

## アルドステロンにまつわる最近の話題

栗原 勲

防医大誌 (2022) 47 (1) : 38-48

**要旨：**進化の過程において、塩分保持を目的として獲得されたアルドステロンは、塩分過剰摂取が蔓延する現代においては、むしろ不要となりつつある。塩分過剰にもかかわらずアルドステロンが十分に抑制されない状態は、高血圧症をもたらす。そのような病態を呈する代表疾患が原発性アルドステロン症であり、現代における“高血圧パンデミック”の一因と考えられている。近年、原発性アルドステロン症については、国内からも多くの臨床エビデンスが発信されており、検査や治療における診療技術の進歩もめざましい。また、その病因論でも、疾患関連遺伝子の同定を含め、次々と新知見が蓄積されてきている。原発性アルドステロン症の治療に用いられるミネラルコルチコイド受容体拮抗薬についても、近年、多くの注目すべきエビデンスが示されている。ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬は、レニン-アンジオテンシン系阻害薬投与下など“アルドステロン過剰はない”と想定される状況でも、高い有益性を示すことがあり、その背景にある分子病態も少しずつ明らかになってきている。従来、アルドステロンの血圧調節における主な作用点は腎尿細管であると考えられてきたが、腸管上皮特異的ミネラルコルチコイド受容体欠損マウスの表現型解析から、腸管上皮も血圧調節を担う臓器として重要であることが新知見として示され、今後、この知見の日常臨床における意義についても、研究が進むことが期待される。

**索引用語：** アルドステロン / 高血圧 / 原発性アルドステロン症  
 / PA / 副腎静脈サンプリング / AVS / ミネラルコルチコイド受  
 容体 / MR 拮抗薬

## 人類の進化とアルドステロン

わが国における高血圧人口は4300万人に昇るとされ、人口の約3分の1を占めている。また世界的にも高血圧人口は急増していると言われている。このように現代社会が直面している“高血圧パンデミック”について、様々な要因があると思われるが、アルドステロンというホルモンの進化学的位置づけからも考察が可能である。アルドステロンは、進化の過程において、陸生適応を目的として獲得されたと考えられている<sup>1)</sup>。アルドステロンの主たる作用は、上皮性NaチャンネルなどのNaトランスポーターの機能を介して、体内にNa、すなわち塩分を保持することであり、塩分が豊富にある海水から

陸上に上がるにあたって、きわめて重要な機能であった。しかしながら、人類は進化を続け、現在ではいつでもどこでも塩分を摂取することが可能となった。それに伴い、陸生適応の際に必要なとされたアルドステロンの機能は、人体にとって不要となりつつあり、このアルドステロンの機能と需要のミスマッチが、現代におけるパンデミックにつながっているという考えは、おおよそ射していると思われる。これまで、内分泌学を専門にしてきた経験から、このような人類の進化に伴って本来の人体におけるホルモン機能との間にミスマッチが生じ、それが病気の発症・増加につながっていく展開は、このアルドステロン以外にもいくつか予測できるも

のがある。例えば、コルチゾールを挙げてみる。コルチゾールの重要な機能の1つに概日リズムの形成がある<sup>2)</sup>。それは、視交叉上核を經由して感知される光刺激と強く連動しているが、今や人類は24時間明かりの下で暮らすことが可能な生活を手に入れてしまった。これにより生じるミスマッチは、人体にコルチゾール不足を体感させる一因となりうる。実際、内分泌診療の現場において、下垂体や副腎に器質的疾患を持たないにもかかわらず、副腎不全症状を呈する原因不明の副腎皮質機能低下症の患者さんに遭遇する機会が増えているように感じる。このように内分泌学は、進化学的視点から見直すと改めてその魅力に気づかされることがある。本稿では、進化学的にも注目されるアルドステロンというホルモンについて、近年のトピックを紹介していく。

### “SIAldosterone” という考え方

臨床においてアルドステロンは高血圧をもたらすホルモンとして位置づけられているが、アルドステロンが高値になると高血圧になるという認識は誤っている。南米にヤノマミ族という種族がいて、塩分を全く摂取しないことが知られているが、彼らは高アルドステロン血症を呈するにもかかわらず、全く高血圧を発症しない<sup>3)</sup>。また、マウスやラットなどの動物モデルで、通常は高塩分食を与え続けるだけでは高血圧を呈することはなく、ここにアルドステロンのようなミネラルコルチコイドの過剰が外因性に加わると血圧の上昇がみられるようになる<sup>4)</sup>。これは、生体が塩分過剰の状態を感知するとネガティブフィードバック機構により内因性のアルドステロン分泌が抑制されるためであり、アルドステロンが抑制されていれば、高血圧は呈さない。低Na血症（水過剰）があるにもかかわらず、ADH（バゾプレシン）分泌が抑制されず不適切に分泌される病態をSIADH（syndrome of inappropriate secretion of ADH）と呼ぶが、高血圧とアルドステロンの関連を考える上では、同様のSIAldosteroneという捉え方が必要である（図1）。すなわち、塩分過剰があるにもかかわらず、アルドステロン分泌が十分に抑制されず不適切に分泌される場合

に、はじめて高血圧となる。原発性アルドステロン症（primary aldosteronism, 以下PAと略す）は、このSIAldosteroneを呈する代表疾患であり、実際その診断においても、高塩分負荷下でアルドステロン分泌が抑制されないことをその診断根拠の1つとしている。高血圧患者におけるPAのスクリーニング検査では、アルドステロン/レニン比（aldosterone/renin ratio, 以下ARRと略す）が用いられ、ARR 200以上であった場合、スクリーニング検査陽性と判定することがPAの診療ガイドラインに記載されている（図2）<sup>5)</sup>。昨年、内分泌診療における重要な変革の1つとして、これまで標準的なアルドステロンの測定系であったRIA法によるキットが廃止になったことが挙げられる。今後CLEIA法によるキットが主流となるが、それに伴いその基準値が従来の測定法より低値に設定されることになった。これによりスクリーニングに用いるARRのカットオフ値も変わってくるため、PAの診断において大きな混乱を呼ぶことが予想される。PAの病態の本体はあくまでSIAldosteroneの状態であり、アルドステロンの絶対値に振り回されることなく、適切に診断することが求められる。

