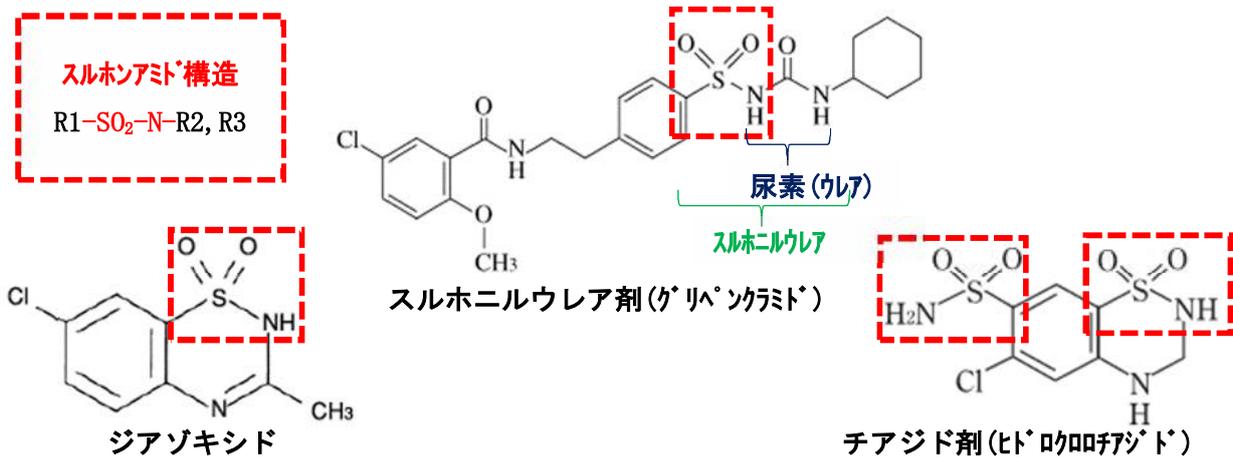


## ジアゾキシドと類縁薬剤(改定版)

今回もある薬局での症例・薬歴記載検討会での話題からになります。**ジアゾキシド**という薬剤は高インスリン血症用のお薬で、適応対象の一つとなる先天性高インスリン血症は小児で難病指定されているのですが、日本では長く認可されておりました。その分、個人輸入が増えてきたため、急きよ日本でも2008年から導入されたお薬のようです。

今回はジアゾキシドの作用部位が膵臓β細胞のK<sub>ATP</sub>チャンネルで、スルホニルウレア剤と呼ばれる血糖降下剤と同じ部位であること、ジアゾキシドの禁忌項目にチアジド系薬(サイアザイド系)に過敏症のある患者とありましたので、3薬剤で化学構造上どう違うのかを検討してみました。

### 1) 化学構造の相違 ; スルホンアミド構造が共通しています。



### 2) 薬理作用の相違

薬剤名	血糖	血圧	尿酸値	浮腫
ジアゾキシド(インスリン低下剤)	↑	↓	↑	↑ (抗利尿)
チアジド剤(降圧利尿剤)	↑	↓	↑	↓ (利尿)
スルホニルウレア剤(血糖降下剤)	↓	—	—	—

### 3) まとめ

#### 1. 過敏症

構造から3剤とも**スルホンアミド構造**を持っていることが分かります。特に**ジアゾキシド**と**チアジド剤**は**全体の形**もベンゼン環に複素環が結合した**非常に良く似た形**をしており、片方に過敏症があると**交差アレルギー反応**が起こる可能性が高くなることが理解できます。**スルホニルウレア剤**はスルホンアミド部分が環状になっていない点や**全体的にバラけた構造**をしているので交差アレルギーを起こしにくく、薬理作用も**血糖降下**にのみ特化しているのかもしれませんが。

#### 2. 血糖値への影響

① **ジアゾキシド**: 膵臓β細胞のK<sub>ATP</sub>チャンネルの**開口**作用により過分極を起こし、その後のCaイオ

ンの細胞内流入を抑制。その結果、インスリン分泌を抑制して血糖値を上げます。

②チアジド剤：一般にループ系も含めてインスリン分泌低下作用によるとされています(昭和薬学会誌第75巻第4号426p2015年)。構造がジアゾキシドに酷似しているので同様の機序かと推察されます。

