

MR拮抗薬の尿蛋白減少効果

1月の症例検討ではI g A腎症を取り上げ本ニュース501号ではその発症機序などを掲載しましたが、その時に参考にした資料では慢性腎臓病(CKD)の尿蛋白減少にはまずRAS阻害薬(ARBやACE阻害薬)、さらにSGLT2阻害薬の追加、それでも尿蛋白改善が見られない場合はMR拮抗薬の追加を検討するという記載がありました。一旦point of no-returnを超えた腎障害は進行していくばかりなのですが、それでもMR拮抗薬の追加投与は腎障害の進行速度を緩めうるという話でした。

1) MR拮抗薬とは

すでに本ニュース471号に現在利用されている4種類のミネラルコルチコイド受容体(MR)拮抗薬(先発薬名: アルダクトンA、セララ、ミネプロ、ケレンディア)について記載しましたので詳細は省きます。

2) MR拮抗薬のアルブミン尿減少効果

糖尿病性腎臓病では早期からのチェックが有用のため微量アルブミン尿で重症度を評価し、高血圧などその他の病気では蛋白尿で重症度を評価します。今回参考にした資料(遠山直志・日腎会誌2019;61(4):477-481.)は糖尿病性腎臓病がテーマでしたのでMR拮抗薬とARBもしくはACE阻害薬と併用した時の微量アルブミン尿の減少効果を以下に示します(「」内は適応症)。

①スピロラクトン(アルダクトン®A;資料より)「高血圧、心・肝・腎性浮腫など他」

アルブミン尿の減少: -14.7%(95%信頼区間-29.0%, -0.4%)と有意に減少した。

②フィネレノン(ケレンディア®;資料より)「2型糖尿病合併慢性腎臓病」

アルブミン尿の減少: -24%(95%信頼区間-35%, -12%)と有意に減少した。

③エプレレノン(セララ®;資料より)「高血圧、慢性心不全」

アルブミン尿の減少が報告されている(具体的な数値記載なし)。

④エサキセレノン(ミネプロ®のインタビューフォームより)「高血圧」

アルブミン尿の減少: -32.4%(95%信頼区間-43.4%, -19.2%)と有意に減少した。

以上の報告によりMR拮抗薬にはアルブミン尿の減少効果が認められるとしています。MR拮抗薬には降圧効果もあるためアルブミン尿の減少には降圧効果の関与も想定されますが、血圧がコントロールされた患者でもMR拮抗薬の追加によってアルブミン尿の減少効果が見られた報告もあるので**MR拮抗薬のアルブミン尿改善効果は降圧作用とは独立した効果**という見方があるようです。

3) MR拮抗薬のアルブミン尿減少効果の機序について

臨床試験でアルブミン尿減少効果があったのですから、その減少機序が気になります。実は2型糖尿病を合併する慢性腎臓病に唯一適応症をもつフィネレノン(ケレンディア®)のインタビューフォームからその機序が類推できそうです。ミネラルコルチコイド受容体(MR)は様々な体の組織に存在することが分かっています。MRは鉱質コルチコイドのアルドステロンの受容体なのはもちろんですが糖尿病や脂質異常等で産生される**Rac1**というタンパク質によっても活性化されます(本ニュース471号では原因物質が不明としていました)。ここではアルドステロン以外にもMRが活性化される要因もあるとだけ知っておくことにしましょう。MRが過剰に活性化されるとどうなるかですが組織の炎症や線維化ならびに電解質調節障害を引き起こすとされています。症例としては特に心血管系と腎臓への障害が

