

高血圧症およびメタボリックシンドロームにおけるアルドステロンの役割

柴田 洋孝^{*,**} 太田 敦美^{***} 村田 満^{***}
伊藤 裕^{**} 河邊 博史^{*} 齊藤 郁夫^{*}

肥満に伴う高血圧では、交感神経系、レニン-アンジオテンシン系、ミネラルコルチコイド受容体のいずれかを阻害することにより改善することが知られている。肥満、血清脂質異常、空腹時高血糖、血圧高値などの動脈硬化危険因子は、単独で存在するよりも、軽度であっても特定の個人に重積すると、心血管病の発症率が高まることが明らかにされており、これらの病態は最近、メタボリックシンドローム (MetS) と呼ばれている^{1),2)}。本研究では、血漿アルドステロン濃度と MetS の関連について検討した。

対象と方法

2005年度の健康診断 (40歳以上の男女、949名) を対象とした。BMI は、体重 (kg) / [身長 (m)]² で計算した。MetS の診断には、2005年に関連 8 学会の合同委員会により作成された、日本人成人のための MetS の診断基準¹⁾ を用いた。すなわち、ウエスト周囲径が男性では 85 cm 以上、女性では 90 cm 以上であることを必須条件として、それに加えて、1) 血清脂質異常 (中性脂肪 ≥ 150 mg/dl かつ / または HDL-コレステロール < 40 mg/dl), 2) 血圧高値 (収縮期血圧 ≥ 130 mmHg かつ / または拡張期血圧

≥ 85 mmHg), 3) 空腹時高血糖 ≥ 110 mg/dl のうち、2項目以上を満たす時に MetS と診断した。数値は、平均 \pm 標準偏差で示した。統計解析は、GraphPad PRISM4 (GraphPad Software Inc., San Diego, California) を用い、Student t test, Congingency table analysis を使用し、 $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。また、本研究は、慶應義塾大学保健管理センターの倫理委員会にて承認を得た。

成績

40歳以上の男女949名の対象の中で、日本人成人の MetS 診断基準を満たすのは、110名 (11.6%) で、ほとんど男性であった。MetS 群および非 MetS 群の 2 群に分けて検討すると、MetS 群において BMI、ウエスト周囲径、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、空腹時血糖、中性脂肪、血漿レニン活性が高値で、HDL-コレステロールは低値であった。血漿アルドステロン濃度には 2 群間で有意差を認めなかった (表 1)。

次に、男女別に、MetS 診断基準の中でどの項目が陽性となるかを項目別に検討すると、男性では、血圧高値が 95.3%、脂質異常が 76.6%、空腹時高血糖が 51.4% の順に陽性を示し、女性

* 慶應義塾大学保健管理センター

** 同医学部内科

*** 同医学部中央臨床検査部

は、人数が3名のみと少数であったが、血圧高値、脂質異常が100%で、空腹時高血糖は33.3%であり、男女ともに、高血圧優位型のMetSであった(表2)。

さらに、血漿アルドステロン濃度と各種身体

測定所見、検査所見の相関を検討すると、閉経前女性において、BMIおよびウエスト周囲径と有意な負の相関を認めたが(表3)、閉経後女性および男性では、どの項目とも有意な相関を認めなかった(表4)。

表1 メタボリックシンドロームの有無による臨床所見および検査所見

(N=949)	メタボリックシンドローム (MetS)		
	あり	なし	P値
N	110	839	
年齢	50.9 (0.6)	49.9 (0.2)	0.16
性別, %女性	3	58	<0.0001
BMI, kg/m ²	26.4 (0.3)	22.2 (0.1)	<0.0001
%肥満 (BMI≥25)	64	16	<0.0001
ウエスト周囲径, cm	91.9 (0.5)	79.4 (0.3)	<0.0001
収縮期血圧, mmHg	150.5 (1.7)	126.8 (0.7)	<0.0001
拡張期血圧, mmHg	95.5 (1.1)	79.2 (0.4)	<0.0001
心拍数, /分	80.7 (1.1)	76.0 (0.4)	0.0001
血漿アルドステロン濃度, pg/ml	127.8 (4.6)	137.2 (2.4)	0.17
血漿レニン活性, ng/ml/hr	2.75 (0.28)	2.20 (0.08)	0.02
血漿活性レニン濃度, pg/ml	13.7 (1.4)	11.6 (0.4)	0.12
血清K濃度, mmol/L	4.1 (0)	4.1 (0)	0.60
空腹時血糖, mg/dl	115.7 (2.6)	97.4 (0.4)	<0.0001
HDL-コレステロール, mg/dl	51.2 (0.9)	67.6 (0.6)	<0.0001
中性脂肪, mg/dl	206.4 (11.2)	93.3 (2.3)	<0.0001

