

琉球大学学術リポジトリ

[総説] 本態性高血圧におけるミネラルコルチコイドの関与について

メタデータ	言語: 出版者: 琉球医学会 公開日: 2010-07-02 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 小宮, 一郎, 高須, 信行, Komiya, Ichiro, Takasu, Nobuyuki メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016019

本態性高血圧におけるミネラルコルチコイドの関与について

小宮一郎、高須信行

琉球大学医学部内科学第二講座

The role of mineralocorticoids in the patients with essential hypertension

Ichiro Komiya and Nobuyuki Takasu

Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine
University of the Ryukyus, Okinawa 903-01 Japan

Based on experiments with excess sodium, it is hypothesized that a high blood pressure is needed for renal excretion of sodium in patients with essential hypertension. The effect of a more moderate increase in dietary sodium intake on blood pressure has not been systematically studied. A possible additional role of aldosterone on blood pressure is not well studied. We used 3222 normal subjects, 741 patients with essential hypertension, 20 patients with aldosterone-producing adenoma and 10 patients with idiopathic hyperaldosteronism to study a possible role of sodium, renal function and aldosterone on blood pressure elevation. When compared with the controls, serum sodium concentration shifted (about 2 mEq/l) to the right in patients with essential hypertension. The incidence of upper normal serum sodium (147 mEq/l or more) was significantly higher in hypertensive patients than in normal controls. Age-related deterioration of renal function did not explain hypertension and abnormal sodium metabolism in hypertensive patients. In hypertensive patients with normal serum sodium (70-75% of total hypertensive patients) and upper normal serum sodium (10-12% of total), aldosterone correlated well with PRA, and PRA correlated well with serum sodium, whereas such correlations were not found in hypertensive patients with upper normal sodium plus elevated aldosterone/PRA ratio (9-12% of total), the finding being similar to those of APA and IHA. Serum sodium distribution pattern was different between normal subjects and patients with essential hypertension, and, as a result, upper normal sodium was frequently found in hypertensive patients. Generally employed renal function did not explain this abnormal sodium metabolism. Nine to 12% of hypertensive patients have upper normal sodium and inappropriate elevation of aldosterone (suppressed PRA and unsuppressed aldosterone). It is suggested that, if excess sodium was taken in those patients, further elevation of blood pressure is induced because of lack of compensatory mechanism for further renal excretion of sodium. *Ryukyu Med. J.*, 15(1)7~12, 1995

はじめに

いわゆる本態性高血圧は原因の不明な高血圧群をさし、通常我々が遭遇する大部分の高血圧がこれに該当する。最近 renin 及び Angiotensinogen 遺伝子等の解析が行われるようになり、この本態性高血圧の病因追求が徐々に進みつつあるが¹⁾、すべての本態性高血圧の病因説明には到っていない。我々は過去10年来内分泌学的な立場から、レニン-アルドステロン系に着目し、この本態性高血圧の病態説明を行ってきた。今回本誌を借りて過去に発表した我々のデータを中心に未発表のデータもまじえて報告する。

1. 本態性高血圧と血漿レニン活性

血漿レニン活性 (Plasma renin activity, PRA) による本態

性高血圧の分類は古くから行われてきた²⁾。血漿レニン値が直接測定されるようになった現在でも、この分類の有用性は変わらないものと考えられる³⁾。すなわち、正レニン性本態性高血圧が50-60%、高レニン性本態性高血圧が10-20%で、低レニン性本態性高血圧が30%を占めるものと考えられている。我々はこの低レニン性本態性高血圧、low renin-essential HT (LR-EHT) に着目し検討した。この低レニン性本態性高血圧は最近注目されている salt-sensitive essential hypertension との関連性も論議されている⁴⁾。また、日常临床上、降圧効果の弱いはずの抗アルドステロン剤が極めて有効な血圧降下をもたらすことは多くの臨床家が経験しており、このような症例ではレニン-アルドステロン系の異常の存在が示唆される。低レニン性本態性高血圧では、何らかの理由で循環血漿量増加が存在すると考えられる (しかし、現在の検査法では

