

第12章

二次性高血圧

概論とスクリーニング

高血圧はその原因により、本態性高血圧と二次性高血圧に分けられる。二次性高血圧は高血圧をきたす原因が明らかなもので、頻度は少なくなく、適切な治療により治癒が期待できる場合がある。したがって、その診断は重要であり、高血圧患者の評価においては、高血圧の原因についても考慮すべきである。

二次性高血圧には多くの種類があり、主要なものを表12-1に示す。腎実質性高血圧は、慢性糸球体腎炎や多発性嚢胞腎などの腎疾患によるもので、腎機能低下を伴う場合が多い。腎血管性高血圧は腎動脈の狭窄によるもので、レニン・アンジオテンシン (RA) 系の亢進を伴う。原発性アルドステロン症はアルドステロンの、クッシング症候群はコルチゾールの、褐色細胞腫はカテコールアミンの過剰産生による。甲状腺ホルモンは不足でも過剰でも高血圧の原因となり、副甲状腺機能亢進症は高Ca血症を特徴とする。大動脈縮窄症では、上肢血圧は高いが下肢血圧は低い。睡眠時無呼吸症候群は肥満を伴うことが多く、無呼吸時に血圧は著しく上昇する。脳幹部血管圧迫では、延髄外腹側部の血管による圧迫がみられる。神経性高血圧は脳腫瘍などによる脳圧亢進や脳血管障害時にもみられ、過換気やパニック障害による血圧上昇もこれに含まれる。また、Na貯留や交感神経刺激作用を有する種々の薬剤により高血圧を生じる場合がある。

二次性高血圧の頻度は母集団により異なるが、一般住民を対象とした以前の研究では5%程度との報告が多い⁷¹⁰⁾。しかし、若年の重症高血圧者では、その頻度は50%以上となる⁷¹¹⁾。二次性高血圧のなかでは腎性高血圧が最も多いとされていたが、最近では原発性アルドステロン症が従来考えられていたより多く、高血圧患者の3-10%程度を占めることが報告されてい

る^{712,713)}。甲状腺機能低下症や睡眠時無呼吸症候群、脳幹部血管圧迫を示す患者も少なくない。したがって、高血圧患者における二次性高血圧の頻度は、約10%あるいはそれ以上であろうと考えられる⁷¹⁴⁾。

二次性高血圧のスクリーニングは、詳細な病歴と身体所見、血液や尿検査によるが、若年発症の高血圧や重症高血圧、治療抵抗性高血圧ではその可能性が高くなる。主な二次性高血圧について、示唆する所見と鑑別に必要な検査を表12-1に示す。クッシング症候群や褐色細胞腫などでは特徴的な臨床所見を示すが、症状が明らかでない場合もあり、他の疾患で類似の症状を呈することも多い。二次性高血圧の可能性は、すべての高血圧患者の診療において念頭に置くべきであろう。

1. 腎実質性高血圧

腎実質性疾患に伴って発症する高血圧である腎実質性高血圧は、二次性高血圧のなかでも頻度が高く、高血圧全体の2-5%を占める^{710,715-720)}。40歳以上の一般住民を対象とした久山町研究では、1961年からの20年間に131例の高血圧者が剖検されたが、二次性高血圧の頻度は3.8%で、腎性高血圧のそれは3.1%であった⁷¹⁰⁾。

高血圧治療の進歩により脳卒中や心臓病の発症および死亡率は減少してきたが、末期腎不全の発症は増加の一途にある。2006年1年間に透析導入された35192名の基礎疾患をみると、第1位は糖尿病性腎症(42.9%)で、第2位の慢性糸球体腎炎(25.6%)、第3位の腎硬化症(9.4%)と続く。第4位の多発性嚢胞腎(2.4%)を含めると、80%を上位4疾患で占める¹⁵⁸⁾。これらの慢性腎臓病(CKD)の多くは高血圧を発症させるが、一方で、高血圧は腎障害を進展させるため、末期腎不全に至る悪循環が形成される^{721,722)}。CKDを根治する方法のない現在、RA系阻害薬(ARBないしはACE阻害薬)を中心とする降圧薬療法によって血圧をコントロールすることが、末期腎不全を予防するうえできわめて重要である⁷²³⁾。本邦には末期腎不全の発症率に顕著な地域差が存在し^{724,725)}、発症率の高い地域ではRA系阻害薬の使用量が少ないという逆相関が認められる事実^{726,727)}からも、RA系阻害薬が現実

表12-1. 主な二次性高血圧一示唆する所見と鑑別に必要な検査

原因疾患	示唆する所見	鑑別に必要な検査
腎実質性高血圧	蛋白尿, 血尿, 腎機能低下, 腎疾患既往	血清免疫学的検査, 腎超音波・CT, 腎生検
腎血管性高血圧	若年者, 急な血圧上昇, 腹部血管雑音, 低K血症	PRA, PAC, 腎血流超音波, レノグラム, 血管造影
原発性アルドステロン症	四肢脱力, 夜間多尿, 低K血症	PRA, PAC, 副腎CT, 負荷検査, 副腎静脈採血
クッシング症候群	中心性肥満, 満月様顔貌, 皮膚線条, 高血糖	コルチゾール, ACTH, 腹部CT, 頭部MRI
褐色細胞腫	発作性・動揺性高血圧, 動悸, 頭痛, 発汗, 神経線維腫	血液・尿カテコールアミンおよびカテコールアミン代謝産物, 腹部超音波・CT, MIBGシンチグラフィ
甲状腺機能低下症	徐脈, 浮腫, 活動性減少, 脂質, CPK, LDH 高値	甲状腺ホルモン・自己抗体, 甲状腺超音波
甲状腺機能亢進症	頻脈, 発汗, 体重減少, コレステロール低値	甲状腺ホルモン・自己抗体, 甲状腺超音波
副甲状腺機能亢進症	高Ca血症	副甲状腺ホルモン
大動脈縮窄症	血圧上下肢差, 血管雑音	胸(腹)部CT, MRI・MRA, 血管造影
脳幹部血管圧迫	治療抵抗性高血圧, 顔面けいれん, 三叉神経痛	頭部(延髄)MRI・MRA
睡眠時無呼吸症候群	いびき, 昼間の眠気, 肥満	夜間睡眠モニター
薬剤誘発性高血圧	薬物使用歴, 治療抵抗性高血圧, 低K血症	薬物使用歴の確認

に腎不全の進行を抑制していると考えられる。

CKDと高血圧の間には密接な関係が存在することから、両者が合併している場合、どちらが原因でどちらが結果なのか判定できない場合も多い。高血圧に先行して検尿異常や腎機能障害が出現したり、妊娠早期から高血圧や蛋白尿/腎機能障害(加重型妊娠高血圧腎症)が存在したことを確認できれば、CKDに基づく高血圧である可能性が高い。また、検尿異常や腎障害に比し、高血圧が軽症である場合や、腎以外の高血圧性心血管合併症に乏しい場合も、CKDが基礎にあると推測される。検尿や血清クレアチニン測定を高血圧患者全員に施行すべきであり、継続して異常がある場合は、超音波診断装置ないしはCTにより腎形態の評価を行う必要がある。

CKD, 特に腎実質性疾患では早期治療により予後が改善される可能性があるため、腎実質性疾患の存在が疑われたならば、腎専門医へ紹介することが推奨される。本態性高血圧症を基盤として腎機能障害を発症する腎硬化症や糖尿病性腎症に関しては、第6章で取り扱われている。

1) 慢性糸球体腎炎

慢性糸球体腎炎患者では初期から高血圧を合併する頻度が高く、腎機能障害の進行につれ血圧はさらに上昇し、末期腎不全に至ると高血圧はほぼ必発する⁷²⁸⁾。腎生検組織所見の高度な例ほど高血圧を呈しやすい。原因として、Na排泄障害(食塩感受性亢進)による体液貯留、RA系の不適切な活性化、交感神経系の関与などが考えられている^{721, 722, 729, 730)}。

慢性糸球体腎炎に伴う高血圧の治療方針は、本質的に糖尿病性腎症と同様である(表12-2)。一般に、糸球体血圧の上昇を反映し尿蛋白は1g/日以上を呈することが多い。基本治療として減塩と蛋白摂取制限、および禁煙を指導する⁴⁵⁸⁾。降圧薬療法としてはRA系阻害薬を中心として125/75mmHg未満への積極的な降圧を図ることが重要である⁷²³⁾。利尿薬を含む多剤併用が必要となる場合が多い^{422, 474, 731)}。

RA系阻害薬は正常血圧のIgA腎症⁷³²⁾や糖尿病性腎症^{451, 521)}においても尿蛋白を軽減させるため、腎保護薬として活用されている。逆に、蛋白尿を伴わないCKDに対するRA系阻害薬の腎保護作用は確立していない。

