

新降圧薬(半年に1回皮下注の zirbesiran 登場!) The Lancet, March7, 2026

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院早朝カンファ 仲田和正 2026.4

付けたり: zirbesiran 登場、ホルムズ海峡、先の先(さきのせん)、百人一首永世クイン
楠木早紀氏、剣豪伝、神経衰弱、源氏物語、更級日記、菅原孝標邸宅、源氏物語
プレゼント、夕顔、遺体処理、夕顔モデル、本居宣長のカルテ、源氏物語英訳

New drug therapies for hypertension (Therapeutics)

著者

Michel Azizi, Hôpital Européen Georges Pompidou APHP, Université Paris Cité

Kazuomi Kario (荻尾七臣) et.al, Jichi Medical University School of Medicine, Japan

The Lancet, March 7, 2026 に「新しい降圧薬」の総説(therapeutics, 治療薬)があり非常に興味深く読みました。一番衝撃的だったのは「半年に1回の皮下注で済む降圧薬 zirbesiran」の登場でした。

著者はパリ、エッフェル塔南西のジョルジュ・ポンピドゥ病院の医師を初め6人の共著ですが自治医大教授の荻尾七臣先生も共著者になっておられます。

現在、通常の降圧薬と異なる生理的経路に作用する下記のような新薬が開発されています。

- Angiotensinogen 合成を阻害する small interfering RNA agents (zirbesiran、国内未)
- aldosterone synthase inhibitors(baxdrostat, lorundostat など、国内未)
- non-steroidal mineral corticoid receptor antagonists (ケレンディア finerenone)
- endothelin receptor antagonist (aprocitentan、欧米で市販)

The Lancet, March 7, 2026「新降圧薬」最重要点は下記10点です。

- ① siRNA(zirbesiran)は肝の angiotensinogen 産生の律速段階を6カ月に亘り完全抑制。
- ② zilbesiran で sBP15 低下, angiotensinogen >9 割抑制, ナトリックス(thiazide)併用で -12mmHg。
- ③ zilbesiran 単独で 50%で降圧、ナトリックス(thiazide)併用で 65%、24 時間 6 カ月持続。
- ④ zilbesiran で軽度・可逆性高 K、初期 eGFR 軽度低下起こす。咳、血管浮腫なし。
- ⑤ RAAS ↓ の対抗は輸液、アンギオテンシン 2・昇圧剤。腎動脈狭窄で危険、妊婦禁忌。Cr, K 確認。
- ⑥ Aldosterone synthase inhibitor(ASI)の baxdrostat 等は sBP ↓, 尿 alb ↓, K ↑。escape なし。
- ⑦ ケレンディア(nsMRA)は DM で腎不全 2.5 割, alb 尿 3 割, 心不全入院 2 割減少。K ↑ 注意。
- ⑧ ASI(baxdrostat)も MRA(アルダクトン, セララ, ケレンディア)も高 K が問題。一過性 eGFR ↓, K, Cr 確認。
- ⑨ ERAs(aprocitentan)はエンドセリン阻害で難治性高血圧治療。体液貯留あり。肝機能注意。
- ⑩ エンレストは thiazide や Ca 拮抗薬との併用で降圧、左室壁 ↓、心筋線維化 ↓。

今回何より驚いたのが si(small interfering) RNAs 薬、zirbesiran の登場です。

国内での販売は 中外製薬 となるようです。

腎由来のレニンを介する肝での angiotensinogen の mRNA 合成をほぼ完全抑制するのです。
肝細胞の endosome に siRNA が取り込まれ、これが持続的に作用し、1 日 24 時間
なんと 6 カ月に亘り有効だと言うのです。

つまり半年に 1 回注射皮下注の降圧薬であり phase 2(実際の患者で有効性、安全性、
投与量、期間確認)の KARDIA1, 2, 3 のトライアルが既に終了しました。
実現すれば軽度-中等度の高血圧で 6 カ月も降圧が有効ですから adherence(治療遵守)
の問題がなくなり心血管疾患イベントを大人数で抑制するだろうと言うのです。
世界初の「always-on blood pressure-lowering treatment (常時降圧し続ける治療)」
だとのことで小生大興奮でした。ただいったいどの位の価格なのかが気になります。

1. siRNA(zirbesiran)は肝の angiotensinogen 産生の律速段階を 6 カ月に亘り完全抑制。

イラン・米国紛争は誠に気になります。 RAAS (renin-angiotensin-aldosterone) 系を石油
の流通に例えると ACEi は経路途中のホルムズ海峡 (angiotensin I→II) での阻害、ARB は
日本国内入港時 (angiotensin II の臓器接着) での阻害、一方 siRNA は一番上流のイランの
石油精製所つまり最初の律速段階 (rate limiting step) の angiotensinogen そのものを
爆撃するようなものです。

siRNA は「small interference RNA」の略でレニン刺激による肝臓でのアンギオテンジノーゲン産生を、
その mRNA に干渉することで停止させます。 強力な昇圧効果のある下流の angiotensin II
ができなくなるのです。この辺は RAAS 系を理解していないと全く訳がわかりません
ので簡単に RAAS 系を説明しておきます。

[レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 - Wikipedia](#)

この中の絵を御覧ください。

RAAS (renin-angiotensin-aldosterone) 系を一言で言うと、 血圧低下による腎血流量減少をまず傍系球体装置 (juxtaglomerular apparatus) が感知し、ここから「レニン」が分泌され肝臓で「angiotensinogen」→angiotensin I→angiotensin II(強力な昇圧作用を持つ)とし、この angiotensin II が血管収縮、「昇圧」、「aldosterone (NaCl 吸収、K 排泄) 分泌」、「ADH(腎で水吸収) 分泌」させて昇圧と体液量を増やします。

siRNA は肝臓で RAAS 系の最初のステップ、レニンによるアンギオテンジノーゲン産生を、その mRNA に干渉して上流で止めてしまうものです。なお ACE(angiotensin converting enzyme)はその名の通り、上記の angiotensin I→II に働くのであり ACEi はこの酵素を阻害(石油流通のホルムズ海峡)して降圧効果が起こります。
一方 ARB(angiotensin receptor blocker)は、その後の過程、angiotensinII の臓器受容体接着(石油流通の国内到着時)を阻害して血圧を下げます。

siRNA は Angiotensinogen mRNA の翻訳を選択的阻止して肝の angiotensinogen 産生をほぼ完全抑制します。

まとめますと siRNA(zirbesiran)は肝の angiotensinogen 産生の律速段階を 6 カ月に亘り完全抑制します。

2. zilbesiran で sBP15 低下、angiotensinogen >9 割抑制、ナトリックス(thiazide)併用で -12mmHg。

武道(剣道、柔道、合気道)で「先の先(さきのせん)」は相手が動く更に先を取ること

を言います。相手が動き出す前の気配、意図を読み取り主導権を握ります。

Zirbesiran は RAAS 系を「先の先」で抑え込みます。

先の先と言えば、競技かるたで十連覇した百人一首永世クイーン楠木早紀氏がいます。楠木氏は大分県中津出身、高校でかるた部を創設、団体戦全国優勝し立命館に進みました。競技かるた界で「伝説」と言われる存在です。15 歳、中学 3 年で史上最年少クイーンとなり、その後 10 連覇を達成した圧倒的実力者です。

「瞬間の記憶力」(楠木早紀 PHP 新書 2012)に書かれていたのですが、読み手が「瀬をはやみ・・・」で se を発音する時、s の段階で札を取るというのです。

また「秋の田の・・・」とか「奥山に・・・」のように母音で始まる場合、発音する直前、その場の空気が丸くなるような感じがするのだそうで、なんと発音前に札を取ってしまうというのです。読み手を見ている訳ではありません。まるで剣豪伝みたいな話で、人は鍛錬によりそこまで到達できるのかと、ただただ驚くばかりです。発音前に札を取るのですからまさに先の先、敵う訳がありません。

Zilbesiran(small interfering RNAs)は「first-in-class trivalent N-acetylgalactosamine ligand-conjugated si(small interfering)RNA」で、つまり肝細胞に特異的に届け作用する小 RNA です。肝細胞表面の受容体 ASGPR(asialoglycoprotein receptor)に強く接着する GalNAc(ガラクトサミン)を 3 つ結合(3 価)させ、特異遺伝子発現に干渉する小 RNA で、このクラスでは世界初の医薬品であり肝内アンギオテンシノーゲン産生を阻害します。

Zirbesiran の 3 価の GalNAc(N-acetyl galactosamine)が肝細胞の ASGPR (asialoglycoprotein receptor)に接着すると細胞膜の endocytosis (細胞内取り込み)により endosome 内に取り込まれます。endosome から si(small interfering)RNA が細胞質基質(cytosol)に放出され RISC(RNA-induced silencing complex)ができます。この RISC が肝細胞核内の DNA から翻訳されたアンギオテンシノーゲンの mRNA に接着すると mRNA が切断(cleavage)されて不活化するのです。

皮下注で投与し肝細胞内 endosome(物質を取り込んだ時にできる小胞)に隔離(sequester)されここからゆっくり放出されて angiotensinogen 産生を持続的に抑制し効果はなんと最低 6 カ月に及びます。従来の ACE や ARB よりも

renin-angiotensin 系をより完全、持続的に抑制します。当然、日々内服するよりも治療遵守 (adherence) は圧倒的に優れます。

KARDIA-1 trial phase2 では zilbesiran は軽症から中等の未治療高血圧や 2 種類の降圧薬内服患者で使われました。150-600 mg の zilbesiran の半年に 1 回の皮下注により 3 カ月で収縮期血圧はいずれの用量でもほぼプラセボ比 15mmHg 低下、血清アンギオテンシノーゲンは 9 割以上抑制され 6 カ月でも降圧降下は保たれました。

KARDIA-2 trial では zilbesiran600 mg と indapamide(thiazide, ナトリックス)、amlodipine (CAB, アムロジン), olmesartan(ARB, オルメテック) などとの併用 (add-on) が行われ 3 カ月後の 24 時間収縮血圧の有意な減少がありました。ナトリックスとの併用で -15.7mmHg (プラセボ比 -12.1mmHg), アムロジンとの併用で -10.5mmHg (プラセボ比 -9.7mmHg), オルメテックとの併用で -7.7mmHg (プラセボ比 -4.5mmHg) 低下で、「特にナトリックスとの併用で効果が大きかった」のです。