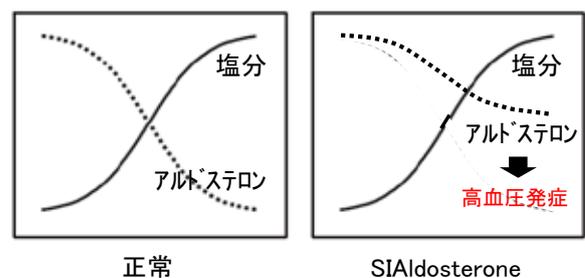


図1. 塩分摂取とアルドステロン分泌調節の関係性

### 国内発のPAエビデンスの創出

PA診療においては、この測定キットの話題以外にも、近年多くのトピックがあり、以下に紹介していく。PAは、一般的な高血圧、すなわち本態性高血圧症に比して、心血管リスクが高いことが知られている。高血圧そのものでも、脳卒中や心筋梗塞などの心血管疾患の大きなリスクとなるが、PAでは本態性高血圧症の約3~5倍のリスクを有すると報告されている<sup>6)</sup>。これまで、PAに関連する臨床エビデ

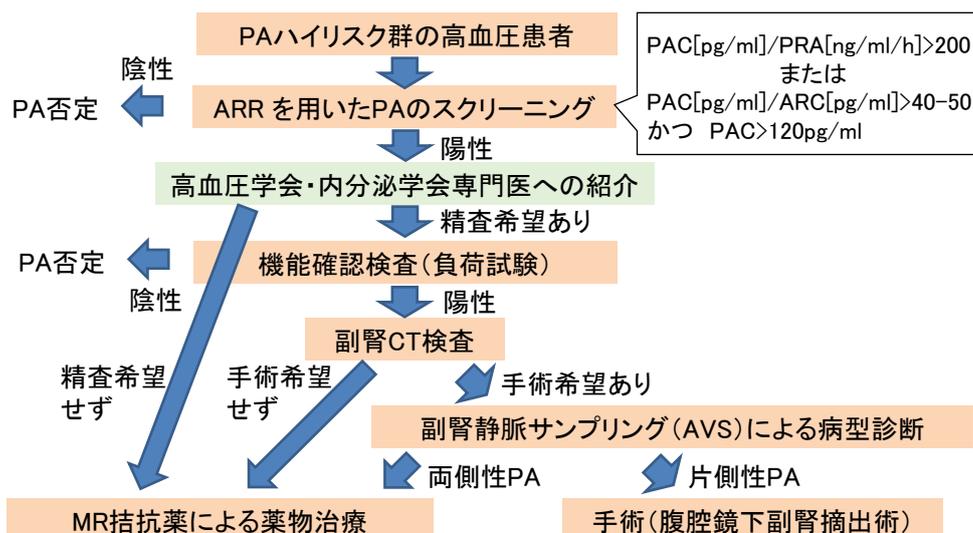


図2. PA診療アルゴリズム (高血圧治療ガイドライン2019より)

ンスは海外のものが中心であったが、2015年より、AMED（国立研究開発法人日本医療研究開発機構）研究として、多施設共同の形で“JPAS”（Japan PA study）という4000例規模の大規模なPAの国内コホートを立ち上げ、ここ数年間で、多くの国内発のエビデンスを創出してきた。その1つとして、本邦のコホートでも、本態性高血圧症に比べPAで約3倍の心血管リスクを有することを報告した<sup>7)</sup>。図2に示したように、PAは、手術治療により根治可能な片側性PAとミネラルコルチコイド受容体（mineralocorticoid receptor, 以下MRと略す）拮抗薬による薬物治療の対象となる両側性PAの2つの病型に分けられる。前者の病型では手術治療が行われるが、PAの根治＝高血圧の根治とならない症例が一定の割合で存在する。海外の報告を集めたメタ解析では、高血圧の治癒は約5割と報告されており<sup>8)</sup>、JPASコホートではさらに少なく、高血圧が治癒したのは約1/3の症例であった<sup>9)</sup>。このことは、残り2/3の症例では、PA以外にも高血圧になる素因を持っていることを示唆し、我々は、高血圧治癒に至らないことを予測する因子として、治療前の高血圧罹患歴が長いこと、肥満を有することなどを同定した。男性であることも、高血圧治癒に至らない1素因であったが、女性ホルモンが何らかの形で高血圧性病態に保護的にはたっていることを示唆する知見であり、大変興味深い。また別のJPAS論文における検討では、

血中アルドステロン値が正常に近い軽症のPAほど、手術治療による高血圧の治癒率が低いことも示されており<sup>10)</sup>、PAの治療における手術治療と薬物治療の使い分けについては、さらなる検討が必要と考えられる。

#### PA診療における技術的進歩

PAの病型として、片側性PAと両側性PAの2つの病型があり、病型に応じて治療方針が異なることを上述したが、その病型の決定に必須の検査が副腎静脈サンプリング（adrenal vein sampling, 以下AVSと略す）である。AVSの様式にも近年トピックがあり、技術面でのプログ्रेसが見られる。従来のAVSは、左右の副腎静脈の本幹（中心静脈）から血液のサンプリングを行うものであり、アルドステロン過剰の左右差を評価することはできるが、この方法では、両側性PAであった場合に、両側の副腎全体（両側副腎過形成）がアルドステロン過剰分泌を呈しているのか、両側にアルドステロン産生腺腫（aldosterone producing adenoma, 以下APAと略す）が存在し、両側副腎の腫瘍部のみからアルドステロンが過剰に分泌されているのかの識別ができない。一方、近年少しずつ実施する施設も増えてきている“segmental AVS”というAVSの様式では、マイクロカテーテルを用いることにより、左右各々の副腎内で支脈ごとに採血を行い、同一副腎内でのアルドステロン過剰を細かくマッピングする。これにより

