

SU薬とDPP-4 阻害薬の安全性比較

つい最近、米国糖尿病学会学術集会(ADA2019)の紹介記事の中で『スルホニルウレア薬(SU薬)のグリメピリド(アマリール[®])とDPP-4 阻害薬のリナグリプチン(トラゼンタ[®])で安全性比較試験を実施したところ、**心筋梗塞、脳卒中、心血管死、総死亡の発生**で群間での有意差はなかった(ハザード比0.98、95%信頼区間0.84-1.14、 $P<0.0001$)。一方で**低血糖の発生**はリナグリプチンで有意に低かった(ハザード比0.23、95%信頼区間0.21-0.26、 $P<0.0001$)』という記事を見かけました。その他のデータは略しますが、今回はこの周辺のお話。

1) スルホニルウレア薬と心血管系障害による死亡率について

この話題は古く1960年代トルブタミド(ラスタル[®]; 2015年に発売中止)で報告されており、今でもグリベンクラミド(ガホール[®]等)、グリクラジド(カリミロン[®])、グリメピリド(アマリール[®])の添付文書の薬物動態の項目の前にある「その他の注意」で“スルホニルウレア薬(トルブタミド1日1.5g)を長期間継続使用した場合、食事療法単独の場合と比較して、**心臓血管系障害による死亡率が有意に高かったとの報告がある**”として心臓血管系への悪影響を示唆する項目があるものの、いずれの薬剤も禁忌、使用上の注意、重要な基本的注意にも一切心臓血管系への注意書きは記載されていません。

2) SU薬への心臓への影響について

トルブタミド以外のSU薬で慎重投与への注意書きが無いからと言って決して安全ではなさそうです。山本雄一郎著「**薬局で使える実践薬学** 2017年360p」を覗いてみましょう。この本は保険薬局薬剤師の皆さんにはお馴染みの本だと思うのですが、**かなり薬学っぽく?**て読み切れないという薬剤師の方もおられるようです。私もその一人ですが頑張ってみましょう。この360pの章では、**心筋梗塞**が起こる前に先行する**軽い虚血状態**があり、その虚血状態の存在が心臓に、その後起こるさらなる虚血状態への進行をある程度防ぐという**心保護作用の存在**(虚血プレコンディショニング)を紹介しています。さらに**SU薬**がその**心保護作用を阻害**するため**心臓血管障害が起こりやすくなる**というのです。

その説明のために一つの文献(PubMed 検索ID⇒PMID:16634115)を引用し、**グリベンクラミド**投与群は**グリクラジド**や**グリメピリド**と比較して**心血管死が多い**としています。私もPubMedで文献検索して、そのサマリーだけを見たのですが、心血管死とは書かれておらずMortalityと単なる**死亡率**という表現になっていました。またSU剤単独ではなく、**ビッグアナイド薬**と併用した試験になっていました。その違いはともかくとして1年間の死亡率は**グリベンクラミド(8.7%)**、**グリクラジド(2.1%)**、**グリメピリド(0.4%)**となり、**グリベンクラミド**は**他のSU薬**と比較して**オッズ比2.09**、95%信頼区間(1.07-4.11)と**有意に死亡率が高**なっていました(オッズ比の場合は、具体的に2倍多いのではなく、あくまでも**有意に多い**という解釈でした■News154号)

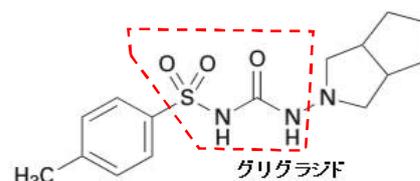
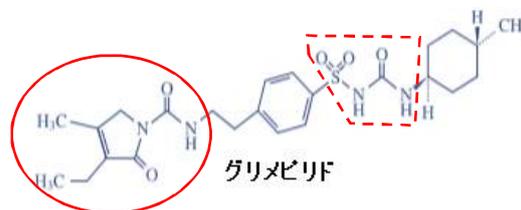
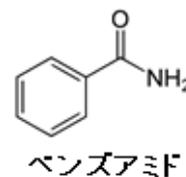
3) グリベンクラミドは何故心血管死が多くなるのかについて

