



TITLE:

Prevalence of Cardiovascular Disease and Its Risk Factors in Primary Aldosteronism: A Multicenter Study in Japan(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Ohno, Youichi

CITATION:

Ohno, Youichi. Prevalence of Cardiovascular Disease and Its Risk Factors in Primary Aldosteronism: A Multicenter Study in Japan. 京都大学, 2019, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2019-03-25

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k21677>

RIGHT:

京都大学	博士 (医学)	氏名	大野 洋一
論文題目	Prevalence of Cardiovascular Disease and Its Risk Factors in Primary Aldosteronism: A Multicenter Study in Japan (わが国の原発性アルドステロン症患者の心血管イベント有病率と発症に関わる因子)		
(論文内容の要旨) 原発性アルドステロン症 (PA) は、副腎からのアルドステロンの自律的産生により高血圧、低 K 血症を来す疾患で、血漿アルドステロン濃度 (PAC) の上昇と、血漿レニン活性 (PRA) の低下を特徴とし、全高血圧患者の約 5% を占めると言われている。海外の報告では、PA 患者は本態性高血圧 (EHT) 患者と比べ、心血管合併症 (CVD) が多いとされている。また、ラットを用いた実験においても、高塩分食下でアルドステロンを投与すると心筋梗塞や脳卒中を高頻度に発症するが、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬を投与すると、血圧に差がなくても心筋梗塞や脳卒中の発症が減少することが報告されている。 このように、PA は CVD を引き起こす疾患として重要である。しかしこれまでわが国の PA 患者における CVD 有病率とその発症に関連する因子を探索する大規模な臨床研究はなかった。そこで、全国 29 施設共同で構築した PA 患者データベース (JPAS) を用いて、PA 患者の CVD 有病率とその発症に関わる因子の検討を行った。 本研究は PA 診断時の患者データを解析した後ろ向き研究である。平均年齢 53.2 歳で平均血圧 141.4/86.5mmHg にコントロールされた 2582 例の PA 患者において、CVD (虚血性心疾患、脳卒中、心不全) は 9.4%、脳卒中は 7.4% (脳梗塞は 4.6%)、虚血性心疾患は 2.1% (心筋梗塞は 0.9%)、心不全は 0.6%、心房細動は 2.8% に認められた。次に、年齢、性別、血圧をマッチングさせた一般住民コホート内の高血圧 (HT) 患者 1263 例、病院受診中の EHT 患者 236 例と比較したところ、CVD 有病率は PA 群 11% vs HT 群 4.4%、PA 群 11% vs EHT 群 3.4% といずれも PA 群で有意 (P<0.001) に高かった。このように、PA 患者は EHT 患者と比べ、年齢や血圧とは無関係に CVD の発症リスクが高いと考えられた。 次に PA 患者を CVD の有無で二群に分け、年齢、性別、高血圧罹患期間、糖尿病や脂質異常症の有無といった患者背景に加え、PAC、血清 K 濃度、局在診断 (片側性病変あるいは両側性病変) といった PA に関連するパラメータに関して比較を行った。CVD 有り群は無し群と比べ、高齢で、男性が多く、喫煙者も多く、高血圧罹病期間が長く、糖尿病や脂質異常症の割合も多かったが、ロジスティック回帰分析にてこれら背景因子を調整しても、片側性病変、低 K 血症は有意に CVD のオッズ比を上昇させた。一方、PAC そのものは CVD の有無と有意に線形相関しなかったが、ROC 曲線で最適のカットオフ値と規定された 125 pg/ml で 2 値変数に設定したところ、PAC \geq 125 pg/ml では PAC <125 pg/ml と比較し、有意に CVD のオッズ比を上昇させた。			

これまで PA のスクリーニングに PAC と PRA の比が用いられてきたが、PRA 低値により比が大きくなり、偽陽性となる例も多かった。その為、PAC の絶対値を組み合わせることも推奨されているが、具体的な PAC の値に関して根拠がなかった。今回の研究により、PAC 125 pg/ml は CVD 予後を考えた場合、PA 診断の一つのカットオフ値の基準となり得る可能性が示唆された。また、低 K 血症、片側性病型、PAC \geq 125 pg/ml は PA における CVD オッズ比を上昇させたことから、CVD 発症リスクを増加させる因子と考えられ、このような症例では積極的に PA 特異的な治療を行う必要があると考えられた。

(論文審査の結果の要旨)

本研究では日本の多施設共同で構築した原発性アルドステロン症 (PA) 患者データベース (JPAS) を用いて、2582 例の PA における心血管合併症 (CVD: 虚血性心疾患、脳卒中、心不全)、心房細動の有病率を検討したところ、CVD は 9.4%、脳卒中は 7.4%、虚血性心疾患は 2.1%、心不全は 0.6%、心房細動は 2.8% であった。また、通院中の本態性高血圧患者 (EHT)、及び一般住民内の高血圧患者 (HT) と年齢、性別、血圧でマッチさせた CVD 有病率は、PA 群 11% vs HT 群 4.4%、PA 群 11% vs EHT 群 3.4% と PA 群で有意 (P<0.001) に高かった。

次に PA 患者を CVD の有無を目的変数としてロジスティック回帰分析を行った。年齢、性別などの既知の CVD リスク因子を補正しても、低 K 血症、片側性病型は有意に CVD オッズ比を上昇させた。血漿アルドステロン濃度 (PAC) は CVD の有無と有意な線形相関は示さなかったが、ROC 曲線で求めた最適のカットオフ値 125 pg/ml で二値変数に分けると、PAC \geq 125 pg/ml では有意に CVD オッズ比が高かった。

以上の研究は、日本の PA 患者の CVD 有病率とその発症に関わる因子の解明に貢献し、原発性アルドステロン症への適切な診断と治療に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (課程博士) 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、平成 31 年 3 月 4 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。