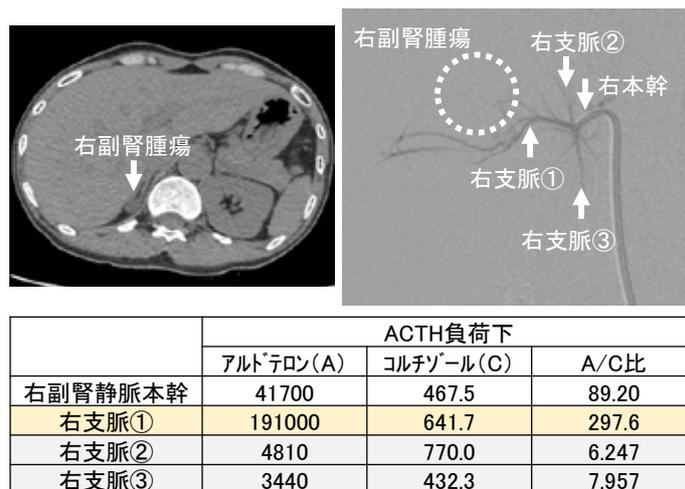


図3. 片側性 PA における segmental AVS の実施例  
 右支脈②・右支脈③は suppressed segment になっている  
 →この右 APA は皮質温存術 (cortical sparing surgery) が可能

同じ両側性 PA の中でも、両側副腎過形成と両側副腎 APA を区別することが可能となった<sup>11)</sup>。過形成と APA をどのように識別しているか、片側性 PA の例を挙げて説明する (図3)。APA では、腫瘍部に一致した支脈でのみアルドステロン過剰を呈する一方、腫瘍から離れた支脈ではアルドステロン過剰は見られない。このようにアルドステロン分泌が抑制されている支脈 (“suppressed segment” と呼ぶ) の存在を証明することが、APA の存在を決定付け、過形成病変ではないことの裏付けとなる。このように、従来の AVS はアルドステロンの産生源が腺腫病変であるのか過形成病変であるのかを識別することはできず、片側性 PA の診断となった場合、正常副腎を残す手術様式である “皮質温存術 (cortical sparing surgery)” を選択することはややリスクを伴う。そのため、通常は副腎全摘術が選択される。2015 年から 2016 年にかけて我々が実施した医師主導型多施設共同治験の成果を受け、一昨年、片側性 PA に対する経皮的ラジオ波焼灼術 (radiofrequency ablation, 以下 RFA と略す) が PMDA の認可を受け、昨年より、保険診療として実施可能となったが、これも cortical sparing surgery である。RFA は低侵襲で患者の負担も少なく、将来的には両側 APA の根治治療に向けた有効なツールになることも期待される。segmental AVS を実施することにより、cortical sparing surgery の有効性が担保できることも報告されており<sup>12)</sup>、今後

これらの新しい診療ツールが広まっていくことが期待される。

### 新規 PA 関連遺伝子の同定と PA の病因論

PA の病因に関する研究も、近年めざましい進歩を遂げている。NGS 解析技術の普及により、APA の病因として KCNJ5 という K チャネル遺伝子の変異が明らかにされ、2011 年に Science 誌に報告された<sup>13)</sup>。KCNJ5 変異は、欧米では 3 割程度の APA を説明する変異であったが、本邦ではおよそ 2/3 の APA に認められ、アジア人では頻度の高い変異であることも明らかとなった<sup>14)</sup>。この時期を境に、NGS 解析技術を用いて多くの PA 関連遺伝子が同定され、家族性 PA の病因解明も進んだ。これまで未同定だった家族性アルドステロン症 2 型の原因遺伝子として、CLCN2 という Cl チャネル遺伝子の変異が、Nat Genet 誌に別施設から 2 報同時に報告されたことは注目に値する<sup>15, 16)</sup>。一方、両側副腎過形成による両側性 PA、すなわち特発性アルドステロン症 (idiopathic hyperaldosteronism, 以下 IHA と略す) の病因については、依然として未解明な点が多い。2010 年、CYP11B2 (アルドステロン合成酵素) に対する特異的抗体を用いた PA の病理学的解析の報告がなされ、それを機に、APCC (aldosterone producing cell cluster) という新たな副腎皮質球状層の構造的な概念が提唱されるようになった<sup>17)</sup>。従来の教科書では、副腎皮

質は外側から球状層，束状層，網状層という3層構造を形成し，それぞれからアルドステロン，コルチゾール，副腎性アンドロゲンが分泌されていると記載されていたが，成人の副腎組織をCYP11B2抗体で染色すると，球状層に相当する最外層では，染色陽性となる領域は島状にしか存在せず，従来考えられていたような全周性の層構造ではないことが明らかとなった。このように島状にクラスターを形成しているアルドステロン産生部位をAPCCと命名することとなり，その後の解析では，年齢とともに球状層の層構造がAPCCへとりモデリングを起こすことが示された<sup>18)</sup>。さらにAPCCの局所組織を用いた解析では，APCCにPA関連遺伝子の変異がみられることも報告され，APCCをPAへの移行病変とする考え方も提唱されている<sup>19)</sup>。APCCの解析は，今後，IHAの病因解明への糸口になるかもしれない。また，JPASコホートをを用いた疫学的解析では，肥満病態とIHA発症の関連が指摘されている<sup>20)</sup>。基礎研究においても，脂肪細胞からアルドステロン分泌を促進する何らかの液性因子が産生されていることが報告されており<sup>21)</sup>，この肥満とIHA発症の関連性を支持する結果が多く得られているが，それを仲介する因子の特定には至っていない。IHAの病因解明およびその根治治療戦略の確立は，これからの大きな臨床的課題である。