お詫び：①と②の下線部が今回の改訂部分です。前回は GLUT4 がブドウ糖と K<sup>+</sup>の共輸送体という説明記事を基にして作成しましたが、その後の検索から共輸送体である根拠が無かったので訂正します。インスリンの作用は多様で Na-K 交換体(Na ポンプ)を活性化し K<sup>+</sup>を細胞内に取り込む一方で GLUT4 も発現してブドウ糖を細胞内に取り込みます。これは高 K 血症治療の GI 療法の原理でもあります、ブドウ糖と K<sup>+</sup>が同時に細胞内に取り込まれるため GLUT4 を共輸送体と勘違いした記事だったのかもしれませんが。

③スルホニルウレア剤：ジアゾキシドと全く逆の作用でβ細胞のK<sub>ATP</sub>チャネルの閉口作用により脱分極を起こし、Ca<sup>2+</sup>イオンを流入させてインスリン分泌を促進して血糖値を下げます。

### 3. 血圧への影響

①ジアゾキシド：海外では当初注射薬として緊急高血圧症に利用されていました。細動脈の拡張作用とされていますが、血管平滑筋のKチャネルの開口作用による過分極が、その後のCa<sup>2+</sup>イオン流入を抑制して血管拡張に作用するとされます。反跳的に動悸・頻脈が見られます。

②チアジド剤：利尿作用の寄与ではなく、弱い血管拡張作用により降圧効果を示すとされています。機序はジアゾキシドと同様Kチャネルの開口作用による脱分極の可能性が指摘されています。

### 4. 尿酸値への影響

①ジアゾキシド：機序については不明ですが、血清尿酸値の上昇が知られています。

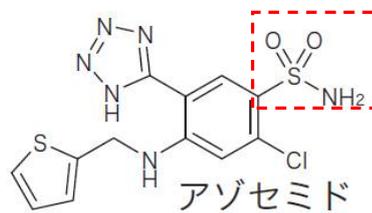
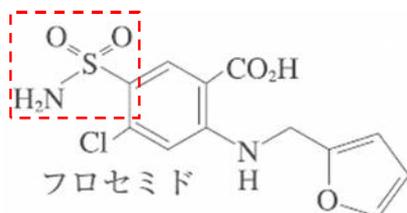
②チアジド剤：Na利尿効果による血中Na減少が、反ってレニンアンジオテンシン系を賦活させて尿細管でのNaの再吸収を促します。その際Naは尿中の有機酸(ニコチン酸、乳酸等)と共輸送されます(a)。細胞内にたまった有機酸は尿細管側に発現する尿酸トランスポーター(b)によって再び尿に戻ると同時に尿から尿酸が入り血液側にGLUT9を通じて入り高尿酸血症を形成します。ちなみにジアゾキシドは血中Na値を上げる方向に作用しますので、上記機序(a&b)は当てはまりません。しかしジアゾキシドもチアジド剤もスルホンアミド化合物で有機酸なので、その辺りで(b)に解決のヒントが隠されているかもしれません。

### 5. 浮腫への影響

①ジアゾキシド：ナトリウム、水分の貯留が副作用として報告され、抗利尿作用があるとされています。機序は不明ですが、構造上、チアジド剤に似ているため遠位尿細管のNaCl輸送体を活性化して、Na再吸収を促進して最終的に水分再吸収を増加させるのかもしれませんが??。

②チアジド剤：降圧利尿薬とされている位ですから利尿効果ありです。遠位尿細管NaCl輸送体を阻害してNa再吸収を阻害、それが最終的に水分再吸収を阻害して利尿効果につながります。ただし、遠位尿細管より上流にあるヘンレ係蹄部分でのNa-K-Cl輸送体の再吸収が強力なため、チアジド剤の利尿効果は弱いとされています。

【参考までに、ループ系利尿薬の構造にはベンゼン環の外側にスルホンアミド構造が入っています】



終わり