

アルドステロン拮抗薬の 糖尿病性腎臓病に対する臨床効果

Clinical effect of aldosterone antagonists on diabetic kidney disease

遠山直志

Tadashi TOYAMA

はじめに

糖尿病は大血管障害および細小血管障害のリスクを伴う疾患である。細小血管障害である糖尿病性腎臓病は、腎機能障害やアルブミン尿の合併に伴い心血管イベントや腎イベントリスクが増大し^{1,2)}、その管理が課題である。リスク低下を目的としてライフスタイルの改善、降圧、血糖降下などさまざまな治療が行われるが、高所得国では非糖尿病と比較して糖尿病での大血管障害のリスクは1~4倍、細小血管障害のリスクは10~20倍と高い³⁾。

アルドステロン拮抗薬は、本邦では1978年にスピロノラクトンが薬価収載され、長く利尿薬、降圧薬、ならびに原発性アルドステロン症の治療薬として用いられてきた。2007年に選択的アルドステロン拮抗薬であるエプレレノンが上市され、高血圧および慢性心不全が適応症とされている。2019年にはエサキセレノンが高血圧症を適応として国内製造販売承認を取得した。さらに現在、フィネレノンの糖尿病性腎臓病を対象とした臨床試験が行われている。アルドステロン拮抗薬について、これまでに多くのエビデンスが明らかとなっている。糖尿病性腎臓病の病態は多彩であり、合併症の状態や治療などによって期待される臨床効果は異なる。本稿では糖尿病性腎臓病に対するアルドステロン拮抗薬について、現在進行中である臨床試験も含め、降圧作用、腎保護作用、および心保護作用の点から概説する。

糖尿病性腎臓病におけるアルドステロン拮抗薬の降圧作用

糖尿病に合併した高血圧の降圧療法の第一選択としては、レニン・アンジオテンシン(RA)系阻害薬であるアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)が推奨されており⁴⁾、糖尿病性腎臓病における高血圧治療の第一選択も同様にRA系阻害薬が推奨されている⁵⁾。RA系阻害薬を投与されている症例におけるアルドステロン拮抗薬の降圧作用を検討したメタ解析では、スピロノラクトンを投与することで、収縮期血圧で -4.83 mmHg (95% 信頼区間 $-9.50, -0.16$)、拡張期血圧で -3.27 mmHg (95% 信頼区間 $-5.99, -0.56$)の効果を認めた⁶⁾。日本人を対象としたJDDM 40の横断研究では、血圧が管理目標値($<130/80$ mmHg)を達成した日本人2型糖尿病は46.8%にとどまっていることが報告されており⁷⁾、アルドステロン拮抗薬が適切に使われることで目標達成に至る割合が増えると予想される。

エサキセレノンは、ESAX-HTN(NCT02890173)で本態性高血圧に対してエプレレノンと同程度の有用性が示されている⁸⁾。同試験ではアルブミン尿を合併した糖尿病性腎臓病は除外されているが、アルブミン尿を伴う糖尿病性腎臓病に対する非盲検化試験(NCT02807974, CS3150-A-J306)においても降圧効果を認めており⁹⁾、RA系阻害薬で降圧効果が不十分な糖尿病性腎臓病への治療選択肢と考えられる(表)。

糖尿病ガイドライン2016においては糖尿病に合併した高血圧の併用療法について、「ACE阻害薬またはARBによる降圧が不十分な場合の併用療法としてカルシウム拮抗薬

表 アルドステロン拮抗薬の糖尿病性腎臓病への臨床効果

	スピロノラクトン	エプレレノン	フィネレノン	エサキセレノン
降圧*	降圧効果あり ⁶⁾	有意な効果なし ¹¹⁾	10 mg では有意な効果なし ¹²⁾	降圧効果あり ⁹⁾
腎保護*	アルブミン尿減少効果あり ⁶⁾	アルブミン尿減少効果あり ¹¹⁾	用量依存性にアルブミン尿減少効果あり ¹²⁾	検証中 (JapicCTI-173695)
心保護*	収縮不全を伴う心不全に有効 ²⁴⁾	収縮不全を伴う心不全に有効 ^{21, 22)}	エプレレノンと比較してNT-ProBNP 低下 ²⁵⁾	—
高カリウム血症	リスク増大 ⁶⁾	微量アルブミン尿または蛋白尿を伴う例では禁忌 [†]	血清カリウム値の変化はエプレレノンと同程度 ²⁵⁾	アルブミン尿または蛋白尿を伴う例では慎重投与 [†]