当、西伊豆健育会病院では thiazide はナトリックス(indapamide)を長年使用してきました。短時間作用性サイザイド(ヒドロクロチアジド)よりも長時間作用性サイザイド(ナトリックス, indapamide)の方が降圧、心血管疾患予防により効果的だからです。短時間作用性より平均 sBP5.6mmHg 低下します。

また 2002 年の ALLHAT 研究でサイザイドはアムロジン(Ca 拮抗)やロンゲス(ACEi)に比しても心血管イベント、脳卒中、心不全が少なく、古くからのサイザイド系が新タイプの ACEi や Ca 拮抗薬を凌ぐこの結果は予想外だったのです。なおフルイトラン(trichlormethiazide、短時間作用性)は海外の RCT では使用されていません。小生は降圧薬の第1選択としてナトリックスを使用しています。ただ低 K に注意です。

この辺の詳細は下記 2022 年 JAMA 総説を御覧下さい。

[高血圧の治療 A-Review-JAMANov.8-2022.pdf](#)

西伊豆早朝カンファ

KARDIA-3 trial ではコントロール不能の高血圧、高い心血管リスクのある患者で追加療法(add-on)として zilbesiran 投与が行われましたが 3 カ月で血圧の主要エンドポイント(primary endpoint)に達しませんでした。Zirbesiran300mg でプラセボ比 -5.0mmHg、600 mg で -3.9mmHg 程度でした。

なお KARDIA1-3 において副作用は少なく軽度でかつ可逆的でした。

まとめますと zilbesiran で sBP15mmHg 低下、アンギオテンシノーゲン 90%以上抑制、ナトリックス(thiazide)併用がアムロジンや ARB より効果的で -12mmHg でした。

3. zilbesiran 単独で 50%で降圧、ナトリクス(thiazide)併用で 65%、24 時間 6 カ月持続。

楠木早紀氏の構えは上半身が前傾しすぎず安定した重心であり右手(利き手)は札に近くセットして最短距離で手が出ます。札の位置は画像として記憶し、左手はバランスと支えに使用し払いの軌道を安定させます。そして読みの 1 音目を正確に聞き取り瞬時に反応します。

水泳のオリンピックに出た萩野公介氏の話聞いて驚いたのはクロールの練習では「両手を閉じてグーの形で泳ぎが一番速くなる腕の軌道を見つけよ」というのです。その後で今度は手をパーにしてその軌道を覚えるとのことでした。
かるたも手が最速で動く軌道があるのでしょうか。

https://www.youtube.com/watch?v=Qv9AQFj8s_k

(競技カルタ 第 58 期クイーン戦 2 回戦 札取り部分まとめ① 楠木対山添)

siRNA(zilbesiran)は高血圧治療の従来とは根本的に異なる年 2 回の治療です。
この最大の長所は効果が 6 カ月に亘り続くことから adherence (治療遵守)の良さです。
しかし zilbesiran 単独で降圧されるのは 50%に過ぎず indapamide(thiazide, ナトリクス)と併用して 65%です。1 日 24 時間持続的に 6 カ月間効果があります。

アンギオテンシノーゲンをターゲットとする siRNA はレニン・アンギオテンシン系を上流で阻害します。
一方、従来レニン・アンギオテンシン系阻害薬(ACE-I,ARB)は傍糸球体装置レベルでアンギオテンシン 2 介在性に対抗反応性(counter regulatory)の血漿レニン上昇を起こします。
アンギオテンシノーゲンの生理的濃度がある程度あると代償的レニン上昇でアンギオテンシン1、2 が回復して経口薬の効果を頭打ちにします。

ただ小生心配になるのは zilbesiran の値段が一体いくらになるのかです。
あまりに高額では中進国、後進国には手が出せません。しかし、いずれにせよ従来の降圧薬にとっては強力な競争相手となるでしょう。

まとめますと zilbesiran 単独で 50%で降圧、ナトリクス(thiazide)併用で 65%、24 時間 6 カ月持続します。

4. zilbesiran で軽度・可逆性高 K、初期 eGFR 軽度低下起こす。咳、血管浮腫なし。

家内が 4 歳の孫娘とランプの神経衰弱をやったところ驚いたことに全く敵わないのです。
こういうことは子供の方がはるかに勝るようです。これなら百人一首もできるのかも
しれないと先日、家内が百人一首を 2 セット買ってきました。ひとつは「どらえもん
百人一首(小学館 935 円)」です。日本の古典の面白さ、楽しさに是非親しんで欲しいと
思います。

小生以前、瀬戸内寂聴の源氏物語を通読しましたが、どうしても原文で読みたいと思い、開始しました。しかし遅々として進まずようやく昨日後半の若菜(下)にたどり着きました。源氏物語は多数の人間関係が実に複雑に錯綜します。源氏自身の呼び方も六条院、院、六条の大殿、大殿、大殿の君などと様々です。夕霧も中納言の君、権中納言、大将、大将の君と言う具合です。巻末の各章毎の系図解説がないと、誰のことなのかさっぱりわかりません。この系図解説なしで昔の人はいったい源氏をどのようにして読んでいたのか不思議でなりません。

