

トピックス

III. 原発性アルドステロン症の類縁疾患
2. グルココルチコイド抑制性アルドステロン症

武田 仁勇

要 旨

原発性アルドステロン症は高血圧疾患の数%を占め高血圧の臨床的重要な疾患であるが、そのアルドステロン症類縁疾患としてアルドステロン合成酵素遺伝子、*CYP11B2* とコルチゾール合成酵素（ 11β 水酸化酵素）遺伝子、*CYP11B1* のキメラ遺伝子によるグルココルチコイド抑制性アルドステロン症（GRA）は、家族内発症し、頻度的には少ないが、原発性アルドステロン症の鑑別疾患として重要である。

〔日内会誌 95：668～670, 2006〕

Key words : アルドステロン, 低カリウム血症, *CYP11B1*, *CYP11B2*, グルココルチコイド

はじめに

グルココルチコイド抑制性アルドステロン症（GRA）はSutherlandら¹⁾により1966年に父とその息子に見られた低カリウム血症高血圧症として初めて報告された。デキサメサゾン抑制性アルドステロン症または1型家族性高アルドステロン症とも呼ばれ、ミネラルコルチコイド過剰状態すなわち低カリウム血症及び低レニン血症を伴う高血圧を呈するがその後の報告では低カリウム血症は比較的稀である。ケルト族系の欧米人の家系に発症するが、黒人やアジア人には稀である。アルドステロンは通常レニン・アンジオテンシン系及びカリウムにより分泌調節を受けるが、GRAではACTH(adrenocorticotrophic hormone)によりコントロールされている。GRAの患者ではアンジオテンシンII持続投与や立位負荷にてアルドステロンは反応しないが、グルココルチコイド投与下ではアルドステロンの反応

性が回復する。またGRA患者の副腎では18-オキソコルチゾール（18-oxo-F）や18-水酸化コルチゾール（18-OH-F）が大量に産生され、血中濃度及び尿中排泄量が高値を示し、診断の有用性が報告されている²⁾。

1. 臨床的特徴

1) 血圧

GRAは中等度から高度の高血圧が学童時期や思春期から見られることが多く、通常の降圧薬ではコントロールがむずかしいことが多い。しかし血圧は個体差が大きく1親等内で高血圧を有する者は少ない。日本では2人の姉妹例が報告されているが血圧は18歳の検診時に160～170/100台mmHgであり、それ以前の高血圧の病歴は明らかではない。その母親も20歳で高血圧を指摘されているが、血圧は150～160/90～100mmHgで未治療であった³⁾。

2) 脳血管障害

Litchfieldら⁴⁾の報告によると、脳内出血が比較的若年層（平均32歳）から合併症として見られ、

たけだ よしゆう：金沢大学大学院血管分子遺伝学(第2内科)

測定する方法があるが、日本においては測定できる施設が限られており、日常臨床上一般的ではない。

3) デキサメサゾン抑制試験

GRAは少量のデキサメサゾン(0.5mg, 6時間毎, 2~4日間)服用によりp-aldoが40pg/ml以下に抑制される。しかし原発性アルドステロン症でも同様の結果を示すこともあり、また小児の場合は検査が困難なことが多い。

4) GRA遺伝子の検出

従来サザンブロッティング法によるGRA遺伝子の検出は感度、特異度とも100%であり、有用な検査であるが、その手技の煩雑さからStowasserら⁷⁾はlong PCR (polymerase chain reaction) 法による検出法を提案している。図2に示すようにlong PCR法を用いてキメラ遺伝子を検出する方法は非常に簡便であり、我々の施設でも原発性アルドステロン症の患者でGRAとの鑑別にこの方法を用いている。

4. 治療

GRAの治療としてまず嚴重な塩分制限が推奨される。次に少量の短時間作用型のグルココルチコイド(ハイドロコルチゾンなど)の服用により血圧が下がるが、高血圧罹病期間が長く合併症が進行している症例や本態性高血圧の合併例では効果が少ない。また小児では成長曲線に注意が必要であり、過度のグルココルチコイド抑制によるCushing徴候や低アルドステロン症、すなわち塩喪失や低血圧、高カリウム血症に注意を要する。ミネラルコルチコイド受容体(MR)拮抗薬であるスピロラクソンはしばしば非常に有効である。50mg/日から開始し血圧の推移により増量する。薬の増量に伴いスピロラクソンは抗アンドロゲン作用を有するため男性では勃起不全や精力減退、女性化乳房が見られ、女性では生理不順が出現する。また吐き気等消化器症状を呈することもある。なお降圧が不十分

な場合、利尿薬やCa拮抗薬を追加すると血圧のコントロールが得られることも多い。利尿薬の場合低カリウム血症に十分注意が必要である。近年特異的なMR拮抗薬であるエプレレノンが開発され、高血圧や心不全に対する有効性が報告されている⁸⁾。女性化乳房などの副作用が極めて低く本疾患を含め日常臨床での早期の使用が望まれる。

おわりに

GRAは常染色体優性遺伝を示す正カリウム性高血圧を呈するアルドステロン類似疾患である。頻度的には少ない疾患だが、小児や思春期における高血圧の鑑別疾患として重要であり、また原発性アルドステロン症の患者数の増加に伴いその鑑別疾患としても重要である。診断はGRA遺伝子の検出によるが、GRA遺伝子異常を伴わない家族性アルドステロン症の家系も報告されており、注意を要する。

文 献

- 1) Sutherland DJ, et al: Hypertension, increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone. *Can Med Assoc J* 95: 1109-1119, 1966.
- 2) Ulick S, et al: The unique steroidogenesis of the aldosteronoma in the differential diagnosis of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 76: 873-878, 1993.
- 3) Yokota K, et al: Japanese family with glucocorticoid-remediable aldosteronism diagnosed by long-polymerase chain reaction. *Hypertens Res* 24: 589-594, 2001.
- 4) Litchfield WR, et al: Intracranial aneurysm and hemorrhagic stroke in glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Hypertension* 31: 445-450, 1998.
- 5) Takeda Y: Pleiotropic actions of aldosterone and the effects of eplerenone, a selective mineralocorticoid receptor antagonist. *Hypertens Res* 27: 781-789, 2004.
- 6) Lifton RP, et al: Hereditary hypertension caused by chimeric gene duplications and ectopic expression of aldosterone synthase. *Nat Genet* 2: 66-74, 1993.
- 7) Stowasser M, et al: A PCR-based method of screening individuals of all ages, from neonates to the elderly, for familial hyperaldosteronism type I. *Aust NZ J Med* 27: 685-690, 1997.
- 8) 武田仁勇: 選択的アルドステロンブロッカー, エプレレノン. *医学の歩み* 208: 279-284, 2004.