

スルホニル尿素(SU)薬

POINT

- ▶ SU薬は、効果、費用の点から考えて2型糖尿病治療において中心となる薬剤である。
- ▶ SU薬の欠点は、空腹時の低血糖とその反動による過食・体重増加を生じやすい点である。低血糖が生じないように少量から開始し、徐々に増量する。
- ▶ グリベンクラミドは低血糖の発現頻度が高く、虚血時の心筋細胞への悪影響も否定できないことから、最近では、処方を避ける傾向にある。
- ▶ SU薬は肝臓で代謝され、主に腎臓から排泄される。肝または腎機能障害のある患者では低血糖のリスクが高くなるので注意が必要である。

MEMO

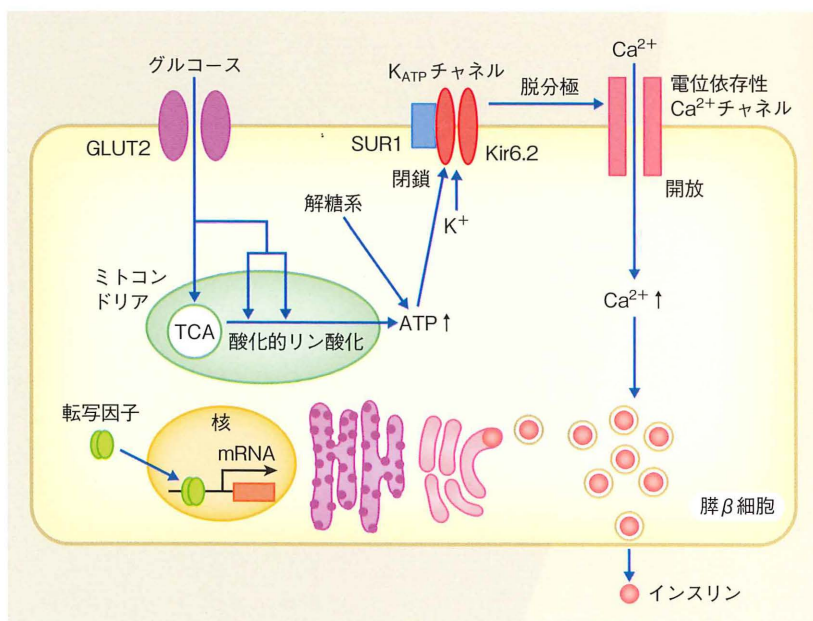
ナテグリニド（ファスティック[®]、スターシス[®]）、ミチグリニド（グルファスト[®]）、レパグリニド（シュアポスト[®]）といった速効型インスリン分泌促進薬は、SU様構造を有していないが、SU薬と同様にSU受容体に結合することでインスリン分泌を引き起こす。

スルホニル尿素(SU)薬の作用

- 膵β細胞では、細胞内に取り込まれたグルコースが代謝され産生されるATPによりATP感受性 K^+ チャネル(K_{ATP} チャネル)が閉鎖、その結果、細胞膜電位が上昇し電位依存性 Ca^{2+} チャネルが開き、細胞内へ Ca^{2+} が流入することでインスリン分泌が生じる(①)。
- 膵β細胞の K_{ATP} チャネルはSUR1(sulfonylurea receptor 1)と内向

① 膵β細胞でのインスリン分泌機構

膵β細胞では、細胞内に取り込まれたグルコースが代謝され産生されるATPによりATP感受性 K^+ チャネル(K_{ATP} チャネル)が閉鎖することでインスリンが分泌される。SU薬は K_{ATP} チャネルのSUR1に結合する。



② 日本で市販されているSU薬の種類と特徴

	一般名	商品名 (主なもの)	血中 半減期 (時間)	作用時間 (時間)	1錠中の 含有量 (mg)	使用量 (mg/日)	最高 投与量 (mg/日)	投与 回数 (回/日)	インスリン分泌 作用以外の特徴
第一 世代	トルブタミド	ラスチノン [®]	5.9	6~12	500	250~1,500	2,000	1~2	
	アセトヘキサミド	ジメリン [®]	3.2	10~16	250 500	250~500	1,000	1~2	
	クロルプロバミド	アベマイド [®]	33	24~60	250	100~500	500	1	
	グリクロピラミド	デアメリン [®] S	—	6	250	250~500	500	1~2	
第二 世代	グリベンクラミド	オイグルコン [®] ダオニール [®]	2.7	12~24	1.25 2.5	1.25~7.5	10	1~2	
	グリクラジド	グリミクロン [®]	6~12	6~24	20 40	10~120	160	1~2	抗酸化作用 血小板機能抑制作用
第三 世代	グリメピリド	アマリール [®]	1.5	6~12	0.5 1 3	0.5~4	6	1~2	インスリン感受性改 善作用 血小板機能抑制作用

