

(様式6-A) A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

吉岡 誠之 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 **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)**

Journal of the Endocrine Society, Vol. 3, 577-589, 2019 年に発表

著者名

Masayuki Yoshioka, Yasuyo Nakajima, Tomoko Miyamoto, Takamichi Igarashi,  
Koji Sakamaki, Masako Akuzawa, Emi Ishida, Kazuhiko Horiguchi, Eijiro Yamada,  
Tsumumichi Saito, Atsushi Ozawa, Younosuke Shimomura, Isao Kobayashi, Yoshitaka  
Andou,  
Ken Shirabe, Masanobu Yamada

論文の要旨及び判定理由

(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、副腎摘出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)の原因遺伝子検索含め検討した。

#### 2) 研究方法

対象は、横断研究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 $51.3 \pm 3.6$ 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 $57.6 \pm 0.38$ 歳)とし、縦断研究はAPA症例XX例(平均追跡期間14ヶ月)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有病率は50歳未満では術前後で有意な変化を認めなかったが、50歳以上ではCKD有病率は術前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。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、手術決定時期、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と考えられた。

#### 5) 結論

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臨床的特徴の関連が示唆された。

以上、本研究から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において、その詳細について判明した。この腎機能障害進行の最も重要な予測因子は年齢であり、高齢アルドステロン産生腺腫患者の臨床的特徴についても明らかとなったことが認められ、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

（令和3年02月01日）

#### 審査委員

主査	群馬大学教授（医学系研究科） 泌尿器科学分野担任	鈴木 和浩	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 腎臓リウマチ内科学分野担任	廣村 桂樹	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 生体構造学分野担任	松崎 利行	印

(様式 6, 2 頁目)

最終試験の結果の要旨

原発性アルドステロン症におけるKCNJ5 遺伝子の役割と年齢を考慮した副腎切除術の実施の時期の決定について試問し満足すべき解答を得た。

(令和 3 年02月01日)

試験委員

群馬大学教授 (医学系研究科) 内分泌代謝内科学分野担任	山田 正信	印
群馬大学教授 (医学系研究科) 泌尿器科学分野担任	鈴木 和浩	印

試験科目

主専攻分野	内分泌代謝内科学	A,
副専攻分野	泌尿器科学	A,