ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬の新たな治療コンセプト —治療抵抗性高血圧および慢性腎臓病を中心に—

吉川 公平

要約：スピロノラクトンで代表されるミネラルコルチコイド受容体 (MR) 拮抗薬は、古典的な薬物であり、発見当初は「単なるカリウム保持性の降圧利尿薬」との位置づけであった。しかしながら、過去 20 年のあいだに臨床および非臨床試験において様々なエビデンスが蓄積し、現在では慢性心不全、原発性アルドステロン症、本態性高血圧に加え、標準治療薬の併用でもコントロール不良の治療抵抗性高血圧や慢性腎臓病に追加投与を考慮すべき薬剤になりつつある。MR 拮抗薬が見直されている背景には、ライフスタイル変化 (高食塩・高脂肪食摂取、運動不足、過剰ストレスなど) に伴う生活習慣病増加に関連する組織 MR の活性化がある。さらに、アンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬の長期投与でアルドステロンが上昇してしまう、いわゆるアルドステロンブレイクスルー現象の関与が示唆される。現在、既存 MR 拮抗薬 (スピロノラクトン、エプレレノン) の改良を目指して、複数の非ステロイド型 MR 拮抗薬 (LY-2623091, BAY94-8862, PF-3882845, XL-550, MT-3995) の臨床試験が進んでいる。近い将来、これらの化合物は「組織保護作用の強い生活習慣病治療薬」に位置づけられる可能性がある。

はじめに

スピロノラクトンで代表されるミネラルコルチコイド受容体 (MR) 拮抗薬は、1950 年代に発見された古典的な薬物である。発見当初は「単なるカリウム保持性の降圧利尿薬」との認識であったが、1991 年に発表された重症心不全患者を対象とした RALES 試験において、標準治療へのスピロノラクトン追加投与が死亡リスクを 30% も低下させ、大きなインパクトを与えた

(1)。その後、MR 拮抗薬を用いた多くの臨床試験が行なわれ、現在では循環器疾患の中でアンメットニーズとなっている治療抵抗性高血圧や慢性腎臓病 (CKD) に対しても追加投与を考慮すべき薬剤となってきている。また病態モデル動物においても、その有効性が次々と報告され、薬効発現の機序解析も進んでいる。本稿では MR 拮抗薬の有効性が報告されている疾患の中から、高血圧および CKD の主な臨床試験、非臨床試験成績を紹介し、その作用機序を考察する。また非ステロイド型 MR 拮抗薬の研究開発状況も紹介する。

1. 高血圧および CKD に対する MR 拮抗薬の有用性

表 1 に MR 拮抗薬が有効性を示す主な疾患 (左側) および病態モデル (右側) を記載する。本項では高血圧、CKD の主な臨床試験および食塩感受性高血圧モデルの Dahl 食塩感受性ラットにおける薬効プロファイルを紹介する。

1) 高血圧患者に対する有用性

MR 拮抗薬はアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI)、アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB)、カルシウムチャネルブロッカー (CCB) のように、降圧薬としての大規模臨床試験成績がなく、降圧薬としては 4 番目の選択薬となっている。しかし、2003 年に発表された 4E-LVH 試験における臓器保護を伴った降圧作用は、特筆すべきである。この試験では、左室肥大を有する高血圧患者 (202 例) にエプレレノン 200 mg, ACEI のエナラプリル 40 mg, および両剤併用群 (エプレレノン 200 mg + エナラプリル 10 mg) が投与され、降圧作用、左室肥大抑制作用、アルブミン尿低下作用が比較された。その結果、9 ヶ月間の反復投与により

キーワード：ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬、高血圧、慢性腎臓病、生活習慣病

田辺三菱製薬(株) 薬理第二研究所 (〒335-8505 埼玉県戸田市川岸 2-2-50)

E-mail: kikkawa.kohei@mg.mt-pharma.co.jp 原稿受領日：2012 年 4 月 3 日、依頼原稿

Title: Revisiting the therapeutic concept of a mineralocorticoid receptor antagonist — focusing on resistant hypertension and chronic renal failure. Author: Kohei Kikkawa