実際にはなかなか証明されない。)。他方、内分泌性高血圧の代表的な疾患である原発性アルドステロン症においても、循環血漿量の増加が存在し、血漿レニン活性は低下している。従って、我々はこの2つの疾患の類似性に着目し検討を加えた。

2. 原発性アルドステロン症と Ald/PRA 比

まず、我々は多くの本態性高血圧患者の中から、原発性アルドステロン症をスクリーニングする方法を検討した。すなわち、第一に血漿アルドステロンが高値であり、次に血漿アルドステロン値 (pg/ml) を単純に血漿レニン活性 (ng/ml/hr) で除して (アルドステロン・レニン比、Ald/PRA 比)、その値が300以上なら原発性アルドステロン症とする診断基準である³⁾。血漿レニン活性は年齢とともに低下するのが一般的であるが、Ald/PRA 比 > 300 はすべての年代に適用されるものと考えられる。この基準を用いれば、血漿アルドステロンが正常上限か軽度に増加している症例でも確定的な診断が得られる。海外の Textbook にも引用されているが、残念ながらわが国では余り用いられていない。図1は348名の高血圧患者のアルドステロン (横軸)、血漿レニン活性 (縦軸) をプロットし、Ald/PRA 比をみたものである。手術にて診断確定した原発性アルドステロン症患者の Ald/PRA が

異常であることが明らかである。しかし、同時に、本態性高血圧患者の中には、Ald/PRA 比が300以上でありながら、血漿アルドステロンは正常値をとる患者群も存在する事がわかる。我々はこのような患者の解析を次のステップとして行った。

3. 本態性高血圧患者における Ald/PRA 比

1982年から1989年にわたり信州大学及び関連病院を受診した高血圧患者436名を Ald/PRA 比により分類した。図2に示すごとく、Ald/PRA 比が300以上の者が54名 (12.4%) 存在し、このうちアルドステロン高値を示す者が15名で、原発性アルドステロン症と診断した。原発性アルドステロン症は画像診断等により、アルドステロン産生腫瘍 (aldosterone-producing adenoma, APA, group 1) と特発性アルドステロン症 (idiopathic hyperaldosteronism, IHA, group 2) に細分した。39名 (9.3%) (group 3) は血漿アルドステロンは正常範囲内であった。残りの382名は Ald/PRA 比が300以下であった⁶⁾。表1にこれら患者のデータを示すが、我々はさらに強力な mineralocorticoid である 11-deoxy-corticosterone (DOC) および 18-OH-DOC の測定も行い、これらの寡多により group 3 を 3a、3b に分けた (図2、表1)。30名の患者において明らかな DOC あるいは 18-OH-DOC の増加が認められた。

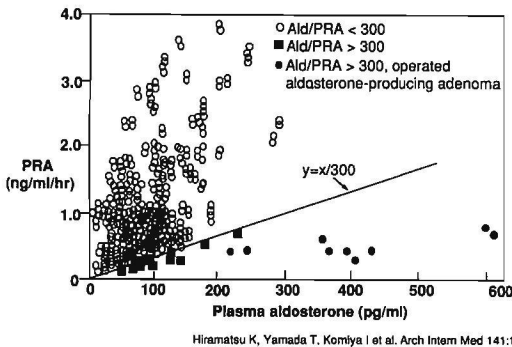


図1 原発性アルドステロン症診断に用いられる血漿アルドステロンと血漿レニン活性との相関

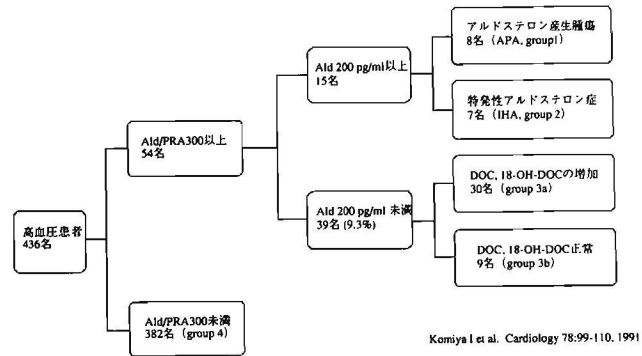


図2 信州大学病院及び関連病院の初診高血圧患者の実態 (1982-1989)

