

原発性アルドステロン症術後における 降圧薬中止の予測因子についての検討

野本 博司, 高橋 明裕, 柴山 惟, 小原 慎司, 和田 典男

要 旨

副腎腺腫による原発性アルドステロン症 (APA) は、外科的治療により寛解しうる疾患であるが、術後に降圧薬が中止できない症例も経験する。今回我々は、当施設で APA と診断され、腹腔鏡下片側副腎摘除術を施行された症例のうち、他のホルモン産生の合併がなく術後の経過が確認しえた53例を用いて、術後の降圧薬中止に影響した因子について解析を行った。術後6~12か月時点で降圧薬を内服しておらず外来収縮期血圧が140mmHg未満の症例を中止群、それ以外を継続群とした。中止群では高血圧罹病期間が短く、術前降圧薬服用数が少ない傾向にあった。術前の患者背景 (高血圧罹病期間、降圧薬服薬数、喫煙など) や臨床検査結果 (PAC、ARR、電解質、eGFRなど) から降圧薬中止に関連した因子を多変量解析にて評価したところ、術前のスタチン剤服用 (オッズ比5.48: $p < 0.05$) のみが降圧薬中止に関する予測因子となった。既報では術前の高血圧罹病期間や服用降圧薬数、性別などが関連したと報告されているが、スタチン剤との関連についての報告はない。しかしスタチン剤には腎局所でのアルドステロン産生の抑制や、アルドステロンによる血管平滑筋アポトーシスの抑制効果などが報告されており、原発性アルドステロン症患者においても同薬剤による抗アルドステロン作用の可能性が考えられた。

キーワード：原発性アルドステロン症、術後アウトカム、高血圧症

緒 言

原発性アルドステロン症 (primary aldosteronism: PA) は、副腎病変からの過剰なアルドステロン分泌により、高血圧のみならず種々の代謝異常を引き起こす疾患である。高血圧症全体の5~10%に認められるとされ¹⁾、長期間の高アルドステロン血症によって生じる動脈硬化や臓器障害が臨床的に重要な問題である。実際、罹病期間や血圧が同程度の本態性高血圧症や他の二次性高血圧症と比較し、心血管合併症の発生率が上昇することが知られており²⁾、その的確な診断・治療が重要で

ある。PAを引き起こす病態として、主に腺腫病変によるアルドステロン産生腺腫 (Aldosterone-producing adenoma: APA) と非腫瘍性病変による特発性アルドステロン症 (idiopathic hyperaldosteronism: IHA) とに大別され、前者によるPAは病変の外科的切除により寛解しうる疾患である。しかしながらAPA術後に多くの症例で高血圧の改善を認め降圧薬の減量が可能であるものの、降圧薬の中止にまで至る症例は42%ほどであると報告されている³⁾。そのため、どのような症例において降圧薬が中止可能となるのかを予測することは临床上重要である。そこで今回我々は、APA術後の降圧薬中止を予測する術前因子について後方視的に検討したので報告する。

対象と方法

2007年7月1日から2014年9月30日までに、市立札幌病院病院（以下当院）においてPAと診断され副腎静脈サンプリングにて片側性病変と判断し片側副腎摘出術を受けた症例のうち、術前後の患者背景・臨床検査値・服薬内容を確認しえた症例を集積し後方視的に解析した。アルドステロン以外のホルモン産生腫瘍の合併例、転院などで術後の経過を追えなかった症例、術後にPAと関係しない併存疾患の悪化が認められた症例は除外した。術後6ヵ月～1年時点で降圧薬を服用しておらず、外来収縮期血圧が平均140mmHg未満の症例を「中止群」、それ以外の症例を「継続群」と定義した。

