

京都大学	博士 (医学)	氏名	川島 彰透
論文題目	Renal impairment is closely associated with plasma aldosterone concentration in patients with primary aldosteronism (原発性アルドステロン症患者における腎障害は、血漿アルドステロン濃度と密接に関連している)		
(論文内容の要旨) 原発性アルドステロン症 (PA)はアルドステロンの自律過剰分泌を特徴とする疾患で、二次性高血圧症の原因疾患の一つである。過剰なアルドステロンが腎臓に与える影響について、ラットに対して高塩分食下でアルドステロンを投与すると腎内血管および糸球体硬化と蛋白尿を呈するが、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (MRA)はこれらの効果を打ち消すことが報告されている。臨床においては、PA 患者はアルブミン尿排泄が本態性高血圧症 (EHT)患者より多いと報告されているが、糸球体濾過量 (GFR)については一致した報告が得られていない。 GFR 低値および蛋白尿は心血管疾患の独立した因子であることが知られているが、PA 患者における GFR 低値、蛋白尿の有病率や EHT 患者との比較を行った大規模な臨床研究はなかった。そこで、本邦 29 施設共同で構築した PA 患者データベース (JPAS)と用いて、PA 患者の腎障害有病率とその発症に関わる因子の解析、および EHT 患者との腎障害有病率の比較を行った。 この研究は PA 患者 2366 例の診断時臨床データを後ろ向きに解析した研究である。年齢の中央値 53 歳、血圧の中央値 140/86mmHg の集団において、推算 GFR (eGFR)の中央値は 78.8mL/min/1.73m ² であった。蛋白尿は 10.3%、GFR 低値 (eGFR <60mL/min/1.73m ²)は 11.6%に認められた。 まず PA 患者を、GFR 低値群と GFR 正常群、および蛋白尿を有する群と蛋白尿を有さない群の 2 群にそれぞれ分け、これら腎障害のオッズを上昇させる因子について多変量解析を行った。その結果、年齢、性別、高血圧罹病期間、糖尿病といった既存のリスク因子で調整しても、血漿アルドステロン濃度 (PAC)は GFR 低値および蛋白尿のオッズ比を有意に増加させた。 また、蛋白尿の重症度に応じて群分けして各群での PAC を比較したところ、蛋白尿の重症度が増すにつれ PAC は有意に増加する傾向がみられた。 次に、年齢、性別、収縮期血圧、高血圧罹病期間をマッチさせた病院通院中の EHT 患者 128 例と比較したところ、GFR 低値は PA 群 17.2% vs EHT 群 15.0%, $p=0.628$ と有意差はみられず、eGFR も PA 群 76.1mL/min/1.73m ² vs 75.0mL/min/1.73m ² , $p=0.970$ と有意差は見られなかった。一方、蛋白尿は PA 群 16.8% vs EHT 群 4.4%, $p=0.002$ と PA 群で有意に多く認めた。 PA の初期段階では、ナトリウム再吸収の増加や細胞外液量の増加によって腎灌流圧の増加がおきる。それによって糸球体内圧が上昇し過剰濾過が生じ、eGFR はむしろ上昇する。一方、糸球体内圧高値の持続やアルドステロンによる直接作用により糸球体の組織的な障害が進み、長期的には eGFR は低下してくる。今回の検討において、PA 患者と EHT 患者で eGFR に有意差がみられなかったのは、実際は PA 患者において eGFR が低いものの、過剰濾過によって eGFR が見かけ上高値となったためと考えられる。そのため、PA 患者においては蛋白尿は有用な腎障害の指標になると考えられる。 同じ JPAS のデータベースを用いた研究では PAC と心血管イベント有病率には線形的な相関がみられなかった一方、今回の研究では、eGFR 低下、蛋白尿の有無と PAC に有意な線形相関がみられた。このことから、アルドステロンは腎臓に対して心血管よりも直接的に影響を与える可能性が示唆された。			

(論文審査の結果の要旨)

原発性アルドステロン症 (PA)患者では心血管合併症の有病率が本態性高血圧症 (EHT)患者と比較して多いことが報告されているが、腎合併症についての大規模な報告は少ない。本研究では日本における PA 患者のデータベース (JPAS)を用い、PA 患者における腎合併症の有病率と EHT 患者との比較、およびその発症に関わる因子を検討した。

PA 患者 2366 例において蛋白尿は 10.3%、GFR 低下 (eGFR <60mL/min/1.73m²)は 11.6%に認めた。年齢、性別、収縮期血圧、高血圧罹病期間をマッチさせた EHT 患者 128 例との比較では、GFR 低下は PA 群 17.2% vs EHT 群 15.0%, $p=0.628$ と有意差はみられなかったが、蛋白尿は PA 群 16.8% vs EHT 群 4.4%, $p=0.002$ と PA 群で有意に多かった。

次に PA 患者を GFR 低下群と GFR 正常群、および蛋白尿を有する群と有さない群の 2 群にそれぞれ分け、これら腎障害のオッズを上昇させる因子について多変量解析を行った結果、年齢、性別、高血圧罹病期間、糖尿病などの既存のリスク因子で調整しても、血漿アルドステロン濃度 (PAC)は GFR 低値および蛋白尿のオッズ比を有意に増加させ、線形相関が認められた。このことから、PA 患者において PAC 高値は腎障害に直接的に寄与している可能性が示唆された。

以上の研究は PA 患者の腎障害の病態解明に貢献し内分泌学の発展に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 4 年 3 月 7 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降