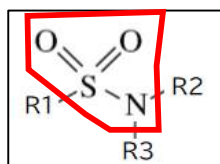


スルホンアミド構造と血糖値の関係は？

今回は本ニュース 563 号の OTC 薬の片頭痛の予防成分ジメトチアジンに関連した話になります。

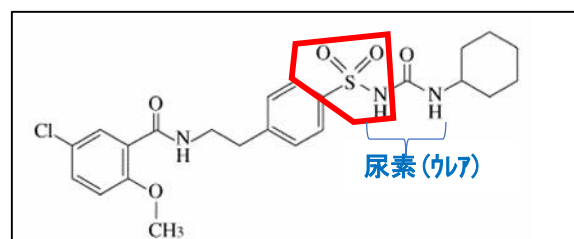
1) スルホンアミド構造とは



左図のように 1 個のイオウ原子(S)に酸素原子(O)が 2 個結合し、かつイオウ原子に窒素原子(N)が結合した構造をスルホンアミド結合と呼びます。

この構造については本ニュース 242 号(2018 年)に遡りますが血糖値に関連する構造式になります。この構造をもつ薬としてはスルホニルウレア系の**血糖降下**

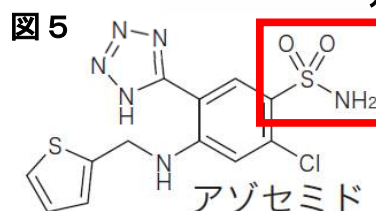
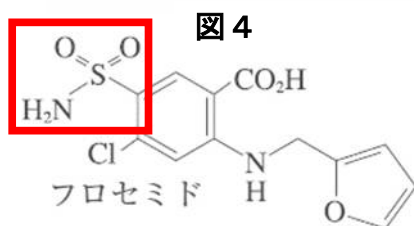
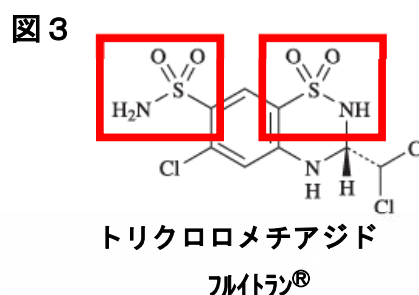
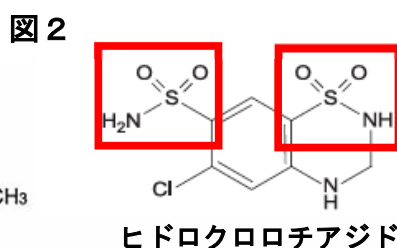
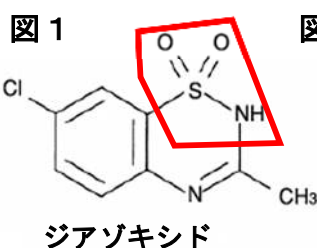
薬が有名で右にグリペングラミドの構造式を示します。赤で囲った部分がスルホンアミド構造で N の部分に尿素(ウレア)の構造が重複して**スルホニルウレア系**という名称が付けられています。



本ニュース 242 号ではスルホンアミド構造をもつ

薬剤でありながら**血糖値を上げる**薬剤**ジアゾキシド**を紹介しました。その構造式が下記図 1 になります。

その他にも副作用として**血糖値上昇**の報告があるサイアザイド系利尿薬(下記図 2 と図 3)とループ系利尿薬(下記図 4 と図 5)も併記しましたが、いずれにもスルホンアミド構造があります。



いずれも膵臓の β 細胞のインスリン分泌を司る K_{ATP} チャンネルへの作用と考えられています。

2) K_{ATP} チャンネル(ATP 感受性 K チャンネル)の復習

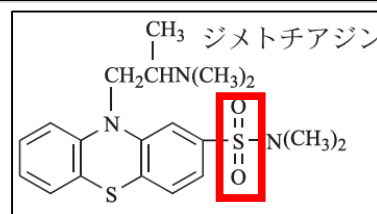
ATP の増加によって閉鎖する K チャンネルです。血中のブドウ糖濃度が高くなると膵臓 β 細胞表面にある GLUT2 を介して細胞内にブドウ糖がたくさん入ってきます。そのブドウ糖は細胞内の解糖系と TCA 回路で代謝される過程で ATP を産生します。その ATP は K_{ATP} チャンネル閉鎖する方向に作用し細胞内から細胞外への K^+ の流れを止めます。すると細胞内が + 電位に傾く脱分極状態になります。すると近くにあった Ca チャンネルが活性化され開口し細胞外の Ca^{2+} を細胞内に引き込みます。この Ca