### PA診療におけるMR拮抗薬の現在地

我々は，JPASコホートにおける過去10数年のPAの臨床像の傾向分析を行い，両側性PAの比率が年々増加していることも明らかにしている<sup>22)</sup>。両側性PAは，原則的には手術治療の対象とならないため，この臨床像の推移は，PA診療におけるMR拮抗薬の需要が高まっていることを意味する。実際，2016年にアメリカ内分泌学会より出された改訂版PA診療ガイドラインでは，AVSを含めた精査を希望しない患者に対しては，ARRのスクリーニング陽性が確認された時点で，精査をスキップしてMR拮抗薬を開始してよいという大胆なアルゴリズムも提唱されており<sup>23)</sup>，その考え方は2019年に出された本邦のPA診療ガイドラインにも反映されている。その一方，MR拮抗薬の治療

が，手術治療に対して劣ることはないのかという疑問も，以前からの重要な臨床的検討課題の1つであった。近年，この点に対するネガティブなエビデンスが出てきており，精査をスキップして手術治療の機会を逃してしまうことについては，慎重な対応が求められる。PAPY研究というイタリアのコホート研究では，10年にわたる前向きな観察で，MR拮抗薬による薬物治療では，手術治療と比較して，心房細動の発症抑制効果が劣っていたことが明らかとなった<sup>24)</sup>。また，アメリカからの報告でも，MR拮抗薬により治療したPA群では，手術群と比べて，心血管イベントが十分に抑えきれていないことが示されている<sup>25)</sup>。この際，PA病勢の一つである“レニンの抑制”が解除されている群では治療予後も良好であったことから，MR投与量の不足が手術治療との差の一因であることが示唆されている。JPASコホートにおいても，少数例ながら，片側性PAに対する手術治療とMR拮抗薬治療の効果の比較を行っており，低K血症の改善等の指標において，MR拮抗薬治療が劣っていることが示されている<sup>26)</sup>。現在，国内で使用が可能なMR拮抗薬は，スピロノラクトン，エプレレノン，エサキセレノンの3種類であるが，今後市場に登場するフィネレノンも含め，より強力なMR拮抗薬へのニーズが高まっていくことが予想される。

### “MR関連高血圧”の概念

MR拮抗薬に関して，PA以外のエビデンスについてもふれておきたい。1999年にN Engl J Med誌に報告されたRALES試験の結果はセンセーショナルであり，これを機に循環器領域におけるMR拮抗薬の使用機会が大きく増加した。重症心不全患者にスピロノラクトンを投与した群と投与しなかった群を比較したシンプルな臨床試験デザインであったが，予想を大きく超え，生命予後をアウトカムとしても約3割ものリスク低減が認められた<sup>27)</sup>。これは後に，エプレレノンを用いたEPHESUS試験でも同様の結果が得られたことから，MR拮抗薬のclass effectであることが示された<sup>28)</sup>。ここで注目したいのは，これらの臨床試験では，MR拮抗薬が投与される前に，ACE阻害薬やARB

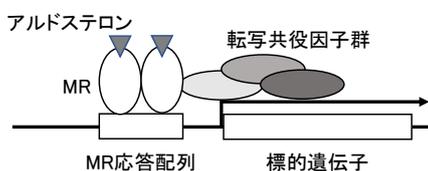
といったレニン-アンジオテンシン系 (RA系) 阻害薬が十分な量投与されていたという点である。アルドステロンはRA系の下流に位置するホルモンであり、RA系阻害薬投与下では、アルドステロン分泌は抑制されていることが予想される。それにもかかわらず、MR拮抗薬が有効であったのは、非常に興味深い。同様の臨床試験デザインでMR拮抗薬の有効性を示した報告は、他にも多数みられる。心不全を対象としたものの他に、糖尿病性腎症に対する有効性も注目される。多くの報告で、RA系阻害薬への上乗せ効果としてアルブミン尿の有意な抑制を認め<sup>29,30)</sup>、最近では、新規MR拮抗薬のフィネレノンを用いて、糖尿病性腎症患者における腎予後の改善および心血管イベント抑制効果も確認された<sup>31)</sup>。PAのようなアルドステロン過剰がみられる病態にMR拮抗薬が有効性を示すということであれば、予想どおりの結果であり理解しやすいが、RA系阻害薬投与下でアルドステロン分泌が抑制されていると思われる状況でもMR拮抗薬が有効であるのは、想定外に感じる。このようにMR拮抗薬が臨床的ベネフィットを示す高血圧性病態は、PAのような高アルドステロン血症を伴う病態にとどまらず、アルドステロンが正常あるいは低値である病態まで幅広く存在する。我々はこれらを総称して、“MR関連高血圧”という概念を提唱した<sup>32)</sup>。おそらく背景にある機序として、少量のアルドステロンでもその受容体であるMRの活性化が

容易に起こるMRの感受性亢進が存在すると考えられる。本概念については、“atypical MR activation”という名称で、海外の研究者からも発信されている<sup>33)</sup>。