POINT 12a

【腎実質性高血圧】

1. 腎実質性高血圧とは腎実質性疾患に伴って発症する高血圧で、二次性高血圧として頻度が高い。
2. 糸球体疾患では初期から高血圧が発症するのに対し、間質性腎疾患では末期になってから高血圧が発症する。ただし、多発性嚢胞腎では初期から高血圧の頻度が高い。
3. 高血圧が発症すると腎症の進行が加速されるため、降圧療法は心血管事故抑制と腎保護の両面で重要である。
4. 糸球体疾患（糸球体腎炎や糖尿病性腎症）では一般に糸球体血圧が上昇し、尿蛋白量は多い。RA系阻害薬を中心とする積極的降圧（目標：125/75mmHg未満）が必須である。
5. 間質性腎疾患（腎盂腎炎、多発性嚢胞腎）や腎硬化症では一般に糸球体血圧は正常～低値を示し、尿蛋白量は少ない。降圧薬（種類を問わない）によって130/80mmHg未満への降圧を目指す。ただし、尿蛋白が増加すれば糸球体疾患と同様にRA系阻害薬によって積極的降圧を目指す。

2) 慢性腎盂腎炎

慢性腎盂腎炎を代表とする間質性腎疾患では、糸球体腎炎や糖尿病性腎症のような糸球体疾患とは異なり、初期に高血圧を呈することはまれで、腎機能低下が進行してはじめて高血圧に陥る^{728,733)}。末期腎不全の原疾患としては、急速進行性糸球体腎炎に次いで第6位（年間295名、0.8%）に位置する¹⁵⁸⁾。一般に、糸球体血圧は正常ないし低値を示し、尿蛋白量は少ない（表12-2参照）。降圧目標は130/80mmHg未満とし、降圧薬の種類は問わない。

慢性腎盂腎炎は、急性腎盂腎炎とは対照的に症状に乏しいことが多い。尿路感染に直接起因する症状を呈することはむしろ少なく、無症候性の細菌尿、頻尿などの下部尿路症状、側腰背部不快感、間欠的微熱などにとどまる。尿細管-間質障害が進行すると、高血圧やNa喪失、尿濃縮力低下、高K血症、アシドーシスを

きたす。臨床的には、尿濃縮力低下とNa喪失傾向にあるため、脱水に陥りやすく、高血圧を発症するのは腎機能障害がかなり進行してからである。尿蛋白が1g/日以上であれば、尿細管-間質障害を基礎に巣状糸球体硬化に陥っている可能性が考えられる⁷³⁴⁾。この場合、RA系阻害薬を中心とした125/75mmHg未満への積極的降圧が必要である。

慢性腎盂腎炎は女性に多く、膀胱-尿管逆流現象に合併して発症することが多いので、泌尿器科的な診断/治療も重要である。

3) 多発性嚢胞腎

両側の腎臓に嚢胞が多発する疾患であり、診断には超音波断層像またはCTで両側の腎臓に多数の嚢胞が存在することを確認することが必要である⁷³⁵⁾。多発性嚢胞腎の大部分の原因遺伝子は*PKD1*（16番染色体短腕）と*PKD2*（4番染色体長腕）であり、常染色体優性遺伝形式を示すが、その他に常染色体劣性遺伝形式を示すものもある。*PKD1*が80-90%を占め、残りが*PKD2*である⁷³⁶⁾。多発性嚢胞腎により医療機関を受療している患者数は、人口2000-4000人に1人である⁷³⁷⁾。疾患は進行性で腎機能は経時的に低下し、50歳代で約40%が末期腎不全に陥る⁷³⁷⁾。

高血圧は腎機能が正常な初期から約60%に認められ^{728,738)}、末期腎不全に達すると必発する⁷³⁹⁾。嚢胞による血管系の圧排によって腎局所が虚血に陥り、その結果としてレニン分泌が亢進することが高血圧の発症に関与する⁷⁴⁰⁾。RA系阻害薬が降圧効果を発揮することが多く、ときには血圧と腎機能の急激な低下が誘発される。脳動脈瘤が約10%の症例に合併し、その破裂による頭蓋内出血の危険因子となることから、血圧を他のCKDと同じく130/80mmHg未満にコントロールすることが推奨される。

RA系阻害薬が多発性嚢胞腎でも腎保護作用を発揮するかどうかは不明である^{735,741-745)}。糸球体血圧を低下させる他の治療法、たとえば積極的降圧⁷⁴⁶⁾や蛋白摂取制限⁷⁴⁷⁾も多発性嚢胞腎では有効でないとする報告が多い。病理組織学的にも腎障害進行には糸球体高血圧よりは、むしろ腎虚血が中心的役割を果たしていると考えられる。

表 12-2. CKD の原疾患別にみた蛋白尿レベルと降圧療法の目安

原疾患	糸球体血圧	尿蛋白 ^{*1} (g/日)	降圧目標 (mmHg)	推奨降圧薬
糖尿病性腎症 糸球体腎炎	上昇	通常 1g/日以上	125/75未満 ^{*2}	RA系阻害薬
腎硬化症 多発性嚢胞腎 間質性腎障害	正常～低値	通常 1g/日未満	130/80未満	特に種類を 問わない ^{*3}

糖尿病性腎症や糸球体腎炎では高血圧がなくても腎保護のためにRA系阻害薬が使用されることがある。

蛋白尿を伴わないCKDに対するRA系阻害薬の腎保護作用は確立していない。

^{*1}尿蛋白量1g/日の基準は大きな目安。

^{*2}糖尿病性腎症や糸球体腎炎でも尿蛋白が1g/日未満では、降圧目標<130/80mmHg。

^{*3}尿蛋白が増加すれば糸球体血圧の上昇が推定されるのでRA系阻害薬による積極的降圧が望ましい。

POINT 12b

【腎血管性高血圧】

1. 腎血管性高血圧（RVHT）は腎動脈の狭窄や閉塞による高血圧で、全高血圧患者の約1%にみられる。中・高年齢者では粥状動脈硬化が、若年者では線維筋性異形成が主な成因となる。粥状動脈硬化性RVHTは、閉塞性動脈硬化症や虚血性心疾患など他の血管病変を合併することが多い。両側性の腎動脈狭窄・閉塞は、虚血性腎症と呼ばれる進行性の腎不全をきたす。
2. RVHTは重症高血圧や治療抵抗性高血圧を示す場合が多い。腹部血管雑音、腎サイズの左右差、腎機能障害、低K血症などが診断の手がかりとなるが、全例にみられるわけではない。レニン・アンジオテンシン（RA）系阻害薬の投与後に腎機能が悪化する場合は、両側性RVHTを疑う。
3. RVHTの確定診断には、形態的診断（CTA, MRA, 腎動脈造影）と機能的診断（血漿レニン活性、レノグラムなど）が重要である。腎血流ドプラは、両者のスクリーニング検査として有用である。
4. RVHTの治療では、経皮的腎動脈形成術（PTRA）が行われるが、適応については吟味を要する。PTRAは降圧には有効であるが、腎保護効果のエビデンスは十分ではない。外科的血管再建術が適応となる場合もある。保存的治療としては、降圧薬による血圧コントロールを行う。RA系阻害薬は、片側性RVHTでは有効であるが、両側性の場合には禁忌となる。

2. 腎血管性高血圧

腎血管性高血圧は腎動脈の狭窄あるいは閉塞により発症する高血圧であり、高血圧患者の約1%に認められ、腎灌流圧の低下によるRA系の賦活化が機序として重要である。腎動脈狭窄の原因としては、中・高年齢に多い粥状動脈硬化が最も多く、若年者に好発する線維筋性異形成がこれに次ぎ、若年女性に多い大動脈炎症候群（高安動脈炎）もしばしばみられる。他に先天性奇形、大動脈解離、腎外からの腎動脈圧迫や血栓・塞栓なども原因となる。片側性狭窄が多いが、両側性狭窄もしばしば認められる。粥状動脈硬化は腎動脈の起始部に、線維筋性異形成は中遠位部に好発する⁷⁴⁸⁾。

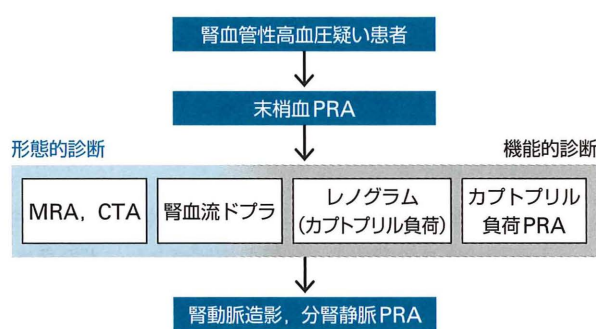
粥状動脈硬化では全身の動脈硬化が進行しており、閉塞性動脈硬化症や虚血性心疾患などの合併や、腎機能低下や蛋白尿を伴う症例が多い。本邦の報告では、剖検で心筋梗塞や脳卒中を認めた患者のそれぞれ12%⁷⁴⁹⁾、10%⁷⁵⁰⁾、心臓カテーテル検査を受けた患者の7%⁷⁵¹⁾、重症頸動脈狭窄患者の27%⁷⁵²⁾に腎動脈狭窄が認められている。線維筋性異形成は、内膜肥厚や中膜肥厚などのサブタイプがあり、他の血管狭窄を伴う場合もある。大動脈炎症候群は、炎症所見や他の大血管の狭窄あるいは拡張性病変を伴い、血圧の左右差、上下差がしばしば認められる。

