

(様式4)

学位論文の内容の要旨

(吉岡 誠之) 印

(学位論文のタイトル)

Age-dependent Progression of Renal Dysfunction after
Adrenalectomy for Aldosterone-producing Adenomas in Japan

(日本におけるアルドステロン産生腺腫の副腎切除術後の年齢依存的に進行する腎機能障害)

(学位論文の要旨)

1) 研究の背景と目的

原発性アルドステロン症は(PA)、近年では高血圧症の10%に認められるとも報告され、若年者から高齢者まで広い年代で診断される。PAは本態性高血圧と比較し、重症高血圧かつ、心脳血管や腎機能への影響が強い。またPAでは、術後に腎機能が悪化することが知られており、高アルドステロン血症による糸球体過濾過が術後解除されることが原因と考えられている。しかし、本邦におけるPAの術後の腎機能に関する報告は少なく、腎機能悪化のリスク因子は十分検討されていない。本研究ではPA症例の術前後の腎機能変化を検討し、さらに術後腎機能悪化に関与するリスク因子を、KCNJ5をはじめとしたアルドステロン産生腺腫(APA)原因遺伝子検索含め検討した。

2) 研究方法

対象は、当院で手術したアルドステロン産生腺腫(APA)症例50例(平均年齢 51.3 ± 3.6 歳)、コントロールは人間ドック受診者で血圧正常の27572例(平均年齢 57.6 ± 0.38 歳)とした。縦断研究はAPA症例で平均追跡期間14ヶ月。縦断研究では、APA原因遺伝子として報告されているKCNJ5遺伝子、ATP1A1遺伝子、ATP2B3遺伝子、CACNA1D遺伝子、PRKACA遺伝子の変異の有無も含め、腎機能悪化に影響を与える因子を検討した。

3) 結果

APAの術前患者では、慢性腎臓病CKD(eGFR 60単位未満)に該当する症例は50歳未満で6%、50歳以上で40%であり、コントロール40歳代男性4.2%、女性2.5%、50歳代男性8.8%、女性5.3%と比較し、特に50歳以上のAPA患者のCKD有病率は、コントロールと比較し有意に高率であった。APA術前後の臨床データ単変量解析では、術後腎機能悪化に最も影響を与えた因子は年齢であり、さらに術前CKD有病率40%から、術後では67%と有意に有病率が増加した。またCKDステージが術後に進行した割合は、50歳未満では19%であったのに対して、50歳以上では67%と約2/3の症例で術後腎機能が悪化した。50歳以上でのAPA n 術後腎機能悪化に影響を与える因子としては、BMI低値、血中アルドステロン高値、血中カリウム低値、血中クロール低値、心血管イベント合併の関与が示唆された。加えて腫瘍のKCNJ5な

どの遺伝子変異の確認を行なった結果、APA患者50人中39人で*KCNJ5*遺伝子変異陽性（G151R A / Gで17人、G151RG / Cで11人、L168Rで11人）が確認され、その関連性も示唆された。

4) 考察

本研究は、原発性アルドステロン症の進行する腎機能障害を年代別に検討した初めての報告であり、APA術前患者において年齢が唯一の危険因子であることを示した。

アルドステロンは腎臓でのナトリウム再吸収を促進して体液増加に働き、その結果、原発性アルドステロン症で糸球体過剰濾過が観察される。こうした継続的な糸球体過剰濾過は腎臓への負担となり、腎機能障害の進行を引き起こすと考えられる。また腎機能は年齢とともに低下するが、これまでの日本人一般住民での調査では高齢者の腎機能悪化速度は若年者と違いはなかった。さらに高齢者がCKDの状態であっても、腎機能悪化速度は速まらず、臓器障害リスクを考慮しても、全死亡や心血管イベントの相対リスクの上昇はなかった。

一方本研究では、原発性アルドステロン症症例は、年齢とともにeGFRは低下し、術前CKD 3a以上の割合は、50歳以上で40%と有意に高率であった。術後も術前CKD3a以上の割合は、糸球体過剰濾過が解除された術後でも50歳以上では65%と、中高年群でのCKD合併率は術前後とも極めて高率であった。また手術後のCKDステージの悪化率も50歳未満で19%であったのに対して、50歳以上では67%と極めて高率に増加した。

以上、50歳以上のPAでは術後の腎障害の顕性化が顕著であった理由として、特に50歳以上のCKD進行群では有意に心脳血管障害の既往率も高く、長期間のアルドステロン暴露により、多臓器の障害が非可逆的なレベルに進行している状態が示唆され、CKD悪化に寄与する因子となり得た。また中高年のPAでは、術前腎機能が糸球体過剰濾過により腎障害がマスクされている。実際に術後CKDステージが1から2へ悪化することから、50歳以上のPAで既にeGFRが低下している症例では、造影剤や腎機能を考慮すべき薬剤の使用は慎重にすべきである。さらに高齢者では筋肉量の低下などの影響から、多くの症例ではクレアチニン法によるeGFRが実際より高い場合がある。血中アルドステロン値が著増しているような重症のアルドステロン症では、BMIは低下傾向となる報告もある。本研究でも中高年のPAで腎障害が進行した群ではBMIが低下傾向であり、これらの群ではさらに腎機能が悪化している可能性もある。

さらに50歳以上のPA患者では、*KCNJ5*変異を有する症例は有意に重度の高アルドステロン血症を認め、術後のCKD進行および非進行に対する*KCNJ5*変異遺伝子陽性の割合は、それぞれ75%および37%であった。よってPA患者において*KCNJ5*変異陽性は、CKD悪化との関連性が示唆された。

5) 結論

日本人APAでは特に50歳以上では術後の腎機能進行を高率に認めた。

日本人APA患者における副腎摘除後の腎機能障害の進行の最も重要な因子は年齢であったが、その他BMI低値、血中アルドステロン高値、血中カリウム低値、血中クロール低値、心血管イベント合併と*KCNJ5*遺伝子変異陽性などの関連が示唆された。