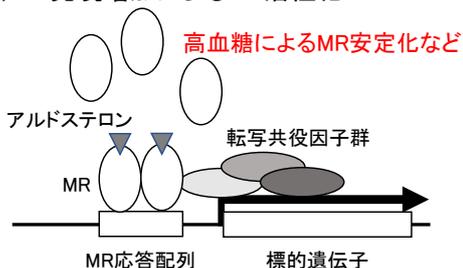
### MR関連高血圧の分子病態

MRは核内受容体ファミリーに属し、リガンドであるアルドステロンが結合すると細胞質から核内へ移行し、転写因子として標的遺伝子の発現を直接的に調節する機能を有する。そのため、受容体の感受性亢進が生じる機序として、受容体の量が増えた場合には、同じリガンドに対する反応であっても、アウトプットが大きくなることが推定される(図4)。我々は、高血糖によって活性化を受ける細胞膜シグナルの1つであるPKC $\beta$ により、MRタンパクのユビキチン化が阻害され、MRの安定化による発現増加がもたらされることを明らかにし、糖尿病におけるMR活性化の一機序と位置付けた<sup>34)</sup>。この他にも、EGFRシグナルなど別の細胞膜シグナルの活性化によっても、同様にMRタンパクの安定化が起こり、MR感受性亢進を来すことを明らかにしている<sup>35)</sup>。また、細胞膜シグナルによるMR感受性亢進の機序としては、RAC1によるMRの細胞質から核内への移行促進も報告されており<sup>36)</sup>、MR関連高血圧の背景には様々な分子病態が存在すると予想される。さらに異なる機序として、我々は、MRの感受性を規定する遺伝的素因にも注

#### 平常時のMR活性調節



#### 例1) MR発現増加によるMR活性化



#### 例2) 転写共役因子群の構成変化によるMR活性化

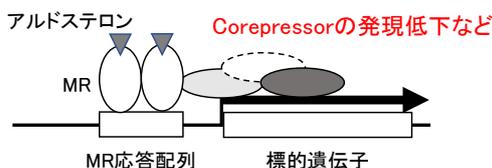


図4. MR関連高血圧の推定分子病態

目して、研究を続けてきた。高血圧におけるゲノムワイド関連解析 (GWAS) で強く高血圧との関連が示唆される遺伝子多型 (SNP) の中に CASZ1 という遺伝子の SNP が含まれている。海外、本邦を合わせて多くの GWAS で CASZ1 が同定されており<sup>37,38)</sup>、長年注目を浴びてきたが、この因子がどのような機序で高血圧発症に関与するかは未知であった。我々は以前から LC-MS/MS 法を用いた MR の新規転写共役因子の探索・同定のプロジェクトを続けていたが、CASZ1 がこのスクリーニングで拾われてきたことから、詳細な機能解析を行い、CASZ1 は MR の corepressor (抑制性の転写共役因子) であることを明らかにした<sup>39)</sup>。その後の解析で、CASZ1 の SNP はその発現量を規定する SNP であり、ある SNP タイプでは CASZ1 発現が低下しているために MR 活性化にブレーキがかかりにくくなり、MR 関連高血圧を発症しやすいという機序が推定された。実際、この SNP タイプが高血圧を来しやすいことが上述の GWAS で示されている。今後、human データを用いた検証が期待される。また近年、LSD1 というヒストン脱メチル化酵素の SNP が食塩感受性高血圧と関連するとする疫学および基礎研究のデータが報告された<sup>40,41)</sup>。我々の新規 MR 転写共役因子スクリーニングでは、この LSD1 もその候補として同定されており、詳細な検討の結果、LSD1 は MR の corepressor として機能しうることを明らかにしている (論文 in press)。過去には、yeast two hybrid 法という異なるスクリーニング法を用いて新規 MR 転写共役因子の探索を行い、NFYC という因子が MR の corepressor として機能することも報告したが<sup>42)</sup>、この因子については現在のところ高血圧に関連する疫学的知見は得られていない。このような遺伝的素因に着目した MR 感受性規定因子の知見が積み重なっていくと、現在がん診療の領域で広く使用されるようになっていく“遺伝子パネル検査”が、高血圧診療でも活用されるようになる時代の到来は、そう遠くないかもしれない。

#### 血圧調節における腸管上皮 MR の意義

MR 関連高血圧の概念も紹介しながら、MR

拮抗薬の幅広い有用性について上述してきたが、MR 拮抗薬は、末期腎不全患者においても大変興味深いエビデンスを有している。血液透析患者を対象としスピロラクトンを投与した臨床試験において、心血管イベントをアウトカムとして評価し、約6割のリスク低減が認められた<sup>43)</sup>。重症心不全患者を対象とした RALES 試験でのリスク低減が3割なので、これは驚くべき結果である。別論文においても、血液透析および腹膜透析患者を対象とした検討で、スピロラクトンによる6割の心血管イベントリスク低減が示されている<sup>44)</sup>。これらをまとめたメタ解析では、死亡をアウトカムとしても概ね6割のリスク低減という結果であり<sup>45)</sup>、末期腎不全患者における MR 拮抗薬の使用は、心不全患者以上に大きなインパクトをもたらしている。我々は、医学生のところから、アルドステロンの主な作用点は腎尿細管における MR であり、上皮性 Na チャネルの発現調節を介して Na 再吸収を促進させ、高血圧をもたらすと教わってきた。その知識を基に考えると、腎臓がほとんど機能していない腎不全患者においてここまで MR 拮抗薬がベネフィットをもたらしてくれることには、いささか奇異な印象を受ける。全身の MR 発現臓器を見渡すと、MR は腸管上皮にも高い発現を認めることが分かる。腸管上皮の MR が血圧調節にどの程度関与しているかについて検討した報告はこれまでになく、我々は、腸管上皮特異的 MR 欠損マウスを作成し、その表現型解析を通じて、血圧調節における腸管上皮 MR の意義を明らかにした<sup>46)</sup>。ミネラルコルチコイド作用を持つ DOCA (デオキシコルチコステロン) および高食塩の投与によりもたらされる血圧上昇が、腸管上皮 MR 欠損マウスでは約50%抑制され、血圧調節においては腎尿細管 MR に匹敵する寄与を有していると考えられた。腎尿細管と同様に、腸管上皮でも上皮性 Na チャネルの発現調節を介して作用することも確認された。さらに、本モデルマウスに低塩分負荷を行ったところ、著明な体重減少、血圧低下、またそれに伴う代償性のアルドステロン上昇を認め、腸管上皮 MR が陸生適応を目的とした体内塩分保持において、いかに重要な役割を担っているかを改めて認識