腎血管性高血圧はⅢ度高血圧を呈する場合が多く、悪性高血圧の原因となることもある。腎機能は正常なことも少なくないが、両側性狭窄があれば障害され、これによる腎不全は虚血性腎症と呼ばれる。虚血性腎

表 12-3. 腎血管性高血圧の診断の手がかり

- 30歳以下または50歳以上で発症の高血圧
- 高血圧の病歴が短い、あるいは最近増悪
- Ⅲ度高血圧、治療抵抗性高血圧
- 他の部位に血管疾患の症状または所見
- ACE阻害薬またはARB開始後の血清クレアチニン値の上昇（特に両側性）
- 腹部の血管雑音
- 腎サイズの左右差（10mm以上）
- 低K血症（二次性アルドステロン症による）
- 説明しがたい腎不全、うっ血性心不全、肺水腫

図 12-1. 腎血管性高血圧の確定診断のための検査



症は末期腎不全の基礎疾患の10%以上を占め⁷⁵³⁾，中・高年者で腎障害が急速に進行する場合や，心機能からは説明しがたい肺水腫をきたす場合は，その可能性を考慮すべきである。

1) 診断の手がかり

腎血管性高血圧や虚血性腎症を疑わせる病歴，臨床徴候を表12-3に示す。

ただし，これらの病歴や徴候はすべての患者に認められるわけではない。

2) 確定診断のための検査

腎血管性高血圧の診断には，腎動脈に狭窄があること（形態的診断）と，狭窄によってRA系が亢進し，高血圧の原因になっているのを確認すること（機能的診断）が重要である（図12-1）。

腎血管性高血圧が疑われた場合，機能的診断としてまず血漿レニン活性（PRA）を測定する。PRAは片側性腎動脈狭窄では上昇することが多いが，臨床経過の

長い場合や両側性腎動脈狭窄では正常値をとる場合がある。またPRAは降圧薬の影響を受けることに注意を要する。分腎機能，腎血流の左右差の評価には，腎シンチ・スキャン（レノグラム）が有用である。カプトプリルを負荷すれば，狭窄側と非狭窄側との差がより明確になる。カプトプリル投与前後でのPRA測定も有用で，腎血管性高血圧では負荷後PRAが過剰に上昇する。侵襲的ではあるが分腎静脈血採血も行われ，狭窄側のPRAが健側より1.5倍以上高ければ腎動脈狭窄による高血圧と考えられる。

形態的かつ機能的診断のスクリーニングとして有用性が高いのは，非侵襲的な超音波腎血流ドプラ検査である⁷⁵⁴⁾。腎動脈起始部ならびに腎内の区域動脈，葉間動脈の血流を検出し，腎動脈狭窄の評価を行う。また，腎内血流パターンから求められる抵抗係数は，経皮的腎動脈形成術（percutaneous transluminal renal angioplasty：PTRA）の効果予測の指標となることが示唆されている⁷⁵⁵⁾。造影CT血管撮影（CTA）や磁気共鳴血管造影（MRA）は，有用性が高いことが示されているが⁷⁵⁶⁾，両検査とも腎機能低下症例では慎重に適応を検討しなければならない。形態的診断の確認検査は，大動脈造影や選択的腎動脈造影検査である。治療，特にPTRAの適応決定のためには形態的・機能的検査を組み合わせを行い，治療効果が期待できる症例にのみ造影検査を施行するのが望ましい。

3) 治療

(1) 血行再建術

腎血管性高血圧，腎動脈狭窄に対して，現在はPTRAが多く施行されている。本法は比較的侵襲が少

なく、繰り返し施行できる利点がある。PTRAは線維筋性異形成に対しては初期成功率が高く⁷⁵⁷⁾、手技的に困難な症例でないかぎり第一選択となろう。線維筋性異形成ではPTRA後の長期予後も比較的良好であるが、再狭窄をきたすことも少なくない⁷⁵⁸⁾。一方、粥状動脈硬化性の腎動脈狭窄は、バルーンのためのPTRAでは初期有効率はやや低く、再狭窄率が高く、治療成績は必ずしもよくなかった⁷⁵⁹⁾。ステントが使用されるようになって治療成績は向上し、腎機能や血圧の明らかな改善を認めたとの報告がある⁷⁶⁰⁾。

しかし、動脈硬化性の腎動脈狭窄に対して薬物治療とPTRAを対比した前向き試験では、PTRAは降圧には有効と考えられるが、腎機能への有効性については明らかではない⁷⁶¹⁾。最近の系統的レビューでは、PTRAの降圧効果が両側性狭窄でのみ薬物治療群に比し良好である⁷⁶²⁾、あるいは降圧効果は大きい傾向にあるが有意でない⁷⁶³⁾、との結果であった。また、PTRA群は薬物治療群より要する降圧薬が少なく、心血管、腎血管の合併症が少なく、腎機能には差がなかった⁷⁶³⁾。このようにPTRAの有用性について現段階では完全にコンセンサスが得られておらず、現在進行中の大規模臨床試験^{764,765)}の結果がまたれる。海外におけるPTRA、ステント施行のガイドラインでは、降圧と腎臓の救済、虚血性腎症による肺水腫の改善が期待できる症例に対して施行すべきとされている⁷⁶⁶⁾。したがってPTRAは適応を十分に吟味して施行すべきである。

PTRAでの血行再建が困難な場合や薬物治療に抵抗性の場合は、バイパス術や自家腎移植などの外科的再建を検討する。外科的血行再建の有効性は、本邦でも高率に得られている⁷⁶⁷⁾。また、狭窄側の腎機能が廃絶してレニン分泌は残存している症例には、腎摘出を行うことで降圧が期待できる。

(2) 降圧薬治療

血行再建までの期間や、血行再建が不可能もしくは行わない症例には、降圧薬による治療を行う。RA系を抑制する β 遮断薬、ARBやACE阻害薬が効果的であるが、両側腎動脈狭窄症例の場合にはARBおよびACE阻害薬は原則禁忌である。Ca拮抗薬はRA系への影響が比較的少なく、安全性が高い。Ca拮抗薬と β 遮断薬の併用もよい。利尿薬は、RA系を亢進させる

POINT 12c

【内分泌性高血圧】

1. 内分泌性高血圧は適切な治療で治癒可能な場合が多いので、積極的に専門医（高血圧学会、内分泌学会）に紹介する。
2. 原発性アルドステロン症は従来考えられてきたよりも頻度が高く、臓器障害が少なくない。高血圧患者、特に頻度が高い群では積極的にPAC、PRAを測定し、PACとPRAの比 (ARR) >200 (PAC: pg/mL) であれば機能確認検査、次いで局在診断を行う。一側性では腹腔鏡下副腎摘出術、両側性病変ではアルドステロン拮抗薬などの降圧薬を投与する。
3. クッシング症候群は特徴的身体所見に注意し、デキサメタゾン抑制試験を行う。副腎偶発腫瘍では厚生労働省の診断基準に準拠してサブクリニカルクッシング症候群を診断する。
4. 褐色細胞腫はカテコールアミンとその代謝産物の測定と画像検査で診断する。副腎偶発腫瘍としても発見され、高齢者でも経験される。 α 遮断薬が第一選択薬である。約10%は悪性褐色細胞腫で初回術後は慎重な経過観察が必要である。
5. 先端巨大症、バセドウ病、甲状腺機能低下症は特徴的な身体所見から、原発性副甲状腺機能亢進症は高カルシウム血症が発見のきっかけとなる。いずれも原因疾患の治療で高血圧が改善することが多い。

ため補助的な使用にとどめるが、腎不全を呈する場合には適応となろう。ARBやACE阻害薬を使用する際には、少量より投与を開始し、過剰な降圧や高K血症、腎機能に注意しながら用量を調整する。腎機能が急速に悪化する場合には、投与を中止し他の降圧薬に変更する。

3. 内分泌性高血圧

内分泌性高血圧は内分泌臓器の腫瘍あるいは過形成によりホルモン過剰を生じ、高血圧を呈する疾患群である。特に原発性アルドステロン症 (PA)、クッシング

表 12-4. 原発性アルドステロン症を疑い積極的にスクリーニング検査をすべき対象

- ・低K血症合併例（利尿薬誘発性も含む）
- ・Ⅱ度以上の高血圧
（収縮期血圧>160mmHgまたは拡張期血圧>100mmHg）
- ・コントロール不良および治療抵抗性高血圧
- ・高血圧を伴う副腎偶発腫瘍
- ・40歳以下で脳血管障害などの臓器障害合併例