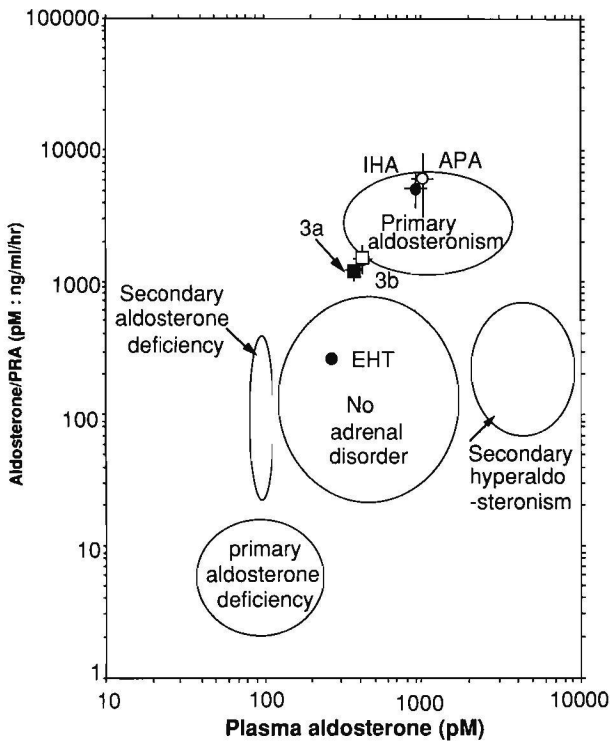
表1 本態性高血圧、原発性アルドステロン症、特発性アルドステロン症患者及び正常人における臨床データと検査成績

グループ	年齢 (年)	血 圧		血清 Aldosterone (pg/ml)	PRA (ng/ml/h)	Ald/PRA	血清カリウム (mEq/l)
		収 縮 期 (mm Hg)	拡張期 (mm Hg)				
1. APA	42±4	187±5	111±4	327±45***	0.30±0.06***	2297±1314**	2.5±0.2***
2. IHA	43±4	191±5	111±3	317±56***	0.25±0.10**	1970±612***	3.3±0.2*
3a.	52±2	194±4	108±2	102±6	0.25±0.02***	503±48***	3.9±0.1
3b.	54±6	183±7	102±3	112±5	0.22±0.04**	613±115***	3.6±0.2
4. 10代	16±1	153±3	93±4	124±14	3.70±0.29	39±3	3.9±0.1
20代	25±1	163±4	93±4	103±7	2.24±0.17	61±4	4.0±0.1
30代	35±1	174±5	105±3	102±4	1.88±0.10	79±5	3.9±0.1
40代	45±1	192±4	110±2	83±5	0.95±0.06	116±6	4.0±0.1
50代	54±1	195±5	112±2	79±3	0.68±0.03	141±5	3.9±0.1
60代	64±1	197±5	105±3	81±4	0.60±0.03	157±7	4.0±0.1

M±SE. *p<0.01, **p<0.005, ***p<0.001 (グループ4の50代、60代と比較)

最近になって、McKennaらは我々の診断基準をさらに進めて、アルドステロン値（単位はpM、我々の値を2.774倍する）を横軸に、Ald/PRA比（我々の基準値300は約800となる）を縦軸にとり、3次元的な分析をおこなった⁷⁾。我々の患者データ（各グループの平均±標準偏差）をこれに当てはめてプロットした（図3）。予想した通り、APA及びIHAでは原発性アルドステロン症の領域に、group 3a及びgroup 3bは原発性アルドステロン症と非副腎疾患との中間領域にプロットされた。当然のことであるが、Ald/PRA比の正常なgroup 4は非副腎疾患の領域にプロットされた。

