiya Kyoko

神谷 享子<sup>3)</sup>

## 要 旨

高齢の 2 型糖尿病患者 13 例(男性 6 例/女性 7 例)に対し、ボグリボース 0.6 mg/日からミグリトール 150 mg/日への変更前後での HbA<sub>1c</sub> を測定し、長期処方における有効性と安全性について検討を行った。また、変更前後の食前空腹時血糖値 (FBS)、収縮期血圧 (SBP)、拡張期血圧 (DBP)、生化学検査および副作用について検討した。その結果、ボグリボースからミグリトールに変更 8 カ月後、HbA<sub>1c</sub> が  $7.3 \pm 0.9\%$  から  $6.7 \pm 0.9\%$  へ約 0.6% の有意な低下を示した。また、変更後 2 カ月から 8 カ月後までにおいて低血糖を伴うことなく HbA<sub>1c</sub> は有意な改善を示し、効果の減弱はみられなかった。FBS においても、変更後 8 カ月を通して低下傾向にあり、2 カ月後、6 カ月後および 8 カ月後には有意な低下が認められた。SBP および DBP とも 8 カ月後において低下傾向を示した。生化学検査より、肝機能および腎機能について異常値は観察されなかった。

これらの結果は、ボグリボースからミグリトールへの切り替えにより食後血糖がさらに抑制され、HbA<sub>1c</sub> の有意な改善につながったものと考えられる。ボグリボースによっても管理目標値に達していない高齢糖尿病患者にミグリトールを用いることで、より厳格な血糖コントロールが安全に行えることが示唆された。

**Key words :** ミグリトール, ボグリボース, HbA<sub>1c</sub>, 高齢患者,  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬

## 緒 言

高齢者の障害の原因となる脳血管疾患、糖尿病など生活習慣病の予防については、地域の医師、歯科医師、薬剤師、栄養士など糖尿病に関わる医療従事者の情報の共有化やサポートが必要である。糖尿病は、発症後の血糖コントロールの放置により、糖尿病神経障害、糖尿病網膜症、糖尿病腎症などの慢性合併症や糖尿病昏睡などの急性合併症を引き起こす場合もある。近年、大規模疫学調査から、糖尿病の前段階である耐糖能異常 (impaired glucose tolerance : IGT) の時期から脳梗塞や急性心筋梗塞などの心血管疾患のリスクが高まる

ことが示唆されている<sup>1)</sup>。2 型糖尿病患者における、食後高血糖と心血管疾患の関連を示した成績は極めて少ないが、Diabetes Intervention Study (DIS) において、高血圧と食後高血糖、特に食後 1 時間値が 180 mg/dL を超えることが新規 2 型糖尿病患者の生命予後と関連するという興味深い報告がなされている<sup>2)</sup>。このように糖尿病の合併症発症・進展阻止、特に心血管疾患発症予防の観点から、耐糖能異常者あるいは早期・軽症糖尿病患者の食後血糖への早期かつ厳格な介入の重要性が注目されている。

近年、わが国においては、1993 年のアカルボース (グルコバイ<sup>®</sup>錠)、1994 年のボグリボース (ベイスン<sup>®</sup>錠) に次いで、2006 年に新規  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬 ( $\alpha$ -GI) としてミグリトール (セイブル<sup>®</sup>錠) が登場した。これら  $\alpha$ -GI は、インスリン分泌を促進することな

1) 城西大学薬学部医薬品安全性学講座 2) 新潟薬科大学応用生命科学部食品機能科学・食品分析科学研究室 3) きらら薬局 4) 川崎病院内科 5) 同外科

く食後の血糖上昇を抑制するため、単独では低血糖を起こすことがほとんどなく、糖尿病治療において注意が必要とされる体重増加もほとんどみられない。一方、スルホニル尿素薬などのインスリン分泌刺激薬は、低血糖のリスクや膵の疲弊に加えて、大血管障害の誘発因子となる高インスリン血症などの諸問題を抱えている。そのため、2型糖尿病初期の治療薬としては $\alpha$ -GIが望ましいものと考えられる。特に、ミグリトールは糖吸収の盛んな小腸上部で酵素阻害作用を發揮した後は薬物自体が吸収されるという性質から、小腸でほとんど吸収されないアカルボース、ボグリボースとは異なった作用特性がある。この特性からミグリトールは、食後1時間の血糖上昇を強力に抑制し、インスリン分泌の節減効果も大きいことから、糖尿病治療薬として有用であり、心血管疾患の発症予防に期待できるといわれている<sup>3)</sup>。