グ症候群、褐色細胞腫が代表的である。原因に対する治療により治癒可能な場合が多いこと、標的臓器障害が進行しやすいこと、一部に悪性腫瘍も含まれることから適切な診断が必要で、積極的に専門医（日本高血圧学会、日本内分泌学会）に紹介する。

1) 原発性アルドステロン症

アルドステロンの過剰により高血圧、レニン分泌の抑制、低K血症、低Mg血症、代謝性アルカローシスを呈する。従来考えられてきたよりも高頻度で、高血圧患者の約3-10%を占めると報告⁷⁶⁸⁻⁷⁷⁰⁾されているが、より低頻度であるとの報告もある。脳、心血管系、腎などの臓器障害が少なくないこと^{771,772)}から早期診断、治療が重要である。男女比は1:1.5と女性が多い。

(1) 診断の手がかり

すべての高血圧で疑う必要があるが、特に未治療例や本疾患の頻度が高い低K血症合併例（血清K 3.5 mEq/L以下、利尿薬誘発例も含めて）、Ⅱ度以上の高血圧（PAの頻度約10%）、治療抵抗性高血圧（約20%）、副腎偶発腫瘍合併例（約3%）、40歳以下で脳血管障害などの臓器障害合併例では、積極的にスクリーニングを行う（表12-4）⁷⁷³⁾。最近では約3/4が正常血清Kとの報告⁷⁷⁴⁾もあるので、低K血症がなくてもPAを除外できない点に注意する。

(2) スクリーニング検査

①血漿レニン活性（PRA）、血漿アルドステロン濃度（PAC）測定

高血圧患者、特に前述のPAの頻度が高い群では積極的にPRAとPACを同時測定する。測定値は採血時刻、体位、降圧薬により影響されるため、標準的条件（未治療、早朝から午前9時、空腹、約30分の安静臥床後）での採血が望ましい。降圧薬により偽陽性、偽

表 12-5. PAC、PRAおよびARRに及ぼす各種降圧薬の影響

	PAC	PRA	ARR*1
ACE阻害薬 ARB	↓	↑↑	↓*2
β遮断薬	↓	↓↓	↑*3
Ca拮抗薬	→～↓	↑	↓*2, 4
アルドステロン拮抗薬	↑	↑↑	↓*2

*1ARR：PAC/PRA比， *2偽陰性の可能性， *3偽陽性の可能性，
*4ACE阻害薬、ARBと比較して影響は軽度

陰性（表12-5）を示すため、未治療または少なくとも2週間休薬後に測定する。血圧管理上休薬が困難な場合には、比較的影響の少ないCa拮抗薬、α遮断薬またはヒドララジンなどに変更後に測定する。スピロノラクトンは影響が大きく、少なくとも2か月以上休薬を要する。また、同一例でも測定値が少なからず変動するため、可能なかぎり反復測定が望ましい⁷⁷⁵⁾。PACの単位はng/dLで表示される場合とpg/mLで表示される場合があり、後者では数値が10倍となるので注意を要する。

②PAC/PRA比（ARR）の評価

PAではARRが増加するためスクリーニングに有用である⁷⁷⁶⁾。200から1000（PAC：pg/mL）のカットオフ値が報告されている。スクリーニング目的では200を目安とするが、ARRは低レニンの影響を大きく受けるため、PAC>150pg/mLの条件をつけるのがよいと報告⁷⁷⁷⁾されている。

(3) 機能確認検査

スクリーニング検査陽性の場合、アルドステロンのRA系非依存性の自律性分泌を証明する機能確認検査を実施する。カプトプリル負荷試験⁷⁷⁸⁾の特異度は若干低い感度は優れており、簡便なため外来でも実施可能である。フロセミド立位負荷試験はこれまで最も一般的であったが、感度、特異度がやや劣り、身体的負担も少なくない。近年、欧米で汎用される生理食塩水負荷試験⁷⁷⁹⁾は感度、特異度に優れるとされるが、検査時間が長く、心・腎機能低下例では適さない（表12-6）。少なくとも1つ以上の検査を実施後、次の病型・局在診断を行う。

表12-6. 原発性アルドステロン症—機能確認検査の概要

	方法*1	陽性判定基準*2	副作用
カプトプリル 負荷試験	カプトプリル50mg (要粉碎) 経口投与	ARR (60分または90分) ≥200 (または≥350)*3	血圧低下
フロセミド立位 負荷試験	フロセミド40mg 静注・ 2時間立位	PRA _{max} ≤1.0 (または2.0) ng/mL/h	起立性低血圧 血清K低下
生理食塩水 負荷試験	生食2L/4時間 点滴静注	PAC (4時間) ≥85 (≥50–100) pg/mL	血圧上昇 心・腎機能低下例は実施しない 血清K低下

*1原則として検査当日朝の降圧薬を休薬し、早朝から午前9時、空腹、約30分の安静臥床後に実施

*2感度、特異度は報告により60–90%と異なる

*3PAC単位：pg/mLで計算

(4) 病型・局在診断

PAの病型にはアルドステロン産生腺腫 (APA)、両側副腎過形成による特発性アルドステロン症 (IHA) があるが、まれにグルココルチコイド反応性アルドステロン症、副腎癌、一側性副腎過形成などがある。副腎CT、副腎シンチグラフィー、副腎静脈サンプリングで総合的に判断する。

(5) 治療

一側APAでは腹腔鏡下副腎摘出術が一般的である。術後、血清Kは速やかに正常化するが、血圧は緩徐に低下する。高血圧歴が5年以上、本態性高血圧の合併、腎障害合併、スピロノラクトン不応例では血圧低下が不良であるが、高血圧のコントロールは改善する。手術適応がない例や手術の待機期間中の例には、高血圧と低K血症の厳密な治療を継続する。降圧薬としてアルドステロン拮抗薬が第一選択薬であるが、投与早期にアルドステロン分泌の抑制作用が報告されているCa拮抗薬も併用して、血圧をコントロールする。エプレレノンとはスピロノラクトンと比較して、ミネラルコルチコイド受容体への選択性が高く、女性化乳房などの副作用が少ないが、PAでの多数例の使用成績は報告がない。術前のアルドステロン拮抗薬投与は、RA系の賦活などを介して術後の急激な循環動態の変動を少なくし、電解質異常や腎機能低下を予防するとの報告⁷⁸⁰⁾がある一方、低アルドステロン症による高K血症、低ナトリウム血症を呈することもあるため、術後は慎重な体液量、電解質管理を要する。

(6) 診断の手順と専門医への紹介のタイミング

米国内分泌学会で診療ガイドラインが作成⁷⁷³⁾され、

本邦でも日本内分泌学会が診療手引きをホームページ⁷⁸¹⁾に掲載している。高血圧の日常診療におけるPA診断の手順を図12-2に示した。高血圧患者、特にPAの頻度が高い群では積極的にPRA、PACを測定する。ARR>200 (PAC: pg/mL)、特にPAC>150pg/mLであれば、カプトプリル負荷試験を実施後、あるいは直接、高血圧・内分泌専門医に紹介する。ARRは変動があるため再検査が望ましい。専門医は少なくとも1つ以上の機能確認検査を実施し、陽性かつ手術適応および患者の手術希望がある場合には、副腎CT、副腎シンチグラフィー、副腎静脈サンプリングによる局在診断を行う (図12-2)。

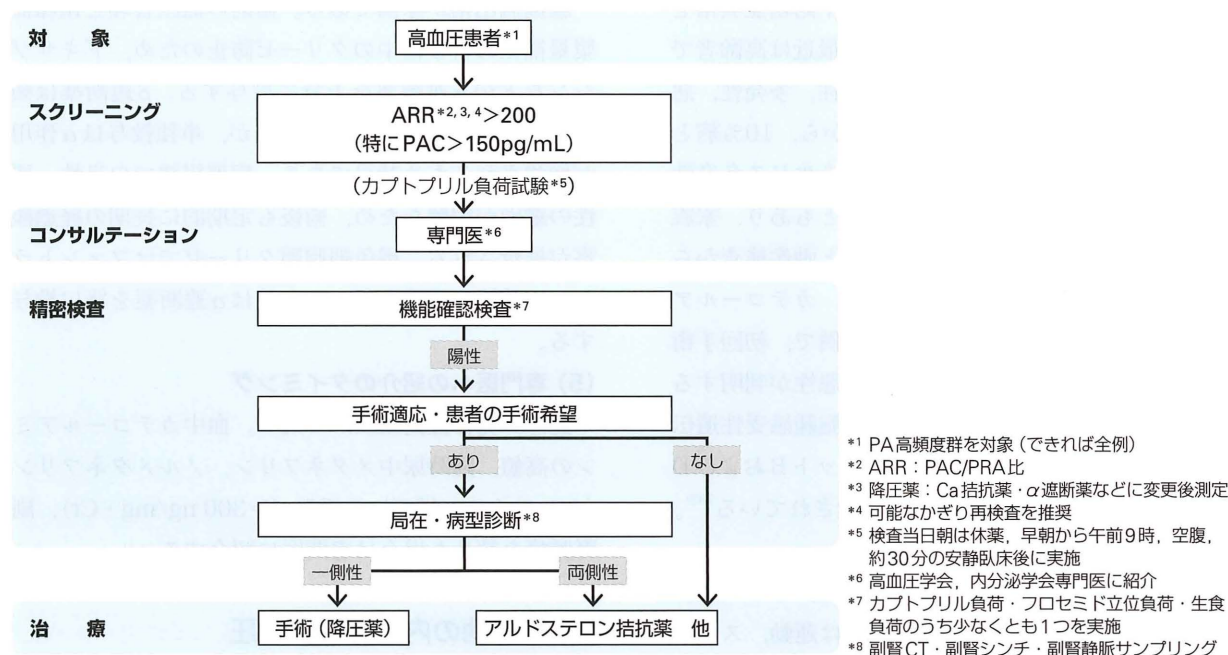
2) その他のミネラルコルチコイド過剰症

先天性副腎皮質過形成のうち、17 α 水酸化酵素欠損症と11 β 水酸化酵素欠損症はデオキシコルチコステロンの増加により、高血圧と低K血症をきたす。コルチゾールの補充が治療の原則である。このほか、まれにデオキシコルチコステロン産生腫瘍やコルチコステロン産生腫瘍もある。