表1 MR拮抗薬が有効性を示す主な疾患および病態モデル

有効性が報告されている主な疾患	薬効を示す主な病態モデル動物
慢性心不全 RALES試験／スピロノラクトン（1991） EPHESUS試験／エプレレノン（2003） EMPHASIS-HF試験／エプレレノン（2011）	慢性心不全モデル Dahl食塩感受性ラット／食塩負荷 食塩感受性高血圧モデル Dahl食塩感受性ラット／食塩負荷
心房細動／心房粗動 EMPHASIS-HF試験のサブ解析（2011）	DOCAラット／食塩負荷 メタボリックシンドロームモデル
高血圧 4E-LVH試験／エプレレノン（2003）	SHR/NDmcr-cpラット／食塩負荷
治療抵抗性高血圧 ASCOT-BPLA試験／スピロノラクトン（2007）	糖尿病性腎症モデル ストレプトゾトシン（STZ）誘発腎障害
慢性腎臓病 糖尿病性腎症／エプレレノン by Epstein（2006） 非糖尿病性腎症／スピロノラクトン by Bianchi（2006）	糖尿病モデル（インスリン抵抗性） db/db mice, ob/ob mice

エプレレノン群およびエナラプリル群で認められた薬効は、いずれの評価項目も両剤の併用群で増強した(2)。

また、治療抵抗性高血圧に関しては、2007年に発表されたASCOT-BPLA試験が特筆すべき結果である(3)。この試験では3剤の降圧薬でも血圧管理が不良な高血圧患者(1411人)を対象に4番目の薬剤として少量のスピロノラクトンを追加投与した(平均約25 mg/day, 1.3年間)。その結果、スピロノラクトン追加投与群は収縮期血圧および拡張期血圧が、それぞれ21.9 mmHg, 9.5 mmHg低下した。本試験結果に基づき、治療抵抗性高血圧患者へのMR拮抗薬追加投与が推奨されている(4)。治療抵抗性高血圧の患者背景は、加齢に加え、過剰な食塩・脂肪摂取、運動不足、繊維性食の摂取不足などのライフスタイル因子が深く関与している。また合併疾患として糖尿病、CKD、左心室肥大などの比率が高いことも分かっている(4)。

2) CKD患者に対する有用性

CKD患者は高血圧の合併率が高く、また逆に高血圧はCKDの増悪因子となっている。現在、CKD患者に対する降圧剤は、腎保護作用が確認されているACEI/ARBが積極的に投与されている。近年、試験規模が小さいものの、ACEI/ARBが処方されているCKD患者に少量のMR拮抗薬を上乗せ投与すると、顕在化したアルブミン尿が著しく低下することが複数報告され、MR拮抗薬の腎保護薬としての可能性が注目されている(5, 6)。比較的試験規模の大きな臨床試験としてEpsteinらの報告がある(7)。この試験ではCCBおよびスタチンが基礎治療薬として投与された糖尿病性腎症患者286例(収縮期血圧140～146 mmHg)

を対象として、エナラプリル20 mgにエプレレノン50 mgまたは100 mgを12週間上乗せ投与した。その結果、各群間の降圧および血清カリウム値に有意な差がないにも関わらず、エプレレノン50 mg, 100 mgの上乗せ群で尿中アルブミン値がそれぞれ最大で41.0%, 48.4%低下した。

糖尿病を伴わないCKD患者におけるMR拮抗薬の有用性の臨床報告は数が少ないが、Bianchiらの報告(8)が興味深い。この試験ではACEI/ARBなどの標準治療を施している非糖尿病CKD患者165例を2群にスピロノラクトン25 mgを上乗せ投与し1年間比較検討した。その結果、スピロノラクトン上乗せ投与群は、対象群よりタンパク尿が54.2%も低下した。また、タンパク尿と血中アルドステロン濃度の間に正の相関も認められた。

3) 食塩感受性高血圧モデルにおける有効性

Dahl食塩感受性高血圧ラット(Dahl-SS)に対するMR拮抗薬の有効性は多くの報告があるので、本項では典型的な試験成績を紹介する。

Zhouら(9)は、4%NaCl負荷Dahl-SSにおける昇圧進展および心腎組織障害に対するエプレレノン混餌投与(100 mg/kg/day)の影響を検討した。その結果、食塩負荷による昇圧進展はエプレレノン投与群で有意に抑制された(8週間目の収縮期血圧、薬物未処置群: 204 ± 3 mmHg, エプレレノン投与群: 179 ± 3 mmHg, $P < 0.05$, $n = 8$)。また、エプレレノン投与は尿中アルブミン排泄量、尿中腎障害バイオマーカー(尿細管上皮細胞傷害マーカー: リポカリン-1, オステオポンチン, 近位尿細管障害マーカー: KIM-1, 集合管障害マーカー: RPA-1)を有意に低下させた。さ

