トピックス

I. 病態解明・診断・治療

3. 原発性アルドステロン症, 治療抵抗性高血圧と糖尿病

柴田 洋孝 伊藤 裕

要 旨

原発性アルドステロン症は、心血管合併症が高い代表的な二次性高血圧である。糖尿病やメタボリックシンドロームにおいて原発性アルドステロン症の頻度が高いとの報告があり、積極的にスクリーニングする意義がある。また、糖尿病に伴う治療抵抗性高血圧では、血中アルドステロン濃度が正常でもミネラルコルチコイド受容体（mineralocorticoid receptor：MR）が活性化される「MR関連高血圧」および臓器障害が起こるため、レニン-アンジオテンシン系阻害薬に少量のMR拮抗薬の併用が有用である。

〔日内会誌 102：850～855, 2013〕

Key words アルドステロン, 原発性アルドステロン症, ミネラルコルチコイド受容体, ミネラルコルチコイド受容体関連高血圧

はじめに

メタボリックシンドローム（metabolic syndrome：MetS）は、内臓脂肪、高血圧、耐糖能異常、脂質異常症などが蓄積した症候群であり、心血管疾患のリスクが高まることが示されており、米国のNational Health and Nutrition Examination Survey（NHAES）のサブ解析¹⁾では、MetSの心血管疾患の相対危険度は2.35倍であることが示された。一方、副腎でアルドステロンの自律的な過剰産生が原因となる原発性アルドステロン症（primary aldosteronism：PA）では、心血管疾患のリスクが約3～5倍高くなることが示

されている。さらに、興味深いのは、MetSに伴う高血圧症では、血中アルドステロン濃度が正常にもかかわらず、ミネラルコルチコイド受容体（MR）拮抗薬が有効である。本項では、このような背景に基づいて、糖尿病に伴う高血圧症や臓器障害の病態におけるMRの活性化に関する知見を概説する。

1. 原発性アルドステロン症

PAは、副腎皮質腺腫または過形成によりアルドステロンが自律的に過剰産生される代表的な二次性高血圧である。PAが臨床医にとって重要である理由は、①高血圧症の5%～15%と高頻

慶應義塾大学腎臓内分泌代謝内科

Diabetes Mellitus Related Common Medical Disorders: Recent Progress in Diagnosis and Treatment. Topics: I. Pathophysiology, Diagnosis and Treatment; 3. Primary aldosteronism, resistant hypertension and diabetes mellitus.

Hirotaka Shibata and Hiroshi Itoh: Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University, Japan.

度である，②治療抵抗性高血圧を示し，脳卒中，心筋梗塞，慢性腎臓病などの心血管合併症が多い，③アルドステロン産生腺腫によるPAでは，手術療法により治癒可能であることなどがあげられる．PAの診療ガイドライン²⁻⁴⁾では，①スクリーニング，②確定診断，③局在診断，④治療の順で行うことを推奨している．スクリーニングは，①低K（カリウム）血症，②II度以上の高血圧（収縮期血圧 >160 mmHgまたは拡張期血圧 >100 mmHg），③副腎偶発腫瘍，④治療抵抗性高血圧（resistant hypertension：RHTN），⑤40歳以下で脳血管疾患などの臓器障害合併例を伴う高血圧症（できれば高血圧全例）を対象にして，早朝の血中アルドステロン濃度（pg/ml），血漿レニン活性（ng/ml/hr）を同時採血し，アルドステロン/レニン比 >200 を示す時にスクリーニング陽性と判定される．スクリーニングは，アルドステロン/レニン比を用いるが，主に低レニン血症を拾い上げるステップである．続いて，アルドステロンの自律的産生を証明する機能確認検査として，カプトプリル負荷試験，フロセミド立位負荷試験，生理食塩水負荷試験，経口食塩負荷試験などを行い，少なくとも1つ以上（できれば2つ以上）陽性例では，PAと確定診断される．さらに，手術療法による根治治療の希望がある症例では，副腎静脈サンプリングにて両側副腎のアルドステロン分泌量の左右差を検討し，片側病変では，腹腔鏡下副腎摘出術を，両側病変または手術希望がない例では，MR拮抗薬を中心とする薬物療法の適応となる．

2. 糖尿病と原発性アルドステロン症

PAの診療ガイドラインには，スクリーニングの対象として糖尿病はあげられていない．しかし，アルドステロン過剰とインスリン抵抗性は密接な関連がある．アルドステロンは骨格筋におけるインスリンシグナルやグルコース取り込

