

## 高血圧症治療剤 エプレレノン(セララ<sup>®</sup>錠)

廣 岡 良 隆\*

### はじめに

近年、アルドステロンがその受容体であるミネラルコルチコイド受容体(MR)を介して昇圧作用に加え、様々な臓器障害を誘発することが明らかとなり、心血管系疾患におけるアルドステロンブロックの重要性が注目されている。エプレレノン(セララ<sup>®</sup>)はアルドステロンとMRの結合を選択的に阻害して降圧効果を発揮する降圧薬であり、優れた降圧効果に加えて、既存の抗アルドステロン薬(スピロノラクトン)に伴う副作用も顕著に改善されている。日本では高血圧症を適応症として2007年から使用されており、日本人のエビデンスも蓄積されつつある。本稿では、主に臨床的効果についてエプレレノンの特徴を述べたい。

### エプレレノンの受容体選択性およびMR阻害活性に基づく臨床的特徴

ラットにおける評価では、MRに対する親和性に比較して、エプレレノンのグルココルチコイド受容体に対する親和性は1/20以下、アンドロゲンおよびプロゲステロンの各受容体に対する親和性は1/100以下であり、性ホルモン受容体に対する相対親和性を1とすると、エプレレノンのMR選択性はスピロノラクトンの6.5倍以上である<sup>1)</sup>。エプレレノンには、このMR選択性の高さに基づく優れた臨床的特徴が認められる。

#### A. 内分泌関連副作用の改善

スピロノラクトンはMR選択性が低いため、至適降圧用量の75~100mg/日では患者の15~30%に女性化乳房、乳房痛、勃起不全、月経不順などの内分泌関連副作用が発現し<sup>2~4)</sup>、使用が制限される。

一方、エプレレノンでは内分泌関連副作用が大幅に改善され、海外の大規模臨床試験EPHESUS<sup>5)</sup>における女性化乳房の発現率はプラセボ0.6%に対してエプレレノン0.5%と、プラセボと同程度であった。

#### B. 高カリウム血症の低減

アルドステロンは腎におけるナトリウム(Na)再吸収とカリウム(K)排泄を促進するため、アルドステロンブロックによってK排泄が抑制され、血清K値が上昇する場合がある。しかし、海外の高血圧患者におけるエプレレノンとスピロノラクトンの直接比較では、エプレレノン100mg/日(国内最大常用量)投与による血清K値の変動は0.08~0.15mEq/Lと、スピロノラクトン100mg/日投与時の0.3mEq/Lに比べ有意に低かった<sup>6)</sup>。この背景には、スピロノラクトンではMR阻害作用がエプレレノンの約40倍強く、代謝生成物もMRを阻害するのに対し、エプレレノンの代謝生成物はMRを阻害しないなどの相違があり、エプレレノンはこの点でもアルドステロンブロッカーとしてより安全性が高いと考えられる<sup>7)</sup>。なお、エプレレノンは高K血症の患者、投与開始時の血清K値が5.0mEq/Lより高い患者、微量アルブミン尿または蛋白尿を伴う糖尿病患者など、高K血症のリスクの高い患者では禁忌である。

#### C. 代謝面からみた有用性

代謝面での好影響についても興味深い成績がある。標準的治療を受けている国内の軽症心不全患者107例にエプレレノン50mg/日またはスピロノラクトン25mg/日を4ヵ月間追加投与したところ、両群で心負荷の指標である脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)値が有意に低下したが、スピロノラクトンではHbA1cおよびコルチゾールの上昇、アディポネクチンの低下が認められたのに対し、エ

\*九州大学病院循環器内科

プレレノンはいずれの糖代謝パラメータに影響しなかった<sup>8)</sup>。この研究では、HbA1c 上昇とコレステロールの関連が示唆されたことから、エプレレノンはグルココレチコイド受容体への親和性が低いためにコレステロールの増加を来さず、結果的にHbA1cに影響しなかったとの考察が述べられている。HbA1cは心不全患者における心血管死や総死亡などの予後不良因子であり<sup>9)</sup>、代謝面での相違は重要な可能性がある。