らに試験終了時に血中アルドステロン濃度および腎臓の組織所見を調べると、各群の間で血中アルドステロン濃度に差がないにもかかわらず、エプレレノン投与群は食塩負荷で増悪した尿細管、間質、血管、糸球体障害を軽減した。

本モデルにおけるNagaseら(10)は、エプレレノンと同等な降圧作用を示す血管拡張薬のヒドララジンと比較することにより、エプレレノンによるタンパク尿排泄抑制は降圧とは独立した機序に基づくことを報告している。また腎組織の遺伝子発現は、食塩食で上昇したNADPH酸化酵素(oxidase)サブユニット構成タンパクのp22phoxおよびgp91phox、線維化マーカーのTGF β -1、炎症性マーカーのMCP-1のmRNAが、エプレレノン混餌投与(100 mg/kg/day)で強く抑制されることを観察した。以上より、Dahl-SSに高食塩を負荷すると昇圧進展と共に腎障害が生じ、活性酸素(ROS)産生、線維化、炎症性変化が亢進するが、MR拮抗薬は食塩負荷による組織MR活性化の抑制を介し、腎保護作用を発揮することが示唆された。

2. 治療抵抗性高血圧、CKDに対するMR拮抗薬の薬効発現機序

図1に臨床、非臨床情報に基づいたMR拮抗薬の薬効発現機序の仮説を示す。

1) 組織MR活性化の抑制

MR拮抗薬が著効を示す治療抵抗性高血圧患者では、高食塩・高脂肪食などのライフスタイル因子が関与し、

糖尿病、肥満、CKDの合併が多い(4)。一方、動物実験では生活習慣病関連の疾患モデルで著効を示し、共通して組織のROS産生、炎症性変化、線維化、MR活性化の抑制が認められる。血中アルドステロン濃度はモデル間で差異があることから、MR拮抗薬の薬効発現には、アルドステロン依存性および非依存のMR活性化の抑制が関与する。最近のMR研究の進展より、アルドステロン依存性のMR活性化は肥満高血圧や睡眠時無呼吸症候群など、また非依存性のMR活性化はCKDや糖尿病で生じていることが推測されている(11)。

どの組織でMRが活性化されるかも、作用機序を考える上で重要である。腎臓では尿細管上皮細胞、糸球体(ポドサイト、メサングウム細胞、マクラデンサ)、間質細胞などにもMRが発現していることから、MR拮抗薬の腎保護作用は、循環動態と組織直接的な機序の両者が関与すると考えられる(12,13)。またMRは、脂肪細胞(14)やマクロファージ(15)に分布しており、インスリン抵抗性や臓器障害に関与することが示唆されている。また、CKDを含めた生活習慣病では細胞外液量増大によりレニン分泌が抑制され、低レニン(RAS抑制)となっている。このような状態でもRAS非依存性にMRが活性化されていることが、MR拮抗薬の薬効発現に重要であると考えられる。

2) アルドステロンブレークスルーの抑制

高血圧およびCKDの標準治療としてACEI/ARBが頻用されているが、長期投与ではアルドステロン産生

図1 MR拮抗薬の薬効発現機序（仮説）

が亢進する現象，いわゆるアルドステロンブレイクスルー現象が臨床で報告されている(16)．このような患者では組織 MR が活性化され，ACEI/ARB の降圧効果および臓器保護作用が十分発揮されていない可能性がある．治療抵抗性高血圧患者や CKD 患者において，ACEI/ARB への MR 拮抗薬追加投与が明確な降圧作用やアルブミン尿低下作用を示す場合は，アルドステロンブレイクスルー現象の関与が示唆される．

以上のように，近年 MR 拮抗薬が注目されている背景には，ライフスタイル変化に伴う生活習慣病増加に関連する組織 MR の活性化，また ACEI/ARB の長期投与で生じるアルドステロンブレイクスルー現象の顕在化の関与が示唆される．

3. 非ステロイド型 MR 拮抗薬の研究開発

近年のアルドステロン拮抗薬の有用性の見直しにより，既存 MR 拮抗薬（スピロノラクトン，エプレレノン）の改良を目指して，選択的かつ非ステロイド骨格を有する MR 拮抗薬の研究開発が活発化している．