評価項目は術前後の服用降圧薬種類数の変化、中止群と継続群の背景因子の比較、降圧薬中止に寄与した術前因子の解析とし、除外症例以外の解析しうる全症例を解析した。

統計学的検定には正規性・等分散性を検討のうえ、服用降圧薬数の変化には対応のあるt検定を、継続群と中止群の背景因子の比較には対応のないt検定ないしMann-Whitney U検定を、降圧薬中止に寄与する因子の解析には単回帰分析を行い、そのうちp値0.20以下の因子を用いてロジスティック回帰分析を適応した。測定値は平均±標準誤差ないし中央値（25%、75%点）で表記し、有意水

準は $p < 0.05$ とした。統計解析にはエクセル統計2012（株式会社社会情報サービス）を用いた。

結果

1. 解析対象の背景因子

当院における上記期間のAPA術後症例64例をスクリーニングし、術後に他院に転医した4例、アルドステロン以外のホルモン産生腫瘍の合併例（副腎癌1例、褐色細胞腫2例、クッシング症候群・サブクリニカルクッシング症候群3例）6例、術後に糖尿病性腎症の悪化で透析導入に至った1例を除外し、全53例（男性20例、女性33例）を解析した。これらの症例の背景因子は、年齢 53.6 ± 1.5 歳、高血圧罹病期間 9.7 ± 1.2 年、BMI 24.7 ± 0.6 kg/m²、収縮期血圧 135.8 ± 2.5 mmHg、eGFR 75.0 ± 2.7 ml/min/1.73m²、入院時PAC/PRA比（ARR）1395（746-2227）であった（表1）。併存疾患は糖尿病、脂質異常症、心血管・脳血管疾患をそれぞれ17.0%、34.0%、15.0%で認め、血糖降下薬、スタチン製剤、抗血小板薬を15.1%、20.8%、7.5%の症例で服用していた（表1）。手術前の降圧薬種類数は 2.2 ± 0.2 種類であった。手術前の降圧薬はARB・ACE阻害薬を62.3%、Ca拮抗薬を79.2%、アルドステロン拮抗薬を24.5%で服用していた（図1）。

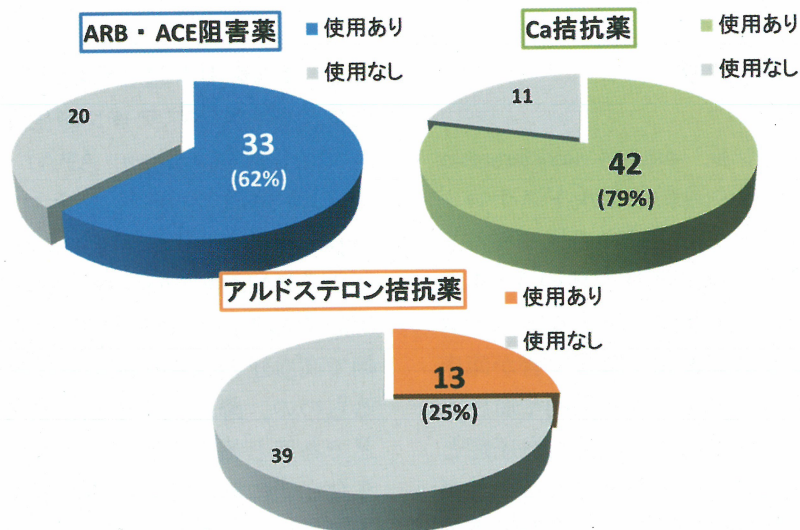


図1. 術前の使用降圧薬の内訳

表 1. 解析症例の背景因子

背景因子 (n=53)	
年齢 (歳)	53.6 ± 1.5
性別 (男性:女性)	20:33
高血圧罹病期間 (年)	9.7 ± 1.2
BMI (kg/m ²)	24.7 ± 0.6
収縮期血圧 (mmHg)	135.8 ± 2.5
eGFR (ml/min/1.73m ²)	75.0 ± 2.7
入院時ARR	1395 (746-2227)
喫煙歴 (%)	41.5
併存疾患 (%)	
低カリウム血症	83.0
糖尿病	17.0
脂質異常症	34.0
心血管・脳血管疾患	15.0
使用薬剤 (%)	
血糖降下薬	15.1
スタチン製剤	20.8
抗血小板薬	7.5

