

1

特集 経口血糖降下薬の温故知新

スルホニルウレア薬
～エビデンスを正しく知って活用しよう～古川慎哉¹⁾，三宅映己²⁾

1) 愛媛大学 総合健康センター

2) 愛媛大学大学院 医学系研究科 消化器・内分泌・代謝内科学

2015年の米国における調査によると、スルホニルウレア薬はメトホルミンへの追加薬物の第2位で、その46%を占めていた¹⁾。また、糖尿病高血糖管理アルゴリズムにおいてもメトホルミンに追加する2剤目の経口血糖降下薬の1つとしてスルホニルウレア薬が推奨されていた²⁾。しかし、ADA・EASDの2型糖尿病高血糖管理アルゴリズムにおいては、SGLT2阻害薬やGLP-1受容体作動薬に対する評価が高くなっている。臨床現場においてスルホニルウレア薬を最近では使わないという声も聞く。たしかに以前と比べるとスルホニルウレア薬の使用頻度は減少傾向にある。

日本人の肥満度は欧米人と比較すると一般的に低い。またアジア人2型糖尿病は欧米人とは異なり、膵β細胞機能が低くインスリン分泌が低いことが特徴の1つである。我々が日常的に診察している2型糖尿病の治療において、インスリン分泌を促し、血糖コントロールをすることは理にかなっている。スルホニルウレア薬の長い歴史とそのエビデンスは糖尿病治療の根本となるものといえる。加えて、最近の大規模臨床試験においてスルホニルウレア薬がDDP-4阻害薬と比して低血糖は多いにもかかわらず、心血管イベントの発生には差がなかったことが明らかにされた³⁾。まさに、原点に立ち戻りスルホニルウレア薬の価値を見直すべき時期であるといえる。スルホニルウレア薬を適切に使うことが臨床医のまさに腕の見せ所ともいえるかもしれない。

スルホニルウレア薬の歴史

第2次世界大戦中に南フランスで腸チフス患者へサルファ剤を使用した際に、患者がけいれんを起こして死亡し、その死亡原因が低血糖であったことが判明した。その事件をきっかけとして、サルファ剤からスルホニルウレア薬の開発が始まった。

1955年にカルブタミド、1956年ラスチノン(トルブタミド 2015年発売中止)、1968年にアセトヘキサミド(ジメリン)、1969年にクロロプロバミド(アペマイド)、1971年にオイグルコン・ダオニール(グリベンクラミド)、1984年にグリミク

ロン(グリクラジド)、2000年にアマリール(グリメピリド)が発売されている。現在はグリミクロンやグリクラジドが中心として処方されている。

スルホニルウレア薬の作用機序

スルホニルウレア薬は膵β細胞のSU受容体と結合する。ATP感受性Kチャンネル(K_{ATP} チャンネル)の構成サブユニットのSUR1へ結合する。結合後はKir 6.2を閉鎖し、細胞膜の脱分極を引き起こし、電位依存性カルシウム²⁺チャンネルを開放する。SUR1への結合場所はスルホニル尿素骨格

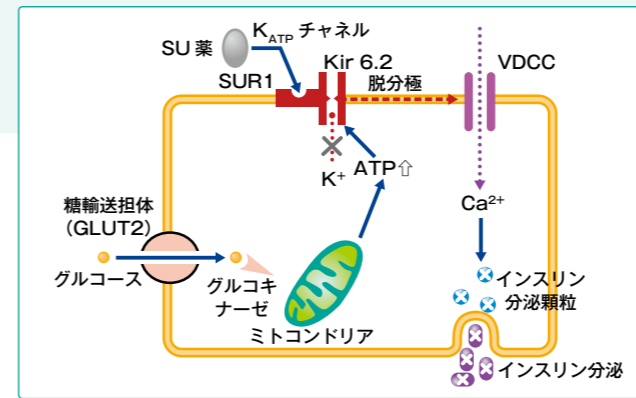


図1 膵β細胞におけるインスリン分泌機構(惹起経路)とSU受容体(SUR1)

