

原 著

一次性糸球体疾患に対する エサキセレノンの抗蛋白尿効果

鉄杵会 やまき内科クリニック

山 木 万里郎

山 木 謙太郎

抄 録

目的：慢性腎臓病（CKD）において蛋白尿の程度がその後の腎機能の進展にかかわることが判明している。新規ミネラルコルチコイド受容体（MR）拮抗薬であるエサキセレノン（Esax）の一次性糸球体疾患への抗蛋白尿効果を明らかにする。

方法：一次性糸球体疾患と考えられた高血圧合併CKD症例で尿蛋白が0.5g/日以上、CKD stage A3に相当する患者20例、男女比3：1、年齢 50.7 ± 12.1 歳を対象として選び、12カ月間の観察期間中の血圧や脈拍、1日尿蛋白量、eGFR、血清K値の変化およびEsax投与量を後ろ向きに検討した。数値は平均 \pm 標準偏差で表わし、ウィルコクスン符号付順位和検定で統計分析を行った。全例でEsaxは初期量1.25mg（1日量、以下同）で投与された。

結果：Esax投与前、投与6カ月後、12カ月後の収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍に有意な変化はみられなかった。1日尿蛋白量は投与前 0.99 ± 0.44 、投与6カ月後 0.79 ± 0.43 、12カ月後 0.65 ± 0.50 （g/日）で、投与前に比べ12カ月後に有意な減少を認めた（ $p=0.007$ ）。eGFR、血清K値に有意な変化はみられなかった。Esax投与量は投与6カ月後と12カ月後で 1.71 ± 0.95 、 2.19 ± 0.90 （mg/日）だった。

考察：MRが腎糸球体内に確認されておりEsaxは腎血流の改善以外に糸球体疾患においてはMR抑制を介して腎糸球体を改善させる可能性が考えられる。

結語：Esaxの一次性糸球体疾患への抗蛋白尿効果が示唆された。

はじめに

これまでのいくつかの大規模臨床試験、観察研究の結果より糖尿病性腎症のみならず慢性糸球体腎炎などにおいても、蛋白尿/アルブミン尿の程度がその後の腎機能の進展、あるいは心血管系疾患（cardiovascular disease：CVD）の発症に大きくかわることが判明しており¹²⁾、それらは慢性腎臓病（chronic kidney disease：CKD）の重症度を表わすCGA分類³⁾においてヒートマップを構成する要素として表わされている。一方、これまでにレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAAS）阻害薬の抗蛋白尿効果が、多数報告^{4)~9)}されている。カリウム保持性利尿薬に関してはメタアナリシスの発表もあり、概ねスピロラクトン（Spir）の抗蛋白尿効果が確認されている¹⁰⁾。エプレレノン（Eple）に関しては非糖尿病高血圧患者においてアルブミン尿の減少を認めている¹¹⁾。2019年5月に本邦において販売開始となったエサキセレノン（Esax）はミネラルコルチコイド受容体（MR）拮抗薬の1つであり、国内第Ⅲ相試験¹²⁾でアルブミン尿を有する2型糖尿病を合併した高血圧患者に対するEsaxの効果を検討しており、尿中アルブミンを指標としてその腎保護効果が確認されている。他方、一次性糸球体疾患に関するEsaxの効果は現時点では未確認であることから検討した。

I 対象と方法

1. 対象

当院に通院する高血圧患者で、2021年6月末現在で、Esax投与後12カ月以上の期間の経過を追うことができた94例中、Esax投与前の尿蛋白が0.5g/日以上、CKD stage A3に相当する一次性糸球体疾患の、80歳以下の患者20例を検討の対象とした。後ろ向き検討を行う際に確認したところ、腎生検施行7例は全員

