

# 原発性アルドステロン症に対するミネラルコルチコイド受容体拮抗薬による尿中アルブミンの改善効果の検討

大分大学医学部 内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座  
助教 吉田 雄一

(共同研究者)

大分大学医学部 内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座	教授 柴田 洋孝
大分大学医学部 内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座	准教授 正木 孝幸
大分大学医学部 内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座	医院 森 優美

## はじめに

原発性アルドステロン症は高血圧の5-13%<sup>(1-3)</sup>を占める高頻度の二次性高血圧であり、慢性腎臓病、脳心血管障害や心房細動など合併症が高頻度に発生する<sup>(2, 4, 5)</sup>、重症度の高い高血圧である。原発性アルドステロン症の治療はそのサブタイプによって異なるが、内服治療を行う場合はミネラルコルチコイド受容体 (MR) 拮抗薬を選択することはガイドラインにも示されており<sup>(3, 6-8)</sup>、MR拮抗薬によって血圧や血清カリウム値の改善が期待されている。これまで原発性アルドステロン症については脳心血管障害の発症が高率に起こりうる事が多数報告されている<sup>(4, 5, 9)</sup>。同様に慢性腎臓病の合併についても少数であるが報告されている<sup>(4)</sup>が、慢性腎臓病の検討については推算糸球体濾過量 (eGFR) 変化の報告がほとんどであり、慢性腎臓病の初期に起こりうる尿中微量アルブミンを測定しその経時的な変化を評価した論文はない。またMR拮抗薬は腎保護効果が期待され、糖尿病性腎症に対する微量アルブミン尿の減少効果は期待されているものの<sup>(10)</sup>、原発性アルドステロン症に対する尿中アルブミンへの効果については報告がなかった。今回の研究では原発性アルドステロン症に対しMR拮抗薬を使用した場合に、慢性腎臓病のサロゲートマーカーとしての尿中アルブミン量が増加するか検討した。

## 方 法

2021年8月から2022年9月30日の間に、原発性アルドステロン症精査目的で入院し、原発性アルドステロン症と診断され、MR拮抗薬による治療を6ヶ月間継続した患者を対象とした。MR拮抗薬内服後は、3ヶ月・6ヶ月の時点で血圧、ホルモン値 (血清アルドステロン値 (ALDO)、活性型レニン濃度 (ARC))、血清カリウム値、腎機能、尿中アルブミン量の測定を行った。ALDOの測定はCLEIA法<sup>(11)</sup> (アキュラシード アルドステロン・S<sup>®</sup>) を用いて行った。解析はGraphPad Prism 7を使用し、Friedman検定およびDunnの多重

検定を行って比較した。p < 0.05の場合を有意差ありと判断した。MR拮抗薬はスピロノラクトンまたはエサキセレノンを使用した。スピロノラクトンは25mgを、エサキセレノンは2.5mgを開始用量とし、治療開始後の血圧やカリウム値を見ながら適宜増減を行った。

## 結 果

上記方法に記載した対象者は7名であった。治療前と比較して、収縮期血圧に低下傾向を認め、拡張期血圧が有意に低下した。また血清カリウム値、活性型レニン濃度が有意に上昇した(表1)。

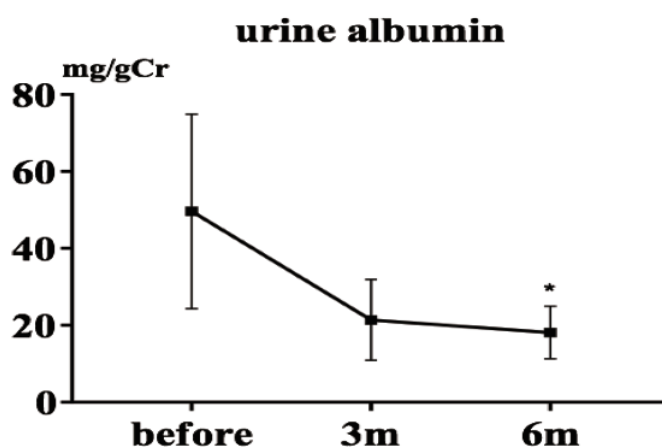
表1 ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬使用前後における原発性アルドステロン症患者のパラメータの変化

	治療前	治療後3ヶ月	治療後6ヶ月	p
N(男性 / 女性)	7 (2/5)			
年齢	60 (46-68)			
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.6 (21.5-24.5)			
収縮期血圧 (mmHg)	137 (128-174)	126 (115-135)	128 (120-130)	0.059
拡張期血圧 (mmHg)	91 (82-97)	79* (74-85)	78* (78-80)	0.002
K (mmol/L)	3.9 (3.4-4.0)	4.3 (4.0-4.5)	4.2* (4.1-4.3)	0.016
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	70.0 (63.4-73.3)	59.6 (55.0-70.6)	65.0 (57.9-73.1)	0.213
HbA1c (%)	5.6 (5.3-5.8)	5.7 (5.4-5.9)	5.6 (5.5-5.9)	0.253
活性型レニン濃度 (pg/mL)	1.7 (0.6-4.2)	4.8 (3.6-16.3)	5.4 (2.6-6.2)	0.001
血清アルドステロン濃度 (pg/mL)	140.2 (57.7-204.5)	174.7 (93.6-219.8)	180.3 (82.1-235.1)	0.486
アルドステロン / レニン比	82.5 (26.2-293.3)	22.7 (16.0-47.1)	29.6 (20.1-53.0)	0.052
尿中アルブミン (mg/gCr)	9.9 (8.9-65.6)	8.1 (6.1-24.2)	8.1 (4.8-40.4)	0.011