これまでに、ボグリボースからミグリトールへの変更においては、変更前後でHbA<sub>1c</sub>が有意に改善することがいくつか報告されている<sup>4-7)</sup>。しかし、いずれも対象患者の平均年齢が60歳代における報告であり、インスリン分泌が減弱し、かつ炭水化物摂取量も少なくなる高齢者に対するミグリトールの有効性や安全性の報告はほとんどなされていない。これまでに川崎病院では、各種の糖尿病治療薬により高齢の糖尿病患者の血糖管理を行ってきた。食後高血糖改善薬の中では安全性が高いと位置づけられているボグリボース0.2 mgによりコントロールを行ってきたが、目標とする値までコントロールすることは困難であった。そこで今回、高齢の2型糖尿病患者に対し、ボグリボース0.2 mgからミグリトール50 mgに変更した前後において、HbA<sub>1c</sub>を指標とした治療効果と肝・腎機能血液マーカーを中心に評価した安全性について比較的長期間の観察を行い、高齢者に対するミグリトールの有用性を評価した。

## 対 象

川崎病院受診の2型糖尿病患者13例(男性6例/女性7例)を対象とした。調査期間は2006年11月から2008年5月であった。

## 方 法

ボグリボース1日3回服用(0.6 mg)からミグリトール1日3回服用(150 mg)への変更前後8カ月間の

表1 患者背景

人数(例)	13
年齢(歳)	72.2±13.0
性別(男性/女性)	6/7
併用糖尿病治療薬(BG/SU/insulin)(例)	1/9/1
降圧薬併用(例)	7
体重(kg)	57.6±10.3
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	24.1±4.4
HbA <sub>1c</sub> (%)	7.3±0.9
FBS(mg/dL)	163.5±39.1
収縮期血圧(mmHg)	132.2±17.4
拡張期血圧(mmHg)	73.1±11.5

HbA<sub>1c</sub>、食前空腹時血糖値(FBS)、収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧(DBP)、生化学検査(AST, ALT, LDH, 尿素窒素(BUN)、クレアチニン(CRE)、総コレステロール(TC)および中性脂肪(TG)および副作用(特に消化器症状)について検討した。なお、ボグリボース内服中はどの患者もアドヒアランスが良好であった。また、調査期間中は、糖尿病治療薬やその他の併用薬および食事・運動療法の指導の変更などは行わなかった。解析結果は平均値±標準偏差で表記した。統計学的解析は切り替え前後で対応のあるt検定を用いて行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。なお、本研究は、院内倫理委員会で承認されており、患者および家族に趣旨を説明し、同意を得た上で行った。

## 結 果

表1に患者背景を示す。対象患者13例(男性6例、女性7例)の平均年齢は72.2±13.0歳であり、糖尿病に対する他の治療薬の併用状況は、ビグアナイド薬(BG)が1例、スルホニル尿素薬(SU)が9例、インスリン注射(insulin)が1例であった。体重は57.6±10.3 kg、BMIは24.1±4.4 kg/m<sup>2</sup>であった。

ボグリボースからミグリトールへの切り替えを行った前後のHbA<sub>1c</sub>の経時変化を図1に示す。ボグリボースからミグリトールに変更8カ月後、HbA<sub>1c</sub>は7.32±0.91%から6.68±0.90%へと約0.6%の有意な低下を示した。また、変更後2カ月から8カ月までにおいてHbA<sub>1c</sub>は有意な改善を示し、効果の減弱はみられなかった。

