



Fast track – JSH2024 FUKUOKA

Antihypertensive effects and changes in extracellular water content by mineralocorticoid receptor antagonists in patients with primary aldosteronism

Naoki Matsuda¹ · Yuichi Yoshida¹ · Naruto Inobe² · Mio Yoshimura² · Miyuki Iwamoto¹ · Satoshi Nagai¹ · Kentaro Sada¹ · Takaaki Noguchi¹ · Chiaki Yonezu¹ · Nao Imaishi¹ · Machiko Morita¹ · Yumi Mori¹ · Shotaro Miyamoto¹ · Yoshinori Ozeki¹ · Mitsuhiro Okamoto¹ · Koro Gotoh³ · Takayuki Masaki⁴ · Hirotaka Shibata¹

Received: 16 August 2024 / Revised: 23 October 2024 / Accepted: 25 October 2024
© The Author(s), under exclusive licence to The Japanese Society of Hypertension 2024

日本語：原発性アルドステロン症患者におけるミネラルコルチコイド受容体拮抗薬の降圧効果と細胞外水分量の変化

【この研究のポイント】

ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(MRA)は原発性アルドステロン症(PA)の治療薬として使用されています。MRA が血圧の改善や電解質バランスの正常化等に寄与することは知られていますが、治療効果についての詳細なデータは限られているため、今回生体電気インピーダンス分析法(BIA)によるデータを用いて解析を行いました。

当科で PA と診断し、MRA を投与した 50 例(両側性 34 例、片側性 16 例)を対象としました。治療前と治療後(MRA 治療 3 か月後または術前)の収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧(DBP)、カリウム(K)、活性型レニン濃度(ARC)、QOL の指標である SF-36 の各項目、BIA データを検討しました。結果は以下の通りです。

- ・MRA により SBP、DBP は有意に低下し、K、ARC、SF-36 の 3 つの項目(Vitality、Social Functioning、Mental Health)は有意に上昇した。また BIA では細胞外水分量(ECW)が有意に低下した。

- ・治療前後の ECW 変化量と各データ変化量の相関の解析では、SBP、DBP、K は相関を認めなかった。ARC の変化量は有意な負の相関を認め、SF-36 の General Health の項目は有意な正の相関を認めた。

- ・MRA による ECW 低下量は 60 歳以上、BMI 25 kg/m² 以上の患者で有意に多かった。

本研究において MRA は血圧と ECW を有意に低下させたが、ECW 低下は降圧作用に関与していない可能性が示唆されました。また、ARC は ECW の高感度な指標であることが明らかになりました。さらに 60 歳以上、BMI 25 kg/m² 以上の患者では ECW がより低下するため、それに伴う QOL 低下に注意する必要があります。

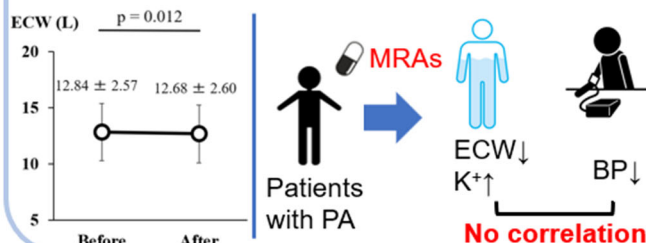
【graphical abstract】

An observational study of 50 patients with PA who underwent BIA before and after MRA treatment.

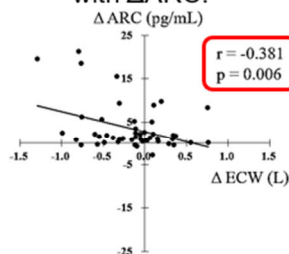
MRAs significantly improved the BP, K⁺, ARC, and QOL levels.