BMI; Body mass index, ARR; PAC/PRA比 (PACはpg/ml)

2. 手術前後の比較

術前と術後1週間以内のホルモン値・代謝パラメーターの比較を行った。PAC、ARRは中央値276pg/mlから53pg/ml、1395から233へと有意に低下し (p<0.001, p<0.001)、収縮期血圧も有意な改善を認めた (p=0.02)。一方でPRAは中央値0.2ng/ml/hrから0.2ng/ml/hrと変化を認めなかった。eGFRは有意に低下し (p<0.001)、血清Kは改善を認めた (p<0.001) (表2)。

3. 手術前後の服用降圧薬種類数の比較

全53症例の検討では、術前後で降圧薬種類数は2.2±0.2種類から0.9±0.1種類に減少し (p<0.001)、降圧薬を中止しえた症例は全体の43.4%であった (図2)。継続群では術後に1.7±0.1種類へと有意な減量に至った (p<0.01)。

表 2. PA手術前後の各種パラメーターの比較

	N	術前	術後	P値
収縮期血圧 (mmHg)	46	134.8 ± 2.6	127.8 ± 1.6	0.02
PAC (pg/ml)	53	276 (179-388)	53 (40-71)	<0.001
PRA (ng/ml/hr)	53	0.2 (0.1-0.3)	0.2 (0.1-0.3)	NS
ARR	53	1395 (747-2227)	233 (155-460)	<0.001
eGFR (ml/min/1.73m ²)	53	75.0 ± 2.7	64.3 ± 2.4	<0.001
血清K (mEq/l)	53	3.3 ± 0.1	4.1 ± 0.1	<0.001

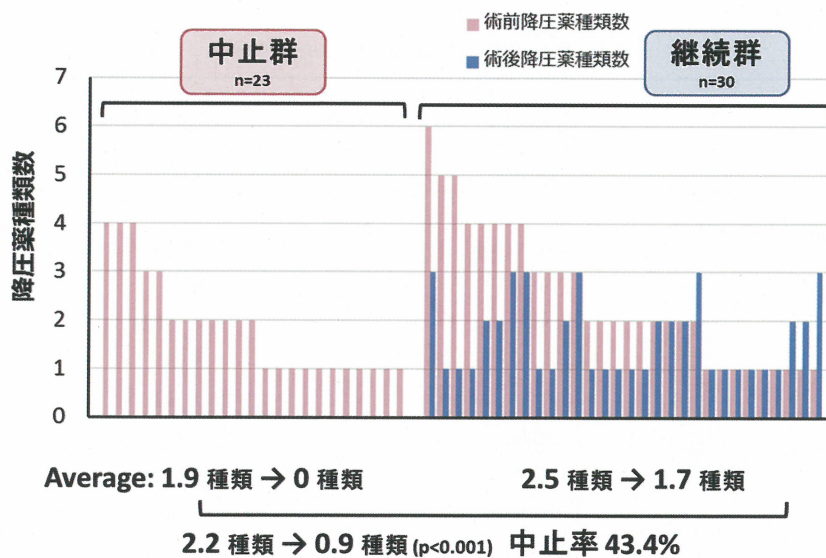


図 2. 術前後の降圧薬種類数の比較

4. 中止群と継続群の背景因子の比較

中止群と継続群の背景因子を比較検討した。中止群では女性の比率が有意に高く（中止群78.3%、継続群49.1%； $p<0.05$ ）、高血圧罹病期間が短く（中央値5.0年対10.0年）、治療前降圧薬種類数が少ない（平均値1.9種類対2.5種類）傾向を認めた（各々 $p=0.06$ 、 $p=0.09$ ）。その他、年齢、BMI、収縮期血圧、喫煙歴、腫瘍径、eGFR、LDL-C、糖尿病・脂質異常症の合併の有無などには有意な差を認めなかった（表3）。