**エプレレノンの降圧効果**

エプレレノンは安定した降圧効果を示し、他の降圧薬で血圧コントロール不十分な患者においても追加投与で優れた降圧効果を発揮している。

**A. 日本人本態性高血圧患者における降圧効果**

日本人の軽度～中等度本態性高血圧症患者 193例を対象とした試験では、エプレレノン 50, 100, 200mg 1日1回8週間の経口投与により、収縮期血圧は50mg/日以上投与群で、拡張期血圧は100mg/日以上投与群でプラセボ投与群に比べて有意に低下した<sup>10)</sup>。

**B. 他剤降圧不十分例における追加的降圧効果**

日本ではカルシウム(Ca)拮抗薬およびアンジオ

テンシン II 受容体拮抗薬(ARB)が最も汎用されるが、これらの併用によっても約70%の患者が血圧コントロール不良の状態にある<sup>11)</sup>。エプレレノンはCa拮抗薬の単独投与、ARBまたはACE阻害薬の単独投与(図1)、利尿薬を含む3剤以上の降圧薬の併用投与で降圧不十分な国内または海外の患者において、50～100mg/日の追加投与で優れた降圧を示している<sup>12～14)</sup>。

**C. レニン活性に影響されない降圧効果**

日本人は食習慣上、食塩摂取量が多い傾向があり、Naの過剰摂取によって体液貯留による血圧上昇や血漿レニン活性の低下を来しやすい。日本人一般住人を対象とした調査では、男女ともにレニン活性が中央値(男性1.1ng/mL/時、女性0.7ng/mL/時)以下の例が50%以上を占め、レニン活性が低いほど高血圧患者の割合が増える傾向にあった<sup>15)</sup>。レニン活性が抑制された状態の高血圧患者ではレニン・アンジオテンシン(RA)系抑制薬の降圧効果が減弱する傾向にあるが、エプレレノンは単独(図2)または他剤との併用でレニン活性に影響されない優れた降圧効果を示しており<sup>13,14)</sup>、日本人高血圧患者に適した降圧薬といえる。

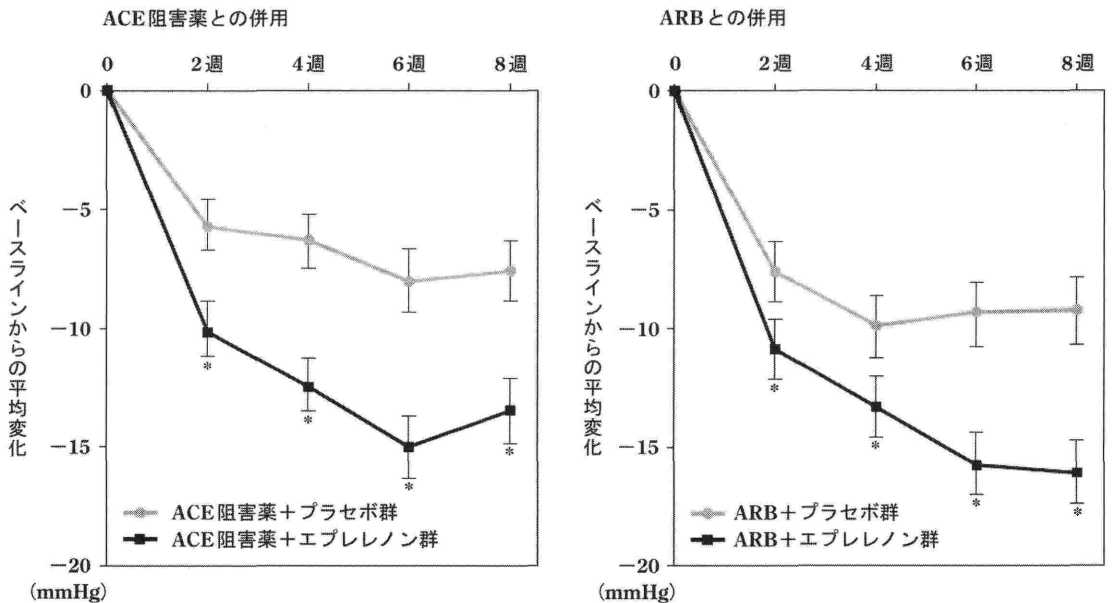


図1 レニン・アンジオテンシン系抑制薬へのエプレレノン(50～100mg/日)追加投与による収縮期血圧の変化 (Krum H, et al: Hypertension 2002; 40: 117.)  
\*p≤0.05 vs ACE阻害薬/ARB(2-way ANCOVA)

