

二次性高血圧

楽木 宏実 萩原 俊男

要 旨：二次性高血圧の中で臨床的に頻度が高いものは、腎性、内分泌性と薬剤誘発性である。腎血管性高血圧は、線維筋性異形成による若年発症と、動脈硬化を主体とした中高年発症があり、非侵襲的検査を中心に診断し、腎機能保持のための血管形成術適応の適切な判断が求められる。原発性アルドステロン症は、微小腺腫の場合診断が困難な例もあるが、比較的頻度が高いとされており、負荷試験を含め積極的な診断が重要である。

(J Jpn Coll Angiol, 2006, 46: 143-149)

Key words: renal parenchymal hypertension, renovascular hypertension, primary aldosteronism

はじめに

高血圧の90%以上は本態性高血圧であり、原因が特定できる二次性高血圧は10%未満とされるが、最近の報告では、本態性高血圧と診断されている中にも原発性アルドステロン症をはじめ多くの二次性高血圧が含まれていることが示唆されている¹⁾。二次性高血圧は、その原因の中に手術治療で治癒可能なものや、原因の除去により治療可能なもの、治療薬の選択により降圧が容易になるものなどがあり、疾患を疑い積極的に診断することは重要である。本稿では、二次性高血圧の中で頻度が高い疾患を中心に病態、診断、治療について概説する。

(1) 主な二次性高血圧とスクリーニング検査

Table 1 に主要な二次性高血圧とその原因を示す。主要なものは、腎疾患に伴うもの、内分泌疾患に伴うもの、心血管疾患に伴うもの、薬剤誘発性のものに分けられる。単一遺伝子の異常に伴う遺伝性高血圧もあるが、ごくまれな疾患であるために本稿では取り上げない。頻度としては腎実質性高血圧が最も多いが、高血圧患者の場合、腎機能を測定することは一般的であり見逃されることはないであろう。その他の疾患については、疾患を疑うことがなければ診断に至ることができない

ものが多い。若年発症だけでなく、本態性高血圧として治療中であっても、3剤以上の薬剤が必要な場合、急激な血圧上昇、短期間でコントロールが不良になってきた場合などに二次性高血圧を疑う必要がある。

Table 2 に主要な二次性高血圧の診断のための理学的所見やスクリーニング検査を一覧する。電解質検査やホルモン検査のほかに問診も重要である。

(2) 腎実質性高血圧

二次性高血圧の中で最も頻度が高いものは、腎実質性高血圧である。蛋白尿、血尿、尿沈渣異常、血清クレアチニン上昇、高尿酸血症が基本的検査となる。日本高血圧学会が示す治療ガイドライン(JSH2004²⁾)にも示されているが、クレアチンクリアランス60ml/分未満は慢性腎疾患である。さらに、Cockcroft-Gaultの計算式を用いれば血清クレアチニンの値からであってもクレアチンクリアランスは推定可能であり、腎実質性高血圧の診断に有用性が高い。

治療については、アンジオテンシン変換酵素(angiotensin converting enzyme: ACE)阻害薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬(angiotensin II receptor blocker: ARB)を基礎薬とした降圧治療が基本となる。ただし、腎疾患患者ではこの治療により血清クレアチニンや血清カリウムが増加することがあるが、クレアチニンが

Table 1 Secondary hypertension and causes

Diseases	Causes	Related hormone
Renal hypertension		
Renal parenchymal hypertension	Renal dysfunction	
Renovascular hypertension	Renal artery stenosis	Renin
Endocrine hypertension		
Primary aldosteronism	Adrenal cortical tumor	Mineralocorticoid
Pheochromocytoma	Adrenal medullary tumor	Catecholamine
Cushing syndrome	Adrenal cortical tumor	Glucocorticoid
Cushing disease	Pituitary tumor	Glucocorticoid
Hyper-/hypo-thyroidism		Thyroid hormone
Cardiovascular disease related hypertension		
Aortic coarctation		
Aortitis syndrome		
Drug induced hypertension	Licorice root, cortisone, oral contraceptives	

