

論文内容要旨

Effect of aldosterone-producing adenoma on endothelial function and Rho-associated kinase activity in patients with primary aldosteronism.

(原発性アルドステロン症患者におけるアルドステロン産生腺腫の血管内皮機能および ROCK 活性に与える影響について)

Hypertension, in press.

主指導教員：木原 康樹教授
(応用生命科学部門 循環器内科学)
副指導教員：吉栖 正生教授
(基礎生命科学部門 心臓血管生理医学)
副指導教員：石田 隆史講師
(応用生命科学部門 循環器内科学)

松本 武史

(医歯薬学総合研究科 展開医科学専攻)

原発性アルドステロン症は高血圧症のなかでも10%前後に認められ、アルドステロンは高血圧の増悪因子にとどまらずその直接作用による多面的な障害を呈する事も広く知られており、本態性高血圧症に比し心血管系イベントが多い事が報告されている。一方、血管内皮機能障害は、動脈硬化の第一段階であり、動脈硬化の発症・維持・進展に関与し、将来的に心血管合併症を惹起する事が知られている。また最近、我々は、高血圧における白血球Rho-associated kinase (ROCK) 活性の上昇、ミネラルコルチコイドレセプターブロッカーによるROCK活性抑制や血管内皮機能改善効果について報告しており、アルドステロン自体が血管内皮障害、ROCK活性化に関与している可能性が示唆された。高アルドステロン濃度状態である原発性アルドステロン症においては、血管内皮障害にROCK活性の上昇が絡まり、心血管合併症に寄与している事が考えられる。しかし原発性アルドステロン症におけるサブタイプと動脈硬化の関連についての報告はなく今回、我々は原発性アルドステロン症において、サブタイプ別での血管内皮機能、白血球ROCK活性について検討した。対象を、原発性アルドステロン症と診断された44例のうちアルドステロン産生腫瘍と診断された21例、特発性アルドステロン症と診断された23例と年齢、性、血圧を一致させた本態性高血圧患者40例の3群とした。血管内皮機能測定：自動FMD (flow-mediated vasodilation)測定器を用いて導管血管レベルでの内皮依存性血管拡張反応の指標として反応性充血(前腕動脈を200mmHgで5分間駆血)に対する前腕動脈径変化を、内皮非依存性血管拡張反応の指標としてニトログリセリン舌下(0.075mg)による前腕動脈径変化を測定した。白血球ROCK活性はWestern blot法を用いて、ミオシン結合サブユニットのリン酸化と総ミオシン結合サブユニットの比によって算出した。FMDは、腺腫群(3.2±2.0%)において、特発性群(4.6±2.3%, P=0.03)や本態性高血圧群(4.4±2.2%, P=0.03)に比し有意に低値であった。ニトログリセリンによる非血管内皮依存性血管拡張反応は3群で同等であった。ROCK活性は、腺腫群(1.29±0.57)において特発性群(1.00±0.46, P=0.04)や本態性高血圧群(0.81±0.36, P<0.01)に比し有意に高値であった。FMDは血漿アルドステロン濃度(r=-0.35, P<0.01)、アルドステロンレニン活性比(r=-0.34, P<0.01)に有意な負の相関が認められた。ROCK活性においては血漿アルドステロン濃度(r=0.33, P<0.01)、アルドステロンレニン活性比(r=0.46, P<0.01)に有意な正の相関が認められた。12例の腺腫群における副腎提出術12週において再評価を行ったところ収縮期血圧(140.8±17.4 vs. 127.6±8.1, P<0.05)、血漿アルドステロン濃度(32.8±22.8 vs. 14.7±10.9 ng/dl, P<0.05)、アルドステロンレニン活性比(122.0±79.5 vs. 22.7±25.4, P<0.01)の有意な改善が認められ、FMD(3.6±2.0 vs. 5.0±2.5%, P<0.005)においても有意な改善がみられ、ROCK活性(1.42±0.62 vs. 1.09±0.41%, P=0.02)においても有意な減少が認められた。腺腫群では、特発性群に比し血管内皮機能が障害され、ROCK活性が上昇しており、将来的な心血管イベント発症リスクが高い可能性が考えられた。