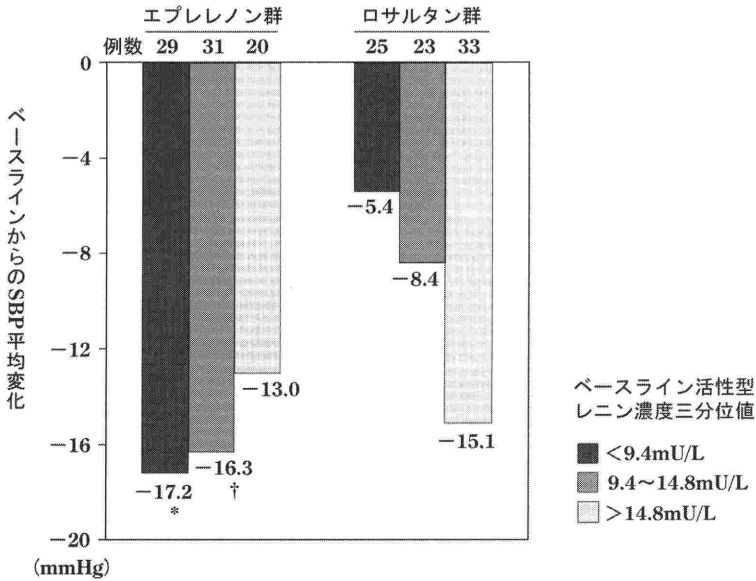


図2 エプレレノンおよびARBの降圧効果とレニン活性の関連  
(Weinberger MH, et al: Am Heart J 2005; 150: 426.) \*p<0.015, †p=0.067 vs ロサルタン(2-way ANCOVA)

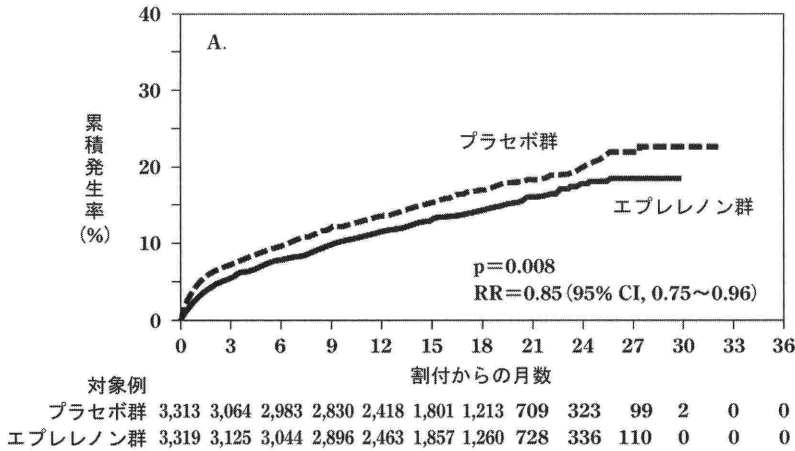


図3 エプレレノンの総死亡率低下作用 (EPHESUS)

(Pitt B, et al: N Engl J Med 2003; 348: 1309.)

Copyright (c) 2003 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

RRは相対リスク, CIは信頼区間を示す.

(Cox 比例ハザード回帰分析/Cochran-Mantel Haenszel test)

### エプレレノンの臓器保護作用

アルドステロンは心臓や腎臓に様々な有害作用を及ぼすことから、アルドステロンブロックによる臓器保護作用が期待できる。とりわけ心保護作用については、JSH2009で心筋梗塞後および心不全を合併した高血圧症の治療薬としてアルドステロンブロックが推奨されている。

### A. 心不全における生命予後改善

エプレレノンの心保護作用を証明した最初の大規模試験は、海外の急性心筋梗塞後の左室機能不全および心不全患者 6,632 例を対象とした EPHESUS<sup>5)</sup> である。この試験では、標準的内科治療にエプレレノン 25~50mg/日を追加投与した結果、全体で心血管疾患死が 17%、総死亡が 15%低下した(図 3)。同試験の高血圧既往患者 4,007 例ではさらに

