

## 低レニン本態性高血圧

順天堂大学腎臓内科准教授

上田 誠 二

(聞き手 池脇克則)

低レニン本態性高血圧についてご教示ください。

血清カリウム値の低下はなく血漿アルドステロン濃度（PAC）の上昇は認めず、血漿レニン活性（PRA）が著しく低下し、PAC/PRA比（ARR）が200超の症例を時折見かけます。食塩感受性との関係、降圧薬の選択等、治療方針をご教示ください。

<大阪府開業医>

**池脇** 本態性高血圧の中の低レニン性の質問です。確かに本態性高血圧もレニンが低い、正常、高いと、いろいろあって、この低レニン性本態性の高血圧というのは日本人に多いのか、あるいはどういう方に多いのか、ある程度わかっているのでしょうか。

**上田** おっしゃるように、高血圧はレニンの濃度で低レニン、正レニン、高レニンに分けられています。世界的な疫学研究でも低レニンの高血圧は高血圧患者の2割あるいは3割ぐらいを占めるといわれています。特に日本人は食塩摂取量が多い、感受性が高いといわれているので、もしかすると非常に多くの割合を占めている可能性があ

るのではないかと考えています。

**池脇** 確かに日本人は諸外国に比べると塩分摂取量が下がってきたといってもやはり高く、塩分をたくさん取って循環血液量が増える方向になれば、薬理からいうとレニンは抑えられるということですね。

**上田** 全身あるいは局所でのレニン・アルドステロン系は分けて考える必要がありますが、おっしゃるように、レニンというのは腎灌流圧の低下、あるいは交感神経の刺激によって分泌されるので、塩分、そして体液が過剰になれば、その産生が抑制されて低レニンになるということです。

**池脇** そういった塩分摂取の影響も

あれば、比較的高齢になればなるほど低レニン性の本態性の高血圧が多くなるようなのですが、そうなのでしょうか。

**上田** それもおっしゃるとおりで、加齢、あるいは糖尿病とかCKD、ネフロン数が減ってきて、少しレニンの産生が下がるのではないかとわれています。

**池脇** あと、高齢になると少し味覚の塩分の感覚が鈍くなり、結果的に塩分過剰が続いてしまうことも関係するのでしょうか。

**上田** おっしゃるとおりだと思います。患者さんのお話を聞くと、塩分は控えているつもりというのですが、実際に蓄尿あるいは随時尿で推定の食塩摂取量を見てみると、10g、11g取っている方が、特にご高齢の方に多く見受けられます。

**池脇** 最近は臨床実地医も、高血圧の患者さんが来られたら、まずレニンとアルドステロンを測られているからこその質問だと思います。低レニンとなると二次性の高血圧の原発性アルドステロン、高アルドステロンを念頭に置くのですが、この症例ですと、レニン活性は低い。レニンとアルドステロンの比、ARRは200を超えています。ただし、アルドステロンの濃度の絶対値は上昇していない。これで見るとやはり原発性アルドステロン症ではないように思うのですが、こういった数字

だけで原発性アルドステロン症を完全にルールアウトしていいのでしょうか。

**上田** 非常に難しい問題だと思います。実際、スクリーニングは推奨されているのですが、ARRだけで見ると、実際、低レニンが引っ張って、ARRの比が非常に高くなる場合があると思います。それでは特異度も低いこともご存じのとおりいわれていて、アルドステロンの絶対値が120あるいは150以上というところを合わせると、少し特異度も上がってくるといわれています。

**池脇** 確かにアルドステロンの濃度が高いことによってARRが高くなる。それが原発性アルドステロンの可能性が高いとはいっても、原発性アルドステロンの中にもアルドステロンの絶対値がそれほど高くないようなケースもあると聞きますので、そうなるとなかなか鑑別が難しいような気がします。

**上田** 先生がおっしゃるように、アルドステロンの値が高くない、ARRだけが低い、そしてカリウムも低くない、CT、エコーを撮ってみても副腎の腺腫も見つからない、けれども潜在性の原発性アルドステロン症が存在するというのも事実ですので、悩ましい場合、あるいは高血圧の症状が強い場合などは専門医に紹介して、負荷試験などをして診断をつけることが基本になってくるかと思います。