* : RA 系阻害薬が投与されている症例への効果を示した。† : 添付文書より

あるいは少量のサイアザイド系利尿薬を併用、さらに降圧を要する場合は3剤を併用する」とされている⁴⁾。すなわち、アルドステロン拮抗薬の投与を検討する症例の多くは、すでに3剤以上の降圧薬が投与されているが管理目標血圧に達しない症例と推測される。既存の研究は、1~2種類の降圧薬で治療されている症例が含まれており、実臨床においてはアルドステロン拮抗薬の降圧作用が期待される症例は限られる可能性がある。

アルドステロン拮抗薬は、遠位尿細管のミネラルコルチコイド受容体へのアルドステロン作用を阻害することでナトリウム排泄を促し、降圧作用をもたらす。その際にカリウムの排泄が抑制され、高カリウム血症のリスクが上昇する。特に、高カリウム血症のリスクが高い糖尿病性腎臓病では注意を要する。ナトリウム排泄以外の降圧の作用機序として、スピロノラクトンやエプレレノンは血液脳関門を通過することで中枢のミネラルコルチコイド受容体に拮抗し、交感神経の過緊張やバゾプレシンの放出を抑制することで降圧作用をもたらす¹⁰⁾。

糖尿病性腎臓病におけるアルドステロン拮抗薬の腎保護作用

アルドステロン拮抗薬のアルブミン尿減少効果を検討したランダム化比較試験(RCT)のメタ解析によると、ARBあるいはACE阻害薬を投与中の症例にスピロノラクトンを投与することにより、アルブミン尿は観察開始時から-14.7%(95%信頼区間-29.0%, -0.4%)変化した⁶⁾。エプレレノンも同様に、2型糖尿病を対象としたRCTにおいて、ACE阻害薬に追加投与することでアルブミン尿が減少することが報告されている¹¹⁾。フィネレノンもアルブミン尿

減少効果が報告されており、823例の2型糖尿病を対象としたARTS-DN(NCT01874431)では用量依存性にアルブミン尿減少効果を認め、フィネレノン10mg群でプラセボ群と比較してアルブミン尿が24%(95%信頼区間12%, 35%)減少した¹²⁾。また、日本人2型糖尿病95例を対象としたフィネレノンの検討(ARTS-DN Japan)でも、同様の結果が報告されている¹³⁾。

エサキセレノンのアルブミン尿への有効性について、微量アルブミン尿を合併する2型糖尿病性腎臓病を対象として、国内第Ⅲ相試験であるESAX-DN(JapicCTI-173695)が行われている。2021年に終了予定であり、結果が待たれる。アルドステロン拮抗薬は降圧薬としての作用があることから、アルブミン尿の減少効果の一部は血圧低下の作用を介している可能性がある。一方で、糖尿病性腎臓病を合併した2型糖尿病の日本人52例を対象としたRCTでは、スピロノラクトンのアルブミン尿減少効果は血圧の変化で調整した後も確認された¹⁴⁾。エプレレノンの介入試験では、プラセボと比較してその血圧低下は同等であったが、アルブミン尿の減少効果を認めている¹¹⁾。このことから、アルドステロン拮抗薬は降圧作用と独立してアルブミン尿を改善する効果を有すると推測される。腎保護についてはさまざまな機序が推測されており、例えば進行した糖尿病性腎臓病に関連する局所でのMCP-1産生¹⁵⁾について、スピロノラクトンの投与により尿中MCP-1が減少することが報告されている¹⁶⁾。ほかにも糖尿病性腎臓病モデルラットでは、スピロノラクトンによる腎線維化の抑制が確認されている¹⁷⁾。