3) クッシング症候群

コルチゾールの自律性かつ過剰分泌によりクッシング徴候、高血圧、糖尿病などを呈する。男女比は1:3から1:4と女性に多い。副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 非依存性とACTH依存性に大別され、前者には副腎腺腫による狭義のクッシング症候群、ACTH非依存性大結節性副腎過形成 (AIMAH) などが、後者には下垂体ACTH産生腫瘍によるクッシング病、異所

図12-2. 原発性アルドステロン症の診断の手順



性ACTH産生腫瘍がある。

(1) 診断の手がかり

コルチゾール過剰による中心性肥満, 満月様顔貌, 野牛様脂肪沈着, 赤色皮膚線条, 皮膚の菲薄化, アンドロゲン過剰による多毛, 痤瘡などの男性化症状に注目する。非特異的所見として, 高血圧, 糖尿病, 脂質異常症, 骨粗鬆症, 尿路結石, 爪白癬などがある。心不全などの心血管系合併症が多く予後に影響する⁷⁸²⁾。一般検査では好酸球減少, 低K血症に注意する。また副腎偶発腫瘍の7.5%がクッシング症候群であったと報告⁷⁸³⁾されており, 慎重な鑑別診断を要する。

(2) 内分泌学的検査

血中コルチゾール, 尿中遊離コルチゾールの増加, デキサメタゾン抑制試験(一晩法)(0.5mg, 1mg)でのコルチゾール抑制欠如, コルチゾールの日内変動消失を確認する。そのうえで, 血中ACTH, CRH試験からACTH依存性, 非依存性を鑑別し, 副腎CT, 下垂体MRIにより副腎病変, 下垂体病変を検索する。

(3) 治療

副腎腺腫では腹腔鏡下副腎摘出術, クッシング病では経蝶形骨洞下垂体摘出術, 異所性ACTH産生腫瘍では原因病巣の外科的摘出が第一選択治療である。術前

や手術不能例では積極的な降圧治療が必要であるが, 一般に治療抵抗性である。RA系阻害薬, Ca拮抗薬, 利尿薬, α遮断薬などを併用して治療する。

(4) 副腎性サブクリニカルクッシング症候群

副腎偶発腫瘍の約50%は非機能性副腎腫瘍とされるが, そのなかに少なからずサブクリニカルクッシング症候群が存在する。厚生労働省の診断基準⁷⁸⁴⁾では, ①副腎偶発腫瘍の存在, ②クッシング徴候の欠如, ③血中コルチゾールの基礎値が正常, ④デキサメタゾン抑制試験(一晩法)でコルチゾールの抑制欠如が必須項目で, これにACTH分泌の抑制などの副項目があれば診断できる。高血圧, 肥満, 耐糖能異常の合併が多く, 経過とともに増悪することが多く, 術後に改善を認めることから, 可能な例では手術を検討する。腫瘍径が4cm以上や増大傾向のある場合は悪性を考慮して摘出術を行う⁷⁸⁴⁾。

(5) 専門医への紹介のタイミング

クッシング徴候, 難治性の高血圧と糖尿病の合併などからクッシング症候群が疑われた場合, あるいは副腎偶発腫瘍を認めた場合は専門医に紹介する。

4) 褐色細胞腫

カテコールアミン過剰による高血圧や耐糖能異常を合併する。あらゆる年齢で経験され、最近では高齢者での報告も少なくない。副腎外性、両側性、多発性、悪性例がそれぞれ約10%を占めることから、10%病とも呼ばれる。内分泌腺に多発性の病変を生じる多発性内分泌腫瘍症の一病変として認めることもあり、家族歴に注意する。カテコールアミン測定と画像検査から診断は容易で、腫瘍摘出により高血圧、カテコールアミンは正常化する。最大の課題は悪性例で、初回手術時に悪性の診断が困難で、遠隔転移で悪性が判明することがある。最近、病因として褐色細胞腫感受性遺伝子、特にコハク酸脱水素酵素サブユニットBおよびD (SDHB, SDHD) の変異との関連が示唆されている⁷⁸³⁾。

(1) 診断の手がかり

頭痛、動悸、発汗、顔面蒼白、体重減少などの症状や発作性高血圧から疑う。高血圧発作は運動、ストレス、排便、飲酒などで誘発される。メトクロプラミド静注による高血圧発作もある。副腎偶発腫瘍として発見されることもある。

(2) 内分泌学的検査

血中カテコールアミン、24時間尿中カテコールアミン排泄量、代謝産物メタネフリン、ノルメタネフリンの尿中排泄量などの増加を確認する。誘発試験（グルカゴン、メトクロプラミド）やフェントラミン（レグチーン）試験（血圧降下を指標）は特異性、安全性に問題があり推奨されない。ノルアドレナリン高値の場合、クロニジン試験（中枢 α_2 受容体に作用）が有用である。

(3) 画像診断

CTで腫瘍の局在を確認する。ただし、造影剤はクリーゼ誘発の可能性があるため原則禁忌で、やむをえず実施する際には必ずフェントラミン、プロプラノロールを準備する。MRIではT1強調像で低信号、T2強調像で高信号が特徴である。局在が不明あるいは副腎外性の場合、¹³¹I-MIBGシンチグラフィ、MRI、CTで全身検索する。MIBGシンチは悪性例での転移巣検出に有用であるが、小病変や機能が弱い例では偽陰性を示すことがあり注意を要する。MIBG陰性例では¹⁸F-FDG-PETが有用であるが、本邦では保険適応がない。

(4) 治療

腫瘍摘出術が原則である。術前の血圧管理と循環血漿量補正および術中のクリーゼ防止のため、ドキサゾシンなどの α 遮断薬を十分に投与する。 β 遮断薬は頻脈、不整脈治療目的で併用するが、単独投与は α 作用が増強されるため禁忌である。病理組織での良性、悪性の鑑別が困難なため、術後も定期的に長期の経過観察が推奨される。褐色細胞腫クリーゼではフェントラミンの静注、点滴を行い、以後は α 遮断薬を経口投与する。

(5) 専門医への紹介のタイミング

動悸、発作性高血圧から疑う。血中カテコールアミンの高値、随時尿中メタネフリン、ノルメタネフリン（クレアチニン補正）の増加（ $>300 \text{ ng/mg} \cdot \text{Cr}$ ）、副腎腫瘍を認めた場合は専門医に紹介する。

5) その他の内分泌性高血圧

(1) 先端巨大症

成長ホルモン（GH）産生下垂体腺腫による。約40%に高血圧を認める。四肢末端の肥大などの特徴的な身体所見から疑う。血中GH、IGF-1高値および75gOGTTにおけるGHの抑制欠如、TRH試験での奇異反応、下垂体腫瘍の存在から診断する。治療の原則は経蝶形骨洞下垂体摘出術である。高血圧はCa拮抗薬、RA系阻害薬などで治療する。

(2) バセドウ病

収縮期高血圧と脈圧の増大を認める。動悸、振戦、食欲亢進、体重減少、甲状腺腫、眼球突出などの自覚所見から疑う。FT₃、FT₄、TSHおよび甲状腺自己抗体（TSAbまたはTRAb）を測定して診断する。治療は主に抗甲状腺薬投与である。動悸、頻脈および収縮期高血圧のコントロールに β 遮断薬が有効であり、抗甲状腺薬投与前から甲状腺機能の正常化まで用いられる。無痛性甲状腺炎などその他の甲状腺中毒症との鑑別のため専門医への紹介が勧められる⁷⁸⁶⁾。

(3) 甲状腺機能低下症

橋本病が主な原因である。高血圧を合併することが知られるが、高血圧から診断されることはまれである。倦怠感などの非特異的な症状、甲状腺腫、高コレステロール血症などが発見のきっかけとなる。治療はレボチロキシンナトリウムの補充療法である⁷⁸⁶⁾。高血圧