図2にFBSの経時変化を示す。FBSは切り替え後、8カ月を通して低下していき、2カ月後(163.5±39.1

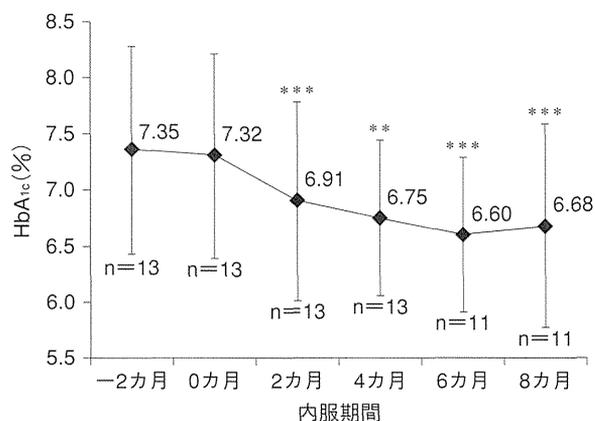


図1 ボグリボース0.6 mg/日からミグリトール150 mg/日への変更によるHbA<sub>1c</sub>の経時変化

\*\* : p<0.01, \*\*\* : p<0.001 vs. 0M(対応のあるt検定).

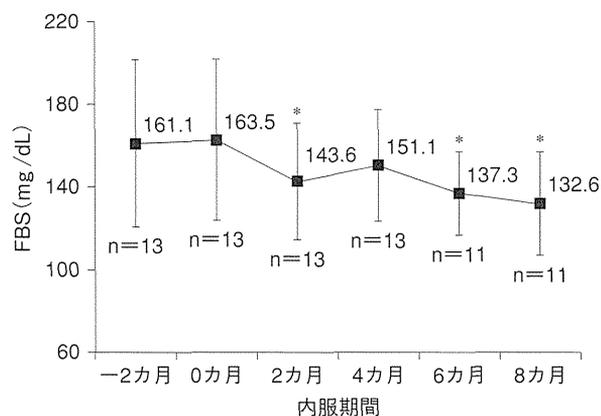


図2 ボグリボース0.6 mg/日からミグリトール150 mg/日への変更によるFBSの経時変化

\* : p<0.05 vs. 0M(対応のあるt検定).

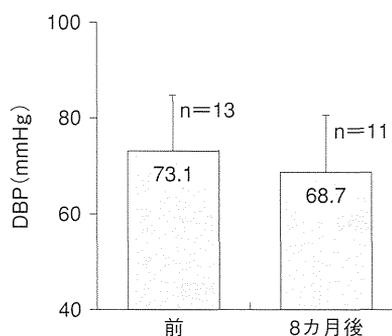
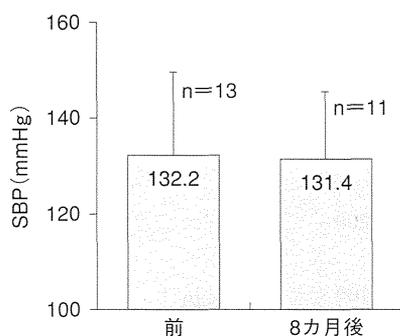


図3 ボグリボース0.6 mg/日からミグリトール150 mg/日への変更8か月後の血圧の変化

mg/dL から143.6±28.2 mg/dL), 6か月後(163.5±39.1 mg/dLから137.3±19.9 mg/dL)および8か月後(163.5±39.1 mg/dLから132.6±25.0 mg/dL)の低下は有意であった。

図3にSBP, DBPの変化を示した。切り替え8か月後においてはSBP(132.2±17.4 mmHgから131.4±14.3 mmHg)およびDBP(73.1±11.5 mmHgから68.7±11.8 mmHg)とも切り替え前からの有意な変化はなく、安定していた。

