

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	病態制御科学領域内分泌代謝内科学教育研究分野 氏名 対馬 悠子
<p>(論文題目)</p> <p>Post-Saline Infusion Plasma Aldosterone Concentrations are Well Correlated with the Lateralized Ratio of Adrenal Venous Sampling in Patients of Primary Aldosteronism</p> <p>(原発性アルドステロン症患者において生理食塩水負荷試験後のアルドステロン濃度は副腎静脈血サンプリングでの LR(lateralized ratio : アルドステロン濃度/コルチゾール比の優位側/劣位測比)とよく相関する。)</p>	
<p>(内容の要旨 : 和文で 2,000 字程度)</p> <p>目的 :</p> <p>副腎静脈血サンプリング(AVS)は原発性アルドステロン症(PA)において片側性か両側性かを鑑別するのに有用な検査であり、LR(lateralized ratio : アルドステロン濃度/コルチゾール比の優位側/劣位測比)をもとに判断することを米国や日本では推奨している。しかしながら AVS は侵襲的で高額な検査であり、手技の難易度から熟練の放射線科医を必要とするため、より簡便な診断方法が望まれる。この研究の目的は生理食塩水負荷試験(SIT)後の血漿アルドステロン濃度 (PAC)と AVS の LR との関係を求めることにより、SIT 後 PAC から手術適応のない両側性病変を予測できないか調べることである。</p> <p>デザイン : 後ろ向き研究</p> <p>対象と方法 :</p> <p>2008 年～2016 年の間に基礎値の ARR(血漿アルドステロン濃度/レニン活性比)>20 から PA を疑われ、弘前大学附属病院内分泌内科を受診した 323 人のうち、SIT やカプトプリル負荷試験、立位フロセミド負荷試験等の機能確認検査により PA と診断された患者が 295 人いた。このうち 278 人は AVS を施行し、17 人は AVS を施行しなかった。AVS は 209 人で成功し、69 人で不成功であった。AVS が成功していた中から機能確認検査として SIT を施行していた 126 人を抽出し、検査結果が全て揃っていた 111 人を対象とした。</p> <p>SIT の方法は NaCl 0.9% の生理食塩水 2L を 4 時間かけて点滴後 PAC を測定した。AVS は習熟した放射線科医によって施行され、テトラコサクチド塩酸塩 250μg iv.による ACTH 刺激下で採血された。LR は (優位側の副腎静脈アルドステロン濃度/コルチゾール) / (劣位測の副腎静脈アルドステロン濃度/コルチゾール) で求め、アメリカ内分泌学会の診断基準に沿って LR\geq4 を片側性、LR<4 を両側性と診断した。</p> <p>統計はマン-ホイットニーの検定を用いて片側性と両側性の両群間における有意差を求め、スピアマンの順位相関を用いて LR と各種パラメーターとの相関関係を求めた。多変量解析により LR と相関関係にある検査データを求め、LR を用いて SIT 後 PAC 値の片側性/両側性の診断能力を調べた。</p> <p>結果 :</p> <p>AVS の結果は両側性(LR<4)が 79 名、片側性(LR\geq4)が 32 名であった。両群で年齢 (53.0[46.0-61.0] vs 58.0[46.0-65.0]歳, P=0.153)・性別 (男/女) (27/52 vs 17/15, P=0.065)、身長 (158.8[152.5-166.7] vs 164.8[158.1-168.9]cm, P=0.088)・体重 (63.5[55.1-75.7] vs 67.6[55.9-78.5]kg, P=0.498)・BMI (25.6[22.3-28.6] vs 24.6[22.0-28.1]kg/m², P=0.905) に有意差はみられなかったが、片側性の群では血清カ</p>	

リウム値が有意に低く (3.8[3.6-4.0] vs 3.1[2.5-3.4]mmol/L, $P < 0.0001$)、基礎値の PAC (13.4[10.4-17.8] vs 26.1[18.9-39.8]ng/dl, $P < 0.0001$)・アルドステロン/レニン比 (ARR) (49[33-86] vs 133[71-230], $P < 0.0001$)・SIT 後の PAC (7.9[5.9-9.2] vs 26.2[18.9-39.8]ng/dl, $P < 0.0001$) が有意に高かった。重回帰分析では SIT 後の PAC と血清カリウム値が LR の独立した因子であった。ROC 曲線では SIT 後の PAC9.3 をカットオフとすると感度 76%、特異度 94%の確率で両側性(LR<4)と判断できた(AUC=0.89)。

考察：

本研究によって解明された新知見は、SIT 負荷後の PAC 値が AVS で測定された LR 値と良く相関することである。従って、SIT 負荷後の PAC 値で高 LR 患者と低 LR 患者を鑑別することが可能であることも示され、アメリカ内分泌学会の診断基準に従って、LR < 4 を両側性 PA とし、LR \geq 4 を片側性 PA とした場合、両者を鑑別する診断能力は SIT 負荷後の PAC 値のカットオフ値 9.3 ng/dl で感度 76%、特異度 94%であった。以前にも SIT が両側性と片側性 PA の鑑別や、特発性 PA とアルドステロン産生腫瘍の鑑別に有用であるという報告はなされていたが、いずれも 30 人程度の少人数での研究であり、本研究はより多い人数で SIT の両側性/片側性 PA の鑑別の有用性を示すことに成功した。

今回の知見から、SIT 負荷後の PAC 値 < 9.3 ng/dl の患者は特異度 94%で、片側性 PA を除外できると予想されるため、侵襲的な検査である AVS を回避し、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬による薬物療法を直接的に選択することができる。しかし、AVS を回避した群の 6%の患者は片側性病変を見逃すことになり、片側であれば選択できる手術療法を行う機会を失ってしまう可能性がある。よって SIT 単独だけではなく、血清 K 値や CT などの画像検査結果なども組み合わせることで、新たな両側性/片側性 PA の診断ストラテジーを作ることが可能になると考えられる。

なお本研究の限界としては、後ろ向き研究で想起バイアスが除外できない点、PA 診断が日本の診断基準によっていて外国と異なっている点、AVS が ACTH 負荷を併用する方法を採用しており他の論文と結論が異なっている点、両側性と片側性 PA の鑑別のための LR のカットオフ値について今回は 4 を採用したが、まだ世界的には統一した見解が得られていない点などが挙げられる。

※1 乙の場合、○○領域○○教育研究分野にかえて、所属の○○講座を記入すること。

※2 論文題目が英文の場合は () 内に和訳を付記すること。