Table 2 Secondary hypertension and clinical findings

Secondary hypertension	Clinical findings
Renal parenchymal hypertension	Urine examination, renal function
Renovascular hypertension	Abdominal bruit, renin ↑, aldosterone ↑
Primary aldosteronism	Renin ↓, aldosterone ↑, hypokalemia, potassium excretion ↑, weakness paralysis, polyuria
Cushing syndrome, cushing disease	Physical findings, cortisol (disappear circadian rhythm), ACTH, urinary excretion of 17-OHCS and 17-KS
Pheochromocytoma	Catecholamine, urinary VMA
Hyperthyroidism	Physical findings, thyroid function
Drug induced hypertension	Licorice root, herbal medicine, cortisone, oral contraceptives, NSAID, health foods

ACTH: adrenocorticotrophic hormone, 17-OHCS: 17-hydroxy corticosteroids, 17-KS: 17-ketosteroid, VMA: vanillyl mandelic acid, NSAID: nonsteroid anti-inflammatory drug

30%以上増加した場合やカリウム(K)が5.5mEq/l以上になった場合には、専門医への紹介が望まれる。さらに、血圧値だけでなく蛋白尿やアルブミン尿を治療目標にすることも大切である。降圧目標の達成も重要で、利尿薬、Ca拮抗薬の適切な追加治療が求められる。

(3) 腎血管性高血圧

1) 病態

腎血管性高血圧での血圧上昇機序は、腎臓における血流不均等分布によるレニンの過剰分泌と、それに伴うアンジオテンシンおよびアルドステロンの活性亢進

である。血流不均等分布の原因として、腎動脈主幹部の狭窄だけでなく、腎実質に生じる腫瘍性病変、動脈瘤が影響することもある。腎動脈の狭窄部より遠位部での血流低下により患側の腎臓の機能が低下し、腎機能障害を引き起こすことがあり注意が必要である。また、症例によっては、患側腎の萎縮と対側の腎臓の代償性肥大が認められることもある。

腎血管性高血圧は、若年者と高齢者のいずれでも発症するが、原因となる病態は、若年者では主に線維筋性異形成や大動脈炎症候群であるのに対して、高齢者では主に動脈硬化に伴う場合が多い(Table 3)。高齢者人口の増加に伴い、動脈硬化性の割合が増えている。

Table 3 Features of the two major forms of renal artery stenosis

	Incidence	Age, years	Location of lesion in the renal artery	Natural history
Atherosclerosis	90%	> 50 yr	Ostia, proximal	Progressive (50%)
Fibromuscular dysplasias	1–2% (Intima)	Children, young adults	Mid	Progressive
	10% (Media)	15–50 yr	Distal and branch	Progressive (33%)
	< 1% (Adventitia)	15–30 yr	Mid to distal	Progressive

Modified from reference 5 (Table 10-3. Features of Two Major Forms of Renal Artery Stenosis, Chapter 10, p351)

Table 4 Clinical findings associated with renal artery stenosis

Hypertension
Abrupt onset of hypertension before 50 years of age (suggestive of fibromuscular dysplasia)
Abrupt onset of hypertension at or after 50 years of age (suggestive of atherosclerotic renal-artery stenosis)
Accelerated or malignant hypertension
Refractory hypertension (not responsive to therapy with »3 drugs)
Renal abnormalities
Unexplained azotemia (suggestive of atherosclerotic renal-artery stenosis)
Azotemia induced by treatment with an ACE inhibitor
Unilateral small kidney
Unexplained hypokalemia
Other findings
Abdominal bruit, flank bruit, or both
Severe retinopathy
Carotid, coronary, or peripheral vascular disease
Unexplained congestive heart failure or acute pulmonary edema

Modified from reference 3

動脈硬化性の場合、完全閉塞に至ることもあり、腎機能低下の予防のためにも早期発見、早期治療が重要である。

2 診断

診断は、本症を疑うことから始まる。Table 4 に、腎血管性高血圧を疑う所見を一覧で示す³⁾。急激に発症した高血圧や難治性高血圧、重症高血圧の場合などに本疾患を疑い、理学的所見として腹部血管雑音の有無を確認し、血液検査にてレニン活性(plasma renin activity: PRA)とアルドステロン濃度(plasma aldosterone concentration: PAC)を測定する。腹部血管雑音は、全例に聴取されるわけではないが重要な所見である。降圧

