

治療抵抗性高血圧とMR拮抗薬

大分大学内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座教授

柴田 洋 孝

（聞き手 大西 真）

大西 柴田先生、治療抵抗性高血圧とMR拮抗薬というテーマで教えていただきたいと思います。

まずはじめに、MR拮抗薬とはどういったものなのでしょうか。

柴田 以前の高血圧の治療ガイドライン2014ではアルドステロン拮抗薬という名称で呼ばれていた薬ですが、2020年に改訂されたJSH2019（高血圧治療ガイドライン2019）では「ミネラルコルチコイド受容体（MR）拮抗薬」という分類に名称変更されました。これはアルドステロンに拮抗する薬剤ということですが、実はアルドステロンが必ずしも高い値でなくても、場合によってはコルチゾールがMRに結合しているときもMRをブロックすることから今回、「MR拮抗薬」に変更されました。

一方、今でもカリウム保持性利尿薬という名称も使われていますが、尿量が増加するような利尿作用はほとんどヒトではみられないということで、今回、ガイドラインの委員会としては

MR拮抗薬という名称を使うことになりました。

大西 より適切な名称になったのですね。

柴田 そうですね。

大西 MR拮抗薬の適応について具体的に教えていただけますか。

柴田 現在、日本で使えるMR拮抗薬は3種類あります。従来から使われているステロイド構造を持つスピロラクトン、エプレレノンという2種類の薬があり、この春からは非ステロイド型のエサキセレノンという薬が加わって、3種類になりました。

保険病名の適応としては、スピロラクトンはかなり古い薬ですが、高血圧症に加えて、心不全、浮腫、原発性アルドステロン症（PA）が適応になります。エプレレノンは高血圧症に大規模臨床試験などから収縮不全を中心とする慢性心不全が加わりました。2020年上市されたエサキセレノンは今のところ高血圧症だけですが、今後のエビデンス次第かと思います。

大西 降圧薬としてのMR拮抗薬の立ち位置について教えていただけますか。

柴田 ガイドラインでは、合併症がない高血圧であれば、第一選択薬には入っていない薬です。第一選択薬はARB、ACE阻害薬、Ca拮抗薬、サイアザイド系利尿薬で、血圧コントロールが不十分なときはこれを順次併用していきます。それでも降圧不十分な治療抵抗性高血圧に、4番目の薬剤としてMR拮抗薬が推奨されます。

それ以外としては、心不全（特に収縮不全）や原発性アルドステロン症に合併する高血圧では強く推奨されます。

大西 なかなか血圧が下がらないケースで難渋する場合もあるかと思いますが、そういったときの位置づけになるのですね。

柴田 そうだと思います。

大西 それでは、原発性アルドステロン症に対するこのMR拮抗薬について教えていただけますか。

柴田 最近では日常の臨床でもかなり高血圧の患者さんの原因検査が行われるようになってきました。原発性アルドステロン症も見つかる頻度が増えていますが、PAでも実際に手術になる患者さんは30～40%です。スクリーニング検査陽性で見つかる患者さんの多くは両側病変で、軽症の高血圧で血清カリウムが正常の方が多いです。また、手術を希望しない方、スクリーニ

ング以降の検査を希望しない場合は、「PAの疑い例」に相当し、今回のガイドラインでは第一選択でそのような患者さんにはMR拮抗薬を生涯続けることで合併症を減らそうということが書かれています。実際にはPA疑いも含めて広く使われる傾向が今後、出てくると思います。

大西 臨床の現場で原発性アルドステロン症を見つけるのは難しい場合もあるかと思いますが、こういった点に気をつけて見つけていますか。

柴田 ガイドラインにはいろいろ書いてあるのですが、個人的には、今までレニンとかアルドステロンの検査を一度も受けたことがない高血圧の方であれば、薬をのんでいる状態でも、ぜひ一度、午前中の時間帯に検査していただくと、意外に見つかる方がいるのではないかと考えています。

大西 画像検査も重要になってくるのですね。

柴田 そうですね。CTなどの検査も疑い例を合わせると、実際には少し見つかる率が上がるのではないかと思います。

大西 以前はよくサンプリングなどをしていましたが。

柴田 今はサンプリング検査は手術希望がある場合に、一側かどうかということですので、患者さんの手術希望があまり積極的でない場合はそこまで行わずに、MR拮抗薬の治療を先に始