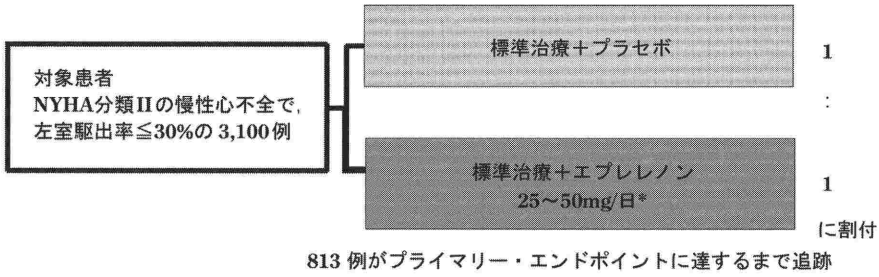


図4 軽症～中等症心不全患者を対象とした EMPHASIS-HF のプロトコール

\*4 週間時点で血清カリウム値に基づき、治験薬の用量を 50mg1 日 1 回(エプレレノン 25mg 2 錠かプラセボ 2 錠 1 日 1 回)に増量することが認められている。(Zannad F, et al: Eur J Heart Fail 2010; 12: 617.)

優れたリスク低下が認められており、総死亡が 23%、心臓突然死が 26%いずれも有意に減少した<sup>16)</sup>。高血圧既往のある心不全患者が最も恩恵を得られる点は注目すべきであり、機序の解明が期待される。我々は、左室肥大マウスにおいて MR 活性化と交感神経活性化および左室機能障害の関連を見出しており<sup>17)</sup>、高血圧、心不全における MR 活性化による交感神経活性化が一つの鍵と考えられる。軽症～中等症心不全については、海外において NYHA II 度、左室駆出率 30%以下の慢性心不全患者 3,100 例を対象とした多施設共同無作為化プラセボ対照試験 EMPHASIS-HF の成績がある(図4)。同試験の中間解析において、エプレレノンによって心血管死または心不全による入院リスクが有意に低下したことから、エプレレノンの有益性が明確になったとして試験は 2010 年 5 月に早期終了が発表されている。

**B. 心筋線維化および心肥大に対する作用**

心不全患者は心筋線維化マーカーのプロコラーゲンペプチドの血中濃度が高い患者は心不全による入院や死亡のリスクが上昇する<sup>18)</sup>。この心筋線維化の重症度は軽症心不全でも重症心不全と同様との報告もある<sup>19)</sup>。心筋線維化はアルドステロンの主要な有害作用であり、EPHESUS<sup>5)</sup>やスピロノラクトンの RALES<sup>20)</sup>など、心不全の大規模試験の成績から、アルドステロンブロックによる心保護作用の一部が心筋線維化の抑制に基づく可能性が指摘されている。また、心筋線維化は心筋コンプライアンスを低下させることから、拡張不全による心不全においても極めて重要であるが、これらの患者においてエプレレノンがプロコラーゲン III 型アミノ末端ペプチドの上昇を抑制したとの報告もある<sup>21)</sup>。さらに、左室肥大を伴う高血圧症患者を

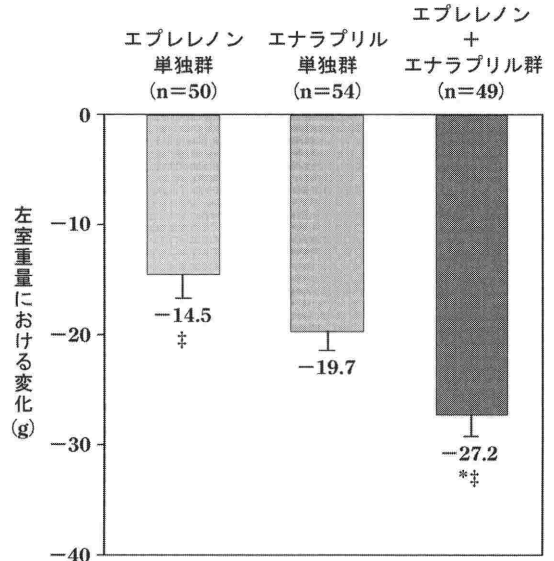


図5 エプレレノンの単独または ACE 阻害薬との併用による左室肥大抑制作用(4E-LVH 試験) (Pitt B, et al: Circulation 2003; 108: 1831.)