一般的な使用量を超えると血糖降下作用は頭打ちになることが多い。
(日本糖尿病学会編. 糖尿病治療ガイド2010¹⁾のp.45, p.96を参考に作成)

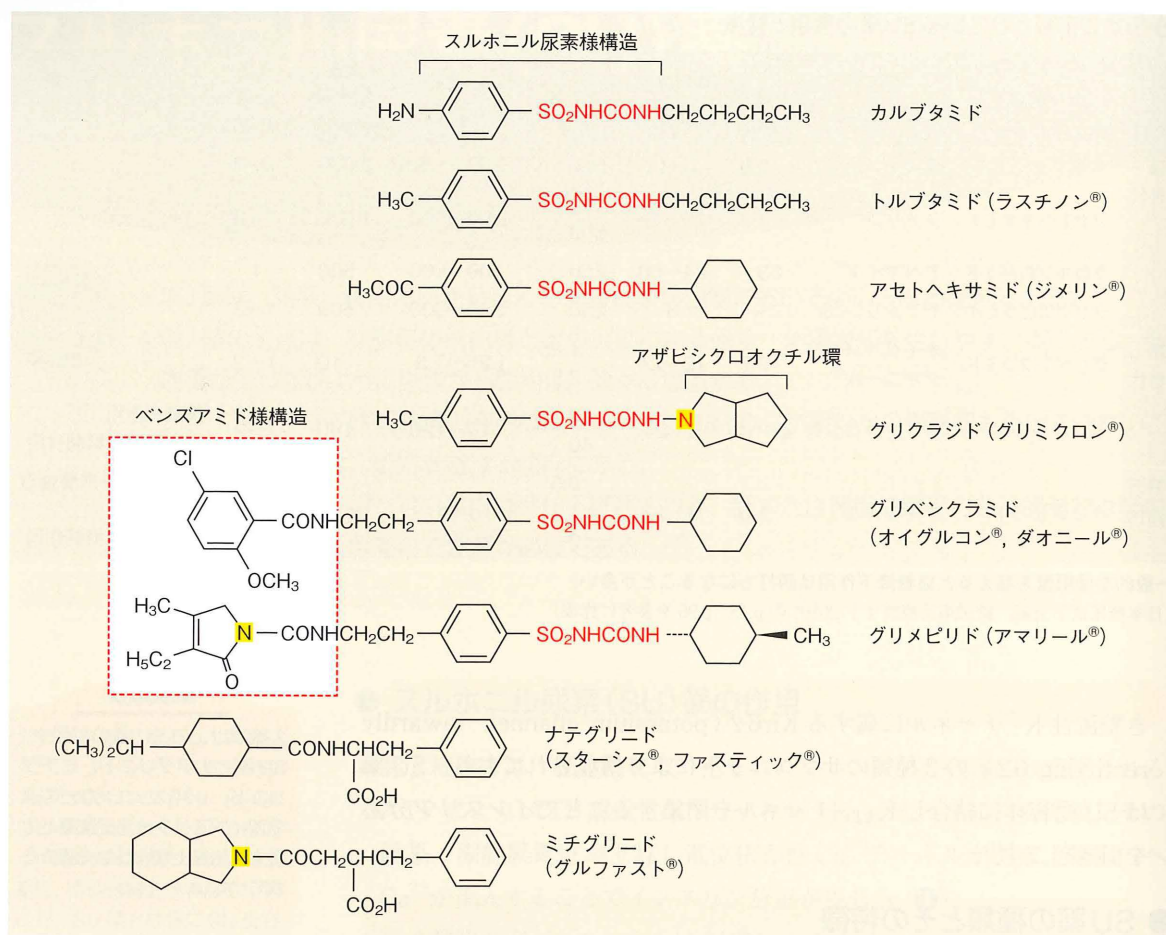
き整流性K⁺チャネルに属するKir6.2 (potassium channel, inwardly rectifying 6.2) の2種類のサブユニットにより構成されており, SU薬はSU受容体に結合しK_{ATP}チャネルを閉鎖することでインスリン分泌を引き起こす。