めることも多く行われています。

大西 治療抵抗性高血圧に対するMR関連高血圧について詳しく教えてくださいいただけますか。

柴田 4剤使わないと血圧がコントロールできない方は、その背景因子としていろいろなことがあると思います。患者さんのアドヒアランス不良や不適切な生活習慣などがあげられます。実際の基礎疾患として、疫学的には肥満、糖尿病、慢性腎臓病、これは非常に多い3疾患かと思います。非常にありふれた、日常最もよく見る患者像だと思うのですが、こういう方々の中でMRが活性化されている方が多いのではないかと疫学的なことから推定され、私たちもMR関連高血圧と提唱しています。そういう方を見ると、実はアルドステロンが高い方はそれほどいなくて、正常ぐらいであったり、中にはやや低めだったりする方もいます。

そういう方に、定義上はどうしても血圧が下がらないときに4番目にMR拮抗薬ということなのですが、2番目とか3番目ぐらいの早い段階でMR拮抗薬を投与しても、意外と血圧コントロールがよくなる例があります。ガイドラインでは合併症がない場合、MR拮抗薬は4番目ですが、合併症がある程度ある方に関しては早めに投与してみて、効かなければまた順番どおり投与すればいいかと今のところ考えています。

大西 なかなか単剤では難しいケースが多いと思うのですが、4番目も必要になるケースはけっこうあるものなのでしょうか。

柴田 数としては確かにそれほど多くはないと思うのです。ですから、個人的には逆に早めに投与することで治療抵抗性高血圧にならずに、コントロールできる方が増えるのではないかと考えます。エビデンスはこれからだと思えます。

大西 生活習慣の是正もかなり重要になるのですね。

柴田 おっしゃるとおりです。特に塩分を多く取りますとMRが活性化されてしまうといわれているので、減塩を含めた生活習慣の是正は切っても切り離せない重要なところかと思えます。

大西 よく患者さんに血圧をつけていただいていると思うのですが、徐々に薬を増やしていくときの判断に迷うこともあります。実際どのように段階的に薬を増やしているのでしょうか。

柴田 一般に患者さんは薬を増やすのをあまり好まれない方もけっこういます。ですから、特にアルドステロンがかかわるMR関連高血圧は、夜間高血圧、早朝のサージみみたいなことも多いので、朝方が高い方に関しては、まず増やす前に、朝のんでいる薬を就寝前にのんでもらって、効果が変わらないかどうかを見る。少しよくなればそれで様子を見る場合もありますし、変

わらない場合は腎機能が許せばMR拮抗薬などを早い段階で投与することも可能と思ひ、時々試している患者さんもいます。

大西 具体的なMR拮抗薬の使い分けについて教えていただけますか。

柴田 MR拮抗薬は先ほど申し上げましたように、3種類使われています。スピロラク톤は作られたのが60年ぐらい前になり、添付文書上も、使えない場合というのをそれほど細かく書いていない薬剤です。カリウムなどに注意しながら投与すれば使えるのですが、問題としては男性ホルモンの働きを抑えたり、プロゲステロンの働きを強めたりするため、女性化乳房、月経不順といった性ホルモン関連の副作用が出ることもあり、比較的若い方に関しては長期間投与しにくいです。

一方でエプレレノン[®]は性ホルモン関連の副作用はほぼなくなっているので、すごく使いやすいのですが、実は腎機能に関してクレアチニンクリアランスが50以下とか、糖尿病で蛋白尿、アルブミンが出ると、添付文書上は禁忌とされています。

その意味で、2020年から使えるようになったエサキセレノン[®]はeGFR 30mL/分/1.73m²ぐらいまでは使えますし、蛋白尿やアルブミン尿陽性の糖尿病に対しても血清カリウムに注意すれば使えるので、だいぶ投与できる間口は広がってきました。血清カリウムのモニタ

リングが必要なことは従来と変わらないのですが、禁忌の範囲が少し入れ替わってきたので、患者さんの腎機能等に合わせて使い分けことが可能です。

大西 このあたりの細かい使い分けは血圧の専門家にお任せしたほうがよいでしょうか。

柴田 投与される前にカリウムを1回血液検査していただいて、カリウムが5mEq/Lを超えていると投与しにくいと思うのですが、実際にはある程度定期的にチェックしていただければ、必ずしも専門家でなくても併用することは可能かと思ひます。

大西 PAの話に戻ります。MR拮抗薬の継続は非常に効果があるということですが、一生続けていくような感じになるのでしょうか。

柴田 患者さんによっては、ある一時期、休薬したいと言われる場合もあるのですが、実際には血圧のコントロールだけではなくて、動脈硬化を防ぐという効果が一番強いです。特にPAの方は日本人では実は脳梗塞が非常に多かったのです。9%ぐらいの罹患率になりましたので、そういう意味では一生続けることで、脳梗塞を含めた血管障害の合併症を防げる可能性も高いのです。よほど副作用などで問題がなければ、少量でも併用して続けたほうが現状ではメリットがあると考えています。

大西 ありがとうございます。