POINT 12d

【血管性（脈管性）高血圧】

1. 血管性（脈管性）高血圧には、大動脈炎症候群（高安動脈炎）、その他の血管炎性高血圧（結節性多発動脈炎、全身性強皮症）、大動脈縮窄症、さらに、心拍出量増加を伴う血管性高血圧（大動脈弁閉鎖不全症、動脈管閉存症、動静脈瘻など）がある。各病態に合わせた治療方針に従う。

【脳・中枢神経系疾患による高血圧】

1. 脳・中枢神経系疾患による高血圧には、脳血管障害（脳出血、脳梗塞、慢性硬膜下血腫）や、脳腫瘍、脳（脊髄）炎、脳外傷などでの頭蓋内圧亢進（クッシング反応）、交感神経活動の中核である頭側延髄腹外側野の周辺動脈による圧迫に伴うものなどがある。それぞれの原因に対する根拠的治療を優先させる。

【遺伝性高血圧】

1. 本態性高血圧は、遺伝因子、環境因子が関与する多因子疾患であり、遺伝因子の関与は30-70%とされる。
2. 個々の遺伝子多型の高血圧への寄与度は低いが、日本人の食塩感受性遺伝子多型の頻度は高い。
3. 単一遺伝子異常に起因する先天性の血圧異常症は存在するがまれである。

はCa拮抗薬、RA系阻害薬などで治療する。

(4) 原発性副甲状腺機能亢進症

腺腫あるいは過形成による。約20%に高血圧を認めるが、高血圧から診断されることはまれで、高カルシウム血症、尿路結石などが発見のきっかけとなる。治療は病的副甲状腺の摘除である。

4. 血管性（脈管性）高血圧

1) 大動脈炎症候群（高安動脈炎）

大動脈炎症候群（高安動脈炎）は大動脈およびその主要分枝や肺動脈、冠動脈に閉塞性、あるいは拡張性病変をもたらす、依然として原因不明の非特異的大型血管炎である⁷⁸⁷⁾。本症は特に女性に頻度が高く、脈拍・血圧の左右差、頸部あるいは腹部血管雑音の聴取、

頸動脈洞反射の亢進などを主要所見とする⁷⁸⁸⁾。本症の約4割に高血圧を認め、本症の予後と大きく関連する⁷⁸⁹⁾。近年、FDG-PETによる診断法が確立されてきた⁷⁹⁰⁾。その発生機序は単一ではなく、①腎血管性高血圧、②大動脈狭窄性高血圧（異型大動脈縮窄症）、③大動脈弁閉鎖不全性高血圧、④大動脈壁硬化性高血圧などの各要素がある^{787,788)}。

本症の約2割に腎血管性高血圧を認める⁷⁹¹⁾。両側鎖骨下動脈狭窄を伴う例では上肢の血圧は大動脈圧より低値を示し、過小評価されるので注意を要する。大動脈縮窄症、腎血管性高血圧に対する血行再建術の適応は、①降圧薬により有効な降圧が得られなくなった場合、②降圧治療によって腎機能低下が生じる場合、③うっ血性心不全をきたした場合、④両側性腎動脈狭窄の場合である⁷⁸⁷⁾。腎血管性高血圧に対するPTRは低侵襲性で有効であるが、線維筋性過形成などに比し本症では再狭窄率が高く、長期有効率は約50%と、外科的バイパス術が成功した場合の長期有効率約90%に比し低率である⁷⁹¹⁾。さらに大動脈弁閉鎖不全症は、本症の予後を規定する重要な合併症であり、適切な降圧療法下に、一般の大動脈弁閉鎖不全症の適応に準拠して大動脈弁置換術（Bentall手術を含む）の手術適応を決定する⁷⁹²⁾。

本症における外科治療は、活動性炎症の消退を待った後、あるいは副腎皮質ステロイド薬によって炎症を抑制した後に実施されるのが望ましい。本邦の手術例の長期予後は概して良好であるが、特に吻合部動脈瘤の発生や残存上行大動脈の拡大に注意を要する⁷⁹³⁾。また、予後を決定する重要な病変は、腎動脈狭窄や大動脈縮窄症による高血圧、大動脈弁閉鎖不全によるうっ血性心不全、虚血性心疾患、解離性動脈瘤、動脈瘤破裂などとされる。したがって、早期からの適切な内科的治療（ステロイド治療、降圧治療）と重症例に対する適切な外科的治療によって長期予後の改善が期待できる⁷⁸⁷⁾。

本症の降圧治療は、腎血管性高血圧あるいは本態性高血圧に準ずる。ただし、頸動脈に狭窄病変を有する例では脳血流量が低下している可能性があり、その降圧治療に際しては、脳血流に対する十分な配慮と注意が必要である。

2) その他の血管炎性高血圧

大動脈炎症候群以外の血管炎症候群による高血圧としては、結節性多発動脈炎 (PN)、全身性強皮症 (PSS) などがある⁷⁹⁴⁾。PNでは腎動脈を含む全身の中小筋型動脈や細動脈の壊死性動脈炎が⁷⁹⁵⁾、PSSでは腎血管の攣縮が高血圧の成因に関与する。PNでは約30%に高血圧 (160/95mmHg以上) を合併し⁷⁹⁶⁾、一部には急速進行性腎炎、PSSでは腎クリーゼ (悪性高血圧、腎不全) の経過をとることが少なくない。PSSを除くと急性期の死因は脳出血、心筋梗塞、心不全、腎不全などで、いずれも合併する高血圧と密接に関連するものであり、血圧管理の重要性を認識する必要がある。PSSを除くと急性期には副腎皮質ステロイド薬のパルス療法と免疫抑制薬の併用が行われる。血圧管理は腎実質性高血圧あるいは本態性高血圧に準ずる。PSSでは悪性高血圧の治療に準拠するがACE阻害薬やCa拮抗薬が著効を示す。

3) 大動脈縮窄症

狭窄部より近位側の上肢の高血圧と遠位側の下肢の低血圧をきたし、上下肢収縮期血圧差は20–30mmHg以上になる。近位側の高血圧に対して、原則として小児期に外科的治療による狭窄の解除ないしバルーンカテーテルによる血管形成術が適応され、より早期に処置することが良好な予後を規定するとされている⁷⁹⁷⁾。本症の高血圧の成因には、大動脈縮窄部位からの動脈反射波の増大^{798,799)}、上半身の末梢血管抵抗の増加や大動脈のWindkessel作用の減弱などの機械的因子に加え、RA系や交感神経系の関与も知られている⁸⁰⁰⁾。術前の高血圧の持続期間によっては、修復後も長期間高血圧が持続する場合があります、その場合には病態に応じた降圧治療を行う。

4) 心拍出量増加を伴う血管性高血圧

大動脈弁閉鎖不全症、動脈管開存症、動静脈瘻などでは、1回心拍出量の増加を主な機序として収縮期高血圧を呈する。

いずれも原疾患に対する治療を行うことにより高血圧は治癒する。

5. 脳・中枢神経系疾患による高血圧

脳血管障害 (脳出血、脳梗塞、慢性硬膜下血腫) における高血圧については第6章の「1. 脳血管障害」で詳述されている。脳腫瘍、特に後頭蓋窩の腫瘍、脳 (脊髄) 炎、脳外傷などの中枢神経系疾患では、頭蓋内圧亢進による延髄孤束核など脳幹部の機械的ストレスを介して末梢交感神経活性が亢進し、高血圧を呈しうる (クッシング反応)⁷²¹⁾ が、その頻度はまれである。ときに発作性の高血圧を呈して褐色細胞腫と誤診されることもある。また交感神経活動の中枢である頭側延髄腹外側野の周辺動脈による圧迫が交感神経活性亢進を介して血圧上昇・高血圧をもたらす機序と、実際に外科的圧迫解除により降圧した症例が1980年代に報告され⁸⁰¹⁾、その後同様に頭側延髄腹外側野の周辺動脈による圧迫がもたらす交感神経活性亢進の高血圧への関与についての報告がなされている^{802–806)}。

頭部CTやMRIなどを用い速やかに脳腫瘍病変を検出し、摘出除去あるいは縮小などの根治的治療を優先させる。頭部外傷では、早期に静注麻酔薬を比較的高用量で投与することが、頭蓋内圧亢進の抑制と高血圧の管理に有用とされている。頭側延髄腹外側野への圧迫解除については、いまだ治療の意義が確立されておらず、降圧薬による治療無効例で考慮される⁸⁰⁷⁾。降圧薬には、 β 遮断薬、 α 遮断薬、中枢性交感神経抑制薬を基本に、Ca拮抗薬などを併用する。