MEMO

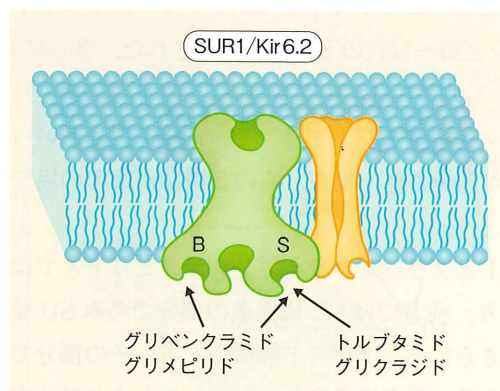
2種類以上のSU薬の併用や, SU薬とナテグリニド, ミチグリニド, レバグリニドなどの速効型インスリン分泌促進薬との併用は治療上意味がなく認められていない。

● SU薬の種類とその特徴

- 抗菌薬 (サルファ剤) に属するカルブタミドの投与で低血糖が生じたことから, カルブタミドをもとにトルブタミド (ラスチノン[®]) やアセトヘキサミド (ジメリン[®]) など第一世代のSU薬が開発された。さらに, より力価を高めたグリベンクラミド (オイグルコン[®], ダオニール[®]), グリクラジド (グリミクロン[®]), グリメピリド (アマリール[®]) といった第二, 第三世代のSU薬が開発され, 現在, この3種類が臨床の場で主に使用されている (2)¹⁾。
- トルブタミド, グリクラジドとグリベンクラミド, グリメピリドとではその構造がやや異なっており, 前者ではSU様構造の部分でのみSU受容体と結合するが, 後者はさらにベンズアミド様構造を有しその部分でも受容体に結合する。そのため, 後者は受容体への親和性がより強く高力価で, 薬物の血中半減期に比しその作用時間が長い (3, 4)。
- インスリン分泌促進作用以外では, グリメピリドは肝臓および末梢組織でのインスリン感受性改善作用を有しており, グリクラジドはアザビシクロオクチル環のラジカルスカベンジャー作用により抗酸化作用を有している。さらに, 両者は, 血小板機能抑制作用があることも知られてい



3 SU薬およびグリニド薬の構造



4 SUR1蛋白へのSU薬の結合部位

トルブタミド、グリクラジドとグリベンクラミド、グリメピリドとではその構造がやや異なっており、後者ではSU様構造の部分に加えベンズアミド様構造の部分でもSU受容体に結合する。B：ベンズアミド様構造結合部位、S：SU様構造結合部位 (Nagashima K, et al. Diabetes Res Clin Pract 2004²⁾より)

る (2)。

- K_{ATP} チャネルは、膵β細胞以外にも、心筋、骨格筋、平滑筋、血管平滑筋などにも発現している。心筋・骨格筋型の K_{ATP} チャネルは Kir6.2 と SUR1 のアイソフォームである SUR2A の組み合わせ、平滑筋型は、

5 K_{ATP} チャンネルを50%阻害するのに必要なSU薬の濃度

K _{ATP} チャンネル	発現組織	トルブタミド	グリクラジド	グリベンクラミド	グリメピリド	ナテグリニド	ミチグリニド
Kir6.2/SUR1	膵β細胞	5~30 μM	~60 nM	2~7 nM	~3 nM	~100 nM	3.8 nM
Kir6.2/SUR2A	心筋・骨格筋	~1.7 mM	~1 mM	~50 nM	~7 nM	~1 μM	3.2 μM
Kir6.2/SUR2B	平滑筋	~0.9 mM	~0.9 mM	~50 nM	~8 nM	~100 nM	4.6 μM
Kir6.1/SUR2B	血管平滑筋	unknown	unknown	3 μM	unknown	unknown	unknown