5. 降圧薬中止に寄与する因子の解析

術後の降圧薬中止に寄与する術前因子について検討を行った。まず、降圧薬の中止を1として患者背景を含めた術前因子を用いた単回帰分析を施行したところ、性別（女性）のみが有意な因子であった（オッズ比 0.28、 $p=0.04$ ）。その他、 $p<0.20$ であった性別、高血圧罹病期間、喫煙、降圧薬種類数、スタチン製剤の使用を用いた多変量解析を施行したところ、スタチン製剤の使用のみが独立した予測因子であった（オッズ比5.48、 $p<0.05$ ）（表4）。

表3. 降圧薬中止群と継続群の背景因子の比較

	中止群 (n=23)	継続群 (n=30)	P値
年齢 (歳)	53.6 ± 2.2	53.6 ± 2.0	1.00
性別 (女性：%)	78.3	49.1	<0.05
高血圧罹病期間	5.0 (0.6-11.5)	10.0 (5.0-19.3)	0.06
BMI (kg/m ²)	22.8 (20.6-26.0)	24.6 (22.5-28.1)	0.25
収縮期血圧 (mmHg)	132.4 ± 4.3	138.3 ± 2.9	0.26
喫煙歴 (%)	30.4	50.9	0.17
治療前降圧薬種類数	1.9 ± 0.2	2.5 ± 0.3	0.09
CT腫瘍最大径 (mm)	13.0 (7.5-15.0)	15.5 (12.0-19.5)	0.10
LDL-C (mg/dl)	111.1 ± 3.9	110.9 ± 5.2	0.98
eGFR (ml/min/1.73m ²)	78.3 ± 4.0	72.4 ± 3.6	0.28
脂質異常症 (%)	34.8	33.3	1.00
糖尿病 (%)	13.0	20.0	0.71

表4. 降圧薬中止を目的変数とした回帰分析

	単変量解析		多変量解析	
	オッズ比 (95%CI)	P値	オッズ比 (95%CI)	P値
性別 (男性 = 1)	0.28 (0.08-0.94)	0.04	0.41 (0.09-1.96)	0.27
高血圧罹病期間 (年)	0.94 (0.87-1.01)	0.08	0.94 (0.86-1.02)	0.14
喫煙 (あり = 1)	0.44 (0.14-1.37)	0.16	0.75 (0.18-3.17)	0.71
治療前降圧薬数 (種類)	0.66 (0.41-1.06)	0.09	0.72 (0.43-1.21)	0.22
スタチン使用 (あり = 1)	2.84 (0.72-11.27)	0.14	5.48 (1.00-30.00)	<0.05

考 察

片側病変を有するPAにおいて、片側副腎摘出術（ないし部分切除術）は、疾患を寛解させる治療法である。患側副腎からの過剰なアルドステロン分泌による高アルドステロン血症が是正され、二次的に生じてくる動脈硬化症や高血圧症、低カリウム血症などの進展防止・改善が期待される。なかでも血圧の改善は患者本人が自己評価可能であり、治療効果を実感しやすい項目である。PA術後には血圧コントロールが大多数の症例で改善することが知られているが、降圧薬の中止にまで至る症例は30-60%ほどと報告により差があり⁴⁻⁶⁾、近年のメタ解析では42%ほどであると報告されている³⁾。また中止が不可能であったとしても降圧薬の服用種類数は1-2種類の減量が可能であるとされている^{4, 5, 7)}。

