

7 アルドステロン拮抗薬、 カリウム保持性利尿薬

福田誠一¹⁾ 佐藤敦久²⁾

1) 国際医療福祉大学附属三田病院 内科

2) 国際医療福祉大学附属三田病院 内科 教授

Point **1** アルドステロン拮抗薬とカリウム保持性利尿薬の種類とその作用機序を理解する。

Point **2** アルドステロン拮抗薬には利尿、降圧作用だけでなく、臓器保護効果も期待できることを理解する。

Point **3** アルドステロン拮抗薬の積極的適応と使用法を理解する。

Point **4** アルドステロン拮抗薬の副作用と禁忌を理解する。

はじめに

レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (RAAS) は高血圧の発症・進展に強く関与していることはよく知られている。アルドステロンは腎臓において、水・電解質バランスの調節に重要なホルモンではあるが、RAASの最下流に存在する単なる電解質ホルモンと考えられてきた。しかし、アルドステロンの位置づけが1990年代から大きく変わってきた。基礎研究からは**アルドステロンと食塩によって心線維化**が起きることが報告され、臨床研究からは**抗アルドステロン薬の重症心不全患者の予後に対する効果を示した画期的な大規模試験が発表された**。アルドステロンは単なる電解質ホルモンではなく、**血圧を介さない心臓、腎臓をはじめとした直接的臓器障害作用を持つ心血管系疾患のリスクホルモンである**ことが注目されるようになってきた。したがってアルドステロン研究は現在、高血圧分野でも、臓器障害に関する分野でも、基礎および臨床の両面からさらに活発に行われている。本稿ではとくに降圧薬としてのアルドステロン拮抗薬、カリウム保持性利尿薬について概説する。

1. 症例でみるアルドステロン拮抗薬による高血圧治療

症例 45歳の女性

【主訴】 とくになし (健康診断で蛋白尿を指摘された)

【家族歴・既往歴】 とくになし

【現病歴】 数年前から近医で高血圧の加療を受けていたが、採血・検尿などは定期的には受けていなかった。降圧薬はアムロジピン (ノルバスク[®]) 5 mg/日朝1回だが、血圧コントロールも良好ではなかった。今回の健康診断で高血圧と蛋白尿を指摘され、精査加療目的で受診した。

【身体所見】 身長 162 cm, 体重 75 kg (標準体重 58 kg), BMI 28.6, 腹囲 92 cm, 血圧 160/90 mmHg, 脈拍 72 回/分・整, 貧血なし, 黄疸なし, 甲状腺腫なし, 胸部:心音, 肺野異常なし, 腹部所見:異常なし, 下腿浮腫なし。