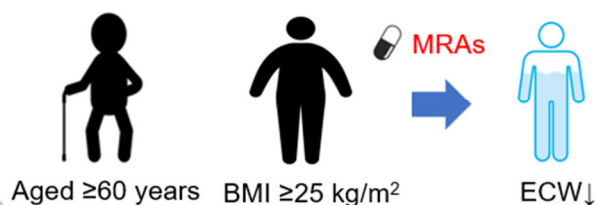
MRAs reduced the ECW volume, but Δ ECW and Δ K⁺ were not significantly correlated with Δ BP.



Δ ECW was inversely correlated with Δ ARC.



The ECW volume reduction by MRAs was higher in elderly and obese patients.



Conclusions

- MRAs reduced the ECW volume and improved the BP, K⁺, ARC, and QOL levels.
- Δ ECW and Δ K⁺ are not associated with the antihypertensive effect of MRAs.
- ARC is a highly sensitive indicator of ECW status.

【松田直樹、感想】

この度、医学生の吉村美音さんと井野邊徳くんが作成したデータベースを基に、PA 患者における MRA の降圧作用と細胞外水分量の関連について、吉田先生と一緒に報告させていただきました。MRA の降圧作用の機序に関する論文は少ないため、今回報告できたことを大変嬉しく思います。初めての論文執筆で右も左も分からない状況でしたが、柴田洋孝教授の手厚いご指導のおかげで無事にアクセプトされました。先生方とのディスカッションを通じて、論文作成の手法や疾患に対する理解を深めることができ、大変勉強になりました。今後は大学院生としての研究成果を積み重ね、論文発表に繋がられるよう努力して参ります。最後に、論文化までご指導を頂きました柴田教授、データ収集等でご協力頂きました吉村さん、井野邊くんに関心より感謝申し上げます。

HIRO'S EYE

内分泌糖尿病内科・医員 松田直樹先生

内分泌糖尿病内科・講師 吉田雄一先生

医学科 3 年生 吉村美音さん

医学科 4 年生 井野邊徳人君



松田先生、吉田先生、吉村さん、井野邊君、おめでとう！ この仕事は、原発性アルドステロン症患者さんは肥満の合併が多く、薬物治療(MR 拮抗薬)が選択された原発性アルドステロン症患者さんの治療前後で体組成を調べてみた臨床研究です。当初は体脂肪量の変化があることを期待していましたが、結果は当初の我々の予想に反したもので、細胞外水分量が減少していました。この結果自体は MR 拮抗薬が「カリウム保持性利尿薬」という分類もされていることからさほど驚く結果ではありません。腎臓の皮質集合管に発現する MR を阻害すると、血中 K 濃度の上昇や尿中 Na 排泄亢進、すなわち細胞外水分量の減少が予想されます。しかし、MR 拮抗薬による血圧の低下度と細胞外水分量の減少や血中カリウム濃度の上昇とは有意な相関を認めませんでした。この結果より、MR 拮抗薬は腎臓の MR を阻害はしているものの、降圧作用は腎臓以外の心血管の MR を阻害することが主な機序として推定されました。すなわち、「MR 拮抗薬は単なる利尿薬ではない」ことが示されたわけです。先入観にとらわれずに、臨床データを丹念に統計解析することで導きだされた新しい知見です。

これらの成果は、医学科学生 of 吉村美音さん、井野邊徳人君をはじめ指導にあたった松田直樹先生、吉田雄一先生の総合力の結果で私自身も興味深い結果と一緒にのめり込んで議論しました。第46回日本高血圧学会総会に合わせて発行される Hypertension Research 誌の Fast Track として学会発表当日に PubMed に掲載されました。

医学科の学生さんと一緒に成し遂げられたことも素晴らしいし、先入観にとらわれずにデータ解析をした結果、思いも寄らない新しい知見を得たこと、これは臨床研究の醍醐味です。また、この数年間にわたり研究室配属で行った臨床研究を次々に英文論文につなげている吉田講師、肥満症と高血圧発症の関連の基礎研究と並行して、高血圧の臨床研究もなしとげた松田先生の尽力にも感謝します。

(柴田洋孝)