IgA腎症であり（Table 1）、腎生検未施行13例は腎硬化症や糖尿病性腎症などの二次性糸球体疾患を以下の2つの基準で除外できていた。

1) 腹部超音波検査、腹部CT検査など画像診断で腎硬化症、多発性嚢胞腎、逆流性腎症を除外。2) 採血検査にて空腹時血糖126mg/dL以上、またはHbA1c 6.0%以上を糖尿病とする診断基準を採用することで糖尿病を除外した。腎硬化症の除外には古市ら¹³⁾の高血圧性腎硬化症の臨床的診断フローチャートを参考とし、腎皮質菲薄化、表面凹凸、エコー輝度上昇のあるものを腎硬化症と扱った。なお対象20例中16例でEsax投与開始前にRAAS阻害薬の投与があるが4例では未投与〔ただしカルシウムチャネルブロッカー（calcium channel blocker：CCB）の投与あり〕であったので、今回の検討はRAAS阻害薬投与症例のEsaxの追加投与の効果を目的としたものではない。

2. 方法

対象へのEsaxの投与は全例1.25mg（1日量、以下同）を初期量としている。投与前、投与6カ月後、投与12カ月後の時点で計測してあった、血圧と脈拍、eGFR、血清K値、1日尿蛋白量およびEsax投与量の変化を後ろ向き検討とした。CKD診療ガイドライン¹⁴⁾によると非糖尿病合併高血圧でCKD stage A2、A3区分の患者の血圧は130/80mmHg未満が推奨されているが、この基準を満たしているものは20例中9例であった。そのためEsaxは観察期間中に上記推奨血圧に満たない際に血圧の推移を見ながら徐々に増量という方針で投与していた。結果は平均±標準偏差（mean±S.D.）で表わし、統計解析にはウィルコクソン符号付順位和検定を用い $p < 0.05$ を有意水準とした。今回の報告にあたり、各症例に対し文書でインフォームドコンセントの承諾を得ており、当院にて倫理審査委員会を開催し承認を得ている（承認番号2022-02、承認日2022年2月10日）。

Table 1 20 Patients' Profile

Age (year-old)	25~80 (50.7 ± 12.1)
Gender	Male : 15 cases, Female : 5 cases
Cause of CKD	primary glomerular disease (7 cases : IgA nephropathy, biopsy proven)
Proteinuria (g/day)	0.52~2.35 (0.99 ± 0.44)
eGFR (mL/min/1.73m ²)	39.0~99.9 (63.1 ± 16.7)
RAAS inhibitors	None : 4 cases*, ACEI : 2 cases, ARB : 13 cases, DRI : 1 case

* : CCB has been administered

数値は mean ± S.D. で表わした。

20症例の概要：平均50.7歳の男性15例、女性5例で全員が一次性糸球体疾患と考えられ、うち7例は腎生検でIgA腎症と診断されている。蛋白尿の程度は0.52~2.35g/日で平均0.99g/日であった。eGFRは39.0~99.9mL/min/1.73m²で平均63.1mL/min/1.73m²だった。RAAS阻害薬は20例中16例ですでに投与されていたが、残り4例ではカルシウム拮抗薬が投与されていた。

II 結果

対象となったのは男性15例、女性5例で、年齢は50.7 ± 12.1歳 (25~80歳) だった。Esax投与前のRAAS阻害薬投与は16例〔Angiotensin II Receptor Blocker (ARB) 13例, Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI) 2例, Direct Renin Inhibitor (DRI) 1例〕で未投与は4例 (ただしCCBの投与あり) だったが、観察期間中に上記RAAS阻害薬とCCBの投与量に変更は行われていなかった。

Esaxの初期投与量は全例1.25mgでその後血圧の推移を見ながら前述の方針に沿って徐々に増量していたが、Esax投与開始時にすでに他RAAS阻害薬、CCBが投与されていたこともあり、3カ月後には1.25mg投与例17例、2.5mg投与例が3例に、6カ月後には1.25mg投与例は15例、2.5mg投与例は4例、5mg投与例は1例となっていた。12カ月後には1.25mg投与例は7例、2.5mg投与例は12例、5mg投与例は1例となっていた。

