

Mineralocorticoid receptor antagonists : the evolution of clmical utility

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/17272

【総説】

古くて新しい薬, 抗アルドステロン薬

Mineralocorticoid receptor antagonists : the evolution of clinical utility

金沢大学大学院医学系研究科循環医学専攻
臓器機能制御学(第二内科)

武 田 仁 勇

はじめに

1952年にSimpson & Taitにより強力な電解質作用を有する副腎ステロイドホルモンをしてアルドステロンが同定されたが、その主な作用は腎臓におけるNa⁺の再吸収であり、心血管系への作用はNa貯留及びそれに伴う体液量の増加によるものと考えられていた。しかし1980年代に入り、ミネラルコルチコイドレセプター (MR) はアルドステロン以外にグルココルチコイドであるコルチゾールやコルチコステロンとも強い親和性を有することや腎臓や大腸等の上皮細胞以外に、脳や心臓、血管といった非上皮系の組織にもMRが幅広く存在していることが証明され、アルドステロンが心、血管系に直接作用し高血圧や心筋線維化、動脈硬化に関与していることが明らかにされた¹⁾ (図1)。抗アルドステロン薬としてスピロラクトンが1965年から日本において臨床使用が可能となったが、原発性アルドステロン症の治療薬として用いられる以外は主としてカリウム保持性の利尿薬として使用されてきた。MR選択性の高い抗アルドステロン薬であるエプレレノンが開発され欧米では重症心不全の治療薬として使用されており、日本においても2007年からレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (RAAS) 抑制薬の新たな降圧薬として臨床使用可能となっている。

薬理作用

図2に抗アルドステロン薬であるスピロラクトン及びエプレレノンの構造式及びその特徴を示す。スピロラクトンは水に不溶性で、肝臓で速やかに活性体に変換され、約80%が7 α -メチルスピロラクトン (TMS) となる。7 α -TMSの半減期は13.8時間であり、88%がタンパクと結合している。肝硬変では半減期が約2倍になっているが、腎不全末期でのデータはない。スピロラクトンのNa利尿効果発現は服用後2~3日かかる。エプレレノンは前述したように新しい競合的MR拮抗薬である。in vitro ではMR親和性はスピロラクトンに比べて10分の1程度であるが、アルドステロン阻害作用はヒトではin vivoでスピロラクトンの50~70%である。この違いの理由としてエプレレノンはタンパクに50%しか結合しないことが考えられる。MR選択性はスピロラクトンに比べて非常に高く、スピロラクトンで見られるようなアンドロジェン、プロゲステロン、エストロジェンレセプターに対する親和性はほとんどない。経口摂取により血中濃度は約1.5時間でピークに達しその吸収は食物の影響を受けない。CYP4503A4により代謝され、半減期は4-6時間である。従ってエプレレノンは1日2回の投与の方が降圧には効果的である。血中では約50%は血漿タンパク (α 1酸性糖

ンパク) と結合している。腎機能障害や肝機能障害により代謝が遅くなるが、重度の機能障害以外は臨床上問題ない。なお血液透析により除去できない特徴を有する²⁾。

古典的なアルドステロンの作用

古典的なアルドステロンの作用として腎遠位尿細管、集合管及び腸管の上皮細胞に存在するMRに結合し、上皮性Na⁺チャンネル (EnaC) 及びNa⁺-K⁺-ATPaseを活性化することによりNaの再吸収を促進することが知られている。その際、sgk1 (serum- and glucocorticoid-regulated kinase) 及びK-Ras2がアルドステロンの情報伝達に重要な役割を果たしている。MRは、in vitroではアルドステロン及びコルチゾールに対して同程度の親和性を示すが、in vivoにおいてミネラルコルチコイド標的組織はアルドステロンのみに親和性を示し、コルチゾールとは結合しない。in vivoにおいてMRがアルドステロンに比してはるかに高濃度のコルチゾールにさらされているにもかかわらず、アルドステロン選択性を保持しているのは組織の11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 2 (11 β -HSD2) によるグルココルチコイドの締め出し機構が働いているためと考えられている (図3)。アルドステロンが細胞質内のMRに結合することにより熱ショック蛋白がレセプターから離脱し、ホルモンレセプター結合体はDNA結合能を獲得し、核内に移行し標的遺伝子の上流の特異的塩基配列 (ホルモン応答因子) を認識し結合することにより、転写が開始されメッセンジャーRNAから蛋白合成までの一連の反応が進む (図3)。これらの作用は転写活性を介する反応なので“ゲノム作用”と呼ばれ、臨床的に効果が現れるまでに数時間から数日要する。これに対してホルモンの作用が非常に短時間 (秒から分単位) で起こる現象が以前より報告され、核を有しない赤血球などの細胞でも起こることより“非ゲノム作用”と命名されている。

