

# 原発性アルドステロン症におけるカルシウム・骨代謝異常の実態解明と 治療法選択に向けた治療反応性の解析

慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科

専任講師 中村 俊文

(共同研究者)

防衛医科大学校医学教育研修センター

教授 栗原 勲

慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科

准教授 木内 謙一郎

## はじめに

副腎からのアルドステロン過剰分泌をきたす原発性アルドステロン症 (PA) は二次性高血圧の主要原因であり、本邦で推定4000万人の高血圧患者の約5～10%を占めるとされる。PAは高血圧疾患であるのみならず、本態性高血圧に比較し脳卒中・心筋梗塞・腎障害等の心血管疾患リスクを有意に上昇させることが知られ、基礎研究からもアルドステロン受容体の活性化が全身の様々な組織に多様な作用を及ぼすことが示されている。また、アルドステロンは古典的にはナトリウム (Na)、カリウム (K) 動態を調節するホルモンとして知られるが、近年はカルシウム (Ca)・リン (P) 動態、ひいては骨代謝にも作用することが示唆されている<sup>(1)</sup>。しかし、心血管疾患リスクが広く啓蒙されている一方で骨代謝リスクについては依然認知度が低く、その機序や治療反応性などについては明確なエビデンスが不足している。

そこで本研究では、PAにおけるCa・P・骨代謝の実態とその治療反応性を明らかにするため、当科外来の通院患者データを使用し、PA患者におけるアルドステロンを含めたホルモン値、Ca・P等の血中・尿中電解質濃度、さらには腎障害について、PAの病型間および治療前後の比較解析を行った。

## 結 果

2014年から2021年の間にPAスクリーニング陽性、二次性高血圧評価、副腎腫瘍精査のために当科へ入院し、PAガイドラインに従い負荷試験 (カプトプリル負荷試験、フロセミド立位負荷試験、生理食塩水負荷試験、経口食塩負荷試験) でPAと診断された患者352名とPAが否定的であった患者57名を解析の対象とした。PA患者については、副腎静脈サンプリング (AVS) による病側判定に基づき、89例が片側性PA (Unilateral PA : UPA)、238例が両側性PA (bilateral PA : BPA) と診断された。AVSを未施行または失敗により病側判定不可の症例 (25例) については除外した。診断後、UPAに対しては副腎摘出術が、BPAに対してはMineralocorticoid Receptor (MR) 拮抗薬 (MRA) による治療が行われた。

PAと非PA患者の比較では(表1)、血圧は同程度だったが降圧薬使用量(DDD)はPA群で有意に高かった。さらに、PA患者では血漿アルドステロン値(PAC)およびアルドステロンレニン比(ARR)が顕著に高値であった。eGFRは両群間で同等であったものの、尿中アルブミン値はPA群で有意に高かった。電解質については、PA患者では血清K値が有意に低く、尿中K排泄率(FEK)が高かった。血清Ca、P値には両群間で差を認めなかったが、尿中Ca排泄率(FECa)はPA群で有意に上昇し、副甲状腺ホルモン(iPTH)値の上昇を伴っていた。

次に、病型間としてUPA群およびBPA群を比較した(表1)。UPA群では、DDD、PAC、ARR、および尿中アルブミン値が有意に高かった。また、UPA患者ではFEKがより高値であり、より多くのK製剤補充を内服していたにも関わらず、血清K値は有意に低かった。eGFRは両群間で同等であったが、UPA患者では尿中アルブミン値が有意に上昇していた。FECaはUPA群で有意に高く、PTHもBPA群より高値であった。

続いて、治療後の初回外来受診時に、iPTH、尿中Ca、P値が測定されていたUPA患者43名とBPA患者131名について、治療前後の指標を比較した(表2)。治療により両群で活性レニン濃度(ARC)が増加していた。eGFRは両群で低下したが、尿中アルブミン値はUPA群でのみ低下した。血清K値はK補充が減少しつつ上昇した。両群でFECaは低下し血清Ca値は上昇した。さらに、治療後のFECaはUPA群の方がBPA群よりも有意に低く(p < 0.001)、治療前の傾向が逆転した。iPTH値は両群で治療後に低下した。