データを中央値中央値 (25p - 75p)で示す。\*, vs 治療前 p < 0.05。

尿中アルブミン排泄量はMR拮抗薬治療前と比較して、治療後6ヶ月では有意に低下を認めた(図1)。

図1



## 考 察

本研究では、原発性アルドステロン症患者に対してMR拮抗薬で治療を行った場合、血圧低下、カリウムやレニンの上昇とともに、尿中アルブミン排泄量の有意な低下を認めた。

これまでの報告では、MR拮抗薬は本態性高血圧における尿中アルブミン量の排泄低下効果<sup>(12)</sup>や、慢性腎臓病患者における尿蛋白減少効果が報告されていた。本研究では、原発性アルドステロン症を対象に、MR拮抗薬を用いた場合に腎保護効果を認めるか確認するために随時尿による尿中アルブミン排泄量の測定を行った。今回登録できた患者は想定を大きく下回るものであったが、それでも統計学的に有意に尿中アルブミン排泄の低下を認めた。このことから、MR拮抗薬は本態性高血圧や慢性腎臓病患者だけでなく、原発性アルドステロン症患者にも腎保護効果があることが確認できた。原発性アルドステロン症に対してMR拮抗薬を使用すれば慢性腎臓病の発症を抑制できる可能性が示された。

本研究助成申請時には、上述の原発性アルドステロン症患者におけるMR拮抗薬による尿中アルブミン変化に関する報告はなかった。しかし助成申請後にSaikiらのグループから、レニンが抑制されたPAに対するMR拮抗薬の増量により尿中アルブミン尿を減少させたという報告があった<sup>(13)</sup>。このことから、最初に想定していた通りの研究方法での論文発表は困難となってしまった。また、本研究では目標症例数を50例程度としていたが、COVID-19の流行による原発性アルドステロン症による入院患者数の減少や、原発性アルドステロン症の診断基準の変更<sup>(8)</sup>による紹介患者数の減少によって、想定症例数を下回ってしまった。

2022年10月現在、コロナウイルス感染症は若干落ち着いており、原発性アルドステロン症患者数は増加傾向にある。また原発性アルドステロン症の診断基準の変更についても多くの医師に周知され紹介患者数も増加傾向にある。今後は当初の予定通り患者数を確保していきたい。またその後の解析においてはSaikiらとは異なる解析方法を用いた検討を行い、英文雑誌への報告を行いたい。

## 要 約

原発性アルドステロン症に対するミネラルコルチコイド受容体拮抗薬の治療は、尿中アルブミン排泄量の減少をさせた。ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬は原発性アルドステロン症患者の慢性腎臓病発症や進展を抑制できる可能性がある。

## 文 献

1. Mulatero P., 他 : Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 89 : 1045-1050, 2004.
2. Rossi G. P., 他 : A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125

- hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 48 : 2293-2300, 2006.
3. Funder J. W., 他 : The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 101 : 1889-1916, 2016.
  4. Born-Frontsberg E., 他 : Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: results of the German Conn's Registry. *J Clin Endocrinol Metab* 94 : 1125-1130, 2009.
  5. Ohno Y., 他 : Prevalence of Cardiovascular Disease and Its Risk Factors in Primary Aldosteronism: A Multicenter Study in Japan. *Hypertension* 71 : 530-537, 2018.
  6. Amar L., 他 : SFE/SFHTA/AFCE primary aldosteronism consensus: Introduction and handbook. *Ann Endocrinol (Paris)* 77 : 179-186, 2016.
  7. Umemura S., 他 : The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2019). *Hypertens Res* 42 : 1235-1481, 2019.
  8. Naruse M., 他 : Japan Endocrine Society clinical practice guideline for the diagnosis and management of primary aldosteronism 2021. *Endocr J* 69 : 327-359, 2022.
  9. Mulatero P., 他 : Long-term cardio- and cerebrovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 98 : 4826-4833, 2013.
  10. Bakris G. L., 他 : Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 383 : 2219-2229, 2020.
  11. Ozeki Y., 他 : Development of a New Chemiluminescent Enzyme Immunoassay Using a Two-Step Sandwich Method for Measuring Aldosterone Concentrations. *Diagnostics (Basel)* 11, 2021.
  12. Ito S., 他 : Esaxerenone (CS-3150) in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria (ESAX-DN) : Phase 3 Randomized Controlled Clinical Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 15 : 1715-1727, 2020.
  13. Saiki A., 他 : Increased Dosage of MRA Improves BP and Urinary Albumin Excretion in Primary Aldosteronism With Suppressed Plasma Renin. *J Endocr Soc* 6 : bvab174, 2022.