図4および図5に生化学検査(AST, ALT, LDH, BUN, CRE, TCおよびTG)の結果を示す。肝機能については切り替え8か月後に、AST, ALTおよびLDHの異常値は認められなかった(AST: 21.2±5.9 IU/Lから18.9±5.5 IU/L, ALT: 22.2±9.6 IU/Lから21.7±9.8 IU/L, LDH: 181.6±31.6 IU/Lから169.7±19.9 IU/L)。また、腎機能についても、BUNおよびCREの異常値は観察されなかった(BUN: 13.6±3.3 mg/dLから14.5±7.1 mg/dL, CRE: 0.67±0.17 mg/dLから0.65±0.18

mg/dL)。TCおよびTGについては切り替え8か月後、低下傾向(TC: 186.5 mg/dLから180.2 mg/dL, TG: 120.4 mg/dLから108.0 mg/dL)を示した。

副作用と思われる有害事象に関して、切り替え4か月後に、診察時の問診にて胃部不快感を訴えた患者および眼科での白内障手術のためインスリン療法への切り替えを行った患者がいた。以降、この2例については解析対象から除外した。前者は、逆流性食道炎の症状にてプロトンポンプ阻害薬を投与中であり、患者本人の希望により、ミグリトールの投与量を1日3回服用(150 mg)から1日1回服用(50 mg)へ減量し経過観察とした後、症状は改善した。後者は、手術後にミグリトールの内服を再開している。また、これまで便秘気味であった患者が「便の硬さが良くなった」との申し出が1例あった。その他、低血糖などの訴えはなかった。

