アルドステロン症

自治医科大学さいたま医療センター内分泌代謝科教授
石　川　三　衛
（聞き手　池脇克則）

アルドステロン症についてご教示ください。
1．高血圧患者に占める割合。
2．高血圧罹病期間と臓器障害合併率との関連。
3．早期診断に必要なポイント。
4．どのようなタイプでの高血圧患者を、積極的にスクリーニング検査の対象とすべきか。
5．メタボリックシンドローム、睡眠時無呼吸、心房細動との関連の有無。
6．血漿アルドステロン濃度測定上の注意点。

＜岡山県開業医＞

池脇　高血圧といいますと、臨床実地の先生方が最も多く見られる生活習慣病ということで、ほとんどが本態性の高血圧、二次性は少ないと考えられていたのが、質問のアルドステロン症、厳密には原発性アルドステロン症ですが、予想以上に多いということがわかってきました。二次性高血圧の中のアルドステロン症の頻度はどのくらいと考えられているのでしょうか。

石川　初めて原発性アルドステロン症を言い出したのはConnという先生なのですけれども、その当時は20％ぐらいというふうにConn先生は言っていました。その後、よく調べてみると、さほどではないという説がずっと続いていまして、ここ10年間ぐらいに、わが国で高血圧の患者さんで原発性アルドステロン症があるかないかを調べてみましたところ、これを最もよくやっているのは横浜労災病院の西川先生のグループですけれども、５～６％あるといわれています。

池脇　むしろConn先生による当初の報告の20％というと、やけに多いですね。

石川　そうですね。

池脇　こういったものは、本態性のものに比べると、治療抵抗性というのでしょうか、その傾向はあるのでしょうか。

石川　必ずしもそういうことはないと思います。原発性アルドステロン症は、古典的には高血圧と低カリウム血症の組み合わせがあると本症として調べることが多かったのですけれども、最近調べてみますと、低カリウム血症を起こす原発性アルドステロン症はだいたい20％ぐらいで、残りの80％は低カリウム血症を起こさない原発性アルドステロン症。そうすると、高血圧しか前面に出ないわけですから、普通の段階では考えない。しかし、高血圧のうちの５～６％あるということになりますと、特に若い方、中年以前の方ではレニン、アルドステロンを一緒に測るということが流れになってきていると思います。

池脇　話を進める前に確認ですけれども、いわゆる二次性高血圧の中で、アルドステロン症は大半を占めるというふうに考えてよろしいのでしょうか。

石川　二次性高血圧は、いろいろな原因がありますけれども、今の頻度からいいますと、大部分の二次性高血圧というのはアルドステロン症であると考えても過言ではないように思います。

池脇　性差あるいは好発する年齢は明らかになっているのでしょうか。

石川　性差は特にないと思います。好発年齢も、20～70歳代までありまして、特にピークはないというふうに考えます。

池脇　２番目の質問は、必ずしもアルドステロン症ということに限った質問ではないような感じもするのですけれども、高血圧の罹病期間と臓器障害合併率との関連ということに関してはどうなのでしょうか。

石川　高血圧は、どんな原因であっても、あるいは本態性であっても、罹病期間が長くなれば臓器障害を起こすのが一般的だと思います。原発性アルドステロン症に関しては、臓器障害は特に心血管系に問題が多くなる。例えば、脳出血であるとか脳梗塞、あるいは心筋梗塞であるとか心房細動であるとか、そういう心・脳への負荷が多いように思います。

池脇　これはただ単に血圧が高いという以外に、アルドステロン固有の臓器障害、心臓ではリモデリング、線維化を進めるというデータがありますけれども、プラスアルファの臓器障害があるのでしょうか。

石川　おっしゃるとおりだと思います。血圧が高いということが大きいと思いますが、同時にアルドステロンが血管に直接作用してリモデリングをする、あるいは線維化を促進する、そういうことが関係しているのではないかと考えられています。

池脇　そういう意味では、臓器障害をきたしやすいアルドステロン症をできるだけ早期に見つけ出すということが必要ですけれども、早期にどういうふうに診断していくのか、これに関してはいかがですか。

石川　先ほど申し上げたように、高血圧・低カリウム血症のかたちでない高血圧の患者から見つけるということになりますから、やはり基本は安静時のレニン活性とアルドステロン濃度を測るということになると思います。今、一般的にいわれているのは、アルドステロン・レニン比というものがありまして、これが200を超えるとこの病気を疑いなさいということで出発点になるというふうに考えています。

池脇　これは一番最後の質問のアルドステロンの濃度測定上の注意点とも関係するかもしれないのですけれども、私自身も日常の診療で経験するのですが、もう薬が入っている患者さんにアルドステロン症かどうかということを見ようとすると、その薬によってこの比が影響を受けるということにもなります。すぱっと薬を切ればいいのでしょうけれども、血圧のことを考えるとなかなか難しいですし、何かこのあたりの工夫というのはありますか。