「**実践薬学**」では**SU薬**の**構造**上の違いと標的分子である膵臓β細胞にある**K_{ATP}チャネルの構造**の違いによるとしています。

①SU薬の構造上の違い

スルホニルウレア薬と言われる位ですから、各薬剤とも**スルホニルウレア骨格(点線部分)**を持っています。さらに**ベンズアミド(類似)骨格(右図)**を持つ薬と持たない薬に分けられます。

- a.ベンズアミド**骨格**を持つ薬 : グリベンクラミド(ガホール®等)
- b.ベンズアミド**類似骨格**を持つ薬 : グリメピリド(アマール®)
- c.ベンズアミド**骨格**を持たない薬 : グリグラジド(グリミロン®)



☛グリベンクラミドの丸で囲った部分がベンズアミド骨格に側鎖が付いた構造、グリメピリドの丸部分はベンズアミドに似てはいるが**微妙な形**のベンズアミド**類似骨格**になります。

② K_{ATP} チャンネルの構造上の違い

K_{ATP} チャンネルは膵臓以外の**全身の臓器**にも存在しています。また、このチャンネルはK⁺を通す部分(Kir)とSU薬が結合する部分(SUR)から構成され、さらに Kir と SUR には3種類ずつの亜型があり、臓器によってその組み合わせが異なっています。**膵臓のβ細胞**には**SUR1**という結合部位があり、**心筋細胞**には**SUR2A**という結合部位があります。

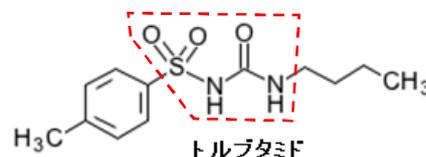
③何故、グリベンクラミドで心血管死が多くなるのかの推論

スルホニルウレア骨格はSUR1に結合するので、**すべてのSU薬が膵臓β細胞の受容体に結合して**インスリン分泌を促します。一方の**ベンズアミド骨格**はSUR2Aに結合するため**グリベンクラミドとグリメピリド**の2成分は**心臓の受容体と結合して**Kチャンネルを遮断して本来心臓が持っていた**心保護作用**を打ち消してしまう(心筋細胞内部を+電位にしてより興奮しやすい方向にシフトする)と説明しています。

同じベンズアミド(類似)骨格を有するにも関わらずグリメピリドで心血管系障害が少ないのは心筋細胞のミトコンドリア膜SUR2Aにグリベンクラミドは結合するものの、グリメピリドは結合しないからだろうという仮説が紹介されていましたが、単純に**グリメピリドのベンズアミド骨格が不完全構造**だから心筋細胞への作用が弱かったと考えた方が理解しやすいように思います。

④トルブタミドは？

半世紀以上も前に心臓への悪影響のレッテルを貼られた感のある**トルブタミド**の構造を右に示しました。スルホニルウレア骨格は当然のようにありますが、今回議論していた**ベンズアミド骨格はどこにもありません**。むしろグリグラジドと似たような構造であることが分かります。当時のトルブタミドの心臓への悪影響が真実だとすれば、今も**すべてのSU薬は弱い強いはあるものの心臓への悪影響**があると考えるべきでしょう(だからこそ実践薬学のテーマになったのでしょう)。



4) ADA 2019の報告が意味するものとは(リガリブ等をDPP-4阻害薬の代表としてはいけないが)

DPP-4阻害薬は基礎研究から**心血管保護**作用などの臓器保護が知られていましたが、**心血管系の安全性**に関する臨床結果からは**SU薬より優れているとは言えない**ことが分かりました。また低血糖になりにくいという従来からの定説が臨床的に実証された(だけ?)と言えます。逆に**低血糖に注意**すれば**SU薬もまんざら捨てた薬ではない**という延命的研究結果だったのかもしれない。(終わり)