K_{ATP} チャンネルは、膵β細胞以外にも、心筋、骨格筋、平滑筋、血管平滑筋などにも発現しており、Kir と SUR のアイソフォームの組み合わせは組織によって異なっている。

(Nagashima K, et al. Diabetes Res Clin Pract 2004²⁾ より)

Kir6.2 と SUR2B (SUR2A のスプライスバリエント) の組み合わせ、血管平滑筋型は Kir6.2 のアイソフォームである Kir6.1 と SUR2B の組み合わせで構成されている (5)²⁾。

- ベンズアミド構造を有さないトルブタミドやグリクラジドは膵β細胞型の K_{ATP} チャンネルへの特異性が高い。一方、グリベンクラミドやグリメピリドは、心筋・骨格筋型などの K_{ATP} チャンネルへも結合する。心筋の K_{ATP} チャンネルは虚血時の心筋細胞保護に関係していることから、心筋・骨格筋型の K_{ATP} チャンネルにも結合する SU 薬、特に、グリベンクラミドを心筋虚血の可能性のある患者に投与するのは避けたほうがよい。

● SU薬投与の適応

- 食事療法、運動療法を数か月続けても、細小血管合併症の発症予防や進展抑制のために必要な血糖コントロール目標 (HbA1c < JDS 値) 6.5 % 未満、高齢者では 7.0 % 未満) が達成できない 2 型糖尿病患者がその適応である³⁾。
- 肥満を有する症例では、食事療法、運動療法が不十分なまま SU 薬を投与すると肥満を助長するため注意が必要であり、インスリン抵抗性改善作用を有し体重も増加させないピグアナイド薬 (メトグルコ[®] など) をまず投与し、効果不十分の場合に SU 薬の投与を考慮する。
- SU 薬はインスリン分泌促進系の薬剤であり、内因性インスリン分泌能が枯渇しているインスリン依存状態 (空腹時血清 CPR 0.5 ng/mL 以下) の患者には効果は期待できず投与してはならない。
- 重症ケトosis や糖尿病性昏睡、重症感染症、全身管理が必要な手術前

診療 mini QA

患者 ▶ 「低血糖症状はないのですが、食前や深夜に強い空腹感を覚えることがありつついつの間食してしまいます」

アドバイス ▶ 冷汗、動悸、ふるえといった典型的な低血糖症状がなくても、強い空腹感を感ずるときは低血糖が起こっている可能性が高いですよ。症状がなくなるように薬の量や種類を調節していきましょう。

遺伝子異常による糖尿病における新たな可能性

一般の2型糖尿病は遺伝因子に過食や運動不足といった環境因子が加わることで発症する多因子疾患である。一方、頻度は高くはないものの家族歴から単一の遺伝子の異常が原因と考えられる場合もある。若年発症（一般に25歳以下発症）で、かつ、常染色体優性遺伝形式（3世代にわたり同胞の約半分に糖尿病が発症する）で糖尿病が認められる家系は maturity-onset diabetes of the young (MODY) と呼ばれており、*HNF* (hepatocyte nuclear factor)-1 α , *HNF*-4 α , *HNF*-1 β , *IPF* (insulin promoter factor)-1, *NeuroD* (neurogenic differentiation)-1, グルコキナーゼなどがその原因遺伝子であることが明らかになっている。*HNF*-1 α や*HNF*-4 α はその名前が示すように肝臓で発現する遺伝子の転写調節因子としてクローニングされた遺伝子ではあるが、主にインスリン分泌障害により糖尿病が発症する。MODY患者は若年発症であることから1型糖尿病と誤って診断され診断時からインスリン治療を受けていることが多いが、*HNF*-1 α や*HNF*-4 α が原因のMODY患者ではSU薬治療に対する反応性が保たれていることが明らかとなり、