Esax投与前は収縮期血圧123.0 ± 14.3mmHg、拡張期血圧72.5 ± 8.6mmHg、脈拍74.5 ± 14.3/分であった。投与6カ月後の収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍は125.2 ± 12.8mmHg、76.1 ± 9.0mmHg、76.7 ± 10.2/分で、投与12カ月後

のそれらは順に119.5 ± 14.5mmHg、72.8 ± 11.3mmHg、75.3 ± 12.1/分であり、投与前と投与6カ月後、投与6カ月後と12カ月後、および投与前と投与12カ月後の間には収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍に有意な変化はみられなかった (Figure 1)。なお、投与12カ月後の血圧でCKD診療ガイドラインによる推奨血圧 (130/80mmHg未満) を満たしたのは20例中17例であった (基準を満たさなかった3例はいずれも拡張期血圧のみ80mmHg超だった)。eGFR (mL/min/1.73m²)、血清K値 (mEq/L)、1日尿蛋白量 (g/日) の変動をみると、eGFRは投与前63.1 ± 16.7、投与6カ月後59.7 ± 18.5、投与12カ月後56.8 ± 18.8と、投与前と投与6カ月後、投与12カ月後で有意な変化はみられず、同様に血清K値も投与前4.18 ± 0.41、投与6カ月後4.54 ± 0.48、投与12カ月後4.44 ± 0.44と3時点で有意な変化はみられなかった。しかし1日尿蛋白量は投与前の0.99 ± 0.44より投与6カ月後の0.79 ± 0.43、投与12カ月後の0.65 ± 0.50と減少傾向がみられ、投与前と投与6カ月後の間、および投与6カ月後と12カ月後の間では有意差がなかったが、投与前と投与12カ月後との間でp=0.007と有意差がみられ、Esax投与12カ月後に尿蛋白減少がみられることが確認された。なお投与さ