数値は、平均値(標準偏差)。

表2 男女別におけるメタボリックシンドローム (MetS) の有無による診断基準の陽性率

男性 (N=463)	MetS (N=107)	非 MetS (N=356)	P値
BP≥130/85mmHg	102 (95.3%)	158 (44.4%)	<0.01
TG≥150mg/dl or HDL-C<40mg/dl	82 (76.6%)	60 (16.9%)	<0.01
FBG≥110mg/dl	55 (51.4%)	37 (10.4%)	<0.01
女性 (N=486)	MetS (N=3)	非 MetS (N=483)	P値
BP≥130/85mmHg	3 (100%)	101 (20.9%)	<0.01
TG≥150mg/dl or HDL-C<40mg/dl	3 (100%)	31 (6.4%)	<0.01
FBG≥110mg/dl	1 (33.3%)	26 (5.4%)	<0.01

BP: 血圧, TG: 中性脂肪, HDL-C: HDL-コレステロール, FBG: 空腹時血糖

表 3 女性における閉経前および閉経後の血漿アルドステロン濃度と各種検査所見との相関

血漿アルドステロン濃度	閉経前 (N=364)		閉経後 (N=115)	
	r ²	P 値	r ²	P 値
BMI	0.022	0.005	0.014	0.20
ウエスト周囲径	0.022	0.005	0.002	0.60
収縮期血圧	0.003	0.28	0.001	0.76
拡張期血圧	0.0003	0.75	0.0001	0.93
血清K濃度	0.004	0.26	0.001	0.79
空腹時血糖	0.001	0.54	0.002	0.68
中性脂肪	0.0001	0.96	0.005	0.44
HDL-コレステロール	0.0002	0.77	0.003	0.57

P 値は, Pearson 相関係数にて計算.

表 4 男性における血漿アルドステロン濃度と各種検査所見との相関

血漿アルドステロン濃度	MetS 群 (N=107)		非 MetS 群 (N=356)	
	r ²	P 値	r ²	P 値
BMI	0.008	0.35	0.002	0.47
ウエスト周囲径	0.002	0.61	0.001	0.87
収縮期血圧	0.01	0.30	0.001	0.86
拡張期血圧	0.0003	0.84	0.001	0.59
血清K濃度	0.002	0.62	0.014	0.03
空腹時血糖	0.0008	0.77	0.001	0.49
中性脂肪	0.008	0.35	0.0002	0.82
HDL-コレステロール	0.008	0.77	0.0006	0.66

P 値は, Pearson 相関係数にて計算.

考 察

MetS は, 内臓脂肪の蓄積を最も重要と考えた疾患概念であり, 日本人成人では, 高血圧優位型の MetS であることが示され, 当施設での過去の成人や男子高校生での検討結果と一致した^{3), 4)}。肥満に伴う高血圧では, レニン-アンジオテンシン系やアルドステロンの関与を示唆する報告がなされている。原発性アルドステロン症患者では, 本態性高血圧と比べて, MetS を多く認めるという報告がある⁵⁾。また, East African descent (69家系, 356名) において, 血漿アルドステロン濃度は血圧とウエスト周囲

径と正相関を認めたとする報告⁶⁾や, African American (397名) において, 血漿アルドステロン濃度は血圧, ウエスト周囲径, インスリン抵抗性と正相関を認めたとする報告がある⁷⁾。しかし, 一方では, TROPHY サブ研究において, MetS においても血漿アルドステロン, 血漿レニン活性の高値を認めなかったとする報告⁸⁾もあり, アルドステロンと肥満の関連はその対象などにより異なっている。肥満があると, 脂肪細胞から脂肪酸が血中に流出し, 酸化ストレスなどにより, epoxy-keto 誘導体となり, それが副腎皮質を刺激してアルドステロン産生が増加するという説がある (図 1)^{9), 10)}。また,

脂肪細胞からはアンジオテンシノーゲンが分泌されることにより、アンジオテンシンへ変換され、それがアルドステロン産生を刺激するという経路もあり、さらに、肥満に伴って、気道閉塞をきたして睡眠時無呼吸をきたすと、交感神経系を活性化することにより、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系を活性化するという第三の経路もあり、これらの複合的な機序により肥満ではアルドステロンが高値となると考えられる(図1)⁹⁾。さらに、最近では脂肪細胞から未同定のアルドステロン放出因子が分泌されて、それにより肥満における高血圧に関与しているという報告もなされている^{11), 12)}。本報告では、平均年齢50歳の日本人男女949名を対象とした研究であり、BMIは23~24程度と欧米の報告と比べると肥満者の割合が少ない。また、アルドステロンが腎尿細管レベルにおけるNa, K調節以外にも心血管への直接作用があることは明らかであるが、肥満における血圧調節への関与は今後の検討が必要である。本研究で興味深い点は、閉経前女性においてのみ、BMIと腹囲が血漿アルドステロン濃度と負の