以上をまとめると、低レニン性本態性高血圧患者の約30%において（EHTの約10%）、血中Ald/PRA比の高値（300以上）が存在し、それらの患者の多くはミネラルコルチコイド作用のあるDOCあるいは18-OH-DOCの血中濃度の増加が認められる事を示した。それ故、ミネラルコルチコイドの産生部位である副腎の形態的異常の有無について次に検討した。

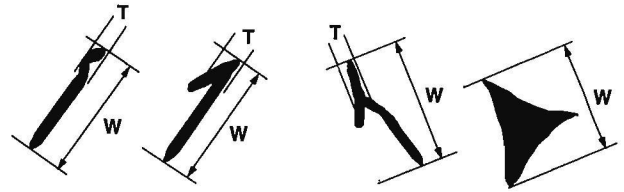


McKenna TJ et al. J Clin Endocrinol Metab 73:952-7, 1991

図3 本態性高血圧患者における血漿アルドステロンと血漿レニン活性との相関（APA: aldosterone-producing adenoma, IHA: idiopathic hyperaldosteronism, EHT: 本態性高血圧）（文献7を引用）

4. 本態性高血圧患者の副腎形態異常

我々は既に副腎の形態的異常の判定にCTスキャンが極めて有用であることを報告してきた^{8, 9)}。さらにMontagneらは副腎の数量的な計測方法を開発し¹⁰⁾、さらに我々が一部改編して、本態性高血圧患者の副腎形態の判定に用いた^{6, 11)}。図4にその測定方法を示す。副腎の厚さを示すthickness、これに直交した副腎幅を示すwidthが示されている。図に表わされていないが、副腎の体長軸方向の深さを示すlength



Montagne JP et al. AJR 130:963-6, 1978
Komiya I et al. Cardiology 78:99-110, 1991
Komiya I et al. Endocrine J 41:145-53, 1994

図4 CTスキャンを用いた副腎の計測法

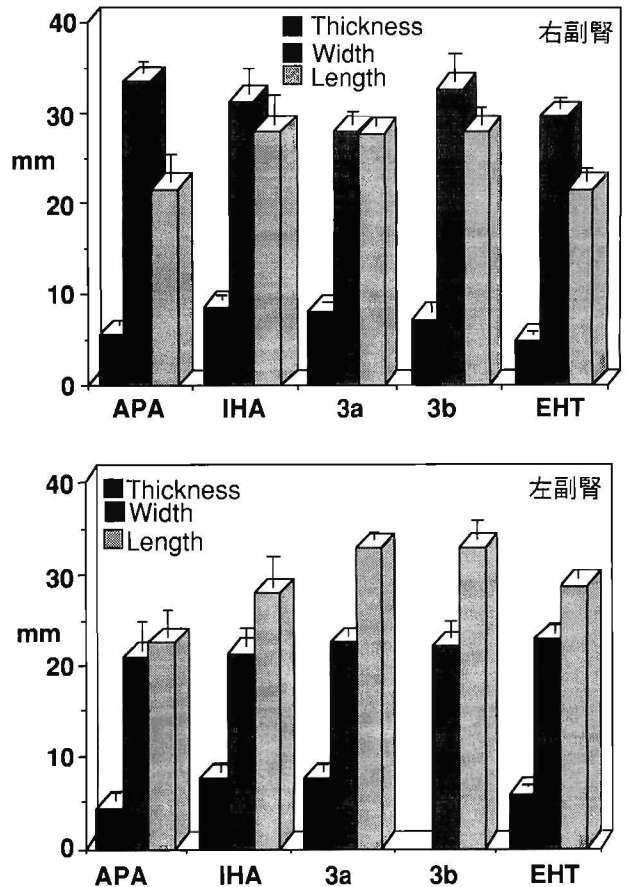


図5 3つのパラメーターによるCT上の副腎計（APA: aldosterone-producing adenoma、腫瘍反対側の副腎を計測、IHA: idiopathic hyperaldosteronism、EHT: 本態性高血圧）