インスリン治療から解放された症例が多数報告されている⁴⁾。

さらに、生後6か月までに発症する糖尿病は「新生児糖尿病」と呼ばれており、ほとんどの場合、インスリン分泌障害が高度で診断時からインスリン治療が行われている。最近、その原因として、インスリン遺伝子、グルコキナーゼ遺伝子、さらには、 K_{ATP} チャネルを構成する*Kir6.2*や*SUR1*遺伝子の異常が関係することが明らかとなってきた。 *Kir6.2*や*SUR1*遺伝子の異常が原因である場合は、遺伝子変異により K_{ATP} チャネルが閉鎖しにくくなっており、グルコース刺激により膵 β 細胞内のATP濃度が上昇しても K_{ATP} チャネルがうまく閉鎖せず、インスリン分泌が障害されている。*Kir6.2*や*SUR1*遺伝子異常が原因の新生児糖尿病患者では、比較的高用量のSU薬を投与し K_{ATP} チャネルを閉鎖しやすくすることでグルコース刺激に対するインスリン分泌を回復させることが可能であることが明らかとなり、遺伝子診断後にインスリン治療から解放された症例が多数報告されている⁵⁾。

MEMO

アルコールは肝臓での糖新生を抑制するため、飲酒時は重篤な低血糖が起きやすい。薬物治療を受けている糖尿病患者では禁酒が望ましいが、どうしても納得してもらえない場合は、飲酒時には重篤な低血糖が起きやすいこと、低血糖を回避するためには食事の取り方や服薬のタイミングを工夫する必要があることを説明する。

後、重篤な外傷などの場合には、SU薬治療ではなくインスリン治療を選択する。

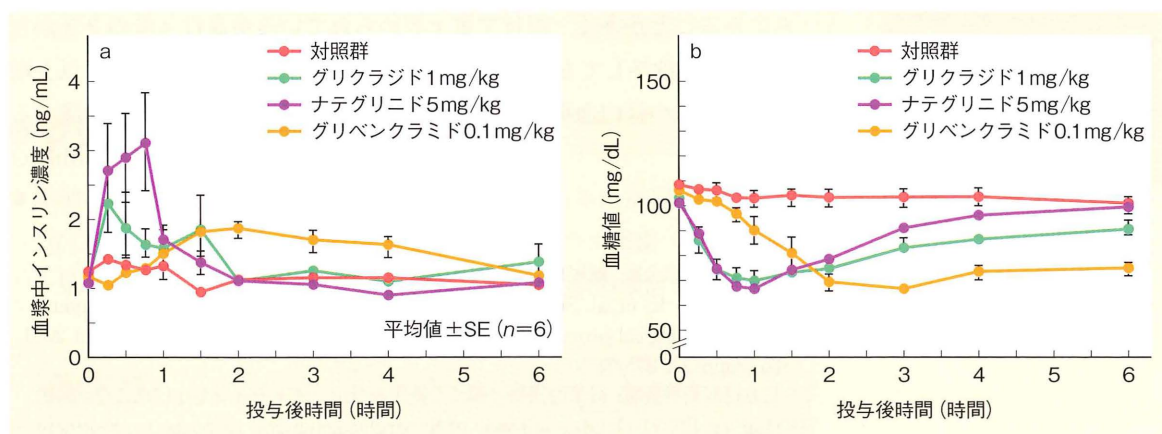
- SU薬は胎盤を通過するとともに母乳へも移行する。SU薬治療の妊婦から生まれた子どもで新生児低血糖や巨大児の例が報告されている。さらに、動物実験では催奇形性が報告されていることから、妊娠中または妊娠する可能性の高い場合および授乳中はSU薬治療は控える。
- 小児においても2型糖尿病患者の割合が近年増加しているが、治療薬としてSU薬が用いられることが多い。特に、グリメピリドは、9歳から15歳の小児2型糖尿病患者を対象に臨床試験が行われ、安全性が確認されている。

● SU薬投与の注意点

- SU薬の投与にあたっては、常に低血糖に対し注意を払う必要がある。高齢者、過度のアルコール摂取者、高所作業や自動車の運転等に従事し

⑥ SU薬との併用時に低血糖に注意する必要がある薬剤

分類	薬剤名	メカニズム
尿酸排泄促進薬	プロベネシド	腎排泄抑制
抗高脂血症薬	フィブラート系薬 (クロフィブラートなど)	血中蛋白との結合抑制, 肝代謝抑制, 腎排泄抑制
抗凝固薬	ワルファリン	肝代謝抑制
抗炎症薬	ピラゾロン系消炎薬 (ケトフェニルブタゾン)	血中蛋白との結合抑制, 腎排泄抑制, 肝代謝抑制
	サリチル酸 (アスピリン)	血中蛋白との結合抑制, サリチル酸の血糖降下作用
	プロピオン酸系薬 (ロキソプロフェンなど)	血中蛋白との結合抑制
β遮断薬	プロプラノロールなど	糖新生抑制, アドレナリンによる低血糖からの回復を抑制, 低血糖による交感神経症状を抑制
抗菌薬	テトラサイクリン系抗菌薬	インスリン感受性促進
	アゾール系抗真菌薬 (ミコナゾールなど)	血中蛋白との結合抑制, 肝代謝抑制



