

スピロラク톤の使用法と副作用

日本医科大学武蔵小杉病院循環器内科教授

佐藤直樹

(聞き手 池脇克則)

76歳男性の慢性心不全に対してスピロラクトン25mg 1錠を6年間投与していたところ、陰部萎縮、女性化乳房の副作用が出現してきました。これらの症状に対する対処法をご教示ください。

<愛知県開業医>

池脇 高齢者の心不全、しかも繰り返して入院する方が増えているように思うのですが、どうでしょう。

佐藤 心不全パンデミックという言葉があるぐらい、2025年問題に向けて、特に高齢者の心不全はますます増えてくると思います。急性心不全に限って言うと、過去20年以上、予後をよくする薬が出ていなくて、スピロラクトンを含む抗アルドステロン薬は、いまだに臨床研究が行われています。アルドステロンを何とかしっかり抑制して予後改善につなげていくという意味では、スピロラクトンは古い薬ですが、非常に貴重な薬剤ではないかと思えます。

池脇 高齢化に伴って心不全、慢性心不全の人が増えている。そういう高

齢者に対してどういう心不全治療をしていくかはとても重要な課題です。すべては解決されていないと思うのですが、基本的に心不全の治療というと、RAS系阻害薬と利尿薬が2つの柱かと思うのですが、そういう考え方でよいのでしょうか。

佐藤 まず心不全を考えるときに、左室駆出率が保たれているケースと保たれていないケースに分けられます。多くのエビデンスは左室駆出率が落ちているケースに対するものです。そのケースに対して、第一選択は早期からACE阻害薬の投与が推奨されており、それに忍容性がないときにアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬が代用として使われます。心臓に器質的な変化が出てくると、次にβ遮断薬が標準治療とし

て使われます。ニューヨーク心臓協会心機能分類 (NYHA) では、心不全症状が進行し、3度になると抗アルドステロン薬、代表的なものとしてスピロノラクトンが推奨されています。

一方、左室駆出率が温存されたケースには、残念ながら標準治療といわれるものがなく、多くの場合は高血圧を有するので、高血圧に対する治療、特に左室肥大を抑制する治療が行われます。その場合、RAS系の薬剤が中心になるのですが、予後改善は十分に示されておらず、これからの心不全治療の大きな課題です。

池脇 先生が言われた2つのタイプの心不全で、収縮力が保たれている。確かに、心不全で入院してきたけれども、心エコーで収縮力はまあまあある。それでも心不全である。いわゆる拡張障害という病態ですか。

佐藤 そうですね。広がる力が低下しているために左室の拡張終期圧が容易に上がってしまう。それが手前にある肺に負荷をかけ、肺水腫による息切れを引き起こします。

池脇 先生が最初に言われたRAS系阻害薬、そこにβブロッカー、そして重症の場合には抗アルドステロン薬ということですが、通常のサイアザイドやループ利尿薬は、心不全治療ではどのあたりで出てくるのでしょうか。

佐藤 基本的にはうっ血があるときです。むくみがあったり息切れがあっ

たりすると、ご存じのようにフロセミドを代表とするような利尿薬が使われますが、量が多くなって長期投与すると、神経体液性因子の視点からも悪影響を与えてしまうので、基本的には中止することを考えなければいけません。心不全による症状が出たときにはなくてはならない薬剤で、ガイドラインで、うっ血所見や症状に対しての利尿薬は推奨されています。

池脇 慢性心不全の急性増悪のときに使うけれども、落ち着いたらやめる薬、という理解でよいですか。

佐藤 はい。

池脇 重症心不全に対しては、スピロノラクトンということですが、それだけのエビデンスがあるのでしょうか。

佐藤 1999年にRandomized Aldactone Evaluation Study (RALES) 試験という、左室駆出率が低下している患者さんに対して、NYHAで3度以上の患者さんを対象とした治験で、プラセボとスピロノラクトンを比べたところ、スピロノラクトンが予後改善をすることが明らかになりました。古い薬であったわけですが、それ以来、スピロノラクトンの処方率が一気に高くなりました。局所的にも心臓の組織内でもアルドステロンが産生されているといわれていることもあり、この薬剤を用いたRALES試験をきっかけにこのように心不全におけるアルドステロンの役割が、再認識されたのです。アルドス