現在まで、アルドステロン拮抗薬の腎保護効果は、サロゲートアウトカムとしてのアルブミン尿で主に確認されており、将来的に腎機能保持が期待される¹⁸⁾。しかし、薬剤

の組み合わせによってはRA系阻害薬とアリスキレンの同時投与¹⁹⁾など、アルブミン尿減少が腎不全のサロゲートアウトカムとして有用でない例もあるため、長期観察による慎重な判断が望まれる。現在、5,734例の2型糖尿病を対象として腎複合アウトカムを主要評価項目としたFIDELIO-DKDが進行中である(NCT02540993)。2020年5月に終了予定であり、結果が待たれる。

糖尿病性腎臓病におけるアルドステロン拮抗薬の心保護作用

アルドステロン拮抗薬は心筋梗塞後の収縮不全を合併した症例に投与することで、心血管死や心不全による入院を軽減できることが示されている。急性・慢性心不全診療ガイドラインでは、駆出率35%未満の有症状心不全例にはアルドステロン拮抗薬の投与が推奨されている²⁰⁾。ガイドラインの根拠となった試験であるEPHESUSでは、急性心筋梗塞後の収縮不全を伴う心不全に対してエプレレノン投与することで、心不全による入院を含む心血管複合アウトカムのリスクが低下することを示した²¹⁾。また、EMPHASIS-HFでは急性心筋梗塞を除いたNYHA II度の症例と同様に、エプレレノンの有効性を示している²²⁾。いずれの試験も参加者の約30%が糖尿病を合併しており、糖尿病の有無による交互作用は認めていないことから、結果を糖尿病例へ適用可能と思われる。エプレレノンは日本人を対象とした国内第Ⅲ相試験でも同様の結果を確認し²³⁾、2016年12月に慢性心不全の適応症が追加された。なお、スピロラクソンも糖尿病例において同様の結果を認めている²⁴⁾が、本邦での心不全への保険適用はない。

前述のエプレレノンの心保護効果は主に再発予防を目的としたものであったが、心不全非合併例を対象とした発症予防の検討も行われている。フィネレノンとプラセボを比較したFIGARO-DKD(NCT02545049)はアルブミン尿を伴う糖尿病例を対象として心血管イベントの発症を主要評価項目とした試験であり、心不全を除外基準としている。また、心血管複合アウトカムとして一般的である心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中に加えて、心不全を加えた複合アウトカムを評価している。このことから、本試験は心不全の発症予防に注目した試験と推測される。2020年6月に終了予定であり、結果が待たれる。また、フィネレノンは心不全再発予防の効果も期待される。フィネレノンの心不全症例への効果を検討したARTS-HFでは、2型糖尿病と腎機能障害あるいはいずれか一方を含む1,066例の

心不全例を対象として、フィネレノン群はエプレレノン群と比較して同程度の血中NT-ProBNPの低下を認めている²⁵⁾。

心不全症例でのアルドステロン拮抗薬の心保護効果の機序は十分には明らかになっていないが、アルドステロン受容体は尿細管以外に心臓にも発現しており、アルドステロンが作用することによる心筋線維化を抑制していることが推測される²⁶⁾。また、心不全状態ではACE阻害薬やARBを投与しているにもかかわらず血中アルドステロン濃度が高くなっていることが多く²⁷⁾、さらに心臓局所においてもアルドステロンが過剰発現している²⁸⁾こともその効果に関連していると推測される。

高カリウム血症の副作用

糖尿病性腎臓病に対するアルドステロン拮抗薬は、高カリウム血症が副作用として問題となる可能性がある。エプレレノンの添付文書では高血圧症の場合、高カリウム血症を誘発させる恐れがあるため、微量アルブミン尿または蛋白尿を伴う糖尿病患者、あるいは中等度以上の腎機能障害のある患者に投与禁忌とされている。

スピロラクソン、エプレレノン、およびエサキセレンは、血清カリウム値の上昇や高カリウム血症のリスクがあるため、ACE阻害薬やARBを投与中の症例では併用注意とされている。一方で、SGLT2阻害薬は腎機能が低下した糖尿病性腎臓病において、心血管イベントや腎イベントを低下するだけでなく、高カリウム血症のリスクを減少することが報告されている²⁹⁾。いずれも糖尿病性腎臓病で使用頻度が高い薬剤であり、今後、アルドステロン拮抗薬と併用薬の組み合わせによる副作用や治療効果の違いについての検討が求められる。