⑦ 正常ビーグル犬に空腹時にSU薬を経口投与した場合の血漿インスリン濃度と血糖の推移

グリベンクラミドを投与した場合は、インスリン分泌は徐々に増加し (a)、血糖は徐々に低下している (b)。さらに、作用が長時間持続し低血糖が遷延している。

(Ikenoue T, et al. Hypoglycaemic and insulinotropic effects of a novel oral antidiabetic agent, (–)-N-(trans-4-isopropylcyclohexanecarbonyl)-D-phenylalanine (A-4166). Br J Pharmacol 1997; 120: 137-45 より)

ている患者に投与するときには特に注意が必要である。また、下痢、嘔吐等の胃腸障害により食べられない場合などのシックデイの対応や、激しい運動時には適宜補食を行う必要があることなども説明しておく。

- SU薬は肝臓で代謝され、主に腎臓、一部は肝臓から排泄される。したがって、肝または腎機能障害のある患者では低血糖のリスクが高くなる。特に、重篤な肝または腎機能障害のある患者にはSU薬は禁忌となっている。
- 尿酸排泄促進薬、フィブラート系の抗高脂血症薬、抗凝固薬 (ワルファリン)、抗炎症薬、β遮断薬、テトラサイクリン系抗菌薬やアゾール系抗真菌薬などの薬剤を併用する場合は、SU薬の作用が増強されたり、低血糖症状が出にくくなることを念頭におく必要がある (⑥)。

Key words

二次無効 ▶ SU 薬の投与により低下していた血糖が、その後再上昇してきた場合、「二次無効が生じた」と呼ばれることが多い。二次無効には、加齢や糖・脂肪毒性による膵β細胞機能低下・細胞量の減少、不十分な食事・運動療法による体重増加などが複合的に関係している。

MEMO

高用量の SU 薬による持続的なインスリン分泌刺激自体が膵β細胞の負担になり、膵β細胞疲弊、さらには膵β細胞死が生じることが報告されており、血糖コントロールが悪いにもかかわらず高用量の SU 薬を投与し続けることは避けるべきである。

● SU 薬投与の実際

- SU 薬の作用時間は 6～24 時間であり、朝食前もしくは朝夕食前に投与する (2)。SU 薬は血糖上昇時、すなわち食後により強く作用するが、次の食前においても作用が残存することから、低血糖を起こさないように少量 (グリクラジドで 20 mg/日、グリメピリドで 0.5 mg/日、HbA1c がそう高くない場合はさらにその半量で) から開始し徐々に増量するのがよい。
- グリベンクラミドは、血糖降下作用は強いが低血糖の頻度も高く (7)、虚血時の心筋細胞への悪影響も否定できないことから、最近では、処方避ける傾向にある⁶⁾。
- SU 薬の血糖降下作用は用量依存적ではあるが、高用量になるほど頭打ちになることが多く、添付文書上認められている最高投与量の 2/3 から 3/4 の量を投与しても血糖コントロールが不十分の場合は、それ以上増量せず、他の経口血糖降下薬の併用もしくはインスリン治療を考慮する。

(古田浩人)

● 文献

- 1) 日本糖尿病学会編. 糖尿病治療ガイド 2010. 文光堂; 2010.
- 2) Nagashima K, et al. Sulfonylurea and non-sulfonylurea hypoglycemic agents: Pharmacological properties and tissue selectivity. Diabetes Res Clin Pract 2004; 66 (Suppl 1): S75-8.
- 3) 日本糖尿病学会編. 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2010. 南江堂; 2010.
- 4) Pearson ER, et al. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. Lancet 2003; 362: 1275-81.
- 5) Pearson ER, et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. N Engl J Med 2006; 355: 467-77.
- 6) Nathan DM, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 193-203.