\*p=0.007 vs エプレレノン単独群,  
†p=0.107 (NS) vs エナラプリル単独群,  
‡p=0.258 (NS) vs エナラプリル単独群,  
全群 p<0.001 vs ベースライン値 (ANCOVA)

対象とした 4E-LVH 試験において、エプレレノンは単独でエナラプリルと同程度に、エナラプリルとの併用で相加的に左室肥大を退縮させた(図5)。

**C. アルドステロンブレイクスルーにおける有益性**

RA 系抑制薬の単独または併用長期投与において、一度低下した血中アルドステロン濃度が投与前以上に再上昇する現象をアルドステロンブレイクスルーと呼び、その臓器障害作用が指摘されている<sup>22)</sup>。ACE 阻害薬投与下の高血圧性心肥大患者では、投与 40 週後に左室肥大例の約 45%にブレイクスルーが発現し、良好な血圧管理にも拘らず左室肥大退

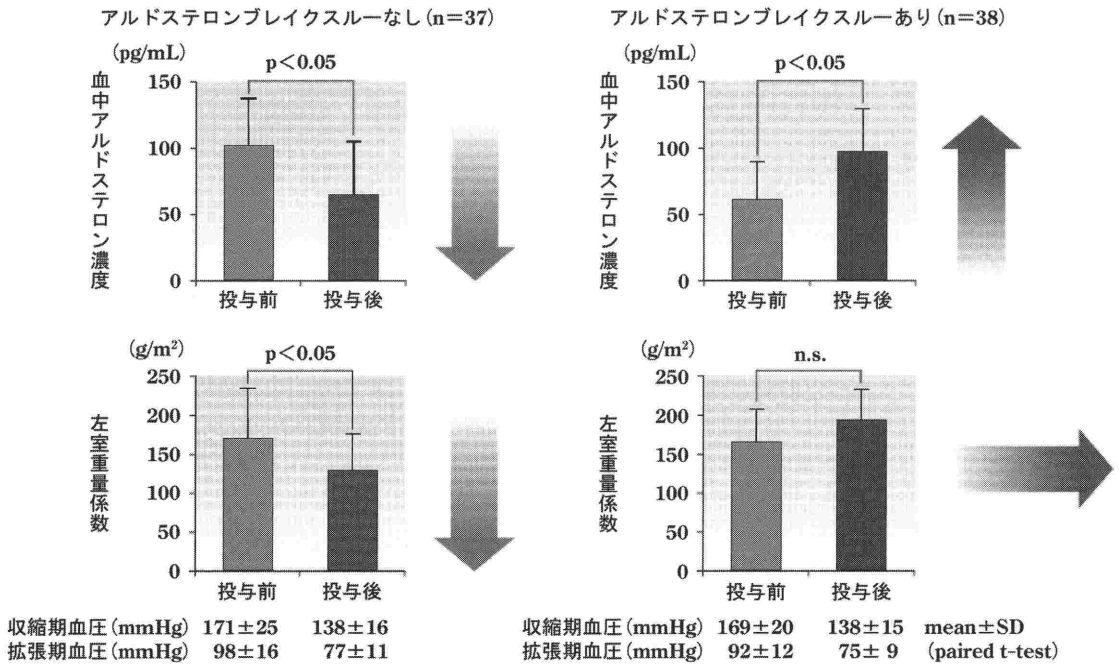


図6 アルドステロンブレイクスルーの心臓に対する影響

(Sato A, et al: J Int Med Res 2001; 29: 13.)

縮作用が消失した(図6)。アルドステロンブレイクスルーの詳細な原因は不明であるが、不十分なRA系の抑制、非RA系経路やAT<sub>2</sub>受容体を介するアルドステロン産生促進が考えられており<sup>22)</sup>、RA系抑制薬とエプレレノンの併用によって臓器保護作用が増強する理論的背景の1つとなっている。

#### D. 腎保護作用

高血圧患者におけるエプレレノンの腎保護作用も示されている。海外のアルブミン尿症を有する高血圧症患者において、エプレレノン50~200mg/日は単独で尿中アルブミン排泄量を約50~60%低下させており、この作用はアムロジピン2.5~10mg/日またはエナラプリル10~40mg/日より有意に強かった<sup>23,24)</sup>。

#### おわりに

エプレレノンは世界初の選択的アルドステロンブロッカーである。MRへの選択性向上によって副作用を軽減し、優れた降圧効果と臓器保護作用を有している。日本で承認されているエプレレノンの効能・効果は高血圧症であるが、米国では2003年に心筋梗塞後のうっ血性心不全を適応症としても承認されており、我が国においても一刻も