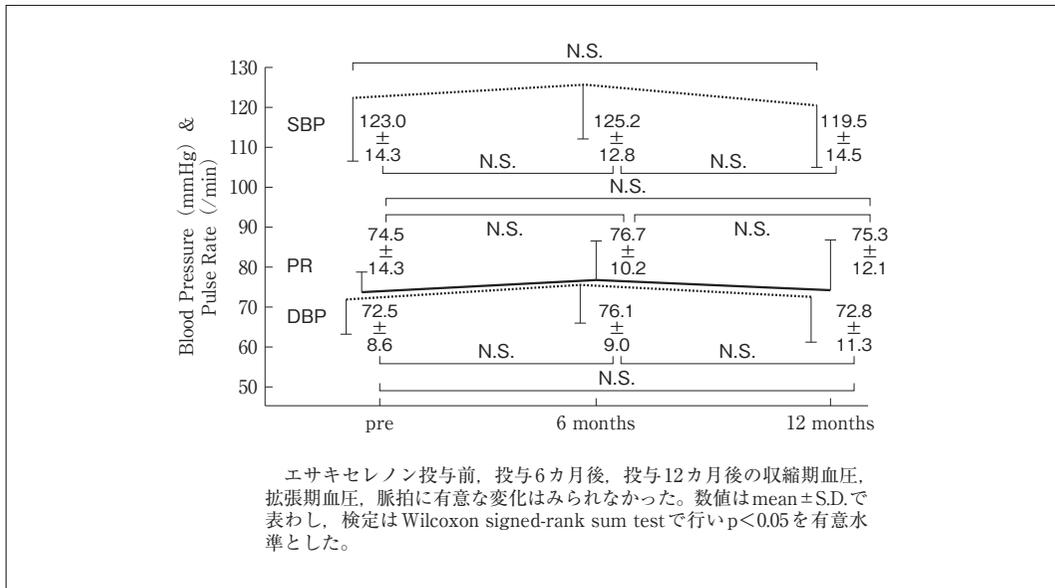


Figure 1 血圧、脈拍の推移

れたEsaxは投与6カ月後で 1.71 ± 0.95 mg、投与12カ月後で 2.19 ± 0.90 mgであった (Figure 2)。

Ⅲ 考 察

RAAS阻害薬のうちARBやACEIは直接的、間接的にアンジオテンシンⅡを抑制して、腎糸球体の輸入細動脈、輸出細動脈の径を拡張させることで糸球体内圧を低下させ、それが尿蛋白減少をもたらすと解釈されている。CKDの進展抑制を検討する大規模臨床試験が各種行われてきたが、その中で尿中アルブミン/クレアチニン比 (UACR) は効果を判定する代表的なサロゲートマーカーとなっている。アルドステロンがMRを介して腎障害を来す機序が考えられており¹⁵⁾¹⁶⁾、アルドステロンの上位に位置するレニン・アンジオテンシンを抑制するDRI、ACEIやARB等を用いた臨床試験も各種発表されてきた。また直接MRを抑制する拮抗薬によるCKDへの臨床試験はいくつか行われているが、後述する理由で使用された薬剤はほぼ第1世代薬のSpirであり¹⁷⁾¹⁸⁾、

第2世代のEpleによる臨床試験は少ない。今回検討した、2019年5月に本邦で販売開始となったEsaxは、これまでのSpirあるいはEpleなどの旧世代のMR拮抗薬と異なり、ステロイド骨格を持たない第3世代のMR拮抗薬である¹⁹⁾。MRへの選択性が強く、Spirに多くみられた男性患者における女性化乳房などの副作用はほぼなく、また腎障害では若干使いづらいEpleとは異なりeGFR 30mL/min/1.73m²までの中等度腎障害でも投与可能とされている¹⁹⁾。

Esaxについては前述のようにアルブミン尿を有する2型糖尿病を合併した高血圧患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (ESAX-DN)¹²⁾でUACRを有意に減少させるという結果が報告されている。アルブミン尿 [30mg/gCr ≤ UACR < 1000mg/gCr, eGFR (Cr) ≥ 30mL/min/1.73m²] を有し、2型糖尿病を合併した高血圧患者で、観察期以前からRAAS阻害薬1剤を服用し、その用法、用量を変更なく服用する条件下で20歳以上80歳以下の51例に初回はEsax 1.25mg/日を1日1回朝食後で投与開始し、その後血圧の程度に応じ2.5mg/日、