相関を示した点であり、これにはエストロゲン、プロゲステロンなどの女性ホルモンの関与が示唆される。

総括

1. 2005年度の健康診断における40歳以上の男女949名を対象に、身体計測、ウエスト周囲径測定および血液検査を施行し、MetSの現状とアルドステロンとの関連を検討した。
2. MetS基準を満たしたのは、110名(11.6%)であり、ほとんどが男性であった。
3. MetS基準の中で陽性率が高いのは、血圧高値、脂質異常、空腹時高血糖の順であり、日本人成人では高血圧優位型のMetSである可能性が示唆された。
4. 閉経前女性においてのみ、血漿アルドステロン濃度とBMI、ウエスト周囲径が負の相関を示したが、閉経後女性および男性では有意な相関を認めなかった。
5. アルドステロンは心血管リスクホルモンであるが、肥満における高血圧への関与は対象により異なる。特に、閉経前女性ではアルド

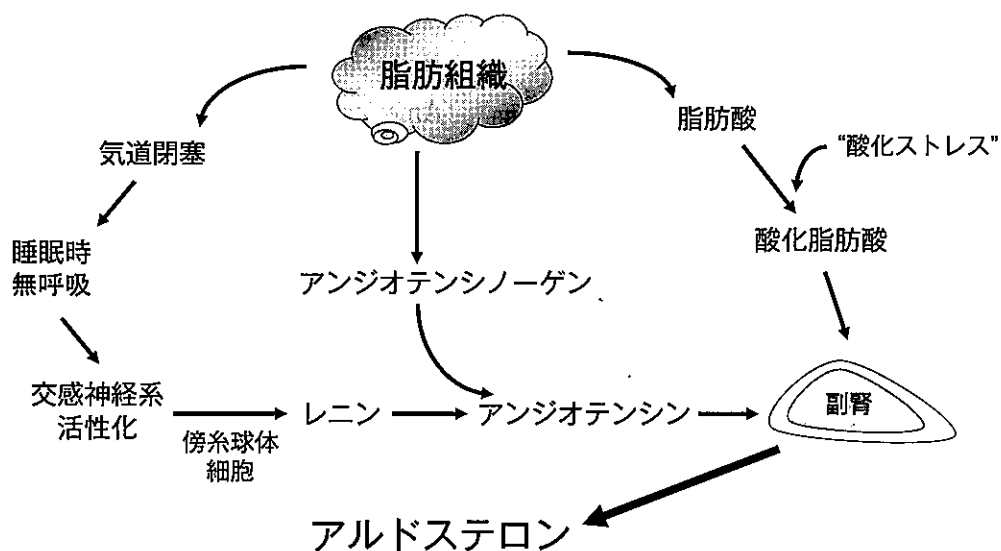


図1 肥満による高血圧発症の作業仮説(文献9)

ステロンとウエスト周囲径, BMI との相関が示された。

文 献

- 1) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会:メタボリックシンドロームの定義と診断基準. 日内会誌 94:188-203, 2005
- 2) 伊藤 裕:降圧剤の多彩な作用を考えた治療への新しいアプローチ:メタボリックドミノを考えて. 日内会誌 93:711-718, 2004
- 3) 齊藤郁夫, 他:Metabolic syndromeの頻度—1993年および2002年の成績—. 慶應保健研究 23:29-31, 2005
- 4) 戸田寛子, 他:男子高校生におけるメタボリックシンドロームの頻度とライフスタイルとの関連. 慶應保健研究 25:(in press), 2007
- 5) Fallo F, et al:Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab 91:454-459, 2006
- 6) Bochud M, et al:Plasma aldosterone is independently associated with the metabolic syndrome. Hypertension 48:239-245, 2006
- 7) Kidambi S, et al:Association of adrenal steroids with hypertension and the metabolic syndrome in blacks. Hypertension 49 [part 2]:1-8, 2007
- 8) Egan BM, et al:Metabolic syndrome and insulin resistance in the TROPHY sub-study:contrasting views in patients with high-normal blood pressure. Am J Hypertens 18:3-12, 2005
- 9) Goodfriend TL and Calhoun DA:Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone. Theory and therapy. Hypertension 43:518-524, 2004
- 10) Goodfriend TL, et al:Epoxy-keto derivative of linoleic acid stimulates aldosterone secretion. Hypertension 43 [part 2]:358-363, 2004
- 11) Ehrhart-Bornstein M, et al:Human adipocytes secrete mineralocorticoid releasing factors. Proc Natl Acad Sci USA 100:14211-14216, 2003
- 12) Nagase M, et al:Enhanced aldosterone signaling in the early nephropathy of rats with metabolic syndrome:possible contribution of fat-derived factors. J Am Soc Nephrol 17:3438-3446, 2006