Zirbesiran、siRNA によるアンギオテンシノーゲンの持続的欠乏により、例えレニンが存在してもアンギオテンシン系 ペプチド 全ての濃度が低下します。

更に zilbesiran は血漿アンギオテンシン 1-7 を増加させず、また bradykinin-nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate 経路を活性化させません。この経路は ACEi や ARB の降圧作用の咳や血管浮腫などの bradykinin 依存性の副作用に働いていると考えられています。という訳で zilbesiran で咳や血管浮腫は起こりません。

zilbesiran の軽度かつ可逆性の高 K 作用は予測可能であり他のレニン・アンギオテンシン系阻害薬と同様です。

Kardia trial では eGFR 約 80ml/分/1.73m²以上の患者を対象としましたが eGFR の軽度初期降下が他のレニン・アンギオテンシン系阻害薬と同様にありました。これは血圧低下により糸球体内圧が低下し糸球体輸入細動脈の圧が低下し同時に輸出細動脈拡張にも依ります。この長期の結果についてはよくわかっていません。

まとめますと zilbesiran で軽度・可逆性高 K、初期 eGFR 軽度低下起こします。

5. RAAS↓の対抗は輸液、アンギオテンシン 2・昇圧剤。腎動脈狭窄で危険、妊婦禁忌。Cr,K 確認。

更科日記は「東路の道の果てよりも、なほ奥つ方に生ひ出でたる人、いかばかりかはあやしかりけむを、いかに思ひ始めけることにか、世の中に物語といふものあんなるを、いかで見ばやと思ひつつ・・・」で始まります。

更級日記は源氏物語推(お)しの菅原孝標(たかすえ)の女(むすめ)の 10 歳から 50 歳までのエッセーです。菅原孝標は上総国(千葉県)の国司で千葉市原に住んでいました。現在の市原市役所のあたりと考えられています。

何年か前、家内と東京湾のアクアラインを通過してここを訪れました。高台から東京湾の向こうに富士山が小さく見えます。千年前、彼女も同じ景色を見ていたのだなあと深く感動しました。現在近くの国分尼寺が一部再建されていてその当時の様子がわかります。

1020 年 9 月 28 日に家族で高台の国府を出発し麓の飯香丘(いいがおか)八幡宮(現存します)で旅行の支度をして実に 3 カ月をかけて京都に 12 月 24 日にたどり着きます。今なら新幹線で数時間の旅です。

13歳の彼女は姉や母から光源氏の物語を聞き、なんとかそれを読みたいと、自分で薬師仏まで作ってお祈りします。出立するとき「額をつきし薬師仏の立ち給へるを見捨て奉る悲しくて人知れずうち泣かれぬ」とあります。源氏物語は1004年から1012年に成立し彼女の出発は1020年です。

siRNAによりレニン・アンギオテンシン系が抑制された場合、ショック患者や循環血液量低下患者で迅速に逆転できぬため、対抗策は輸液、angiotensin 2 や昇圧剤投与です。
また腎動脈狭窄患者に zilbesiran を投与した場合、急性腎不全を起こす可能性があり、またその効果は長期間にわたります。

臨床前研究で REVERSIR トライアルで特殊 siRNA 皮下注投与により 48 時間以内にアンギオテンノーゲン mRNA を回復できました。ただ回復に時間がかかりすぎるので救急の場では現実的ではなくレニン・アンギオテンシンの長期持続抑制を必要としなくなった時に使用できるだろうとのことです。

なお妊娠時はアンギオテンノーゲンが上昇して子宮胎盤血流を保ちます。siRNA は理論的に母体の低血圧と胎盤血流低下を起こしますので siRNA 使用の女性には避妊が推奨されます。

以上から siRNA 使用には注意深い患者選択と血中 Cr とKのベースラインと治療後の値に注意が必要です。また患者教育、即ち血圧自己測定、体液減少と妊娠に注意させます。

まとめますと RAAS ↓ の対抗は輸液、アンギオテンシン 2・昇圧剤です。腎動脈狭窄では危険です。妊婦は禁忌です。Cr,K を確認します。

6. Aldosterone synthase inhibitor(ASI)の baxdrostat 等は sBP ↓, 尿 alb ↓, K ↑。Escape なし。

菅原孝標の京の邸宅は現在の京都市中京区仲保利町塗師屋町から船屋町西部辺りの100m 四方で、二条城の東、地下鉄烏丸御池(からすまおいけ)駅の近くです。日記には草木が生い茂り荒れ果てていたとありますが、現在は行ってみますと住居が立て込んだ都会です。

叔母がなんと櫃(ひつ)に入った『源氏物語』50 余巻をプレゼントしてくれます。「源氏を一の巻よりして、人もまじらず几帳の中にうち伏して昼は日ぐらし、夜は目のさめたるかぎり、火を近くともしてこれを見るよりほかのことなければ…」という具合いで、ほとんど今時のゲーマーです。彼女が夢中になった源氏を現在もそのまま読むことができることにはつくづく感動します。