心、血管系におけるミネラルコルチコイド受容体

アルドステロンの心、血管系への作用を理解する上で、Na貯留及びそれに伴う高血圧による二次的影響も重要であるが、近年アルドステロンの心、血管系への直接作用が重要視されている。Funderら³⁾は心臓におけるMRの存在を1989年に報告し、Kornelら⁴⁾は1988年に血管にMRが存在し血圧調節に関与していることを報告している。血管内皮細胞及び血管平滑筋細胞にはMR、GRとも存在している。心筋細胞にはMR、GRとも存在するが、線維芽細胞にはGRのみでMRはほとんど認められないという報告が多い。血管平滑筋細胞及び心筋細胞においてMRとGRの比はほぼ1:30である。またMRがアルドステロン及びコルチ

ゾールの両ホルモンに結合することを前述したが、アルドステロン-MR結合体はコルチゾール-MR結合体より安定しており、従ってMRを活性化する作用はアルドステロンの方が約100倍コルチゾールよりも強い。

心、血管系におけるレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系

近年、血管や心臓における局所でのレニン・アンジオテンシン系が高血圧や心肥大、心不全、血管のリモデリング等に重要な役割を果たしていることが明らかにされている。副腎から産生された循環血中のアルドステロンの心、血管におけるMRへの直接作用以外に、アルドステロンも血管や心臓において生合成され、オートクリン或いはパラクリン的に作用していることが考えられる。培養血管細胞やラット血管壁にはアルドステロン合成酵素が存在し、その遺伝子の発現は副腎同様アンジオテンシンIIやカリウムのコントロールを受けACTHの影響を受けない⁵⁾。高血圧ラットの血管壁におけるアルドステロン産生は高血圧発症前から増加が認められ、高血圧の病態に関係があるものと考えられる⁶⁾。心臓においてもアルドステロンの産生が観察され、高血圧性心肥大や心筋梗塞による心筋の線維化に局所でのアルドステロン産生が関与している⁷⁾。また高食塩摂取と心肥大の関係は臨床的にも動物実験からも明らかにされてい

るが、高食塩食により循環血中のRAASは抑制されるが、心、血管系における局所のRAASは亢進しており、増加したアンジオテンシンIIやアルドステロンが心、血管系の病態に関与していることが考えられる (図4)。

アルドステロンの血管内皮への作用

循環血中のアルドステロンの増加及び局所でのアルドステロン産生亢進が微小血管の収縮、及び虚血を引き起こす。原発性アルドステロン症の患者では内皮依存性の血管弛緩反応が減弱しているが、副腎の腺腫を手術により取ることにより改善することが報告されている。またアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬やスタチン系の薬剤も内皮依存性の血管弛緩反応を改善するが抗アルドステロン薬はこれらの薬剤に比べて3~4倍作用が強い。血管内皮細胞にはMRが存在しアルドステロンは血管内皮細胞からの一酸化窒素 (NO) を減らす作用を有するが、これはアルドステロンがスーパーオキシドを増加させ、NOの生体内利用を減弱させるためと考えられている。さらにアルドステロンはアンジオテンシンII受容体 (AT1R) を増加させる作用を有する。AT1Rの増加によりアンジオテンシンIIのNO減弱作用が増強するため、さらにNOの生体内利用が減弱する。アルドステロンは直接またはAT1Rを介して血液凝固や線維化に