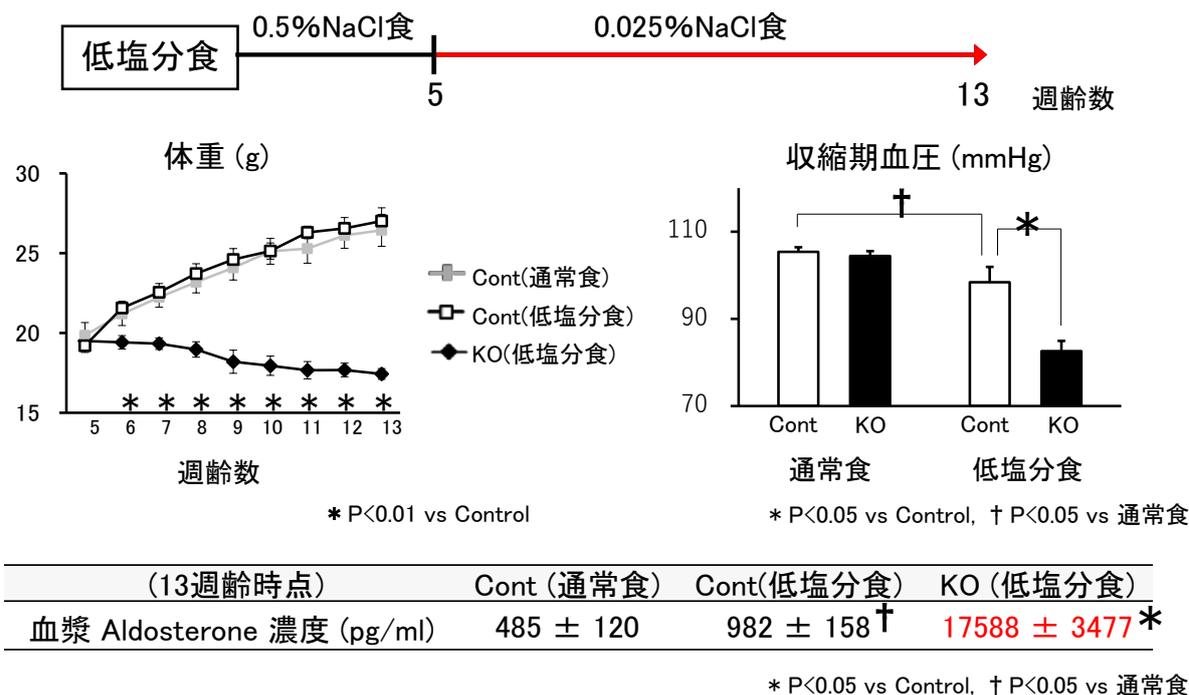


図5. 腸管上皮特異的 MR 欠損マウスの表現型解析

する結果であった (図5)。末期腎不全患者において腸管上皮 MR の機能は intact と思われ、むしろ代償性に活性化状態にあり、MR 感受性が亢進している可能性も十分に考えられる。腎不全患者において MR 拮抗薬によってもたらされるベネフィットは、この腸管上皮 MR 抑制の寄与が大きいのかもしれない。高 K 血症の副作用を考慮すると、腎不全患者に積極的に MR 拮抗薬を投与するのは難しいが、このような論理的根拠が背景にあることを念頭に、ぜひ適応を見直していくべきと考える。

#### まとめと今後の展望

アルドステロンをキーワードとして、私がこれまでに診療面、研究面でかかわってきたことを本稿にまとめた。この総説を通じて、高血圧発症における塩分とアルドステロンの関係性を正しく理解し、日常臨床における幅広い MR 拮抗薬のベネフィットを共有してもらいたい。高血圧診療の現場において、降圧薬の主流は Ca 拮抗薬と ARB であり、MR 拮抗薬はまだまだマイナーな位置づけにあるが、海外と比べても塩分摂取量の多いわが国では、MR 拮抗薬が役立つ場面は少なくないと思われる。本稿では、詳しくはふれなかったが、降圧薬として

広く用いられる Ca 拮抗薬は、さまざまな機序で MR 作用の抑制にも寄与することが知られている。L 型チャンネル抑制タイプの Ca 拮抗薬には、MR のリガンドポケットに入り込み MR のアンタゴニストとして作用するポテンシャルがあることが報告されており<sup>47)</sup>、エサキセレンやフィネレノンといった非ステロイド骨格を有する新規の MR 拮抗薬は、この構造解析からヒントを得て開発されたと言われている。また、T 型チャンネル抑制タイプの Ca 拮抗薬には、アルドステロン合成抑制のポテンシャルを有することが以前から報告されている<sup>48)</sup>。PA 病因論の項で述べた PA 関連遺伝子の中には CACNAID などの Ca チャンネルも同定されていることから<sup>49)</sup>、近い将来、アルドステロン合成と Ca チャンネルの関連性についてより詳細な分子背景が明かされ、新たな PA 治療薬の開発へとつながることが期待される。実臨床で体感される Ca 拮抗薬の有益性は、こういったプラスアルファの作用に支えられている可能性も高く、事実、PA の降圧コントロールに Ca 拮抗薬は非常に有用である。さいごの項で、腸管上皮 MR の機能について、基礎研究の成果を紹介したが、上皮性 Na チャンネルを介した体内塩分保持は、ほんの一部の機能に過ぎないかもし