レニン・アンギオテンシン・アルドステロン(RAAS)系は一言でいうと、血圧低下→腎からレニン分泌→肝細胞でアンギオテンノーゲン→アンギオテンシン1→アンギオテンシン 2 により昇圧するのみならず、

副腎からアルドステロン分泌→Na と水を回収→昇圧も起こします。

アルドステロンは副腎外層の球状帯 (glomerulosa) から刺激 (低血圧、高K、アンギオテンシン2、ACTH) により産生される mineral corticoid hormone であり Na と水を再吸収してK排出
します。

またこれに加えてアルドステロンは腎臓と心臓で pro-inflammatory、 profibrotic mediators を
産生して血管硬化、全身血管収縮を起こします。

降圧薬 3 種使っても治療抵抗性の高血圧では eGFR>30 で血清K<4.5 であれば
steroidal MRA(spironolactone, アルダクトン)が「第 4 選択として好まれ HFREF での効果」が
認められています。しかし高Kを起こす為あまり使われていません。

もう一つの MRA(mineral corticoid receptor antagonist)の eplerenone(セララ)は progesterone
や androgen 受容体に干渉しませんが降圧薬としてはアルダクトンに劣ります。

小生の外来に primary aldosteronism の中年男性がいてアルダクトン (spironolactone) を
処方していたのですが、ご自分で調べてきて「女性化乳房を起こさないセララ (eplerenone)
に代えてくれ」と言われました。

小生、研修医の時、外科手術で鉤引きをしていたところ外科部長が入ってきて
「おっ、この人、ギネコマチア(女性化乳房)があるな」と言ったところナースが「先生、この人
女性です。」と怒っていました。現代ギリシャ語で女性は γ υ ν α ι κ α (ギネカ) です。
アテネの市場でブドウに σ τ α φ ό λ ι (スタッフリ)と書いてあったのには感動しました。

aldosterone escape(アルドステロンが高値でも途中で浮腫や体液量増加が頭打ちになること)は
ACEi や ARB、MRA(mineralcorticoid receptor antagonist)によるレニン・アンギオテンシン系阻害で
よく知られています。ACEi、ARB、MRA 使用中、レニン分泌のアンギオテンシン 2 によるフィードバックの
ループが阻止されます。

「Aldosterone synthase 阻害(ASI)によりこの aldosterone escape を回避」できます。

薬理学の進歩により aldosterone synthase と cortisol synthase の密接な類似が克服され
前者だけの阻害が可能となってきました。

第 2 世代の aldosterone synthase inhibitors(ASI)が開発され baxdrostat, lorundrostat,
defaxadrostat,vicadrostat(いずれも国内未)などがあり phase 2, 3 です。

Baxdrostat と lorundrostat は用量依存性に aldosterone 濃度減少、renin 上昇、コルチゾール不変
でした。Baxdrostat は phase 3 で収縮期血圧は中止後も8週にわたり低下し、
長期持続、効果消退に時間がかかり (slow offset)、中止してもリバウンドがありません
でした。

CKD 患者で中央値 eGFR44ml/分/1.73m²、UACR (urinary albumin-to-creatinine ratio)
714mg/g、コントロール不能の高血圧患者で baxdrostat は収縮期血圧と UACR が低下しました
が高 K がありました。15 人の primary aldosteronism 患者で baxdrostat は収縮期血圧と
過剰アルドステロンを減少させ低 K が正常化しました。

baxdrostat、lorundostat の副作用は軽度、少なく、可逆性でした。しかしCKD 患者で高K は41%、プラセボ群で5%でした。両者とも hypercortisolism、副腎不全は見られませんでした。dexfadrostat、vicadrostat も aldosteron/renin 比低下、aldosterone 低下、収縮期血圧低下しました。

まとめますと Aldosterone synthase inhibitor(ASI)の baxdrostat, lorundostat は sBP ↓, 尿 alb ↓ としますがK ↑ の副作用があります。Aldosterone escape がありません。

7. ケレンディア(nsMRA)はDM で腎不全 2.5 割,alb 尿 3 割,心不全入院 2 割減少。K ↑ 注意。

源氏物語第四帖、夕顔の巻に光源氏が荒れ果てた屋敷で夕顔と一緒にいると幽霊が出てくる場面があります。今風に言うと、彼女と心霊スポットの場末のホテルにいたら幽霊が出て憑りつかれたという話です。「宵過ぐるほど、すこし寝入りたまへるに、御枕上にいとをかしげなる女いて・・・」で始まり、「私があなをお慕いしてるのに、こんなどうってことない女をちやほやすのを見るのがつらい」と幽霊が夕顔をかき起こそうとするのです。

このあたり、現在の蛍光灯の下で読むのと違い、昔の人は薄暗い蝋燭の灯の下で読んでいたわけで本当にぞっとしていたに違いありません。

夕顔は幽霊に取りつかれて死んでしまいます。光源氏は皇子ですから発覚したらとんでもないスキャンダルになります。源氏は、この夕顔の遺体を何とか人に知られぬよう家来に頼んで密かに運び出し京都東山でこっそり焼却するのです。

