

原発性アルドステロン症術後の高血圧予後に関する検討

古田 希, 坂東 重浩, 山本 順啓
 成岡 健人, 山田 裕紀, 林 典宏
 木村 高弘, 浅野 晃司, 穎川 晋
 東京慈恵会医科大学泌尿器科

THE PREVALENCE OF HYPERTENSION AFTER ADRENALECTOMY IN PATIENTS WITH PRIMARY ALDOSTERONISM

Nozomu FURUTA, Shigehiro BANDO, Toshihiro YAMAMOTO,
 Takehito NARUOKA, Hiroki YAMADA, Norihiro HAYASHI,
 Takahiro KIMURA, Koji ASANO and Shin EGAWA

The Department of Urology, the Jikei University School of Medicine

The cure rate of hypertension after surgery for primary aldosteronism (PA) was assessed in a single institution. In the present study, we studied the risk factors on the cure rate of hypertension after surgery in patients with PA. Thirty-five patients who underwent surgery for PA between January 2004 and December 2009, with a follow-up time of 1 year or longer were studied. The mean age at surgery was 50.7 years old. The male to female ratio was 24 : 11. Factors confounding the cure rate of hypertension after surgery were analyzed using the univariate and the multivariate analysis. Nineteen (54%) of the 35 patients were completely cured after surgery. In most cases, a complete cure was seen within 1 month after surgery. At 1 year after surgery, the dose of medication for hypertension could be decreased in 11 (13%) of the 16 non-cured patients. Although hypertension in patients with PA may be curable by surgery, the cure rate of hypertension after surgery has been reported to be from 16 to 67%. In the present study, age, gender, preoperative serum creatinine, the period of hypertension, the number of medications for hypertension, and family history for hypertension were significant in the univariate analysis for the cure rate of hypertension (persistent hypertension) after surgery. Multivariate analysis showed that the age of 55 years old or older was a significant predictor for non-curable hypertension after surgery. Our result suggests that earlier surgery may contribute to a better outcome on the cure rate of postoperative hypertension in patients with PA. (Hinyokika Kyo 59 : 225-229, 2013)

Key words : Primary aldosteronism, Hypertension, Adrenalectomy

緒 言

原発性アルドステロン症 (primary aldosteronism : 以下, PA) は二次性高血圧症を来す代表的な疾患である。近年, 血漿アルドステロン濃度 (以下, PAC) と血漿レニン活性 (以下, PRA) の比 (アルドステロン/レニン比 : 以下, ARR) がスクリーニング検査として導入されたこと¹⁾, 画像検査法の進歩による副腎偶発腫瘍が増加したことで増加傾向にある。本症は, 副腎摘除術による根治も可能であるが, 術後の血圧 140/90 mmHg 未満となる高血圧治癒率は報告者により異なる。今回, PA における高血圧予後と予後に影響する因子について検討した。

対象および方法

対象は2004年1月から2009年12月までに PA の診断で副腎摘除術が施行され, 術後1年間以上の経過観察が可能であった35例とした。

一側の PA であることの証明は, 副腎静脈サンプリング28例, 副腎シンチグラフィ7例で行った。術後の病理は全例が副腎腺腫 (多発腺腫3例) であった。また, 観察期間は1~7年, 平均1.6年であった。

平均年齢50.7歳, 男女比は24 : 11。術前後の血圧を比較し, その治癒率, 血圧正常化までの期間を検討した。また降圧が得られなかった症例の背景因子として術前後の血清クレアチニン濃度, 血清カリウム濃度, PAC, PRA, 罹病期間, 高血圧家族歴, 術前使用降圧剤の内容を検討した。

統計学的検討は, t 検定および χ^2 検定を用い $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。また, 降圧が得られなかった症例の背景因子については多変量解析を用いて評価した。

結 果

全症例における副腎摘除術前後の血圧, PAC, PRA を Table 1 に示した。収縮期血圧, 拡張期血圧ともに

Table 1. Patient's characteristics

	術前	術後	
年齢 (歳)	27-80 (50.7 ± 10.9)		
男女比	24 : 11		
腫瘍の局在	左側22例, 右側13例		
腫瘍径 (cm)	0.8-2.5 (1.6 ± 0.5)		
病理	副腎腺腫 (3例が多発腺腫)		
収縮期血圧 (mmHg)	155 ± 16	135 ± 16	p < 0.001
拡張期血圧 (mmHg)	96 ± 11	86 ± 9	p < 0.001
PAC (pg/ml)	305.4 ± 167.6	71.5 ± 29.5	p < 0.001
PRA (ng/ml/min)	0.25 ± 0.34	1.68 ± 2.0	p < 0.001

平均値 ± 標準偏差, PAC : 血漿アルドステロン濃度, PRA : 血漿レニン活性.

