

慢性腎臓病について（その8）

14）アルドステロンとミネラルコルチコイド受容体(MR)

今回は11)⑤で紹介したミネラルコルチコイド受容体拮抗薬に関連する話題になります。

①アルドステロンとは

副腎皮質では3種類のステロイド骨格をもつホルモンが合成されます。それらは糖質(グルコ)コルチコイド、鉱質(ミネラル)コルチコイド、副腎皮質由来性ホルモンになりますが、アルドステロンは鉱質コルチコイドの位置づけになり体内の電解質バランスを調整する役割があります。

②アルドステロンとミネラルコルチコイド受容体(MR)の関係

アルドステロンは血流にのり標的細胞質内に取り込まれミネラルコルチコイド受容体(MR)と結合します。MRと結合したアルドステロンは細胞核内に移動してDNAの特定の部位に結合してmRNAを合成します。さらにmRNAが細胞内に移動して特有の数種類の蛋白質を合成します。これをアルドステロン誘導蛋白質(AIP)と呼びます。AIPにはNaチャンネル、Na/K交換体等が含まれており、基本的な作用は細胞からの**Na⁺と水の再吸収、K⁺の排出**になります。アルドステロンが作用して新しいmRNAが細胞内に現われるまでは約30分、Na⁺輸送が増加し始めるまで約45分、その効果が最大に達する時間は2~3時間とされています(ガイドン生理学)。

☛一方、遺伝子発現を介さない反応も知られており細胞表面にあるセカンドメッセンジャー共役型受容体に結合して反応を起こします。こちらの場合の反応時間は早く2分以内に細胞内のcAMPが上昇すると言われています(ガイドン生理学)。

③MRが存在している臓器

最も有名な臓器は腎臓の遠位尿細管から集合管の細胞に存在するMRですが、その他にも大腸、汗腺、脳の海馬、唾液腺、**血管、心臓**などが知られています。

☛血管や心臓でのMR活性化は炎症や線維化を起こし直接的な障害を起こすとされ、MR拮抗薬は**腎臓の保護作用**ばかりでなく**心臓の保護作用**を目的として慢性心不全にも利用されています。

15）ミネラルコルチコイド受容体(MR)拮抗薬について

MR拮抗薬はMRへの阻害作用からK保持性利尿薬とも呼ばれ高血圧用薬の一部として利用されていますが、その利尿作用や降圧作用は弱く他の薬剤の補佐的な位置づけになっているのはご存じの通りです。そのため14)③で示したように現在では臓器保護を目的として利用される場合が多いようです。現時点では4種類のMR拮抗薬が利用されています。

(1)治療薬一覧**①スピロラクトン(アルダクトン®A)、エプレレノン(セラフ®)**

左室駆出率の低下した慢性心不全に対してRAS阻害薬とβ遮断薬にMR拮抗薬を加えた3剤投与の予後改善効果が確認されています。

☛スピロラクトンは「高血圧、心性浮腫、腎性浮腫など」と慢性腎臓病や慢性心不全に利用できる適応症を有しており、エプレレノンは「高血圧と慢性心不全」への適応を持っています。

②エサキセレノン(ミナ®)

現在のところ「高血圧」の適応症のみしかもっていません。

③フィネレノン(ケルディン®)

適応症は「2型糖尿病を合併する慢性腎臓病」のみです。糖尿病性腎症でアルブミン尿を減らす報告がありますがGFRの低下抑制効果についてはまだエビデンスがないようです。

☛2023年6月の学習会で紹介したように添付文書では「日本人部分集団における腎不全への進展抑

制効果は弱い可能性がある」とあります。ふれあい薬局では取り扱い実績がないという報告でしたが学習会当時は長期投与解禁前でもあり今では取り扱い薬局も増えているかもしれません。

以上、CKD治療薬の目でみるとその適応症をもっていそうなMR拮抗薬は実は2種類だけですが、CKDの患者は概ね高血圧も合併しているのでいずれも適応外処方にはならないと考えられます。

(2)MR拮抗薬の副作用について

①ステロイド骨格に基づく副作用

スピロラク톤のみがステロイド骨格を持っています。この構造によってアンドロゲン受容体やプロゲステロン受容体にも作用して女性化乳房や多毛など性ホルモン由来の副作用を来します。エプレレノンもステロイド骨格に構造が若干似ているためか女性化乳房の報告もありますが、スピロラク톤と較べるとその頻度はかなり少なくなっています。エサキセレノンとフィネレノンは非ステロイド骨格のため添付文書上、性ホルモン関連の副作用はありません。

②高K血症

- MR阻害薬は遠位尿細管や集合管における Na^+ と水の排泄を促進して K^+ の再吸収を促進しますので作用機序上、血清K値を高めていきます。また K^+ は腎排泄されるためCKDが進行し糸球体ろ過量が低下するとますます高K血症になります。どこかの項でも触れましたが症状は筋力低下、嘔吐・吐き気などがありますが怖いのは徐脈で前兆症状のめまい、ふらふら、失神などが出ていたらずぐに受診するよう指示しておくことが大切とされます。

- エプレレノンとエサキセレノンはそれぞれ eCCr や標準化 eGFR が30未満の時は禁忌になっており、他のMR拮抗薬も腎機能に応じた使用が求められています。

- 長澤将著書によると「スピロラク톤併用による降圧効果やK値の上昇は、服用開始後2週間経過した頃に現われることが多い」とし「投与の2週間後に血圧とK値の検査を行い、スピロラク톤を継続するかや高K血症改善薬のロケルマ[®]の投与を検討する」としています。そのため4週間投与の多い長澤医師の病院ではMR拮抗薬を初めて投与する場合、服薬2週間後が次回受診日になるようにMR拮抗薬だけ2週間処方しているそうです。

- 長澤医師のような変則的な処方パターンは実際に目にしたことがあるでしょうか？

- 「スピロラク톤の効果が投与2週間で出てくる理由」の考察：スピロラク톤がMRを阻害するのは投与された直後からだと考えられます。ただし、その頃はアルドステロンがMRを刺激して誘導された蛋白質AIPが多く残存していると思われます。MR拮抗薬によって新たなAIPは補充されませんが、以前のAIPが残存する限りは Na^+ と水の再吸収と K^+ の排泄機構は続きます。蛋白質AIPが何らかのプロテアーゼによって分解されるのに約2週間かかると考えれば、その頃に降圧効果や血清K値上昇が出てくるのも理解できそうです。

- 2015年にあったある研修会で半減期が80時間のベプリコール錠と半減期が5時間のセララ錠(エプレレノン)が処方された患者を例にしてセララ錠は定常状態が無いので直ぐに効いてきますという回答を出されたのに対して(後で)疑問を呈しましたが、エプレレノンでも同様にAIPの分解される時間が必要で直ぐには効果は出てこないと思われます。

(続く)

参考資料：

ガイドン生理学、グッドマンギルマン薬理書、長澤将著「慢性腎臓病フォローアップの勘所(2023年)」、腎機能別薬剤投与量POCKETBOOK、菅野彊研修会資料(2015年)、CKDガイドライン(2023年版、2012年版)、各種添付文書など