

アルドステロンブレイクスルー現象

東京慈恵会医科大学循環器内科助教

名越智古

(聞き手 池脇克則)

アルドステロンブレイクスルー現象についてご教示ください。

<兵庫県開業医>

池脇 名越先生、アルドステロンというのは、血圧等に関連して、レニンと関連したのですが、まず基本的なところから教えてください。

名越 アルドステロンといいますのは、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン (RAS) 系というカスケードの最後のとりでというところに位置づけられています。

まず生物学的意義ということになりますと、アルドステロンというのは生物が海から陸上へと進出する進化の過程におきまして、海水と同じ組成の細胞外液を体内に保持して陸上での生存を可能にするために発達し獲得されてきたものと考えられております。

しかしながら、その過剰発現あるいは活性というのは、心臓や腎臓におきまして肥大や線維化、リモデリングの促進、あるいは酸化ストレス発生やア

ポトーシス誘導をもたらし、また血管におきましても平滑筋の収縮増速作用、線維化促進や内皮機能の低下、炎症反応の惹起作用をきたすわけです。つまり、進化の時間軸からすると、あまりに劇的に変化した現代の生活環境において、かつて生命の維持に不可欠であったアルドステロンは、その生理学的意義に反して、様々な心血管疾患の病態形成に寄与しているということが近年のアルドステロン研究の再燃により明らかになりつつあるといった現状があります。

池脇 RAS系という中でのアルドステロンが一番下流にある。RASについての先生の解説の確認ですが、海にいたものが陸に上がってくると、当然塩を保持しなければいけない。それによって生命を維持できたのだけれども、この現代社会の中においては悪い作用

のほうに傾いてしまったという理解でよろしいですか。

名越 はい、そのとおりだと思います。

池脇 ブレイクスルーというわけですから、血圧の薬をのんでいるときに起こる現象ということだろうと思うのですけれども、どういう薬の場合に起こるのですか。

名越 主にはACE (angiotensin converting enzyme) 阻害薬あるいはアンジオテンシンⅡレセプターのブロッカーであるARBというものを投与した際に起こるということで、最初に1981年に報告された現象といたしまして、このアルドステロンブレイクスルーというものがあるとされています。

池脇 日本の高血圧の治療に関しては、Ca拮抗薬が主流でしたけれども、このところ、RAS阻害薬、中でもACE阻害薬とARBといわれましてけれども、日本においてはARBがよく使われているように思うのですけれども。

名越 そうですね。臓器保護作用ということに関して申し上げますと、ACE阻害薬、ARBはいずれにいたしましてもpleiotropic effect、多面的な作用をもたらしまして、降圧効果のみならず、特に我々循環器内科医は血圧の低い患者さんでもこういった薬剤を第一選択で投与しなければいけないという現状がありますので、そういった意味で我々の認識としましては、降圧効果だ

けでなく、臓器保護作用、特に心臓の保護作用という面でこうしたACE阻害薬、ARBというのはいわば第一選択薬として日常の臨床で使っているのが現状です。

池脇 Ca拮抗薬にも降圧を超えた作用があるのかもしれませんが、何といたっても降圧を超えたpleiotropicな効果というものはRAS阻害薬に特有のものであるということが汎用されている理由だということで、具体的にこういう薬を投与し始めて、いつぐらいに起こるとか、そういったことに関してはどうなのでしょう。

名越 それがいわばアルドステロンのブレイクスルーと呼ばれることなのですが、だいたいACE阻害薬あるいはARBを投与して、その開始1カ月後ぐらいといわれておりますが、アンジオテンシンⅡを介したアルドステロンの合成あるいは分泌がブロックされることで血中アルドステロン濃度が一度低下するといわれています。しかしながら、半年後ぐらいに一度低下したアルドステロンの濃度が再上昇する現象が報告されておまして、これがアルドステロンブレイクスルーというふうに定義されたという経緯があります。

池脇 これはまれな現象なのでしょうか。それとも、よく起こる現象なのでしょうか。

名越 頻度に関しましては、はっきりとした報告はないのですが、非常に

幅広い範囲で、だいたい10~50%ぐらいという発症率。50%というのは大したものだと思いますが、だいたいそれぐらいという報告があるにはあります。

池脇 どうして起こるのかということをお聞きする前に、単純に考えると、RAS系の違う段階でブロックすれば、一番下流にあるアルドステロンは上がりようがないような気がするのですが、それでも、それがいったんは下がって、その後上がってくる。代償的になのでしょうか。

名越 はい、そのとおりです。

池脇 どうしてというところをぜひ知りたいのですけれども。

名越 メカニズムはいろいろいわれているのですが、まず基本的にはアンジオテンシンⅡレセプターを介さないもので起こってくるということがいわれていまして、一つにはRAS系の一番トップに来ますレニン依存性ですけれども、ACE非依存性のpathwayというのが考えられています。