6. 遺伝性高血圧

高血圧の大部分を占める本態性高血圧は、複数の遺伝因子と環境因子が関与する多因子疾患であり、ともに高血圧を有する同胞対では一般集団における高血圧罹患率の約3.5倍の発症リスクがある⁸⁰⁸⁾とされるほか、遺伝因子の寄与度は30–70%程度⁸⁰⁹⁾と推定されている。一般集団において一定頻度以上認められるゲノム上の塩基配列の個人差を「遺伝子多型」と呼ぶが、RA系遺伝子多型を中心に遺伝子多型と高血圧罹患や合併症発症との関連が多数報告されている⁸¹⁰⁾ほか、本邦において実施されたミレニアム・ゲノム・プロジェクトにおけるゲノム網羅的解析で、複数の一塩基多型 (SNPs)⁸¹¹⁾と候補座位⁸¹²⁾も明らかになっている。しか

表 12-7. 遺伝性血圧異常症の原因遺伝子と臨床的特徴

遺伝性高血圧	原因遺伝子	臨床的特徴
妊娠時増悪早期発症高血圧	ミネラルコルチコイド受容体 (MR) (<i>NR3C2</i>), 常優	20歳未満発症, 子癇発症 プロゲステロンが変異MRに作用し昇圧
グルココルチコイド奏効性アルドステロン症 (GRA) (FH-I)	11 β -水酸化酵素 (<i>CYP11B1</i>) とアルドステロン合成酵素 (<i>CYP11B2</i>) のキメラ, 常優	低PRA, 高PAC, 低Kは少ない グルココルチコイド, スピロノラクトン反応性
11 β -水酸化酵素欠損症 (11 β -OHD)	11 β -水酸化酵素 (<i>CYP11B1</i>) 常劣	先天性副腎過形成, 低PRA, 高DOC 高ACTH, 低コルチゾール, 男性化
17 α -水酸化酵素欠損症 (17 α -OHD)	17 α -水酸化酵素 (<i>CYP17</i>) 常劣	先天性副腎過形成, 低PRA, 高DOC 高ACTH, 低コルチゾール, 女性化
リドル症候群	上皮型Naチャンネル β , γ サブユニット (<i>SCNN1B</i> , <i>SCNN1G</i>), 常優	低PRA, 低PAC, 代謝性アルカローシス Na貯留, 低K, トリアムテレン反応性
ゴードン症候群 (PHA IIC, IIB)	セリン-スレオニンキナーゼ (IIC: <i>WNK1</i> , IIB: <i>WNK4</i>), 常優	高K, 低PRA, 代謝性アシドーシス PAC正常, サイアザイド反応性
ミネラルコルチコイド過剰症候群 (AME) (New症候群)	11 β -水酸化ステロイド脱水素酵素 (<i>HSD11B2</i>), 常劣	低PRA, 低PAC, 低K, 発育遅延 代謝性アルカローシス, スピロノラクトン反応性
代謝異常クラスター (高血圧, 高コレステロール血症, 低Mg血症)	ミトコンドリアtRNA, イソロイシン (<i>MTT1</i>), 母系遺伝	低Mg, 低K, 浸透率50% 50歳未満発症
遺伝性低血圧	原因遺伝子	臨床的特徴
バーター症候群1, 2型	1型: Na-K-2Cl共輸送体 (<i>SLC12A1</i>), 常劣 2型: ATP感受性Kチャンネル (<i>KCNJ1</i>), 常劣	重症, 低K, 低Mg, 代謝性アルカローシス 高プロスタグランジンE2血症の別名あり, 高PRA, 高PAC
バーター症候群3, 4型	3型: 腎Clチャンネル (<i>CLCNKB</i>), 常劣 4型: Barttin (<i>BSND</i>), 常劣	小児発症, 多尿, テタニーは少ない, 低K 高PRA, 高PAC, 高Ca尿症
ギテルマン症候群	サイアザイド感受性Na-Cl共輸送体 (<i>SLC12A3</i>), 常劣	思春期発症, バーターより軽症, 低Ca尿症 高PRA, 高PAC, 低K, 低Mg
PHA I	ミネラルコルチコイド受容体 (<i>NR3C2</i>), 常優 上皮型Naチャンネル $\alpha/\beta/\gamma$ サブユニット (<i>SCNN1A/B/G</i>), 常劣	新生児-乳幼児期発症, 高PRA 低Na, 高K, 年齢とともに症状改善

常優: 常染色体優性, 常劣: 常染色体劣性

しながら, 個々の遺伝子多型の寄与度は相対的に小さく, 遺伝子多型情報のみによる本態性高血圧の診断は困難と考えられている。その一方で, 複数の食塩感受性遺伝子多型頻度が日本人において高いことが報告⁸¹³⁾されており, 減塩をはじめとする生活習慣の修正方針⁸¹⁴⁾や降圧薬の選択⁸¹⁵⁾に遺伝子多型情報が役立つ可能性も指摘されている。

これに対して, 頻度は非常に少ないが単一遺伝子変異に起因し, 遺伝子解析により診断が可能となる先天

性の血圧異常症が複数明らかになってきている。特に尿細管レベルにおける水・電解質の輸送を司るチャンネルや共輸送体遺伝子の異常によるものが多く報告⁸¹⁶⁾されており, 小児発症例, 電解質異常を伴うような血圧異常症の際には鑑別診断の対象となる。遺伝性血圧異常症の原因遺伝子と臨床的特徴を表12-7に示す。

なお, 遺伝子解析を行う場合には, 「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」⁸¹⁷⁾に準拠して行うことが必須事項となる。

POINT 12e

【薬剤誘発性高血圧】

1. 非ステロイド性抗炎症薬は血圧を上昇させ、利尿薬、 β 遮断薬、ACE阻害薬、ARBの降圧効果を減弱させる。その影響は高齢者で著しい傾向がみられる。
2. カンゾウの主要有効成分であるグリチルリチンの大量使用で低K血症を伴う高血圧（偽性アルドステロン症）をきたすことがある。特に漢方薬使用時には注意する。中止が困難であればアルドステロン拮抗薬を用いる。
3. グルココルチコイドも大量使用で血圧上昇をきたす。服用を中止できなければ、一般的な降圧薬（Ca拮抗薬、ACE阻害薬、ARB、 β 遮断薬、利尿薬など）を用いる。
4. シクロスポリン、タクロリムス、エリスロポエチン、エストロゲン、交感神経刺激作用を有する薬物の使用で血圧上昇をきたす可能性がある。これらの薬剤使用で血圧上昇を認めれば、減量あるいは中止を考慮する。中止ができない場合には、Ca拮抗薬、ACE阻害薬、ARB、 α 遮断薬などを用いる。

7. 薬剤誘発性高血圧

医療用薬剤のうち非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）、カンゾウ製剤、グルココルチコイド、シクロスポリン、エリスロポエチン、経口避妊薬、交感神経刺激薬などは血圧上昇作用を有し、高血圧を誘発するとともに、降圧薬との併用により降圧効果を減弱させる可能性が指摘されている（表12-8）。高血圧患者が他の疾患を合併し、複数の医療機関を受診することは少なくなく、これまで血圧管理ができていた患者の血圧管理が困難になった場合や、コントロール不良の高血圧の場合には、薬剤誘発性高血圧の可能性を考慮する。またこれらの薬剤を使用する場合には血圧管理に留意し、漫然と投与することのないよう注意が必要である。

1) 非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）

NSAIDsは、アラキドン酸からプロスタグランジンが産生される過程でシクロオキシゲナーゼ（COX）を

阻害し、腎プロスタグランジン産生を抑制することにより、水・Na貯留と血管拡張の抑制をきたす⁸¹⁸⁾。高齢者や腎機能障害者では、代償機序として腎プロスタグランジンが腎機能を保持し、血圧上昇の抑制に関与する。NSAIDsの使用によりプロスタグランジンの産生が抑制され、腎機能の低下を介して血圧上昇をきたす。COXには、COX-1と炎症時に誘導されるCOX-2のアイソフォームがあり、古典的なNSAIDsは非選択的に両者を阻害するが、COX-2選択的阻害薬は後者を主に阻害する。非選択的NSAIDsとCOX-2選択的阻害薬の、心血管系への有害作用については、選択性の有無ではなくCOX-1とCOX-2の抑制比、組織特異的COX分布などが関連している。したがって、非選択的NSAIDsとCOX-2選択的阻害薬使用時には同等の注意が必要である⁸¹⁹⁻⁸²¹⁾。

高齢者ではNSAIDsにより急性腎機能障害をきたしやすく、腎機能障害が血圧上昇をさらに促進させ、また、利尿薬とNSAIDsの併用例では、利尿薬単独服用例と比較すると心不全の危険性を上昇させる。このため高齢者高血圧患者にNSAIDsを投与する場合、少量を一定期間用いてきめの細かい観察と腎機能チェックが必要である。

利尿薬は、腎尿細管でNaClの再吸収を抑制すると同時に、プロスタサイクリン産生を刺激する。したがってNSAIDsと利尿薬の併用では、利尿薬の降圧効果が減弱する。また、NSAIDsとの併用によってACE阻害薬、 β 遮断薬の降圧効果が減弱する。ARBとの併用による影響については十分な検討がなされていないが、ACE阻害薬と同等に影響を受ける⁸²²⁾。Ca拮抗薬との併用では降圧効果への影響は少ないとされる。

