

アルドステロンの復習

ある薬局での話です。アムロジピン製剤を服用中の高血圧の男性患者さんが、辛い物を見ただけで顔が紅潮してくるので、医師に相談したところ、桂枝茯苓丸エキス剤が処方されそうです。しばらく服用しても全く効果がなかったので、スピロラクトン製剤が桂枝茯苓丸の代わりに処方されました。血圧はアムロジピン製剤で低く抑えられているそうです。そこで、スピロラクトンには顔面紅潮に効果があるのでしょうか？という質問がありました。

桂枝茯苓丸は、瘀血という血の流れが停滞した病態に繁用される漢方薬ですが、この漢方薬が適する症状には、気逆といって気の巡りが逆流する症状を伴う場合もあります。高血圧傾向があり、のぼせ、赤ら顔の場合などが典型的な使用例になります。従って、くだんの患者さんの症状に適合すると判断されて処方されたというのは容易に推測できるようです。

一方のスピロラクトンは鉱質コルチコイドであるアルドステロンと拮抗する薬剤で、弱い利尿降圧作用があるのは良く知られたところですが、顔面紅潮への効果は果たしてあるのでしょうか？

どうも条件反射的な血管拡張のようにも思いますから、自律神経系が強く関与している印象もあります。年齢も50歳代との話だったので、男性更年期障害との関連で、日本語文献検索(Ci.nii)や海外文献検索(PubMed)を試みましたが、ヒットしてきません。Yahooにて一般検索をかけてもヒットしてきません。という訳で、上記への質問への回答は保留のままにして、今回はアルドステロンとスピロラクトンの復習を試みようと思いたち、記事を書いてみます。

【アルドステロン】

副腎皮質から分泌されるホルモンの一つで、ミネラルコルチコイド(鉱質コルチコイド)と呼ばれています。副腎とは腎臓の上に被さるようにして存在する臓器で、表面を副腎皮質、内部を副腎髄質と呼んで区別しています。それぞれがホルモンを分泌する重要な臓器でもあります。

副腎皮質はさらに三層に分かれており、下記のようなホルモンを分泌します。

- ①球状帯；ミネラルコルチコイド(アルドステロン)
- ②束状帯；糖質コルチコイド(コルチゾール)
- ③網状帯；副腎アンドロゲン(テストステロン)

●ちなみに髄質からはアドレナリン(8割)、ノルアドレナリン(2割)が分泌されます。

・副腎皮質ホルモンは、より上位の中枢からの刺激ホルモンによって分泌が亢進されます。

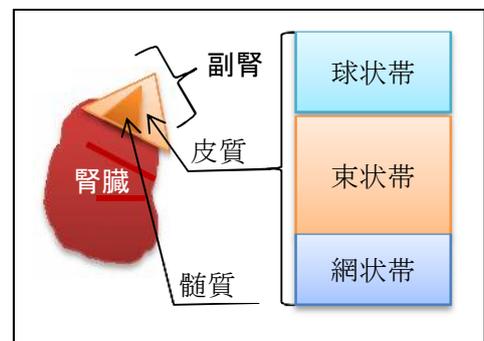
①視床下部からは副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(CRH)という長い名前のホルモンが分泌されて、下位にある下垂体に作用します。CRHはストレスによって分泌が増加しますが、糖質コルチコイドによる負のフィードバックによって抑制されます。

②CRHの刺激を受けた下垂体からは副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)が分泌され、それが副腎皮質を刺激します。

・副腎皮質でのホルモン合成

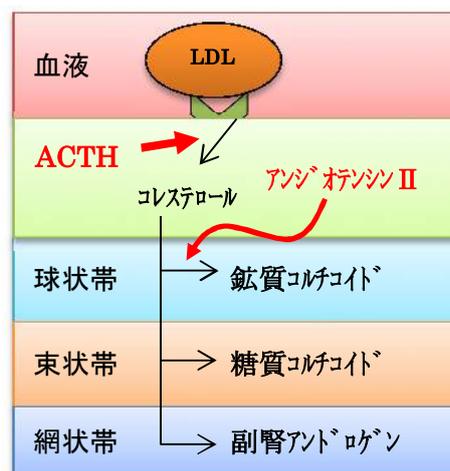
①血液中から LDL 受容体を介して LDL が細胞内に取り込まれます。ACTH がその作用を促進します。