フィネレノンはミネラルコルチコイド受容体への親和性が高いため、高カリウム血症の副作用が少ないと期待されている³⁰⁾。エプレレノンとフィネレノンを比較したARTS-HFでは高カリウム血症の発症割合は両群で同等であった²⁵⁾。フィネレノンの高カリウム血症を含めた安全性については、今後の報告が待たれる。

おわりに

糖尿病性腎臓病に対するアルドステロン拮抗薬について概説した。アルドステロン拮抗薬は糖尿病性腎臓病において、腎保護および心保護の点から期待できる薬剤といえ

る。今後、SGLT2 阻害薬、GLP-1 作動薬など心保護作用が期待されている薬剤との併用、効果が期待できる病態についてのエビデンスが蓄積され、糖尿病性腎臓病の治療選択肢が広がることを期待される。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. Toyama T, Furuichi K, Ninomiya T, Shimizu M, Hara A, Iwata Y, Kaneko S, Wada T. The impacts of albuminuria and low eGFR on the risk of cardiovascular death, all-cause mortality, and renal events in diabetic patients : meta-analysis. *PLoS One* 2013 ; 8 : e71810.
2. Wada T, Shimizu M, Toyama T, Hara A, Kaneko S, Furuichi K. Clinical impact of albuminuria in diabetic nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2012 ; 16 : 96-101.
3. Gregg EW, Sattar N, Ali MK. The changing face of diabetes complications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016 ; 4 : 537-547.
4. 日本糖尿病学会. 糖尿病診療ガイドライン2016. 東京 : 南江堂, 2016.
5. 日本腎臓学会. エビデンスに基づくCKD 診療ガイドライン2013. 東京 : 東京医学社, 2013.
6. Sun LJ, Sun YN, Shan JP, Jiang GR. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists on the progression of diabetic nephropathy. *J Diabetes Investig* 2017 ; 8 : 609-618.
7. Yokoyama H, Oishi M, Takamura H, Yamasaki K, Shirabe SI, Uchida D, Sugimoto H, Kurihara Y, Araki SI, Maegawa H. Large-scale survey of rates of achieving targets for blood glucose, blood pressure, and lipids and prevalence of complications in type 2 diabetes (JDDM 40). *BMJ Open Diabetes Res Care* 2016 ; 4 : e000294.
8. Ito S, Ito H, Rakugi H, Okuda Y, Yoshimura M, Yamakawa S. A Double Blind Phase Iii Study of Esaxerenone (Cs-3150) Compared to Eplerenone in Patients with Essential Hypertension (Esax-Htn Study). *J Hypertension* 2018 ; 36 : e239.
9. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 医薬品インタビューフォーム ミネプロ錠(第2版). 2019.
10. Gomez-Sanchez EP, Gomez-Sanchez CE. Central regulation of blood pressure by the mineralocorticoid receptor. *Mol Cell Endocrinol* 2012 ; 350 : 289-298.
11. Epstein M, Williams GH, Weinberger M, Lewin A, Krause S, Mukherjee R, Patni R, Beckerman B. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 940-951.
12. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, Cooper ME, Gansevoort RT, Haller H, Remuzzi G, Rossing P, Schmieder RE, Nowack C, Kolkhof P, Joseph A, Pieper A, Kimmeskamp-Kirschbaum N, Ruilope LM, Mineralocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study-Diabetic Nephropathy Study G. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy : a randomized clinical trial. *JAMA* 2015 ; 314 : 884-894.
13. Katayama S, Yamada D, Nakayama M, Yamada T, Myoishi M, Kato M, Nowack C, Kolkhof P, Yamasaki Y; ARTS-DN Japan study group. A randomized controlled study of finerenone versus placebo in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications* 2017 ; 31 : 758-765.
14. Kato S, Maruyama S, Makino H, Wada J, Ogawa D, Uzu T, Araki H, Koya D, Kanasaki K, Oiso Y, Goto M, Nishiyama A, Kobori H, Imai E, Ando M, Matsuo S. Anti-albuminuric effects of spironolactone in patients with type 2 diabetic nephropathy : a multicenter, randomized clinical trial. *Clin Exp Nephrol* 2015 ; 19 : 1098-1106.
15. Wada T, Furuichi K, Sakai N, Iwata Y, Yoshimoto K, Shimizu M, Takeda SI, Takasawa K, Yoshimura M, Kida H, Kobayashi KI, Mukaida N, Naito T, Matsushima K, Yokoyama H. Up-regulation of monocyte chemoattractant protein-1 in tubulointerstitial lesions of human diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2000 ; 58 : 1492-1499.
16. Takebayashi K, Matsumoto S, Aso Y, Inukai T. Aldosterone blockade attenuates urinary monocyte chemoattractant protein-1 and oxidative stress in patients with type 2 diabetes complicated by diabetic nephropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 ; 91 : 2214-2217.
17. Fujisawa G, Okada K, Muto S, Fujita N, Itabashi N, Kusano E, Ishibashi S. Spironolactone prevents early renal injury in streptozotocin-induced diabetic rats. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 1493-1502.
18. Lambers Heerspink HJ, Kropelin TF, Hoekman J, de Zeeuw D. Drug-induced reduction in albuminuria is associated with subsequent renoprotection : a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2014 ; 26 : 2055-2064.
19. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, Chaturvedi N, Persson F, Desai AS, Nicolaidis M, Richard A, Xiang Z, Brunel P, Pfeffer MA, Investigators A. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012 ; 367 : 2204-2213.
20. 日本循環器学会, 日本心不全学会. 急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版). 東京 : ライフサイエンス出版, 2018.
21. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M, Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure E, Survival Study I. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 1309-1321.
22. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B, Group E-HS. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 11-21.
23. Tsutsui H, Ito H, Kitakaze M, Komuro I, Murohara T, Izumi T, Sunagawa K, Yasumura Y, Yano M, Yamamoto K, Yoshikawa T, Tsutamoto T, Zhang J, Okayama A, Ichikawa Y, Kanmuri K,