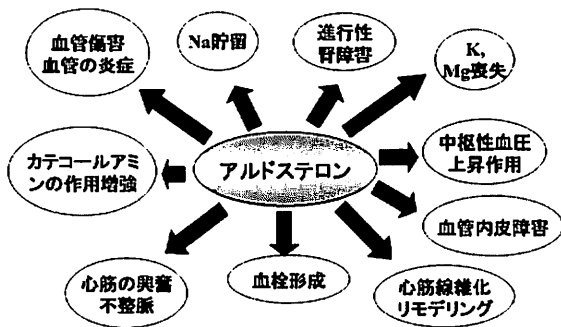


図1. アルドステロンの多臓器障害作用を示す

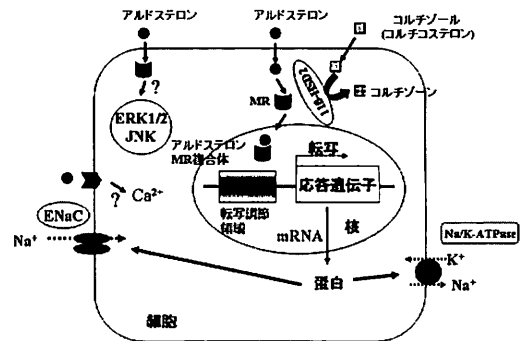


図3. アルドステロンのゲノム作用における11β-HSDの役割とMRの細胞内挙動、及び非ゲノム作用の情報伝達経路を示す

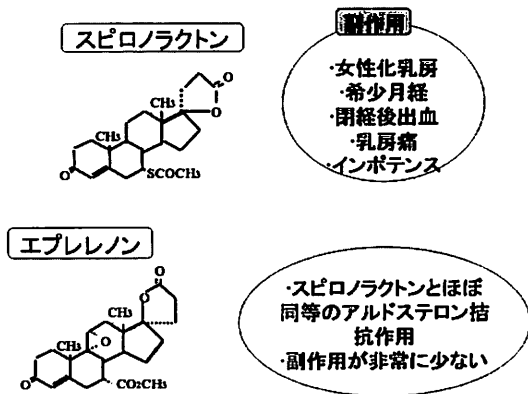


図2. スピロラクトンとエプレレノンの構造及び特徴を示す

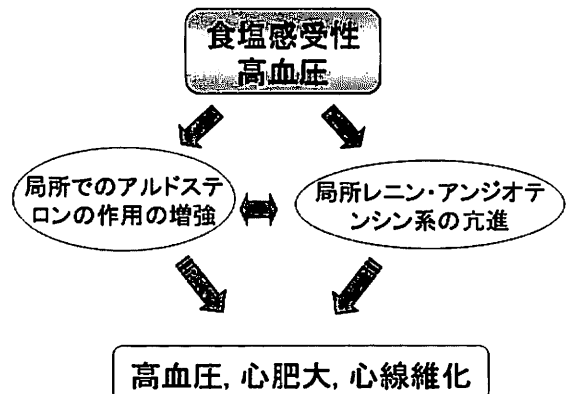


図4. 食塩感受性高血圧では局所におけるRAASの活性が病態に関与している

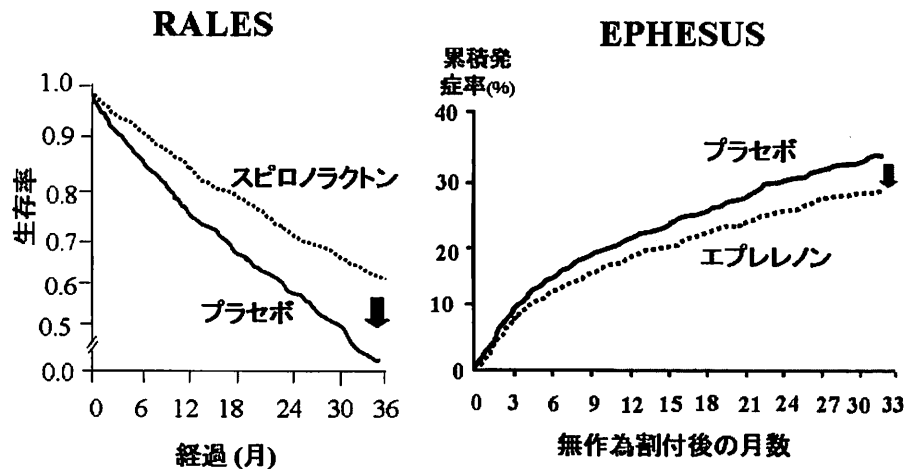


図5. RALES (Pitt B, et al. N Engl J Med 1999¹⁰⁾より改変引用)及び EPHEBUS (武田仁勇, 血圧, 2006²⁰⁾)

関係するPAI-1 (プラスミノゲンアクティベーターインヒビター-1)を増加させる。このようにアルドステロンによる活性酸素の増加やNOを介した血管内皮機能の低下により血管の炎症が惹起されるものと考えられる。

