

登録日：2018-11-07 最終更新日：2018-11-07

執筆：藤村昭夫（自治医科大学名誉教授・蓮田病院学術顧問）

臨床薬理学的特徴

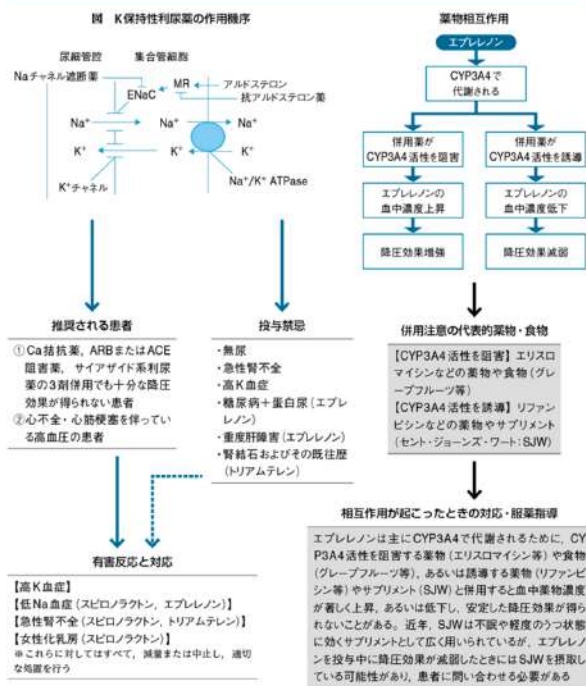
■現在、3種類の薬物が経口投与可能なカリウム（K）保持性利尿薬として用いられている（表）。

表 K保持性利尿薬

一般名	商品名	剤形、用法・用量	除去半減期	主な排泄経路	薬物代謝酵素
抗アルドステロン薬	スピロノラクトン	アルダクトン* (錠) 1日50～100mgを分服	11.6時間	肝代謝・腎排泄	
チロシナーゼ阻害薬	エプレレノン	セララ* (錠) 1日50mg 1日1回	5時間	肝代謝	CYP3A4
Na ⁺ チャネル遮断薬	トリウムテレン	トリテレン* (錠) 1日90～200mgを2～3回に分服		肝代謝・腎排泄	

■スピロノラクトンおよびトリウムテレンは肝代謝と腎排泄によって体外に除去される。一方、エプレレノンは主にCYP3A4によって肝代謝される。

カリウム保持性利尿薬の作用機序（図）



■原細管腔内のナトリウム（Na）は集合管に存在する上皮性Naチャネル（epithelial Na channel：ENaC）によって集合管細胞内に取り込まれ、さらにNaはNa⁺/K⁺ATPaseによって体内に移行する。一方、Na⁺/K⁺ATPaseにより集合管細胞内に取り込まれたKは、Kチャネルによって尿中に排泄される。

■また、アルドステロンはミネラルコルチコイド受容体（mineralocorticoid receptor：MR）に結合すると、その刺激がENaCに伝えられ、Na再吸収が亢進することが明らかにされている。

■Naチャネル遮断薬は直接、また抗アルドステロン薬はMRからの刺激を減弱することによりENaCを阻害する。その結果、Na再吸収が低下してNa利尿が生じる。

■さらに、これらの薬物を投与すると集合管細胞内に取り込まれるNaが減るため、二次的にNa⁺/K⁺ATPase活性が抑制され、尿中に排泄されるK量は減少してKは体内に保持される。

降圧療法における位置づけおよび積極的 使用が勧められる病態

■K保持性利尿薬は、第一選択薬であるCa拮抗薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）またはアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、およびサイアザイド系利尿薬を3剤併用しても十分な降圧効果が得られないときに追加投与する（「高血圧治療ガイドライン2014」）。

■抗アルドステロン薬は、臓器保護効果により心不全や心筋梗塞の予後を改善するため、これらの心疾患を伴う高血圧の治療に勧められる。

処方前のチェック項目

■エプレレノンは、蛋白尿を認める糖尿病患者では高K血症を生じるため投与禁忌である。一方、スピロノラクトンにこの制限はない。

■エプレレノンの主な排泄経路は肝代謝であるため、重度の肝障害患者では血中薬物濃度が著しく上昇する可能性があり、投与禁忌である。

処方後のチェック項目

■電解質異常（特に高K血症、低Na血症）や腎機能低下に注意する。

■スピロノラクトン投与中は、女性化乳房に注意する。これは、スピロノラクトンがアルドステロン受容体のほかにアンドロゲン受容体にも作用するためである。一方で、エプレレノンはアルドステロン受容体への選択性が高いため、女性化乳房をきたす頻度は低い。

薬物相互作用

■K保持性利尿薬とACE阻害薬、ARBあるいはアリスキレンを併用すると高K血症をきたす危険性があるため、併用中は血中K濃度を定期的に測定する。

■NSAIDsやシクロスポリン併用時にも血中K濃度が上昇することがあるので注意する。

■エプレレノンはCYP3A4で代謝されるため、CYP3A4活性を阻害する薬物（クラリスロマイシン、エリスロマイシン、フルコナゾール等）や食物（グレープフルーツ等）を併用すると血中薬物濃度は上昇する。

■一方、CYP3A4活性を誘導する薬物（フェニトイン、リファンピシン、カルバマゼピン等）やサプリメント（セント・ジョーンズ・ワート：SJW）を併用すると血中薬物濃度は減少する。いずれの場合も、血圧コントロールは安定しない恐れがある。