- Matsuzaki M, Group JE-HS. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of eplerenone in Japanese patients with chronic heart failure (J-EMPHASIS-HF). *Circ J* 2017 ; 82 : 148–158.
24. Khosraviani K, Eshtehardi P, Mojadidi MK, Zolty R. Mortality benefit of spironolactone in diabetic versus non-diabetic patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2014 ; 63.
 25. Filippatos G, Anker SD, Bohm M, Gheorghiade M, Kober L, Krum H, Maggioni AP, Ponikowski P, Voors AA, Zannad F, Kim SY, Nowack C, Palombo G, Kolkhof P, Kimmeskamp-Kirschbaum N, Pieper A, Pitt B. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. *Eur Heart J* 2016 ; 37 : 2105–2114.
 26. Brilla CG, Weber KT. Mineralocorticoid excess, dietary sodium, and myocardial fibrosis. *J Lab Clin Med* 1992 ; 120 : 893–901.
 27. Struthers AD. The clinical implications of aldosterone escape in congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004 ; 6 : 539–545.
 28. Silvestre JS, Heymes C, Oubenaissa A, Robert V, Aupetit-Faisant B, Carayon A, Swynghedauw B, Delcayre C. Activation of cardiac aldosterone production in rat myocardial infarction : effect of angiotensin II receptor blockade and role in cardiac fibrosis. *Circulation* 1999 ; 99 : 2694–2701.
 29. Toyama T, Neuen BL, Jun M, Ohkuma T, Neal B, Jardine M, Heerspink HL, Wong MG, Ninomiya T, Wada T, Perkovic V. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease : a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2019 Jan 29. doi : 10.1111/dom.13648.
 30. Pitt B, Kober L, Ponikowski P, Gheorghiade M, Filippatos G, Krum H, Nowack C, Kolkhof P, Kim SY, Zannad F. Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease : a randomized, double-blind trial. *Eur Heart J* 2013 ; 34 : 2453–2463.