とベンズアミド骨格があり、グリクラジドは両方の部位で結合する。さらに細胞内遊離カルシウム²⁺濃度が上昇し、インスリン分泌顆粒が細胞膜に癒合し、インスリンが開口分泌される。また、ブドウ糖の濃度依存的に刺激されることが示されている(図1)。

また、グリベンクラミドやグリメピリドは心筋や骨格筋に発現しているSUR2Aへも結合し、心筋細胞膜上の K_{ATP} チャンネルを閉じる。グリクラジドは心筋細胞膜上の K_{ATP} チャンネルを閉じず、心筋虚血後のischemic preconditioningへ影響しないとされている。一方で、グリベンクラミドではischemic preconditioningを解除することが報告されている⁴⁾。

スルホニルウレア薬のエビデンス

糖尿病治療薬としての長い歴史があり、同一の薬物ではないものの、クラスとしては種々のエビデンスが存在する。

長期間の血糖低下効果

スルホニルウレア薬はインスリン分泌を促し、強力な血糖降下作用を有している。その強力な血糖降下作用がゆえに、膵β細胞を疲弊させ、その結果としてインスリン分泌能が低下し、長期間の血糖改善および維持については疑問視されているかもしれない。しかし、現時点では他の経口血糖降下薬と比較して、膵β細胞を疲弊させ、インスリン分泌をより早く低下させるという明確なエビデンスはない。

欧米人でのエビデンスになるが、UKPDSでは薬物とし

てスルホニルウレア薬、インスリン、メトホルミンによる介入の結果が示されている。新規に診断された非肥満2型糖尿病例では食事、スルホニルウレア薬(2種類)、インスリンによる介入との比較、肥満例では食事、スルホニルウレア薬(2種類)、インスリン、メトホルミンで介入を行っている。

非肥満例については食事、スルホニルウレア薬(2種類)、インスリンで介入し、3年後のHbA1c中央値はスルホニルウレア薬では6.8%および6.9%、インスリンでは7.0%であり、いずれの薬物食事群より改善し、その血糖改善効果は経年的変化が少なかった⁵⁾。一方で、肥満例ではいずれの薬物介入でも介入直後の血糖コントロールは改善するが、いずれの群でも経年的に悪化する傾向にあった。

診断されて間がない2型糖尿病患者を対象として、食事、スルホニルウレア薬、インスリンによる治療の長期介入の結果がある(図2-B)⁶⁾。3年、6年、9年で比較すると次第にいずれの群でも管理目標達成率は低下していた。9年目の時点ではスルホニルウレア薬は食事療法群と比して管理目標達成率は高く、インスリンとはほぼ同様な目標管理達成率であった⁶⁾。つまり過体重がない患者においてはスルホニルウレア薬がインスリンと比較して長期間の血糖改善効果が明らかに劣るデータはない。

また、同様に過体重の2型糖尿病例を対象として、食事、インスリン、スルホニルウレア薬(2種類)、メトホルミンで長期間介入したデータも存在する(図2-A)⁶⁾。肥満合併2型糖尿病でも同様に、いずれの群でも管理目標達成率は低下し、9年の時点では薬物介入群の中ではむしろメトホルミンが最も目標達成率は低く、肥満例においてもスルホニルウレア薬はメトホルミンと比べて血糖改善効果が悪化していなかった⁶⁾。

一方で、スルホニルウレア薬が他剤と比べて長期間の血糖コントロールが悪化することを示したデータも存在する。診断されて間がない2型糖尿病患者を対象としてロシグリタゾン(すでに発売中止)、メトホルミン、スルホニルウレア薬との介入による比較が実施されている。空腹時血糖値180 mg/dl以上を悪化の基準として、その単独療法の血糖コントロールが検討されている⁷⁾。この研究ではスルホニルウレア薬群が、2年経過したあたりからロシグリタゾン、メトホルミン群と比べ有意に悪化が多く、メトホル