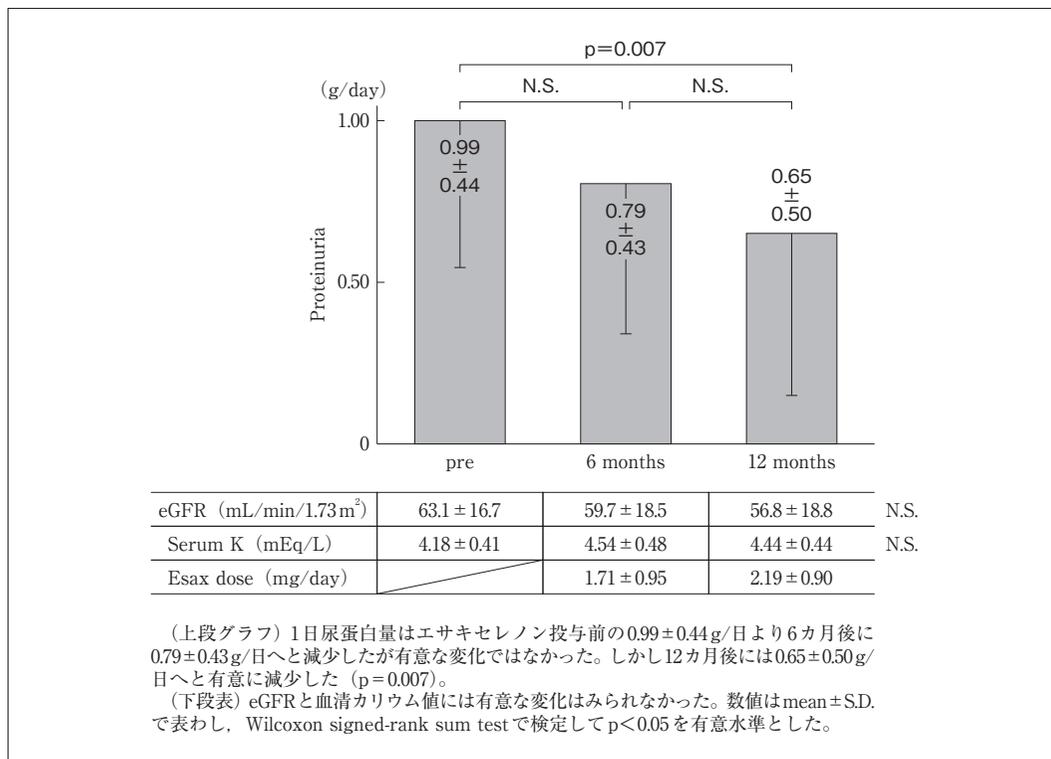


Figure 2 尿蛋白量, eGFR, 血清カリウムの推移

または5mg/日まで増量して12週間にわたって血圧とUACR変化率を観察したというもので、12週時点で収縮期血圧は16.1mmHg、拡張期血圧は7.1mmHgの低下がみられた。UACRも同様に12週時点で-35.4%と減少がみられた。一般的にRAAS阻害薬の腎保護効果は血圧低下とは独立したものである²⁰⁾とされているが、ESAX-DN試験では血圧の低下を伴った結果であることから、尿蛋白減少について血圧変動の影響を排除しえていない。CKD診療ガイドライン2018³⁾と同様に高血圧治療ガイドライン2019²¹⁾においてもCKDを合併した高血圧の管理として、特に蛋白尿陽性例や糖尿病患者では130/80mmHgを目標とした厳格な降圧が必要とされていることから、今回の検討ではなるべくそれに沿った降圧を行っていた。後ろ向きの試験デザインであるため、結果的にEsax投与前、投与6カ月後、投与12カ月後

の収縮期と拡張期の血圧および脈拍に有意な変動がなかったことにはなるが、血圧低下以外の作用を考察する意義があると思われる。

またESAX-DN試験の対象の条件をそろえた、整った環境下での治験での結果が、実際の医療現場にどれだけ反映されているのかはまだ検証されていないと思われ、今回、リアルワールドでの確認を目指し当院でも同様の検討を行った。なお今回の対象が非糖尿病患者で尿中アルブミンは保険医療上、測定が許可されていないため、また随時尿は採取する1日の時間帯によっては変動しやすいことから、安定した値の得られやすい1日蓄尿中の蛋白量を測定した。国内第Ⅲ相試験と同様にEsaxの投与は全例1.25mg/日で開始し投与6カ月後には20例中4例で2.5mg/日、1例で5mgに増量し、12カ月後には12例で2.5mg/日、1例で5mg/日に増量しているが、元々ACEIやARB

等が対象の8割に、残り2割にもCCBが投与されていてEsax投与開始時の血圧は比較的落ち着いていたこともあり、Esax投与量は6カ月後では15例で、12カ月後には7例で1.25mg/日のままであった。それが今回の検討で、投与前から投与12カ月後までの間で収縮期血圧、拡張期血圧に有意な変化がみられていない要因と思われた。それでもCKD診療ガイドラインによる推奨血圧に達したのがEsax投与前の20例中9例より投与12カ月後では17例に増しているのわずかな降圧が今回の尿蛋白減少に寄与した可能性は否定しえないがその寄与度は些少であると考えられる。