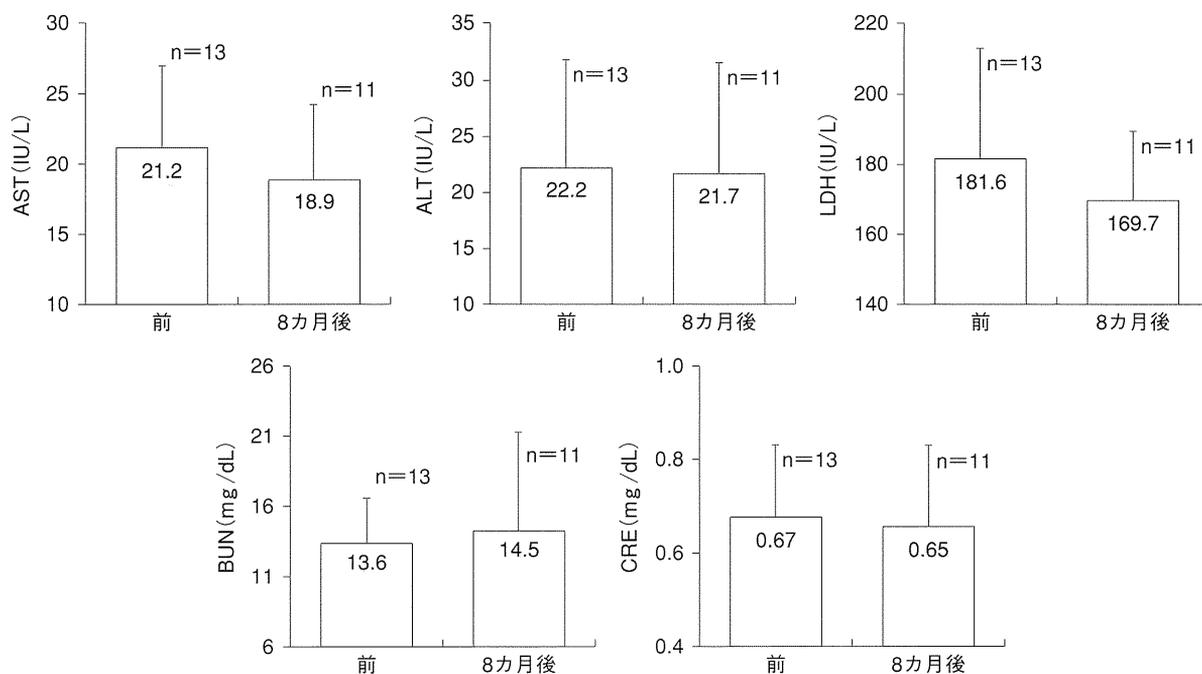


図4 ボグリボース0.6 mg/日からミグリトール150 mg/日への変更8カ月後の生化学検査の変化

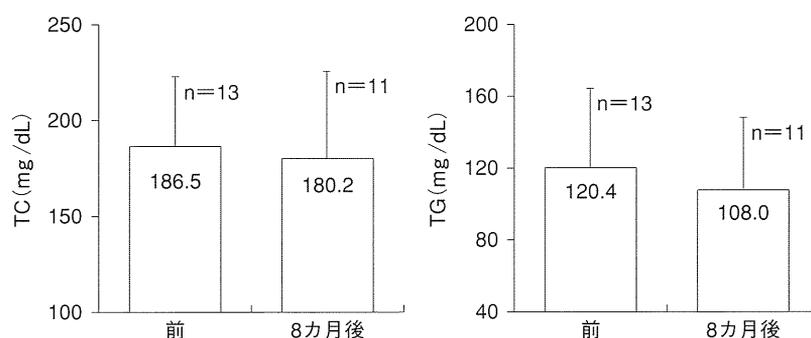


図5 ボグリボース0.6 mg/日からミグリトール150 mg/日への変更8カ月後の総コレステロールおよび中性脂肪の変化

## 考 察

2型糖尿病や境界型(糖尿病予備群)では、空腹時血糖値が正常近くにコントロールされている場合でも、食後に高血糖を呈することが多いと報告されている。その要因として、インスリンの追加分泌の不足、血糖上昇に対するインスリンの追加分泌のタイミングの遅れ、肝糖新生を抑える働きの不足などが考えられている。HbA<sub>1c</sub>と空腹時血糖と食後血糖との関連性については、2型糖尿病患者のHbA<sub>1c</sub>が7.3%以下の場合では、空腹時血糖の寄与率は約30%であるのに対し、食後血糖の寄与率は約70%であることが報告されており、管理目標値であるHbA<sub>1c</sub> 6.5~7.0%を達成するには食後

高血糖への介入が効果的であるといわれている<sup>8)</sup>。また、2007年のIDF(国際糖尿病連合)ガイドラインにおいては、高いエビデンスとして食後高血糖が大血管障害の独立した危険因子であることが明言されており、食後2時間の血糖値を健常者レベル、すなわち140 mg/dL(7.8 mmol/L)未満に維持するよう勧告されている<sup>9)</sup>。

今回の結果より、血糖コントロールが不良な高齢糖尿病患者におけるボグリボースからミグリトールへの変更により、ボグリボース内服中の7.3%付近であったHbA<sub>1c</sub>は切り替え後2カ月から8カ月を通して有意に改善することが認められた。また、空腹時血糖も切り替え後、8カ月間を通して低下傾向にあった。なお今