みを阻害し，インスリン抵抗性を惹起する．一方，高インスリン血症はアルドステロン合成を刺激する．したがって，アルドステロン過剰は糖尿病における治療抵抗性高血圧の原因となることから，2型糖尿病患者ではPAが高頻度である可能性がある．実際に，糖尿病患者ではPAが13%～23%を占めたという報告⁵⁾があり，非糖尿病患者と比べてPAが高頻度である可能性も示されているが，一方非糖尿病患者とは有意差を認めなかったとの報告⁶⁾もある．したがって，現時点では糖尿病においてPAの頻度が高いか否かは結論が出ていないが，少なくとも治療抵抗性高血圧を呈する糖尿病症例ではスクリーニングを積極的に行うことは有意義と思われる．

3. 糖尿病とMR関連高血圧

1) MR関連高血圧および臓器障害の概念

最近，米国のNHANES研究から，高血圧患者の約9%がRHTNであることが示された．肥満，糖尿病，慢性腎臓病などではRHTNの頻度が高く，4剤目にMR拮抗薬を追加すると著明な血圧のコントロールが得られたという報告が多い．これらの結果は，PAやアルドステロン関連高血圧以外で，血中アルドステロン濃度が正常範囲であっても，MRが病的に活性化されていることが示唆される．我々は，このように血中アルドステロン濃度にかかわらずMR拮抗薬の追加投与により著明な血圧のコントロールが得られる場合，「MR関連高血圧（MR-associated hypertension）」という病態として我々は提唱している^{7,8)}（図1）．すなわち，MRの病的な活性化が高血圧に関与している病態と考えられ，広義にはPAやアルドステロン関連高血圧も含む病態概念である．これらの病態には，高アルドステロン血症を伴うタイプ（表1）と正常アルドステロン血症のタイプ（表2）がある．RHTNを呈する肥満・メタボリックシンドローム，睡眠時無呼吸症候群，糖尿病，

トピックス

図 1. MR関連高血圧の病態生理
(文献7より改変)

表 1. 高アルドステロン血症を伴うMR関連高血圧
定義
●MR拮抗薬が効果的な高血圧症
●血漿レニン活性と比べて相対的に血漿アルドステロン濃度高値（通常 ≥ 150 pg/ml）
病態
●原発性アルドステロン症
●アルドステロン関連高血圧
●アルドステロンブレイクスルー現象
●肥満
●閉塞型睡眠時無呼吸症候群
●睡眠障害（睡眠不足、不眠、交代勤務者）

(文献7より改変)

表 2. 正常アルドステロン濃度のMR関連高血圧
定義
●MR拮抗薬が効果的な高血圧症
●正常血漿アルドステロン濃度
病態
●肥満
●糖尿病
●慢性腎臓病
●多嚢胞性卵巣症候群

(文献7より改変)

慢性腎臓病^{7,8)}などが含まれる。

糖尿病における高血圧や腎障害においてMR活性化の関与が報告されている。リシノプリル 80 mg（アンジオテンシン変換酵素阻害薬）で治療中の糖尿病腎症患者に、プラセボ、ロサルタン 100 mg（アンジオテンシン受容体拮抗薬）、またはスピロノラクトン 25 mg（MR拮抗薬）を追加投与したところ、24 時間血圧値は 52 週間にわたり有意差を認めなかったが（図 2B）、尿中アル

ブミン排泄量はスピロノラクトン群が最も減少した（図 2A）⁹⁾。この結果は、糖尿病患者の腎組織において血中アルドステロン濃度にかかわらずMRの活性化がアルブミン尿に関連していたことを示しており、MR関連高血圧および臓器障害と考えられる。

2) MR関連高血圧の分子機構

MR関連高血圧は、血中アルドステロン濃度にかかわらずMRの病的な活性化をきたし、2つの因子がその病態において重要である（図 1）。第

図 2. 糖尿病性腎症におけるスピロノラクトン追加投与の有効性

リシノプリル 80 mgで治療中の糖尿病腎症の患者に、プラセボ、ロサルタン 100 mg、スピロノラクトン 25 mgを各々追加する 3 群を比較した前向き研究。52 週間において血圧値は有意差はなかったが、尿中アルブミン排泄量はスピロノラクトン群で最も有意に減少した。

UACR：尿中アルブミン排泄率

(文献 9 より改変)

表 3. MR関連高血圧において推定されるメカニズム

メカニズム	病態
1. MR遺伝子発現の増加 ●不明 ●不明 ●不明	●脳梗塞 ●糖尿病 ●CKD
2. MR感受性の亢進 ●脱SUMO化 ●リン酸化 (CDK5)	●酸化ストレス ●神経変性疾患
3. MR安定化 ●MR mRNAの安定化 (Tis11bの減少) ●脱ユビキチン化 ●リン酸化 (PKCβ) ●O-GlcNAc化	●高浸透圧刺激 ●炎症性サイトカイン血症 (EGF, angiotensin II, leptin etc.) ●高血糖 ●高血糖
4. その他の因子によるMR活性化 ●Rac1 によるMRの核移行の促進	●食塩過剰摂取
5. MRの活性化変異 ●MR (S810 L) による活性化変異	●妊娠高血圧症候群