UPAの副腎摘出後の患者では、MRA治療後のBPAの患者よりもCaとPの変化がより顕著であったことから、UPA群内でMRAと副腎摘出術の効果を比較した。通常、副腎摘出術前にMRAが投与されていたため、MRA開始後かつ術前にも外来でCa、P値を測定された患者を選択し、治療前、MRA後、手術後の3つの時点での比較を行った(図1)。測定値の得られた16人の患者では、MRA開始後の血清Ca値は、副腎摘出後に観察された値と同程度へ既に上昇していた。一方で、iPTH値はMRA開始後に低下し、副腎摘出後にさらに低下した。同様に、FECaはMRA治療後に低下し、術後にさらに低下した。

図1 UPA患者におけるMRA投与後および副腎切除後の各指標の変化

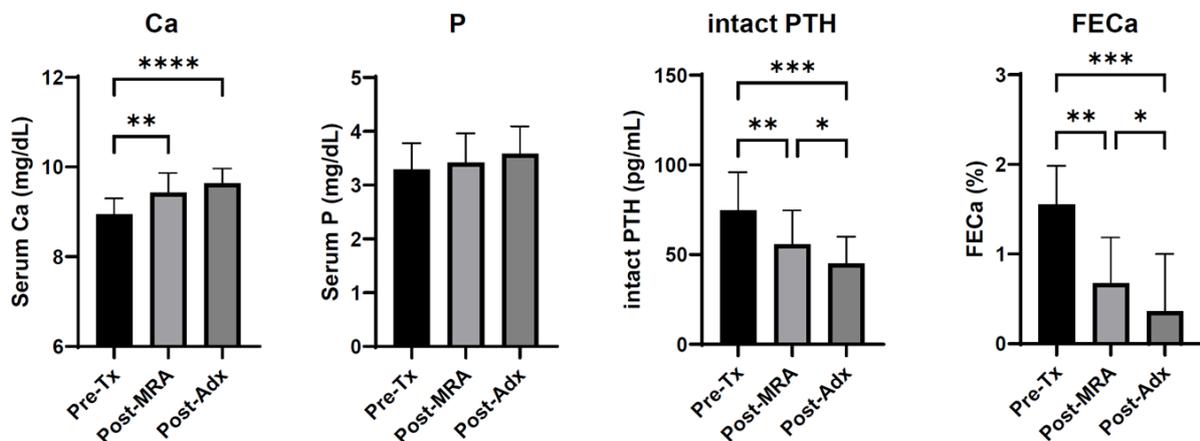


表1 診断時の臨床的および生化学的特徴

	片側性PA (UPA) (n = 89)	両側性PA (BPA) (n = 238)	P-value (UPA vs BPA)	非PA (n = 57)	P-value (PA vs 非PA)
年齢, 歳	50 (44-59)	50 (44-57)	n.s.	51 (44-63)	n.s.
男性/女性, 数	43/46	110/128	n.s.	32/25	n.s.
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	24.2 (21.9-28.0)	25.0 (21.9-28.2)	n.s.	24.1 (21.9-26.7)	n.s.
収縮期血圧, mmHg	138 (131-147)	137 (126-147)	n.s.	138 (125-146)	n.s.
拡張期血圧, mmHg	87 (82-95)	88 (81-96)	n.s.	91 (77-98)	n.s.
降圧薬のDDD	1.3 (1.0-2.0)	1.0 (0.7-1.7)	<0.001	0.7 (0-1.0)	<0.001
K補充量, mEq/day	16 (0-32)	0 (0-0)	<0.001	0 (0-0)	<0.001
ARC, pg/mL	1.5 (1.0-2.6)	2.6 (1.4-3.8)	<0.001	5.7 (3.6-8.6)	<0.001
PAC, pg/mL	395 (280-598)	201 (151-264)	<0.001	162 (134-216)	<0.001
ARR	266.0 (152.6-564.9)	75.8 (52.3-135.4)	<0.001	32.4 (19.9-39.0)	<0.001
eGFR, ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	76 (66-88)	77 (69-85)	n.s.	75 (65-87)	n.s.
尿中Alb/Cr, mg/g	39.8 (10.2-67.5)	7.8 (4.7-14.6)	<0.001	6.9 (5.0-16.9)	0.012
血清K値, mmol/L	3.3 (2.9-3.6)	3.8 (3.6-4.0)	<0.001	3.9 (3.7-4.1)	<0.001
FEK, %	10.58 (7.23-15.03)	6.53 (5.25-8.13)	<0.001	6.41 (4.47-7.63)	<0.001
血清Ca値, mg/dL	9.0 (8.8-9.3)	9.1 (8.9-9.3)	n.s.	9.2 (9.0-9.5)	n.s.
FECa, %	1.49 (1.19-1.78)	1.23 (0.95-1.55)	<0.001	1.04 (0.74-1.37)	<0.001
血清P値, mg/dL	3.3 (3.0-3.7)	3.4 (3.2-3.9)	<0.05	3.4 (3.2-3.8)	n.s.