目立たぬよう明け方に遺体を莫産(ござ)にくるんで運び出すのですが端から髪の毛が覗いています。検非違使(けびいし、警察)にも見つからなかったのです。このあたり、もし源氏が自分だったら遺体をどうするだろうと現在読んでもドキキします。皆様だったらどうしますか？

この「夕顔」の舞台は現在の京都駅北東にある渉成園ではないかと言われています。平安時代ここに光源氏のモデルの源融の荒れ果てた屋敷があったとされているのです。源氏物語、間違いなく面白いのです。

鉱質ステロイド受容体拮抗薬(MRA, mineralcorticoid receptor antagonists)には下記のように 2 つの異なるクラスがあります。

- i) Steroidal MRA (spironolactone アルダクトン, eplerenone セララ)
- ii) Non-steroidal MRA (finerenone ケレンディア, esaxerenone ミネプロ)

non-steroidal MRA はステロイド構造がなく、前者のステロイド構造のものに比してより選択的な受容体親和性があります。

小生、この ns(nonsteroidal)MRA のケレンディア (finerenone) は下記の the Lancet、2026 年お正月号、慢性腎障害の総説で初めて知りました。また、なにより「腎不全が既に改善可能の疾患になっていた」ことを知り仰天しました。まさに小生には「新世紀エバンゲリオン(εὐαγγελίον、福音、「good news」)」の総説でした。下記総説、是非お読みください。

[慢性腎疾患 Chronic-Kidney-Disease-Seminar-The-Lancet-Jan.3-2026.pdf](#)

慢性腎疾患 (Seminar) the Lancet, Jan,3, 2026 西伊豆早朝カンファ

上記の慢性腎疾患総説によると、「ケレンディア finerenone は CKD、アルブミン尿、2 型糖尿病で腎不全リスクを 25 %減らし(2022 年)、アルブミン尿を 30%減らし(2025 年)、心不全入院を 20%減らし(2024 年)ます」が心不全患者での eGFR スロープ低下には効果がないようです。ただし「高 K 血症」をおこします。また認可されているのは糖尿病でのみです。

nsMRA (finerenone: ケレンディア) の価格は 2026 年現在、10 mg錠 143.90 円、20 mg錠 205.8 円 です。「MRA(アルダクトン A、セララ、ミネプロ)に比べて腎機能悪化の進行抑制がより明確、心血管 イベントの抑制効果が高く、高カルウム血症リスクが低く(従来 MRA との最大の違い)、女性化 などの副作用も低い」ようです。なお「finerenone は糖尿病以外の CKD には十分なエビデンスはなく適応はありません。使うのは糖尿病の CKD のみ」です。

nsMRA の finerenone ケレンディア (10, 20 mg/錠、1 日 1 回 10 mg で開始、バイエル) は本来慢性腎疾患、心血管疾患について評価されました。

CKD、心不全で phase 3 で背景に renin-angiotensin 系阻害薬投与患者で、10 mg、20 mg で 2-5mmHg 程度の血圧低下が見られました。

降圧降下は spironolactone(アルダクトン)よりも小さく eplerenone(セララ)と同程度です。

ケレンディアは降圧よりも慢性腎疾患を改善する効果が大きいのです。

現在、ケレンディアは高血圧に認可されておらず糖尿病での投与です。

ミネプロ esaxerenone (1.25, 2.5, 5mg/錠、2.5 mg錠 91.6 円、第一三共)は未治療高血圧患者、一次性アルドステロン症、慢性腎疾患で効果的な降圧作用がありますが現在日本のみで使用されています。

現在、ケレンディアと steroidalMRA(アルダクトン、セララ)と SGLT2i との併用が調べられています。

CKD と 2 型 DM で、ケレンディア + ジャディアンス (empagliflozin, SGLT2i) 6 カ月で、単剤使用よりも有意な UACR (尿アルブミン・クレアチニン比) 減少と収縮期血圧減少が見られ 5.0mmol/L 以上の K 上昇も少なかったのです。

まとめますとケレンディア (nsMRA) は DM で腎不全 2.5 割, alb 尿 3 割, 心不全入院 2 割減少します。K ↑ に注意です。今のところ糖尿病疾患のみの使用です。

8. ASI(baxdrostat)も MRA(アルダクソン,セララ,ケレンディア)も高 K が問題。一過性 eGFR ↓ , K,Cr 確認。

源氏物語の夕顔の話はモデルがあつたらしく紫式部 20 歳の頃、村上天皇第 7 皇子、具平(ともひら)親王が雑仕係の大顔(こんな名前つけるかなあ?)とお忍びで広沢池近くの遍照寺で 月見をしていた時、大顔が突然死したのです。若い女性の突然死ですから月見で何か食べてのアナフィラキシー ショックだったのでしょうか。秋なので栗かクルミのアレルギーかなあと思いました。当時の貴族たちは源氏の夕顔の話を読んで、「ああ、大顔のことだな」とピンと来ていたのでしょうか。

