



< 最近の話題 > 降圧薬：ミネラルコルチコイド受容体(MR)拮抗薬について

高血圧症の治療には、ARB やカルシウム拮抗薬などが汎用されていますが、これら薬剤でもなかなか血圧が下がらない患者もいます。そのような患者の中にはアルドステロンやミネラルコルチコイド受容体(MR)が関与していることがあり、その場合の薬剤としてMR拮抗薬の降圧作用が注目されております。

< レニン・アンジオテンシン (RA) 系で血圧が上がる機序 >

肝臓で産生され血液循環するアンジオテンシノーゲンは、レニンなどの作用で、生理活性を持つアンジオテンシンIIに変換され、アルドステロンの分泌を促進。アルドステロンは尿細管上皮細胞に存在する核内受容体であるMRに結合することで、尿中ナトリウム(Na)及び水分の再吸収を促進するとともに尿中へのカリウム(K)排泄を促進し、血中電解質量や循環血液量を調節している(図1)。この作用の過剰な持続によって循環血量の増加を来し、高血圧の一因となることが知られています。

<MR拮抗薬の世代分類(表1)> 第1世代ともいえるMR拮抗薬スピロラクトン(アルダクトンA他)は、MR阻害作用が強かったが、MR選択性が低く、女性化乳房などの内分泌性副作用が発現しやすいとされる。第2世代であるエプレレノン(セララ)は、MR選択性が高く副作用が軽減されたものの、中等度以上の腎機能障害(クレアチニンクリアランス [CCr] 50mL/分未満)の患者や、微量アルブミン尿または蛋白尿を伴う糖尿病患者への投与は禁忌となっている。こうした使いづらさが、MR拮抗薬を敬遠する理由となったようです。しかし、ステロイド骨格を持たない第3世代のMR拮抗薬が登場し(図2)、こうした使いづらさが大きく軽減された。2019年から使用されているエサキセレノン(ミネプロ)は、MR選択性が高く内分泌性副作用のリスクが低いことに加え、中等度腎機能障害や糖尿病の患者にも投与可能。なお、2022年5月には、ミネプロのOD錠(口腔内崩壊錠)が発売され、さらに選択肢が増えています。

<MR拮抗薬の作用> ARB やACE阻害薬(RA系阻害薬)は、RA系の upstream にアプローチすることで、アンジオテンシンIIによる血管の収縮を抑制するとともに、アンジオテンシンIIの刺激によって副腎皮質から分泌されるアルドステロンの分泌を抑制することで、血圧上昇を抑える。一方、このアルドステロンの作用をダイレクトに阻害するためにMRに直接作用するのがMR拮抗薬です(図1)。腎臓の遠位尿細管および集合管のMRに作用し、Kの喪失なくNa排泄を促進することで、降圧作用を発揮します。

<高カリウム血症への対応> MR拮抗薬のK排泄を抑制する機序上、高K血症への注意が必要であり、特にエプレレノンとエサキセレノンの添付文書中に投与中の定期的な血清K値測定と高K時の用法・用量調節が具体的に示されています(表2)。

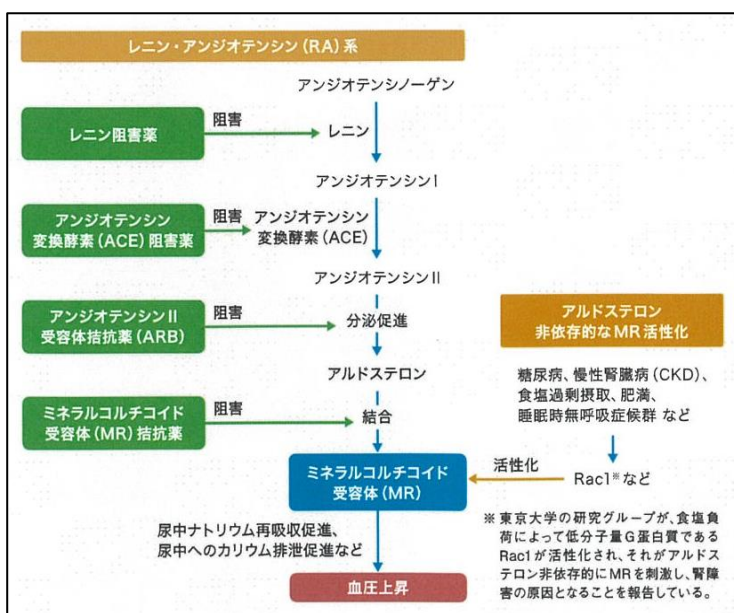


図1 レニン・アンジオテンシン(RA)系で血圧が上がる機序と主な降圧薬の作用点(日経メディカル、2022年9月9日号から転用)

表1 ミネラルコルチコイド受容体(MR)阻害薬の世代分類

世代	構造	一般名(商品名)	発売年(国内)	適応	特徴
第1世代	ステロイド骨格	スピロラクトン(アルダクトンA、他)	1978	高血圧症、心性浮腫、腎性浮腫、肝性浮腫、特発性浮腫、悪性腫瘍に伴う浮腫、原発性アルドステロン症の診断及び症状の改善	<ul style="list-style-type: none"> MR選択性が低く、用量依存的に内分泌性副作用(女性化乳房など)のリスク 腎機能障害患者にも投与可能 消失半減期:約12時間
第2世代		エプレレノン(セララ)	2007	高血圧症 慢性心不全	<ul style="list-style-type: none"> MR選択性が高く、内分泌性副作用が少 中等度以上の腎機能障害患者やアルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者へは投与禁忌 消失半減期:3~5時間
第3世代	非ステロイド骨格	エサキセレノン(ミネプロ)	2019	高血圧症	<ul style="list-style-type: none"> MR選択性が高く、内分泌性副作用が少 中等度腎機能障害患者やアルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者には慎重投与 重度の腎機能障害患者(eGFR<30mL/分/1.73m²)の患者は禁忌 消失半減期:約19時間

図2 ミネラルコルチコイド受容体(MR)阻害薬の構造式

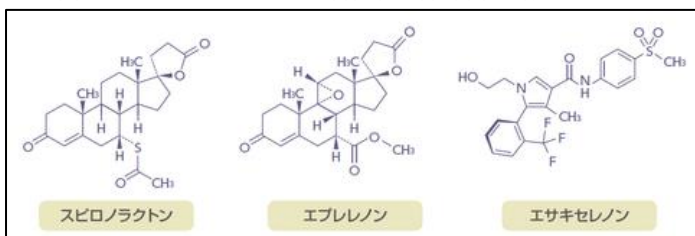


表2 血清カリウム濃度が高時の場合の用法・用量調節

血清K値 (mEq/L)	5.0超~5.4	5.5~5.9	6.0以上	備考
症状	—	手先や口唇のしびれ、筋力低下 悪心・嘔吐、下痢、徐脈、など		
エプレレノン投与	維持	減量又は中断	中断	中断後、K値が5.0未満に下がった場合は、25mg隔日で再開できる。
エサキセレノン投与	減量を考慮	減量又は中止	中止	