FEP, %	12.5 (10.4-16.1)	12.4 (10.1-14.7)	n.s.	11.4 (10.0-14.9)	n.s.
副甲状腺ホルモン, pg/mL	74.8 (59.0-95.5)	55.5 (46.0-70.5)	<0.001	57.0 (42.5-67.5)	<0.05

DDD, defined daily dose; ARC, active renin concentration; PAC, plasma aldosterone concentration; ARR, aldosterone to renin (ARC) ratio;

eGFR, estimated glomerular filtration rate; Cr, creatinine; Alb, albumin; FE, fractional excretion.

表2 治療後の臨床的および生化学的パラメータの変化

	UPA (n = 43)		BPA (n = 131)		P-Value
	治療前	手術後	治療前	MRA開始後	
収縮期血圧, mmHg	138 (131-149)	141 (126-155)	138 (126-146)	138 (129-150)	n.s.
拡張期血圧, mmHg	88 (82-95)	91 (81-97)	88 (82-97)	88 (80-95)	n.s.
降圧薬のDDD (MRA以外)	1.3 (1.0-2.0)	0.0 (0.0-0.7)	1.0 (0.7-1.5)	0.7 (0.0-1.3)	<0.001
K補充量, mEq/day	16 (0-32)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	<0.01
ARC, pg/ml	1.2 (1.0-2.8)	3.8 (2.2-8.4)	2.6 (1.4-3.9)	5.3 (3.7-8.4)	<0.001
PAC, pg/ml	437 (311-679)	100 (70-125)	204 (150-260)	287 (218-373)	<0.001
ARR	327.5 (164.9-850.7)	22.1 (13.9-40.3)	66.2 (52.2-122.0)	53.0 (35.0-79.0)	<0.001
eGFR, ml/min/1.73m <sup>2</sup>	76 (66-87)	62 (52-72)	78 (69-85)	71 (63-80)	<0.001
尿中Alb/Cr, mg/g	29.5 (12.2-55.3)	14.9 (6.2-28.3)	7.1 (4.7-11.9)	7.7 (4.9-16.8)	n.s.
血清K値, mmol/L	3.4 (2.9-3.6)	4.4 (4.2-4.7)	3.9 (3.7-4.0)	4.3 (4.1-4.5)	<0.001
血清Ca値, mg/dL	9.0 (8.8-9.2)	9.6 (9.3-9.8)	9.1 (8.9-9.4)	9.4 (9.3-9.7)	<0.001
FECa, %	1.51 (1.20-1.77)	0.47 (0.24-0.74)	1.27 (1.02-1.57)	0.77 (0.52-1.15)	<0.001
血清P値, mg/dL	3.2 (3.0-3.6)	3.6 (3.1-4.0)	3.4 (3.2-3.9)	3.5 (3.2-3.8)	n.s.
FEP, %	12.5 (10.3-16.7)	11.2 (8.3-14.8)	12.7 (10.7-14.8)	10.1 (7.0-13.2)	<0.001
副甲状腺ホルモン, pg/mL	73.2 (57.5-96.0)	47.5 (33.0-58.8)	55.0 (45.0-69.0)	49.0 (36.0-62.0)	<0.001