②LDL から遊離したコレステロールを原料にして3種類のステロイドホルモンが各層で合成されます。各層に存在する酵素が異なるため3種類のホルモンが合成されることとなります。



③球状帯ではアンジオテンシンⅡの作用をうけて鉱質コルチコイド(アルドステロン)の分泌が亢進されます。

④副腎アンドロゲン(男性ホルモン)作用としては弱く、デヒドロエピアンドロステロンからアンドロステンジオンとなった後、末梢組織でテストステロン(男性ホルモン)に変換されます。さらに脂肪組織などに存在するアロマトラーゼにより非可逆的にエストラジオール(卵胞ホルモン)へ変換されます。この卵胞ホルモン合成経路は女性の場合、閉経後の女性ホルモンの補給経路となります。



・アルドステロンの生理的な作用 (I)

①血液の流れに乗ってやってきたアルドステロンは、腎臓の尿細管の後方にある集合管主細胞の細胞質にあるミネラルコルチコイド受容体に結合します。

②受容体と結合した複合体は核内に移動し、DNA の特定の部分に結合して転写を開始して、細胞質でアルドステロン誘導蛋白質(AIP)を合成しはじめます。

③AIPはNa⁺チャネルを活性化(集合管腔から細胞内へのNa⁺再吸収を促進すると共に水も吸収)し、さらにNa⁺ポンプを活性化(細胞内から間質さらに血液へのNa⁺と水の移動を促進)させると共にK⁺やH⁺を集合管腔側に押し出す作用が加速します。

・アルドステロンの生理的な作用 (II)

アルドステロンは心臓への直接作用によって心臓の線維化を促進するとされており、うっ血性心不全患者におけるアルドステロン拮抗薬(スピロラクトン)の有用性が示されています。

・その他

糖質コルチコイドのコルチゾールもミネラルコルチコイド受容体と結合してアルドステロンと同様の作用を示します。しかし、腎臓に豊富に存在する11βヒドロキシステロイド脱水素酵素によりミネラルコルチコイド受容体と結合できないコルチゾンに変換されるため、通常、腎臓は糖質コルチコイドの作用を受けません。しかし、この酵素阻害剤である甘草由来のグリチルレチン酸が加わるとコルチゾールによる鉱質コルチコイド作用が強くなって偽アルドステロン症が生じてきます。

【スピロラクトン】

・作用機序

集合管細胞質内に存在するアルドステロン受容体にアルドステロンと拮抗的に結合することによりアルドステロンの作用を阻害します。従って、Na⁺の再吸収を抑制し、Na⁺を水分と共に体外へ排泄させる一方で、血中のK⁺値を上昇させる方向に作用します。

・その他の作用

①スピロラクトンはプロゲステロン受容体やアンドロゲン受容体にもいくらかの親和性をもっていることが知られています。黄体ホルモン様作用や男性ホルモン様作用を併せもつため、女性型乳房、乳房腫脹、多毛、月経不順、無月経、音声低音化などの副作用(0.1~5%未満)が生じる原因となっています。

②一方で、男性ホルモン受容体でジヒドロテストステロンとの拮抗作用やテストステロンの合成酵素阻害作用なども示すため、男性ホルモン依存型のにきびや多毛症への適応外使用例があります。この作用は①の作用と矛盾しています。以下はあくまでも私見ですが、スピロラクトンの男性ホルモン受容体への作用が部分作動型、つまり周辺に男性ホルモンが多い時は抑制作用に、男性ホルモンが少ない時は刺激作用を持つと考えると理解しやすいのではないのでしょうか(間違っているかもしれません)。

<参考資料>カツツガ薬理(IX)、グットマンギルマン薬理学(XI)、新生理学(日本医事新報)、人体解剖図(成美堂)