石川　おっしゃるとおり、ほとんどの患者さんは今、ARBあるいはACE-Iあるいはβブロッカーを使っている。こういう薬剤はレニン、アルドステロン系にすごく影響いたしますので、これを切った状態で検査をするというのが基本になると思います。我々が最初に疑うときには、飲んだままでもいいから調べてみなさい。それで異常値があったら専門家にお渡しして、ARB、ACE-I、あるいはβブロッカーをやめて、別の薬剤に代えて検査をしましょうというふうにしています。代えるときには、カルシウム拮抗薬あるいはαブロッカーを使うことを基本にしています。

池脇　そうしますと、早期診断に必要なポイントというのは、何といってもアルドステロンとレニンの比を取るということ。

石川　そうですね。

池脇　それ以外には、もちろんカリウムに変化があればいいのでしょうけれども、それ以外に何か診断のポイントはありますか。

石川　レニンとアルドステロンの比を取ると、例えば高齢になりますとレニン活性が落ちてくることが多いわけです。そうすると、容易に200を超えることになってきます。ですから、こういう高齢者も考えますと、アルドステロンの濃度がどれぐらい高いか。だいたい120pg/mℓ以上であれば、その組み合わせ比でいいだろうというふうに考えていただくのがよろしいと思っています。

池脇　次に、どのようなタイプの高

血圧の患者さんでアルドステロンを積極的にスクリーニングしていくのかということに関してはどうでしょう。

石川　やはり血圧が高いということしかありませんので、医師が積極的にレニン、アルドステロン系を調べることから次の病気が見つかるかどうかになってくると思うのです。ですから、ある程度先生方が積極的に調べていくということが、先ほどの西川先生たちの調査の結果、５～６％が高血圧の中にあるということとつながっているのではないかと思っております。

池脇　こういう考え方はいかがなのでしょうか。２剤、３剤やっても、なかなか血圧がコントロールできない。いわゆる難治性の高血圧というのは、アルドステロンを調べる対象患者の一つだろうと思うのですけれども、ある程度管理できる患者さんでも、どこかで調べたほうがいいという考え方でよろしいのでしょうか。

石川　５～６％頻度があるということになりますと、初診時あるいは早いうちに確認しておくべきということになると思います。

池脇　確かにそうですね。いろいろと薬が入ってしまったあとですと、なかなか難しいですからね。

石川　ただ、調べるのは１回だけでよろしいと思います。

池脇　アルドステロン症というのは、メタボリックシンドローム、睡眠時無呼吸症候群、あるいは心房細動と何か関係あるのですかということですけれども、どうでしょうか。

石川　高血圧を起こす副腎の病気は、ほかにはクッシング症候群とか、あるいは褐色細胞腫というものがあります。こういうものは血糖の問題や脂質の問題と関連してくることが多いのですけれども、原発性アルドステロン症の場合には脂質、血糖との関係はあまりないので、メタボリックシンドロームとの関係は薄いように思います。

それから、睡眠時無呼吸ですけれども、これを直接証明した方はなかなかおられません。睡眠時無呼吸のある方は冠動脈疾患とか脳血管障害が多いということはよく知られていることでありますし、またアルドステロン症も、先ほど申し上げたように、心血管障害の多い病気だということですから、何らかの関係があるかもしれませんけれども、直接の証明は今のところないように考えております。

ただ、心負荷ということでありますと、先ほどの虚血性心疾患と同時に、心房細動などは起きやすいと思いますので、心房細動は関係あるのではないかと思っております。

池脇　血漿のアルドステロン濃度を測定する場合の注意点、これはいかがでしょうか。

石川　これは一番プリミティブな問題だと思います。アルドステロンとか

レニンを測るときには、立って測るのか、あるいは座位で測るのか、あるいは安静、臥床で測るのかという問題があります。多くの場合は安静、臥床で30分以上、それから採血をするということが大事ではないかと思います。例えば、立位にして、１時間、２時間立っていますと、３倍ぐらい高くなることが考えられます。

それから、薬剤の問題がもう一つあります。先ほど申し上げたように、レニン、アルドステロン系に影響するような薬剤、アンジオテンシン受容体拮抗薬、あるいはangiotensin converting enzyme inhibitor、こういうものは使わないほうがいい。あるいは、βブロッカーもレニン活性に影響しますので、使わないほうがいいと思います。

また、食塩量についても影響がありますが、これは日常の生活の中で測ることですから、食塩は特に考えないで採血をするということになると思います。

池脇　ちょっと話を戻しますけれども、アルドステロン、レニンを測って、どうもそれらしいという疑いレベルから最終的な診断は副腎静脈のサンプリングになりますが、これは臨床実地の先生方には無理だと思います。どこまでやって専門医に渡すのか、臨床実地の先生方の役割というのはどうお考えですか。

石川　それはとても重要なことだと思います。先ほどの基礎値のレニン、アルドステロンを調べる。そして、低レニンで高アルドステロンであった場合には、その次のステップで負荷試験を行うということが一番です。一番簡単な負荷試験は、カプトプリル負荷試験をやって、60分、90分にレニン活性とアルドステロンの比率が、動かないか、200以上であるかどうかということであります。もう一つは、立位フロセミド負荷試験をやって、それでレニン活性が上がらないということを確認したら、専門家に渡すのが一番よろしいと思います。

池脇　負荷試験ぐらいまでは先生方でお願いしますということですね。

石川　そこまではできるのではないかと思います。

池脇　ありがとうございました。