なお致死性食物アレルギーを特に起こしやすいのは「落花生,クルミ,栗,ゴマ,魚,甲殻類」です。詳細は下記を御覧ください。

[食物アレルギーと食物関連アナフィラキシーの治療\(総説\)JAMAFeb.13-2024.pdf](#)

(食物アレルギーと食物関連アナフィラキシーの治療(総説)JAMA, Feb.13, 2024 西伊豆早朝カンファ)

この近くの広沢池では現在も中秋の名月に舟を浮かべて月見が行われています。一度行ってみたいと思っています。遍照寺は現存しますが以前は広沢池の西岸でしたが現在は南岸にある小さな寺です。

ASIs (aldosterone synthase inhibitors : baxdrostat, lorundostat) も MRAs (steroidal: アルダクソン, セララ, non-steroidal: ケレンディア, ミネプロ) もアルドステロン経路を阻害しますが問題は高 K です。ASIs も MRAs のトライアルでも高 K 患者や低 eGFR 患者は除外されているのです。

ケレンディア (finerenone) トライアルは 2 型 DM、CKD、心不全患者の 18,991 人でプラセボに比べ高 K のリスクは倍増し 5.5mEq/L 以上となったのは 16.5%、6.0mEq/L 以上は 3.3% でした。CKD での baxdrostat も高 K は多かったのです。

baxdrostat, lorundostat, viacadrostat のトライアルでは投与初期に eGFR の 30% 以下の低下が見られたが投与中止で可逆性でした。

ケレンディアとミネプロも eGFR の低下が見られましたが最終的に回復した。

今後 MRAs と同様 ASIs の使用では最初の 2 週間、血清 K と Cr のモニターが必要でしょう。

ASIs の現在の使用量で hypercortisolism も hypocortisolism も見られてはいません。

ASIs と MRAs との head to head 試験は現在行われていません。

まとめますと ASI(baxdrostat)も MRA(アルダクソン,セララ,ケレンディア)も高 K が問題です。

一過性 eGFR ↓ 起こりますが中止で可逆性です。使用には K,Cr 確認が必要です。

9. ERAs(aprocitentan)はエンドセリン阻害で難治性高血圧治療。体液貯留あり。肝機能注意。

本居宣長は医師でしたが源氏物語を研究し「紫文要領」や大規模な注釈書「玉の小櫛」を著しています。江戸時代、一体、医師はカルテを書いていたんだろうかと小生以前から疑問に思っていたのですが、三重県松坂市の本居宣長記念館を見学したとき濟世録と書かれたカルテを見つけました。本居宣長は医師として生計を立て、その傍ら古事記、源氏物語の研究をしたのです。

カルテは患者別になっておらず日記のようなもので、日付、患者名、処方した薬・量が書かれ名前の上の○が初診、中段の○が治療終了になっていました。これだと患者が数十人いると前回の記載を見つけるのが大変だよな と思いました。症状はほとんど書かれておらず、本居宣長は外来患者をちゃんと把握してなかったんじゃないかと思いました。久須里婆古(くすりばこ)なんてのもありました。

endothelin-1 は高血圧や CKD で見られる最も強力な血管収縮因子です。Endothelin receptor typeA は血管平滑筋細胞に発現し血管収縮と線維化を起こします。Endothelin-1 の阻害により降圧と CKD 進展を遅らせる可能性があります。

ERAs(endothelin receptor antagonists)は endothelin receptor type A と type B に選択的に働きます。初期の ERAs (bosentan, darusentan)は有意な降圧作用はありましたが体液増加、末梢性浮腫、肝毒性のために中止されました。

その後の開発で aprocitentan12.5 mg、25 mgは抵抗性高血圧に対して phase 3 で 3 者併用 4 週で収縮期血圧の有意な減少が見られ 25 mg 48 週でも減少は見られました。Aprocitentan (国内未)は米国、ヨーロッパ、英国で3剤での治療に反応しない難治性高血圧の治療に認可されました。MRA 耐性または禁忌の高血圧に適用があります。ただし潜在性に催奇性(teratogenic)であるので妊婦には禁忌です。

ERAs は用量依存性に体液貯留(末梢性浮腫、体重増加、心不全)があり特に CKD や心血管疾患、心不全患者では注意が必要です。体液貯留の原因ははっきりしません。その対処は利尿剤の投与を背景(background)に行っても可です。

ERAs に SGLT2 併用で体液貯留減少、同時にアルブミン尿減少、血圧上昇の利益があります。また ERAs は軽度、可逆性の eGFR 低下を起こしたり貧血を起こすことがあります。これは体液増加による希釈、endothelin-1 仲介性の erythropoiesis 減少やおそらくは hepcidin 増加によります。第 1 世代の ERAs には肝毒性がありましたが新世代では稀ですが肝機能モニターは必要です。