は、CTスライス幅に副腎が描出されるスライス枚数を乗じて得た。図5にその結果を示すが、殊にthickness、lengthの両者がIHA、group 3a及びgroup 3bの患者群において、APA及びgroup 4の患者に比して有意に増加していた。さらに左副腎の形態が三角形をとる割合が高くなることも同時に示した。group 3bの患者においてはなされなかったが、group 3a及びIHAの患者の一部には外科的に切除された副腎の計測値とCTの計測値を比較し、ほぼ同じ値が得られ

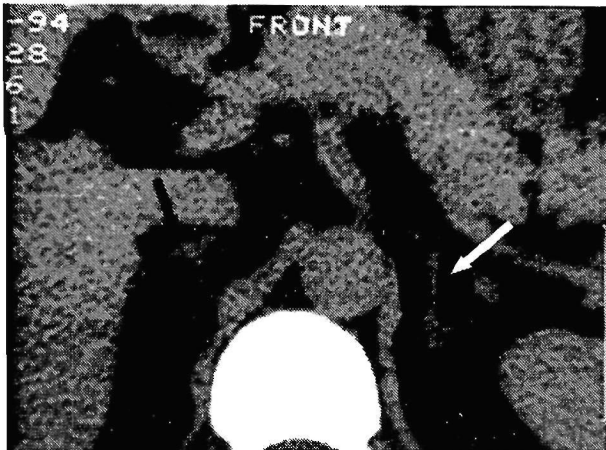


図6 Ald/PRA 比と血中DOCの高値を呈した高血圧患者 (group 3a) の副腎CT スキャン。軽度の両側副腎過形成を認め、左副腎は一部結節性となっている。

ていることを確認した^{6,9)}。図6に group 3a に属する患者の副腎CT スキャンを提示する。明らかな両側副腎腫大が認められる。

5. 本態性高血圧患者の血清ナトリウム値と Ald/PRA 比

以上の結果は本態性高血圧患者を Ald/PRA 比から検討したものであるが、次に我々は、1990年以降に初診の本態性高血圧患者群において、血清ナトリウム濃度の違いによる検討を行った。以下のデータは未発表のものである。信州大学医学部附属病院 (高血圧患者485名、正常人2612名) 及び柏市立柏病院 (高血圧患者256名、正常人610名) (山田隆司信州大学名誉教授よりデータを拝借) を受診した本態性高血圧の患者群では、血清ナトリウム値は対照とした正常人よりも明らかに高値で、そのヒストグラムは明らかに右に偏位していた (図7)。大学病院という特殊な病院ばかりでなく、一般病院である柏市立柏病院でも全く同じ結果が得られたことは、このことが普遍的な事実であることを示唆する。血清ナトリウムの正常上限の147 mEq/l (mean + 2 SD) 以上の比率は各年代で多少異なるが、25-30%を占める事がわかった (正常者では約5-7%) (表2)。

さらに、本稿で既に述べたように、これらの患者の Ald/PRA 比を計算すると、これらの約半数において、血中 Ald/PRA 比の高値 (300以上) が認められ、前述の患者群と同様の病態が存在する事が示唆された。図3と同様に、McKennaの図に当てはめると、血中 Ald/PRA 比の高値を示す患者群のデータははちょうど原発性アルドステロン症領域と非副腎疾患領域の中間に分布した (図8)。

血清ナトリウム濃度を横軸に、血漿レニン活性を縦軸にとると、血清ナトリウムが147 mEq/l未満の患者では、血清ナトリウムと血漿レニン活性は軽度だが明らかな逆相関が認められたのに対し、血清ナトリウムが147 mEq/l以上でかつ Ald/PRA 比が300以上の患者では、全く相関が認められなかった (図9)。このことは後者では何らかの理由でナトリウムと体液量の増加 (すなわち循環血漿量の増加) があり、血漿レニン活性が十分に抑制されている病態が存在する事を