DDD, defined daily dose; ARC, active renin concentration; PAC, plasma aldosterone concentration; ARR, aldosterone to renin (ARC) ratio; eGFR, estimated glomerular filtration rate; Cr, creatinine; Alb, albumin; FE, fractional excretion.

## 考 察

本研究では、PA群では非PA群に比較して血清Na値が高く、血清K値が低いことが確認され、アルドステロン過剰による遠位尿細管でのNa再吸収促進とK排泄増加を反映していた。血清Ca・P値は非PA群と差がなかったが、PA群では尿中Ca排泄とiPTHが共に上昇していたことから、PTH上昇は尿中Ca排泄亢進に対する代償的反応と考えられた。血圧は両群で同程度に管理されており、これらの変化は血圧に依存していなかった。

病型別解析では、UPAではBPAに比してPACおよびARRが顕著に高く、K補充をより多く必要としながら血清K低値と尿中K排泄高値があり、疾患活動性がより強いことが示された。一般的にUPAはアルドステロン産生腺腫が原因であり、BPAより重症であることが多いことに合致した。Ca動態については、血清Ca値は両病型間で同等であったが、尿中Ca排泄増加およびそれに伴うiPTH上昇はUPAでより顕著であり、UPAがより重症であることと合致する所見であった。

両群・両治療法で治療後には血清Ca上昇・尿中Ca減少を示したが、副腎摘出術の方がMRAよりCa動態を強く是正しており、交絡因子を除外できる同一症例内での比較においても、手術治療による追加の改善が得られていた。3点比較の解析は症例数が限られてはいるが、MRAがUPAにおけるCa動態異常を部分的にしか是正せず、副腎摘出術よりも効果が劣ることが示唆された。

## 要 約

本研究では、既報と比較してこれまでで最大規模のコホートを用いて、AVSおよび手術によって確定診断されたUPAおよびBPA患者における治療前後のCa関連指標を評価した。その結果、PAと尿中Ca排泄量増加・代償的なPTH上昇との関連を確認し、副腎摘出術またはMRAの特異的治療による是正を実証した。加えて、本研究はUPAに対するMRAと副腎摘出術の効果を直接比較した初めての研究であり、手術のMRAに対する優位性をCa動態の点で明らかにした。PAによる心血管リスクの低減には手術が勝ることが既に示されているが<sup>(2)</sup>、同様にCa動態の観点からも、副腎摘出術はUPAに対する最適な治療法であると考えられた。これらの解析結果はPA治療・管理に関する重要な知見となり、PA治療戦略決定時の重要な根拠の1つとなると期待される。

## 文 献

1. Wang, A., Wang, Y., Liu, H., Hu, X., Li, J., Xu, H., Nie, Z., Zhang, L., & Lyu, Z. Bone and mineral metabolism in patients with primary aldosteronism: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 13(October), 1027841, 2022.
2. Samnani, S., Cenzer, I., Kline, G. A., Lee, S. J., Hundemer, G. L., McClurg, C., Pasioka, J. L., Boscardin,

W. J., Ronksley, P. E., & Leung, A. A. Time to Benefit of Surgery vs Targeted Medical Therapy for Patients with Primary Aldosteronism: A Meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 109(3), e1280–e1289, 2024.