【血液、生化学所見】 総蛋白 6.1 g/dl, アルブミン 3.4 g/dl, 中性脂肪 390 mg/dl (食後), HDL-Cho 31 mg/dl,

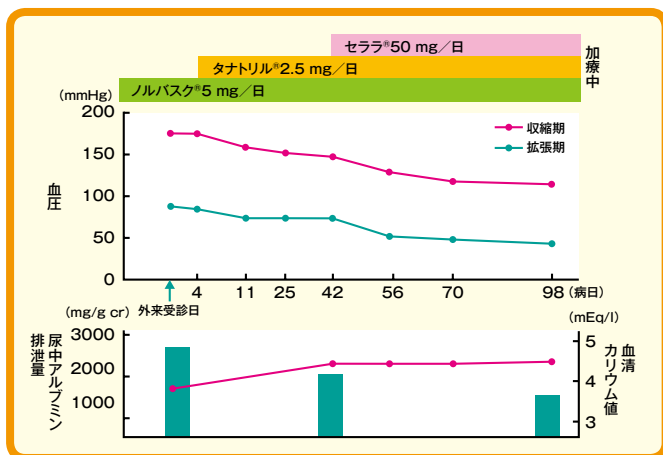


図1 症例：経過表

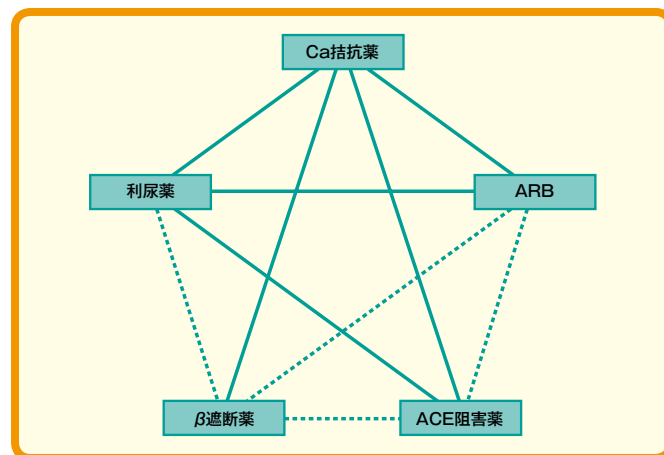


図2 降圧薬2剤の併用¹⁾

推奨される併用を実線で示す。

血糖 121 mg/dl (随時), HbA_{1c} 4.9 %, その他異常所見なし。PRA 0.8 ng/ml/時, PAC 123 pg/ml, ARR (PAC/PRA) 154, アドレナリン 40 pg/ml (<100), ノルアドレナリン 511 pg/ml (100 ~ 450), ドーパミン 31 pg/ml (<20), 尿蛋白3+, 潜血1+, 尿中アルブミン排泄量 2810 mg/g・Cr, 腹部エコー所見；腎臓異常なし。

【臨床経過】メタボリックシンドロームを併発し、蛋白尿もかなりの程度認めている高血圧患者である。二次性高血圧は理学的所見と検査成績から否定的であった。蛋白尿は定性で3+であり、原発性糸球体疾患も考えられたため、腎生検を勧めたが承諾は得られなかった。問診のなかで、最近ストレスが多く、間食の増加やアルコール摂取などにより体重が明らかに増えていること、味付けは濃く塩辛いものが好きであることがわかった。そこで患者にはメタボリックシンドロームについて説明し、徹底した生活習慣の修正を指導した。同時に内科的治療として、ACE阻害薬イミダプリル（タナトリル[®]）2.5 mg/日朝1回を追加した。血圧は図1に示すように徐々に下がってきたが、まだ十分ではなかった。そこでエプレレノン（セララ[®]）50 mg/日朝1回を追加した。その後、血圧はきわめてコントロール良好となり、外来血圧 120 ~ 130/75 ~ 80 mmHg で安定した。また尿中アルブミン排泄量も減少した（図1）。血圧が安定し、尿蛋白も減少したことが患者に安心感を与え、生活習慣修正にも積極性がみられ、体重は3ヵ月後には71 kg 前後まで下がった。

リックシンドロームへ直接的に関与することが基礎研究から示されている。筆者らの臨床成績からも、メタボリックシンドローム合併高血圧患者ではアルドステロン拮抗薬が奏効する症例が多い。本症例では塩分摂取量が多いことが高血圧の原因と考えられるが、アルドステロン拮抗薬は他のRA系抑制薬と異なり降圧効果が鈍らない。また直接的な（血圧を介さない）抗蛋白尿効果が、RA系抑制薬との併用で示されている。その意味で、本症例はまさにアルドステロン拮抗薬の適応であったと考えられる。ただし開始時は中等度以上の腎機能障害がないことを確認すること、そして治療中は高カリウム血症に注意することが必要である。

2. 高血圧治療におけるアルドステロン拮抗薬、カリウム保持性利尿薬の位置づけ

高血圧治療では最近さらに厳格な降圧が必要であることが明らかとなってきた。しかし、J-GAP 調査などから降圧不十分な症例が多いことが報告されている。この原因のひとつとしては、日本では利尿薬がほとんど使われていないことが考えられる。日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン2009年度版（JSH2009）¹⁾では利尿薬の使用頻度の低さ（10%未満）が強調されており、その頻度を増やすべきと考えられる。カルシウム拮抗薬、ACE阻害薬、ARB、利尿薬、β遮断薬の5種類の主要降圧薬のなかで利尿薬は、β遮断薬を除いた他の3薬すべてとの併用が推奨されている（図2）。

アルドステロン拮抗薬は「カリウム保持性利尿薬」として利尿薬のひとつに位置づけられている。また、カリウム保持

近年、脂肪組織にアルドステロンが影響を及ぼし、メタボ