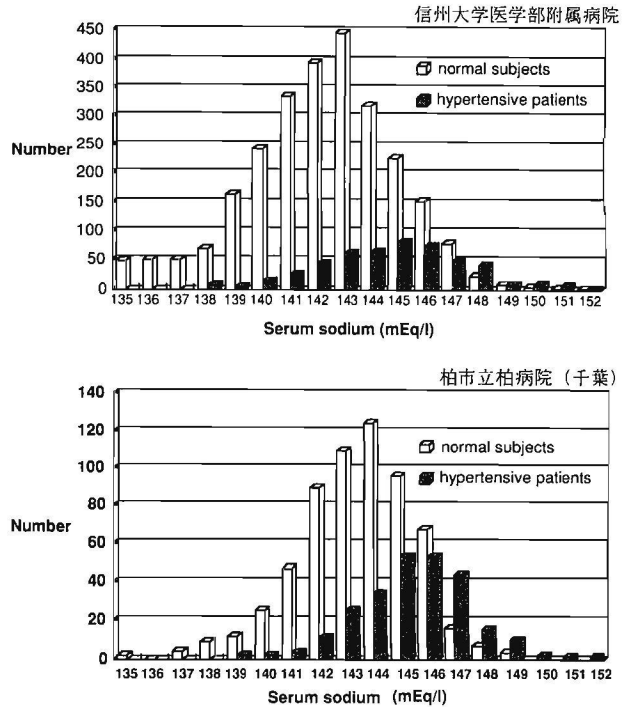


図7 2つの異なる施設での本態性高血圧患者及び正常人における血清ナトリウムの分布

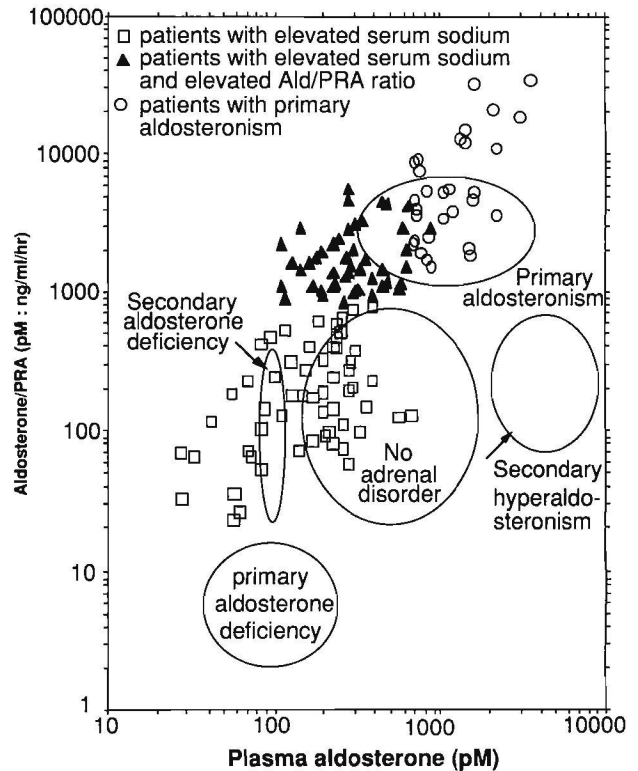


図8 本態性高血圧患者における血漿アルドステロンと血漿レニン活性との相関 (APA: aldosterone-producing adenoma, IHA: idiopathic hyperaldosteronism, EHT: 本態性高血圧)