アルドステロンの血管平滑筋への作用

血管平滑筋細胞にもMRが存在しアルドステロンは血管平滑筋に直接働いて、血管収縮や細胞の増殖、肥大を引き起こす。またAT1Rに作用しアンジオテンシンIIの作用を増強する。動物実験によるアルドステロンの全身投与による血圧上昇作用は強くないが、エプレレノンの降圧効果はACE阻害薬であるエナラプリルやCa拮抗薬であるアムロジピンとほぼ同等の効果であることから考えると、高血圧の発症、維持にアルドステロンが重要な役割を果たしていることが考えられる。なお血管平滑筋細胞はアルドステロンの非ゲノム作用の場としても重要である。

アルドステロンの腎臓への作用

慢性腎不全患者に対するACE阻害薬やアンジオテンシン受容体ブロッカー (ARB)の有効性は大規模臨床研究から明らかにされているが、抗アルドステロン薬も単独或いはRA系抑制薬との併用により蛋白尿やアルブミン尿が改善することが報告されており、米田ら⁹⁾は高血圧を伴う糖尿病腎症に対するスピロラクトンの有用性を報告している。MRは尿細管だけでなく腎実質にも存在し、ラットにアルドステロンを負荷することにより、腎実質に炎症性細胞が発現し、エプレレノン投与により改善することが報告され、また腎輸入細動脈における収縮作用、腎線維芽細胞やメサングウム細胞、足細胞に対する傷害作用が明らかにされている⁹⁾。

アルドステロンの非ゲノム作用

アルドステロンはMRと結合し核内を移動し、DNAと結合して情報伝達系の蛋白合成の転写促進などによるゲノム作用以外にMRを介さない迅速な反応を有しこの作用を非ゲノム作用と呼んでいる (図3)。Wehlingら¹⁰⁾のラット血管平滑筋細胞を用

いたアルドステロンの非ゲノム作用に関する一連の研究によると、アルドステロン投与により数分以内に細胞内Ca濃度が上昇するが、スピロラクトンで抑制されない。またアルドステロン投与により細胞内へのNaの流入、ジアシルグリセロールの上昇、プロテインキナーゼCaの細胞質分画から細胞膜分画への移行が報告されている。今までに赤血球や血管平滑筋細胞以外に、血管内皮細胞、腎集合管、腸管上皮細胞等を用いた多くの非ゲノム作用が報告され、その細胞内伝達機構としては前述したもの以外にcAMP, IP3, MAPKなどが挙げられる。それらの多くは抗アルドステロン薬で抑制されないと報告されている。しかしAlzamoraら¹¹⁾は、ヒト血管平滑筋におけるNa⁺/H⁺ exchangerを介するアルドステロンの非ゲノム作用として細胞内のアルカリ化を証明し、コルチゾールではその作用を有しないことを確認し、11β-HSD2の阻害薬であるカルベノキソロンを用いるとコルチゾールもアルドステロン同様の作用が出現してくると報告している。このことは非ゲノム作用が一部古典的なMRを介することを示唆している。さらにヒト前腕動脈を用いたアルドステロンの急性効果では内皮依存性の血管拡張反応の報告や、in vitroでの大動脈リングや腎輸入細動脈を用いた実験ではNOを介する拡張反応及び一部抗アルドステロン薬で抑制されるといった報告などアルドステロンの非ゲノム作用に関しては種差、用いる細胞や血管に応じて多方面の作用が報告されている。

心不全治療薬としての抗アルドステロン薬

竹田ら¹²⁾は原発性アルドステロン症において高血圧の程度に比して左室肥大の所見が著明で、心血管系の合併症が多いことを報告している。本態性高血圧症においても血漿アルドステロン濃度と心肥大の程度に相関が見られ、またスピロラクトン投与によりアンジオテンシンIIやノルアドレナリンに対する昇圧反応性が減弱することが報告されている。図5に報告された抗アルドステロン薬の重症心不全に対する大規模臨床研究の成績を示す。スピロラクトンが単独に或いはアンジオテンシンI変換酵素 (ACE) 阻害薬との併用で心不全の改善に有効である

ことが1990年代に報告されてきたが、1999年にPittら¹⁹⁾は、重症心不全患者に対する大規模臨床試験 (RALES) においてスピロラクトンがその治療に非常に有効であったと報告している。エプレレノンを用いた急性心筋梗塞に伴う重症心不全に対する大規模臨床試験 (EPHESUS) においてもエプレレノンの有効性が証明され¹⁴⁾、これらの成績はアルドステロンが心不全に重要な役割をはたしていることを示唆している。