治療目的で投与したACE阻害薬やARBにより顕著に腎機能が悪化した場合にも疑われる。PRAやPACの上昇は、腎不全や褐色細胞腫、悪性高血圧、レニン産生腫瘍のほか本態性高血圧でも認められるため、鑑別が必要である。

鑑別診断は、まず病態がレニン分泌に依存しているかを確認するためにカプトプリル負荷テストを実施する(Table 5)。本疾患では、負荷テストの前後でPRAが顕著に上昇する。最終診断には、腎血管造影検査が実施されるが、侵襲的であり血管拡張術(percutaneous transluminal renal angioplasty: PTR)を予定できるだけ情報を事前に集めて実施に踏み切るべきである。非侵襲的検査には、血管の狭窄の画像診断と、狭窄病変

Table 5 Captopril test for differential diagnosis of renovascular hypertension and primary aldosteronism

Procedure	
Resting supine position for more than 30 minutes	
Collect blood for PRA and PAC (basal level)	
Captopril, 50 mg, p.o. (25 mg in some situations)	
Collect blood for PRA and PAC (1 hr, 2 hr)	
Criteria of renovascular hypertension (collect blood at 1 hr)	
PRA	≥ 12 ng/ml/hr (≥ 5.4 ng/ml/hr for screening)
% increase of PRA	$\geq 150\%$ (basal PRA ≥ 3 mg/ml/hr)
	$\geq 400\%$ (basal PRA < 3 mg/ml/hr)
Criteria of primary aldosteronism (collect blood at 2 hr)	
PAC/PRA	≥ 50
PAC	≥ 15 ng/ml
% change of PAC	not less than 50% of basal PAC

PRA: plasma renin activity, PAC: plasma aldosterone concentration

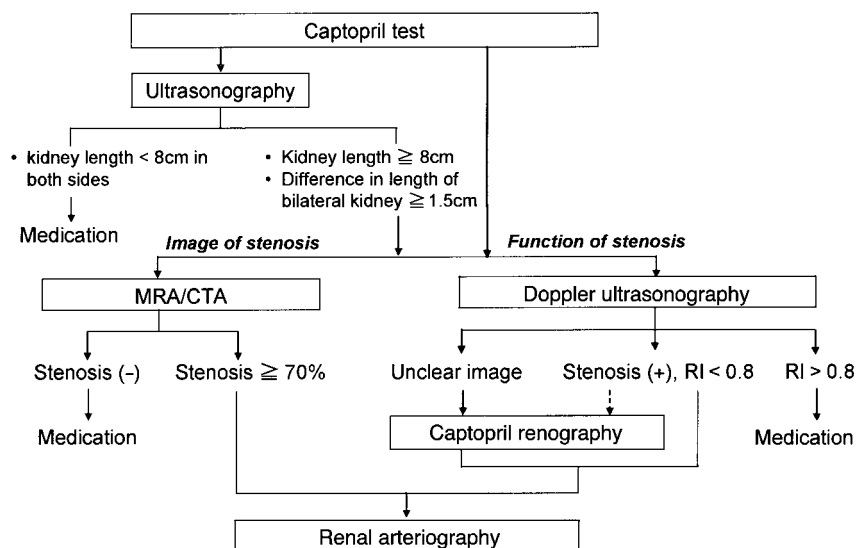


Figure 1 Differential diagnosis of renovascular hypertension.
MRA: magnetic resonance angiography, CTA: computed tomography angiography,
RI: resistive index, Formula of $RI = 1 - (\text{enddiastolic velocity}) / (\text{maximal systolic velocity})$