2) カンゾウ（甘草）、グリチルリチン

カンゾウ（甘草）は肝疾患治療薬、消化器疾患治療薬、その他多くの漢方薬、健康補助食品、化粧品などに含まれている。主要有効成分であるグリチルリチンはコルチゾールを不活性のコルチゾンへ代謝する11 β 水酸化ステロイド脱水素酵素を阻害して、コルチゾールの半減期を延長して内因性ステロイド作用を増強させ⁸²³⁾、Na、水の貯留、K低下をきたし、偽性アルドステロン症を発症する。グリチルリチンの投与量、投与期間、年齢（60歳以上）が本症の危険因子であるとき

表 12-8. 薬剤誘発性高血圧の原因薬物と高血圧治療法

原因薬物	高血圧の原因	高血圧治療への対策
非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)	腎プロスタグランジン産生抑制による水・Na貯留と血管拡張抑制, ACE阻害薬・ARB・ β 遮断薬・利尿薬の降圧効果を減弱	NSAIDsの減量・中止, 使用降圧薬の増量, Ca拮抗薬
カンゾウ(甘草) グリチルリチンを含有する肝疾患治療薬, 消化器疾患治療薬, 漢方薬, 健康補助食品, 化粧品など	11 β 水酸化ステロイド脱水素酵素阻害によるコルチゾール半減期延長に伴う内因性ステロイド作用増強を介した水・Naの貯留とK低下	漢方薬などの減量・中止, アルドステロン拮抗薬
グルココルチコイド	レニン基質の産生増加, エリスロポエチン産生増加, NO産生抑制などが考えられるが十分には解明されていない	グルココルチコイドの減量・中止, Ca拮抗薬, ACE阻害薬, ARB, β 遮断薬, 利尿薬など
シクロスポリン・タクロリムス	腎毒性, 交感神経賦活, カルシニューリン抑制, 血管内皮機能障害	Ca拮抗薬, Ca拮抗薬とACE阻害薬の併用, 利尿薬など
エリスロポエチン	血液粘度増加, 血管内皮機能障害, 細胞内Na濃度増加など	エリスロポエチンの減量・中止, Ca拮抗薬, ACE阻害薬, ARB, β 遮断薬, 利尿薬など
エストロゲン 経口避妊薬, ホルモン補充療法	レニン基質の産生増加	エストロゲン製剤の使用中止, ACE阻害薬, ARB
交感神経刺激作用を有する薬物 フェニルプロパノールアミン, 三環系抗うつ薬, 四環系抗うつ薬, モノアミン酸化酵素阻害薬など	α 受容体刺激, 交感神経末端でのカテコールアミン再取り込みの抑制など	交感神経刺激作用を有する薬物の減量・中止, α 遮断薬

れているが⁸²⁴⁾, 大量, 長期にわたりグリチルリチンを服用しなければ高血圧が問題となることは少ない。

診断は, 高血圧と同時に低K血症を認め, 低レニン活性, 血漿アルドステロン低値であれば(偽性アルドステロン症), 本症を疑う。患者自身から漢方薬, 健康補助食品の利用が報告されることは少ないので, 使用の有無については注意を要する。臨床的には数週間(最大4か月)のカンゾウの中断, あるいはアルドステロン拮抗薬の併用で改善する。

3) グルココルチコイド

グルココルチコイドは喘息, 慢性関節リウマチの長期治療においても低用量を用いれば高血圧をきたすことは少ない。しかし, 中等量のグルココルチコイド長期投与は高頻度に高血圧を合併する⁸²⁵⁾。他の薬剤と同様, 高齢者ではプレドニゾロン服用量の増加に伴い, 血圧上昇度が大となり, 20mg/日以上を服用するとそ

の上昇は顕著であった。これらの高齢者では37.1%に高血圧が観察され, 高血圧家族歴陽性者が非高血圧者と比較して高頻度であった⁸²⁶⁾。グルココルチコイドによる血圧上昇の機序は, レニン基質の産生増加によるアンジオテンシンII増加⁸²⁷⁾, エリスロポエチン産生増加による血管収縮⁸²⁸⁾, 一酸化窒素(NO)の産生抑制⁸²⁹⁾あるいはスーパーオキシド過剰産生によるNOの利用障害による血管内皮機能障害⁸³⁰⁾などが考えられているが, 十分には解明されていない。

治療はグルココルチコイドの減量あるいは中止が第一であるが, 困難である場合, Ca拮抗薬, ACE阻害薬, ARB, β 遮断薬, 利尿薬などを用いる。

4) その他

シクロスポリンやタクロリムスは臓器移植, 骨髄移植などの拒絶反応の抑制に用いられる。いずれの薬剤も投与量, 治療期間, 病態別で異なるものの, 高頻度

に高血圧を発症させる。高血圧発症機序は十分に解明されていないが、腎毒性⁸³¹⁾、交感神経賦活⁸³²⁾、カルシニューリン抑制⁸³³⁾、血管内皮細胞機能障害⁸³⁴⁾などが考えられている。免疫抑制薬による高血圧の治療にはCa拮抗薬が有効であるが、ACE阻害薬との併用がより有効との報告がある⁸³⁵⁾。利尿薬も有効であるが、腎移植では尿酸代謝に注意する。Ca拮抗薬はシクロスポリン、タクロリムスの血中濃度を上昇させる可能性があり、必要であれば免疫抑制薬の血中濃度測定を考慮する。

エリスロポエチンは腎性貧血を改善するが、血圧上昇をひき起こす。本邦の市販後調査では29%の患者に血圧上昇が報告されている⁸³⁶⁾。その機序については、エリスロポエチンによる貧血の改善によるヘマトクリット値の上昇、血液粘稠度の増加に伴う末梢血管抵抗の上昇が考えられるが、関係がなかったとの報告もある⁸³⁷⁾。細胞内Na濃度の上昇⁸³⁸⁾、血管内皮機能障害⁸³⁹⁾、遺伝的素因⁸⁴⁰⁾の関与も考えられる。透析前では、エリスロポエチンによる血圧上昇が観察されない⁸⁴¹⁾との報告もある。しかし、高血圧を発症するか、血圧が上昇した場合にはエリスロポエチンの減量、中止をするが、軽度の上昇であれば降圧薬の有用性も報告されている⁸⁴²⁾一方で、82%がエリスロポエチン投与を受けている慢性透析患者(日本透析学会患者登録)における血圧コントロールは、降圧薬投与にもかかわらず十分でないとの報告もある⁸⁴³⁾。

エストロゲンは経口避妊薬や更年期障害の治療薬として用いられるが、大量使用では副作用として血圧上昇や血栓塞栓症をきたすとされてきた。エストロゲンによる昇圧機序は、肝臓におけるレニン基質の産生増加がいわれているが、詳細は明らかになっていない。経口避妊薬と健康状態を調査した成績では、使用者では非使用者に比較してわずかに血圧が高かったが安全であった⁸⁴⁴⁾。血圧上昇の程度は用量依存性であり、低用量から注意が必要である。現在まで本邦では経口避妊薬と高血圧に関する十分な解析が行われていない。経口避妊薬使用時には定期的に血圧測定を行い、血圧上昇が認められる場合は中止し、他の避妊法を選択すべきである。中止できない場合には、ACE阻害薬あるいはARBの投与を考慮する。ホルモン補充療法については「第9章女性の高血圧」の「2. 更年期女性に

関連した高血圧」を参照のこと。

交感神経刺激作用を有する薬物は血圧上昇をきたす可能性がある。総合感冒薬に含まれるフェニルプロパノールアミンの過量服用では、血圧上昇をきたすことがある。β遮断薬の単独服用時に併用すると、α受容体刺激優位になるため、著しい血圧上昇をきたす可能性があり、注意が必要である。三環系抗うつ薬や四環系抗うつ薬は交感神経末端でのカテコールアミン再取り込みを抑制することにより、末梢交感神経抑制薬の降圧効果を抑制し、高血圧クリーゼ⁸⁴⁵⁾や高血圧緊急症⁸⁴⁶⁾を呈することがある。パーキンソン病治療薬に用いられるモノアミン酸化酵素(MAO)阻害薬も血圧上昇や起立性調節障害をきたす。MAO阻害薬と三環系抗うつ薬の併用は禁忌である。エフェドリンやメチルエフェドリンとの併用も血圧上昇、頻脈をきたすことがある。これらの薬物により高血圧が生じた場合には、減量あるいは中止が必要であるが、中止できない場合にはα遮断薬、中枢性交感神経抑制薬を投与する。

消化器疾患治療薬として用いられるドパミン(D2)受容体拮抗薬のメトクロプラミドや、β遮断薬、三環系抗うつ薬などは、褐色細胞腫の顕性化、高血圧クリーゼをきたす⁸⁴⁷⁾ので注意が必要である。