回、交叉試験のような臨床試験に準じた試みは、患者の血糖コントロールを最優先するため実施しなかった。

本庶ら<sup>9)</sup>によると、現役世代の糖尿病患者におけるボグリボース(0.6 mg/日)からミグリトール(150 mg/日)への切り替えでは、HbA<sub>1c</sub>は切り替え4週後という短期間でも7.8%から7.5%へと有意に改善することを報告している。これらは、ボグリボース0.2 mg投与によっても残存した食後高血糖が、ミグリトール50 mgへの切り替えで改善された結果であると推測される。芳野ら<sup>10)</sup>は、試験食テストミールAのパイロットモデルを用いて、食後血糖推移を75 gブドウ糖負荷と比較検討した。その結果、糖尿病患者は75 gブドウ糖負荷では負荷後2時間値がピークになるのに対して、テストミールA負荷では食後1時間値がピークになり、食後2時間目では血糖は下がり始めることを報告している。このことから、一般的な食事をとった後は、75 gブドウ糖負荷試験から推測していたよりも食後血糖上昇が早まっていることが示唆され、この時間帯の血糖上昇を抑制することこそが、血糖管理上のターゲットとなると考えられる。内田ら<sup>11)</sup>は、日常生活に近い状態でテストミールAを用いて、ボグリボース0.3 mgとミグリトール50 mgの食後血糖変動についての比較検討を行っている。その結果、食後早期の30分から60分にかけての血糖上昇反応はミグリトールでより強く抑制され、それに伴いインスリンの上昇もボグリボースより緩やかであったとしている。この違いは、ミグリトールの通常量(50 mg)が小腸上部におけるブドウ糖の吸収を強く阻害するのに十分な量であり、これはボグリボースの最大量(0.3 mg)でも達成できないことを示唆している。したがって、ミグリトールはボグリボースに比べて食後の膵β細胞に対して負荷をかけることなく食後の血糖上昇を制御できることになり、膵機能の減弱した高齢者には適した薬剤であると考えられる。

一方、一般的にα-GIは食後高血糖改善に比べれば空腹時高血糖の改善は劣っていると考えられている。しかし今回、ボグリボースからミグリトールへの切り替え後、経時的に空腹時血糖の改善が認められた。これは、おそらく何らかの機序によりインスリン抵抗性が改善された結果であると考えられる。今回、脂質代謝については、総コレステロールと中性脂肪について8カ月後の値は有意差が得られなかったものの低下傾向が認められており、インスリン抵抗性改善を反映していることが推測された。

消化器症状については、1例消化器症状を訴えたが

減量により改善された。ミグリトールは小腸上部で薬物自体が吸収されるため小腸下部にかけて薬物量が減り、そこではミグリトールによる酵素阻害が消失するため、未消化の糖質が通常より遅れて吸収される。その結果、大腸まで到達する糖質は少なくなり、腸内細菌によるガス発生が軽度で、腹部膨満などの副作用は類薬と比べれば少ないとされている<sup>12)</sup>。また、肝機能、腎機能の指標となる測定マーカーにおいても、特に異常を示すような変化はみられなかった。ミグリトールの添付文書中の使用上の注意の項には、慎重投与として、“一般に高齢者では生理機能が低下しているため、低用量(例えば、1回量25 mg)から投与を開始するなど、副作用の発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること”となっている。今回の結果では、肝機能、腎機能とも異常値を示すことがなかったことから、ミグリトールは高齢者においても忍容性がある程度高いものと判断できる。ミグリトールは単糖の類似物質であるが、吸収後も体内において代謝をほとんど受けることがなく、未変化体として排泄される。吸収されることにより起こるミグリトールの副作用、相互作用は少ないとされている。しかしながら、高齢者は一般的に腎機能が低下しており、他剤併用の可能性も高いため、薬剤が吸収されるという特性による利点とともに、吸収されるがゆえに発現し得る副作用や薬物相互作用については、今後も十分に検討を重ねていく必要があるものと考えられる。

今回、高齢糖尿病患者において、同じα-グルコシダーゼ阻害薬であるボグリボースからミグリトールへ切り替えることで、有害事象を増やすことなくHbA<sub>1c</sub>の有意な改善が認められた。ボグリボースによっても管理目標値に達していない高齢糖尿病患者にミグリトールを用いることで、より厳格な血糖コントロールが安全に行えることが示唆された。

## 文 献

- 1) Tominaga M, Igarashi K, Eguchi H, et al : Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 1999 ; 22 : 920-924.
- 2) Hanefeld M, Fischer S, Julius U, et al : Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM ; the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996 ; 39 : 1577-1583.
- 3) 後藤由夫 : ミグリトールの2型糖尿病に対する臨床効果—第Ⅱ相・用量反応性試験—。薬理と治療 2005 ;

