



Title	Primary aldosteronism patients with previous cardiovascular and cerebrovascular events have high aldosterone responsiveness to ACTH stimulation
Author(s)	中野, 依莉子
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/101502
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	中野 依莉子
論文題名 Title	Primary aldosteronism patients with previous cardiovascular and cerebrovascular events have high aldosterone responsiveness to ACTH stimulation (脳心血管イベント歴を持つ原発性アルドステロン症患者は副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 刺激に対する高いアルドステロン反応性を有する)
<p>論文内容の要旨</p> <p>〔目 的(Purpose)〕</p> <p>原発性アルドステロン症(PA)は、アルドステロンの自律的な過剰分泌により高血圧を来す疾患である。PAは、本態性高血圧症と比較して、脳心血管イベント(CCV)のリスク増加と関連しており、PA患者では、高アルドステロン血症、低カリウム血症、片側サブタイプ(アルドステロン産生腺腫[APA])がCCVイベント危険因子として報告されている。PAでは自律的なアルドステロン分泌に加え、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 受容体であるメラノコルチン2受容体(MC2R)の過剰発現により、ACTHもアルドステロン分泌を刺激する。これに一致して、ACTHの概日リズムに沿ったアルドステロン日内変動も報告されている。しかし、ACTH刺激に対するアルドステロン反応性が高いPA患者のCCVイベントを含む臨床の特徴は不明である。本研究は、ACTH刺激によるアルドステロン反応性が高いPA患者のCCVイベント有病率を調査することを目的とした。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>2006年1月から2019年3月までに副腎静脈サンプリング(AVS)を行ったPA患者1302例を対象とした。ACTH刺激に対するアルドステロン反応性は、AVSにおけるACTH負荷前後の下大静脈のPAC(血中アルドステロン濃度)倍率(ACTH負荷後PAC/負荷前PAC)、ACTH負荷前後のPAC差(ΔPAC)とACTH負荷後PACを用いて評価した。CCVイベント(心筋梗塞、心不全、脳梗塞、脳出血)の既往があるPAと既往がないPAの臨床背景について検討した。また、以前の報告に基づいて、PAC倍率が1.5倍を超えた場合にACTHに対する陽性反応(ACTH responder)と定義し、PAC倍率1.5倍以上(responder群)、1.5倍未満(nonresponder群)の2群で臨床の特徴とCCVイベントを比較検討した。ロジスティック回帰分析によりACTHに対するアルドステロン反応性とCCVイベントの関連性について解析した。</p> <p>CCVイベント有群は無群と比較し、男性、糖尿病・脂質異常症患者、喫煙者の割合が多く、高齢で、高血圧期間が長かった。またeGFRが低く、PAC倍率、ΔPACは高値であった。K、PAC、PRA、ARR、負荷後PAC、病型は有意差がなかった。</p> <p>ACTH responder群は、nonresponder群と比較して、男性、喫煙者、飲酒者の割合が有意に低かった(男性:43.3% vs 66.6%, $p<0.01$; 喫煙者: 36.1% vs 42.9%, $p<0.05$; 飲酒者:52.6 vs 61.6%, $p<0.01$)。一方、年齢、BMI、糖尿病・脂質異常症患者の割合に有意差はなかった。高血圧に関しては、高血圧期間、降圧薬数、血圧に有意差はなかった。さらに、responder群は、nonresponder群よりもCrが低く、eGFRが高かった (Cr: 0.69[0.58-0.82] vs 0.76[0.63-0.90]mg/dL, $p<0.01$; eGFR:78.9[68.1-91.6] vs 75.3[64.9-89.3]mL/min/1.73m², $p<0.05$)。PAC基礎値、アルドステロン・レニン比(ARR)、および APA 患者の割合は、responder群ではnonresponder群よりも低かった(PAC基礎値: 178[128-267] vs 211[137-322]ng/dL, $p<0.01$; ARR: 503[310-955] vs 601[318-1441], $p<0.01$; APA: 23.2% vs 35.3%, $p<0.01$)が、PRA には有意差はなかった。血清カリウム濃度は2群間で差はなかったが、カリウム補充を受けた患者の割合は、responder群はnonresponder群よりも低かった(20.8% vs 33.4%, $p<0.01$)。 ΔPAC、ACTH負荷後PACは、responder群の方がnonresponder群よりも大きかった(ΔPAC: 164[110-254] vs 57[33-94]ng/dL, $p<0.01$; ACTH負荷後PAC: 293[213-428] vs 277[168-499]ng/dL, $p<0.05$)。一方で、CCVイベントの発症率は2群間で有意差はなかった。</p> <p>ロジスティック回帰分析により、古典的CCVイベントの危険因子(年齢、性別、糖尿病、脂質異常症、喫煙、eGFR)、PAC基礎値、高血圧罹病期間の調整後、ΔPACはCCVイベントの独立したリスク因子であった(ΔPAC:odds ratio [OR], 2.344; 95% confidence interval [CI], 1.149-4.780; PAC倍率: odds ratio [OR], 2.896; 95% 信頼区間 [CI], 0.989-8.482; ACTH負荷後PAC: OR, 2.098; 95% CI, 0.694-6.339)。</p> <p>〔総 括(Conclusion)〕</p> <p>PAのACTH刺激に対するアルドステロン反応性はCCVイベントと関連し、CCVイベントリスクの予測に有用である。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 中野 依莉子				
論文審査担当者	(職)	氏 名		
	主 査	大阪大学教授	下村 伸一郎	署名
	副 査	大阪大学教授	野々村 祝夫	署名
	副 査	大阪大学教授	坂田 泰史	署名

論文審査の結果の要旨

本論文は、副腎静脈サンプリング時の副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 刺激へのアルドステロン反応性を用いて、ACTH 刺激によるアルドステロン反応性が高い原発性アルドステロン症患者 (PA) の脳心血管イベント有病率を調査することを目的とした研究である。脳心血管イベント歴のあるPAはACTH刺激による高いアルドステロン反応性を有し、多変量解析の結果、PAのACTH刺激に対するアルドステロン反応性は脳心血管イベントと関連することが明らかになった。PAは高血圧の原因の5～10%を占め、内分泌性高血圧の中でも頻度が高い疾患であるが、リスクの高いPAを層別化することで、適切な手術適応や薬剤の選択、血圧コントロールの個別化医療に応用できる可能性を示唆している。本研究は術前検査として行われてきた副腎静脈サンプリングにおける薬剤反応性から、PAの脳心血管イベントのリスクを予測する重要な研究であり、PAの診療に大きく貢献するものと考えられる。

以上のことから、本論文は博士論文としての水準を十分に満たしており、学位に値するものを認める。