本検討では、術後の降圧薬の中止・減量に関し中止率43.4%、服薬種類数2.2剤から0.9剤への減量と既報と同等の結果を示したが、半数近くの症例で降圧薬が中止できない結果であった。中止群と継続群の比較において、前者では罹病期間が短く服用降圧薬数が少ない傾向が認められた。罹病期間は多くの既報でも報告される因子であり、PAの発見・治療に至るまでの長期の高アルドステロン血症や高血圧そのものによる血管障害が動脈硬化を進展させると考えられている^{5, 6)}。また服用降圧薬数も強い予測因子として報告されており、高血圧の重症度を反映していると考えられている^{8, 9)}。降圧薬の種類数のみではなく、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬といった薬の種類自体が関与するとの報告もある¹⁰⁾。中止群では女性の頻度が高く単変量解析の結果でも女性において降圧薬中止への影響が認められた。性別も既報において同様に検討されており、多くの研究で女性であることが降圧薬中止を予測する因子として報告されている^{3, 11)}。これはエストロゲンによるLDL受容体活性上昇によるLDL低下やHDL上昇を介し抗動脈硬化作用を発揮していると想定されており、高齢・閉経に至ってもなお男性ほどには動脈硬化性疾患発症率が上昇しないとされ¹²⁾、このことが寄与した可能性がある。しかしながら本

検討においては中止群と継続群とではLDLコレステロールを含めた脂質管理には群間差を認めず、脂質代謝そのもの以外の要因による関与も想定されるところである。

多変量解析の結果からは、スタチン製剤を使用していることが降圧薬中止の独立した予測因子となった。スタチン製剤による普遍的な抗動脈硬化作用は以前より多数論じられているが、こと原発性アルドステロン症との関連においては、検索した範疇では本検討と同様の報告は認められない。アトルバスタチンにおいてはERK1/2経路を介し細胞周期を抑えることでラットFibroblastの増殖を抑制するとされ¹³⁾、腎局所においてアルドステロンの産生を抑制するとの報告も認められる¹⁴⁾。またアルドステロン刺激に対しても、アルドステロンにより誘導される endothelin-1、angiotensin II、Rho/Rho-kinaseから産生されるIL-18をスタチン製剤が抑制することや¹⁵⁾、ピタバスタチンがRho-kinase活性化を阻害してアルドステロンによる血管平滑筋細胞のアポトーシスを抑制することなどが*in vitro*の研究で報告されている¹⁶⁾。前述のように脂質管理には群間に差を認めない点を鑑みると、スタチンを術前に使用すること自体がアルドステロンによる血管障害に対しても保護的に作用した可能性が想定される。

本研究の制限として後ろ向き研究であること、症例数が限られること、降圧薬中止・追加・再開の基準が主治医判断に委ねられていること、術前のスタチン製剤の服用期間が不明であることなどが挙げられる。これらの点を解決するためには、今後条件を一定化した前向き研究が必要であると考える。

結 語

PA術後の降圧薬中止という観点からみた場合には、高血圧による動脈硬化が進展する前のより早期の段階からPAを発見し治療介入をおこなうことが重要であり、一方でスタチン製剤がPAによる血管障害からの保護に有用である可能性が示唆された。