手術前後で有意な低下を認めた. また, PAC は手術前後で有意に低下し, PRA は有意に上昇した.

術後の高血圧予後と降圧までの期間を Fig. 1 に示した. 手術による治癒症例は19例 (54%) であったが, 治癒に至らなくても手術後1年以降の降圧剤が術前より減量された症例が11例 (32%) みられた (Fig. 1A).

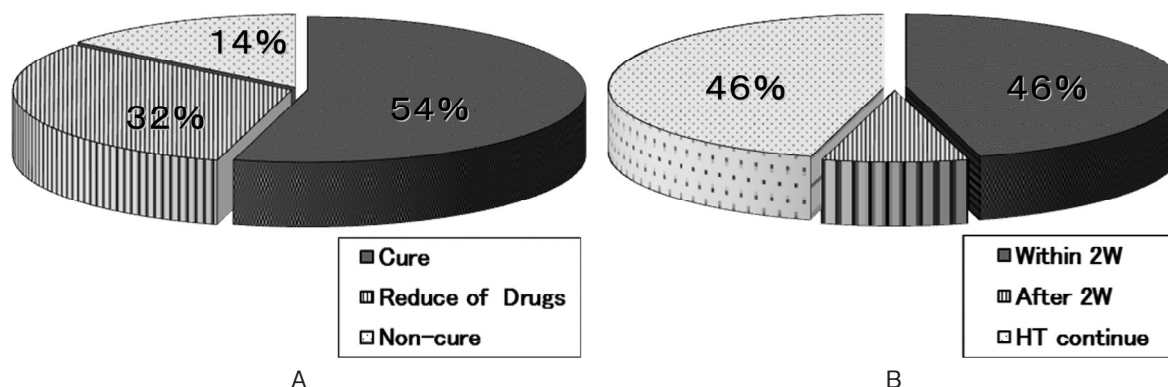


Fig. 1. Prognosis of hypertension after adrenalectomy. A : Prognosis of hypertension. B : Duration of cure after operation.

Table 2. Comparison of cured and non-cured cases by surgery

	高血圧治癒例 (19例)	高血圧非治癒例 (16例)	
年齢 (歳)	45.7 ± 1.2 (55歳以下16例, 84.2%)	56.5 ± 7.3 (55歳以下4例, 25%)	p < 0.01
男女比	9 : 10	15 : 1	p < 0.01
術前血圧 (mmHg)	156 ± 17/96 ± 9	55 ± 16/95 ± 12	NS
術前血清 Cr 濃度 (mg/dl)	0.8 ± 0.2	1.5 ± 1.3	p < 0.05
術前血清 K 濃度 (mmol/l)	2.9 ± 0.6	3.1 ± 0.9	NS
術前 PAC (pg/ml)	334.2 ± 193.3	271.2 ± 128.8	NS
術後 PAC (pg/ml)	67.2 ± 32.9	77.4 ± 24.1	NS
術前 PRA (ng/ml/min)	0.24 ± 0.34	0.26 ± 0.35	NS
術後 PRA (ng/ml/min)	1.1 ± 0.9	2.5 ± 2.8	NS
罹病期間 (年)	6.1 ± 4.8	9.6 ± 5.5	p < 0.05
術前降圧薬3剤以上	6/19 (32%)	13/16 (81%)	p < 0.001
高血圧家族歴	3/19 (16%)	8/16 (50%)	p < 0.05

平均値 ± 標準偏差, Cr : クレアチニン, K : カリウム, PAC : 血漿アルドステロン濃度, PRA : 血漿レニン活性.

残りの5例は術1年以降の高血圧が増悪した. 降圧が得られた症例の多くが術直後から2週間以内に血圧が安定した (Fig. 1B).

手術による治癒症例および非治癒症例における術前後の血圧, 腎機能, 内分泌機能, 背景因子の比較を Table 2 に示した. 術後降圧剤を服用せずに血圧 140/90 mmHg 未満を維持している治癒群は19例 (54%) で, 非治癒群は16例 (46%) であった. この両群の比較において, 高血圧非治癒症例では, 年齢が有意に高く, 男女比で男性が多かった. 腎機能においては, 非治癒群で術前血清クレアチニン濃度が 1.46 mg/dl と, 治癒群の 0.82 mg/dl に比し有意に高値であった. 高血圧罹病期間は, 治癒群6.1年に対し9.6年と非治癒群で有意に長く, 術前に降圧剤を3剤以上服用している症例が多かった. また, 高血圧家族歴を有する症例も治癒群16%に対し50%と多かった. 一方, 術前血圧, 血清カリウム濃度, 術前後の PAC と PRA については, 両群間で有意差はなかった.