まとめますと ERAs(aprocitentan)はエンドセリン阻害で難治性高血圧治療に使用します。体液貯留があります。肝機能注意です。

10. エンレストは thiazide や Ca 拮抗薬との併用で降圧、左室壁↓、心筋線維化↓。

Arthur Waley の源氏物語訳 The Tale of Genji は今から 100 年前の 1925-1933 にかけて「シェークスピアに先立つ 500 年前、世界初の小説」として出版され名訳として知られます。Donald Keene (ドナルド・キーン) 氏はこの英訳を読んだことが日本文学研究者の道を開いた原点でした。「原文を知らなかったが英訳の美しさは言葉にできないほどだった」と述べています。Waley は「物事のあはれ」を「sadness of the things」と訳しています。

源氏は色々な英訳がありますが比較するとなかなか面白いのです。同じ日本語でもいろいろ訳し方があるものだなあと感じます。下記のような具合です。

●源氏物語原文の書き出し

いずれの御時にか、女御、更衣あまたさぶらひたまひける中に、いとやむごとなき際にはあらぬが、すぐれて時めきたまふありけり。

●Arthur Waley 訳(1925) 物語を大幅に意識し読み易くしています。

At the Court of an Emperor (he lived it matters not when) there was among the many gentlewomen of the Wardrobe and Chamber one who, though she was not of very high rank was favoured far beyond all the rest.

●Syden Sticker 訳(1976) 読みやすい英語で海外でもっとも広く読まれています。

In a certain reign there was a lady not of the first rank whom the emperor loved more than any of the others.

●Royall Tyler 訳(2001) 原文に忠実で豊富な注釈があります。

In a certain reign (whose can it have been?) someone of no very great rank, among all His Majesty's Consorts and Intimates, enjoyed exceptional favour.

最近、国内ではエンレスト sacubitril-valsartan が高血圧に使用されるようになりましたが海外ではまだ高血圧の適応はないようです。Sacubitril は natriuretic peptide (ANP, BNP) を分解する neprilysin を阻害して半減期を増加させます。特にレニン・アンギオテンシン系阻害薬と併用すると降圧作用があります。エンレストは心不全よりも高用量(例えば 400 mg/日)で単剤よりも軽度から中等高血圧の降圧に有効でした。

エンレストがどうして sacubitril(neprilysin 阻害)+valsartan(ARB)であって ACEi との組み合わせでないのか小生不思議に思っていたのですが、この総説によると当初 sacubitril と ACE の合剤 omapatrilat が開発されましたがこれは ACEi 単独よりも血管浮腫のリスクが高かったため中止されて sacubitril+valsartan (ARB) の組み合わせになったのだそうです。

エンレスト(sacubitril-valsartan) 200-400 mgは抵抗性高血圧で、thiazide や Ca 拮抗剤との併用で、従来の ARB や ACEi 単独追加よりも降圧に有効であり Black African を祖先に持つ場合でも有効でした。また心筋線維化も抑制し左室壁厚減少にも有効でした。ただしエンレストはヨーロッパ、米国では高血圧治療に認可されていません。

natriuretic peptide は心房から atrial natriuretic peptide (ANP:心房伸展時放出)が、心室から B-type natriuretic peptide (BNP:名前は brain だが心室壁伸展で放出)が放出されます。どちらも利尿作用と血管拡張、血圧低下作用(RAAS 系の抑制)がありますが BNPの方が心不全の指標として鋭敏です。

natriuretic peptide は半減期が数分で neprilysin で迅速に分解されまた natriuretic peptide receptor1 に結合する。Natriuretic peptide receptor1に結合すると cyclic guanosine monophosphate signalling を活性化します。

natriuretic peptide の静注薬も開発されましたが1回の皮下注射で血圧は下がりますが ANP の半減期は1時間程度延長できただけで効果は24時間に過ぎませんでした。降圧に毎日の皮下注は現実的ではありません。

それでは皆様、The Lancet, March 7, 2026「新降圧薬」最重要点 10 の怒涛の反復です。

- ① siRNA(zirbesiran)は肝の angiotensinogen 産生の律速段階を6カ月に亘り完全抑制。
- ② zilbesiran で sBP15 低下,angiotensinogen >9 割抑制,ナトリックス(thiazide)併用で-12mmHg。
- ③ zilbesiran 単独で 50%で降圧、ナトリックス(thiazide)併用で 65%、24 時間 6 カ月持続。
- ④ zilbesiran で軽度・可逆性高 K、初期 eGFR 軽度低下起こす。咳、血管浮腫なし。
- ⑤ RAAS ↓ の対抗は輸液、アンギオテンシン 2・昇圧剤。腎動脈狭窄で危険、妊婦禁忌。Cr,K 確認。
- ⑥ Aldosterone synthase inhibitor(ASI)の baxdrostat 等は sBP ↓, 尿 alb ↓,K ↑。escape なし。
- ⑦ ケレンディア(nsMRA)は DM で腎不全 2.5 割,alb 尿 3 割,心不全入院 2 割減少。K ↑ 注意。
- ⑧ ASI(baxdrostat)も MRA(アルダクトン,セララ,ケレンディア)も高 K が問題。一過性 eGFR ↓, K,Cr 確認。
- ⑨ ERAs(aprocitentan)はエンドセリン阻害で難治性高血圧治療。体液貯留あり。肝機能注意。
- ⑩ エンレストは thiazide や Ca 拮抗薬との併用で降圧、左室壁 ↓、心筋線維化 ↓。