が腎血流低下を介して高血圧に関係していることを確認する機能的診断の両方が必要である (Fig. 1)。

腎血管での狭窄部位とその程度を診断する目的でCTアンジオグラフィ(CTA), MRアンジオグラフィ(MRA), 超音波検査などがある。CTAやMRAは技術の進歩に伴い感受性と特異性が高くなっている (Fig. 2)。⁹⁾ 狭窄病変が腎血流低下に機能的に影響しているかを検査する

非侵襲的検査として、ドブラ超音波検査やレノグラム検査がある。ドブラ超音波検査は熟練した手技を必要とするが、非侵襲的であり、超音波検査による狭窄病変の診断と、ドブラを用いた狭窄病変についての機能的な診断が同時にできる場合も多い。レノグラムは、残存腎機能や分腎機能の評価に対して有用であり、さらにカプトプリルを負荷した状態で検査することで左

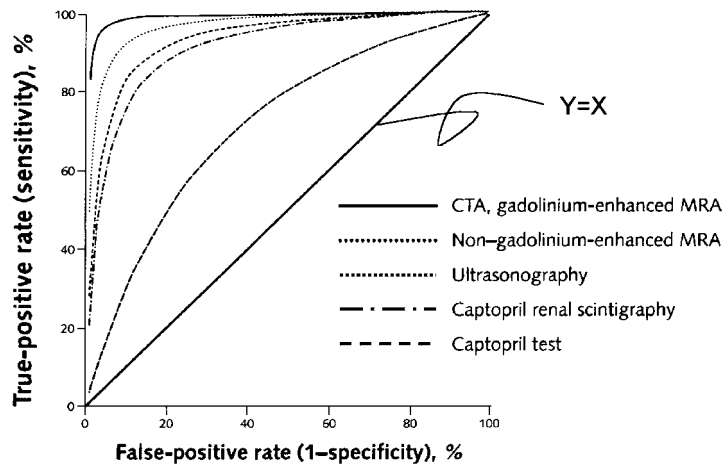


Figure 2 Summary receiver-operating characteristic (ROC) curves. Meta-analysis was performed to compare sensitivity and specificity for differential diagnosis of renovascular hypertension. CTA: computed tomography angiography, MRA: magnetic resonance angiography. Modified from reference 4.

右差をより明確にすることができる。

3 治療

治療は、血管内治療としてPTRA、それに加えたステント留置が一般的であるが、再狭窄に注意が必要である。外科的な血行再建術として大動脈と腎動脈などのバイパス術、それが不可能な症例での自家腎移植術がある。これらの治療が高リスクなために不適な患者の場合、降圧薬としてACE阻害薬やARBを投与するが、患側腎の腎機能低下に注意が必要である。ただし、両側腎血管狭窄を伴う症例では、これらの降圧薬は原則として禁忌である。

一般的治療であるPTRAについては、腎機能の残存を示唆する所見として、腎の長径が9.0cm以上、レノグラムで患側の腎機能の残存が確認されている、大動脈造影で側副血行により腎動脈遠位部が造影される、腎生検で細動脈の硬化性病変が少なく、糸球体やネフロンが残存している、などがあげられる。腎臓長径のサイズについては絶対的なものではなく、他の各種要因による。また、片側の腎機能を保持することは長期の治療目標として重要であり、機能改善・保持につながると期待される場合、積極的なPTRAの実施が望まれる。動脈硬化性の50%、線維筋性異形成の33%では病変は進行性であり(Table 3⁵⁾、特に動脈硬化性の場合、両側腎動脈狭窄も生じる可能性が高く、発見早期から積極的な対応が必要である。

Table 6 Causes of primary aldosteronism

APA	> 90%
Bilateral adrenal hyperplasia (IHA)	< 10%
GRH (Familial hyperaldosteronism, type 1)	~ 1%
Adrenal carcinoma	~ 0.5%

APA: aldosterone-producing adenoma, IHA: idiopathic hyperaldosteronism, GRH: Glucocorticoid-remediable hyperaldosteronism