れない。MRは空腸・回腸・結腸と、広く腸管全域に発現しているが、上皮性Naチャンネルの発現分布は、結腸に限局しており、小腸のMRには、別に与えられた機能があることが予測される。近年、腸管と高血圧の関連については、腸内細菌を介した血圧調節機構なども報告されるようになっており<sup>50)</sup>、今後も様々な視点から検討を加えていきたいと考えている。

## 結 語

副腎皮質から分泌されるホルモンであるアルドステロンに関して、その分泌異常や受容体機能に関連した病態を中心に、最近の臨床および基礎研究の知見を紹介した。

## 利益相反

本総説に関する利益相反なし。

## 文 献

- Rossier BC, Bochud M, Devuyst O.: The Hypertension Pandemic: An Evolutionary Perspective. *Physiology (Bethesda)*. **32**: 112-125, 2017.
- Fonken LK, Nelson RJ.: The effects of light at night on circadian clocks and metabolism. *Endocr Rev*. **35**: 648-670, 2014.
- Oliver WJ, Cohen EL, Neel JV.: Blood pressure, sodium intake, and sodium related hormones in the Yanomamo Indians, a "no-salt" culture. *Circulation*. **52**: 146-151, 1975.
- Shibata S, Mu S, Kawarazaki H, et al.: Rac1 GTPase in rodent kidneys is essential for salt-sensitive hypertension via a mineralocorticoid receptor-dependent pathway. *J Clin Invest*. **121**: 3233-3243, 2011.
- 日本高血圧学会: 高血圧治療ガイドライン 2019. ライフサイエンス出版, 東京, 2019.
- Catena C, Colussi G, Nadalini E, et al.: Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med*. **168**: 80-85, 2008.
- Ohno Y, Sone M, Inagaki N, et al.: Prevalence of Cardiovascular Disease and Its Risk Factors in Primary Aldosteronism: A Multicenter Study in Japan. *Hypertension*. **71**: 530-537, 2018.
- Benham JL, Eldoma M, Khokhar B, et al.: Proportion of Patients with Hypertension Resolution Following Adrenalectomy for Primary Aldosteronism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. **18**: 1205-1212, 2016.
- Morisaki M, Kurihara I, Itoh H, et al.: Predictors of Clinical Success After Surgery for Primary Aldosteronism in the Japanese Nationwide Cohort. *J Endocr Soc*. **3**: 2012-2022, 2019.
- Saiki A, Otsuki M, Mukai K, et al.: Basal Plasma Aldosterone Concentration Predicts Therapeutic Outcomes in Primary Aldosteronism. *J Endocr Soc*. **4**: bvaa011, 2020.
- Satani N, Ota H, Seiji K, et al.: Intra-adrenal Aldosterone Secretion: Segmental Adrenal Venous Sampling for Localization. *Radiology*. **278**: 265-274, 2016.
- Kitamoto T, Kitamoto KK, Omura M, et al.: Precise Mapping of Intra-Adrenal Aldosterone Activities Provides a Novel Surgical Strategy for Primary Aldosteronism. *Hypertension*. **76**: 976-984, 2020.
- Choi M, Scholl UI, Yue P, et al.: K<sup>+</sup> channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. *Science*. **331**: 768-772, 2011.
- Taguchi R, Yamada M, Nakajima Y, et al.: Expression and mutations of KCNJ5 mRNA in Japanese patients with aldosterone-producing adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. **97**: 1311-1319, 2012.
- Scholl UI, Stölting G, Schewe J, et al.: CLCN2 chloride channel mutations in familial hyperaldosteronism type II. *Nat Genet*. **50**: 349-354, 2018.
- Fernandes-Rosa FL, Daniil G, Orozco IJ, et al.: A gain-of-function mutation in the CLCN2 chloride channel gene causes primary aldosteronism. *Nat Genet*. **50**: 355-361, 2018.
- Nishimoto K, Nakagawa K, Li D, et al.: Adrenocortical zonation in humans under normal and pathological conditions. *J Clin Endocrinol Metab*. **95**: 2296-2305, 2010.
- Nishimoto K, Seki T, Hayashi Y, et al.: Human Adrenocortical Remodeling Leading to Aldosterone-Producing Cell Cluster Generation. *Int J Endocrinol*. **2016**: 7834356, 2016.
- Nishimoto K, Seki T, Kurihara I, et al.: Case Report: Nodule Development From Subcapsular Aldosterone-Producing Cell Clusters Causes Hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. **101**: 6-9, 2016.
- Ohno Y, Sone M, Inagaki N, et al.: Obesity as a Key Factor Underlying Idiopathic Hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. **103**: 4456-4464, 2018.
- Ehrhart-Bornstein M, Lamounier-Zepter V, Schraven A, et al.: Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **100**: 14211-14216, 2003.
- Saito K, Kurihara I, Itoh H, et al.: Subtype-specific trends in the clinical picture of primary aldosteronism over a 13-year period. *J Hypertens*. Epub ahead of print, 2021.
- Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al.: The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. **101**: 1889-1916, 2016.
- Rossi GP, Maiolino G, Flego A, et al.: Adrenalectomy Lowers Incident Atrial Fibrillation in Primary Aldosteronism Patients at Long Term. *Hypertension*. **71**: 585-591, 2018.