テロンを抑制することにより、心筋の線維化を予防することが大切なのです。

池脇 この薬は降圧薬としてはほとんど使われないと考えてよいですか。

佐藤 原発性アルドステロン症を代表として、アルドステロンがかなり悪さをしている病態で使用されます。ただ、アルドステロンはいわゆるミネラルコルチコイド受容体を介する作用と介さない作用があり、後者には血管収縮作用もあります。そのため降圧薬としては意外に効果が弱いということもあり、まだ十分解決されていない問題点もあるようです。

池脇 質問では、スピロラクソンを6年間、比較的長期に使っていたところ、陰部の萎縮、女性化乳房、これらは副作用として確かに聞く副作用だと思っただけですが、どうしてこういう副作用が出るのでしょうか。

佐藤 スピロラクソンは選択性があまりないということから、プロゲステロンとかアンドロジェンの受容体に対しても拮抗し、バランス的には女性ホルモンが多くなる方向に傾いてしまうので、こういう女性化乳房のような女性ホルモンに関係する副作用が出るといわれているのです。

池脇 こういふ副作用が出たときにどう対処するのかですが、単純に中止かと思うのですが、それでこういったものが消失するのかどうか。このあたりはどうなのでしょう。

佐藤 機序から考えれば、回復するはずですが、ただ、6年間投与してということだと器質的変化もあり、不可逆な部分があるかもしれません。自分の経験では、少しずつですが、回復してくるように思います。

池脇 ただ、やめてしまった場合に、心不全のコントロールが難しくなる場合はどういう対処をされるのでしょうか。

佐藤 我々は、幸いなことに、同じ仲間の抗アルドステロン薬としてエプレレノンという薬を持っています。この薬剤もEPHESUSという研究でやはり予後を改善することが検証されています。この薬剤は女性ホルモンをバランス的に増やす作用が極めて弱く、1/100とか1/1,000といわれています。心不全に対する治療を継続するという意味ではエプレレノンへの切り替えがベストな方法かと思えます。

池脇 アルドステロン受容体に対して非常に選択性が高いということで、従来のスピロラクソンと同等の臨床的な効果が証明されて、なおかつ副作用がないという意味では、スピロラクソンに取って代わりうる薬と考えてよいですか。

佐藤 作用機序から考えると、そういうことが言えると思います。ただ、少し厳密に言うと、スピロラクソンは非常にユニークな薬で、50mgを超えると、ナトリウム利尿作用も発揮され

るのです。幸い日本では100mgまで増やせるので、急性心不全で非常に治療に難渋するケースでは、短期的に50mg以上に増量し、カリウムに注意することは必要ですが、劇的に心不全を改善させることがあります。そういう意味ではすべての効果がエプレレノンとスピロラクトンが同等というわけではないのです。ただ、ご質問の患者さんのように慢性的な状況であるとすれば、切り替えて大きな相違はないかと思えます。

池脇 アルドステロンはそれだけでも組織の線維化を進める。ですから、単なる利尿作用を超えた、いわゆるACE阻害薬でよくいわれている多面的な効果というのがあるということなのでしょう。

佐藤 臓器保護薬という観点からこ

の薬剤は考えたほうがいいのかもしいですね。

池脇 こういったクラスの薬に関しては、何か新しいトピック、進展というのはあるのでしょうか。

佐藤 非ステロイド性のいわゆるミネラルコルチコイド受容体拮抗薬というものが幾つかの会社で開発されて、治験が進んでいるものがあります。副作用がより少なく、同じような効果が期待できる抗アルドステロン薬を、将来的に我々は手にすることができるかもしれません。

池脇 特に高齢者での慢性心不全の管理は今後とも重要な問題ですし、そういった薬が増えるというのは喜ばしいことです。

佐藤 そうですね。

池脇 ありがとうございます。