2^{+} が細胞内インスリンを血液へ放出する作用をして、血糖値を下げる方向に働きます。

糖尿病患者さんの場合はこの K_{ATP} チャネルが正常に機能しなくなるためSU薬はそのチャネルの近くにあるSU受容体に結合して K_{ATP} チャネルを閉鎖させ、いわば強制的にインスリンを分泌させて血糖値を下げる薬になります。一方ジアゾキシドは K_{ATP} チャネルを開口し続けてインスリン分泌を抑制して血糖値を上げる薬になります。他の高血糖を副作用にもつ薬も同様の機序と考えて良いかもしれませんが、この正反対の作用の違いがどこにあるかは私には分かりませんが、SU薬の構造はスルホンアミド構造が構造式の中にありかつ概して横長で、他の薬剤の構造はスルホンアミド構造が外側に位置して構造自体も短めな印象があります。SU薬はその構造の長さゆえにSU受容体に結合した後にKチャネル出入り口を覆いつくしチャネル抑制に作用し、一方の短めの長さの薬達はSU受容体に結合した後はKチャネルを開口し続ける構造変化をもたらす…という発想はいかがでしょうか？

3) ジメトチアジンの構造式

さて前振りが長くなってしまいましたが、本ニュース563号で紹介した片頭痛のOTC薬のジメトチアジンの構造式を見てみると右図のようにスルホンアミド構造が含まれています。563号では左側のフェノチアジン系骨格に注目して抗ヒスタミン作用や抗コリン作用の副作用に注目すべきとしていましたが、右側のスルホンアミド構造の血糖値関連への影響はどのようなのでしょうか？重大な副作用にはその記載はなく、右のように「その他の副作用」にも血糖値に関する副作用はありません。あくまで私の推測ですがスルホンアミド構造自体を覆うような薬の構造(左側のNから出たCとNの構造)やフェノチアジン系骨格の存在は K_{ATP} チャネルへのアクセスを拒否させるようです。



11.2 その他の副作用

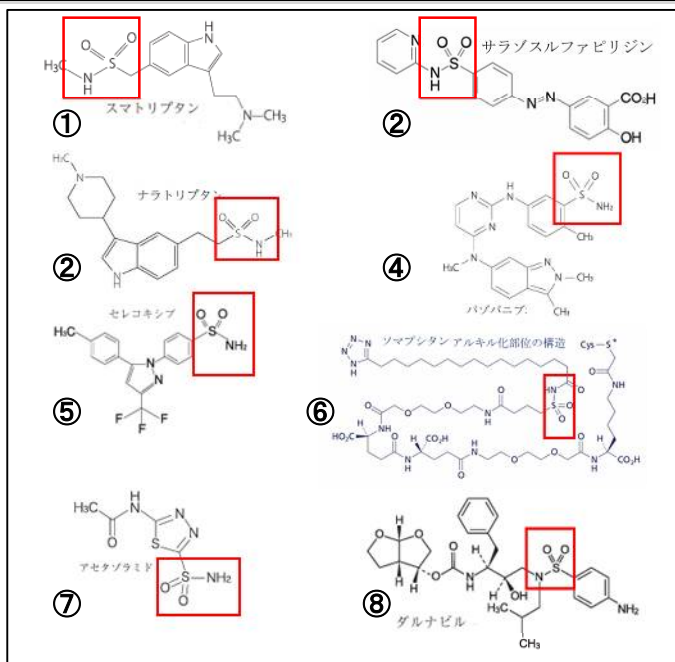
	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症				発疹
皮膚			色素沈着	光線過敏症
精神神経系	眠気	ふらつき、めまい、倦怠感、不眠	振戦、神経過敏	
消化器	口渇	胃不快感、悪心、胃痛、便秘、下痢	食欲不振、腹痛、軟便	
内分泌系			乳房痛、月経異常	
その他			熱感	

4) 他のスルホンアミド構造をもつ薬と血糖関連副作用(全ての薬を上げ切れていません)

- ①スマトリプタン：血糖関連副作用無
- ②サラゾスルファピリジン：血糖関連副作用無
- ③ナラトリプタン：血糖関連副作用無
- ④バゾパニブ：血中ブドウ糖減少
- ⑤セレコキシブ：糖尿病
- ⑥ソマピシタン：高血糖
- ⑦アセタゾラミド：血糖値上昇・低下の両方
- ⑧ダルナビル：高血糖・糖尿病

一定の法則を見つけるのは難しそうですが、片頭痛治療薬関連①③ではジメトチアジンと同様に血糖には影響を与えないようです。ただ構造式の中にスルホンアミド構造をもつ薬剤は上げるにせよ下げるにせよ血糖に関連しやすい傾向があるような気はします。

であるならば、糖尿病患者さんで最近血糖値が安定しない場合は食生活、運動生活の他にもスルホンアミド構造を持つような薬を新規に投与されていないか？または休薬していないか？などもチェックしても良いかと思った次第です。



(終わり)