つまり、レニンあるいは最近話題になっていますプロレニン、これを介しまして、MAP Kinaseというカスケードがあるのですが、それを介してアルドステロンが分泌されるというシグナル。それから、ACEにかわるアンジオテンシンⅡの合成酵素のキマーゼ、これを介するカスケード。それから、グルコースなどもこのレニン依存性、ACE非依存性のpathwayを活性化する

といわれております。

また一方で、ARBというのはAT1レセプターのブロッカーといわれていますが、このAT1レセプターのブロッカーをブロックいたしますと、先ほど先生がおっしゃられたように、血中のアンジオテンシンⅡが上昇するといわれています。そういたしますと、今度はAT2レセプターという別のサブタイプの受容体が活性化されて、同じ経路でアルドステロンが分泌される。それ以外には、カリウムあるいはエンドセリン、ACTHといった、様々な因子の関与が示唆されているわけですが、いずれも現時点では決定的ではありませんので、今後さらなる検討が必要ということがいわれています。

池脇 レニンからアンジオテンシンⅡ、そしてアルドステロンというところの流れ以外に、細かな代謝のpathwayがあつて、どこかをブロックすると、ほかのpathwayが活性化されて、最終的にアルドステロンが上がることもある。そういう理解でよろしいですか。

名越 はい、そのとおりです。

池脇 ただ、なかなか「これだ」というものがないというわけですね。

名越 はい。

池脇 今先生がおっしゃったことに関しては、ヒトのレベルでもある程度観察されているのでしょうか。

名越 重要なご質問ですが、残念な

がなかなか日常臨床の中でそれを発見するというのは難しいところがあります。実際に我々、常に血中のアルドステロン濃度を測ったりとか、そういうことではないので難しいのですが、この病態生理の意義、カスケードの意義というものの、どういうことかということをお考えますと、当然ながらACE阻害薬あるいはARBというのは心臓、血管、腎臓などの臓器の保護効果の減弱がこれを投与することによって起こってくるわけです。具体的には本来であればACE阻害薬、ARBによって抑制されるはずのアルドステロンカスケードが結果的にブレイクスルーによって再び持続、過剰に活性化されることによって、心肥大や蛋白尿、そういった様々なアルドステロン本来が持っている悪影響が出てくるというふうに考えられています。

池脇 抑えていると思っているアルドステロンがブレイクスルーで上がってしまって、それがおそらく血圧等ではなくて、組織に直接的に障害を及ぼす可能性があるということになると、何か対策をということになるのでしょうか。どのような対策になるのでしょうか。

名越 非常に重要なポイントだと思います。付け加えますと、それに加えて、さらに血中に上ってくるアルドステロンだけでなく、実は組織アルドステロンという概念も最近はいわれ

ています。血中のアルドステロン濃度に反映されない、組織局所でアルドステロンが合成されたり、あるいはその合成されたアルドステロンが直接的に臓器に作用するということがいわれているわけで、そうした様々なところから様々な形式で出てくるアルドステロンが、短期的にはいい作用をするかもしれませんが、持続的に過剰になると悪い作用をするということが問題になるわけです。

先ほど先生がおっしゃられました対策というか、そういったバックグラウンドをお考えますと、大規模臨床試験が循環器では非常に発達しておりまして、RALESとかEPHESUS、EMPHASIS、あるいは最新ではTOPCATという、すべて英文字なのですが、こういった様々な大規模臨床試験ですでに示されておりまして、心不全あるいはそれ以外の腎臓・血管疾患の治療薬として、アルドステロンの受容体であるミネラルコルチコイドレセプターの阻害薬の併用というものの有用性をアルドステロンブレイクスルーの現象というのはすごく強く裏付けすることになるわけです。

そうしたことにしても、いずれにしても心血管病におけるアルドステロンの病態生理学的意義ということをお考え際には、食塩環境というもののかかわりが非常に重要です。実験的にも食塩がなければアルドステロンの有害

性というものは示しがたい可能性が示唆されているわけです。したがって、いずれにしても塩分摂取制限の徹底が心血管治療の根幹であるということは忘れてはならないと、ぜひ強調したいと思います。

池脇 塩分に気をつけるということとともに、ブレイクスルーが起きているかどうかというのを臨床の先生方が判断することは難しいかもしれませ

んけれども、心不全がある、あるいは心肥大がある、蛋白尿があるといった場合には、現在お使いのRAS阻害薬にミネラルコルチコイド阻害薬を追加投与することは、少なくともエビデンスのレベルでは有益であるということによろしいですか。

名越 はい、そのとおりだと思います。

池脇 ありがとうございました。