単変量解析で有意な因子であった性別, 年齢, 術前クレアチニン濃度, 罹病期間, 降圧剤数, 家族歴を用いた多変量解析では, 年齢 (55歳未満) が高血圧治癒

Table 3. Multivariate cox regression analysis for medication-free on postoperative persistent hypertension

	HR (95% CI)	P value
女性	20.9 (0.6-695.9)	NS
年齢<55歳	16.4 (1.2-219.8)	0.035
術前 Cr 濃度	0.3 (0.0-19.7)	NS
罹病期間	1.2 (0.9-1.6)	NS
術前降圧薬 3 剤以上	0.2 (0.0-2.2)	NS
高血圧家族歴	0.1 (0.0-1.5)	NS

に関する有意な因子であった (Table 3).

手術 1 年後の降圧剤使用症例 15 例の薬剤使用状況を Fig. 2 に示した. 術前に数種類の降圧剤を使用していた症例の多くが, 術後は 1~2 種類に減量された. これら 15 症例中 8 例が高血圧家族歴を有していた.

考 察

原発性アルドステロン症 (以下, PA) は代表的な二次性高血圧症である. これまで高血圧症に占める PA の頻度は 1% 前後と考えられていたが, 近年では約 3~10% と報告されている²⁻⁴⁾. この原因として, PAC と PRA の比 (PAC/PRA 比: 以下, ARR) がスクリーニング検査として導入されたこと¹⁾, 画像検査法の進歩による副腎偶発腫瘍が増加したことが重要である. また, 低カリウム血症を伴わない PA が多数存在するとの報告⁵⁾から, 血清カリウム値に拘ることなくスクリーニング検査が施行されるようになったのも一因である.

アルドステロンは, 腎遠位尿管のミネラルコルチコイド受容体 (以下, MR) を介した Na と水の再吸収により高血圧, 低カリウム血症を引き起こす. 一方, これまで上皮細胞のみに存在していると考えられ

た MR は心血管にも存在し, アルドステロンの昇圧作用を介さない心血管系への直接障害作用があることも報告されている⁶⁾. 一側性のアルドステロン産生副腎腺腫 (以下, APA) による PA では, 副腎摘除術により PAC と血清カリウム濃度は数日から 1 週間で正常化するのに対し, 血圧の正常化が遅れるのは心血管系臓器に対する構造変化からの回復に時間がかかるためと考えられる. 血圧正常化までの期間について, 飯原ら⁷⁾は, 245 例中の治癒例 147 例 (治癒率 60%) において退院前 67 例, 6 カ月以内 52 例, 1 年以内 15 例, 1 年以上 13 例と報告している. また, 田中ら⁸⁾は, 38 例中の治癒例 28 例 (治癒率 74%) において, 2 週間以内 18 例, 1 カ月以内 8 例, 6 カ月以内 2 例, 以降なしと報告している. 自験例では, 35 例中の治癒例 19 例 (治癒率 54%) において, 2 週間以内 16 例, 6 カ月以内 2 例, 1 年以内 1 例, 以降なしで後者の報告に近かった. この理由として, 術前の罹病期間やホルモン活性の強さに伴う心血管系への直接障害作用が影響しているものと考えられた. 田辺ら⁹⁾は, 171 例の PA を対象に心血管系合併症を検討し, 心肥大 53%, 腎機能障害 12%, 脳血管障害 10% の頻度でみられたことを報告している. 自験例では, 心肥大 14%, 腎機能障害 11%, 脳血管障害 6% と頻度が少なく, 比較的軽症な症例が多かったものと考えられた.