参考文献

- 1) Gordon RD, Stowasser M, Rutherford JC: Primary aldosteronism: are we diagnosing and operating on too few patients? *World Journal of Surgery* 2001; 25(7): 941-7
- 2) Tanabe A, Naruse M, Naruse K, et al: Left ventricular hypertrophy is more prominent in patients with primary aldosteronism than in patients with other types of secondary hypertension. *Hypertension Research* 1997; 20: 85-90
- 3) Steichen O, Zinzindohoue F, Plouin PF, et al: Outcomes of adrenalectomy in patients with unilateral primary aldosteronism: a review. *Hormone and Metabolic Research* 2012; 44(3): 221-7
- 4) Pang TC, Bambach C, Monaghan JC, et al: Outcomes of laparoscopic adrenalectomy for hyperaldosteronism. *ANZ Journal of Surgery* 2007; 77(9): 768-73
- 5) Rossi GP, Bolognesi M, Rizzoni D, et al: Vascular remodeling and duration of hypertension predict outcome of adrenalectomy in primary aldosteronism patients. *Hypertension* 2008; 51(5): 1366-71
- 6) Wu VC, Cheuh SC, Chang HW, et al: Association of kidney function with residual hypertension after treatment of aldosterone-producing adenoma. *American Journal of Kidney Disease* 2009; 54(4): 665-73
- 7) 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. *The American Surgeon* 2005; 71(10): 864-9
- 8) Wang W, Hu W, Zhang X, et al: Predictors of successful outcome after adrenalectomy for primary aldosteronism. *International Surgery* 2012; 97(2): 104-11
- 9) Waldmann J, Maurer L, Holler J, et al: Outcome of surgery for primary hyperaldosteronism. *World Journal of Surgery* 2011; 35(11): 2422-7
- 10) 内海孝信、加賀麻祐子、佐塚智和、他：原発性アルドステロン症に対する腹腔鏡下副腎摘除術後の降圧薬内服中止に関する臨床的検討：新規予測因子の報告。 *Japanese Journal of Endocrinology* 2013 ; 26 : 257-62
- 11) Amar L, Plouin PF, Steichen O: Aldosterone-producing adenoma and other surgically correctable forms of primary aldosteronism. *Orphanet Journal of Rare Disease* 2010; 5: 9
- 12) Rocha R, StierCT Jr: Pathophysiological effects of aldosterone in cardiovascular tissues: Trends in Endocrinology and Metabolism 2001; 12(7): 308-14
- 13) Wang Q, Cui W, Zhang HL, et al: Atrvastatin suppress aldosterone-induced neonatal rat cardiac fibroblast proliferation by inhibiting ERK1/2 in the genomic pathway. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2013; 61(6): 520-7
- 14) 松澤陽子、末松佐知子、斎藤淳、他：アトルバスタチンはヒト腎メサンギウム細胞におけるアルドステロン産生を抑制する。 *日本内分泌学会雑誌* 2011 ; 87(1) : 380
- 15) Doi T, Sakoda T, Akagami T et al: Aldosterone induces interleukin-18 through endothelin-1, angiotensin II, Rho/Rho-kinase, and PPARs in cardiomyocytes. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 2008; 295(3): H1279-87
- 16) 澤井邦子、中筋三佳子、田辺晶代、他：血管平滑筋細胞におけるアルドステロンのアポトーシス促進作用とピタバスタチンによる抑制作用の分子機序。 *日本内分泌学会雑誌* 2009 ; 85(1) : 343

Multivariate analysis of predictors affecting successful outcome after adrenalectomy for primary aldosteronism

Hiroshi Nomoto, Akihiro Takahashi, Yui Shibayama, Shinji Obara, Norio Wada

Department of Diabetology and Endocrinology, Sapporo City General Hospital

Summary

Primary aldosteronism (PA) is caused by aldosterone-producing adenoma or adrenal hyperplasia followed by aldosterone excess. Although the former is curable by adrenalectomy, some patients have to continue taking antihypertensive drugs to control their blood pressure. In this study, we aimed to clarify the predictors for postoperative resolution of hypertension in the PA population. In this single center retrospective study, 53 patients who underwent unilateral adrenalectomy due to aldosterone producing adenoma, which did not produce other adrenal hormones were analyzed. The patients who were completely cured of hypertension showed higher proportion of women, shorter disease duration of hypertension and fewer antihypertensive agents than non-cured patients. Multivariate analysis revealed that the patients who had postoperative remission of hypertension were significantly more likely to be treated with statins (odds ratio, 5.48; $p < 0.05$). Although some previous reports also mentioned that the duration of hypertension, the number of anti-hypertensive drugs and gender were strongly correlated with the risk of residual hypertension, use of statins has not been reported. This is the first report that statins may possess potentially preferable effects on the patients with PA.

Keywords : primary aldosteronism, postoperative outcome, hypertension