i) アルドステロンの心肥大，線維化の機序

ラットに高食塩負荷及びアルドステロンを長期投与することにより、血圧の上昇や心肥大、心筋線維化が起こるが、降圧効果が認められない少量のスピロラクトンを投与することにより線維化が阻止できることから血行動態と独立したアルドステロンの作用であることが考えられる。アルドステロンの心線維化はI型及びIII型コラーゲンが重要であり、RALES試験のサブ解析では心臓コラーゲンの代謝回転マーカーである血清PIIINPが低い症例は死亡リスクが低いことが報告されている¹⁵⁾。アルドステロン投与による心肥大，線維化にARB及びカルシニューリン阻害薬が有効であったことから¹⁶⁾、アルドステロンの心肥大，線維化の機序にAT1Rを介する作用とカルシニューリンからNF-AT3を介した一連の心筋肥大への反応を促進することも考えられる。Rochaら¹⁷⁾は心筋を栄養する微小血管における炎症性変化がアルドステロンの心線維化に重要であると報告しているが、これら一連の変化はエプレレノン投与により改善することから微小血管での炎症性変化はアルドステロンの特異的作用であることがわかる。さらにアルドステロンによる線維性コラーゲンの発現促進やTGF- β に対する刺激作用により血管及び周辺に線維化が進行し、血管リモデリングが進行することが考えられる。

ii) 不整脈

RALESでスピロラクトン投与により突然死が有意に減少しており、このことはアルドステロンに起因する不整脈が抑制された結果と考えられる。アルドステロンは、アンジオテンシンIIとは独立してマグネシウム喪失や交感神経活性と関連して心室性不整脈を引き起こすことが知られている。また慢性心不全患者にスピロラクトン投与することにより心室性不整脈の減少に伴い、モーニングサージが抑制され、心筋コラーゲン代謝が低下したことよりアルドステロンの不整脈作用にはMg, K喪失以外に心筋におけるコラーゲンが関係していると報告されている。前述したEPHESUSにおいてもエプレレノンの抗不整脈作用が報告されている。

降圧薬としての抗アルドステロン薬

エプレレノンは降圧薬として有用である可能性が高いが現在大規模臨床研究の成績はない。今まで報告されたものは以下のごとくである。i) 軽症から中等度の本態性高血圧症患者417例に8週間エプレレノンを1日50 mg, 100 mg, 400 mg投与すると収縮期血圧で-4.4 mmHgから-15.0 mmHg, 拡張期血圧で-4.4 mmHgから-8.9 mmHgと用量依存的に降圧し、1日血圧測定の結果も同様であった。心拍数には変化がなかった。また1日2回に服用した方が降圧効果は大きかった。スピロラクトンで見られるような女性性乳房の頻度はプラセボ群と差はなく、血清カリウム値も5.5 mEq/Lを超える症例はいなかった。エプレレノン投与により血漿レニン濃度及びaldoは用量依存的に増加し、その程度はスピロラクトンと同程度であった¹⁸⁾。

ii) ACE阻害薬またはARB服用高血圧患者にエプレレノンを追加投与した成績では、収縮期血圧はエプレレノン投与によりACE阻害薬服用群及びARB服用群共に降圧効果が得られたが、拡張期血圧はARBブロッカー服用群にのみエプレレノンの降圧効果が観察された。ロサルタンとの比較研究では、低レニン性高血圧及びアフリカ系アメリカ人の高血圧患者においてエプレレノン投与群で降圧効果が大きかった¹⁹⁾。iii) Whiteら²⁰⁾は収縮期高血圧を呈する高血圧患者を対象としてアムロジピンとエプレレノンとの比較対照試験を行い、降圧効果は2群で差を認めなかったが、尿中アルブミン排泄の低下率はアムロジピン-10.4%に比べエプレレノン-52.3%とその腎保護作用は著明であったと報告している。iv) エプレレノンの心肥大に対する効果は4E研究 (エプレレノン, エナラプリル, エプレレノンとエナラプリルの併用) として報告された²¹⁾。202例の左室肥大を有する高血圧患者にエプレレノン200mg/日またはエナラプリル40mg/日またはエプレレノン200mg/日+エナラプリル10mg/日を9ヶ月間投与した。エプレレノン投与群で収縮期血圧23.8mmHg低下し、エナラプリル投与群は24.7 mmHg, 併用群では28.7 mmHg低下した。MRIによる左室重量の評価ではエプレレノン投与群-14.5g, エナラプリル投与群-19.7g, 併用群-27.2gと併用群ではその降圧効果に比して左室重量改善効果が大きかった。また尿中アルブミン排泄量も検討しているが、尿中アルブミン/クレアチニン比はエナラプリル投与群よりエプレレノン投与群の方が減少率は大きかった。