(4) 原発性アルドステロン症

1) 病態

原発性アルドステロン症は、Table 6のような病態に分類される。90%以上は、アルドステロン産生腫瘍(alosterone producing adenoma: APA)によるものである。微小腺腫による場合、診断が困難なこともあり、これまで本態性高血圧として対応されてきた可能性があるが、最近の報告では二次性高血圧の中でも比較的頻度が高いものと考えられるようになった。アルドステロンは、それ自体が臓器障害を促進させるために、薬剤(アルドステロン拮抗薬)の適切な使用や、手術治療の機会を逃さないため積極的な診断が求められる。

両側副腎が腫大して両側からのアルドステロン産生が高まっている両側副腎過形成(特発性アルドステロン過剰症; idiopathic hyperaldosteronism: IHA)は、内服薬による治療が主体となる。頻度は少ないが、副腎癌によるものについては、予後不良な場合が多く早期発見が重要である。

2 原発性アルドステロン症の診断

本症を疑う臨床所見には、固定性高血圧(Na再吸収促進), 筋力低下, 脱力, 四肢麻痺(低K), 夜間多尿(低Kによる尿濃縮能低下), 耐糖能低下(低Kによるインスリン分泌障害), テタニー(代謝性アルカローシスに伴うイオン化Ca低下)がある。外来検査でのスクリーニングには、血清K値とPRA/PAC比が有用である。5分間以上の安静座位採血にて、PRA/PAC比20以上は、本症の可能性がある。Kaplanは、50以上で強く疑うとしている⁴⁾。ただし測定に際しては、これらの値に影響を及ぼす利尿薬、ACE阻害薬、ARB、 β 遮断薬は中止する必要がある。下剤やグリチルリチン製剤にも注意が必要である。PRA抑制については、われわれは1.0未満を目安にしているが、Kaplanは0.5未満を基準としている⁴⁾。低K血症については3.5mEq/l未満を目安とするが、減塩療法を行っている場合、4.0以上を示すこともあるため注意が必要である。低K血症と裏返しであるが、尿中K排泄量が30mEq/日を越すことも診断に有用な所見である。

確定診断は、原発性アルドステロン症の発見者であるConn博士の診断基準を原則とする。以下に示す3つの基準であるが、特にアルドステロンの自律的な過剰分泌の証明が重要である。

1. アルドステロンの自律的な過剰分泌の証明

外来でも実施しやすいカプトプリル負荷テストの詳細をTable 5に示す。1,000ml/2時間の生理的食塩水を点滴する生食負荷テストは、事前に心機能が正常であることを確認して実施する必要がある。原発性アルドステロン症では、PAC > 10ng/dlとなる。負荷テストによらず1日の尿中アルドステロン排泄を測定する方法もあるが蓄尿が必要となる。正常では5~7 μ g/日であるが、原発性アルドステロン症では10 μ g/日以上となる。

2. レニン分泌抑制の証明

フロセミド立位負荷テストが用いられる。本法は、外来で実施可能で安静のためのベッドは不要である。フロセミド40mg または1mg/kg体重)を静脈注射し2時間立位を保つ検査で、これだけのレニン分泌刺激にもかかわらずPRAが1.0ng/ml/hr未満であれば原発性アルドステロン症と診断できる。ただし、両側副腎過形成のIHAの場合、PRAが抑制されないことがあり注意が必要である。

3. コルチゾールや副腎アンドロジェンの分泌が正常

であることの証明

尿中17-ヒドロキシルチコステロイド(17-OHCS), 尿中17-ケトステロイド(17-KS)の測定にて正常範囲であることを確認する。血中コルチゾールや尿中コルチゾールでの判定も可能である。

3 原発性アルドステロン症の分類についての鑑別診断と腫瘍の局在診断

片側の腫瘍性病変があり、副腎皮質シンチグラムで同側に集積があればAPAの診断ができる。腫瘍性病変の検索には、ヘリカルCTまたは3mmスライスでのCTまたはMRIが用いられる。最近では、MRIで腫瘍の質的診断も可能とされる。副腎シンチグラムで腫瘍局在と一致しない結果が得られた場合、腫瘍性病変が特定できない場合には、副腎静脈血の採血(adrenal venous sampling: AVS)による局在診断が必要になる。腫瘍性病変が確認された場合でも、小さい時(1cm以下)には副腎皮質シンチグラムは偽陰性になることが多いので、一般には直接AVSを実施する。