MR拮抗薬はACEIやARBのように輸入細動脈や輸出細動脈の径を変化させることはないため、アルドステロンによるMR活性化に伴う循環血漿量の増加に続いて引き起こされる糸球体過剰濾過を抑制することで糸球体硬化を抑えると言われている。またMRは尿細管上皮細胞以外に糸球体内のメサンギウム細胞、ポドサイト、マクラデンサに存在が確認されていることから、アルドステロンにより引き起こされたポドサイト障害や、糸球体硬化、および間質の炎症・線維化を抑えることが想定されている²²⁾。以上2つの経路を介する腎障害をMR拮抗薬が抑制することで腎保護効果につながると考えられるが、今回の検討ではEsax投与後12カ月間に血圧の有意な低下がなかった状況下で尿蛋白減少がみられたことから後者の経路が効果を上げたのではないかと推察した。

なお、今回の検討のlimitationはRAAS阻害薬未投与例が20例中4例含まれていることからEsaxのRAAS阻害薬既投与例への追加効果を元よりみていないことと、腎生検未施行患者が多数含まれていることから一次性糸球体疾患という対象に若干の疑問が残る点、前向きな検討ではないことから結論のimpactが低い点である。

結 論

アルドステロンは、循環動態を介する機序と腎組織内のMRへの直接的な機序の2つの機序により腎障害をもたらすことが報告されているが、MR拮抗薬であるEsaxは、それらを抑制することで腎保護につながると考えられる。これまでのアルドステロン阻害薬であるSpirやEpleで確認されていた、非糖尿病のCKDに対する腎保護効果が新たなMR拮抗薬であるEsaxにおいても確認され、Esaxは、中等度までの腎機能障害を有する一次性糸球体疾患の症例にとっても尿蛋白減少効果を実現し、腎保護効果を及ぼすことが示唆された。

今回の検討の一部は、第119回日本内科学会総会・講演会（2022年4月16日、京都）において発表した。

利益相反

山木万里郎は第一三共株式会社より講演料を受領している。

文 献

- 1) Gerstein HC, Mann JFE, Yi Q, et al. : HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*. 2001 ; **286** : 421-426.
- 2) Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2003 ; **63** : 1468-1474.
- 3) 日本腎臓学会編. 第1章 CKDの診断と意義. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018. 東京医学社 : 2018. p.2-5.
- 4) Taguma Y, Kitamoto Y, Futaki G, et al. Effect of captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetics. *NEJM*. 1985 ; **313** : 1617-1620.
- 5) Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The Effect of Angiotensin-Converting-Enzyme

- Inhibition on diabetic nephropathy. *NEJM*. 1993 ; **329** : 1456-1462.
- 6) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. : RENAAL Study Investigators. Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. *NEJM*. 2001 ; **345** : 861-869.
 - 7) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. : for the Collaborative Study Group. Renoprotective Effect of Angiotensin-Receptor-Antagonist Irbesartan in Patients with Nephropathy Due to Type 2 Diabetes. *NEJM*. 2001 ; **345** : 851-860.
 - 8) Imai E, Ito S, Haneda M, et al. Olmesartan Reducing Incidence of endstage renal disease in diabetic nephropathy trial (ORIENT) : Rationale and study design. *Hypertens Res*. 2006 ; **29**(9) : 703-709.
 - 9) Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, et al. : for the ROADMAP Trial investigators. Olmesartan for the Delay or Prevention of Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. *NEJM*. 2011 ; **364** : 907-917.
 - 10) Bombback AS, Kshirsagar AV, Amamoo MA, Klemmer PJ. Change in proteinuria after adding aldosterone blockers to ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in CKD : a systematic review. *Am J Kidney Dis*. 2008 ; **51** : 199-211.
 - 11) Ando K, Ohtsu H, Uchida S, et al. : for EVALUATE Study Group. Anti-albuminuric effect of the aldosterone blocker eplerenone in non-diabetic hypertensive patients with albuminuria : a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 ; **2** : 944-953.
 - 12) Ito S, Kashihara N, Shikata K, et al. Esaxerenone (CS-3150) in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria (ESAX-DN) : Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 ; **15**(12) : 1715-1727.
 - 13) 古市賢吾, 和田隆志. 腎硬化症の定義. 臨床と病理. 日腎会誌 2016 ; **58**(2) : 80-84.
 - 14) 日本腎臓学会編. 第4章 高血圧・CVD. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018. 東京医学社 : 2018. p.22-24.
 - 15) 瀬田公一. I 基礎編6. アルドステロンの腎作用. In : 成瀬光栄, 平田結喜緒, 田辺晶代 (編), 原発性アルドステロン症診療マニュアル 改訂第3版. 東京, 診断と治療社 ; 2017. p.16-19.
 - 16) 垣尾勇樹, 内田治仁. PART 1アルドステロンとMRを理解する Q7. In : 伊藤 浩 (編), 心臓を守る! ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬. 東京, 文光堂 ; 2019. p.39-40.
 - 17) Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR, Strippoli GFM. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease : a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 ; **4** : 542-551.
 - 18) Shavit L, Lifschitz MD, Epstein M. Aldosterone blockade and the mineralocorticoid receptor in the management of chronic kidney disease : current concepts and emerging treatment paradigms. *Kidney Int*. 2012 ; **81** : 955-968.
 - 19) Arai K, Homma T, Morikawa Y, et al. Pharmacological profile of CS-3150, a novel, highly potent and selective non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist. *Eur J Pharmacol*. 2015 ; **761** : 226-234.
 - 20) 西山 成. レニン・アンジオテンシン系阻害薬の腎保護メカニズム. *YAKUGAKU ZASSHI*. 2012 ; **132**(4) : 455-459.
 - 21) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編. 高血圧治療ガイドライン2019. ライフサイエンス出版 : 2019. p.52-53.
 - 22) 長瀬美樹, 藤田敏郎. 腎とアルドステロン, ミネラルコルチコイド受容体. 日腎会誌 2010 ; **52**(2) : 125-131.