**池脇** 最初の診断が間違っているといけないことになりますから、ちょ

っと怪しい、あるいは原発性アルドステロンを完全に否定できない場合には、負荷試験でそのあたりをきちんと鑑別することが大事でしょうか。

**上田** おっしゃるとおりだと思います。今回の本題の低レニン性の本態性高血圧というのは、あくまでも除外診断になってしまうので、原発性アルドステロンであったり、薬剤、塩分の状況、そういったところの鑑別、あるいは遺伝性の疾患が紛れていることもあります。悩まれた場合はやはり専門医に一度紹介するのがよいかと思います。

**池脇** 専門医にコンサルして、そういった二次性の高血圧が否定された場合、いわゆる低レニン性の本態性高血圧という方に対しての治療が後半の質問ですが、この場合は低レニン性ではない本態性高血圧の方と違う治療戦略を取られるのですか。

**上田** ARRが高いだけというのは、実際、病態としてはどうなのかというところもあるのですが、幾つかの疫学研究でARRが高いことが後の高血圧の発症の予期に関連していたり、あるいは脳卒中やCKDの発症にも関連するという報告もあるので、決して見逃さないよう、経過観察は必要だと思います。

そして、質問の治療に関してですが、やはりARR自体、あるいは食塩感受性との関連も強く示唆されているような研究もあるので、やはり基本は塩分制

限になると思います。

**池脇** ARRが高いと、高血圧の発症とか、あるいはその後の予後があまりよくないということを先生がおっしゃったのは、低レニン性の場合には、薬剤反応性がいいと比較的血圧のコントロールはよいというのと若干矛盾した疫学データが出ているのですね。

**上田** 幾つかの疫学研究、例えばフラミンガムハート研究、あるいは本邦における大迫研究などでも出ているようです。実際、私も悩んだのですが、実は低レニンになるということは教科書的に考えるとアルドステロンが低くならないといけないのですが、それでもアルドステロン／レニン比が高くなるのは相対的に少しアルドステロンが高い、あるいは過剰という病態も推定されています。そういったアルドステロンの相対的な過剰がもしかしたら高血圧の発症や臓器障害といった病態に関わっている可能性があるかもしれません。食塩感受性との関連を先ほど申し上げましたが、食塩感受性自体が心血管病のリスクであることもよくいわれているので、もしかすると相対的にアルドステロンが高い、すなわちARR高値ということが食塩感受性の指標となるのかもしれない。

**池脇** 先生がおっしゃった中で印象に残ったのは、アルドステロンの濃度は高くないけれども、レニンに比べて相対的に過剰だと。最近は組織のアル

ドステロンの臓器障害というのでしょうか、案外それが効いているのでしょうか。

**上田** これもあくまでも私見というか、推定にすぎませんが、そういった可能性はあるのではないかと思います。

**池脇** 治療について繰り返しになりますが、いわゆる一般的なCa拮抗薬とか、レニン系の阻害薬とか、あるいは最近ではMR拮抗薬とか、古くは利尿剤等々ありますが、いわゆる低レニン性の本態性の高血圧の場合には、どういう順番で使っていくのがいいのでしょうか。

**上田** まだ本当にエビデンスがあるわけではないので難しい問題かもしれませんが、やはり、最初は減塩が重要だと思いますし、塩の関連を考えるなら利尿剤もいいかもしれません。先生がおっしゃったように、この病態に相対的にアルドステロンが効いていることを考えると、もしかするとアルドステロン拮抗薬などが、現在のガイドラインでは4番目の選択肢になりますが、このような症例に使うと心血管病の予防にも役立つのではないかと考えます。そういったMR拮抗薬が心血管病の進

展を抑制するといわれているのも、もしかするとこういった低レニン、相対的に過剰なアルドステロンという病態が関与している可能性もあるのではないかと思います。

**池脇** 確かにMR拮抗薬は比較的古い薬ですが、最近また次世代というのでしょうか、新しいMR拮抗薬も出てきましたし、これからまだまだエビデンスが出てくる可能性が高くて、今の4番手からもう少し上がっていくでしょう。まさにこの低レニン性高血圧の場合には、そういった薬がいい可能性があるのでですね。

**上田** そのように思っています。

**池脇** 確かに塩分感受性、塩分過剰摂取の方でこういう傾向があるとなると、実際の臨床で減塩指導をして、確かに患者さんは減塩されているなど、何か調べる方法はあるのでしょうか。

**上田** 随時尿でも、尿中のナトリウムと尿中のクレアチニンを測ることで1日食塩摂取量を推算することができます。実臨床でも使用することで、患者さんの治療評価や方針に有用かと思えます。

**池脇** ありがとうございます。