- 25) Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, et al.: Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **6**: 51-59, 2018.
- 26) Katabami T, Fukuda H, Tsukiyama H, et al.: Clinical and biochemical outcomes after adrenalectomy and medical treatment in patients with unilateral primary aldosteronism. *J Hypertens.* **37**: 1513-1520, 2019.
- 27) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al.: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* **341**: 709-717, 1999.
- 28) Pitt B, Remme W, Zannad F, et al.: Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* **348**: 1309-1321, 2003.
- 29) Rossing K, Schjoedt KJ, Smidt UM, et al.: Beneficial effects of adding spironolactone to recommended antihypertensive treatment in diabetic nephropathy: a randomized, double-masked, cross-over study. *Diabetes Care.* **28**: 2106-2112, 2005.
- 30) Epstein M, Williams GH, Weinberger M, et al.: Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol.* **1**: 940-951, 2006.
- 31) Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al.: Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* **383**: 2219-2229, 2020.
- 32) Shibata H, Itoh H.: Mineralocorticoid receptor-associated hypertension and its organ damage: clinical relevance for resistant hypertension. *Am J Hypertens.* **25**: 514-523, 2012.
- 33) Re RN: A mechanism for mineralocorticoid participation in renal disease and heart failure. *J Am Soc Hypertens.* **9**: 586-591, 2015.
- 34) Hayashi T, Shibata H, Kurihara I, et al.: High Glucose Stimulates Mineralocorticoid Receptor Transcriptional Activity Through the Protein Kinase C  $\beta$  Signaling. *Int Heart J.* **58**: 794-802, 2017.
- 35) Mitsuishi Y, Shibata H, Kurihara I, et al.: Epidermal growth factor receptor/extracellular signal-regulated kinase pathway enhances mineralocorticoid receptor transcriptional activity through protein stabilization. *Mol Cell Endocrinol.* **473**: 89-99, 2018.
- 36) Shibata S, Nagase M, Yoshida S, et al.: Modification of mineralocorticoid receptor function by Rac1 GTPase: implication in proteinuric kidney disease. *Nat Med.* **14**: 1370-1376, 2008.
- 37) Levy D, Ehret GB, Rice K, et al.: Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. *Nat Genet.* **41**: 677-687, 2009.
- 38) Kato N, Takeuchi F, Tabara Y, et al.: Meta-analysis of genome-wide association studies identifies common variants associated with blood pressure variation in east Asians. *Nat Genet.* **43**: 531-538, 2011.
- 39) Yokota K, Shibata H, Kurihara I, et al.: *Hypertens Res.* **44**: 407-416, 2021.
- 40) Williams JS, Chamarthi B, Goodarzi MO, et al.: Lysine-specific demethylase 1: an epigenetic regulator of salt-sensitive hypertension. *Am J Hypertens.* **25**: 812-817, 2012.
- 41) Treesaranu wattana T, Wong KYH, Brooks DL, et al.: Lysine-Specific Demethylase-1 Deficiency Increases Agonist Signaling Via the Mineralocorticoid Receptor. *Hypertension.* **75**: 1045-1053, 2020.
- 42) Murai-Takeda A, Shibata H, Kurihara I, et al.: NF- $\kappa$ B functions as a corepressor of agonist-bound mineralocorticoid receptor. *J Biol Chem.* **285**: 8084-8093, 2010.
- 43) Matsumoto Y, Mori Y, Kageyama S, et al.: Spironolactone reduces cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J Am Coll Cardiol.* **63**: 528-536, 2014.
- 44) Lin C, Zhang Q, Zhang H, et al.: Long-Term Effects of Low-Dose Spironolactone on Chronic Dialysis Patients: A Randomized Placebo-Controlled Study. *J Clin Hypertens (Greenwich).* **18**: 121-128, 2016.
- 45) Quach K, Ltvyn L, Baigent C, et al.: The Safety and Efficacy of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Patients Who Require Dialysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* **68**: 591-598, 2016.
- 46) Nakamura T, Kurihara I, Kobayashi S, et al.: Intestinal Mineralocorticoid Receptor Contributes to Epithelial Sodium Channel-Mediated Intestinal Sodium Absorption and Blood Pressure Regulation. *J Am Heart Assoc.* **7**: e008259, 2018.
- 47) Dietz JD, Du S, Boltzen CW, et al.: A number of marketed dihydropyridine calcium channel blockers have mineralocorticoid receptor antagonist activity. *Hypertension.* **51**: 742-748, 2008.
- 48) Isaka T, Ikeda K, Takada Y, et al.: Azelnidipine inhibits aldosterone synthesis and secretion in human adrenocortical cell line NCI-H295R. *Eur J Pharmacol.* **605**: 49-52, 2009.
- 49) Zennaro MC, Boulkroun S, Fernandes-Rosa F.: An update on novel mechanisms of primary aldosteronism. *J Endocrinol.* **224**: R63-77, 2015.
- 50) Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V et al.: Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension.* **65**: 1331-1340, 2015.

## Recent topics related to aldosterone

Isao KURIHARA

*J. Natl. Def. Med. Coll.* (2022) **47** (1) : 38 – 48

**Abstract:** The essential evolutionary role of aldosterone is sodium retention in the body, but now that humans are satiated with salt in their daily diet, aldosterone is considered superfluous in homeostasis, and its action might be responsible for a “hypertension pandemic” in modern society. Primary aldosteronism is one of the candidates involved in the “hypertension pandemic” and has been targeted in nationwide clinical studies, as well as medical technology development in recent years. The etiology of primary aldosteronism has also been examined in detail, especially in the field of gene analysis. Mineralocorticoid receptor antagonists, which are usually used for the medical treatment of primary aldosteronism, have also raised intriguing issues in recent decades, as mineralocorticoid receptor antagonists were proven to be paradoxically beneficial in the context of an “absence of aldosterone excess”. The underlying molecular mechanism of this aberrant receptor activity was partly elucidated through recent basic research studies. In addition, it was recently reported that intestinal mineralocorticoid receptor activity is involved in blood pressure regulation to a similar extent to renal mineralocorticoid receptor activity, which might yield a new focus on aldosterone in our daily clinical practice.

**Key words:** aldosterone / hypertension / primary aldosteronism /  
PA / adrenal vein sampling / AVS / mineralocorticoid receptor  
/ MR antagonist