表2 本態性高血圧患者及び正常人における、血清ナトリウム147 mEq/l以上の出現頻度

年代	柏市立柏病院				信州大学医学部附属病院			
	正常人		本態性高血圧		正常人		本態性高血圧	
1)30代	0/46	0.0%	1/4	25.0%	0/217	0.0%	20/94	21.3%
2)40代	4/127	3.2%	5/20	25.0%	20/572	3.5%	21/104	20.2%
3)50代	5/123	4.1%	9/34	26.5%	24/562	4.3%	42/160	26.3%
4)60代	6/142	4.2%	24/83	28.9%	30/654	4.6%	22/88	25.0%
5)70代	8/133	6.0%	25/86	29.1%	40/607	7.3%	10/39	25.6%
6)80代	3/39	7.7%	1/29	31.0%				
合計	26/610	4.3%	73/256	28.5%	118/2612	4.5%	115/485	23.7%

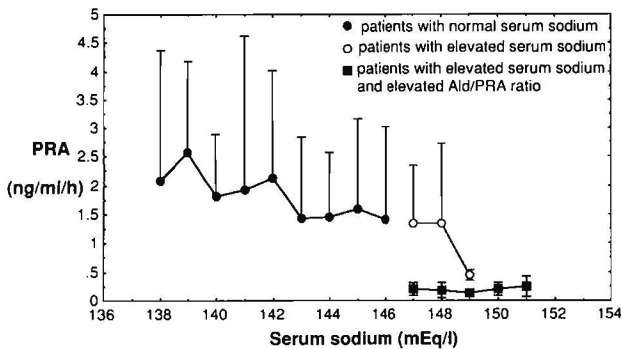


図9 本態性高血圧患者における、血漿レニン活性と血清ナトリウムとの相関

示唆する。

すなわち、血清ナトリウムが147 mEq/l以上でかつAld/PRA比が300以上の患者では、原発性アルドステロン症(多くの症例で血清ナトリウム値は増加している)と同様な病態が存在し、高血圧が生じているものと推測される。また、これらの患者群のDOC等の測定やCTスキャンでの副腎計測はなされていないが、前述のgroup 3に属する患者群であることは間違いない。従って、副腎過形成—血中DOC、18-OH-DOCの濃度の増加(あるいは未知のミネラルコルチコイドの増加)—血清ナトリウムの増加—(Ald/PRA比の増加)—低レニン性本態性高血圧と言った一連の病態の存在が考えられる。

6. 現在の問題点と今後の展望

以上のように主に我々の研究から得られたデータを述べたが、いくつかの問題点がある。1) 血清ナトリウムの増加を循環血漿量増加とみなしたが、実際の循環血漿量は不明であり、総交換性ナトリウム量や腎ナトリウム排泄率等の検討がなされていない。2) 19-nor-deoxycorticosterone等の本態性高血圧症への関与の報告もあり¹²⁾、アルドステロン、DOC、18-OH-DOC以外の副腎皮質ホルモンの検討がなされていない。3) 副腎過形成が加齢でも生じるとの反論もあり(文献的には見つからないが、経験的に主張する研究者がいる)、我々の計測結果で得られたわずか2-3mmの差異が果たして病因となるか否か。4) 副腎過形成をもたらす液性因子等が存在するかどうか全く不明である等の問題点が挙げられる。

今後症例の更なる蓄積を行い、上記の問題点を解決していきたい。殊に4)で挙げた副腎過形成については、部分的酵素欠損の可能性も含めて検討する予定である。副腎皮質ホルモン合成にかかわる酵素についての研究は急速に進展しており¹³⁾、さらに、既に報告されている思春期以降に発症するlate-onset型の副腎酵素欠損症¹⁴⁾と同様な病態が低レニン性本態性高血圧、特にAld/PRA比高値の患者に起こっているか否かを検討したいと考えている。

おわりに

本態性高血圧の約10%において、原発性アルドステロン症類似の病態が惹起されている事が示唆された。すなわち、アルドステロンは正常だが低レニン活性で、DOC、18-OH-DOCは明らかに高いが、DOC産生腫瘍のレベルではなく、他の内分泌異常を示さず、血清ナトリウムはやや高値で、血清カリウムは正常で(DOCは血圧上昇作用の割にはカリウム排泄作用が弱いとされている)、特発性アルドステロン症(Idiopathic hyperaldosteronism)程ではないが、両側副腎の明らかな過形成を示す患者群である。今後はこれらの患者の副腎酵素の異常を中心に検討する予定である。