おわりに

新しい抗アルドステロン薬であるエプレレノンは従来の降圧薬であるACE阻害薬やARB, Ca拮抗薬と同等の降圧効果を有し、大規模臨床研究から重症心不全に対する有用性が確立されさらに高血圧症に伴う心肥大や腎機能障害の予防に有効であることが報告されている。エプレレノンは降圧作用以外に血管内皮機能の改善、抗酸化ストレス作用、抗凝固、線溶系抑制作用を有することが基礎的検討から明らかにされ、幅広い臓器保護を有する降圧薬として臨床的に期待されるが、副作用である高カリウム血症には十分注意が必要である。

文 献

- 1) Takeda Y. Pleiotropic actions of aldosterone and the effects of eplerenone, a selective mineralocorticoid receptor antagonist. *Hypertension Res.* 27: 781-789, 2004.
- 2) Brown NJ : Eplerenone, cardiovascular protection *Circulation* 107: 2512-2518, 2003.
- 3) Funder JW, Pearce PT, Smith R et al. Vascular type I aldosterone binding sites are physiological mineralocorticoid receptors. *Endocrinology* 125: 2224-6, 1989.
- 4) Kornel L, Rafelson ME, Hayashi T, et al. Arterial receptors for adrenal steroids and transport of electrolytes in vascular smooth muscle. *Clin Physiol Biochem* 6: 188-200, 1988.
- 5) Takeda Y, Miyamori I, Yoneda T et al: Regulation of aldosterone synthase in human vascular endothelial cells by angiotensin II and adrenocorticotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 2797-2800, 1996.
- 6) Takeda Y, Miyamori I, Yoneda T et al : Production of aldosterone in isolated rat blood vessels. *Hypertension* 25: 170-

173, 1995.

- 7) Takeda Y, Yoneda T, Demura M, Miyamori I, Mabuchi H: Cardiac aldosterone production in genetically hypertensive rats. *Hypertension* 36: 495-500, 2000.
- 8) Yoneda T, Takeda Y, Usukura M et al. Aldosterone breakthrough during angiotensin II receptor blockade in hypertensive patients with diabetes mellitus *Am J Hypertens* 2007 in press
- 9) Epstein M. Aldosterone blockade: an emerging strategy for abrogating progressive renal disease. *Am J Med* 119: 912-9, 2006.
- 10) Wehling M, Neylon CB, Fullerton M et al. Nongenomic effects of aldosterone on intracellular Ca²⁺ in vascular smooth muscle cells. *Circ. Res.* 76:973-979, 1995.
- 11) Alzamora R, Michea L, Marusic ET: Role of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase in nongenomic aldosterone effects in human arteries. *Hypertension* 35:1099-1104, 2000.
- 12) Takeda R, Matsubara T, Miyamori I et al. Vascular complications in patients with aldosterone-producing adenoma in Japan: comparative study with essential hypertension. The Research Committee of Disorders of Adrenal Hormones in Japan. *J Endocrinol Invest* 18: 370-3, 1995.
- 13) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 341: 709-17, 1999.
- 14) Pitt B, Remme WJ, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 348: 1309-21, 2003.
- 15) Zannad F, Alla F, Dousset B et al. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). *Rales Investigations. Circulation* 102: 2700-6, 2000.
- 16) Takeda Y, Yoneda T, Demura M et al. Calcineurin inhibition attenuates mineralocorticoid-induced cardiac hypertrophy. *Circulation* 105: 677-679, 2002.
- 17) Rocha R, Martin-Berger CL, Yang P, Scherrer R, Delyani J, McMahon E : Selective aldosterone blockade prevents angiotensin II/salt-induced vascular inflammation in the rat heart. *Endocrinology* 143: 4822-4836, 2002.
- 18) Weinberger MH, Roniker B, Krause SL, Weiss RJ. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens* 15: 709-16, 2002.
- 19) Flack JM, Oparil S, Pratt H, et al. Efficacy and tolerability of eplerenone and losartan in hypertensive black and white patients. *J Am Coll Cardiol* 41: 1148-55, 2003.
- 20) White WB, Duprez D, Hillaire R, et al. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension* 41: 1021-6, 2003.
- 21) Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, et al. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy-The 4E-left ventricular hypertrophy study-. *Circulation* 108: 1838, 2003.
- 22) 武田仁勇 アルドステロン受容体拮抗薬と臓器保護作用 *血圧* 13: 757-761, 2006