本症の手術治療後高血圧が持続する症例は 16~67% と報告により差がある¹⁰⁻¹⁶⁾. 術後の持続性高血圧の危険因子としては, 年齢, 性別, 術前の血清クレアチニン濃度, 高血圧の罹病期間, 術前降圧剤の数, 高血圧家族歴などが報告されている (Table 4). Obara ら¹⁰⁾は 63 例の PA で, 高血圧の残存の危険因子として男性, 50 歳以上をあげている. 自験例でも治癒群とは非治癒群の比較で, 性別, 年齢に有意差を認めた. 対象群の男女比で 23:11 と男性が多いことについ

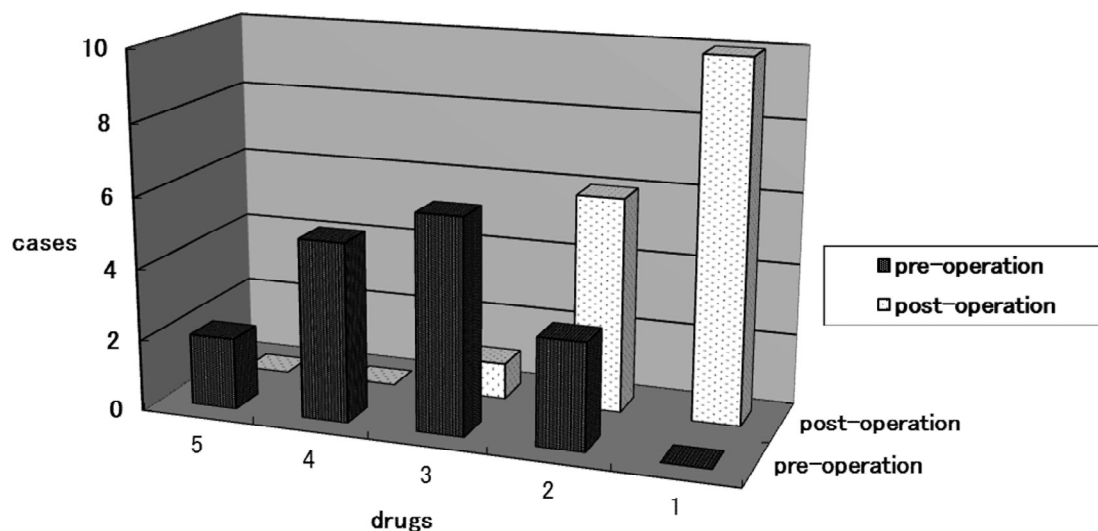


Fig. 2. Comparison of pre- and post-operative medication for hypertension.

Table 4. Frequency and risk factors of postoperative persistent hypertension in patients with primary aldosteronism

報告者	持続性高血圧の頻度 (%)	危険因子
Obara, et al.	38	年齢, 性別, 病理所見
Proye, et al.	44	年齢, 家族歴, 高血圧罹病期間
Sawka, et al.	67	高血圧家族歴, 術前降圧剤 3 剤以上
Sywak, et al.	16	解析なし
Fukudome, et al.	57	術前クレアチニン値
Lumachi, et al.	28	年齢, 高血圧罹病期間
Meyer, et al.	67	解析なし

では, 1997年まで遡って検討しても男女比42:20例と差がなかったことから, 地域や病院の特性によるものと考えた。また, 年齢ではとくに治癒例では55歳以下が19例中16例(84.2%)で, 非治癒例16例中4例(25%)に比し有意に若年であった(Table 2)。多変量解析の結果でも, 年齢55歳未満が高血圧治癒に関する, 有意な背景因子であった(Table 3)。

Proye ら¹¹⁾や Lumachi ら¹⁵⁾は, 高血圧罹病期間を危険因子としてあげており, 自験例も同様の結果であった。本症の高血圧罹病期間が長いと, アルドステロンによる心血管系への直接障害作用も増強することになり, 術前腎機能の低下や高血圧予後の悪化がおこるものと推察された。Swake ら¹²⁾は高血圧家族歴と術前の降圧剤数をあげており, 術前の罹病が長い場合と同様に心血管系への直接障害作用の影響あるものと考えられた。一方, 術前のPACとPRAについては, 高血圧残存との関連を認めないとの見解が多く, 自験例でも同様の結果であった。

これらの危険因子を持たないPAは比較的軽症と考えることもできるが, 田辺ら⁹⁾が若年および高血圧罹病期間の短い症例でも本態性高血圧に比し合併症の出現率が高いことを報告, また高齢であることが最も危険な因子であるとの自験例の結果からも, 本症の早期発見と早期治療は重要である。