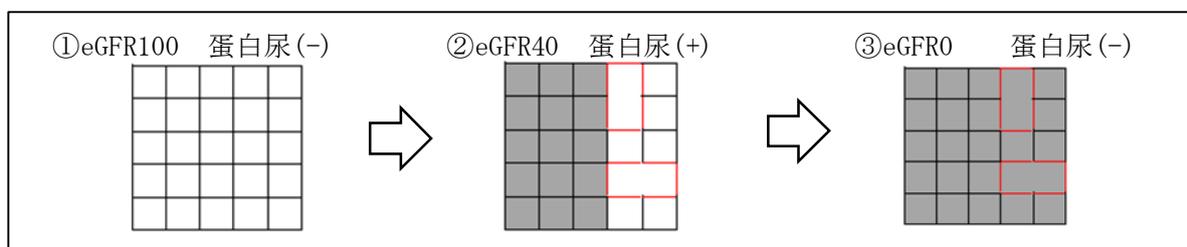
問題となり下記のような症状につながるとされています。

心臓：心肥大、心筋線維化、心筋障害、心筋虚血など

腎臓：ナトリウムと水分の貯留、糸球体障害、ポドサイト障害(糸球体を形成する細胞の一つの障害)、尿細管間質の線維化など

従って上記の症状に対してMR拮抗薬は心臓や腎臓の保護作用があると言える訳ですが心不全関連の適応はすでにスピロノラクトン、エプレレノンがもっており糖尿病合併の慢性腎臓病への適応はフィネレノンがもっています。おそらく腎保護作用はMR拮抗薬すべてに期待できる効果と思われ2)項ではeGFRが低下した例でもアルブミン尿(ひいては蛋白尿)の数値を改善する報告を示しました。

ここである疑問が生じます。それはCKDで糸球体の血液から尿を生成するろ過量が減少するならば蛋白質のろ過量も減って蛋白尿も減少するのではないか?です。この問題は本ニュース73号でも触れているのですが下図のモデルで私自身は納得しています。糸球体を網目構造と想定し①健康時はeGFR100mL/分で網目も正常で蛋白質は網目を通らない。②網目の60%(網掛け部分)がろ過できなくなるeGFR40の腎障害で、かつ網目の一部が破れて(赤枠部分)広がり、そこでは蛋白質を通してしまい蛋白尿は+となる。③網目全体がろ過機能を失い蛋白尿もでなくなった末期腎不全状態となる。



では②の腎障害時で糸球体ろ過量が減少し蛋白尿がある状態でMR拮抗薬を投与した場合にどのような機序で蛋白尿が減少すると考えればよいのでしょうか?すでにろ過機能を失った網掛け部分は修復のしようがありませんがARBやSGLT2阻害薬も含めて効果を推測してみましょう。

1. ARB(RAS阻害薬全般)：腎輸出細動脈を拡張、糸球体内圧を下げ糸球体への負担を軽減して蛋白尿を減少すると共にアルドステロンの合成も抑制するので腎保護効果にも関与しなんらかの作用で上図の赤枠部分を狭めて蛋白尿の減少に寄与する。

2. SGLT2阻害薬：ブドウ糖と Na^+ の再吸収が阻害されるため浸透圧性の利尿効果により腎機能が改善する。イニシャルディップとして知られる遠位尿細管の入り口付近に存在するマクラデンサ細胞が高濃度 Na^+ (もしくは Cl^-)を感知して輸入細動脈の収縮を誘導し糸球体内圧を減少して短期間のみと思われるが蛋白も尿中に出にくくなり蛋白尿減少につながる。

3. MR拮抗薬：主にMRの機能の抑制効果による腎保護作用に関連したなんらかの作用で上記の赤枠部分を狭め蛋白尿減少に寄与する。弱いながらも利尿作用があるのでろ過量はある程度保たれる。

作用機序は複雑に交錯し私が推測するなんらかの作用の実態も分かりませんが臨床試験の結果は上記薬剤の段階的な追加により蛋白尿が軽減でき腎機能低下の進行抑制が図れることを示しています。

【補記】

私の大学病院時代に漢方薬の温脾湯が腎障害進行を抑制し構成生薬の大黄のラタンニンが主作用とする和漢診療部の臨床研究発表が地元新聞を賑わしました。私の当直時に腎臓不全を治せると思った腎臓病の患者さんから入手法等を教えて欲しいと電話がありました。少数例の話で詳細は和漢診療部に聞いて欲しいと回答した記憶があります。その後、大黄含有漢方薬が腎障害に画期的な効果があるという話は聞かないですが当時から腎機能改善薬は大きな注目を集めていたわけです。ただ当時の病院の当直時電話担当者は何か判断に困るととりあえず薬剤部へ回せという雰囲気を感じたものです。(終わり)