Anti-proteinuric Effects of Esaxerenone on The Primary Glomerular Disease

Mario Yamaki and Kentaro Yamaki

Yamaki Medical Clinic

Corresponding author : Mario Yamaki
Yamaki Medical Clinic
2-7-8 Tsudahigashi, Hitachinaka-city, Ibaraki 312-0036, Japan
Tel +81-29-354-6680 Fax +81-29-354-6683

Abstract

Aim : Presence of proteinuria in chronic kidney disease (CKD) has been proved to relate to the decline of renal function. We aimed to reveal the anti-proteinuric effect of esaxerenone, a novel mineralocorticoid receptor (MR) antagonist, on the primary glomerular disease.

Method : 20 hypertensive CKD patients, supposed to be suffered from primary glomerular disease, were recruited. They were male/female ratio 3 : 1, 50.7 ± 12.1 year-old, expressing proteinuria 0.5g/day or more, which corresponds to CKD stage A3. Between the 12 months observation, their blood pressures, pulse rate, daily proteinuria, eGFR, serum K level, and dose of esaxerenone were examined by retrograde manner. Data were expressed as mean \pm standard deviation. Statistical analysis was performed by Wilcoxon signed-rank sum test. Starting dose of esaxerenone for all patients was 1.25mg/day.

Results : At first point (before esaxerenone administration), second point (6-month later of its administration), and third point (12-month later), their systolic and diastolic blood pressures and pulse rate were not changed. Daily proteinuria of the first, the second, and the third point were 0.99 ± 0.44 , 0.79 ± 0.43 , and 0.65 ± 0.50 (g/day), respectively. Daily proteinuria between the first point and the second point were not changed, however, it statistically reduced between the first and the third point ($p = 0.007$). Estimated GFR and serum K level were not changed. Doses of esaxerenone on the second and the third points were 1.71 ± 0.95 and 2.19 ± 0.90 (mg/day).

Discussion : Because MR is verified to exist in a glomerulus, esaxerenone is thought to have a renoprotective effect through not only circulation mechanisms but the MR-mediated route.

Conclusion : Esaxerenone is suggested to have anti-proteinuric effect on the primary glomerular disease.

Key words : esaxerenone, anti-proteinuric effect, primary glomerular disease, mineralocorticoid receptor

(受理日 : 2022年6月3日)