早い心不全の追加適応が望まれる。

#### 文 献

- 1) de Gasparo M, Joss U, Ramjoué HP, et al: Three new epoxy-spirolactone derivatives: characterization in vivo and in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 240: 650-6.
- 2) Ménard J: The 45-year story of the development of an anti-aldosterone more specific than spironolactone. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 217: 45-52.
- 3) Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C, et al: Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1987; 60: 820-5.
- 4) Huffman DH, Kampmann JP, Hignite CE, et al: Gynecomastia induced in normal males by spironolactone. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 24: 465-73.
- 5) Pitt B, Remme W, Zannad F, et al: Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-21.
- 6) Weinberger MH, Roniker B, Krause SL, et al: Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15: 709-16.
- 7) 佐藤敦久: 血圧 2008; 15: 545-52.
- 8) Tsutamoto T, Nishiyama K, Yamaji Y, et al: *Circulation* 2009; 120: S886-7.
- 9) Gerstein HC, Swedberg K, Carlsson J, et al: The hemo-

- globin A1c level as a progressive risk factor for cardiovascular death, hospitalization for heart failure, or death in patients with chronic heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. Arch Intern Med 2008; 168: 1699-704.
- 10) Saruta T, Kageyama S, Ogihara T, et al: Efficacy and safety of the selective aldosterone blocker eplerenone in Japanese patients with hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. J Clin Hypertens 2004; 6: 175-83.
  - 11) Mori H, Ukai H, Yamamoto H, et al: Current status of antihypertensive prescription and associated blood pressure control in Japan. Hypertens Res 2006; 29: 143-51.
  - 12) Calhoun DA, White WB: Effectiveness of the selective aldosterone blocker, eplerenone, in patients with resistant hypertension. J Am Soc Hypertens 2008; 2: 462-8.
  - 13) Sato A, Fukuda S: Clinical effects of eplerenone, a selective aldosterone blocker, in Japanese patients with essential hypertension. J Hum Hypertens 2010; 24: 387-94.
  - 14) Weinberger MH, White WB, Ruilope LM, et al: Effects of eplerenone versus losartan in patients with low-renin hypertension. Am Heart J 2005; 150: 426-33.
  - 15) Abiko H, Konta T, Hao Z, et al: Factors correlated with plasma renin activity in general Japanese population. Clin Exp Nephrol 2009; 13: 130-7.
  - 16) Pitt B, Ahmed A, Love TE, et al: History of hypertension and eplerenone in patients with acute myocardial infarction complicated by heart failure. Hypertension 2008; 52: 271-8.
  - 17) Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K: Blockade of mineralocorticoid receptors improves salt-induced left-ventricular systolic dysfunction through attenuation of enhanced sympathetic drive in mice with pressure overload. J Hypertens 2010; 28: 1449-58.
  - 18) Cicoira M, Rossi A, Bonapace S, et al: Independent and additional prognostic value of aminoterminal propeptide of type III procollagen circulating levels in patients with chronic heart failure. J Card Fail 2004; 10: 403-11.
  - 19) Cavallari LH, Groo VL, Momary KM, et al: Markers of cardiac collagen turnover are similar in patients with mild and more severe symptoms of heart failure. Congest Heart Fail 2007; 13: 275-9.
  - 20) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 1999; 341: 709-17.
  - 21) Iraqi W, Rossignol P, Angioi M, et al: Extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure: insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) study. Circulation 2009; 119: 2471-9.
  - 22) Sato A, Saruta T, Funder JW: Combination therapy with aldosterone blockade and renin-angiotensin inhibitors confers organ protection. Hypertens Res 2006; 29: 211-6.
  - 23) Williams GH, Burgess E, Kolloch RE, et al: Efficacy of eplerenone versus enalapril as monotherapy in systemic hypertension. Am J Cardiol 2004; 93: 990-6.
  - 24) White WB, Duprez D, St Hillaire R, et al: Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. Hypertension 2003; 41: 1021-6.

Pfizer

選択的アルドステロンブロッカー (SAB)  
 処方せん医薬品<sup>注</sup> 高血圧症治療剤

**セララ<sup>®</sup>錠** 25mg  
 50mg  
 100mg

エプレレノン錠 薬価基準収載

注) 注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

禁忌・効能・効果、用法・用量、使用上の注意につきましては  
 製品添付文書をご覧下さい。

製造販売  
**ファイザー株式会社**  
 〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7  
 資料請求先: 製品情報センター

2010年9月作成