SUMO : small ubiquitin-like modifier, CKD : chronic kidney disease, EGF : epidermal growth factor

(文献 7 より改変)

1 に、血漿アルドステロン濃度の高値であり、PA、続発性アルドステロン症、肥満、メタボリックシンドローム、閉塞性睡眠時無呼吸症候群などが含まれる。第 2 に、多様な機序によるMR転写活性の上昇であり、①MR遺伝子発現の増加、②

MR感受性の亢進、③MR安定化、④MR結合因子によるMR活性化、⑤MRの活性化変異などが示されている (表 3)^{7,8)}。

糖尿病におけるMR活性化機構としては、MR遺伝子発現の増加やMR安定化が示されている。

トピックス

図3. 糖尿病の心血管合併症におけるMRの役割

- リガンド（アルドステロン・コルチゾール）
●翻訳後蛋白修飾（O-GlcNAc化、リン酸化など）

ストレプトゾトシンによる1型糖尿病ラットおよび2型糖尿病モデルマウスのdb/dbマウスにおいて、アルブミン尿や腎障害とともに、腎皮質組織におけるMR mRNAおよび蛋白レベル、TGFβ mRNAの発現亢進を認め、MR拮抗薬のeplerenone投与により血圧や血糖値にかかわらず腎障害の改善を認めた¹⁰⁾。1型および2型糖尿病の腎障害では、腎組織におけるMR発現レベルの上昇が重要であることが示唆された。また、最近の我々の検討では、MR蛋白の翻訳後蛋白修飾による発現亢進も培養細胞を用いた*in vitro*の検討から示唆される。高グルコースがMR蛋白のO-GlcNAc (O-linked-N-acetylglucosamine) 修飾やPKCβ (protein kinase Cβ) によるリン酸化を介してMR蛋白レベルを増加させることを見いだしている^{7,8)} (図3)。

4. 糖尿病におけるMR関連高血圧の治療

PAを含む高アルドステロン血症を伴うMR関連高血圧においては、高用量のMR拮抗薬が第一選択薬として効果的であり、スピロノラクトン50～100 mg/日またはエプレレノン100 mg/日とCa（カルシウム）拮抗薬の併用が有用な降圧薬の組み合わせである^{7,8)}。若年～中年の男性例

では、スピロノラクトンの女性化乳房などの副作用からエプレレノンを優先的に用いるべきである。しかし、アルブミン尿を伴う糖尿病では、エプレレノンは禁忌であり、スピロノラクトンを用いる。

一方、糖尿病などに伴うMR関連高血圧症では、血中アルドステロン濃度は正常例が多いが、現在までの多くの臨床研究のエビデンスをふまえて、アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）やアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬が第1選択薬として用い、RHTNを呈する場合には、MRが直接活性化されたり、当初低下していた血中アルドステロン濃度が徐々に上昇するアルドステロンブレイクスルー現象が起きるので、MR拮抗薬の少量併用が有効な可能性が高い^{7,8)}。しかし、MetSでは慢性腎臓病の合併も多く、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の阻害薬を併用した場合の高カリウム血症をきたしやすいので、MR拮抗薬は少量から血清カリウム濃度をモニターしながら使用すべきである。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：柴田洋孝：講演料（ファイザー）、伊藤裕：講演料（MSD、塩野義製薬、武田薬品工業、田辺三菱製薬、ノバルティスファーマ、ファイザー、持田製薬）、研究費・助成金（MSD、日本イーライリリー）

文 献

- 1) Briet M, Schiffrin EL: The role of aldosterone in the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Res* 13: 163-172, 2011.
- 2) Nishikawa T, et al: Guidelines for the diagnosis and treatment of primary aldosteronism-the Japan Endocrine Society 2009. *Endocr J* 58: 711-721, 2011.
- 3) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：高血圧治療ガイドライン 2009. 日本高血圧学会, 2009, 102-104.
- 4) Funder JW, et al: Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 3266-3281, 2008.
- 5) Reincke M, et al: Is primary aldosteronism associated with diabetes mellitus? Results of the German Conn's Registry. *Horm Metab Res* 42: 435-439, 2010.

- 6) Matrozkova J, et al: Fasting plasma glucose and serum lipids in patients with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. *Hypertension* 53: 605–610, 2009.
 - 7) Shibata H, Itoh H: Mineralocorticoid receptor-associated hypertension and its organ damage: clinical relevance for resistant hypertension. *Am J Hypertens* 25: 514–523, 2012.
 - 8) 柴田洋孝, 伊藤 裕: メタボリックシンドローム, カレントセラピー 30: 13–18, 2012.
 - 9) Mehdi UF, et al: Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 20: 2641–2650, 2009.
 - 10) Guo C, et al: Mineralocorticoid receptor antagonist reduces renal injury in rodent models of types 1 and 2 diabetes mellitus. *Endocrinology* 147: 5363–5373, 2006.
-