スピロノラクトンは MR 以外にグルココルチコイド受容体およびプロゲステロン受容体にも比較的高い親和性を有し，一部の服用患者では女性化乳房や月経不順などが発現する．エプレレノンは MR 選択性が改善されているが，半減期（約 4 時間）が比較的短く，米国では高血圧治療薬としては 1 日 2 回の処方承認されており，服薬アドヒアランスに課題がある．また降圧効果もスピロノラクトンよりやや劣る．表 2 に示す

ように，現在，複数の非ステロイド型 MR 拮抗薬が研究開発段階である．

Meyers ら(17) は，食塩負荷 Dahl-SS への PF-3882845 の反復経口投与（40 mg/kg/day）が，エプレレノン（100 mg/kg/day）より強力な尿中アルブミン排泄抑制作用および昇圧進展抑制作用を示すと報告した．また Schupp ら(18) は，DOCA-salt 高血圧ラットに BR-4628 を反復経口投与するとタンパク尿排泄量が抑制され，BR-4628 処置で活性酸素産生亢進に基づく腎障害や DNA 損傷が抑制されることを観察した．興味深いことに，若齢高血圧や妊娠高血圧に関連する変異 MR（MR_{L810S}）を用いた転写活性試験において，スピロノラクトンやエプレレノンは，アルドステロン非存在下において転写活性を亢進するのに対して，BR-4628 は転写活性亢進を示さない．この差異は変異 MR に対する両化合物の乖離速度の違いに基づくことを提唱している(19)．以上のように，非ステロイド型 MR 拮抗薬は病態モデルや分子レベルにおいて，既存 MR 拮抗薬とは異なる作用プロファイルを示す．

おわりに

MR 拮抗薬は当初，循環器疾患治療薬としての存在意義は，あまり注目されなかった．その理由は，本態性高血圧モデルとして繁用されている自然発症高血圧ラット（SHR）において，ARB や CCB のような明確な降圧効果を示さないことが一因と考えられる．しかしながら今回報告したように，近年の非臨床・臨床試

表 2 MR 拮抗薬の研究開発状況

Structure	Chemical name	Company	Clinical phase
Steroid	Spironolactone	Pfizer	Launched
	Eplerenone	Pfizer	Launched
Nonsteroid	LY-2623091	Lilly	Phase 2
	BAY94-8862	Bayer	Phase 2
	PF-3882845	Pfizer	Phase 1
	XL-550	Daiichi-Sankyo	Phase 1
	MT-3995	Mitsubishi-Tanabe	Phase 1
	BR-4628	Bayer	Preclinical
	SM-368229	Dainippon-Sumitomo	Preclinical

PF-3882845

BR-4628

験のデータ蓄積により，MR拮抗薬の循環器疾患治療薬としての位置付けが大きく変わろうとしている．今後の研究開発の進展によって，非ステロイド型MR拮抗薬が既存薬では治療できない疾患に対して存在価値の高い新薬になることを期待している．

文 献

- 1) Pitt B, et al. N Engl J Med. 1999;341:709-717.
- 2) Pitt B, et al. Circulation. 2003;108:1831-1838.
- 3) Chapman N, et al. Hypertension. 2007;49:839-845.
- 4) Calhoun DA, et al. Circulation. 2008;117:e510-e526.
- 5) Navaneethan SD, et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4:542-551.
- 6) Shavit L, et al. Kidney Int. In press.
- 7) Epstein M, et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2006;1:940-951.
- 8) Bianchi S, et al. Kidney Int. 2006;70:2116-2123.
- 9) Zhou X, et al. Clin Exp Hypertens. 2011;33:538-547.
- 10) Nagase M, et al. Hypertension. 2006;47:1084-1093.
- 11) Shibata H, et al. Am J Hypertens. In press.
- 12) Bertocchio JP, et al. Kidney Int. 2011;79:1051-1060.
- 13) Fu Y, et al. Hypertension. 2012;59:599-606.
- 14) Marzolla V, et al. Mol Cell Endocrinol. 2012;350:281-288.
- 15) Lother A, et al. Hypertension. 2011;57:746-754.
- 16) Bombach AS, et al. Nat Clin Pract Nephrol. 2007;3:486-492.
- 17) Meyers MJ, et al. J Med Chem. 2010;53:5979-6002.
- 18) Schupp N, et al. FASEB J. 2011;25:968-978.
- 19) Fagart J, et al. J Biol Chem. 2010;285:29932-29940.