文 献

- 1) Fukamizu, A., Sugimura, K., and Takimoto E., : Chimeric renin-angiotensin system demonstrates sustained increase in blood pressure of transgenic mice carrying both human renin and angiotensinogen genes. *J. Biol. Chem.* 268:11617-11621, 1993.
- 2) Bangham, D. R., Robertson, I., Robertson, J. I. S., Robertson, C. J., and Tree M., : An international collaborative study of renin assay: establishment of the international reference preparation of human renin. *Clin. Sci. Mol. Med.* 48:1355-1395, 1975.
- 3) Galen, F. X., Devaux, C., Atlas, S., Guyenne, T., Menard, J., Corvol, P., Simon, D., Cazaubon, C., Richer, P., Badouaille, G., Richaud, J. P., Gros, P., and Pau, B., : New monoclonal antibody directed against human renin. *J. Clin. Invest.* 74:723-735, 1984.
- 4) Fujita, T., Henry, W. L., Bartter, F. C., Lake, C. R., and Delea, C. S., : Factors influencing blood pressure in salt-sensitive patients with hypertension. *Am. J. Med.* 69:334-344, 1980.
- 5) Hiramatsu, K., Yamada, T., Komiya, I., Yukimura, Y., Ichikawa, K., and Ishihara, M., : A screening test to identify aldosterone producing adenoma by measuring plasma renin activity; results in hypertensive patients. *Arch. Intern. Med.* 141:1589-93, 1981.
- 6) Komiya, I., Yamada, T., Aizawa, T., Takasu, N., Niwa, A., and Maruyama, Y., : Inappropriate elevation of the aldosterone/plasma renin ratio in hypertensive patients with increases of 11-deoxycorticosterone and 18-hydroxy-11-deoxycorticosterone; a subtype of essential hypertension? *Cardiology* 78:99-110, 1991.
- 7) McKenna, T. J., Sequeira, S. J., Heffernan, A., Chambers, J., and Cunningham, S., : Diagnosis under

- random conditions of all disorders of the renin-angiotensin-aldosterone axis, including primary aldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 73:952-957, 1991.
- 8) Komiya, I., Takasu, N., Aizawa, T., and Yamada, T., : Black (or brown) adrenal cortical adenoma: its characteristic features on computed tomography and endocrine data. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 61:711-7174, 1985.
- 9) Komiya, I., Takasu, N., Ohara, N., Nagasawa, Y., Asawa, T., and Yamada, T., : Analysis of adrenocortical hyperplasia by computed tomography in the patients with Cushing's syndrome, idiopathic hyperaldosteronism, and adrenogenital syndrome. *Endocrine J.* 41:145-153, 1994.
- 10) Montagne, J. P., Kressel, H. Y., Korobkin, M., and Moss, A. A., : Computed tomography of the normal adrenal glands. *Am. J. Roentogenol.* 130:963-966, 1978.
- 11) 小宮一郎, 高須信行, 小原範子, 長澤慶尚, 大塚弘巳, 浅輪孝幸, 山田隆司: 当教室20年間におけるクッシング症候群41例の検討—クッシング病とクッシング症候群との対比を中心として—. *日本内分泌学会雑誌* 68:607-622, 1992.
- 12) Dale, S. L., Holbrook, M. M., Komanicky, P., and Melby, J. C., : Urinary 19-nor-deoxycorticosterone excretion in the spontaneously hypertensive rat. *Endocrinology* 110:1989-1991, 1982.
- 13) Yanase, T., Simpson, E. R., and Waterman, M. R., : 17 α -hydroxylase/17, 20-lyase deficiency; from clinical investigation to molecular definition. *Endocrine Rev.* 12:91-108, 1991.
- 14) Kohn, B., Levine, L. S., and Pollack, M. S., : Late-onset steroid 21-hydroxylase deficiency: a variant of classical congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 55:817-827, 1982.