両側性の腫大あるいは結節様腫大を伴う場合は、APAとIHAの鑑別が必要となる。18-hydroxycorticosterone (18-OH-B)については、> 65ng/dlならAPAの可能性大で、< 65ng/dlならIHA可能性大とされる。18-hydroxycortisol (18-OH-F)は、APAで増加するが、IHAでは正常域とされる。ただし、これらの結果は補助診断として考慮する。

以下、副腎シンチグラムとAVSについて概略を紹介する。

1. 副腎皮質シンチグラム(¹³¹I-アドステロール)

アルドステロンの前駆物質となる¹³¹I-アドステロールの病変部への取り込みを見るものである。前処置として、アドステロール投与7日前から投与後3日目までデキサメサゾン(2~4mg/日・分4)を投与する。また、アドステロール投与3日前から投与後3日目までルゴール液(5滴/日)を投与する。¹³¹I-アドステロール投与後9日目に撮影をするが、正常でも、肝臓のある右側に軽度の集積を認める。APAでは病側に高集積し、IHAでは両側の集積を示すが、デキサメサゾンにて集積が抑制される。

2. AVS

右副腎静脈へのカテーテル挿入に技術が必要な検査であり、専門施設での実施が必要である。コルチゾー

ルの同時測定を実施し，下大静脈でのコルチゾールより1.1倍以上なら選択的採血ができたと判断できる。APAでは，アルドステロン/コルチゾール比の左右差が2倍以上，または片側でのアルドステロン/コルチゾール比が1,000倍以上となる。

4 治療

APAでは，手術による腫瘍摘除術が最も有効である。APAに本態性高血圧を合併している場合や，血管病変が進行しているために手術後も血圧が正常化しない例もあるが，アルドステロンによる臓器障害の進展が軽減され，血圧コントロールも容易になることが多い。IHAの可能性が高ければ，内科的薬物療法で経過観察する。

おわりに

腎性高血圧と内分泌性高血圧の原発性アルドステロン症を中心に二次性高血圧を紹介した。内分泌性高血圧としては，褐色細胞腫やクッシング症候群，クッシング病，甲状腺機能亢進症，甲状腺機能低下症なども鑑別が重要な疾患である。また，薬剤誘発性高血圧については，他疾患のために処方されている薬剤だけで

なく，市販の漢方製剤や健康食品に含まれる成分，特に甘草が原因で難治性高血圧になることもある。若年の高血圧の原因精査としての二次性高血圧だけでなく，難治性高血圧の原因精査としても重要であることに理解が必要であり，まずは二次性高血圧を疑うことの重要性を強調したい。

文 献

- 1) Omura M, Saito J, Yamaguchi K et al: Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res*, 2004, 27: 193–202.
- 2) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編：高血圧治療ガイドライン2004．日本高血圧学会，東京，2004．
- 3) Safian RD, Textor SC: Renal-artery stenosis. *N Engl J Med*, 2001, 344: 431–442.
- 4) Vasbinder GB, Nelemans PJ, Kessels AG et al: Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2001, 135: 401–411.
- 5) Kaplan NM: Kaplan's Clinical Hypertension. 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pennsylvania, 2006.

Secondary Hypertension

Hiromi Rakugi and Toshio Ogihara

Department of Geriatric Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

Key words: renal parenchymal hypertension, renovascular hypertension, primary aldosteronism

Prevalence of secondary hypertension is reportedly less than 10%. Recent articles, however, indicate there may be a high incidence of primary aldosteronism being diagnosed as essential hypertension due to microadenoma and its difficulties in detection and diagnosis. The increase in the elderly population has resulted in a corresponding increase in arteriosclerosis triggering a growth of renovascular hypertension. In many cases both diseases are curable by appropriate therapy, yet misdiagnoses of these diseases may accelerate hypertensive complications. Therefore, physicians must be aggressive in the detection, diagnosis, and treatment of secondary hypertension. (*J Jpn Coll Angiol*, 2006, 46: 143–149)