- 33 : 1099-1111.
- 4) 鈴木克典, 小原伸雅, 山田絢子ほか: 2型糖尿病患者におけるミグリトールの新たな特徴. *Prog Med* 2007; **27**: 391-395.
  - 5) Honjo S, Hanamoto Y, Ikeda H, et al: Investigation of the efficacy and safety of miglitol by switching from voglibose in Japanese patients with diabetes. *Prog Med* 2008; **28**: 429-432.
  - 6) 洪 尚樹, 長崎 弘, 濱田洋司: ボグリボース0.9 mg/日あるいはアカルボース300 mg/日からミグリトール225 mg/日への切り替えによる血糖コントロール, 血圧および体重への影響. *Ther Res* 2008; **29**: 407-413.
  - 7) 三浦義孝: 食後高血糖改善薬ミグリトールの有用性の検討. *Prog Med* 2008; **28**: 2241-2244.
  - 8) Monnier L, Lapinski H, Colette C: Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; **26**: 881-885.
  - 9) International Diabetes Federation: Guideline for Management of Postmeal Glucose, 2007.
  - 10) 芳野 原, 富永真琴, 平野 勉ほか: 食後高血糖と食後高脂血症を同時に観察するテストミールのパイロットモデルの開発—テストミールAについての報告—. *糖尿病* 2006; **49**: 361-371.
  - 11) 内田大学, 中村 晋, 山根天道ほか: テストミールAを用いたミグリトールとボグリボースの食後高血糖抑制効果の比較検討. *糖尿病* 2008; **51**: 411-418.
  - 12) 田嶋尚子, 阿部 純, 河盛隆造: スルフォニルウレア薬で治療中の2型糖尿病に対するミグリトールの臨床効果. *薬理と治療* 2006; **34**: 79-90.

*Efficacy and Safety of Miglitol  
for Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*

Yutaka Inoue<sup>1)</sup>, Ikuo Kanamoto<sup>1)</sup>, Shinji Sato<sup>2)</sup>,  
Kyoko Kamiya<sup>3)</sup>, Issei Kida<sup>4)</sup> and Masaaki Oshita<sup>5)</sup>

- 1) Laboratory of Drug Safety Management, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University
- 2) Department of Functional and Analytical Food Sciences, Niigata University of Pharmacy and Applied Life Sciences
- 3) Kirara Pharmacy
- 4) Department of Internal Medicine, Kawasaki Hospital
- 5) Department of Surgery, Kawasaki Hospital

This study was performed to investigate the efficacy and safety of miglitol, which is a new alpha-glucosidase inhibitor, by switching from another alpha-glucosidase inhibitor voglibose for elderly patients with type 2 diabetes.

A retrospective study on 13 diabetic patients (6 men and 7 women, mean age  $72.2 \pm 13.0$  years old) at Kawasaki Hospital was carried out. They were administered with switching voglibose (0.6 mg/day) to miglitol (150 mg/day) treatment. Glycated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>), fasting blood sugar (FBS) level, blood chemistry test values, blood pressure were recorded at 0 (before miglitol) and 2, 4, 6 and 8 months after the drug change, and the adverse events of miglitol were monitored during the treatment.

HbA<sub>1c</sub> significantly reduced from  $7.3 \pm 0.9\%$  to  $6.7 \pm 0.9\%$  ( $p < 0.001$ ) after 8 months, and HbA<sub>1c</sub> showed a significant improvement during 8 months ( $p < 0.01$ ) without hypoglycemia. Furthermore, the FBS significantly reduced from  $163.5 \pm 39.1$  mg/dL to  $132.6 \pm 25.0$  mg/dL ( $p < 0.05$ ) after 8 months without adverse events, such as gastrointestinal symptoms. Blood pressure was remained stable during 8 months. Neither liver nor kidney biochemistry were significantly changed.

Accordingly, for promoting the use of the miglitol, it is important to recommend to elderly patients that the use of miglitol alleviates blood sugar controls. These findings suggest that miglitol is a useful drug with efficacy and safety for elderly patients with type 2 diabetes.

**Key words** : miglitol, voglibose, hemoglobin A<sub>1c</sub>, elderly patient, alpha-glucosidase inhibitor