APA摘出後に高血圧が持続する症例や特発性アルドステロン症(以下, IHA)の予後についての詳細な検討は少ない。PAの治療で, 副腎摘出術と薬物療法を比較した長期予後の研究にSechi ら¹⁷⁾の報告がある。PAの9年間の予後につき, 手術群とスピロノラクトン治療群を, 微量アルブミン尿をエンドポイントに比較した研究であるが, 両群に差はなかったとしている。スピロノラクトンは非選択性MR拮抗薬であり, MR以外の, 他ステロイド受容体にも作用するため, 抗アンドロゲン作用, プロゲステロン作用などによる女性化乳房, 勃起不全, 月経不順などが問題となる。一方, エプレレノンにはMR選択性がきわめて高

く, このような副作用がほとんどなく, 今後のPAに対する内科治療の中心となる可能性があり, 術後の高血圧持続症例やIHAでのエビデンスの蓄積が必要である。

結 語

原発性アルドステロン症による高血圧は手術により治癒可能な疾患であるが, その手術治癒率は54%であった。術後の持続性高血圧の危険因子としては, 年齢, 性別, 術前の血清クレアチニン濃度, 高血圧の罹病期間, 術前降圧剤の数, 高血圧家族歴などがあるが, とくに年齢55歳以上は最も注意すべき高血圧持続の危険因子である。手術治療により高血圧治癒に至らなくても, 降圧剤が術前より減量された症例が31%あり, 早期の診断による手術が高血圧予後を改善に有用と考えられた。

文 献

- Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y, et al.: A screening test to aldosterone-producing adenoma by measuring plasma rennin activity. results in hypertensive patients. *Arch Intern Med* **141**: 1589-1593, 1981
- Williams JS, Williams GH, Raji A, et al.: Prevalence of primary hyperaldosteronism in mild to moderate hypertension without hypokalaemia. *J Hum Hypertension* **20**: 129-136, 2006
- Nishikawa T and Omura M: Clinical characteristics of primary aldosteronism: its prevalence and comparative studies on various causes of primary aldosteronism in Yokohama Rosai Hospital. *Biomed Pharmacother* **54**: 83s-85s, 2000
- Stowasser M and Gordon RD: Primary aldosteronism-careful investigation is essential and rewarding. *Mol Cell Endocrinol* **217**: 33-39, 2004
- Gordon RD: Primary aldosteronism. *J Endocrinol Invest* **18**: 495, 1995
- Rocha R and Funder JW: The pathophysiology of aldosterone in the cardiovascular system. *Ann NY Acad Sci* **970**: 89-100, 2002
- 飯原雅季, 鈴木留美, 川真田明子, ほか: 原発性アルドステロン症手術症例の臨床所見と治療成績. *内分泌外科* **22**: 159-164, 2005
- 田中克幸, 野口純男, 武田光正, ほか: 原発性アルドステロン症40例の臨床統計的観察—とくに高血圧の長期予後について—. *日泌尿会誌* **86**: 1000-1007, 1995
- 田辺昌代, 成瀬光栄, 立木美香, ほか: 原発性アルドステロン症の心血管系合併症: 東京女子医科大学における171例の解析と臨床的示唆. *日内分泌会誌* **81**: 20-23, 2005
- Obara T, Ito Y, Okamoto T, et al.: Risk factors associated with postoperative persistent hypertension

- in patients with primary aldosteronism. *Surgery* **112** : 987-993, 1992
- 10) Proye CA, Mulliez EA, Carnaille BM, et al. : Essential hypertension : first reason for persistent hypertension after unilateral adrenalectomy for primary aldosteronism ? *Surgery* **124** : 1128-1133, 1998
 - 11) Sawka AM, Young WF Jr, Thompson GB, et al. : Primary aldosteronism : factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med* **135** : 258-261, 2001
 - 12) Sywak M and Pasieka JL : Long-term follow-up and cost benefit of adrenalectomy in patients with primary hyperaldosteronism. *Br J Surg* **89** : 1587-1593, 2002
 - 13) Fukudome Y, Fujii K, Arima H, et al. : Discriminating factors for recurrent hypertension in primary aldosteronism after adrenalectomy. *Hypertens Res* **25** : 11-18, 2002
 - 14) Lumachi F, Ermani M, Basso SM, et al. : Long term results of adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adenomas : multivariate analysis of factors affecting unresolved hypertension and review of the literature. *Am Surg* **71** : 864-869, 2005
 - 15) Meyer A, Brabant G and Behrend M : Long-term follow-up after adrenalectomy for primary aldosteronism. *World J Surg* **29** : 155-159, 2005
 - 16) Sechi LA, Novello M, Lapenna R, et al. : Long-term renal outcomes in patients with primary aldosteronism. *JAMA* **295** : 2638-2645, 2006
- (Received on August 27, 2012)
(Accepted on November 6, 2012)